

Abteilung und Poliklinik für Radiologie

Leiter: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Klinikum Rechts der Isar

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Markus Schwaiger

Axiale Distraction des Sprunggelenkes zur verbesserten qualitativen und quantitativen
Beurteilbarkeit des Gelenkknorpels in der MR-Bildgebung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Technischen Universität München

Vorgelegt von

Alexander Mann

aus Grünwald

16.11.2017

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie

**Axiale Distraction des Sprunggelenkes zur verbesserten qualitativen und quantitativen
Beurteilbarkeit des Gelenkknorpels in der MR-Bildgebung**

Alexander Bernd Mann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Jan St. Krischke
2. Prof. Dr. Andreas B. Imhoff

Die Dissertation wurde am 16.11.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 04.07.2018 angenommen.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Jan S. Kirschke

2. Berichterstatter:

Mitberichtersteller:

Betreuung durch die promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Pia M. Jungmann

Dekan: Prof. Dr. Peter Henningsen

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 2 | Tabellenverzeichnis | 8 |
| 3 | Abbildungsverzeichnis | 9 |
| 4 | Einleitung | 10 |
| 5 | Anatomie und Pathologie | 15 |
| 5.1 | Anatomie des Oberen Sprunggelenks | 15 |
| 5.2 | Knorpelgewebe | 17 |
| 5.2.1 | Entwicklung und Mikroanatomie | 17 |
| 5.2.2 | Faserknorpel..... | 18 |
| 5.2.3 | Hyaliner Knorpel | 19 |
| 5.2.4 | Ernährung des Gelenkknorpels - Synovia (Gelenkflüssigkeit)..... | 21 |
| 5.2.5 | Regeneration | 22 |
| 5.2.6 | Degeneration..... | 23 |
| 5.3 | Ursachen (osteocondraler) Läsionen am OSG | 24 |
| 5.3.1 | Traumatische Knorpelverletzungen..... | 24 |
| 5.3.2 | Osteochondrosis dissecans..... | 26 |
| 5.3.3 | Arthrose | 28 |
| 5.3.4 | Impingement des OSG..... | 31 |
| 6 | Therapeutische Ansätze bei Knorpeldefekten | 32 |
| 6.1 | Operative Verfahren der Knorpelersatztherapie | 33 |
| 6.1.1 | Anbohrung | 35 |
| 6.1.2 | Mikrofrakturierung | 35 |
| 6.1.3 | OATS (Osteoarticular Transfer System) | 35 |
| 6.1.4 | ACT/MACT(Matrix-Induced autologous Chondrocyte Implantation) | 35 |
| 6.1.5 | AMIC: Autologe Matrixinduzierte Chondrogenese | 36 |
| 7 | Magnetresonanztomographie | 37 |
| 7.1 | Aufbau eines Magnet-Resonanz-Tomographen (MRT) | 37 |
| 7.2 | Physikalische Grundlagen | 38 |
| 7.3 | Bildkontrast | 47 |
| 7.4 | Sequenztypen | 49 |
| 7.4.1 | Fettsättigung..... | 49 |
| 7.4.2 | Steady State Free Precision Sequenzen..... | 49 |
| 7.4.3 | Multi Slice Multi Echo Sequenz..... | 50 |
| 7.5 | MRT Bildgebung des Gelenkknorpels | 51 |
| 7.5.1 | Bildgebung des Gelenkknorpels am OSG | 51 |
| 7.6 | T2-Mapping | 53 |
| 7.7 | Artefakte | 55 |
| 7.8 | Risiken | 57 |
| 8 | Material und Methoden | 58 |
| 8.1 | Studienform und Durchführung | 58 |
| 8.2 | Patientenkollektiv der Studie | 58 |
| 8.3 | MR Bildgebung | 59 |
| 8.3.1 | MRT-Protokoll..... | 61 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 8.4 | Radiologisches-Scoring | 67 |
| 8.4.1 | Semi-quantitative Morphologische MR-Bild-Analyse | 67 |
| 8.4.1.1 | Globale Bildqualität | 67 |
| 8.4.1.2 | Gelenkspaltweite | 68 |
| 8.4.1.3 | Abgrenzbarkeit des Gelenkknorpels | 69 |
| 8.4.1.4 | Semiquantitativer Auswertungsbogen | 70 |
| 8.4.2 | Quantitative MR-Bildanalyse | 72 |
| 8.4.2.1 | Segmentation der T2-gewichteten Bilder | 72 |
| 8.4.2.2 | T2-Mapping: | 73 |
| 8.5 | Reproduzierbarkeitsmessungen | 75 |
| 8.6 | Statistische Analyse | 76 |
| 9 | Ergebnisse | 78 |
| 9.1 | Patientenkollektiv | 78 |
| 9.2 | Semiquantitative morphologische Analyse | 79 |
| 9.2.1 | Gelenkspalt Weite | 79 |
| 9.2.2 | Globale Bildqualität | 81 |
| 9.2.3 | Bewegungsartefakte | 82 |
| 9.2.4 | Abgrenzung der Kompartimente | 84 |
| 9.2.4.1 | Abgrenzbarkeit der Knorpeloberflächen | 85 |
| 9.2.4.2 | Beurteilung der Knorpelmatrix | 88 |
| 9.2.4.3 | Beurteilung des subchondralen Knochens | 89 |
| 9.2.5 | Morphologisches Beispiel, Bildgebung eines Probanden | 91 |
| 9.3 | Quantitative Analysen | 92 |
| 9.3.1 | Quantitative Knorpel Analyse | 92 |
| 9.4 | Reproduzierbarkeitsmessungen | 97 |
| 10 | Diskussion | 99 |
| 11 | Zusammenfassung | 106 |
| 12 | Literaturverzeichnis | 108 |
| 13 | Anhang | 115 |
| 14 | Danksagungen | 120 |

1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| 3D | dreidimensional |
| Abb. | Abbildung |
| ACT | Autologe Chondrozytentransplantation |
| Art./Artt. | Artikulation/en |
| BLOKS | Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| cm | Zentimeter |
| Cor | Koronar |
| DESS | driven equilibrium in the steady state |
| dGEMERIC | delayed Gadolinium-Enhanced MRI of Cartilage |
| Dr. | Doktor (akademischer Grad) |
| DRIVE | Driven equilibrium pulse |
| et al. | et altera |
| F/E | Flexion/Extension |
| FOV | Field of view |
| fs | fat saturated/ fettunterdrückt |
| GAG | Glykosaminoglykan |
| ggf. | gegebenenfalls |
| H ⁺ | Wasserstoffproton |
| HF | Herzfrequenz |
| Hz | Hertz |
| kg | Kilogramm |
| kg/m ² | Kilogramm pro Quadratmeter |
| M. | Musculus |
| MHz | Megahertz |
| min | Minute |
| mm | Millimeter |
| MSME | Multi Slice Mult Echo (Sequenz) |
| Mo | Monat |
| MR | Magnetresonanz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |

| | |
|-------|--|
| ms | Millisekunde |
| MT | mediales Tibiaplateau |
| n | Anzahl |
| OATS | Osteochondrales autologes Transplantationssystem |
| o.g. | oben genannt |
| OSG | Oberes Sprunggelenk (Art. talocruralis) |
| PACS | Picture Archiving and Communication System |
| PD | Proton density / Protonendichte |
| ROI | Region of Interest |
| TSE | Turbo Spin Echo |
| SAR | Spezifische Absorptionsrate |
| SE | Spin Echo |
| SEM | Standard Error of the Mean |
| SSFP | Steady State Free Precision (Sequenz) |
| Prof. | Professor (akademischer Grad) |
| ROI | Region of interest |
| SD | Standardabweichung |
| sog. | sogenannt |
| T | Tesla |
| T2w | T2 gewichtet |
| TE | Echo time / Echozeit |
| ™ | Trademark |
| TR | Repetition time / Repetitionszeit |
| TU | Technische Universität |
| USG | Unteres Sprunggelenk (Artt. subtalaris et talocalcaneonavicularis) |
| v.a. | vor allem |
| VAS | Visuelle Analogskala des Schmerzes |
| vs. | versus |
| Wo | Woche |
| WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index |
| WORMS | Whole-Organ Magnetic Resonance Image Score |
| z.B. | zum Beispiel |

2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht der Knorpeltherapieoptionen des Talus | 34 |
| Tabelle 2: Überblick der Biochemischen MRT Techniken zur Evaluierung des OSG Knorpels | 52 |
| Tabelle 3: Morphologische T1-gewichtete Sequenzen | 61 |
| Tabelle 4: PDfs Sequenz | 62 |
| Tabelle 5: MSME Sequenz für Quantitative Bildgebung..... | 63 |
| Tabelle 6: Steady State Free Precision Sequenz für Quantitative Bildgebung..... | 64 |
| Tabelle 7: SSFP Diffusions-Bildgebung zur quantitativen Knorpelanalyse | 64 |
| Tabelle 8: MRT-Protokoll | 65 |
| Tabelle 9: Auswertungsbogen Semi-Quantitativer Parameter | 70 |
| Tabelle 10: Gelenkspaltweiterung durch Traktion | 79 |
| Tabelle 11: Globale Bildqualität im Vergleich | 81 |
| Tabelle 12: Bewegungsartefakte im Vergleich, 6kg Traktion vs. ohne Traktion | 82 |
| Tabelle 13: Abgrenzbarkeit der Knorpeloberflächen, ein semiquantitativer Vergleich..... | 85 |
| Tabelle 14: Abgrenzbarkeit der Knorpeloberflächen aller koronar gemessenen Kompartimente im Vergleich | 86 |
| Tabelle 15: Abgrenzbarkeit aller Knorpeloberflächen in sagittaler T1-w Bildgebung im Vergleich.... | 86 |
| Tabelle 16: Abgrenzbarkeit aller Knorpeloberflächen in sagittaler PDfs Bildgebung im Vergleich.... | 86 |
| Tabelle 17: Mittelwertsdifferenzen der Knorpelmatrixbildung des tibialen und talaren Knorpels im OSG während Traktion vs. ohne Traktion | 88 |
| Tabelle 18: Cor T1 Bildgebung des subchondralen Knochens | 89 |
| Tabelle 19: Sag PDfs Bildgebung des subchondralen Knochens Talar | 89 |
| Tabelle 20: Sag PDfs Bildgebung des subchondralen Knochens Tibia | 90 |
| Tabelle 21: Sagittale T1 Bildgebung des Subchondralen Knochens am Talus..... | 90 |
| Tabelle 22: Sagittale T1 Bildgebung des Subchondralen Knochens an der Tibia | 90 |
| Tabelle 23: Standardabweichungen der Variationskoeffizienten (in %) gemessener T2-Werte..... | 97 |

3 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Anatomie des OSG..... | 15 |
| Abbildung 2: Grundsätzlicher Aufbau eines Gelenks (Diarthrose) | 19 |
| Abbildung 3 : OSG Röntgen in 2 Ebenen | 29 |
| Abbildung 4: Arthrose des OSG..... | 30 |
| Abbildung 5: Physikalische Grundlagen des MRT | 38 |
| Abbildung 6: Entstehung des transversalen Magnetfelds | 39 |
| Abbildung 7: T1-Kurve (Longitudinale Magnetisierung)..... | 41 |
| Abbildung 8: T2-Kurve (Transversale Magnetisierung)..... | 41 |
| Abbildung 9: Entstehung eines Summenvektors (Signal)..... | 42 |
| Abbildung 10: Kontrast bei unterschiedlichen TR-Zeiten | 43 |
| Abbildung 11: T2-Verlauf zweier Gewebe mit unterschiedlichen TE..... | 44 |
| Abbildung 12: Spin-Echo-Sequenz | 45 |
| Abbildung 13: T1 und T2 Bildgebung | 46 |
| Abbildung 14: T1 Wichtung (kurze TE und lange TR) | 46 |

4 Einleitung

Die Arthrose ist der weltweit häufigste Grund für Immobilität.^{1,2} In Anbetracht der Entwicklung der alternden und adipösen Bevölkerungsstruktur ist mit einer weiteren Steigerung der Inzidenz und Prävalenz der Arthrose zu rechnen. Die Integrität des Gelenkknorpels spielt in diesem Zusammenhang eine wesentliche Rolle, denn Knorpeldefekte sind ein wesentlicher Faktor der Arthrose und prädisponieren für eine Progression der degenerativen Veränderungen.

Es konnten mehrere Autopsie Studien zeigen dass in 18% der 76-jährigen eine fortgeschrittene Arthrose des oberen Sprunggelenks gefunden wird.^{3,4} Chondrale und Osteochondrale Läsionen gelten als wichtige Risikofaktoren für die Ausbildung einer Sprunggelenksarthrose.^{4,5}

Die Knorpelqualität und -integrität eines Gelenkes ist durch viele verschiedene Faktoren bedingt. Wesentliche Einflussfaktoren die zu chronischen Belastungsschäden am Gelenkknorpel führen sind Gelenkfehlstellungen, eine insuffiziente Muskelführung oder ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) mit Adipositas und Fehlernährung⁶. Genetik, Bewegung und Ernährungsgewohnheiten spielen eine Rolle in der Knorpelbeschaffenheit eines jeden Individuums.⁶ Traumata können zu posttraumatischer Arthrose führen. Im Bereich des Sprunggelenkes führen insbesondere Supinationstraumata zu einer Abscherverletzung des Gelenkknorpels und konsekutiv häufig zu irreversiblen Schäden.⁷ Supinationstraumata sind die häufigsten Sportverletzungen überhaupt.^{8,9} Es werden chondrale und osteochondrale Läsionen außerdem auch nach Stauchungskontusionen (Sprung aus größerer Höhe) oder in chronisch instabilen Sprunggelenken gefunden.¹⁰ Diese befinden sich vor allem an der medialen Talusschulter.^{4,5,11-14}

Ziel wissenschaftlicher Arbeiten ist es, potentiell gefährdete Patienten früh genug zu identifizieren, so dass ihnen eine frühe, adäquate und nachhaltig präventive Therapie ermöglicht wird.

Mit der fortschreitenden technischen Entwicklung rücken bildgebende Verfahren immer mehr in den Mittelpunkt der Diagnostik. Vor allem die Computer Tomographie (CT) und die Magnet-Resonanz Tomographie (MRT) entwickeln sich rasant, und ermöglichen hier nicht invasive diagnostische Alternativen zu diagnostischen Arthroskopien von Gelenken.¹⁵

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die MRT-Bildgebung des Sprunggelenks zu optimieren. Durch die eng aneinander liegende tibiale und talare Gelenkfläche und die dünne Knorpelschicht am Sprunggelenk ist eine isolierte Betrachtung des Gelenkknorpels dieser beiden Kompartimente auch mittels Schnittbildgebung nur eingeschränkt möglich.^{16,17} Insbesondere für kleinere Läsionen sowie delaminierende Läsionen ist das MRT weiterhin relativ insensitiv.^{16,18}

Eine weitere Option ist sicherlich auch die MR- (z.B. mittels intraartikulärer Injektion Gadolinium-haltiger Kontrastmittel) und CT-Arthrographie (z.B. mittels intraartikulärer Injektion Iod-haltiger Kontrastmittel) eines Gelenks. Schmid MR¹⁹ und Kollegen zeigten bereits 2003 die hohe Sensitivität der Arthrographie zur Detektion von Knorpelschäden. Sie konnten die Sensitivität der CT-Arthrographie mit 92% und die der MR-Arthrographie mit 90% mit dem arthroskopischen Befund als Referenzstandard angeben. Allerdings birgt die intraartikuläre Injektion von Kontrastmitteln, das minimale Risiko einer Infektion²⁰, Schmerzen²¹ und folgend eine reduzierte Mobilität in sich. Obgleich erwähnt werden muss das diese Komplikationen verschwindend gering, mit 1 aus 2000 Probanden, angegeben wird.²⁰ Hinzu kommt natürlich noch die Überwindung der Patienten, sich einer Invasiven Diagnostik zu unterziehen.²²

Ziel ist es eine Technik zu finden die es uns ermöglicht, früh und nicht invasiv, die Knorpelgesundheit der opponierenden Gelenkflächen darzustellen und diese optimaler weise zu quantifizieren und somit objektiv vergleichen zu können.

In den letzten Jahren wurden chirurgische Knorpelersatztherapien entwickelt und optimiert, mit dem Ziel bei vorhandenen osteochondralen Defekten einem Progress zu einer vorzeitigen Arthrose entgegenzuwirken und so den potentiellen Gelenkersatz verhindern zu können. Hauptsächlich werden diese Verfahren am Kniegelenk eingesetzt, haben sich jedoch auch zunehmend für das Sprunggelenk etabliert. Um eine solche Progression verhindern zu können sollte schon so früh wie möglich ein Defekt des Gelenkknorpels erkannt werden. Nur so kann ein optimaler Behandlungserfolg mit den vorhandenen konservativen und operativen therapeutischen Möglichkeiten erzielt werden.^{23,24}

Obwohl Knorpel-Läsionen meist anhand von MRT Bildern diagnostiziert werden, ist die Sensitivität(60%) und Inter-Observer-Reliabilität (0,63, laut Kappa Statistik) niedrig.¹⁴ Im Gegensatz zum häufig frei einsehbaren, mit Synovialflüssigkeit gefüllten Gelenkspalt am Kniegelenk, stellt sich der Gelenkspalt am OSG meist nicht dar; die tibiale und die talare

Gelenkfläche haben meist direkten Kontakt zueinander.¹⁷ Somit ist eine Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche ohne Anfertigung einer MR- oder CT-Arthrographie nur eingeschränkt möglich. Zudem ist der Knorpel im Bereich des Sprunggelenks wesentlich dünner als im Bereich des Kniegelenks. Er misst im Mittel am Knie 3-4mm (Ricklin/Rüttmann/Del Buno (1980)) und im OSG im Mittel 1-2,5mm²⁵. Entsprechend ist die Detektion von Knorpelläsionen eingeschränkt und wird für native 3T-MR-Untersuchungen für Grad III und IV Knorpelläsionen (nach Outerbridge) am Talus mit einer Sensitivität von etwa 71%, einem positiven prädiktiven Wert von 0,37 und einem negativen prädiktiven Wert von 0,92 beschrieben.^{26,27} Häufig wird zur weiteren Diagnostik entweder eine CT Arthrographie, oder je nach Verdachtsdiagnose, eine Sprunggelenksarthroskopie durchgeführt.

In den letzten Jahren wurden quantitative MR-Bildgebungs-Verfahren entwickelt, welche mit der Histologie und der Degeneration der Knorpelmatrix im Rahmen einer frühen Arthrose korrelieren.^{28,29} Sie werden auch als nicht-invasive Biomarker bezeichnet. Unter diesen Biomarkern, haben sich T2 Relaxationszeit-Messungen als hilfreich erwiesen, um eine Kollagen-Destruktion und vermehrten Wassergehalt des Knorpels zu detektieren^{30 28,31}

Die Verfahren haben sich bereits am Knie etabliert.^{32,33} Entsprechend wurden die T2-Mappingzeiten bereits in mehreren Publikationen genutzt um quantitative Informationen über Knorpelmorphologien zu gewinnen.³¹

Die fehlende Abgrenzbarkeit der Gelenkoberfläche des OSG erschwert jedoch eine separate Evaluation der talaren und tibialen Knorpel im Rahmen einer quantitativen MR-Bildgebung. Erst wenige Studien wurden am Sprunggelenk mit T2-Relaxationszeit-Messungen Sequenzen durchgeführt. Es wurde jedoch bereits eine signifikante Korrelation zwischen osteochondralen Läsionen und T2-Relaxationszeiten gefunden.³⁴⁻³⁷ Langfristiges Ziel der quantitativen Knorpelbildgebung ist es ein standardisiertes Vorgehen bei der Erhebung dieser quantitativen T2-Werte zu etablieren um vergleichbare Messwerte zu erlangen, denn abhängig der Protokolle des genutzten MRTs und dessen Feldstärke werden die unterschiedlichsten T2-Ergebnisse erlangt.³⁸ Entsprechend wichtig ist es die quantitativen Knorpel-Bildgebungstechniken weiter zu optimieren und zu standardisieren um eine verlässliche und vergleichbare Aussage über die quantitative Knorpelqualität am OSG zu ermöglichen.

Neben den MSME T2 Relaxationszeit-Messungen stellt die Ultra-Fast-Steady-State-Free-Precession (SSFP) Technik eine alternative T2 Relaxationszeit-Messung dar.³⁹ SSFP T2-mapping des Gelenkknorpels wurde bereits am Knie getestet. Die SSFP Sequenzen können

auch als diffusions-gewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging (DWI)) durchgeführt werden. Eine quantitative SSFP DWI Bildgebung des Knorpels wurde bereits erfolgreich am Kniegelenk und Sprunggelenk getestet.^{40,41} Diese Sequenzen konnten hochauflösende Bilder produzieren, welche die quantitative Beurteilung der Knorpelmatrixdegeneration auch am Sprunggelenk ermöglichen könnten.

Die Distraction von Gelenken zur besseren Darstellung unterschiedlicher Gelenkkompartimente wird für verschiedene Gelenke bereits angewandt.^{42,43}

Für Hüftgelenk und Sprunggelenk ist die Distraction während arthroskopischer Eingriffe, zur besseren Visualisierung der Gelenkoberflächen und zur Ermöglichung einer intraartikulären Therapie, weit verbreitet.^{44,45} Für das Hüftgelenk wird die Beintraktion während der MRT-Bildgebung in einigen Zentren ebenfalls bereits angewendet.⁴⁶⁻⁴⁸ Hier konnte gezeigt werden, dass durch eine Traktion der Hüfte eine bessere Visualisierung früher arthrotischer Veränderungen an den Knorpeln des Femurkopfes und des Acetabulums (K. Nakanishi et al.)⁴⁹ ermöglicht wird und vor allem die opponierenden Knorpelflächen besser visualisiert und evaluiert werden können.

Eine einzige Arbeitsgruppe hat bislang an einer kleinen Fallzahl von Patienten versucht, die axiale Traktion während MRT-Bildgebung des oberen Sprunggelenks anzuwenden.¹⁷ Eine Verbreiterung des Gelenkspaltes des OSGs mittels Traktion (30N) konnte demonstriert werden. Der sonst nicht von dem tibialen zu differenzierende talare Knorpel konnte somit evaluiert werden. MR Bildqualität wie auch CT Bildqualität konnten anhand der Traktion verbessert werden. Quantitative Daten zur morphologischen und quantitativen Knorpel-evaluation wurden jedoch nicht erhoben.

Um nun die Vorteile einer OSG Traktion validieren und quantifizieren zu können, bedarf es quantifizierbarer Parameter die objektiv von unterschiedlichen Radiologen erhoben werden können um einen Interbeobachter und Intra-beobachter Vergleich zu erstellen. Außerdem sollten unterschiedliche MR Sequenzen zur optimalen Darstellung des Gelenkknorpels untersucht werden. Somit war Ziel der vorliegenden Studie, ein klinisch applizierbares MR-kompatibles axiales Traktionsgerät für das Sprunggelenk zu bauen, um im Anschluss zu evaluieren wie die axiale Traktion während der MR-Bildgebung des Sprunggelenkes, die morphologische und quantitative Beurteilbarkeit des Gelenkknorpels beeinflusst.

Die Hypothese war, dass axiale Traktion sowohl eine verbesserte morphologische Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche durch Verbreiterung des Gelenkspaltes ohne den

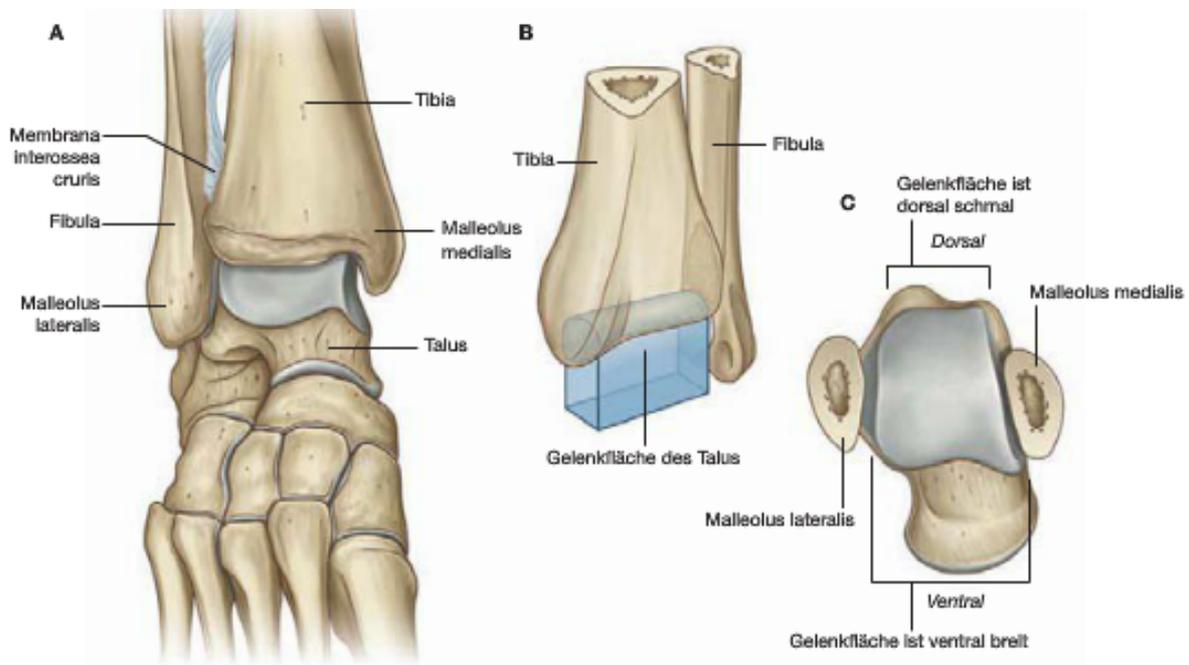
Einsatz von intraartikulärem Kontrastmittel in der MR Bildgebung ermöglicht, als auch die Reproduzierbarkeit von Kompartiment spezifischen quantitativen Knorpel Degradationsparametern in der MR Bildgebung verbessert.

5 Anatomie und Pathologie

5.1 Anatomie des Oberen Sprunggelenks

Das obere Sprunggelenk besteht aus drei Knochen, Tibia, Talus und Fibula, die über Bänder und Muskeln zu einer funktionierenden Einheit zusammengefasst werden. Da das Gelenk zum einen stabil und zum anderen flexibel sein muss, ist es prädisponiert für Verletzungen. Letztendlich ist ein hohes Maß der einen Fähigkeit, zumeist mit dem Verlust der anderen unabdingbar. Das gesamte Gewicht des Körpers wird hier über das Tibio-talare Gelenk auf die drei Fußstrahlen verteilt.

Abbildung 1: Anatomie des OSG



Legende: Abb. 1: Oberes Sprunggelenk A – Ansicht von ventral mit dem Fuß in Plantarflexion, B – Gelenkschema, C – Ansicht von kranial auf den Talus. (Abbildung aus R. Drake AM, W. Vogl. Gray's Anatomie für Studenten 2005) ⁵⁰

Das OSG (Art. talocruralis) ist ein Scharniergelenk, mit einer horizontal verlaufenden Achse, es ermöglicht eine Plantarflexion, sowie Dorsalextension. Proximaler Gelenkkörper ist die durch die distalen Epiphysen von Tibia und Fibula gebildete Malleolengabel. Sie umfasst die Trochlea tali kranial und an den Seiten.

Die Tibia bildet das Rollendach, welches die Last auf die Trochlea tali überträgt. Das Rollendach wird seitlich von den Knöcheln, dem Malleolus medialis der Tibia und dem Malleolus lateralis der Fibula flankiert.

Der distale Gelenkkörper ist die Trochlea tali (Abb.1 C), sie ist ventral breit und dorsal schmal, und hat in der Mitte eine Führungsrinne für die entsprechende Leiste im Rollendach. Diese anatomische Gegebenheit verdeutlicht, warum viele der Supinationstraumata in Plantarflexionsstellung passieren, denn in dieser Position ist das Gelenk nicht optimal geführt. Ein Supinationstrauma führt hier häufig zum abscheren von Knorpel vor allem an der postero-medialen Talusschulter.⁸ Neben den knorpeligen Verletzungen, kann es natürlich auch zu Knöchernen Frakturen kommen.

Funktionell kann das OSG jedoch nicht als isoliertes Gelenk betrachtet werden, denn talar setzen keine Muskeln an. Die Muskelzüge werden erst über distal ansetzende Muskelgruppen über das untere Sprunggelenk auf das OSG weitergeleitet, und ermöglichen auf diese Weise Plantarflexion und Dorsalextension (im OSG) sowie Supination und Pronation (im USG). Entsprechend bilden oberes und unteres Sprunggelenk eine funktionelle Einheit.

Die Gelenke werden über ein ligamentäres Netz an Bändern medial (Lig. deltoideum; mit den tiefen Anteilen pars tibiotalaris anterior/posterior und den oberflächlichen Anteilen Lig. tibioalcanare, und Lig. tibionaviculare) und lateral (Lig. calcaneofibulare, talofibulare anterius/posterius) gestützt. Vor allem in Plantarflexionsstellung haben die medialen und lateralen Kollateralbänder die Funktion den schmalen dorsalen Talus in dem OSG zu stabilisieren. In Dorsalextension wird der Talus zwischen den Malleolen knöchern fixiert, und erhält hierdurch die nötige Stabilität um einem Supinations- oder Pronationstrauma vorzubeugen.

Um eine reibungsarme Bewegung in dem Gelenk zu gewährleisten, liegt ein Knorpelüberzug der Gelenkflächen mit hyalinem Gelenkknorpel vor. Ist dieser Gelenkknorpel geschädigt, besteht das Risiko der Entstehung einer Arthrose, mit degenerativen und inflammatorischen Prozessen.

5.2 Knorpelgewebe

Grundsätzlich unterscheidet man drei verschiedene Arten von Knorpelgewebe beim Erwachsenen: Hyaliner-, Elastischer- und Faserknorpel. Der ubiquitär in Gelenken vorherrschende Knorpel ist der hyaline Knorpel, nur selten, wie im Kiefer- und Sternoclaviculargelenk, handelt es sich auch um Faserknorpel.

5.2.1 Entwicklung und Mikroanatomie

Der Knorpel wird zusammen mit dem Knochen zu den Stützgeweben gezählt. Seine Eigenschaften werden vor allem durch die intrazelluläre Matrix bestimmt. Die Entwicklung des Knorpels geht aus dem Mesenchym (ursprüngliche Fibroblasten) hervor. Es ist ein morphologisch kaum differenziertes Gewebe, das überwiegend mesodermalen Ursprungs ist, aber auch zu Anteilen aus der Neuralleiste stammt.

In der Embryonalentwicklung spielt der hyaline Knorpel eine besonders wichtige Rolle, denn die meisten knöchernen Strukturen des menschlichen Körpers werden primär knorpelig angelegt um später im Verlauf des Wachstums zu verknöchern. Die Knorpelzellen lagern sich in sogenannten Territorien zusammen, welche von der durch die Knorpelzellen produzierten interterritorialen Matrix umgeben werden. Am Rande des Knorpels entsteht das sogenannte Perichondrium (unscharf begrenztes Bindegewebe), das vor allem an der Knorpelknochengrenze zellreich erscheint. Hieraus können sich die Knorpelzellen potentiell in begrenztem Maße ein Leben lang regenerieren.⁵¹

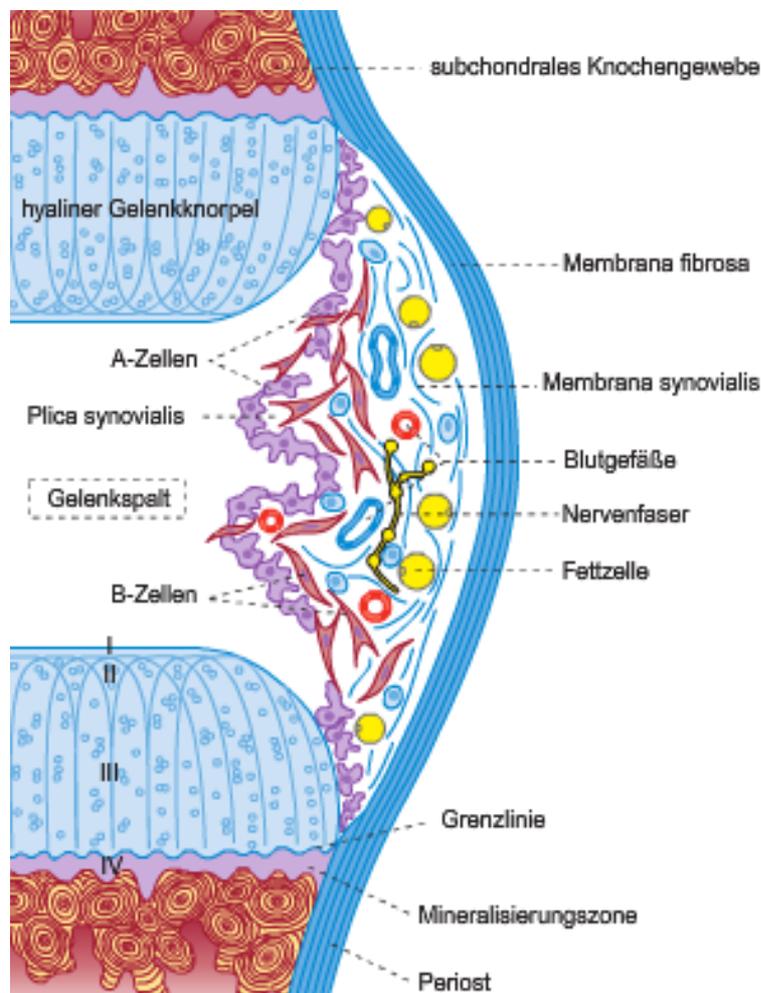
5.2.2 Faserknorpel

Faserknorpel unterscheidet sich zum hyalinen Knorpel vor allem in der Zusammensetzung des Kollagens. Im Faserknorpel herrscht ein hoher Gehalt an Kollagen Typ I. Makroskopisch ist er folglich nicht transparent sondern zeigt eine weiße Farbe. Er kommt meist nicht als homogenes Gewebe vor, sondern geht entsprechend der Lokalisation in straffes Bindegewebe (Ansatz von Sehnen, Menisken) oder hyalinen Knorpel (Discus intervertebralis (Anulus fibrosus), Symphysis pubica, Labrum glenoidale et acetabulare) über. Faserknorpel entsteht in Anpassung an Druck-, Scher-, und Zugbeanspruchung.

Faserknorpel ähnelt straffem Bindegewebe und ist verglichen zu hyalinem Knorpel wasserarm, durch viel Kollagen Typ I faserreich, welches weniger Wasser zwischenlagert als Kollagen Typ II. Entsprechend der geringeren Wasserbindungskapazitäten kann der Faserknorpel keine gleichwertigen Stoßdämpferfunktionen oder auch Gleitfunktionen des hyalinen Knorpels übernehmen. Es entstehen somit leichter Sollbruchstellen in dem Knorpelverbund des Gelenkknorpelregenerats.⁵²

5.2.3 Hyaliner Knorpel

Abbildung 2: Grundsätzlicher Aufbau eines Gelenks (Diarthrose)



Legende: I-IV bezeichnen die Schichten des Gelenkknorpels. Die Mineralisierungszone ist die Verkalkungszone des Gelenkknorpels, sie schützt den Knorpel durch ausgeprägtes Verzahnen beider Schichten, vor Abscherung von dem Knochen.⁵¹ (aus Welsch, Sobotta Lehrbuch Histologie, 4. Auflage 2014 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München)

Zone I: Tangentialzone, von hier geht während des Wachstums, der Nachschub von Knorpelgewebe aus.

Zone II: Übergangszone

Zone III: Radiärzone, die Chondrozyten hier sind reich an RER (raues endoplasmatisches Retikulum, Produktionsstätte des Hyaluronan) und besitzen einen aktiven großen Golgi-Apparat (Produktion aller Glykosaminoglykanen bis auf das Hyaluronan) sowie viel Glykogen. Entsprechend wichtig ist diese Schicht zum Erhalt der Extrazellulären Matrix und somit zur Stabilität des Zellverbands.⁵³ Ist Diese Zone einmal geschädigt ist eine vollständige Regeneration je nach Größe des Defekts besonders erschwert.

Zone IV: Mineralisierungszone wenige, z.T. abgestorbene Chondrozyten, bei Kindern findet hier enchondrales Knochenwachstum statt. Verzahnung zwischen Knochen und Knorpel. Schutz vor Abscheren des Gelenkknorpels.

Die Grenzlinie (Tide mark) ist besonders reich an Calcium, obgleich der Funktion bis dato unbekannt scheint.

Der Hyaline Gelenkknorpel ist der verbreitetste Knorpel im Menschlichen Körper und kommt neben Diarthrosen auch in Atemwegen, Nasenskelett sowie an Ansätzen der Rippen und am Brustbein vor. Die Dicke der jeweiligen Knorpelschicht variiert hierbei je nach Beanspruchung. Im Fingergelenk ist die Knorpeldicke weniger als 1mm, im Hüftgelenk 2-3mm und am oberen Sprunggelenk etwa 1-1,5mm.⁵¹

Der hyaline Gelenkknorpel kennzeichnet sich vor allem durch seinen hohen Proteoglykan- (hauptsächlich Aggrecan) und Hyaluronsäuregehalt aus. Dadurch besitzt der Knorpel eine hohe Wasserbindungskapazität (bis 80%) sowie eine gewisse Festigkeit, und ermöglicht die Übertragung großer Druckkräfte bei minimalem Reibungsverlust.⁵⁴

Die Matrix des hyalinen Knorpels besteht aus 70-90% seines Volumens aus hydratisiertem extrazellulärem Material und ca. 5% aus Knorpelzellen. Die Matrix enthält 80% Wasser und 20% organische Matrixmoleküle. Diese bestehen aus 60% Kollagen (HWZ:~100Tg.), 30% Proteoglykanen (hauptsächlich das stark Wasserbindende Aggrecan) und 5-10% aus verschiedenen Glykoproteinen.^{51,54}

Kollagen des hyalinen Knorpels besteht zu 90% aus Kollagen Typ II. Kollagen Typ II kommt außer im Knorpel noch im Nucleus pulposus der Bandscheiben sowie im Glaskörper des Auges vor. Die restlichen 10% des Kollagens des hyalinen Gelenkknorpels teilen sich größtenteils auf Kollagene des Typs VI, IX, X und XI auf.⁵⁴

Die Ernährung des Knorpelgewebes wird ausschließlich durch Be- und Entlastung und daraus resultierender Diffusion gewährleistet. Hierdurch kann die Synovia in tiefere Knorpelareale diffundieren. Die Gelenkflüssigkeit ist ein Dialysat des Blutes sowie auch Sekretionsprodukt der Synoviozyten, vor allem der fibroblastischen B-Synoviozyten. Die Synovialflüssigkeit enthält vor allem Proteine, Hyaluronan, Glukose und Wasser. Sie hat neben Schmier- auch noch Stoßdämpferfunktion. Daher ist die Qualität des bradytrophen Knorpels neben genetischen Faktoren, potentiell immer auch von Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten abhängig⁵⁵. So beschrieb Le Clanche 2015 in seinem Review dass es positive Korrelationen zwischen Arthrose und metabolischem Syndrom gibt.⁵⁶ Weiter zeigten Li H. und Kollegen 2016 in Ihrer Fall-Kontroll Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der metabolischen Erkrankungen, Bluthochdruck und den Grad der Arthrose.⁵⁷ Hingegen konnten Gregory und Kollegen den Einfluss der Optimierung der Ernährung über Nahrungsergänzungsmittel auf eine positive Qualität des Knorpels nicht bestätigen.⁵⁸⁻⁶²

5.2.4 Ernährung des Gelenkknorpels - Synovia (Gelenkflüssigkeit)

Der Gelenkknorpel wird hauptsächlich durch Diffusion der Synovia ernährt. Die Gelenkflüssigkeit oder Synovia ist ein sogenanntes Ultrafiltrat des Serums. Sie wird von B-Synoviozyten produziert die wiederum durch fenestrierte Kapillaren versorgt werden. Somit entspricht sie weitgehend der Zusammensetzung eines Dialysats des Bluts. Der Gehalt an Elektrolyten und organischen Verbindungen gleicht weitgehend dem des Blutserums. Die Synovia ist eine klare, leicht gelblich, fadenziehende Flüssigkeit die als Proteohyaluronat (Kollagen Typ II und Hyaluronsäure aber auch Glukose) zum einen für Ernährung unterschiedlicher intraartikulären Strukturen wie vor allem dem Knorpel (v.a. Glukose und Aminosäuren) zuständig ist, aber auch Schmierfunktion und Stoßdämpfung der Gelenke übernimmt. Die Ernährung des Gelenkknorpels wird nur marginal auch über Gefäße des subchondralen Knochens gewährleistet.⁵¹

Eine Veränderung der Zusammensetzung der Synovia kann vor allem durch unterschiedliche Volkskrankheiten wie Diabetes Mellitus (Mikro- und Makroangiopathien) und Bluthochdruck erklärt werden.⁶ Durch Osmolaritätsveränderungen des Blutes und damit einhergehendem Wasserverlust der umliegenden Zellen und Geweben kann es zu Viskositätsveränderungen und schlechterer Diffusion in tieferen Schichten des Knorpels kommen.

5.2.5 Regeneration

Die Regeneration des Gelenkknorpels wird verschieden beurteilt, wobei Genetik, Alter, Komorbiditäten und Belastung/BMI eine Rolle spielen. Obgleich das regenerative Potential des Knorpels verschwindend gering erscheint besitzt der Gelenkknorpel potentiell ein Leben lang teilungsfähige Zellen, die in begrenztem Maße in der Lage sind durch Proliferation und Synthese von Interzellulärsubstanzen, kleine Gewebsdefekte nach Verletzungen der Gelenkknorpel zu heilen.⁶³ Hier spielen intermittierende Belastungen sowie optimaler pH und Ionengehalt der Matrix eine wichtige Rolle.^{6,52,64} Der richtige Zeitpunkt einer erneuten Trainingsintervention muss nach einem solchen Defekt fein abgestimmt sein und scheint im Mittel um 4 Wochen nach entsprechenden Knorpelverletzungen zu sein.⁶⁴ Neben dem Zeitpunkt ist aber natürlich auch die Defektgröße und Tiefe maßgeblich, ob sich dieser Defekt auch wirklich konservativ behandeln lässt.

Größere flächenhafte Defekte von mehreren Millimeter Durchmesser heilen nicht mehr vollständig. Nach tiefen Knorpelverletzungen entsteht der Regeneratknorpel meist aus Faserknorpel, in den meisten Fällen bleibt jedoch ein Defekt.⁵² Entsprechend der geringeren Wasserbindungskapazitäten kann der Faserknorpel keine gleichwertigen Stoßdämpferfunktionen oder auch Gleitfunktionen des hyalinen Knorpels übernehmen. Es entstehen somit leichter Sollbruchstellen in dem Knorpelverbund des Gelenkknorpelregenerats.⁵²

Je nach Größe der Defekte kann es zur Proliferation des Narbengewebes kommen, welches über den Defekt in das Gelenk einwächst, und wiederum zu Funktionsstörungen führen kann.⁵¹

5.2.6 Degeneration

Zu einer Knorpeldegeneration können unterschiedliche Mechanismen führen. Unterbleiben zum Beispiel die intermittierenden Druckbelastung des Gelenkknorpels (bei Bettlägerigkeit oder chronischer Immobilisation durch Schmerzen etc.) setzt allmählich der Abbau des Gelenkknorpels ein, denn der Knorpel wird dann nicht mehr ausreichend durch die nötige Be- und Entlastung und die daraus resultierende Diffusion versorgt.

Chronische Entzündungen durch z.B. Harnsäurekristalle, rheumatoide Arthritis, oder Einblutungen (z.B. Hämophilie A&B) in das Gelenk, können ebenfalls zu einer Gelenkknorpeldestruktion führen. Leukozyten wandern in den Knorpel ein, setzen Proteinase frei, die wiederum den Knorpel irreversibel abbauen können.

Die Knorpeldicke und Belastbarkeit ist stark variabel, und hängt neben genetischen Faktoren und dem Geschlecht natürlich stark von dem betrachteten Gelenk, sowie von der Belastung des Gelenks ab. Es ist bekannt, dass der Knorpel von Sportlern eine größere Dicke aufweist als jener von nicht Sportlern. Frauen haben dünnere Knorpeloberflächen als Männer. Unterernährte Populationen sowie Individuen mit metabolischem Syndrom weisen einen anfälligeren Knorpel auf, indem beispielsweise erhöhte Oxidantien und Glykolisierte Proteine akkumulieren und die Matrix schädigen bzw. zur Exazerbation einer Arthrose führen können.^{6,65}

Weiter können Fehlbelastungen durch sogenannte Druckspitzen, entstanden durch Gelenkfehlstellungen und Traumata, zu Verletzungen der Knorpelschicht. Bei adäquater Größe und Tiefe des Schadens führen diese zur Degeneration des Gelenkknorpels und somit zur Arthrose.

5.3 Ursachen (osteocondraler) Läsionen am OSG

Es gibt viele Pathologien des OSG die primär oder sekundär den Gelenkknorpel schädigen. Neben den Knorpelschäden die durch chronische Belastungen entstehen, gibt es die akut traumatischen und idiopathischen Knorpelschäden.

5.3.1 Traumatische Knorpelverletzungen

Supinationstraumata

Die häufigste Sportverletzung überhaupt ist mit 40% das Supinationstrauma (Holmer/Tiling 1994)¹⁰ des OSG. Neben Bandverletzungen (Lig. talofibulare ant. (90%), lig. calcaneofibulare (66%), Syndesmose (10%)) kann es ebenfalls zu Frakturen (meist Weber A-C Frakturen, Maisonneuve Frakturen, Os naviculare Frakturen, Frakturen der Basis des Os metatarsale V)) oder zu osteochondralen Läsionen, insbesondere der medialen Talusschulter kommen. Die OSG Frakturen zählen mit einer Inzidenz von 184/100.000 zu den häufigsten Verletzungen von Erwachsenen überhaupt.⁶⁶

Zur Diagnostik der knöchernen Beteiligung wurden die „Ottawa ankle rules“ ins Leben gerufen um nach stattgehabten Trauma exzessive Strahlenbelastung zu vermeiden und ohne Bildgebung eine knöcherne Beteiligung auszuschließen. Diese werden jedoch im Alltag der Unfallchirurgie zunehmend verlassen.⁶⁷ Die Strahlendosis eines Röntgen ist hier verglichen mit dem Übersehen einer Fraktur zu vernachlässigen.

Da chondrale Läsionen aufgrund fehlender Innervation des Knorpels häufig klinisch initial unauffällig verlaufen und somit oftmals übersehen werden, ist es sinnvoll bei klinischen Hinweisen oder persistierenden Beschwerden eine genauere Bildgebung nach relevanten Traumata zu veranlassen.⁶⁸ Um die Integrität des Knorpels beurteilen zu können eignet sich primär die CT Arthrographie, die native MRT oder die MR Arthrographie. An Überlastungszonen resultieren häufig Ödeme des subchondralen Knochens, Sklerosezeichen, ossäre Sequester und Zystenbildungen.

Die subchondralen Zysten entstehen durch den intraartikulären Druck der Synovia in den geschwächten Knochen. Diese Zysten werden auch als intraossäre Ganglien bezeichnet.⁶⁹ Selbige Ganglien stellen dann auch Sollbruchstellen der Knorpel-Knochen Grenzen dar und werden häufig spät entdeckt.

Es können eine Vielzahl der Gelenkpathologien häufig aufgrund von mangelhafter Primärdiagnostik erklärt werden. So konnten M. Braunstein und Kollegen⁷⁰ in Ihrer

Veröffentlichung 2016 zeigen, dass die langfristige Zufriedenheit nach stattgehabter operativer Versorgung von Sprunggelenksfrakturen im Mittel eher unbefriedigend waren.⁷¹ Die Kollegen postulierten dass dies häufig aufgrund der nicht adressierten intraartikulären Begleiterkrankungen zustande gekommen sein müsse. Aktuell werden gerade mal 1% der OSG Frakturen arthroskopisch assistiert versorgt. So konnten bei Bi- und Trimalleolären Verletzungen nach 2 Jahren bei bis zu 50% der Betroffenen eine schmerzhaft Arthrofibrose diagnostiziert werden.⁷² Letztendlich wird klar, desto stärker das Trauma desto höher die intraartikulären Begleitverletzungen und desto sinnvoller erscheint eine arthroskopisch assistierte Vorgehensweise, bzw. desto sinnvoller wäre eine Prä-operative MRT/CT Diagnostik um weiteren Knorpelknochenverletzungen simultan optimal operativ adressieren zu können.

Die Kollegen sind sich aber auch hier schon im klaren darüber dass eine ganzheitliche primär Diagnostik vor operativer Versorgung nur mittels MRT möglich ist, jedoch wird die Sensitivität hier wie schon Beschrieben, von Autoren zwischen 95% und 62% angegeben.^{16,73-75} Es wird also auch hier die Notwendigkeit einer standardisierten Bildgebung bei Supinationstraumata gewisser Schwere klar.

Die Verfügbarkeit sowie die Kosten der MR Diagnostik sind immer noch limitierend, wird in Zukunft jedoch die sinnvollste zusätzliche nicht invasive Bildgebung bei diesen häufigen Verletzungsmustern darstellen.

5.3.2 Osteochondrosis dissecans

Die Osteochondrosis Dissecans (OCD) ist ein weiteres Krankheitsbild das zu Knorpeldegenerationen führt. Sie ist eine von 4 Entitäten die als osteochondrale Läsionen am OSG verstanden werden können. Drei weitere Krankheitsbilder die zu ähnlichen Degenerationen der Knorpel am OSG führen können, sind die avaskuläre Nekrose, osteochondrale Frakturen sowie die degenerative Arthrose. Obgleich das Radiologische Bild der OCD bekannt ist, gibt es weiterhin unterschiedliche Meinungen bezüglich der Entstehungsmechanismen. Auch gibt es keinen klaren Consensus wie man selbige Läsionen am besten therapieren sollte.⁷⁶

Eine weit verbreitete Vorstellung bezüglich der Entstehung der OCD sind wiederholte Mikrotraumata des subchondralen Knochens, die wiederum zu einer verminderten Durchblutung des selbigen subchondralen Knochens führen. Es wird auch hier von einer genetischen Prädisposition ausgegangen, die durch rezidivierenden Distorsionen, Bandrupturen und Traumata letztendlich in einer OCD enden kann.⁷⁷ Diese Hypothese wird von der Prävalenz der Lokalisation der meisten Läsionen gestützt. Der Talus ist nach dem Kniegelenk die häufigste Lokalisation einer Osteochondrosis dissecans.^{78,79} Die Osteochondrosis dissecans ist im OSG meist an der medialen Talusschulter gelegen und am Kniegelenk im Bereich des medialen Condylus.^{77,80}

Sie wird in unterschiedliche Stadien eingeteilt, die letztendlich dem Radiologen helfen sollen zwischen stabilen und instabilen Läsionen unterscheiden zu können. Die Osteochondrosis dissecans ICRS Klassifikation wird für eine standardisierte Evaluation genutzt, zeigt jedoch laut Ellermann und Kollegen im Vergleich zur arthroskopischen Diagnostik als den Goldstandard eine Genauigkeit in der Evaluation der Stabilität solcher Läsionen von lediglich 53%.⁸¹

Die Osteochondrosis dissecans tritt während des Wachstums insbesondere am Kniegelenk, am Ellenbogengelenk und am OSG (medial häufiger als Lateral) auf. Prinzipiell kann sie aber in allen Gelenken vorkommen. Die Läsionen werden häufig erst mit progredienten Schmerzen entdeckt. Frühsymptome können rezidivierende Gelenksergüsse oder auch Gelenkblockaden sein.

Röntgenmorphologisch kommt es primär zur Demarkierung eines subchondralen Knochenbereichs mit folgender osteolytisch oder sklerotisch imponierender subchondraler Läsion. Intraoperativ kann der Knorpel anfänglich noch komplett normal erscheinen und

lediglich bei einer Arthroskopie als Trampolineffekt imponieren. Im Verlauf kann der Knorpel dann auch beginnende regressive Veränderungen aufweisen. Mikrofrakturen im Sklerosebereich können schließlich das Fragment auslösen und in freien Gelenkkörpern (sogenannten Gelenkmäusen) resultieren. Diese wiederum sind häufig mit Gelenkblockaden und Schmerzen verbunden. Die Diagnostik der Wahl ist vor allem im Frühstadium das MRA oder auch die CTA.⁸² Im MRA kann vor allem differenziert werden ob die Knorpelschicht noch weiter intakt ist oder auch hier schon ein Defekt entstanden ist. In einer nativen CT-Bildgebung werden diese Defekte nicht unbedingt auffallen. Dies ist vor allem für die folgenden Therapieoptionen relevant, die sich neben klinischem Befund auch an dem radiologischen Befund orientieren.

Die therapeutischen Ansätze bei der Osteochondrosis dissecans sind, wie bei den meisten Verletzungen, vom Alter und der Lokalisation abhängig. Am Kniegelenk lässt sich eine anatomische Heilung oft mittels 3 monatigem Brace in Beugstellung erreichen, wobei die Voraussetzung hierfür ein stabiles Dissekat ist. Mithilfe der Schnittbildgebung kann die Wahrscheinlichkeit für gegebene Stabilität abgeschätzt werden. Am OSG wird hier oftmals auch primär eine Ruhigstellung mit Entlastung angestrebt. Erst nach Ausschöpfung konservativer Verfahren werden hier operative Maßnahmen nötig.

Bei Erwachsenen wird die frühe Anbohrung oder Spongiosaplastik empfohlen.⁸³ Weiter stehen bei ausgeprägten Defekten (ICRS-Stadien III-IV) und entsprechendem klinischen Befund, Methoden wie osteochondrale Transplantation (OATS), Matrix-assoziierte autologe Chondrozyten Transplantation (MACT) und autologe Matrix-induced Chondrogenesis (AMIC) zur Verfügung; die Indikationen werden vor allem entsprechend der Defektkonfiguration und Größe gestellt. Wichtig zur Auswahl des operativen Therapie Verfahrens ist stets die Kongruenz der Knorpelmatrix.

5.3.3 Arthrose

Es wird zwischen primärer (degenerativer, idiopathischer Genese) und sekundärer (post traumatisch, metabolische Störungen, Fehlbelastungen, Achsfehlstellungen uvm.) Arthrose unterschieden. Als Hauptrisikofaktoren sind für die Entstehung einer Arthrose im Allgemeinen neben den Hauptfaktoren Alter und erhöhter BMI, eine sportliche Überbelastung, Fehlbelastung, Mangel an Bewegung, schlechte Ernährungsgewohnheiten (Hohe Kohlenhydrat/Fett Anteile, niedrige Protein Zufuhr), Entzündungen, Endokrine Erkrankungen (Hypothyreose, Hyperparathyreodismus) und viele mehr verantwortlich.^{84,85}

Bis zu 75% aller Personen über 75 Jahre zeigen radiologische Zeichen der Arthrose. Laut statistischem Bundesamt waren 2015 mehr Patienten für Hüft- und Kniegelenksarthrose in vollstationärer Behandlung und Rehabilitation als Patienten mit Rückenschmerzen und KHK. In Zahlen waren das Deutschlandweit 206 800 Patienten, von denen 50% älter als 70 Jahre waren.

Im Bereich des OSGs ist die sekundäre Arthrose häufiger als die primäre Arthrose.⁸⁵ Letztendlich ist das radiologische Bild identisch, es können sich eine Knorpeldestruktion mit vermindertem Gelenkspalt, subchondraler Sklerosierung, Geröllzytszen, osteophytären Anbauten, möglichen freien Gelenkkörpern und Gelenkerguss zeigen.⁸⁶ Das klinische Bild muss jedoch nicht mit dem radiologischen Bild korrelieren. Insbesondere Die Schmerzsymptomatik korreliert nicht mit der radiologisch detektierten Gelenkdestruktion.⁸⁷ Entsprechend kann die Indikation für eine operative Intervention nicht alleine auf den Bildgebungsbefunden basieren.

Abbildung 3 : OSG Röntgen in 2 Ebenen



Legende: Abbildung 4 zeigt zwei deutlich destruierte OSG mit den typischen Befunden einer Arthrose: Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, subchondrale Zysten, osteophytäre Anbauten und schließlich Gelenkdestruktion (Kellgren-Lawrence Grad 3).⁸⁶

Zur Einteilung der Unterschiedlichen Stadien der Arthrose werden unterschiedliche radiologische Scores verwendet.

Kraus und Kollegen (2015) begutachten hauptsächlich Osteophyten sowie Gelenkspaltweite (medial/lateral/ventral/posterior) auf einer 0-3 Punkte Skala (0=keine Zeichen, 3=eindeutige Arthrose Zeichen). Nach Summation wird dann zwischen Grad 0-4 Arthrose eingeteilt. Letztendlich werden diese Daten für eine modifizierte Kellgren-Lawrence Skala der Arthrose genutzt um eine einheitliche Einteilung der Arthrose zu ermöglichen.

Am OSG kann das Röntgen anhand des kürzlich von Kraus et al. veröffentlichten Röntgen Atlas „Atlas of radiographic features of osteoarthritis of the ankle and hindfoot“ beurteilt werden.⁸⁶ Für diese Klassifikation wurde das „Kellgren-Lawrence Grading“⁸⁸ auf das OSG abgeändert und standardisierte Röntgen Einstellungen (Mortise Einstellung(10° IRO)/AP; (15° ARO)/Lateral) definiert um entsprechend definierte Merkmale (Gelenkspaltweite/Osteophyten/Sklerose/Deformierungen) unter Belastung zu bewerten. Es wird geraten sich bei der Bewertung der Arthrose auf das am schlimmsten betroffene Kompartiment des Gelenks zu beschränken.⁸⁶

Abbildung 4: Arthrose des OSG



Legende: Abbildung 5: Mortise View, Grad 3 Arthrose des OSG⁸⁶

Mortise Einstellung: Gut sichtbar sind die osteophytären anbauten des medialen Malleolus sowie des lateralen Talus. Beide werden als Grad 3 Veränderungen bewertet. Der sonst bei dieser Einstellung (10° IRO des OSG) gut einzusehende Gelenkspalt ist kaum mehr abzugrenzen. In Zusammenschau des Befundes ist dies als Grad 3 Arthrose nach Kelgren-Lawrence einzuteilen.

5.3.4 Impingement des OSG

Es gibt die unterschiedlichsten Formen des Impingements am OSG. So werden Weichteilige und knöcherne Impingement des OSG beschrieben.⁸⁹ Gerade bei häufigeren Mikrotraumata der Kapsel mit Hämatom, Synovialer Hyperplasie und abnormaler Weichteilinterposition im Gelenk kommt es zu den Weichteiligen Impingementformen.⁹⁰ Sie werden meist erst mittels MRT Bildgebung diagnostiziert. Als Beispiel für knöcherne Impingement formen dient hier das ventrale Impingement das vor allem bei ventrale Gelenkspaltverschmälerung mit osteophytären Anbauten gesehen wird, sie werden umgangssprachlich häufig als sog. Athletes ankle oder auch Soccer Ankle betitelt. Einklemmung der Kapsel sowie des Knorpels mit Entzündungszeichen sind auch hier das Resultat. Es sind meist nicht die osteophytären Anbauten die zu den Schmerzen führen sondern viel mehr die durch die Irritation ausgelöste Entzündung des umgebenden Weichteilgewebes. Ein Impingement kann sekundär in einer Arthrose des OSG münden.

6 Therapeutische Ansätze bei Knorpeldefekten

Die Therapieansätze bei den unterschiedlichen Schweregraden der Verletzungen am OSG variieren. Sie können symptomatische oder ursächliche Ansätze haben. Je nach Schweregrad und Symptomatik der Arthrose oder Verletzung reichen therapeutische Maßnahmen von Salbenverbänden, Schmerzmedikation, Cortison und Hyaluroninjektionen, Sprunggelenksorthesen bei solitären Bandläsionen zur Ruhigstellung der Malleoli, Schuhversorgung bis hin zu operativen Eingriffen einschließlich Knorpeltherapie, Umstellungsosteotomien und Totalendoprothesen. Knorpelverletzungen werden je nach Einschätzung der Bildgebung entweder arthroskopisch oder offen angegangen. Es gibt hier keinen Eindeutigen Algorithmus wann welche Bildgebung sinnvoll zu nutzen ist, noch welche operative Maßnahme wann wie wo anzuwenden ist. Die AO-Trauma Foundation gibt hier lediglich eine Empfehlung zu den unterschiedlichen Verletzungsmustern. Bei der operativen Herangehensweise gibt es wiederum verschiedene Optionen die sich nach der Größe des Defekts, dem Alter des Individuums sowie dessen Komorbiditäten und dem Operateur richten.^{82,83}

6.1 Operative Verfahren der Knorpelersatztherapie

Es werden unterschiedliche operative Techniken je nach Defektgröße, Alter des Patienten und Aktivität des Patienten genutzt. Als zusätzliche Variable kommt immer die Präferenz des Hauses mit in die Kalkulation zur Findung der entsprechenden Therapie. Im allgemeinen gilt, dass je kleiner der Defekt, und desto jünger der Patient, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit einer asymptomatische Defektheilung, und umso restriktiver kann man mit den invasiveren OP Methoden umgehen.

Beispielweise können bei einem jungen Patienten mit einer Osteochondrosis dissecans der medialen Talusschulter primär eine Ruhigstellungen und Entlastungen schon zu einer schmerzfreien Defektheilung führen, ältere Patienten würden von einem solchen Vorgehen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht profitieren, was die Notwendigkeit einer individualisierten Therapie verdeutlicht. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Therapieoptionen aufgeführt.⁹¹

Tabelle 1: Übersicht der Knorpeltherapieoptionen des Talus^{91,92}

| Verfahren | Konzept | Indikation | Potentieller Vorteil | Gut zu wissen | Evidenz |
|--|--|---|--|--|--------------|
| Konservativ | Entlastung des verletzten Knorpels | Geringgradige Osteochondrosis Dissecans | Heilung ohne OP Risiko | Wenig Literatur, aber 1st Line in low Grade lesions | Mangelhaft |
| Knochenmarksstimulationen, Mikrofrakturierung | Stammzellen-recruitment aus dem Knochenmark | Läsionen kleiner 150mm ² mit wenig bis keiner subchondralen Schädigung | Arthroskopisch möglich | Faserknorpel entsteht, Untergang des Reparaturgew. mit der Zeit wahrscheinlich | Befriedigend |
| OATS | Autograft eigener Knorpel-Knochen-Zylinder | 2-4cm ² Defekte | Hyaliner Knorpel, einmalige OP | Defekt der Entnahme, evtl. Osteotomie | Befriedigend |
| Osteochondraler Allograft | Transplantation aus einem Kadaver | Große Defekte, zystische Läsionen | Keine Limitationen bzgl. Größe des Defekts | Potentieller Vitalitäts- und Chondrozytenverlust durch langes Infekt-Screening | Mangelhaft |
| ACT | Entnahme körpereigener Chondrozyten, Züchten selbiger und Reinjektion einer Hyalinähnlichen Reperaturmasse | Zweitlinien-Therapie in großen Defekten (>2cm ²) | Gute Abdichtung der Defektzone | Erstgenerationen zeigten keine guten Effekte MACT scheint eine bessere Zellverteilung zu begünstigen Mikrofrakturierung vor einbringen | Mangelhaft |
| Hyaluronsäure, PRP, Mesenchymale Stammzellen | Nicht klar, evtl auf biologischer Ebene | Nicht klar | Nicht klar, evtl. Verbesserung Outcome | Nicht ausreichend Verstanden | Ungenügend |

6.1.1 Anbohrung

Die sogenannte Pridie-Bohrung ist der Abrasions-Arthroplastik⁹³ sehr ähnlich. Hier werden punktförmige Läsion (z.B. via Spickdraht Anbohrung) anstatt von großflächigem Fräsen, unter den beschädigten Knorpelarealen gesetzt um somit das „Einbluten“ von Stammzellen zu fördern. So soll der Knorpel durch die Stammzellen regeneriert werden. Weiter können bei noch bestehender Knorpelschicht auch extraartikuläre Anbohrungen, in die subchondral gelegenen defekten Arealen, zu einer Reperfusion der Schäden führen und in der Ausheilung der Schäden resultieren.⁹⁴

6.1.2 Mikrofrakturierung

Einbringen von multiplen Löchern via Hammer und Meisel von intraartikulär durch die subchondrale Grenzlamelle in den subchondralen Knochen um das einschwemmen von in dem Knochenmark liegenden Stammzellen in den Knorpeldefekt zu ermöglichen.⁵²

6.1.3 OATS (Osteoarticular Transfer System)

Bei der autologen Transplantation von Knorpel-Knochen-Zylindern werden Knorpel Knochen Zylindern aus gesunden und nicht belasteten Arealen entnommen und in kleinere (~3cm²) osteochondrale Defekte implantiert. Größere Defekte können am Knie mittels Mega OATS angegangen werden.^{95,96}

6.1.4 ACT/MACT(Matrix-Induced autologous Chondrocyte Implantation)

Die Autologe Chondrozyten-Transplantation (ACT) wird auch als autologe Knorpelzelltransplantation oder autologe Chondrocyten-Implantation (ACI) bezeichnet. In dem Verfahren werden in der ersten OP arthroskopisch Chondrozyten entnommen und im Labor kultiviert. Bei der ACT wird die gezüchtete Zellmasse in den Defekt appliziert und mittels Membran fixiert. Bei der Matrix gestützten Transplantation (MACI) werden die gezüchteten Zellen bereits im Labor auf eine Matrix aufgebracht. In einer zweiten Operation wird diese in den Defekt implantiert.^{97,98}

6.1.5 AMIC: Autologe Matrixinduzierte Chondrogenese

AMIC ist eine chirurgische Technik, die auf Grundlage der Mikrofrakturierung entwickelt wurde. Die mesenchymalen Stammzellen werden mit Hilfe der Mikrofrakturtechnik freigesetzt und anschließend der Defekt mit einer künstlichen Matrix gedeckt.^{99,100}

Nach dem momentanen Stand der Wissenschaft hat keiner der hier aufgeführten Prozeduren einen signifikanten Vorteil gegenüber den anderen.^{101,102}

7 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomografie (Kernspintomografie, MRT) ist in der Lage, den Gelenkknorpel hochaufgelöst darzustellen. Bei der MRT werden Schnittbilder in einer frei wählbaren Raumebene ohne Verwendung von Röntgenstrahlen erzeugt. Die Bilder werden anhand von starken Magnetfeldern, Radiowellen und Feldgradienten erzeugt. Der Patient wird in ein starkes Hauptmagnetfeld (B_0) platziert, ein Hochfrequenzimpuls wird auf das Magnetfeld appliziert und kurz darauf wieder ab geschaltet. Die in unserem Körper verteilten H^+ -Ionen sind in unterschiedlichen Geweben unterschiedlich stark verteilt, sie reagieren auf die Magnetfelder unterschiedlich und emittieren nach dem Impuls somit unterschiedliche Signale. Unterschiedlichste Antennen (Spulen nahe der zu untersuchenden Körperregion) fangen diese auf und werden von einer Software (anhand der unterschiedlichen Feldgradienten der zusätzlich angelegten Magnetfelder, und somit Ortskodiert sind) zu einem 3D- Bild rekonstruiert.¹⁰³ Inzwischen werden auch andere Atome wie Na^+ zur Bildkonstruktion genutzt. Die MRT wird im Folgenden genauer erläutert.

7.1 Aufbau eines Magnet-Resonanz-Tomographen (MRT)

Um die ungeordneten H^+ -Ionen in unserem Körper sichtbar zu machen wird ein starker Hauptmagnet benötigt, welcher dazu führt, dass sich die Protonen im Körper entlang des erzeugten longitudinalen Magnetfelds (B_0) ausrichten. Zur Erzeugung eines für die Bildgebung ausreichend großen und homogenen Magnetfeldes ist der Einsatz supraleitender Magnete notwendig. Bei einer Temperatur nahe am absoluten Nullpunkt verlieren die in den Magnetspulen verwendeten Materialien ihren elektrischen Widerstand und werden supraleitend. Dadurch nehmen nach einer einmaligen Energiezufuhr („Hochfahren des Gerätes“) Stromfluss und magnetische Feldstärke nicht ab. Die Temperatur des Magneten muss nahe am Nullpunkt gehalten werden, was durch ein Kühlsystem mit flüssigem Helium realisiert wird. Zur Ortskodierung werden dem äußeren Hauptmagnetfeld B_0 während der Messequenzen durch Gradientenspulen Magnetfelder geringer Feldstärke (z. B. 1–15 mT) in den 3 Raumebenen überlagert. Die Schaltzeiten dieser Gradientenfelder liegen im Millisekunden Bereich.

Zur Signalerzeugung und zum Signalempfang werden mobile Hochfrequenzspulensysteme dicht an die Körperoberfläche gebracht (Oberflächenspule). Sie arbeiten wie eine Sende- und Empfangsantenne. Nach einem definierten HF-Impuls zur Anregung der Protonen in einem durch die Ortskodierung bestimmten Untersuchungsvolumen nimmt die Spule im Anschluss

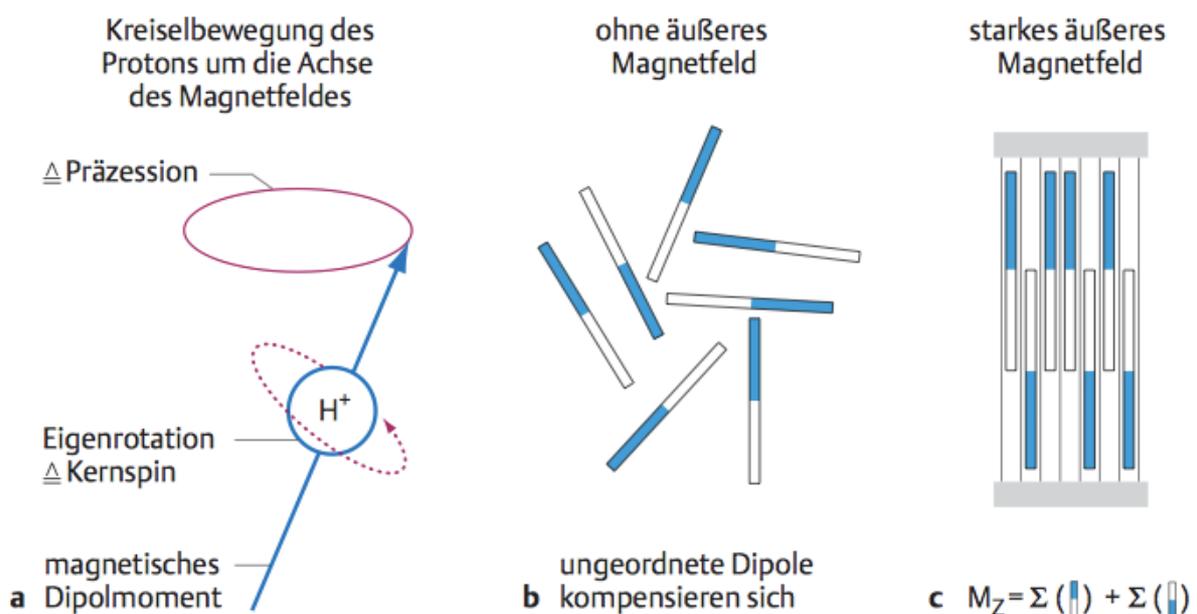
das von den Protonen emittierte Signal auf und leitet es an das Rechnersystem zur Bildrekonstruktion weiter.¹⁰³

7.2 Physikalische Grundlagen

Die Kernmagnetresonanz beruht auf den Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Das Wasserstoffproton (H^+) ist das häufigste Molekül im menschlichen Körper und wird primär zur MR-Bildgebung verwendet. Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls (Kernspin), d. h. seine positive Ladung bewegt sich um die eigene Achse. Die bewegte elektrische Ladung induziert ihr eigenes magnetisches Dipolmoment. Im menschlichen Körper liegen diese Magnetfelder ungeordnet vor und kompensieren sich folglich. In einem starken äußeren Magnetfeld, wie in einem MR Tomographen, richten sich die magnetischen Dipole jedoch entlang der Feldlinien – parallel oder antiparallel – aus (in dem MR Tomographen entlang dem Hauptmagnetfeld B_0). Die Mehrzahl der Protonen nimmt die energetisch etwas günstigere Parallelposition ein, so dass eine messbare Nettomagnetisierung (Längsmagnetisierung M_z) entsteht.¹⁰³

Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl bewegen sich zusätzlich zu der Eigendrehung wie ein torkelnder Kreisel um die Längsachse des Magnetfeldes. Diese Bewegung heißt Präzessionsbewegung. Ein starkes äußeres Magnetfeld zwingt den Protonen eine bestimmte Präzessionsgeschwindigkeit bzw. Frequenz auf, mit der ihre Ladung rotiert. (Abbildung 5)

Abbildung 5: Physikalische Grundlagen des MRT



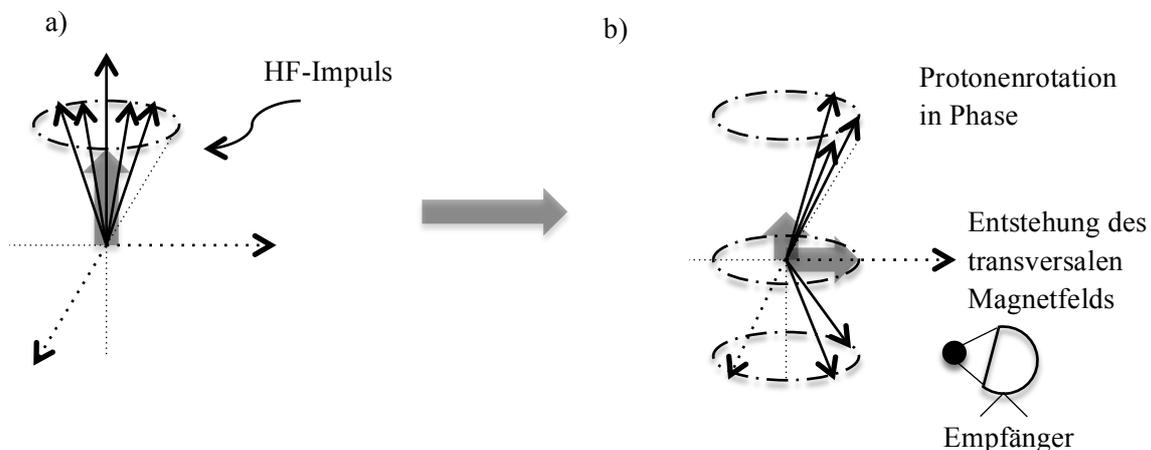
Legende: Physikalische Grundlagen des MRT (M. Reiser Radiologie (Duale Reihe)¹⁰³

Diese Präzessions- oder Larmorfrequenz (ω_0) hängt von einer stoffspezifischen Konstante (γ) und der Stärke des äußeren Magnetfeldes (B_0) ab und beträgt für die Wasserstoffprotonen 42 MHz pro Tesla (T).

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

Um nun dieses Magnetfeld messbar machen zu können benötigt man einen Hochfrequenz Impuls (HF-Impuls) der diese Parallelität des Magnetfelds für kurze Zeit aufhebt und somit das Feld messbar macht. Damit dies gelingt muss der Hochfrequenzimpuls die gleiche Frequenz besitzen wie die spezifische Lamorfrequenz. Diese Bedingung wird auch Resonanz genannt. Nur so können die Protonen mit der spezifischen Lamorfrequenz Energie der applizierten Hochfrequenz-Impulse empfangen und Ihren Energielevel ändern (Longitudinales Magnetfeld nimmt Netto ab, je nach eingebrachtem Impuls kann die Longitudinale Magnetisierung auch komplett weichen) sowie Ihre Präzessionsbewegung synchronisieren bzw. in Phase bringen. Hierbei entsteht ein transversales Magnetfeld welches gemessen werden kann, dies rotiert ebenfalls mit der stoffspezifischen Lamorfrequenz).

Abbildung 6: Entstehung des transversalen Magnetfelds¹⁰⁴



Zu sehen sind hier in a) die longitudinalen magnetischen Kräfte des Körpers in dem Magnetfeld des MRT. Wenn der Hochfrequenz-Impuls auf den Körper trifft geschehen unterschiedliche Änderungen \rightarrow b) zum einen ändern sich hier zwei der fünf Protonen in deren Energielevel (zeigen nach unten \rightarrow höherer Energielevel \rightarrow Aufhebung der opponierenden Kräfte. Das heißt dass das longitudinale Magnetfeld abnimmt. Außerdem werden durch den HF-Impuls die Protonen in deren Präzession in Phase gesetzt (Bewegen sich in gleicher Richtung zur selben Zeit). Dies wiederum lässt einen neuen transversalen Vektor (transversales Magnetfeld) entstehen den wir messen können (Empfänger/Spule).

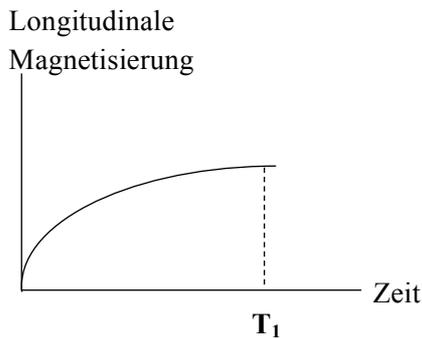
Dieser transversale Vektor hat die gleiche Frequenz wie auch die der präzessierenden Protonen, da sich der transversale Vektor immer wieder von dem Signalempfänger weg rotiert und wieder zu ihm hin. Dieses sich bewegende magnetische Feld bedingt letztlich einen elektrischen Stromfluss in dem messenden Empfänger, welches das entsprechende MR-Signal darstellt.

Die Zuordnung des MR-Signals zu einem bestimmten Ort im Raum funktioniert über zusätzlich aufgebaute geringere magnetische Felder (Gradientenfelder) und funktioniert wie eine Kartierung. Dies führt dazu dass alle Protonen eines Stoffes an unterschiedlichen Orten zu einer minimal anderen Frequenz rotieren ($\omega = \gamma \times B_0$), somit entstehen Ortsspezifische Signalstärken. Ein HF-Impuls einer bestimmten Larmorfrequenz regt dann nur Protonen einer schmalen Schicht an. Die Frequenz entspricht dann einem Ort im Gradientenfeld.

Weiter werden die Protonen je nach Ihrem Ort auch von unterschiedlichen anderen kleinen Magnetfeldern benachbarter Nucleoli beeinflusst und variieren so ebenfalls in ihrer Präzessions-Frequenz sowie natürlich in Ihrer Dichte. Grundlagen für die unterschiedlichen Bildgebungen und Kontraste unseres MRTs.

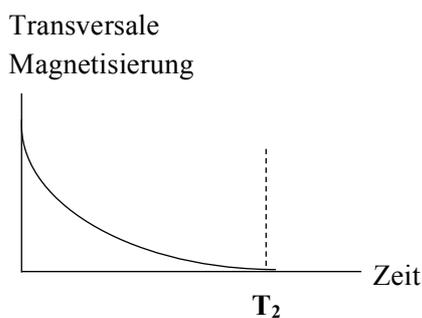
Die Wichtungen der produzierten MR Bilder hängen von unterschiedlichen Variablen ab. Nach Abschalten des HF-Impulses kehren die Protonen in den Grundzustand zurück. Dieser Vorgang heißt Relaxation. Dabei finden zeitgleich eine Rückkehr in die Längsmagnetisierung (Längsrelaxation) unter Energieabgabe an die Umgebung (Spin-Gitter-Relaxation) und eine Dephasierung (Desynchronisierung) der Präzessionsbewegung (Querrelaxation, Spin-Spin-Relaxation) statt. Die Relaxationsvorgänge werden mathematisch durch gewebespezifische Zeitkonstanten beschrieben. Die Zeitkonstante der Längsrelaxation heißt T1 oder Spin-Gitter-Relaxationszeit und beträgt 300–2000 ms, die Zeitkonstante der Querrelaxation heißt T2 oder Spin-Spin-Relaxationszeit und beträgt 30–150 ms.¹⁰⁴

Da der von den Protonen bei der Längsrelaxation ausgehende magnetische Impuls sehr klein ist, werden die Protonen mehrmals angeregt und die gemessenen Signale elektronisch gemittelt (Averaging), so dass Rauschen eliminiert wird und die magnetischen Impulse messbar werden. Die longitudinale Magnetisierung nimmt wieder zu und die transversale wieder ab. Diese Zunahme der longitudinalen Magnetisierung mit Zeit, wie bereits erwähnt, nennt man longitudinale Relaxation (oder Spin-Gitter-Relaxationszeit). Plottet man einen Graphen erhält man die sog. T1-Kurve.

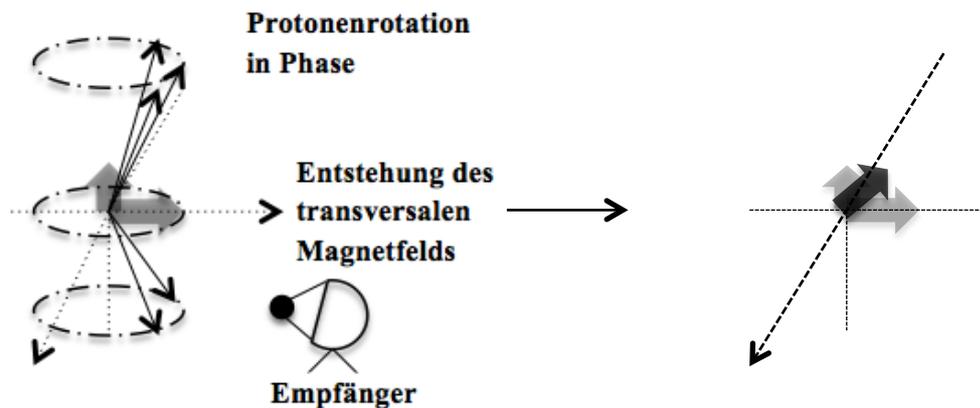
Abbildung 7: T1-Kurve (Longitudinale Magnetisierung)¹⁰⁴

Die Energie die wieder freigesetzt wird, indem die Protonen wieder ihren normalen Status einnehmen, wird als Wärmeenergie an die Umgebung abgegeben. Die Zeit bis dies geschieht, wird T₁ genannt, also ist T₁ eine Zeit-Konstante (Korrekt wäre 63% der anfänglichen longitudinalen Magnetisierung ist wieder erreicht, ungefähr 300-2000msec.).

Die transversale Energie (Transversales Magnetfeld, Abb. 8) nimmt jedoch auch stetig ab, denn die Protonen präzessieren nicht mehr länger in Phase. Diese Zeit wird als T₂-Zeit betitelt (oder transversale Relaxationszeit, auch hier wäre die Angabe von 37% der max. transversalen Magnetisierung sind erreicht, richtig, ca. 30-150msec.).

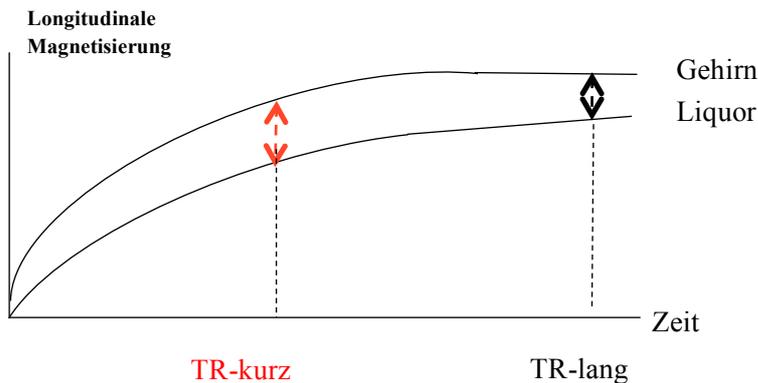
Abbildung 8: T2-Kurve (Transversale Magnetisierung)¹⁰⁴

Grundsätzlich ist T₁ länger als T₂. Weiter haben unterschiedliche Gewebe unterschiedliche Relaxationszeiten, so hat H₂O eine lange T₁ (T₁ hypointens) und T₂ (T₂ hyperintens) Zeit, Fett wiederum eine kurze T₁ (T₁ hypointens) und eine lange T₂ (T₂ hyperintens) Zeit. T₂ von Wasser ist länger als T₂ von unreinen Flüssigkeiten mit größeren Molekülen. Also kann man zusätzlich sagen dass es länger dauert longitudinale Magnetisierung wieder aufzubauen, als transversale Energie loszuwerden.

Abbildung 9: Entstehung eines Summenvektors (Signal)¹⁰⁴

Der Summenvektor ist die Summe aus Längs und Quermagnetisierung und gibt den daraus resultierenden Vektor an. Dieser Summenvektor präzisiert natürlich auch und je nach post Impulszeitpunkt kann ein anderer Summenvektor (oder auch Signal/Signalstärke) empfangen werden.

Unterschiedliche Gewebe im Körper zeigen ein unterschiedliches Signal nach Applikation des Impulses, das heißt sie haben unterschiedliche T1 und T2 Zeiten. Gewebe mit kurzen T1 Zeiten werden selbst bei kurzen TR (time to repeat/Pulsfrequenz) ein starkes Signal produzieren, Gewebe mit langen T1 Zeiten eher kein starkes Signal. Diese Art der Bildgebung wird auch T1-gewichtete Bildgebung genannt, da der entstandene Gewebe Kontrast hauptsächlich auf dem Boden der unterschiedlichen T1 Zeiten basiert. Eine kurze TR-Zeit wird als <500ms angesehen, eine lange TR-Zeit als >1500ms. Beispielsweise ist zwischen Gehirn und Liquor bei langen TR-Zeiten kaum einen Unterschied in dem Gewebekontrast der beiden Gewebe zu sehen, bei kürzeren TR-Zeiten ist der Kontrast jedoch stärker ausgeprägt. So haben viele Gewebe einen optimalen Zeitpunkt in dem der zweite Impuls zu setzen ist um das Maximum an Kontrast zwischen den zu evaluierenden Geweben zu erlangen.

Abbildung 10: Kontrast bei unterschiedlichen TR-Zeiten¹⁰⁴

Neben T1 gewichteten Bildern sind weitere „Haupt-Wichtungen“, die T2-Wichtung und die intermediäre Wichtung (PD/Protonen-Wichtung). Anhand der unterschiedlichen Pulse können wir unterschiedlich Schwerpunkte der Bildgebung in den unterschiedlichen Gewebe setzen.

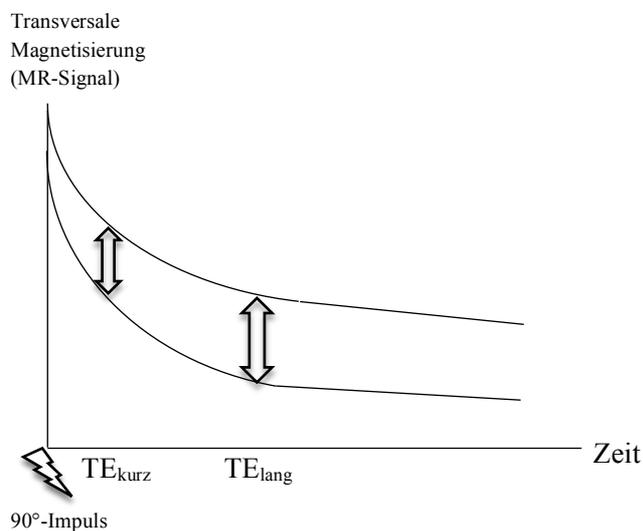
Bilder mit besonders langen TR-Zeiten haben ebenfalls unterschiedliche Signalstärken, diese sind aber nicht durch die Unterschiede der longitudinalen Magnetisierung zu erklären, sondern viel mehr durch Unterschiedliche Protonen-Dichten (PD-Bildgebung).

Bei der Akquisition von T1/T2 und PD-gewichteten Bildern wird ein 90° Impuls auf die präzessierenden Protonen appliziert, kurz nach auftreten des Impulses wird der Summenvektor von seiner transversalen Richtung wieder in die longitudinale Achse weichen und zunehmend nicht mehr in Phase rotieren (wie bereits erklärt). Um nun beispielsweise ein T2-gewichtetes Bild zu erreichen wird ein zweiter, nun mehr 180° -Impuls, auf die Protonen gefeuert. Dies zu einem bestimmten Zeitpunkt und zwar $\frac{1}{2}$ TE. Die Protonen ändern somit Ihre Rotationsrichtung, und die schneller Rotierenden sind nun hinter den langsam rotierenden. Nach einem bestimmten Zeitpunkt, wieder $\frac{1}{2}$ TE, sind nun alle Protonen wieder in Phase und wir bekommen wieder ein maximales transversales Signal (Echo oder auch Spin-Echo). Kurz darauf würde auch dieses wieder schwächer werden, da es wieder zu einer Dephasierung der Protonen kommt. Entsprechend können wir erneut 180° -Impulse auf die dephasierenden Protonen feuern um sie wieder in Phase zu bekommen und somit wieder ein entsprechendes T2 Signal zu bekommen. (Turbo Spin Echo) Umso öfter wir diese Impulse wiederholen desto schwächer wird jedoch das Signal. Dies liegt an dem sogenannten T2-Effekt, denn nicht alle Protonen werden zur gleichen Zeit von den gleichen Magnetfeldern beeinflusst, der Körper ist keine homogene Masse. Somit ist offensichtlich das wir mit Zeit immer mehr Signalstärke verlieren.

Die soeben erläuterte Spin-Echo Sequenz des MRT ermöglicht uns mittels des primären 90° -Impulses gefolgt von einem 180° -Impuls, T1, T2 und PD-gewichtete Bilder zu produzieren, je nachdem wann die TE gesetzt wird. Warten wir besonders lange, wird der Unterschied in Kontrast der Gewebe nicht mehr aufgrund der unterschiedlichen T1 Zeiten zustande kommen, sondern nun viel mehr auf Grund von T2 Zeiten und PD Differenzen.

Nochmal, um ein besonders starkes T2 Echo zu bekommen müsste man den 180° -Impuls so kurz wie möglich nach dem 90° -Impuls setzen. Die Problematik jedoch ist auch hier wie schon in der T1-Kurve angemerkt, anfänglich nach dem 90° -Impuls sind die Unterschiede der transversalen Magnetisierung der unterschiedlichen Gewebe sehr klein, entsprechend gering wird nun der Kontrast beider Gewebe ausfallen obgleich das Signal an sich stark sein wird. Ähnliches wird geschehen wenn man nun zu lange wartet um den nächsten Impuls zu setzen, hier ist zwar die Differenz der beiden Gewebe, und somit der Kontrast, größer, die Signalstärke jedoch kleiner. Dazu kommen noch die Umgebungs-Geräusche, die mit der TE Zeit zusätzlich im Verhältnis zur Signalstärke anwachsen und somit das erlangte Signal stören.

Abbildung 11: T2-Verlauf zweier Gewebe mit unterschiedlichen TE

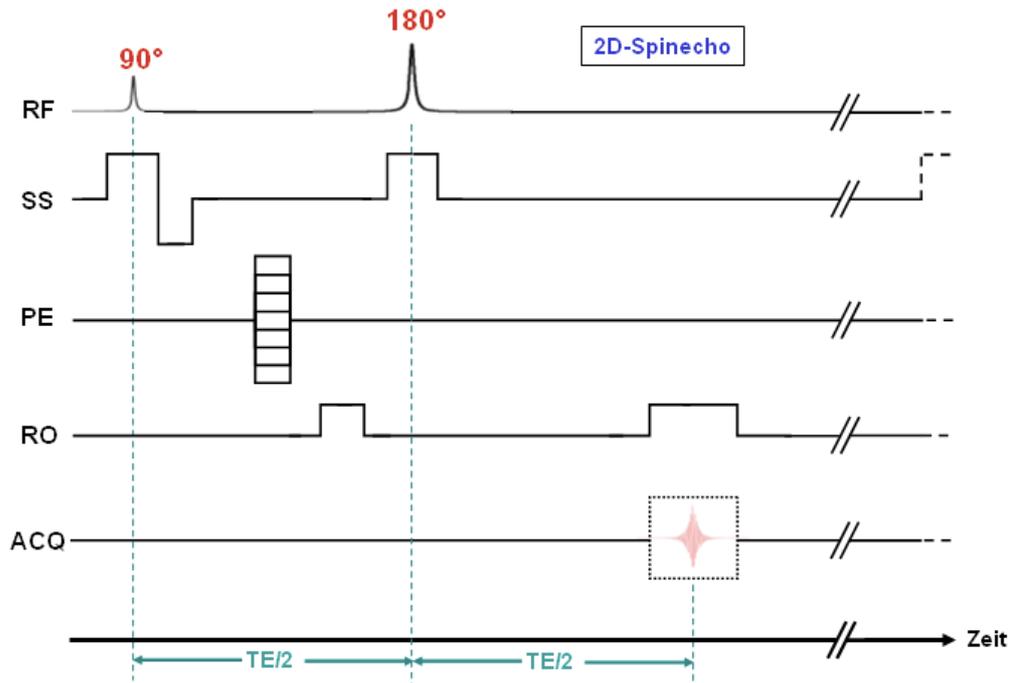


Um nun das optimale Bild mit einem guten Kontrast zu erwischen muss man den optimalen Zeitpunkt abpassen in dem der Kontrast ausreichend hoch ist und die Signalstärke ebenfalls nicht zu stark von den Umgebungsgeräuschen gestört ist.

Eine kurze TR ist 500msec eine lange hingegen größer als 1500msec. Eine kurze TE hingegen ist weniger als 30msec, und eine lange länger als 80msec.

Abbildung 12: Spin-Echo-Sequenz¹⁰⁵

90°-HF-Impuls → Pause $\frac{1}{2}$ TE → 180°-HF-Impuls → Pause $\frac{1}{2}$ TE → TE=Signal Aufnahme
 nach TR (time to Repeat) erneute Durchlauf der Sequenz.



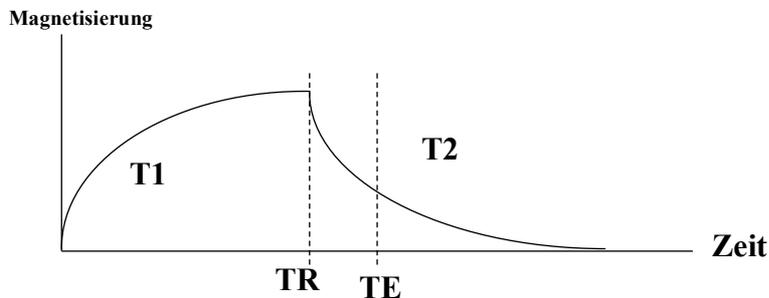
Legende: RF (HF-Impuls); SS-Gradient (Schichtselektion-Gradient); PE-Gradient (Phasenkodierungs-Gradient); RO-Gradient (Ausleserichtung); ACQ (Bild-Aquisition); TE (Time for Echo/Echozeit)

Wie schon beschrieben kann man TE und TR annähernd beliebig ändern und hat dadurch die Möglichkeit unterschiedliche Bilder mit unterschiedlichen Schwerpunkten (Wichtungen) zu produzieren. Wählt man eine lange TR so resultiert kein großer Unterschied in Longitudinaler Ausgangsenergie, kurze TE heißt initial ähnliche Transversale Magnetisierung, der Unterschied in Kontrast im Bild wird daher wenn nur aus unterschiedlichen Protonen-Dichten resultieren, also weder T1 noch T2 sondern PD-Bildgebung. Für diese Art der Bildgebung sollte TE also gleich 0 sein.

Lange TE Zeiten mit langen TR Zeiten werden ein T2-gewichtetes Bild ergeben, da der Unterschied des empfangenen Signals aus den unterschiedlichen T2-Relaxationszeiten resultiert. Kurze TR und kurze TE werden ein T1 gewichtetes Bild ergeben, da die longitudinale Magnetisierung noch nicht ausreichend wiederhergestellt ist sowie die T2-Zeit zu kurz ist um hier schon einen Effekt in Signalstärken aufzuweisen. Entsprechend kommt der

Bildkontrast primär durch die unterschiedlichen T1 Eigenschaften der unterschiedlichen Gewebe zustande.

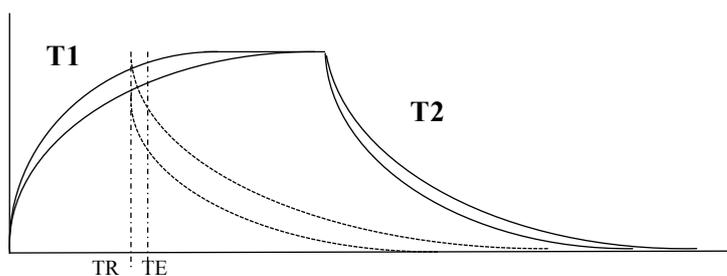
Abbildung 13: T1 und T2 Bildgebung



So betrachtet ist TR die Zeit bis zum 90° -Impuls und die Zeit $\frac{1}{2}$ TE, der Zeitpunkt des 180° -Impulses, wobei die Ausgangsenergie für TE immer von der entsprechenden TR abhängig ist. Je nachdem wo in der T1 Kurve der 90° Impuls stattfindet, kann direkt die T2 Kurve angehängt werden, da die transversale von der longitudinalen Energie abhängt.

Da es nun immer mehr als nur ein Gewebe betrifft, sind die Zeitpunkte für TR und TE natürlich Signalstärken und Kontrastentscheidend. Es ist entsprechend wichtig auch mehrere TEs zu planen um nicht nur T1 und PD Effekte der Gewebe zu sichten sondern schließlich auch die späteren T2 Unterschiede sichtbar machen zu können.

Abbildung 14: T1 Wichtung (kurze TE und lange TR)



Bei langer TR und kurzer TE ist der Signalunterschied T1-gewichtet. Wenn TE gleich null dann haben wir wieder wie schon erläutert eine PD-Wichtung des Bildes (Gewebe mit hohen Protonen Dichten sind Gewebe mit hohem Wasseranteil, also z.B. auch entzündliche Gewebe).

7.3 Bildkontrast

Der Bildkontrast, also die Helligkeitsunterschiede unterschiedlicher Gewebe, hängt von den Gewebeparametern (T1 Relaxationszeit, T2 Relaxationszeit, Protonendichte [PD], d. h. Wassergehalt), Sequenzparametern (TR, TE) und dem Sequenztyp ab. Der für den Kontrast ausschlaggebende Gewebeparameter bestimmt die Gewichtung und damit den Bildcharakter einer Sequenz:

Eine T1-gewichtete Sequenz ist durch kurze TR (Bsp.:400msec.) und TE (Bsp.: 11msec) charakterisiert. Gewebe mit einer kurzen T1 (z.B. weiße Hirnsubstanz, Fett) erscheinen hell (hyperintens), Gewebe mit einer langen T1 (z. B. graue Hirnsubstanz, Muskel) erscheinen dunkel (hypointens). Um den T1 Kontrast zweier Gewebe am besten herauszustellen, werden häufig mittlere TR Zeiten genutzt, da genau diese Kontrastierung bei kurzen und langen TR Zeiten ausbleiben würde.

Eine T2-gewichtete Sequenz ist durch längere TR (Bsp.: 3000msec; $TR > T1$) und TE (bsp. 150msec., hier werden meist TE Zeiten genommen die gleich oder länger der Gewebespezifischen T2 Zeit sind) charakterisiert. Gewebe mit einer langen T2 (z. B. Wasser) erscheinen hell, Gewebe mit einer kurzen T2 (z. B. Muskulatur) erscheinen dunkel. Da Wasser die längste T2 hat, erscheinen Liquor, Ödeme und Zysten hell.

Eine Sequenz mit PD-Gewichtung ist durch eine lange TR ($TR > T1$; 3000ms) und eine kurze TE ($TE < T2$, ca 35-50ms) charakterisiert. Der Einfluss der T1 und T2 ist minimal. Gewebe mit hoher PD (z. B. Wasser, Bindegewebe, Tumor-Ödem) erscheinen hell, Gewebe mit geringer PD (z. B. Knochen, Luft) erscheinen dunkel.

Diffusions-Wichtungen sind Sequenzen die auf der Diffusion von Wasser-Molekülen basieren. Unterschiedliche Gewebe haben gegen die freie Diffusion dieser Moleküle Barrieren aufgebaut (Zell Membranen und andere Mikroskopische Strukturen) um diese freie Diffusion zu unterbinden. Genau diese Inhomogenität wird für die DWI Bildgebung genutzt. Sie werden vor allem in der Neuroradiologie zur Ischämiediagnostik genutzt, werden aber zunehmend in der Radiologie zur Vitalitätsdiagnostik unterschiedlicher Gewebe genutzt. Eine diffusionsgewichtete MRT-Sequenz beginnt damit, dass der Summenvektor zunächst um 90° in die xy-Ebene gekippt wird. Die Diffusionswichtung geschieht nun durch ein kurzzeitig geschaltetes Gradientenfeld, das die Feldstärke des äußeren Magnetfelds in einer vorgegebenen Richtung variiert. Entlang dieser Richtung präzedieren die Kerne nun nicht mehr mit der gleichen Larmorfrequenz; sie geraten aus der Phase und die in der Mess-Spule

induzierte Spannung verschwindet. Anschließend kehrt man mit einem erneuten HF-Puls die Drehrichtung der Kerne um (180° -Puls) und schaltet nochmals das gleiche Gradientenfeld ein. Aufgrund der identischen Frequenzunterschiede bei umgekehrter Drehrichtung gelangen die magnetischen Momente nun wieder in Phase und es tritt erneut eine Spannung auf, das Spin-Echo. Dies ist allerdings schwächer als das Signal zu Beginn der Sequenz, da ein Teil der Kerne nicht wieder in Phase gerät – das sind insbesondere diejenigen, die sich während der Messung in Richtung des Gradientenfelds bewegt haben. Eine Diffusionsbewegung in dieser Richtung äußert sich also in einer Abschwächung des Signals und wird in der MR DWI Bildgebung als weißes Pixel wiedergegeben.

Um den Einfluss der Diffusionsbewegung abschätzen zu können, ist daher zum Vergleich eine zweite Aufnahme notwendig, in der kein Gradient geschaltet wird.

Aus unterschiedlichen Gewebemorphologien entstehen nun auch unterschiedliche Diffusionszeiten sowie T1 und T2-Relaxationszeiten. Diese können anhand dieser Wichtung sichtbar gemacht werden. Beispielweise wird ein ödematöser Knorpel eine geringere Diffusionszeit beinhalten als der Gesunde ihn Umgebende Knorpel, T1 und T2 hingegen sind verlängert. Nekrotisches oder chronische Prozesse hingegen weisen häufig einen geringeren Diffusions-Koeffizienten auf.

7.4 Sequenztypen

In der muskuloskelettalen Diagnostik werden vor allem turbo (T; fast, F) Spinecho (SE) Sequenzen in unterschiedlichen Wichtungen eingesetzt. Sie ist durch einen 180° Refokussierungspuls weniger stör anfällig gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten; Suszeptibilitätsartefakte (Artefakte durch magnetische Eigenschaften eines Stoffes) sind daher geringer als in Gradientenechosequenzen. Durch Ausbleiben des 180° Refokussierungspulses ist die Messzeit bei Gradientenecho (GE)-Sequenzen kürzer. Der Nachteil der TSE Sequenzen ist deshalb eine längere Untersuchungszeit, besonders bei T2-Wichtung. Eine Sonderform der schnellen Gradientenechosequenz ist das Echo Planar Imaging (EPI-Sequenz). Extrem kurze Schaltzeiten und hohe Gradientenamplituden ermöglichen eine Single-shot-Bildgebung unter 100 ms je Bild. Diese Untersuchungstechnik ermöglicht funktionelle Aussagen und wird ebenfalls in der Diffusionsbildgebung eingesetzt. Durch Einfügung von Sättigungsimpulsen vor der eigentlichen Anregung können die Signale bestimmter Gewebe, z. B. von Fett (STIR-Sequenz) oder Wasser (FLAIR-Sequenz), unterdrückt werden, so dass die Signale der übrigen Gewebe stärker hervortreten.

7.4.1 Fettsättigung

Die Voraussetzung für eine Reduktion des Fettsignals in untersuchten Körperregionen basieren auf chemischen Verschiebungen. Hierbei handelt es sich um einen geringen Frequenzunterschied zwischen Fett und Wasser. Aufgrund unterschiedlicher Abschirmung der Atomkerne von Fett und Wasser durch Elektronen in deren Atomhülle ergibt sich ein relativer Unterschied von 3,5 ppm (parts per million) der verwendeten Magnetfeldstärke. Appliziert man nun einen auf die Resonanz von Fett angepassten Hochfrequenzimpuls, so erfahren die Fettprotonen eine Ausrichtung, die Protonen des Wassers aber nicht. Anschließend wird ein Spoiler-Gradient geschaltet, der die erzeugte Quermagnetisierung zerstört. Die nun erzeugten Aufnahmen sind fettgesättigt (kein Signal aus dem Fett). Diese Art von Fettsättigung wird auch spektrale Fettsättigung genannt.

7.4.2 Steady State Free Precision Sequenzen

SSFP oder Steady State Free Precision Sequenzen sind Sequenzen die auf einem Gradienten-Echo basieren und mit kurzer TR arbeiten. Weiter werden niedrige Flip-Angle genutzt um Möglichst schnelle TR zu erreichen. Auf diese Art und Weise werden Gewebe mit kurzen T1 Zeiten besonders gut abgebildet. Die Bildgebung kann nur so schnell erfolgen, da die Auslenkung der longitudinalen Magnetisierung nur einen Bruchteil der 90° Impulsen entspricht (Flip-Angle). Somit verkürzen sich auch die Relaxationszeiten und somit die

Bildakquisitionszeit. Weiter führt der geringe Flip-Angle zu einer Zunahme der Transversalen Magnetisierung um 15% und einer Reduktion der Longitudinalen Magnetisierung um nur 3%. Dies macht klar dass noch ausreichend Longitudinales Potential für multiple weitere Bildgebung vorhanden ist.

Hier werden mehrere 180° -Refokussierung Impulse in Reihe appliziert. Die nach jeder TE applizierten Gradienten verhindern einen schnelleren Signalverlust. Dies führt zu mehreren Signalen in kürzester Zeit die ebenfalls zu einer schnellen Bildrekonstruktion genutzt werden.

In Sequenzen mit schnellen Akquisitionszeiten (bsp. TSE) werden zudem häufig sogenannte „driven equilibrium pulse“ (DRIVE) genutzt. Dies sind 90° -Impulse die zur schnelleren Wiederherstellung der Longitudinalen Magnetisierung genutzt werden. Dies ermöglicht kürzere TR mit annähernd initialer Signalstärke. DRIVE wird normalerweise mit T2 verwendet, in der T1 Wichtung wurde festgestellt dass es die freie Flüssigkeit hyperintens wirken lässt.

7.4.3 Multi Slice Multi Echo Sequenz

Multi Slice Multi Echo Sequenzen sind ebenfalls Spinecho Sequenzen. Hier werden nach einem 90° -Impuls mehrere 180° -Impulse appliziert um eine Bildakquisition zu unterschiedlichen Echozeiten zu ermöglichen. Die Unterschiedlichen TE ermöglichen hier binnen einer Sequenz PD-Bildgebung sowie T2-Bildgebung. Der Unterschied zu den TSE Sequenzen ist dass die sogenannten Phasenkodierenden Gradienten in den TSE SE nach jedem 180° -Impuls mit folgender TE erneut angeschalten werden, in den MSME SE jedoch nur einmalig in jedem TR Intervall. Die sogenannte Multi-Slice Komponente verstärkt das Spoiling (auflösen der transversalen Phasen Kohärenz und somit transversale Magnetisierung) nach jedem TR-Intervall, somit kann nach erneuter Impulsgebung eine erneute auch noch so kleine transversale Komponente als Kontrast in der Bildgebung sichtbar gemacht werden.

7.5 MRT Bildgebung des Gelenkknorpels

Der hyaline Gelenkknorpel ist auf Grund seiner häufigen traumatischen Verletzungen und den damit häufig assoziierten Früh- und Spät komplikationen, zunehmend im Fokus des Interesse unterschiedlicher Fachdisziplinen. Entsprechend mannigfaltig sind die unterschiedlichen Sequenztypen mit deren Vor und Nachteilen. Sie reichen von rein Morphologischen Spin-Echo (SE), Fast-Echo, Steady-State Free Precession (SSFP), PD-gewichteten und Gradienten-Echo(GRE) Sequenzen bis hin zu weiteren Kompositionellen Darstellungsmöglichkeiten des Knorpels mittels Gadolinium-Kontrastierten Sequenzen(dGEMERIC), T2-Mapping, T1p-Bildgebung, Natrium Bildgebung, T1 rho und Diffusions-Wichtungen.² Ziel ist es zunehmend, Physiologische Veränderungen in den Knorpel frühzeitig erkennen zu können, bevor sich diese Veränderungen makroskopisch, morphologisch und vor allem klinisch eruieren lassen.¹⁰⁶

7.5.1 Bildgebung des Gelenkknorpels am OSG

Neben Röntgen und CT Bildgebung stehen vor allem neue MRT Sequenzen mit Physiologischem und Mikroskopischem Fokus im Vordergrund des aktuellen Interesses. Diese stellen wie schon erwähnt vor allem Gadolinium kontrastierte Sequenzen (dGemic) und Natrium Bildgebung neben Wasser und Kollagen sensitiven T2/T2*-Mapping Sequenzen dar. In der aufgeführten Tabelle haben Hesper und Kollegen den aktuellen Stand der Wissenschaft in der biochemischen MRT OSG Bildgebung dargestellt.^{15,107}

Tabelle 2: Überblick der Biochemischen MRT Techniken zur Evaluierung des OSG Knorpels¹⁰⁷

| MRT | OSG | Knorpel | T2-Mapping |
|------------------------|---|---|--|
| T2-Mapping | Freies Wasser, Kollagen Faser Gehalt und Netzwerk | Einfache Technik, Multiple Studien, Vorhanden in der klinischen Routine | Magic-Angle Effekt, Limitierte Sensitivität zu früher Osteoarthritis, Belastungsabhängige tägliche Variationen, Zonale Evaluation im OSG limitiert zu Ultrahochfeld MR |
| T2*-Mapping | Freies Wasser, Kollagen Faser Gehalt und Netzwerk | Ähnliche Informationen wie T2-Mapping, kürzere Akquisitionszeit, 3D- Akquisition, Vorhanden in klinischer Routine, niedrigere SAR als T2-mapping | Magic-Angle Effekt, Limitierte Sensitivität zu früher Osteoarthritis, Belastungsabhängige tägliche Variationen, Zonale Evaluation im OSG wurde hier noch nicht vollzogen |
| dGEMERIC | GAG Gehalt | Kurze Akquisitionszeit, hohe Spezifität und Sensitivität | Abhängigkeit von dem Kontrastmittel, obligater Zeitintervall zwischen Gadolinium Injektion und Bildgebung, Verteilung des Kontrastmittels ist Abhängig von der Dicke des Knorpels und anderen Patienten spezifischen Faktoren |
| Natrium- Bildgebung | GAG Gehalt | Hohe Spezifität und Sensivität, Referenz Technik zur Evaluation des GAG Gehalts | Limitiert für Ultra Hochfeld MR; Besondere Hardware wird benötigt, Technisch Aufwändig, Lange Messzeiten, Niedrige räumliche Auflösung, Momentan solitäre Research Technik |

Legende: dGEMERIC-delayed gadolinium-enhanced MRI of Cartilage, GAG-Glykosaminoglykan, SAR=Spezifische Absorptionsrate

7.6 T2-Mapping

Zur Darstellung quantitativer Unterschiede des Signals der Knorpelstrukturen nutzen wir das sog. T2-Mapping. Die Segmentationen hierzu wurden aus der Bildgebung der 2D MSME T2, SSFP-DWI sowie SSFP T2 Sequenzen angefertigt. Nach Akquisition der MR Bilder wird der Knorpel in den Unterschiedlichen Schichten der angefertigten MR-Bilder mittels einer Software segmentiert, d.h. Regions-of-Interest (ROIs) werden Schicht für Schicht und Pixel um Pixel um den Gelenkknorpel gelegt. Es werden Bilder zu mehreren Echozeiten (z.B. 16,1ms; 32,2ms; 48,3ms; 64,4ms) akquiriert, welche dann im Post-Processing mittels monoexponential fit pixel für pixel zu einer T2 Map rekonstruiert werden. Diese spiegeln dann Pixel für Pixel die T2 Zeiten des Gewebes wieder. Die unterschiedlichen T2-Relaxationszeiten können dann entsprechend farblich und in 3D dargestellt werden.

T2 Relaxationszeit Messungen stellen eine nicht invasive Technik dar, welche Erkenntnisse über die biochemische Zusammensetzung eines Gewebes erzielen können. Es basiert auf den gewebespezifischen T2-Zeiten und deren Veränderungen im Zuge von Pathologien²⁸. Das T2-Mapping gibt Rückschlüsse auf die Wasser- und Kollagenzusammensetzung des Knorpels. T2-Mapping ist sensitiv für kleinste Veränderungen des Wassergehalts und ermöglicht so die Quantifizierung einer Degeneration des Gelenkknorpels bevor sich diese klinisch äußert¹⁰⁸. Die T2-Relaxationszeit als Maß für die Dephasierung der Wasserstoffatome ist eine gewebespezifische Zeitkonstante, die den Zerfall der Transversalmagnetisierung eines Gewebes beschreibt. Sie wird durch die Messung der Signalintensität bei verschiedenen Echozeiten ($S(t)$) bestimmt und durch eine korrespondierende Exponentialgleichung festgelegt:

aus $S(t) = S_0 \exp(-t/T_2)$ [t =Zeit, S_0 =Signalintensität bei $t=0$]

kann schließlich die Konstante der T2-Relaxationszeit berechnet werden.¹⁰⁹ In der klinischen Routine ist die typische MR-Pulssequenz für die T2-Relaxationszeitbestimmung gewöhnlicher Weise eine CPMG- (Carr-Pucell-Meiboom- Grill) multiecho-multislice-Sequenz (MSME). Diese Technik bietet vor allem in der Verkürzung der Untersuchungszeit einen erheblichen Vorteil gegenüber der repetitiven Single-Echo- Sequenz zur Bestimmung der T2-Zeit.¹¹⁰ Die T2-Relaxationszeit nimmt proportional zum Gehalt des Wassers zu und verhält sich somit direkt proportional zur Kollagendestruktion im Knorpel²⁸. Am Knie Knorpel konnten hier schon die unterschiedliche Distribution und Dichte von Proteoglykanen und Wasserstoffatomen gezeigt werden. Wie bereits beschrieben, sind die unterschiedlichen

T2 Zeiten der Gewebe Aussage darüber wie lange es dauert bis die transversale Magnetisierung wieder verschwunden ist. Dies hängt natürlich von der Protonendichte der Gewebe sowie der umgebenden Matrix ab. Hohe H₂O Anteile sind mit längeren T2-Relaxationszeiten assoziiert. Weiter weisen reine Flüssigkeiten mit kleinen Molekülen, längere T2-Relaxationszeiten auf als unreine Flüssigkeiten mit großen Molekülen. Nach Dunn et al., 2004 beträgt die T2-Zeit im gesunden menschlichen hyalinem Knorpel zwischen 32,1 ms und 35 ms, bei Arthrose steigt sie auf 34,4 - 41,0 ms an.^{111,112} Baum et al., 2013¹⁰⁸, erläuterte in seiner Review, dass es eine konsekutive Erhöhung der T2-Werte in unterschiedlichsten Pathologien gibt. Eine Erhöhung der T2-Werte korreliert mit entzündlichen Prozessen, fokalen Knieläsionen, Arthrose, metabolischen Faktoren und Übergewicht. Vor allem Diabetes Mellitus, Abdomineller Bauchumfang sowie hoher Fett Konsum zeigten hier einen signifikanten Anstieg der T2-Werte. Dies lässt zudem vermuten, dass Patienten mit diesen Risikofaktoren eine höher Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer späteren degenerativen Gelenkerkrankung besitzen.⁵⁵

7.7 Artefakte

Der komplizierte Prozess der Signalerzeugung und Bildberechnung kann durch eine Vielzahl von Faktoren gestört werden, was sich in Form von verschiedenen „Artefakten“ im MRT-Bild niederschlagen kann. Ein Teil der Artefakte lässt sich durch entsprechende Einstellung der Untersuchungsparameter verhindern, andere Artefakte muss der Untersucher kennen, um Fehlbefunde zu vermeiden. Typische Artefakte sind beispielsweise durch Bewegungen der Patienten bedingt, sogenannte Bewegungsartefakte. Entsprechend wichtig ist eine angenehme und fixierte Positionierung des Patienten im MRT. Der Unterschied zu den Fluss und Pulsationsartefakten ist die Konstanz der Änderungen des Magnetfelds. Im Bild äußern sich diese nicht konstanten Bewegungen in einer generellen Unschärfe. Ist die Bewegung periodisch oder konstant, sieht man in den Bildern gewisse Doppelkonturen des z.B. pulsierenden Elements, desto schneller sich dieses bewegt, umso weiter sind diese sogenannten „Ghosts“ oder Doppelkonturen auseinander.

Es gibt verschiedenste Techniken diese Bewegungs-Artefakte zu supprimieren um den Focus der Untersuchung nicht zu verlieren. Es werden zum Beispiel unterschiedliche Sättigungspulse genutzt um ungewollte Bewegung unterschiedlichster Atome zu „nullen“. Außerdem werden die entsprechenden Oberflächen Spulen genutzt um ungewollte Magnetfelder von weiter entfernten Strukturen zu minimieren. Neben diesen Möglichkeiten gibt es natürlich auch unterschiedlichste Hardware und Software die hier eine Verbesserung der Bildgebung ermöglichen. Weiter gibt es sogenannte selbst korrigierende Sequenzen (z.B. BLADE/PROPELLER) welche Bewegungen durch multiple Aufnahmen gleicher Strukturen erkennen können und das daraus entstandene Schnittbild gegebenenfalls löschen oder an vorherige Aufnahmen angleichen. Einfaltungsartefakte bei nicht eindeutiger Ortskodierung, können bei guter Planung der Untersuchung vermieden werden. Grenzflächenartefakte an fett- und wasserhaltigen Grenzstrukturen, sogenannte „Chemical-Shift-Artefakte“ entstehen durch die minimalen Unterschiede der Lamorfrequenzen zwischen Fett und Wasser und des damit einhergehenden unterschiedlich emittierten Signals. Die H^+ Ionen in Wasser werden minimal stärker angeregt als die der Fett-Moleküle, dieser Unterschied wird je nach Magnetfeldstärke auch stärker ausgeprägt. Entsprechend geringer werden diese Artefakte. Diese unterschiedliche Auslenkung der H^+ Ionen in Fett können anhand der offensichtlichen strukturellen Unterschiede erklärt werden, außerdem sind die in dem Fettpolster inkorporierten Wasser Moleküle stärker von dem applizierten Magnetfeld abgeschirmt, so dass die applizierten Impulse auch weniger starke Effekte auf die transversale und longitudinale Ausrichtung der Atome haben, folglich weniger Signal. Sie sind vor allem an

wasserreichen Strukturen häufig, Nerven, Muskeln und Knorpel sind hierfür häufige Lokalisationen.

Das Resultat dieser Artefakte ist eine räumliches „mismatching“ des Fettsignals welches scheinbar aus tiefer liegenden Wassermolekülen entstanden ist. Dieses Mismatching von Wasser und Fettmolekülen resultiert in den weißen und schwarzen Banden in den MR-Bildern. Die Größe dieses Mismatching kann anhand zweier Parameter schon vor der Bildgebung berechnet werden, nämlich Empfänger Bandbreite und der Frequenz der kodierten Matrix.

Rechenbeispiel: Bandbreite 32kHz, 256 Pixels in der Frequenz kodierten Matrix
-> $32.000/256=125\text{Hz}$, da der Wasser-Fett Frequenz unterschied bei 1,5T ca. 215Hz entspricht, wird der Chemical Shift $215\text{Hz}/125\text{Hz}/\text{pixel} = 1,7$ Pixel betragen.

Reduziert man also die Bandbreite in solch prädisponierten Organen/Substanzen, wird der Chemical Shift größer. Dieser Chemical Shift ist jedoch nicht nur auf Wasser und Fett beschränkt, wird aber zusätzlich in allen anderen Strukturen mit unterschiedlichen chemischen Eigenschaften beobachtet. So gibt es diese auch bei Silikon Implantaten, hier werden Shifts von etwa 4,7ppm bei 1,5T berichtet. Am Besten kann man diese Artefakte mittels schon beschriebener Fett-Sättigungs-Frequenzen (STIR), aber auch Vergrößerung der Field of view und Bandbreite, reduzieren.

Eine weitere Art von Artefakten sind Suszeptibilitätsartefakte, welche durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten entstehen. Suszeptibilität beschreibt die Fähigkeit eines in einem Magnetfeld platzierten Elements, das Magnetfeld in dem es sich befindet, zu verändern. Im Menschlichen Körper schafft dies v.a. der Kortikale Knochen. Materialien die diese Artefakte vor allem auslösen sind natürlich Implantate aus Eisen, Kobalt und Nickel. Die Größe der Artefakte wächst mit der Feldstärke sowie mit reduzierter Bandbreite, entsprechend sinnvoll sind also Techniken die genau gegenteilige Eigenschaften aufweisen. Weiter gibt es unterschiedliche Software die eben diese Artefakte weiter reduzieren können.

7.8 Risiken

Als Verfahren ohne ionisierende Strahlung erfolgt die MRT-Untersuchung ohne Strahlenbelastung des Patienten. Um Risiken für Patient und Personal während der MR-Untersuchung zu vermeiden, sind folgende Sicherheitsaspekte der MRT zu berücksichtigen:

Das starke statische Magnetfeld zieht magnetisierbare Metalle mit großer Kraft an, so dass auch große Eisenmassen (z. B. Patientenbett!) zum Magneten hin beschleunigt werden, was zu einer Gefährdung von Patient und Personal führen kann. Potenziell bewegliche und magnetisierbare Metallteile im Körper des Patienten (z.B. frische Gefäßclips, Metallsplitter, einige Herzklappentypen) können durch das Magnetfeld disloziert werden. Außerdem kann das starke Magnetfeld zu einer Funktionsstörung elektrischer Implantate wie Schrittmacher, Cochlea-Implantate oder auch Insulin-Pumpen führen. Letztlich können die HF-Impulse zu einer Erhöhung der Körpertemperatur um bis zu 3°C führen. Dieser Aspekt wiederum könnte unter Umständen in Geweben genützt werden welche erhöhten Regenerationsbedarf ohne aktive entzündliche Komponente beinhalten. Eine Erhöhung der Temperaturen könnte hier ebenfalls zu einer Erhöhten Enzym und Zellaktivität führen und eine fraglich Heilung (z.B. einer Pseudarthrose) unterstützen.¹¹³ Von einer Bildgebung in der Frühschwangerschaft (erstes Trimenon) wird abgeraten, obwohl es keine Daten hierzu gibt.

Im Falle eines bedrohlichen Zwischenfalls in einem MRT, gibt es einen Not-Aus Knopf. Hier wird der Magnet „abgeschaltet“, auch Quenchen genannt. Das kühlende Helium wird abrupt abgelassen und der Magnet verliert somit seine Supraleitenden Fähigkeiten. Ein solches Manöver ist jedoch sehr kostspielig wie auch gefährlich, und darf nur in lebensbedrohlichen Notfällen genutzt werden.

8 Material und Methoden

8.1 Studienform und Durchführung

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurden in der Abteilung für Radiologie am Klinikum „Rechts der Isar“ der Technischen Universität München durchgeführt. Die Probanden wurden zum Zeitpunkt der Radiologischen Untersuchung über die Studie informiert und aufgeklärt. Sie bestätigten Ihre Teilnahme sowie die Aufklärung schriftlich.

Der Ethikantrag für diese Studie wurde rechtzeitig gestellt und deren Durchführung wurde gestattet.

8.2 Patientenkollektiv der Studie

Unser Patientenkollektiv bezogen wir aus 25 freiwilligen Probanden >18 Jahre, die keine Abweichungen von einem gesunden BMI aufwiesen (KG in kg / Größe in m² 18,5-24,9 = Normalgewicht).

Ausschlusskriterien waren vorherige OSG Operationen oder Traumata in dem letzten Jahr vor der Bildgebung. Weitere Ausschlusskriterien waren Beschwerden in Form von Blockierungen, Schmerzen, Instabilität, Einschränkungen der Beweglichkeit, chronische entzündliche Erkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis), Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), Arthrose, hereditäre Erkrankungen mit Beteiligung des Bindegewebes bzw. des Bewegungs- u. Stützapparates, Drogenmissbrauch, Alkoholabusus, Glukokortikoidtherapie sowie das Vorliegen von absoluten oder relativen MRT-Kontraindikationen wie Herzschrittmachern und metallische Kugel-Herzklappenprothesen, elektronische Implantaten wie Insulinpumpen, Cochlea-Implantaten, Neurostimulatoren, Schwangerschaft und Klaustrophobie.

8.3 MR Bildgebung

Es wurden MR Aufnahmen von Sprunggelenken an einem Verio 3T-MRT der Firma Siemens (Siemens medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer Flex S Spule der Firma Siemens (Siemens medical Solutions, Erlangen, Deutschland) angefertigt.

Die Probanden wurden in Rückenlage mit Neutral-Null-Stellung des OSG gelagert.

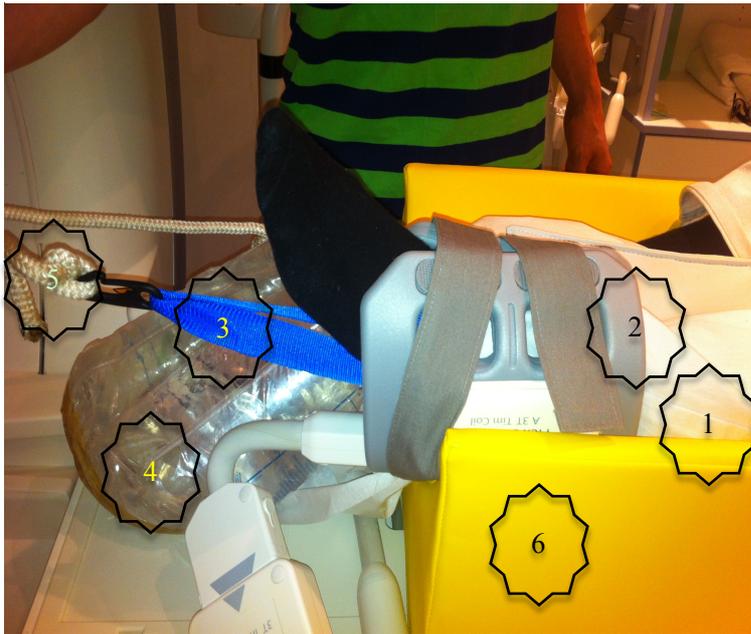
Zur Optimierung der Lagerung wurde ein Fuß-Lagerungskeil unter die Beine gelegt, um eine bequeme Lagerung und eine Artefakt-arme Aufnahme ermöglichen zu können. Weiter ermöglichte der Keil eine normierte Lagerung der unterschiedlichen Sprunggelenke.

Im direkten Vergleich zu der Studie von Bear und Kollegen¹⁷, ist unsere Traktionsapparatur grundsätzlich anders aufgebaut.

Unsere Probanden lagen mit unterschiedlichen Lagerungskissen frei im MRT, mit singulärem Zug (6kg NaCl Beutel) über die angebrachte Fuß Schlinge(Firma Arthrex, Extensionsschlinge OSG). Bear et al. hatten Ihre Apparatur zusätzlich oberhalb des Knies des Patienten fixiert und zogen mit 30N an den Gelenken. Im Umkehrschluss ist unsere Apparatur mit weniger Unannehmlichkeiten für die Probanden verbunden und sehr leicht anzuwenden. Die Apparatur kann sehr leicht appliziert werden und verspricht letztlich doch ähnliche Optimierung der Bildgebung am OSG.

Die Aufnahmen wurden jeweils mit und ohne 6kg Traktion erhoben. Über eine Umlenkrolle unter axialer Führung mittels eines handelsüblichen Seiles konnte der 6kg NaCl Beutel, im Falle der OSG Distraction, am Fuß des Probanden befestigt werden. Die Traktion wurde appliziert sobald der Patient in der MRT optimal gelagert war. Die Traktion über die Umlenkrolle wurde möglichst langsam und gleichmäßig auf das OSG appliziert, um keine großen Abweichungen des positionierten OSGs zu verursachen.

Abbildung 15: Traktionsapparat des OSG



Legende Abbildung 15:

- 1: Sandsack
- 2: Flex S Spule
- 3: Fi. Arthrex Ext. Schlinge
- 4: 6kg NaCl Beutel
- 5: Seil (Schlinge->NaCl Beutel)
- 6: Lagerungskeil

Abbildung 16: Traktion des OSG im MRT



Legende Abbildung 16:

- 1: 3T-MRT
- 2: Holzwinkel mit Umlenkrolle
- 3: Umlenkrolle mit Seil
- 4: 6kg NaCl Beutel
- 5: Gelagerter Patient mit Extensionschlinge unter axialen Zug.

Sobald der Patient nun entsprechend gelagert und vorbereitet war, konnte anschließend mit Planung und Ortskodierung der Sequenzen begonnen werden. Das folgende MRT-Protokoll wurde für die optimale Bildgebung des Gelenkknorpels sowie des Gelenkspaltes mit umgebenden Strukturen vorbereitet.

8.3.1 MRT-Protokoll

Um zum einen die Anatomie des Gelenks optimal darzustellen und zum andern abnormale Flüssigkeitsansammlungen und Pathologien zu erkennen wurden für die morphologischen Sequenzen folgende Einstellungen gewählt.

Tabelle 3: Morphologische T1-gewichtete Sequenzen

| Sequenz | Einstellungen |
|--|--|
| Koronare und sagittale T1-gewichtete (w) turbo spin echo (TSE) Sequenzen mit DRIVE Puls: | Koronar: TE: 18ms; TR: 700ms, Schichten: 14, Distanzfaktor: 10%, Schichtdicke: 2,5mm, FOV (Field of View): 107mm, Matrix: Bandbreite, Auflösung: 0,21x0,21mm Flip-Winkel: 180°, Dauer: 4:56min |
| | Sagittal: TE: 18ms; TR: 650ms, Schichten: 12, Distanzfaktor: 20%, Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 100mm, Matrix: Bandbreite, Auflösung: 0,21x0,21mm Flip-Winkel: 180°, Dauer: 4:35min |

Wie bereits in 5.4. beschrieben, werden v.a. anatomische Strukturen in T1 gewichteten Sequenzen bestens abgebildet, zudem ermöglichen die kurzen T1 Zeiten der wasserhaltigen Strukturen eine ebenfalls schnellere Bildgebung durch kürzere TE. Die TSE (Turbo Spin Echo) ermöglichen eine schnelle Bildgebung durch die multiplen 180° Refokussierungsimpulse. Letztlich werden durch die DRIVE (Impulse zur Wiederherstellung der Longitudinalen Magnetisierung) Impulse nach jeder TR eine annähernd Initiale Longitudinale Magnetisierung erreicht um somit dem erzeugten Signal eine möglichst hohe Amplitude zu ermöglichen.

Tabelle 4: PDfs Sequenz

| Sequenz | Einstellungen |
|---|--|
| Sagittale fettgesättigte intermediate-w (PDfs) TSE mit BLADE Sequenz | Sagittal: TE: 55ms; TR: 3600ms, Schichten: 16, Distanzfaktor: 20%, Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 90mm, Matrix: Bandbreite, Auflösung: 0,23x0,23mm Flip-Winkel: 156° Dauer: 5:36min |

Die PDfs Sequenzen mit BLADE sind wie der Name schon sagt fettgesättigt (nach Applizierung eines Fett Sättigungsimpulses, welches zu einer Suppression der aus dem Fett hervorgehenden Signale führt), hierdurch erwarten wir uns eine klarere Bildgebung der zu untersuchenden Strukturen, v.a. der des Knorpels. Die BLADE ermöglicht wie ebenfalls schon erläutert in 5.6. eine Reduktion der Bewegungsartefakte durch multiple Bildgebung gleicher Strukturen und Schichten mit folgender Subtraktion der durch die Bewegung entstandenen Abweichungen der erhobenen ortskodierten Signale.

Tabelle 5: MSME Sequenz für Quantitative Bildgebung

| Sequenz | Einstellungen |
|---|---|
| Multislice multiecho (MSME) SE T2-w ¹¹⁴ | TE: 16,1ms; 32,2ms; 48,3ms; 64,4ms; TR: 3000ms Schichten: 12 Distanzfaktor: 20%, Schichtdicke: 3,2mm, FOV (Field of View): 100mm Matrix: Bandbreite, Auflösung: 0,3x0,3mm, Flip-Winkel: 180°, Dauer 8:26min |

Die Multi Slice Multi Echo Sequenzen ermöglichen wie schon erwähnt binnen einer Sequenz multiple Bilder zu unterschiedlichen Echozeiten zu generieren. Der Unterschied zu den TSE Sequenzen ist dass die sogenannten Phasen kodierenden Gradienten in den TSE SE nach jedem 180°-Impuls mit folgender TE erneut angeschalten werden, in den MSME SE jedoch nur einmalig in jedem TR Intervall. Die sogenannte Multi-Slice Komponente verstärkt das Spoiling (auflösen der transversalen Phasen Kohärenz und somit transversale Magnetisierung) nach jedem TR-Intervall, somit kann nach erneuter Impulsgebung eine erneute auch noch so kleine transversale Komponente als Kontrast in der Bildgebung sichtbar gemacht werden. Dies ist eine der drei Sequenzen die segmentiert wurden und für das T2-mapping genutzt wurden.

Tabelle 6: Steady State Free Precision Sequenz für Quantitative Bildgebung

| Sequenz | Einstellungen |
|---|---|
| Steady-state free-precession (SSFP) T2-w (SSFP T2) ⁴⁰ | TE: 6,9ms; TR: 13,8ms, Schichten: 24, Distanzfaktor: 20%, Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 100mm, Matrix: Bandbreite, Auflösung: 0,2x0,2mm Flip-Winkel: 35°, Dauer: 8:21min |

Die auf einem Gradientenecho basierende Sequenz eignet sich besonders gut für Gewebe mit kurzen T1 Zeiten. Durch den geringen Flip Winkel sind sehr schnelle TE und TR möglich. Jedoch sind die Bilder Störanfälliger. Auch hier erfolgt die Segmentation und entsprechendes T2-Mapping.

Tabelle 7: SSFP Diffusions-Bildgebung zur quantitativen Knorpelanalyse

| Sequenz | Einstellungen |
|--|---|
| SSFP diffusion-weighted imaging (DWI) ⁴¹ | TE: 4,8ms; TR: 19,5ms, Schichten: 10, Distanzfaktor: 20%, Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 130mm, Matrix: Bandbreite, Auflösung: 0,5x0,5mm, Flip-Winkel: 15° Dauer: 8:05min |

In der Diffusionswichtung werden die Bewegungen bzw. Diffusion von Wassermolekülen in einem Kompartiment sichtbar gemacht. Vor allem freie Diffusion resultiert in einem Schwinden des Signals, mit anderen Worten, desto höher die Dynamik in einem Gewebe, desto geringer das Signal und desto heller die Pixel in der Bildgebung. Gerade in pathologisch verändertem Knorpel oder auch anderem Gewebe wird dies zur frühen Ischämie aber auch Ödemdiagnostik genutzt. Wie auch schon in den zwei vorherigen Sequenzen wurden hier ebenfalls entsprechende Maps angefertigt.

Tabelle 8: MRT-Protokoll

| Sequenzen (morphologische) | Einstellungen |
|---|---|
| <p style="text-align: center;">T1-w TSE DRIVE</p> <p>T1 gewichtet (w) Turbo Spin Echo (TSE) + DRIVE Pulse (Driven Equilibrium Pulse)</p> | <p>Ebene: Koronar TE: 18ms; TR: 700ms Schichten: 14 Distanzfaktor: 10% Schichtdicke: 2,5mm FOV (Field of View): 107mm Matrix: , Bandbreite Auflösung: 0,21x0,21mm Flip-Winkel: 180° 4:56min</p> |
| <p style="text-align: center;">T1-w TSE DRIVE</p> <p>T1 gewichtet (w) Turbo Spin Echo (TSE) + DRIVE Pulse (Driven Equilibrium Pulse)</p> | <p>Ebene: Sagittal TE: 18ms; TR: 650ms Schichten: 12 Distanzfaktor: 20% Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 100mm Matrix: , Bandbreite Auflösung: 0,21x0,21mm Flip-Winkel: 180° 4:35min</p> |
| <p style="text-align: center;">PDfs BLADE</p> <p>Intermediate weighted (IM) fat saturated (fs) TSE (Turbo Spin Echo) Sequenz + BLADE</p> | <p>Ebene: Sagittal TE: 55ms; TR: 3600ms Schichten: 16 Distanzfaktor: 20% Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 90mm Matrix: , Bandbreite Auflösung: 0,23x0,23mm Flip-Winkel: 156° 5:36min</p> |

| Sequenzen (quantitative) | Einstellungen |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">MSME SE T2(w) Multislice Multiecho (MSME) SE T2 gewichtet (w)</p> | <p style="text-align: center;">Ebene: Sagittal TE: 16,1ms; 32,2ms; 48,3ms; 64,4ms; TR: 3000ms Schichten: 12 Distanzfaktor: 20% Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 100mm Matrix: Bandbreite Auflösung: 0,3x0,3mm Flip-Winkel: 180° 8:26min</p> |
| <p style="text-align: center;">SSFP T2(w) Steady-State-Free-Precision (SSFP) T2 gewichtet (w)</p> | <p style="text-align: center;">Ebene: Sagittal TE: 6,9ms; TR: 13,8ms Schichten: 24 Distanzfaktor: 20% Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 100mm Matrix: Bandbreite Auflösung: 0,2x0,2mm Flip-Winkel: 35° 8:21min</p> |
| <p style="text-align: center;">SSFP DWI Steady-State-Free-Precision (SSFP) Diffusion Weighted Imaging (DWI)</p> | <p style="text-align: center;">Ebene: Sagittal TE: 4,8ms; TR: 19,5ms Schichten: 10 Distanzfaktor: 20% Schichtdicke: 3,2mm FOV (Field of View): 130mm Matrix: Bandbreite Auflösung: 0,5x0,5mm Flip-Winkel: 15° 8:05min</p> |

SSFP T2 und **DWI Sequenzen** wurden lediglich im Rahmen einer primären Sequenzevaluation genutzt die aus einer Subgruppe von **n=8 Gelenken** bestand.

8.4 Radiologisches-Scoring

8.4.1 Semi-quantitative Morphologische MR-Bild-Analyse

Die MR-Bilder wurden auf das „Picture Archiving Communication System“ (PACS) transferiert und mittels „Easy Vision“ (Philips, Best, Niederlande) von zwei „geblindeten“ Radiologen separat analysiert (PD Dr. med. P. Jungmann, PD Dr. med. Christoph Schäffeler). Im Falle von Diskordanz, wurden die Bilder erneut von den Untersuchern analysiert sowie zusätzlich von einem unabhängigen muskuloskeletalen Radiologen (PD Dr. med. Jan S. Kirschke). Folgende Parameter wurden hier analysiert und ausgewertet.

8.4.1.1 Globale Bildqualität

Alle Sequenzen wurden in Bezug auf deren globaler Bildqualität und Bewegungsartefakte von einem erfahrenen (13-Jahre Erfahrung, PD Dr. Jan Kirschke) Radiologen bewertet.

Bildqualität:

1= Perfekt

2= Gut

3= Limitiert

4= Ungenügend

Bewegungsartefakte:

0= keine

1= minimal, ohne Einschränkung

2= gering, aber noch volle diagnostische Qualität

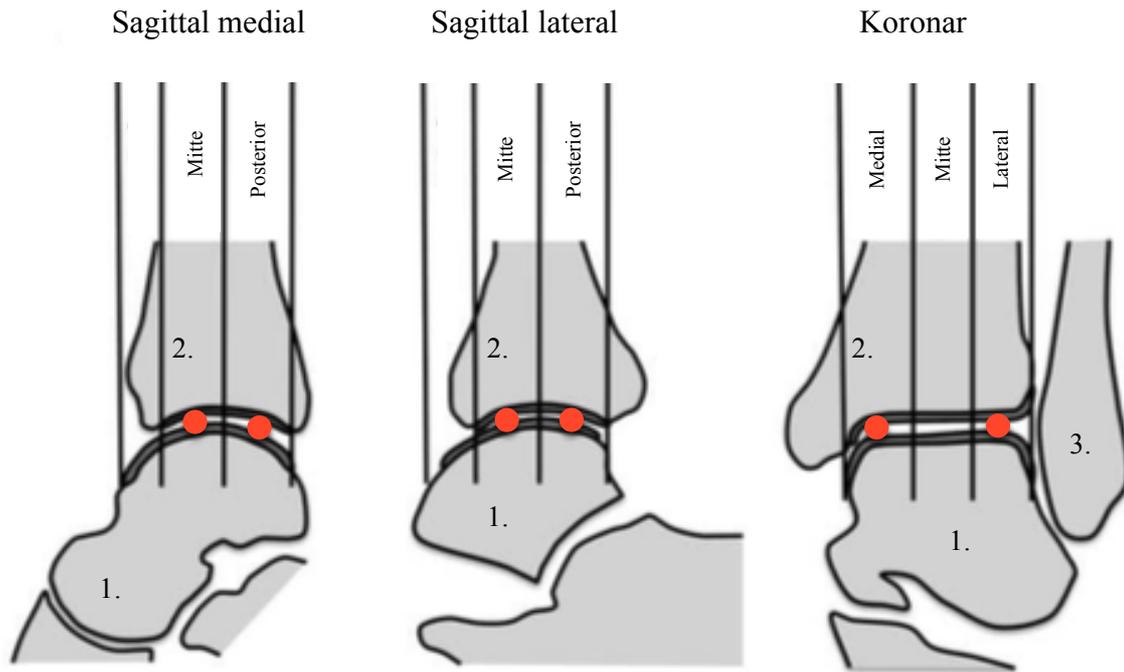
3= deutlich, geringe Einschränkung der Qualität

4= massiv, Sequenz nicht zu verwerten

8.4.1.2 Gelenkspaltweite

Gelenkspaltweite wurde mittels der PDfs Sequenzen in vier unterschiedlichen Kompartimenten des OSG ermittelt, mittig-medial, mittig-lateral, dorso-medial und dorso-lateral.

Abbildung 17: Schematische Darstellung der MRT-Auswertung zur Gelenkspaltweite



Legende: Die Messpunkte sind hier schematisch in rot dargestellt. 1.=Talus, 2.=Tibia, 3.=Fibula.

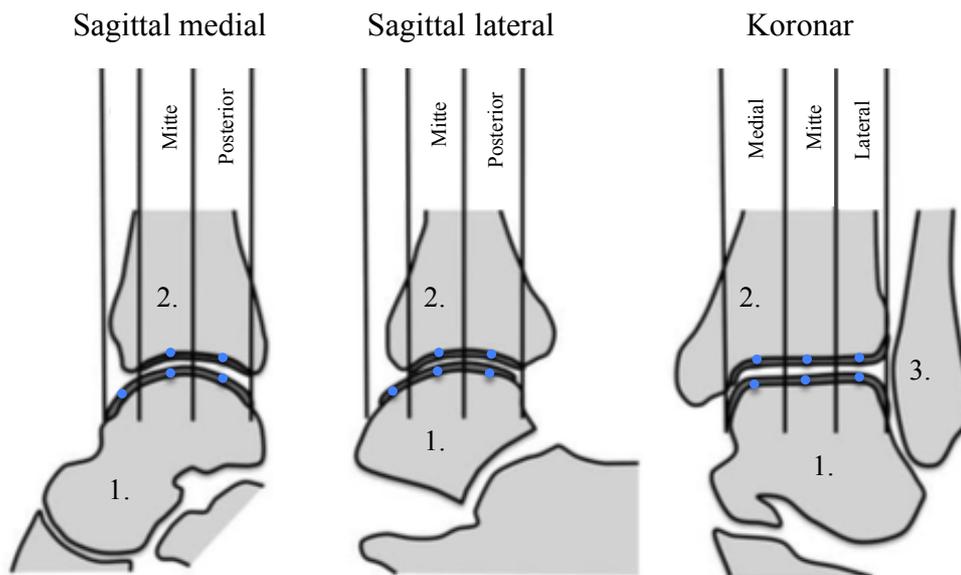
8.4.1.3 Abgrenzbarkeit des Gelenkknorpels

Fokus dieser Arbeit war die optimale Bildgebung des Gelenkknorpels am OSG. Es wurden folgende semiquantitativen Parameter erhoben und analysiert. Auch hier wurden die Radiologen zur Erhebung der Parameter herangezogen. Die Werte wurden in sagittaler Bildgebung (T1+DRIVE, PDFs) tibial medial-mittig/posterior, lateral-mittig/posterior und talar medial-anterior/mittig/posterior sowie lateral-anterior/mittig/posterior erhoben. In koronar Bildgebung (T1+DRIVE) dann tibial und talar jeweils lateral, mittig und medial. Siehe Abbildung 23.

- i) Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche zur Synovia
 - ii) Abgrenzbarkeit der Knorpelmatrix
 - iii) Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche zum subchondralen Knochen
- wurden mittels folgender Punkte-Skala bewertet:

- 1 – Perfekt
- 2 – Gut
- 3 – Eingeschränkt
- 4 – Insuffizient

Abbildung 18: Abgrenzbarkeitsmessungen der Knorpelmatrix



Legende: Die Messzonen sind blau hervorgehoben 1.=Talus, 2.=Tibia, 3.=Fibula.

8.4.1.4 Semiquantitativer Auswertungsbogen

Tabelle 9: Auswertungsbogen Semi-Quantitativer Parameter

| Name: | Datum MR: | T1 sag | T1 cor | IMfs sag |
|---|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Bildqualität allgemein (1-4: sehr gut - insuffizient): | | | | |
| Bewegungsartefakte (1 keine, ohne Einschränkung; 2 gering, aber noch volle diagnostische Qualität; 3 deutlich, geringe Einschränkung der Qualität; 4 massiv, Sequenz nicht zu verwerten): | | | | |
| Diagnostische Sicherheit bzgl. Knorpelopathie (1-4: sehr gut - insuffizient): | | | | |
| | | | | |
| Abstand des Knorpels mittig medial (mm): | | X | X | |
| Abstand des Knorpels dorsal medial (mm): | | X | X | |
| Abstand des Knorpels mittig lateral (mm): | | X | X | |
| Abstand des Knorpels dorsal lateral (mm): | | X | X | |

Andere Pathologien:

| | Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche (1-4: sehr gut - insuffizient): | Knorpelmatrix (1-4) | Subchondraler Knochen (1-4) |
|-----------------------------------|--|---------------------|-----------------------------|
| Sag T1 DRIVE | | | |
| Tibia im medialen mittleren OSG | | | |
| Tibia im medialen posterioren OSG | | | |
| Talus im medialen anterioren OSG | | | |
| Talus im medialen mittleren OSG | | | |

| | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| Talus im medialen posterioren OSG | | | |
| Tibia im lateralen mittleren OSG | | | |
| Tibia im lateralen posterioren OSG | | | |
| Talus im lateralen anterioren OSG | | | |
| Talus im lateralen mittleren OSG | | | |
| Talus im lateralen posterioren OSG | | | |
| Sag IMfs | | | |
| Tibia im medialen mittleren OSG | | | |
| Tibia im medialen posterioren OSG | | | |
| Talus im medialen anterioren OSG | | | |
| Talus im medialen mittleren OSG | | | |
| Talus im medialen posterioren OSG | | | |
| Tibia im lateralen mittleren OSG | | | |
| Tibia im lateralen posterioren OSG | | | |
| Talus im lateralen anterioren OSG | | | |
| Talus im lateralen mittleren OSG | | | |
| Talus im lateralen posterioren OSG | | | |
| cor T1 DRIVE | | | |
| Tibia im medialen OSG | | | |
| Tibia im mittleren OSG | | | |
| Tibia im lateralen OSG | | | |
| Talus im medialen OSG | | | |
| Talus im mittleren OSG | | | |
| Talus im lateralen OSG | | | |

8.4.2 Quantitative MR-Bildanalyse

Wie schon in der Beschreibung der unterschiedlichen MR-Sequenzen erläutert wurde, nutzten wir für das Erlangen der quantitativen Knorpel/MR-Werte, MSME, SSFP T2 und SSFP DWI Sequenzen.

8.4.2.1 Segmentation der T2-gewichteten Bilder

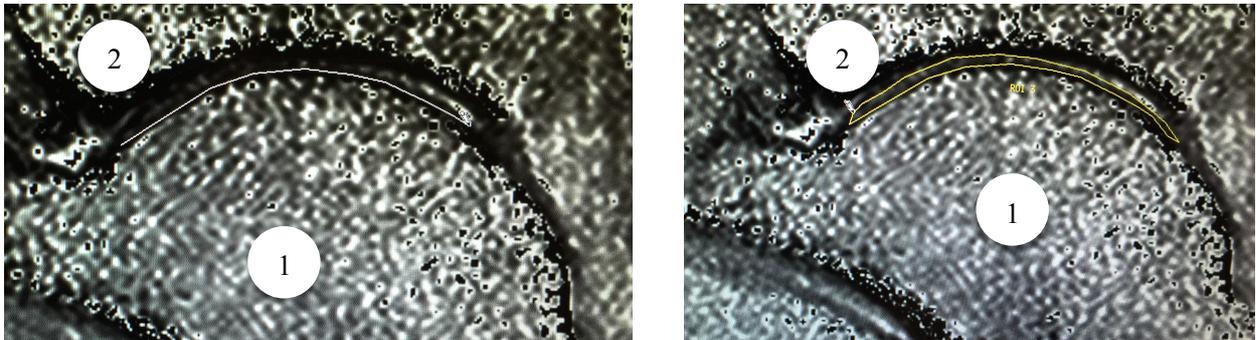
Die Segmentationen des artefakt-freien Knorpels erfolgte an tibialen und talaren Knorpel und wurde von zwei trainierten Beobachtern (Alexander Mann, Pia M. Jungmann), unter Supervision eines weiteren Radiologen (Jan S. Kirschke) durchgeführt.

Die ROIs wurden nach folgendem Schema eingezeichnet. Hierbei wurden alle sagittalen Schichten segmentiert auf denen der Gelenkknorpel durchgängig sichtbar war (4-6 Schichten, je nach Beschaffenheit des Gelenks).

Im Anschluss wurden die ROIs in 3D Regionen umgerechnet und die T2 Werte mit einer hauseigenen Software (basierend auf IDL, Creaso, Gilching, Deutschland) kalkuliert.

Um dies zu veranschaulichen, sind folgende Bilder ohne axiale Traktion aufgeführt.

Abbildung 19: Einzeichnen der Regions of Interest (ROIS)



Legende: Sagittale OSG Bildgebung; 1=Talus, 2=Tibia; Gelbe Linie (der umfahrende Knorpel, ROI)

8.4.2.2 T2-Mapping:

T2-Maps wurden Pixelweise aus den MSME, SSFP T2 sowie den SSFP DWI Bildern mittels monoexponentieller nonnegativer least square fit Analyse, mit einer speziell angefertigten Software (IDL, Creaso, Gilching, Deutschland) kalkuliert.³⁰ Vor dem Einzeichnen der ROIs (Regions of Interest) wurden die Maps bezüglich Helligkeit und Kontrast normiert.

Abbildung 20: Erstellung der T2-Maps

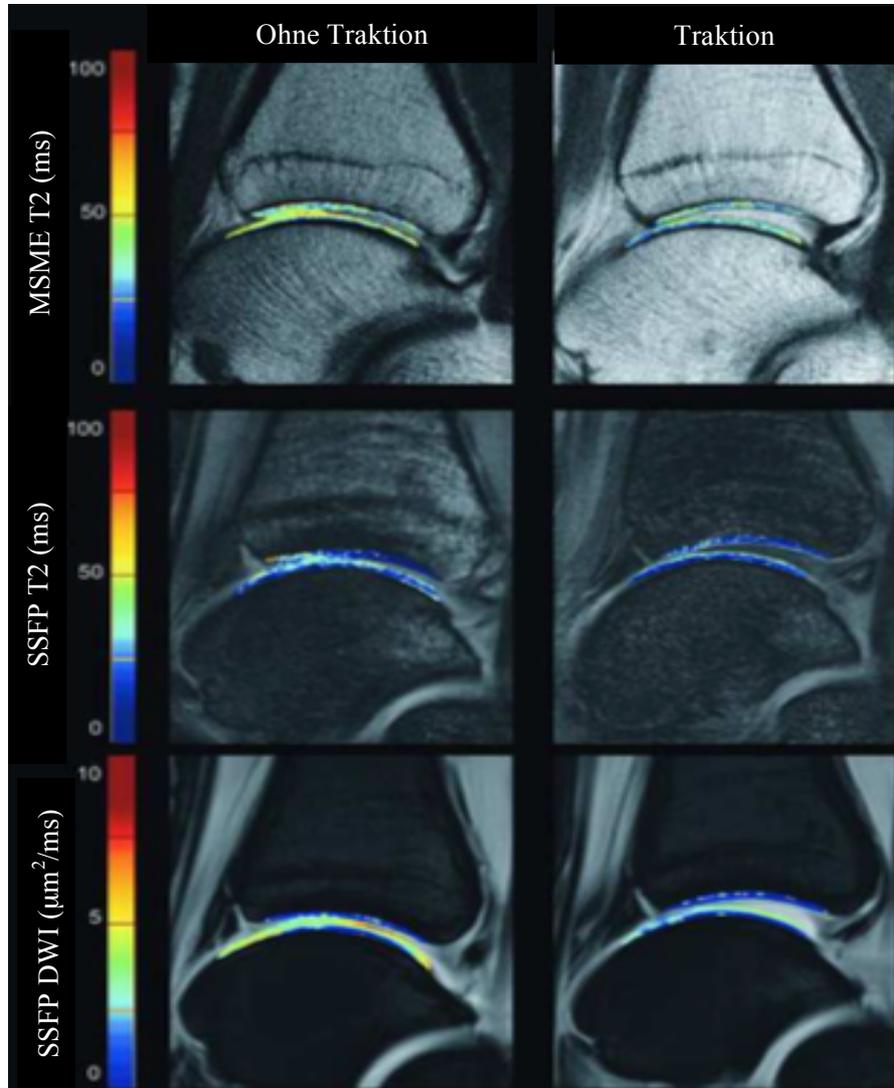


Legende: Computer Software zur Kalkulation der Durchschnittlichen T2-Werte; Talus = 1, ROI = 2, Tibia = 3

Auf der Folgenden Seite sind die T2-Maps illustrativ aufgeführt worden.

Die kalkulierten T2-Maps konnten dann wie beschrieben farblich kodiert nach jeweiligen T2 Werten dargestellt werden.

Abbildung 21: T2- und ADC-Maps in Farbe, mit und ohne Traktion



Legende: MSME, SSFP T2, SSFP DWI Maps in Farbe, während Traktion vs. Ohne Traktion. Desto Heller(Roter) desto höher die Werte, desto dunkler (Blauer) desto niedriger waren die Werte angesiedelt. Gerade die erhöhte T2-Werte (Rot) würden für die entzündliche Anreicherung von Protonen oder Knorpelschäden sprechen.

8.5 Reproduzierbarkeitsmessungen

Um die Reproduzierbarkeit der quantitativen Knorpelevaluation zu beurteilen wurden die 25 Sprunggelenke der quantitativen MR-Sequenzen (25x MSME SE T2, 8x SSFP T2 und 8x DWI), von den beiden Beobachtern je zweimal mit einem Abstand von mindestens 6 Wo, segmentiert.

Inter- und Intra-Reader Reproduzierbarkeit der Messungen wurde anhand der absoluten Zahlen (T2-Werte; ms) in Form der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert (Standard Abweichung) und des Variationskoeffizienten (CV; %) berechnet.¹¹⁵

Standardabweichung (SD) wird in folgender Rechnung dargestellt und wird entsprechend als die Wurzel der Summe der Abweichungen vom Mittelwert im Quadrat geteilt durch die Anzahl der Probanden minus 1 definiert. Gleichzeitig könnte man sagen, sie ist die Quadratwurzel der Varianz. Sie gibt uns einen Anhaltspunkt für die Streuung eines Wertes um dessen Erwartungswert. Ausgeschrieben wird meist: Mittelwert \pm SD.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Der Variationskoeffizient gibt uns im Gegenteil zur reinen Varianz eine relative Einschätzung der Varianz. Ist die Standardabweichung beispielsweise größer als der Mittelwert, ist der Variationskoeffizient größer als 1.

Somit ist $V(\text{Variationskoeffizient}) = SD (\text{Standardabweichung}) / \bar{x} (\text{Mittelwert})$

In den Biowissenschaften ist ein Variationskoeffizient von 0,30 (i.e. 30%) keine Seltenheit, deutet dann aber darauf hin dass die Verteilung extrem schief ist bzw. keiner Gausschen Verteilung folgt oder zwei inhomogene Gruppen gemeinsam untersucht wurden.

8.6 Statistische Analyse

Es wurden der Wilcoxon Test und gepaarter t-Test genutzt um die statistische Signifikanz der Ergebnisse zu evaluieren. Der Variationskoeffizient (CV) wurde zusammen mit der Standardabweichung berechnet um die Reliabilität und Reproduzierbarkeit zu erfassen, wie soeben gezeigt.

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 17.0 (SPSS Institute, Chicago, IL, USA) sowie Microsoft Excel für Mac 2008 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) vorgenommen.

Die normale Verteilung der quantitativen Knorpel Matrix wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov Tests nachgewiesen. Der Kolmogorow-Smirnow-Test (KS-Test) (nach Andrei Nikolajewitsch Kolmogorow und Nikolai Wassiljewitsch Smirnow) ist ein statistischer Test auf Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Mit seiner Hilfe kann anhand von Zufallsstichproben geprüft werden, ob zwei Zufallsvariablen die gleiche Verteilung besitzen oder eine Zufallsvariable einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt.

Generell werden t-Tests zweier verbundener Proben gerne für vorher und nachher Vergleiche genutzt. Insbesondere zum Vergleich zweier Mittelwerte, z.B. T2-Werte vor und nach Traktion. Er setzt voraus dass es sich um eine Normalverteilung (Gauß-Verteilung) mit in der Population handelt.

Der Zweichstichproben t-Tests für abhängige Stichproben, wurde für die statistische Analyse der quantitativen Knorpel Parameter (T2-Werte) genutzt. Er prüft anhand der Mittelwerte zweier Stichproben, ob die Mittelwerte zweier Grundgesamtheiten einander gleich sind, ggf. gegen die Alternative, dass einer der Mittelwerte kleiner ist als der andere.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde genutzt um die zentrale Tendenz der semiquantitativen Messungen (Gelenkspaltweite, Abgrenzung zwischen Knorpel/Synovia, Knorpel Matrix sowie Knorpel/subchondraler Knochen) zu evaluieren. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test. Er prüft anhand zweier gepaarter Stichproben die Gleichheit der zentralen Tendenzen der zugrundeliegenden (verbundenen) Grundgesamtheit. Im Anwendungsbereich ergänzt er den Vorzeichentest, da er

nicht nur die Richtung (d. h. das Vorzeichen) der Differenzen, sondern auch die Höhe der Differenzen zwischen zwei gepaarten Stichproben berücksichtigt. Bei dem Vorzeichen Test wird jeweils ein Wertepaar eines Testparameters vor und nach einer Intervention verglichen und diesem dann je nach Differenz ein +ves oder –ves Vorzeichen zugeordnet. Die positiven Vorzeichen werden gezählt und dienen hier als Teststatistik.

Im Wilcoxon-Test zweier verbundener Stichprobe werden die Vorher-Nachher-Werte der jeweiligen Stichprobenwerte von einander subtrahiert. Den jeweiligen Werten werden dann anhand ihrer Größe ein Rang zugewiesen, unabhängig von deren Vorzeichen. Gleiche Werte werden in deren Rang addiert und durch 2 geteilt. Die positiven und negativen Rangwerte werden jeweils addiert. Die Summe des kleineren Wertes wird als Prüfgröße genutzt und mit den kritischen Werten der entsprechenden Tabelle verglichen. Beim unterschreiten der kritischen Werte kann die Null-Hypothese abgelehnt werden und die Alternative Hypothese angenommen werden (Bsp. Die erlangten Werte entsprechen keiner Normalverteilung sondern verändern sich signifikant durch die Intervention (z.B. Traktion).

9 Ergebnisse

9.1 Patientenkollektiv

Letztendlich wurden 25 asymptomatische Sprunggelenke mit und ohne axialer Traktion (6kg) untersucht. SSFP T2 und DWI Sequenzen wurden in einer Subgruppe von n=8 Gelenken angewendet. Unsere Probanden hatten ein durchschnittliches Alter von 26.6 ± 3.4 (Range 20-34.LJ.) Der durchschnittliche BMI der Probanden lag bei $21.2 \pm 2.5\text{kg/m}^2$ (Range 19-28 kg/m^2).

In einer vorherigen Studie untersuchten wir einen Patienten mit einer statt gehabten OATS Therapie, welche wir als Anschauungsbild in unserer Arbeit inkludierten. Der Proband hatte eine vor 1,5J stattgehabte OATS Therapie der medialen Talusschulter.

9.2 Semiquantitative morphologische Analyse

9.2.1 Gelenkspalt Weite

Wie bereits in dem Abschnitt Material und Methoden dargestellt wurde der Gelenkspalt in allen 4 Quadranten des OSG Spalts während Traktion und auch ohne Traktion gemessen. Hierfür wurde der Gelenkspalt zwischen den opponierenden Knorpel mittig-Lateral und mittig medial gemessen, sowie dorso-medial und dorso-lateral.

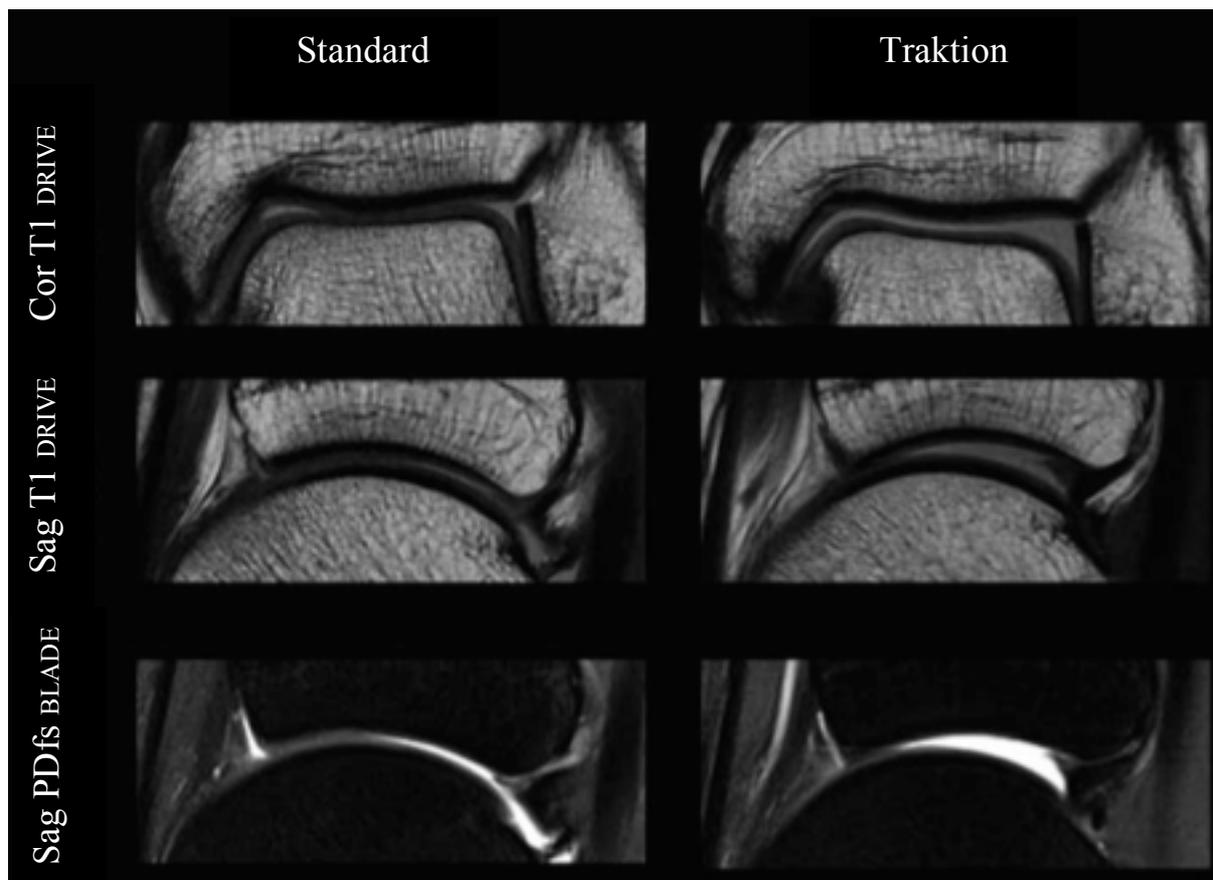
Axiale Traktion mit 6kg, konnte an allen 6 Messpunkten den Gelenkspalt verbreitern. (Wilcoxon-Test $p < 0.001$). Die größte Verbreiterung konnte in der sagittalen medialen Mitte gefunden werden.

Tabelle 10: Gelenkspaltweiterung durch Traktion

| Kompartimente | Gelenkspaltweite / P-Wert |
|---|---|
| Sag. Mediales Mittel , Mittelwert \pm SD: | 0,2 \pm 0,1 mm -Axiale Traktion |
| Wilcoxon-Test: | 1,2 \pm 0,3 mm +Axiale Traktion p=<0.001 |
| Sag. Dorso-Medial , Mittelwert \pm SD: | 0,3 \pm 0,1 mm -Axiale Traktion |
| Wilcoxon-Test: | 1,2 \pm 0,9 mm +Axiale Traktion p=<0.001 |
| Sag. Dorso-Lateral , Mittelwert \pm SD: | 0,3 \pm 0,1 mm -Axiale Traktion |
| Wilcoxon-Test: | 1,0 \pm 0,9 mm +Axiale Traktion p=<0,001 |
| Sag. Medio-Lateral , Mittelwert \pm SD: | 0,3 \pm 0,2 mm -Axiale Traktion |
| Wilcoxon-Test: | 1,1 \pm 0,8 mm +Axiale Traktion p=<0,001 |
| Gelenkspaltweite Mittelwert \pm SD: | 0,3 \pm 0,04 mm -Axiale Traktion |
| Wilcoxon-Test: | 1,1 \pm 0,4 mm +Axiale Traktion p=<0,001 |

Die geringste Weiterung des Gelenkspaltes wurde in den sagittalen posterolateralen Aufnahmen ermittelt. Zusammenfassend sahen wir in allen Kompartimenten eine statistisch relevante Gelenkspaltweiterung.

Abbildung 22: Koronare und Sagittale Bildgebung, mit und ohne Traktion



Repräsentative MR-Aufnahmen einer 30-jährigen Probandin. Links ohne Traktion, rechts mit 6kg Traktion. Die Gelenkspaltweiterung war insbesondere dorsal gut zu sehen.

9.2.2 Globale Bildqualität

Globale Bildqualität variierte **nicht** signifikant zwischen den OSGs mit und ohne Traktion ($p > 0.05$). Mittelwerte anhand semiquantitativer Bewertung auf Grundlage der schon erwähnten 4 Punkt Skala (1=sehr gut, 4=insuffizient). Wenn hätte man hier sicherlich eher eine Verschlechterung der Bildqualität in axialer Traktion erwarten können, da es durch die Traktion und Lagerung potentiell zu Inhomogenitäten in der Bildgebung hätte kommen können.

Tabelle 11: Globale Bildqualität im Vergleich

| | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| SagT1 Mittelwert \pm SEM: | 1,3 \pm 0,1 –Axiale Traktion |
| | 1,3 \pm 0,1 +Axiale Traktion |
| | t-Test: p = 0.802 |
| | |
| CorT1 Mittelwert \pm SEM: | 1,4 \pm 0,1 –Axiale Traktion |
| | 1,1 \pm 0,02 +Axiale Traktion |
| | t-Test: p = 0.031 |
| | |
| PDfs Mittelwert \pm SEM: | 1,5 \pm 0,1 –Axiale Traktion |
| | 1,2 \pm 0,1 +Axiale Traktion |
| | t-Test: p = 0.148 |

Aufgeführt sind die bekannten drei unterschiedlichen Sequenzen unserer Bildgebung. Keine der Aufgeführten p-Werte zeigen einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte im gepaarten t-Test (Signifikanzlevel $< 0,01$) zur jeweilig vorherigen Bildgebung in gleicher Sequenz. Lediglich die koronare Bildgebung zeigt annähernd optimierte Bildgebung unter Traktion.

9.2.3 Bewegungsartefakte

Die ebenfalls schon erwähnten Bewegungsartefakte nahmen während der 6kg Traktion **nicht** signifikant zu. Mit anderen Worten konnten wir die Probanden so lagern, dass es zu keiner signifikanten Bewegung/Unwohlsein gekommen ist, diese wiederum hätte zu solchen Artefakten führen können.

Es sind Mittelwerte mit entsprechenden Standardabweichungen des Mittelwertes angegeben. Wieder wurde die bekannte semiquantitative Bewertung auf Grundlage der 4 Punkt Skala genutzt (1=sehr gut, 4=insuffizient).

Tabelle 12: Bewegungsartefakte im Vergleich, 6kg Traktion vs. ohne Traktion

| | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| CorT1 Mittelwert \pm SEM: | 1.2 \pm 0.04 –Axiale Traktion |
| | 1.1 \pm 0.07 +Axiale Traktion |
| | t-Test: p= 0.80 |

| | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Sag PDfs Mittelwert \pm SEM: | 1.1 \pm 0.04 –Axiale Traktion |
| | 1.1 \pm 0.01 +Axiale Traktion |
| | t-Test: p = 0.714 |

| | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| SagT1 Mittelwert \pm SEM: | 1.0 \pm 0.0 –Axiale Traktion |
| | 1.2 \pm 0.1 +Axiale Traktion |
| | t-Test: p = 0.06 |

Bei axialer Traktion traten keine vermehrten Bewegungsartefakte auf ($p > 0.05$). Lediglich die Traktion in der SagT1 Bildgebung wies annähernd relevante Varianzen zu der Bildgebung ohne Traktion auf. In den 25 Auswertungen waren in der Traktionsgruppe zwei Probanden mit einer Bewertung von 3 aus der Reihe gefallen, normal waren hier Werte zwischen 1-2.

Wir können daraus postulieren dass die Traktion keinen negativen Einfluss auf potentielle Bewegungsartefakte hat. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Bewegungsartefakten gefunden werden.

9.2.4 Abgrenzung der Kompartimente

Wie bereits in Material und Methoden aufgeführt, wurden die Abgrenzbarkeit der den Knorpel umgebenden Strukturen zueinander auf der nun wiederholt bekannten 4 Punkte Skala statistisch zueinander verglichen (gepaarter t-Test). Wieder im Vergleich „mit“ und „ohne“ Traktion.

- i) Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche zur Synovia
- ii) Abgrenzbarkeit der Knorpelmatrix
- iii) Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche zum subchondralen Knochen

Auf folgender Seite ist die Tabelle der erfassten Werte aufgeführt. Angegeben sind Mittelwert \pm Standard Error. p-Werte des jeweiligen Kompartiments für die Vergleiche zwischen Traktion vs. Ohne Traktion werden ebenfalls angegeben.

9.2.4.1 Abgrenzbarkeit der Knorpeloberflächen

Tabelle 13: Abgrenzbarkeit der Knorpeloberflächen, ein semiquantitativer Vergleich

| Kompartiment | Sag. PDfs | | t-Test p- Wert | Sag. T1-w | | t-Test p- Wert | Kompartiment | Cor. T1-w | | t-Test p- Wert |
|---------------|---------------|---------------|----------------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|
| | - Traktion | + Traktion | | - Traktion | + Traktion | | | - Traktion | + Traktion | |
| Tibia medial | | | | | | | Tibia | | | |
| Mitte | 3.4±0.2 | 2.6±0.2 | 0.009 | 3.3±0.2 | 2.2±0.2 | <0.001 | Medial | 2.1±0.2 | 1.1±0.1 | <0.001 |
| Posterior | 3.2±0.2 | 2.6±0.2 | 0.048 | 2.8±0.2 | 2.2±0.2 | 0.059 | Intermedial | 2.5±0.2 | 1.2±0.1 | <0.001 |
| Tibia lateral | | | | | | | Lateral | 2.1±0.2 | 1.2±0.1 | <0.001 |
| Mitte | 2.9±0.2 | 2.4±0.2 | 0.024 | 3.1±0.2 | 2.0±0.2 | <0.001 | | | | |
| Posterior | 2.4±0.2 | 2.1±0.2 | 0.327 | 2.2±0.2 | 1.6±0.2 | 0.014 | Talus | | | |
| Talus medial | | | | | | | Medial | 1.9±0.2 | 1.1±0.2 | <0.001 |
| Anterior | 2.2±0.2 | 1.9±0.2 | 0.033 | 1.8±0.2 | 1.6±0.2 | 0.403 | Intermedial | 2.3±0.2 | 1.2±0.1 | <0.001 |
| Mitte | 2.3±0.2 | 1.9±0.1 | 0.048 | 2.9±0.2 | 1.8±0.2 | <0.001 | Lateral | 1.9±0.9 | 1.2±0.1 | <0.001 |
| Posterior | 2.4±0.2 | 1.8±0.2 | 0.032 | 2,5±0.2 | 1.7±0.2 | 0.008 | | | | |
| Talus lateral | | | | | | | | | | |
| Anterior | 2.6±0.2 | 2.0±0.2 | 0.003 | 2.4±0.1 | 1.9±0.2 | 0.022 | | | | |
| Mitte | 2.6±0.2 | 1.9±0.1 | 0.009 | 3.1±0.2 | 2.0±0.2 | <0.001 | | | | |
| Posterior | 2.2±0.2 | 1.5±0.1 | 0.005 | 2.2±0.2 | 1.6±0.2 | 0.003 | | | | |

Legende: w, gewichtet; PD, Protonen Dichte; fs, Fett-Sättigung; Sag., sagittal; Cor, koronar; p, p-Wert;

Die Abgrenzbarkeiten der Knorpeloberfläche konnte durch Traktion in allen T1 gewichteten Sequenzen durch Traktion signifikant verbessert werden ($p < 0,05$). Lediglich die Differenzierung des talaren Knorpels im anterioren medialen Kompartiment konnte hier keine Optimierung erbringen ($p = 0,403$). Dies wiederum war partiell zu erwarten, da es durch unser Traktionsgerät eher zu einer Plantaren Flexion gekommen ist. Somit nähern sich talare und tibiale Gelenkflächen des ventralen Kompartiments an und erschweren die Differenzierung der Knorpeloberflächen.

In der PDfs Bildgebung konnten wir ein ähnliches Ergebnis zeigen, hier konnten alle Knorpeloberflächen besser eingesehen werden, lediglich das tibiale postero-laterale Kompartiment konnte mit einem p-Wert von 0,327 die Nullhypothese nicht stützen.

Tabelle 14: Abgrenzbarkeit der Knorpeloberflächen aller koronar gemessenen Kompartimente im Vergleich

| Kompartiment | Mittelwert ± SEM (-Traktion) | Mittelwert ± SEM (+Traktion) | P-Wert |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------|
| CorT1 – Tibia | 2.2 ± 0.1 | 1.2 ± 0.02 | p < 0.001 |
| CorT1 – Talus | 2.0 ± 0.1 | 1.2 ± 0.02 | p < 0.001 |

Die größte Verbesserung der Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche konnten in den koronaren Aufnahmen durch Traktion erreicht werden.

Tabelle 15: Abgrenzbarkeit aller Knorpeloberflächen in sagittaler T1-w Bildgebung im Vergleich

| Kompartiment | Mittelwert ± SEM (-Traktion) | Mittelwert ± SEM (+Traktion) | P-Wert |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Sag T1-w Tibia | 2,8 ± 0,1 | 2,0 ± 0,1 | p < 0,001 |
| Sag T1-w Talus | 2,5 ± 0,1 | 1,8 ± 0,1 | p < 0,001 |

In den sagittalen Bildern waren die Effekte ähnlich ausgeprägt, obgleich rein numerisch keine Optimalen Werte (um 1) ermöglicht worden waren. Nichts desto trotz sind die Werte auch hier durch Traktion signifikant optimiert worden.

Schließlich wurden auch noch die Werte in den sagittalen PDfs Sequenzen verglichen.

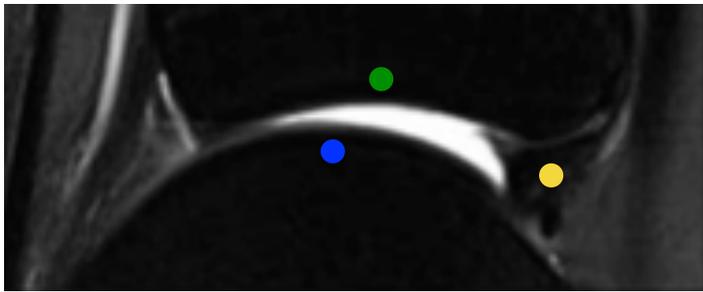
Tabelle 16: Abgrenzbarkeit aller Knorpeloberflächen in sagittaler PDfs Bildgebung im Vergleich

| Kompartiment | Mittelwert ± SEM (-Traktion) | Mittelwert ± SEM (+Traktion) | P-Wert |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Sag PDfs Tibia | 2.9 ± 0.1 | 2.4 ± 0.1 | p < 0.004 |
| Sag PDfs Talus | 2.4 ± 0.1 | 1.8 ± 0.04 | p < 0.001 |

Die Differenz der gemittelten tibialen Mittelwerte im Vergleich mit den gemittelten Talaren Mittelwerte aller Kompartimente schien ebenfalls durch die Traktion signifikant optimiert, mit anderen Worten $p < 0,001$. Eine bessere Auswertung des Knorpels bzw. der Knorpeloberfläche war durch Traktion ermöglicht worden.

Die schlechteste Abgrenzung der Knorpeloberflächen wurde vor allem in den posterolateralen Tibia Anteilen der PDfs Aufnahmen gefunden ($p = 0,327$). Hier fanden sich häufig Kapselanteile die sich durch die partiell plantar flektierten OSGs in den Gelenkspalt drückten.

Abbildung 23: Sagittale PDfs Sequenz mit Kapsel-Prolaps bei Traktion des OSG



Legende: **Grüner** Punkt: Tibia, **Blauer** Punkt Talus, Gut zu sehen ist hier die **gelb** markierte prolabierte Kapsel in den dorsalen Gelenkspalt des OSG.

Vergleicht man nun die verschiedenen Puls-Sequenzen miteinander, so zeigt sich dass der Knorpel am besten in den koronaren T1- gewichteten Aufnahmen, mit (Mittelwert 1,2), aber auch ohne Traktion (Mittelwert 2,1), zu beurteilen ist.

Schließlich haben wir die Abgrenzbarkeit der Knorpeloberfläche an der Tibia und dem Talus mit axialer Traktion in Sag. T1-Wichtung mit Sag. PDfs Aufnahmen, beides während der Traktion, zueinander verglichen.

An der Tibia konnte mit $p = 0,009$ eine signifikant bessere Abgrenzung des Knorpels zu den umgebenden Geweben befundet werden. Der talare Knorpel wurde mit $p = 0,305$ als nicht signifikant optimiert zu beurteilen bewertet. Bei $p > 0,05$ ohne Traktion, gab es hier keine Optimierung der Knorpelabgrenzung zwischen den beiden Sequenzen.

9.2.4.2 Beurteilung der Knorpelmatrix

Welche Sequenz sich nun optimal zur Beurteilung der Knorpelmatrix eignet wurde auch bewertet. Die Differenz der Mittelwerte zwischen Traktion und ohne Traktion der entsprechenden Sequenzen der jeweiligen Knorpeloberflächen wurden miteinander verglichen und ebenfalls auf deren Optimierung mittels Traktion geprüft. Die entsprechenden p-Werte sind hier aufgeführt.

Tabelle 17: Mittelwertsdifferenzen der Knorpelmatrixbildung des tibialen und talaren Knorpels im OSG während Traktion vs. ohne Traktion

| | |
|---|----------------------------|
| Tib. Cor T1 Mittelwertsdifferenz \pm SEM: | -0,5 \pm 0,3 (p < 0,001) |
| Tal. Cor T1 Mittelwertsdifferenz \pm SEM: | -0,2 \pm 0,1 (p = 0,002) |
| | |
| Tib. Sag T1 Mittelwertsdifferenz \pm SEM: | -0,3 \pm 0,1 (p = 0,04) |
| Tal. Sag T1 Mittelwertsdifferenz \pm SEM: | -0,2 \pm 0,5 (p = 0,11) |
| | |
| Tib. Sag PDfs Mittelwertsdifferenz \pm SEM: | -0,3 \pm 0,2 (p = 0,109) |
| Tal. Sag PDfs Mittelwertsdifferenz \pm SEM: | -0,4 \pm 0,6 (p = 0,002) |

Die Beurteilung der Knorpelmatrix verbesserte sich ebenfalls signifikant mit axialer Traktion. Traktion führt entsprechend im Mittel immer zu einer Optimierung der Evaluation der Knorpel Matrix (Negativierung des Mittelwertes der auf der 4 Punkte Skala bewerteten Sequenzen; desto geringer der Wert, desto besser ist die Knorpelmatrix zu beurteilen). Die Signifikanz der Optimierung ist hier auch nicht immer gegeben. Vor allem in der Cor T1 gewichteten Sequenz scheint es eine Konkordanz der Signifikanz, talar wie auch tibial zu geben. Diese Varianz der ermittelten Werte könnte jedoch wiederum an der partiellen plantaren Flexion der OSG während Traktion liegen.

9.2.4.3 Beurteilung des subchondralen Knochens

Im Rahmen osteochondraler Verletzungen muss der subchondrale Knochen ebenfalls evaluiert werden. Es zeigte sich keine Bildgebung als signifikant besser gegenüber der anderen ($p > 0.05$). Tibiale und talare Sag T1 sowie Sag PDfs Aufnahmen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aufnahme Modalitäten. ($p > 0.05$) In den Koronaren Aufnahmen konnte der subchondrale Knochen auf der talaren Seite scheinbar besser evaluiert werden als auf der tibialen.

Tabelle 18: Cor T1 Bildgebung des subchondralen Knochens

| | |
|----------------------------|--|
| CorT1 Mittelwert \pm SD: | 1,7 \pm 0,4 -Axiale Traktion (Tibia) |
| | 1,7 \pm 0,5 -Axiale Traktion (Talus) |
| | t-Test p-Wert = 0,5 |

Eine Optimierung der Bildgebung des subchondralen Knochens war sicherlich so auch nicht zu erwarten, da eine Traktion eher auf die Artikulären Strukturen wirken würde.

Tabelle 19: Sag PDfs Bildgebung des subchondralen Knochens Talar

| | |
|------------------------------|--|
| SagPDfs Mittelwert \pm SD: | 1,8 \pm 0,4 -Axiale Traktion (Talar) |
| | 1,6 \pm 0,2 +Axiale Traktion (Talar) |
| | t-Test p-Wert = 0,2 |

Tabelle 20: Sag PDfs Bildgebung des subchondralen Knochens Tibia

| | |
|------------------------------|---|
| SagPDfs Mittelwert \pm SD: | 2,14 \pm 0,3 -Axiale Traktion (Tibia) |
| | 2,03 \pm 0,4 +Axiale Traktion (Tibia) |
| | t-Test p-Wert = 0,5 |

Tabelle 21: Sagitale T1 Bildgebung des Subchondralen Knochens am Talus

| | |
|----------------------------|--|
| SagT1 Mittelwert \pm SD: | 1,7 \pm 0,3 -Axiale Traktion (Talus) |
| | 1,6 \pm 0,3 +Axiale Traktion (Talus) |
| | t-Test p-Wert = 0,3 |

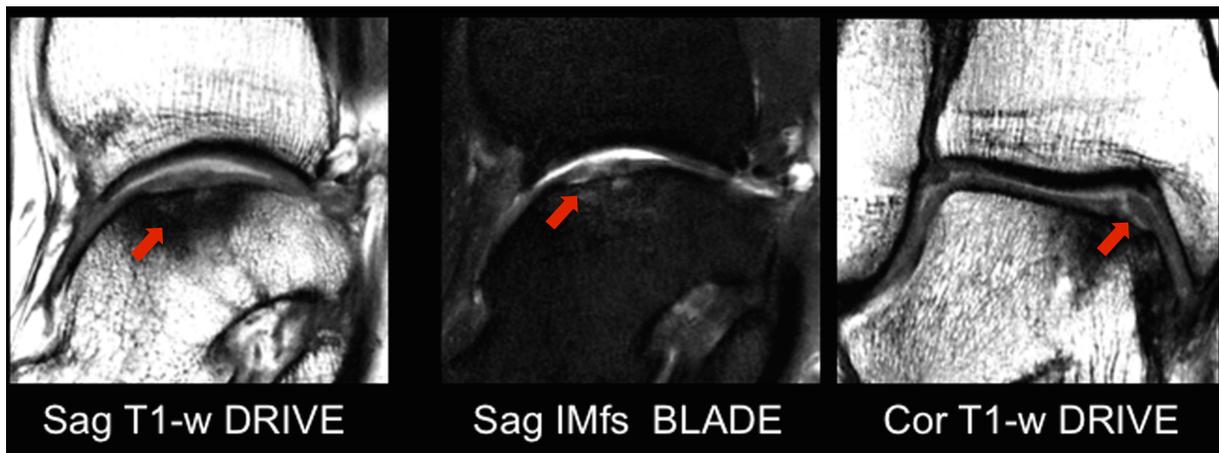
Tabelle 22: Sagitale T1 Bildgebung des Subchondralen Knochens an der Tibia

| | |
|----------------------------|--|
| SagT1 Mittelwert \pm SD: | 1,8 \pm 0,2 -Axiale Traktion (Tibia) |
| | 1,7 \pm 0,2 +Axiale Traktion (Tibia) |
| | t-Test p-Wert = 0,2 |

9.2.5 Morphologisches Beispiel, Bildgebung eines Probanden

Bei einem unserer Probanden aus einer vorherigen Studie gab es einen Zufallsbefund den wir als Beispiel hier mit Aufführen wollen. Gut zu sehen sind hier die Knorpel Verletzungen mit dem Subchondralen Knochenödem.

Abbildung 24: Sagittale und Koronare MRT-Aufnahmen unter 6kg Traktion in unterschiedlichen Wichtungen



Legende: Sag T1-w DRIVE: Sagittales oberes Sprunggelenk, T1 Wichtung mit DRIVE Puls

Sag IMfs/PDfs BLADE: Sagittales Oberes Sprunggelenk in „Intermediate“ Wichtung mit BLADE

Cor T1-w DRIVE: Koronares Oberes Sprunggelenk in T1-Wichtung mit DRIVE Puls

Die Roten Marker Pfeile deuten auf den gleichen osteochondralen Defekt des gleichen Sprunggelenks.

Schön zu sehen ist hier der postero-mediale osteochondrale Defekt. In beiden Ausrichtungen kann man den Knorpeldefekt mit dem subchondralen Knochenödem gut erkennen. Ein operative Sanierung der Defekt Zone erscheint hier sicherlich sinnvoll um eine Progredienz in eine Arthrose zu vermeiden.

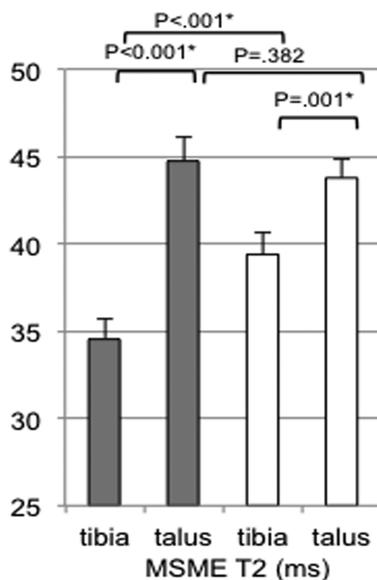
9.3 Quantitative Analysen

Wir haben die T2-Werte zweier unterschiedlicher Sequenzen während Traktion und ohne 6kg Traktion verglichen. Weiter wurden die vorherrschenden Diffusionen der talaren und tibialen Knorpel während Traktion und ohne Traktion an einer Subgruppe von 8 Probanden ermittelt.

9.3.1 Quantitative Knorpel Analyse

Wie in folgendem Graphen übersichtlich zu sehen sind die tibialen MSME T2-Werte signifikant niedriger als die talaren T2-Werte. Die Differenz dieser Werte war mit axialer Traktion (Mittelwert \pm SEM, $34,6 \pm 1,1$ ms vs. $44,8 \pm 1,1$ ms, $p = 0,001$) größer ausgeprägt als ohne axiale Traktion (Mittelwert \pm SEM, $39,4 \pm 1,3$ ms vs. $43,8 \pm 1,1$ ms, $p = 0,001$).

Abbildung 25: MSME T2-Werte im Vergleich (+Traktion vs. -Traktion)



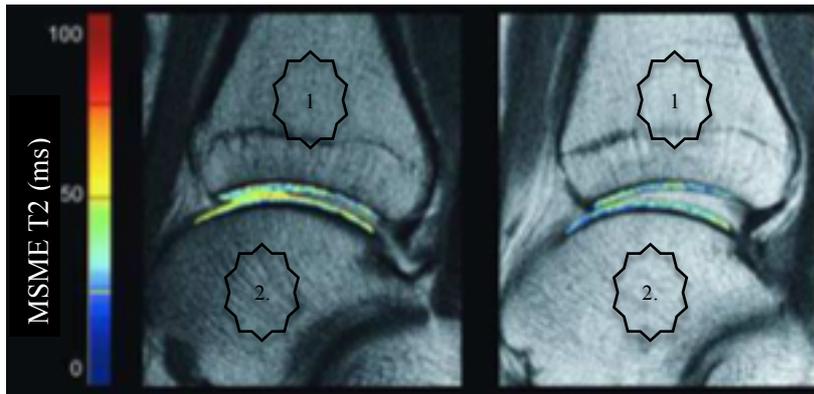
Legende: Mittlere quantitative Knorpelwerte an Tibia und Talus, mit (graue Balken) und ohne (weiße Balken) axiale Traktion. MSME T2, Multislice-Multiecho T2(ms).

Die MSME SE T2-Werte der Tibia unterschieden sich bei Traktion, gegenüber ohne Traktion signifikant von einander. (Mittelwertdifferenz \pm SEM, $4,9 \pm 1,1$ ms (95% Konfidenzintervall (CI): 2,7; 7,0; $p < 0,001$).

Talar waren die Differenzen weniger stark ausgeprägt ((Mittelwertdifferenz \pm SEM, $-0,9 \pm 1,1$ ms (CI: $-3,1; 1,2$; $p = 0,382$)) und entsprechend nicht signifikant kalkuliert worden.

Folgende Abbildung illustriert abermals die Erweiterung des Gelenkspalts und die ebenfalls damit verbundenen marginalen farblichen T2-Wert Änderung.

Abbildung 26: MSME SE T2 Mapping, -Traktion vs. +Traktion

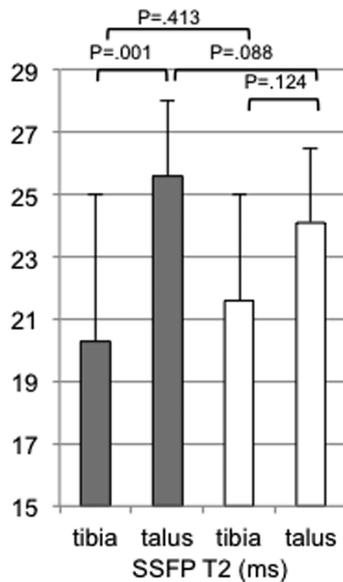


Legende: 1. Tibia, 2. Talus mit den entsprechenden Knorpelanteilen und intraartikulären Spalten. Von links nach rechts, zuerst ohne Traktion und dann mit Traktion.

Es ist vor allem die bessere Differenzierung der beiden Knorpel zu beachten, somit werden potentielle T2-Wert Erhöhungen leichter entdeckt und können den jeweiligen Oberflächen besser zugeordnet werden.

Bei der Steady State Free Precision Wichtung zeigten sich ebenfalls talar höhere T2-Werte als tibial, entsprechend dem Trend der schon in den MSME T2-Maps zu erkennen war.

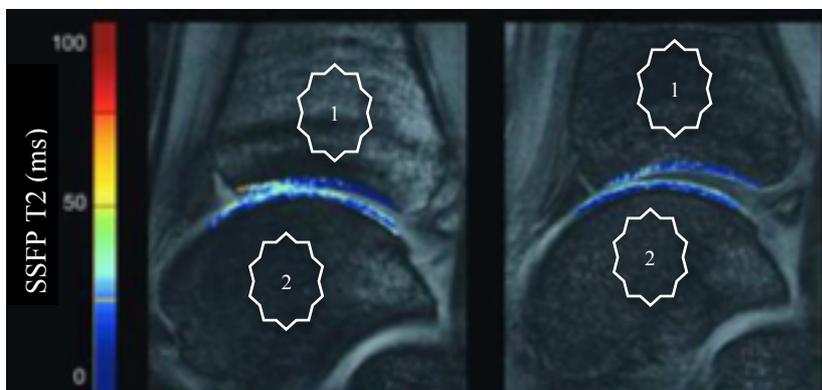
Abbildung 27: SSFP T2-Mapping Werte im Vergleich (+Traktion vs. -Traktion)



Legende: Mittlere quantitative Knorpelwerte an Tibia und Talus, mit Traktion (graue Balken) und ohne axiale Traktion (weiße Balken). SSFP T2, Steady-State Free-Precision T2 (ms).

Auch hier wurden die entsprechenden T2-Maps farblich kodiert dargestellt.

Abbildung 28: SSFP-T2-Mapping, -Traktion vs. +Traktion



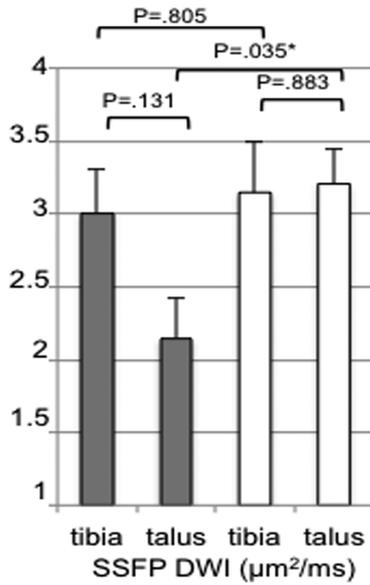
Legende: 1. Tibia, 2. Talus mit den entsprechenden Knorpelanteilen und intraartikulären Spalten. Von links nach rechts, zuerst ohne Traktion und dann mit Traktion.

Die SSFP-T2-Werte tibial sowie talar unterschieden sich ebenfalls signifikant voneinander. Unter axialer Traktion zeigte sich tibial T2-Werte um $20,3 \pm 0,8$ ms und talar Werte von $25,6 \pm 0,8$ ms. Beim Vergleich resultierte hier ein p-Wert von 0,001 mit der entsprechenden Signifikanz.

Nicht signifikant zeigte sich jedoch der Vergleich der beiden opponierenden Knorpel im Vergleich ohne axiale Traktion. Hier wurden tibial T2-Werte von $21,6 \pm 1,2$ ms gemessen und talar $24,1 \pm 0,8$ ms. Das resultierende p von 0,124 war somit nicht als signifikant zu werten.

In der Diffusionsbildgebung sieht man eine nicht zu erwartende vermehrte Atomare Bewegung ohne Traktion, ebenfalls scheint gegensätzlich zu den vorherigen Ergebnissen, eine eher vermehrte Diffusion tibial als talar statt zu finden, und dies obgleich die T2-Werte und somit der Flüssigkeitsinhalt talar höher kalkuliert worden war. Somit müsste nun eigentlich talar und nicht tibial die erhöhte Diffusion zu sehen sein. Rein Physiologisch wären die gemessenen Parameter natürlich sinnvoll, da in einem physiologischen Normalzustand vermehrte Diffusion stattfinden würde.

Abbildung 29: SSFP DWI Werte im Vergleich (+Traktion vs. -Traktion)



Legende: Mittlere quantitative Diffusion an Tibia und Talus, mit (graue Balken) und ohne (weiße Balken) axiale Traktion. SSFP DWI, Steady-state free-precision Diffusions gewichtetes „Imaging“ ($100\text{m}^2/\text{s} = 1\mu\text{m}^2/\text{ms}$).

9.4 Reproduzierbarkeitsmessungen

Um die Validität unserer Messungen ausreichend beurteilen zu können wurden 6 Wochen nach der ersten Evaluation der MR-Aufnahmen, selbige erneut begutachtet und die T2-Werte sowie Diffusionswerte erneut kalkuliert. Die entsprechende Standardabweichungen der Variationskoeffizienten wurden kalkuliert und miteinander verglichen. Die folgende Tabelle gibt eine Auflistung dieser Standardabweichungen in Prozent.

Tabelle 23: Standardabweichungen der Variationskoeffizienten (in %) gemessener T2-Werte

| | Axiale Traktion | | Ohne Axiale Traktion | | Axiale Traktion | Ohne Axiale Traktion |
|-------------------|-----------------|-------|----------------------|-------|-----------------|----------------------|
| | Tibia | Talus | Tibia | Talus | Mean | Mean |
| MSME SE T2 | | | | | | |
| Intrareader 1 | 1.5 | 2.0 | 5.2 | 3.6 | 1,75 | 4,4 |
| Intrareader 2 | 4.5 | 2.4 | 5.2 | 4.4 | 3,45 | 4,8 |
| Interreader | 6.1 | 6.5 | 7.6 | 7.9 | 6,3 | 7,75 |
| SSFP T2 | | | | | | |
| Intrareader 1 | 2.0 | 3.2 | 7.7 | 9.2 | 2,6 | 8,45 |
| Intrareader 2 | 3.7 | 1.7 | 3.7 | 5.5 | 2,7 | 4,6 |
| Interreader | 12.0 | 5.4 | 15.2 | 13.1 | 8,7 | 14,15 |
| SSFP DWI | | | | | | |
| Intrareader 1 | 5.4 | 5.8 | 7.6 | 2.4 | 5,6 | 5 |
| Intrareader 2 | 3.0 | 3.9 | 2.7 | 1.3 | 3,45 | 2 |
| Interreader | 7.9 | 15.4 | 18.9 | 5.4 | 11,65 | 12,15 |

Legende: MSME SE, Multislice-Multiecho Spin-echo; SSFP, Steady-State Free-Precession; DWI, Diffusion-gewichtete Bildgebung; Mean, Durchschnittswert (Talar+Tibial)/2

Vergleicht man nun die jeweiligen Standardabweichungen miteinander so zeigt sich folgendes Bild.

Die Intrareader Variabilität der MSME T2-Werte mit Traktion verbesserte sich wie auch die Interreader Reliabilität.

Die SSFP gewichteten T2 Werte zeigten durch Traktion ebenfalls ein geringere Standardabweichung als ohne 6kg Traktion.

Zuletzt kam es bei den Diffusionsmessungen zu einer weniger homogenen Optimierung der Standardabweichungen durch Traktion. Kommt es tibial eher zu einer Optimierung der Variabilität der Standardabweichungen durch die Traktion, scheint gegenteiliges talar der Fall zu sein. Ähnliches Bild zeigt sich dann auch im Interreader Vergleich. Werden tibial die Werte verschlechtert, kommt es talar zu einer Verbesserung der Variabilität.

10 Diskussion

Die MRT-Bildgebung ist eine inzwischen etablierte Methode um die Knorpelmorphologie unterschiedlicher Gelenke zu beurteilen.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen dass die Sensitivität für Knorpelverletzungen im Knie mittels MR-Diagnostik bei 1,5T 87% und bei 3T 90% betragen.¹¹⁹ Im Gegensatz zum Knie konnte am OSG nur eine Sensitivität von 50% (1,5T) bzw. 75% (3T) erzielt werden.^{14,23} Unsere Studie wurde komplett an einem 3T MRT vollzogen, Barr et al. demonstrierte das 3T im Vergleich zu 1,5T im Bereich von Gelenkknorpelopathologien wesentlich höhere diagnostische Performance sowie Bildqualität lieferte.²³ Weiter wurde in der an Kadavern vollzogene Studie eine um 22% höhere Genauigkeit für Sehnen Verletzungen (41% vs. 63%) mittels 3T MRT gezeigt. Eine entsprechend hohe Sensitivität erwarteten wir in Evaluation der optimierten Bildgebung und Gelenkspaltweiterung mittels Traktion in dem 3T MRT. MR-Arthrographie und CT-Arthrographie konnten hier bereits höhere Sensitivitäten bei dem Erkennen von Knorpelmorphologien erzielen. Beispielsweise zeigte Schmid et al. dass die CTA mit einer höheren Reliabilität als die MRA einhergeht.¹⁹

Dieser Gewinn an Sensitivität ist jedoch immer mit einer Invasiven Diagnostik verbunden. Obgleich Nebenwirkungen der invasiven Kontrastmittelinjektionen bei Arthrographien selten sind, müssen selbige immer bedacht werden. Das kann, abhängig von der Qualifikation des Untersuchenden zum einen schmerzhaft sein, zum anderen birgt dies auch immer ein Infektionsrisiko in sich. Bakterien können in das Gelenk eingeschleppt werden und somit selbst zu einer Gelenkdestruktion bis hin zum Pyarthros mit Sepsis führen. Crespo-Rodriguez konnte zudem in seiner Studie über Diagnostische Performance der 1,5T MRA im Vergleich zur 3T MRT zeigen, dass das 3T MRT eine 100%ige Sensitivität in Bezug auf Läsionen in der Labrum und Knorpel Übergangszone aufweist.¹²⁰ Sie steht also hier dem MRA in keinsten Weise nach.

Weiter birgt die Kontrastmittelapplikation immer das Risiko einer allergischen Reaktion in sich. Das Kontrastmittel ist bei der Röntgenuntersuchung und der Computertomographie jodbasiert, bei der Magnetresonanztomographie Gadolinium basiert. Beide Kontrastmittelarten können allergische Reaktionen auslösen, obgleich die durch Gadolinium ausgelösten anaphylaktischen Reaktionen seltener sind.¹²¹ Brockow und Kollegen konnte zeigen dass diese allergischen Reaktion gegen Gadolinium Kontrastmittel häufig nicht IgE getriggert ablaufen und die genaue Kausalität dieser Reaktionen weiter unklar bleiben.

Die axiale Traktion und weitere Entwicklung der Bildgebung könnten solche Nebenwirkungen obsolet werden lassen. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass axiale Traktion während MR-3T-Bildgebung die Abgrenzung der Gelenkknorpeloberfläche im Vergleich zu Standard MR-3T-Bildgebung verbessert, ohne hierfür intraartikuläres Kontrastmittel zu benötigen. Ein direkter Vergleich steht hier jedoch noch aus.

Unsere Studie konnte zeigen, dass durch Traktion eine bessere Unterteilung der Kompartimente gelingen kann (Knorpel, Knochen, Synovia) sowie eine verbesserte Reproduzierbarkeit der T2-Werte im Intra-Reader sowie im Inter-Reader Vergleich der Knorpel-Matrizes erzielt werden konnte. Im Gegensatz zum Knorpel am Kniegelenk, ist der Gelenkknorpel an Schulter, Hüfte und Sprunggelenk dünn (1,2-2,4mm)²⁵. In der Standard-MR-Bildgebungen dieser Gelenke liegen die Gelenkflächen im Gegensatz zum Kniegelenk meist direkt aufeinander. Eine Differenzierung dieser ist somit häufig sehr schwer möglich.¹⁴ Die Traktion kann hier Abhilfe schaffen und eine klare Differenzierung der Gelenkflächen ermöglichen.

Die generelle MRT-Bildqualität wurde durch axiale Traktion in unserer Studie weder positiv noch negativ beeinflusst. Diese Ergebnisse können wegweisend für die zukünftige Knorpelbildgebung im MRT sein. Obgleich der Goldstandard der Knorpel-evaluation nach wie vor die Arthroskopie darstellt, wird die MRT Diagnostik mit den unterschiedlichen Sequenztypen diese invasive Evaluation in Zukunft zunehmend verdrängen können.¹¹⁸

Die T2 Zeiten sind für das OSG niedriger (28,7ms mittig mediales Kompartiment)³⁷ als für das Knie(35,7ms)³⁸. Interbeobachter und Intrabeobachter Übereinstimmung von <92% (Interbeobachter Übereinstimmung, leider ohne intrabeobachter Übereinstimmung) wurden für das Kniegelenk beschrieben, während diese für das OSG bei >89% – >90% lagen.³⁷ V. Juras und Kollegen wiederum beschreiben einen ähnlichen Trend der Knorpelmatrix am Knie verglichen mit dem Sprunggelenk, führten Ihre Messungen jedoch an einem 7T-MRT durch, und zeigten hierunter wesentlich niedrigere T2-Werte (Knie 24,9 +- 1,3ms; Talar 18,1+- 0,6ms).³⁹ Eine Varianz der T2-Werte mit unterschiedlichen Feldstärken wie auch in unterschiedlichen Gelenken scheint offensichtlich. Weiter scheint sich die Interbeobachter Varianz mit steigender Feldstärke zu reduzieren. Bei entsprechender Erfassung der T2-Werte eines Gelenkes, könnte man an einer Methodik zur Erfassung einer individuellen T2-Referenz arbeiten, bevor man eine klare Aussage über eine Knorpelgesundheit trifft. Eckstein et. al. haben hier bereits T-Scores für die Knorpeldiagnostik je nach Dicke relativiert, eine individuelle Relativierung der T2-Werte bleibt jedoch weiter aus.¹²²

Für die quantitativen Knorpel-Messungen mittels Segmentation, war die axiale Traktion ebenfalls von großem Vorteil, da hier eine klarere Differenzierung zwischen Knorpel, subchondralem Knochen sowie Synovia und gegenüberliegenden Knorpel möglich war. Auf T1-gewichteten Bildern mit Driven Equilibrium Pulse und axialer Traktion schien der Intraartikuläre Kontrast zwischen Knorpel und Synovia ähnlich der einer intraartikulären Kontrastmitteluntersuchung, obgleich wir keinen direkten Vergleich zwischen CTA und MRA in unserer Studie vollzogen haben. Zukünftige Computer-Programme für automatisierte Segmentationen könnten hier besonders von einer solchen Traktion profitieren.

Die Möglichkeit der MR-Bildgebung der Hüfte während Traktion wurde bereits während MR-Arthrographie gezeigt und verglichen⁴⁸, Llopis und Kollegen (2008) konnten zeigen dass durch Bein Traktion eine bessere Visualisierung des Hüftgelenkknorpels ermöglicht werden konnte. Ein Vergleich mit Standard MR-Verfahren bleibt jedoch immer noch aus. Traktion unterschiedlichster Gelenke ist bereits seit längerem ein weitverbreitetes „Tool“ während operativer Verfahren wie zum Beispiel bei der OSG-Arthroskopie oder auch der Hüftgelenks-Arthroskopie. Hierbei sind die Patienten natürlich adäquat sediert, sei es durch eine Spinalanästhesie oder einer Vollnarkose. Natürlich könnten wache Patienten die Traktion als unangenehm empfinden, was wiederum das Traktionsgewicht limitiert und zu Bewegungsartefakten führen könnte. Dowdy et al. untersuchte bereits Axiale Traktion des OSG mit entsprechender Gelenkspaltenverbreiterung bei unterschiedlichen Gewichten (22,5N-225N), es wurden neben den erwarteten Gelenkspaltenverbreiterungen auch Nervenleitungsveränderungen dokumentiert¹²³. Diese sind jedoch sogar bei einer nicht invasiven Traktion mit 135N für 60min stets schnell reversibel. In unserer Studie konnten wir zeigen das bereits ein 6kg Gewicht zu einer signifikanten Gelenkspaltenverbreiterung führt. Es wurden keine zusätzlichen Bewegungsartefakte gefunden, noch berichteten die Probanden von zusätzlichen Unannehmlichkeiten während der Traktion. Einen entsprechenden Fragebogen haben wir hier jedoch nicht ausgewertet. Obwohl es bereits unterschiedliche Bemühung gab einen externen MR-kompatiblen nicht invasiven Distraktor zu konstruieren¹⁷, ist unser einfaches Konstrukt universell einsetzbar. Weiter war es nicht nötig eine Stützplatte für das kontralaterale Bein einzurichten, da das Traktionsgewicht bei unseren Patienten (>46kg) nicht ausreichte den ganzen Körper in seiner Lage zu beeinflussen. Obwohl wir keine weitere Fixierung proximal des OSG angebracht hatten, fanden wir trotzdem signifikante und ausreichende Gelenkspaltenverbreiterungen.

In den morphologischen Bildern konnten durchweg in fast allen Subkompartimenten bessere Werte während Traktion erzielt werden. Nichts desto trotz drückte sich in manchen Aufnahmen, vor allem im Bereich der postero-lateralen Tibia, synoviales Gewebe in den Gelenkspalt. Eine mögliche Erklärung wäre ein medio-plantare Traktion die auf Grund von körperlichen Variablen wie Körpergröße (vor allem Breite) zu erklären wäre. Das Traktionssystem müsste sicher hier noch verfeinert werden um eine gleichbleibende axiale Traktion gewährleisten zu können, ohne eine Plantarflexion zu bewirken.

Wir nutzten eine „small flex Spule“ und konnten die Demarkierung der dünnen Knorpelschicht mittels hochauflösender, auf den Knorpel fokussierender Protokolle zeigen. Die besten Ergebnisse lieferten hier die koronaren T1-gewichteten MR-Bilder mit „driven equilibrium pulse“. Über PDfs oder T2-w fs Sequenzen wurde bereits in anderen Studien berichtet, selbige Sequenzen sollen den besten diagnostischen Wert für Knorpelopathologien aufweisen^{23,124}, Fischbach et al. wiederum berichtete von 3D GE fs Sequenzen die vorherige Sequenzen übertreffen sollen¹²⁵. Fischbach et al. hatte allerdings keine T1-w Sequenzen mit einbezogen.

In unsere Studie zeigten sich sagittale und koronare T1-w Sequenzen als die optimale Bildgebung im Vergleich zu den PDfs Sequenzen, dies wiederum lag eventuell an dem zusätzlichen „driven equilibrium pulse“ der den Kontrast zwischen Synovia und Knorpel bereits in nativen T1-w Sequenzen erhöht.¹²⁶ Der diagnostische Wert des zusätzlichen „driven equilibrium pulse“ wurde bereits am Knie gezeigt.¹²⁷ Radlbauer und Lomoschitz mit Kollegen zeigten hier dass die Standard T1 TSE Sequenzen mit einem Driven equilibrium Puls bei gleicher Sequenzdauer einen signifikant höheren diagnostischen Output liefern, in dem Kontrast und Signalstärke der zu evaluierenden Gewebe durch den Puls erhöht werden konnten.

Wir fanden heraus, dass die Abgrenzungen des Knorpels besser in koronaren als in sagittalen Aufnahmen zu erkennen war, ein Vergleich der so noch nicht vollzogen worden ist. Vorherige Studien hatten meist sagittale Sequenzen zur Beurteilung der Knorpeloberflächen bzw. Knorpelopathologien im OSG genutzt (Talarer Dom¹²⁸). Für quantitative Evaluationen haben alle vorherigen Studien sagittale Sequenzen genutzt^{34,129}. Da die morphologischen Ergebnisse besser in koronaren Sequenzen erhoben wurden, kann man zukünftige morphologische Bildgebung am OSG unter Umständen standardmäßig zusätzlich in koronaren Sequenzen evaluieren.

Für DWI und T2 Messungen haben wir SSFP Bildgebung genutzt. Vorherige Studien beschrieben hier niedrigere Werte als die unseren.⁴¹ Darüber hinaus muss bei der Kalkulation der T2-Werte der sog. Magic Angle Effekt mit einbezogen werden. Sollten Moleküle um $54,74^\circ$ von B0 liegen werden diese hyperintens dargestellt und als längere T2-Zeit interpretiert. Gerade bei den dünnen Knorpelschichten könnte dies zu unseren erhöhten T2-Werten zu vorherigen Studien erklären. Die hohen T2 Werte im direkten Vergleich, zwischen Traktion und ohne Traktion, waren Tibial mit Traktion geringer, und Talar mit Traktion höher. In den Reproduzierbarkeitsmessungen sind die Variabilität unserer T2 Messungen jedoch reduziert worden. Unklar ist jedoch, warum es zu dieser Divergenz der T2 Werte Talar und Tibial während Traktion kommt.

In den Diffusionsmessungen ist ein konträres Bild zu sehen gewesen. Hier sind die Diffusionswerte während Traktion Tibial und auch Talar niedriger ausgefallen als im Physiologischen Zustand. Im direkten Vergleich zwischen Tibial und Talar war nun jedoch Talar ein höherer Abfall der Diffusion zu sehen als Tibial. Dieser Trend kann zum einen sicher an der geringen Fallzahl liegen, oder auch neue Fragen zur Beschaffenheit und Physiologie der beiden opponierenden Gelenkknorpel aufwerfen.

Die nicht signifikante Varianz der talaren zu der tibialen Diffusion, ohne axiale Traktion, könnte auch ein Hinweis für eine unscharfe Trennung beider Knorpeloberflächen sein. Weiter könnte sich die Diffusion durch die unterschiedlichen Knorpelbeschaffenheiten in dem Physiologischen Status auch sinngemäß aneinander angleichen um das Optimum an Diffusion gewährleisten zu können. Weitere Untersuchung sind hier sicher sinnvoll um den Grund dieser unterschiedlichen Diffusionen aufzuklären.

Im direkten Vergleich der gemessenen T2 Werte zu den DWI Messungen ist die T2 Reproduzierbarkeit durch Traktion verbessert worden, die DWI Werte jedoch nicht. Diese Divergenz zwischen Diffusion und T2-Mapping-Werten am OSG muss sicher noch in weiteren Studien eruiert werden, um ein besseres Verständnis für diese Werte zu erlangen.

Bieri et al. beschrieb dass SSFP T2 Werte am Knie zwischen 33ms und 54ms variierten.⁴⁰ Dies wurde der örtlichen Heterogenität des Knorpels zugeschrieben. Diese ortsgebundene Heterogenität des Gelenkknorpels erschwert eine klare Abgrenzung von „gesunden“ T2-Werten zu krankhaft veränderten T2-Werten. Die Trennschärfe wird entsprechend schlechter.

Unsere T2-Werte mit der SSFP Technik waren konstant niedriger als jene mit der Standard MSME SE Technik. Die Differenz zwischen beiden Werten, ist möglicherweise durch die

fehlende B1 Korrektur (Radio Frequenz Inhomogenität) entstanden, und hat somit eventuell zu einem systematischen Bias geführt. Weiter variieren B1-Werte zwischen unterschiedlichen Individuen, welche bei Korrektur, zu einer weiteren Reduktion der Signifikanz der Unterschiede zwischen den mit MSME Technik erlangten T2 Werte führen hätte können. Letztlich haben wir bei der Kalkulation der MSME SE T2 Werte, das jeweils erste Echo nicht ignoriert, entsprechend kommt es auch hier zu einer leichten Überschätzung der T2-Werte. Nichts desto trotz zeigten die erlangten T2-Werte, mit SSFP und MSME Technik, den gleichen Trend für die Unterschiede der beiden Gruppen.

Knorpel MSME T2-Relaxationszeiten am Knie scheinen mit Knorpelbeschaffenheit und Degeneration mit folgendem Knorpelverlust zu korrelieren.^{55,108,130} Unterschiedliche Studien haben bereits MSME T2-Werte mit Arthritis, Knorpel Reparatur Prozessen und Knorpel Degeneration assoziiert^{129,131}, keine jedoch mit dem Ziel einer besseren Differenzierung zwischen den Knorpeloberflächen.

In unserer Studie postulierten wir eine bessere Reproduzierbarkeit der T2-Werte durch axiale Traktion, wir konnten konstante reproduzierbare Unterschiede zwischen talaren und tibialen T2-Werten finden und hoffen zugleich das zukünftige Studien von unserer neuen Traktionstechnik profitieren können.

Eine Limitation unserer Studie ist die Zusammensetzung der analysierten Studienkohorte. Es wurden nur gesunde, junge Individuen in die Studie miteinbezogen. Weiter haben wir eine geringe Fallzahl. Die Demonstration der Traktion an pathologischen oberen Sprunggelenken bleibt weiter aus. Nichts desto trotz ist auch bei anderen OSG Pathologien ohne Fraktur mit keiner Schmerzexazerbation zu rechnen, Grundsätzlich wird Traktion in arthritischen Gelenken als wohltuend empfunden und oftmals in unterschiedlichen Physikalischen Therapien genutzt.^{132,133} Klinische Vorteile für Patienten mit OSG Knorpel Pathologien müssen erst noch verifiziert werden.

Wie bereits angemerkt, wurden bei manchen Patienten, trotz identischer Lagerung, eine vermeintlich stärkere plantare Flexion durch die Traktion beobachtet. Dies wiederum könnte die quantitativen Knorpel-Matrix Parameter systematisch beeinflussen, nicht jedoch die Reproduzierbarkeit der quantitativen Matrix Parameter, welche der Haupt-Fokus der hier vorliegenden Studie waren. Durch die plantare Flexion könnten andere zu beurteilende Strukturen einer MR-Aufnahme, wie zum Beispiel Sehnen, schlechter beurteilt werden. Aber auch hier war das Ziel der Studie ein anderes, und zwar eine bessere Bildgebung des Knorpels

zu ermöglichen, da selbige Gewebe am schwierigsten in einem Standard MRT des OSG zu beurteilen sind. Eine Optimierung der Traktionsapparatur kann diese Problematiken sicher in Zukunft verhindern.

11 Zusammenfassung

Die Bildgebung des Knorpels am OSG ist aufgrund der Nähe der opponierenden Gelenkknorpel schwierig. Da das Supinationstrauma jedoch zu den häufigsten Sportverletzungen überhaupt zählt, sind Knorpel-Knochen Traumata hier besonders häufig. Eine frühe adäquate Bildgebung ist entsprechend wichtig, um potentielle Langzeitschäden und invasive Folgeeingriffe zu vermeiden.

Ziel der Untersuchungen war es, die MRT-Bildgebung mittels eines 3T-MRT unter axialer Traktion qualitativ (Gelenkspaltweite, Abgrenzbarkeit der Gelenkknorpel, Globale Bildqualität) und quantitativ (T2-Werte) zu evaluieren, und mit der Bildgebung ohne Traktion zu vergleichen.

Wir entwarfen ein MRT-taugliches Traktionsgerät welches mittels einer OSG Schlinge (Fa. Arthrex) axiale Traktion mittels eines 6l NaCl Beutels auf das OSG applizierte. Schließlich entwarfen wir mit unserem Physiker für das OSG und den Knorpel optimierte Sequenzen, welche mit und ohne Traktion akquiriert wurden. Die erlangten Bilder wurden dann von 2 Radiologen wie auch durch einen trainierten Doktoranden segmentiert. Anschließend wurden die segmentierten Bilder mittels einer Software (IDL, Creaso, Gilching, Deutschland) in 3D Regionen umgerechnet und der T2 Wert extrahiert. Die erlangten Bilder wurden auf einer 4 Punkte Skala in Bildgebung, Gelenkspaltweiterung und Abgrenzbarkeit der Gelenkknorpel unter den unterschiedlichen Bedingungen bewertet und statistisch Verglichen. Zuletzt wurde die Reproduzierbarkeit der erlangten Ergebnisse durch erneute Ehrhebung der T2-Werte, 6 Wochen nach erster Testung ein weiteres Mal ausgewertet.

Durch axiale Traktion konnte eine signifikante Gelenkspaltenverbreiterung erzielt werden (Mittelwerte aller gemessenen Kompartimente, $0,3 \pm 0,04$ mm ohne axiale Traktion verglichen mit $1,1 \pm 0,4$ mm unter axialer Traktion; $p < 0,001$). Außerdem wurde die Differenzierung zwischen Knorpel und umgebenden Gewebe mit Traktion als signifikant besser eingestuft ($p < 0,05$; lediglich im anterioren medialen Bereich des talaren Knorpel konnte keine Optimierung gelingen). Die Reproduzierbarkeit der Werte im 6 Wochen Intervall zeigte zudem eine bessere Reproduzierbarkeit unter Traktion. Tibiale und talare T2-Werte differierten signifikant voneinander (mit axialer Traktion (Mittelwert \pm SEM, $34,6 \pm 1,1$ ms vs. $44,8 \pm 1,1$ ms, $p = 0,001$) größer ausgeprägt als ohne axiale Traktion (Mittelwert \pm SEM, $39,4 \pm 1,3$ ms vs. $43,8 \pm 1,1$ ms, $p = 0,001$).

Dies Ergebnisse zeigten, dass axiale Traktion am OSG eine gute und mögliche Alternative zu intraartikulären Kontrastmittelinjektionen sein kann, um morphologische aber auch quantitative Erhebungen über die Beschaffenheit des dünnen Knorpels am OSG zu ermöglichen. Weitere Untersuchungen an größeren Fallzahlen müssen evaluiert werden, um den klinischen Nutzen der Traktion am OSG im klinischen Alltag zu validieren.

12 Literaturverzeichnis

1. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365:965-73.
2. Choi JA, Gold GE. MR imaging of articular cartilage physiology. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011;19:249-82.
3. Muehleman C, Bareither D, Huch K, Cole AA, Kuettner KE. Prevalence of degenerative morphological changes in the joints of the lower extremity. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 1997;5:23-37.
4. Huch K, Kuettner KE, Dieppe P. Osteoarthritis in ankle and knee joints. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1997;26:667-74.
5. Johnson VL, Giuffre BM, Hunter DJ. Osteoarthritis: what does imaging tell us about its etiology? *Seminars in musculoskeletal radiology* 2012;16:410-8.
6. Zhuo Q YW, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012.
7. Braunstein M BS, Böcker W, Mutschler W, Polzer H. Arthroskopisch assistierte Frakturversorgung am oberen Sprunggelenk. *Unfallchirurg (2016)* 119:92-99 2016;119.
8. Gribble PA, Bleakley CM, Caulfield BM, Docherty CL, Fouchet F, Fong DT, Hertel J, Hiller CE, Kaminski TW, McKeon PO, Refshauge KM, Verhagen EA, Vicenzino BT, Wikstrom EA, Delahunt E. Evidence review for the 2016 International Ankle Consortium consensus statement on the prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains. *Br J Sports Med* 2016.
9. Richie DH, Izadi FE. Return to play after an ankle sprain: guidelines for the podiatric physician. *Clinics in podiatric medicine and surgery* 2015;32:195-215.
10. Holmer P, Sondergaard L, Konradsen L, Nielsen PT, Jorgensen LN. Epidemiology of sprains in the lateral ankle and foot. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 1994;15:72-4.
11. Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga M. Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2003;11:10-5.
12. Bosien WR, Staples OS, Russell SW. Residual disability following acute ankle sprains. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1955;37-A:1237-43.
13. Andreasi A. Chondral and osteochondral lesions of the talus associated with capsuloligamentous lesions of the ankle joint. *La Chirurgia degli organi di movimento* 1990;75:41-50.
14. Cha SD, Kim HS, Chung ST, Yoo JH, Park JH, Kim JH, Hyung JW. Intra-articular lesions in chronic lateral ankle instability: comparison of arthroscopy with magnetic resonance imaging findings. *Clin Orthop Surg* 2012;4:293-9.
15. Schreiner MM, Mlynarik V, Zbyn S, Szomolanyi P, Apprich S, Windhager R, Trattnig S. New Technology in Imaging Cartilage of the Ankle. *Cartilage* 2017;8:31-41.
16. Bae S, Lee HK, Lee K, Lim S, Rim NJ, Kim JS, Cho J. Comparison of arthroscopic and magnetic resonance imaging findings in osteochondral lesions of the talus. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2012;33:1058-62.
17. Baer TE, Stolley MP, Thedens DR, Brown TD, Saltzman CL. Clinical tip: development of an ankle distraction device compatible with MRI and radiography. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2006;27:472-4.
18. van Bergen CJ, Gerards RM, Opdam KT, Terra MP, Kerkhoffs GM. Diagnosing, planning and evaluating osteochondral ankle defects with imaging modalities. *World J Orthop* 2015;6:944-53.
19. Schmid MR, Pfirrmann CW, Hodler J, Vienne P, Zanetti M. Cartilage lesions in the ankle joint: comparison of MR arthrography and CT arthrography. *Skeletal radiology* 2003;32:259-65.
20. Hugo PC, 3rd, Newberg AH, Newman JS, Wetzner SM. Complications of Arthrography. *Seminars in musculoskeletal radiology* 1998;2:345-8.
21. Saupe N, Zanetti M, Pfirrmann CW, Wels T, Schwenke C, Hodler J. Pain and other side effects after MR arthrography: prospective evaluation in 1085 patients. *Radiology* 2009;250:830-8.

22. Blanchard TK, Bearcroft PW, Dixon AK, Lomas DJ, Teale A, Constant CR, Hazleman BL. Magnetic resonance imaging or arthrography of the shoulder: which do patients prefer? *Br J Radiol* 1997;70:786-90.
23. Barr C, Bauer JS, Malfair D, Ma B, Henning TD, Steinbach L, Link TM. MR imaging of the ankle at 3 Tesla and 1.5 Tesla: protocol optimization and application to cartilage, ligament and tendon pathology in cadaver specimens. *European radiology* 2007;17:1518-28.
24. Ba-Ssalamah A, Schibany N, Puig S, Herneth AM, Noebauer-Huhmann IM, Trattnig S. Imaging articular cartilage defects in the ankle joint with 3D fat-suppressed echo planar imaging: comparison with conventional 3D fat-suppressed gradient echo imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2002;16:209-16.
25. El-Khoury GY, Alliman KJ, Lundberg HJ, Rudert MJ, Brown TD, Saltzman CL. Cartilage thickness in cadaveric ankles: measurement with double-contrast multi-detector row CT arthrography versus MR imaging. *Radiology* 2004;233:768-73.
26. Surowiec RK, Lucas EP, Ho CP. Quantitative MRI in the evaluation of articular cartilage health: reproducibility and variability with a focus on T2 mapping. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2014;22:1385-95.
27. Gatlin CC, Matheny LM, Ho CP, Johnson NS, Clanton TO. Diagnostic accuracy of 3.0 Tesla magnetic resonance imaging for the detection of articular cartilage lesions of the talus. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2015;36:288-92.
28. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. *Seminars in musculoskeletal radiology* 2004;8:355-68.
29. Battaglia M, Rimondi E, Monti C, Guaraldi F, Sant'Andrea A, Buda R, Cavallo M, Giannini S, Vannini F. Validity of T2 mapping in characterization of the regeneration tissue by bone marrow derived cell transplantation in osteochondral lesions of the ankle. *European journal of radiology* 2011;80:e132-9.
30. Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology* 1997;205:546-50.
31. Chen M, Xu X, Han SJ, Tang YH, Zhang J, Dong TM, Zuo PL, An NY. [Quantitative T2 mapping evaluates the repaired articular cartilage]. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2014;36:86-91.
32. Dautry R, Bousson V, Manelfe J, Perozziello A, Boyer P, Loriaut P, Koch P, Silvestre A, Schouman-Claeys E, Laredo JD, Dallaudiere B. Correlation of MRI T2 mapping sequence with knee pain location in young patients with normal standard MRI. *JBR-BTR : organe de la Societe royale belge de radiologie* 2014;97:11-6.
33. Wei B, Du X, Liu J, Mao F, Zhang X, Liu S, Xu Y, Zang F, Wang L. Associations between the properties of the cartilage matrix and findings from quantitative MRI in human osteoarthritic cartilage of the knee. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:3928-36.
34. Welsch GH, Mamisch TC, Weber M, Horger W, Bohndorf K, Trattnig S. High-resolution morphological and biochemical imaging of articular cartilage of the ankle joint at 3.0 T using a new dedicated phased array coil: in vivo reproducibility study. *Skeletal radiology* 2008;37:519-26.
35. Quirbach S, Trattnig S, Marlovits S, Zimmermann V, Domayer S, Dorotka R, Mamisch TC, Bohndorf K, Welsch GH. Initial results of in vivo high-resolution morphological and biochemical cartilage imaging of patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT) of the ankle. *Skeletal radiology* 2009;38:751-60.
36. Giannini S, Battaglia M, Buda R, Cavallo M, Ruffilli A, Vannini F. Surgical treatment of osteochondral lesions of the talus by open-field autologous chondrocyte implantation: a 10-year follow-up clinical and magnetic resonance imaging T2-mapping evaluation. *The American journal of sports medicine* 2009;37 Suppl 1:112S-8S.
37. Battaglia M, Vannini F, Buda R, Cavallo M, Ruffilli A, Monti C, Galletti S, Giannini S. Arthroscopic autologous chondrocyte implantation in osteochondral lesions of the talus: mid-term T2-mapping MRI evaluation. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2011;19:1376-84.

38. Ben-Eliezer N, Sodickson DK, Block KT. Rapid and accurate T2 mapping from multi-spin-echo data using Bloch-simulation-based reconstruction. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2015;73:809-17.
39. Bieri O. Ultra-fast steady state free precession and its application to in vivo (1)H morphological and functional lung imaging at 1.5 tesla. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2013;70:657-63.
40. Bieri O, Scheffler K, Welsch GH, Trattng S, Mamisch TC, Ganter C. Quantitative mapping of T2 using partial spoiling. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2011;66:410-8.
41. Bieri O, Ganter C, Scheffler K. Quantitative in vivo diffusion imaging of cartilage using double echo steady-state free precession. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68:720-9.
42. Wettstein M, Guntern D, Theumann N. Direct MR arthrography of the hip with leg traction: feasibility for assessing articular cartilage. *AJR American journal of roentgenology* 2008;191:W206; author reply W7.
43. Becce F, Richarme D, Omoumi P, Djahangiri A, Farron A, Meuli R, Theumann N. Direct MR arthrography of the shoulder under axial traction: feasibility study to evaluate the superior labrum-biceps tendon complex and articular cartilage. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2013;37:1228-33.
44. Mei-Dan O, McConkey MO, Young DA. Improved limb positioning and hip access during hip arthroscopy with articulated traction device. *Arthroscopy techniques* 2013;2:e51-4.
45. Lozano-Calderon SA, Samocha Y, McWilliam J. Comparative performance of ankle arthroscopy with and without traction. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2012;33:740-5.
46. Rosenberg R, Bernd L, Wrazidlo W, Lederer W, Schneider S. [The magnetic resonance tomographic optimization of hip joint cartilage visualization by the selection of a T1-volume gradient-echo sequence and the use of hip-joint traction]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 1995;163:321-9.
47. Nishii T, Nakanishi K, Sugano N, Masuhara K, Ohzono K, Ochi T. Articular cartilage evaluation in osteoarthritis of the hip with MR imaging under continuous leg traction. *Magnetic resonance imaging* 1998;16:871-5.
48. Llopis E, Cerezal L, Kassarian A, Higuera V, Fernandez E. Direct MR arthrography of the hip with leg traction: feasibility for assessing articular cartilage. *AJR American journal of roentgenology* 2008;190:1124-8.
49. Nakanishi K, Tanaka H, Nishii T, Masuhara K, Narumi Y, Nakamura H. MR evaluation of the articular cartilage of the femoral head during traction. Correlation with resected femoral head. *Acta radiologica* 1999;40:60-3.
50. R. Drake AM, W. Vogl. *Gray's Anatomie für Studenten* 2005.
51. Welsch U. *Lehrbuch Histologie: Urban&Fischer*; 2014.
52. Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D. Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 2015;31:732-44.
53. Welsch U, Deller T. *Lehrbuch Histologie* 2010.
54. Benninghoff, Drenckhahn. *Anatomie* 2003.
55. Jungmann PM, Kraus MS, Alizai H, Nardo L, Baum T, Nevitt MC, McCulloch CE, Joseph GB, Lynch JA, Link TM. Association of metabolic risk factors with cartilage degradation assessed by T2 relaxation time at the knee: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis care & research* 2013;65:1942-50.
56. Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Sari-Ali E, Rannou F, Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? *Biochimie* 2016;121:238-52.

57. Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Ann Transl Med* 2016;4:133.
58. Jasvinder A Singh SN, Roderick MacDonald, Lara J Maxwell. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
59. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: focus on fatty acids and macronutrients. *PM R* 2012;4:S145-54.
60. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. *PM R* 2012;4:S155-68.
61. Wang Y, Prentice LF, Vitetta L, Wluka AE, Cicuttini FM. The effect of nutritional supplements on osteoarthritis. *Altern Med Rev* 2004;9:275-96.
62. Gregory PJ FC. Dietary supplements as disease-modifying treatments in osteoarthritis: a critical appraisal. *Pharmacy and Therapeutics* 2014:436-42.
63. Jahr H, Matta C, Mobasher A. Physicochemical and biomechanical stimuli in cell-based articular cartilage repair. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:22.
64. Jin-qi Song FD, Xue Li, Chang-peng Xu, Zhuang Cui, Nan Jiang, Jun-jie Jia, and Bin Yu. Effect of Treadmill Exercise Timing on Repair of Full-Thickness Defects of Articular Cartilage by Bone-Derived Mesenchymal Stem Cells: An Experimental Investigation in Rats. 2014.
65. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:198-206.
66. Hong CC, Roy SP, Nashi N, Tan KJ. Functional outcome and limitation of sporting activities after bimalleolar and trimalleolar ankle fractures. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2013;34:805-10.
67. Goost H WM, Barg A, Kabir K, Valderrabano V, Burger C. Fractures of the ankle joint. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:377-88.
68. Thacker SB, Stroup DF, Branche CM, Gilchrist J, Goodman RA, Weitman EA. The prevention of ankle sprains in sports. A systematic review of the literature. *The American journal of sports medicine* 1999;27:753-60.
69. Cox LG, Lagemaat MW, van Donkelaar CC, van Rietbergen B, Reilingh ML, Blankevoort L, van Dijk CN, Ito K. The role of pressurized fluid in subchondral bone cyst growth. *Bone* 2011;49:762-8.
70. Braunstein M, Baumbach SF, Regauer M, Bocker W, Polzer H. The value of arthroscopy in the treatment of complex ankle fractures - a protocol of a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:210.
71. SooHoo NF, Krenke L, Eagan MJ, Gurbani B, Ko CY, Zingmond DS. Complication rates following open reduction and internal fixation of ankle fractures. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2009;91:1042-9.
72. Hong CC, Nashi N, Prosad Roy S, Tan KJ. Impact of trimalleolar ankle fractures: how do patients fare post-operatively? *Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons* 2014;20:48-51.
73. Verhagen RA, Maas M, Dijkgraaf MG, Tol JL, Krips R, van Dijk CN. Prospective study on diagnostic strategies in osteochondral lesions of the talus. Is MRI superior to helical CT? *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2005;87:41-6.
74. Mintz DN, Tashjian GS, Connell DA, Deland JT, O'Malley M, Potter HG. Osteochondral lesions of the talus: a new magnetic resonance grading system with arthroscopic correlation. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 2003;19:353-9.
75. Leumann A, Valderrabano V, Plaass C, Rasch H, Studler U, Hintermann B, Pagenstert GI. A novel imaging method for osteochondral lesions of the talus--comparison of SPECT-CT with MRI. *The American journal of sports medicine* 2011;39:1095-101.
76. Eric W. Edmonds JP. A Review of Knowledge in Osteochondritis Dissecans: 123 Years of Minimal Evolution from König to the ROCK Study Group. *Clinical orthopaedics and related research* 2012;474:1118-26.
77. Zanon G, G DIV, Marullo M. Osteochondritis dissecans of the talus. *Joints* 2014;2:115-23.

78. GIACOMO ZANON GDV, MATTEO MARULLO. Osteochondritis dissecans of the knee. *Joints* 2014;2:29-36.
79. Suckel A, Hoyer M, Raab C, Wunschel M. [Osteochondrosis dissecans and osteochondral lesions of the talus: clinical and biochemical aspects]. *Sportverletzung Sportschaden : Organ der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin* 2012;26:91-9.
80. Grimm NL, Weiss JM, Kessler JI, Aoki SK. Osteochondritis dissecans of the knee: pathoanatomy, epidemiology, and diagnosis. *Clin Sports Med* 2014;33:181-8.
81. Ellermann JM, Donald B, Rohr S, Takahashi T, Tompkins M, Nelson B, Crawford A, Rud C, Macalena J. Magnetic Resonance Imaging of Osteochondritis Dissecans: Validation Study for the ICERS Classification System. *Academic radiology* 2016;23:724-9.
82. Wirth S, Wieser A, Witt SN, Mutschler W, Reiser M. [Visualization of radiographically occult osteochondrosis dissecans of the talus using MRI]. *Der Unfallchirurg* 2003;106:238-40.
83. Niemeyer P. *Sportverletzungen und Sportschäden*: Thieme; 2007.
84. Uri O, Haim A. [Ankle joint arthritis--etiology, diagnosis and treatment]. *Harefuah* 2008;147:897-900, 40, 39.
85. Fritz U, Niethard JP, Peter Biberthaler. *Orthopädie und Unfallchirurgie, Duale Reihe*. 2009:168-74.
86. Kraus VB, Kilfoil TM, Hash TW, 2nd, McDaniel G, Renner JB, Carrino JA, Adams S. Atlas of radiographic features of osteoarthritis of the ankle and hindfoot. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2015;23:2059-85.
87. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, Kingsbury SR, Bowes MA, Conaghan PG. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis research & therapy* 2015;17:228.
88. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
89. Lavery KP, McHale KJ, Rossy WH, Theodore G. Ankle impingement. *J Orthop Surg Res* 2016;11:97.
90. Sellon E, Robinson P. MR Imaging of Impingement and Entrapment Syndromes of the Foot and Ankle. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017;25:145-58.
91. Baums MH, Schultz W, Kostuj T, Klinger HM. Cartilage repair techniques of the talus: An update. *World J Orthop* 2014;5:171-9.
92. Yasui Y, Wollstein A, Murawski CD, Kennedy JG. Operative Treatment for Osteochondral Lesions of the Talus: Biologics and Scaffold-Based Therapy. *Cartilage* 2017;8:42-9.
93. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. *Clinical orthopaedics and related research* 2001:S306-17.
94. Badekas T, Takvorian M, Souras N. Treatment principles for osteochondral lesions in foot and ankle. *International orthopaedics* 2013;37:1697-706.
95. Minzlaff P, Braun S, Haller B, Wortler K, Imhoff AB. [Autologous transfer of the posterior femoral condyle for large osteochondral lesions of the knee: 5-year results of the Mega-OATS technique]. *Der Orthopäde* 2010;39:631-6.
96. Brucker P, Agneskirchner JD, Burkart A, Imhoff AB. [Mega-OATS. Technique and outcome]. *Der Unfallchirurg* 2002;105:443-9.
97. Thermann H, Driessen A, Becher C. [Autologous chondrocyte transplantation in the treatment of articular cartilage lesions of the talus]. *Der Orthopäde* 2008;37:232-9.
98. Marlovits S, Zeller P, Singer P, Resinger C, Vecsei V. Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *European journal of radiology* 2006;57:24-31.
99. Kubosch EJ, Erdle B, Izadpanah K, Kubosch D, Uhl M, Sudkamp NP, Niemeyer P. Clinical outcome and T2 assessment following autologous matrix-induced chondrogenesis in osteochondral lesions of the talus. *International orthopaedics* 2016;40:65-71.
100. Valderrabano V, Barg A, Alattar A, Wiewiorski M. Osteochondral lesions of the ankle joint in professional soccer players: treatment with autologous matrix-induced chondrogenesis. *Foot Ankle Spec* 2014;7:522-8.

101. Jacobi M, Villa V, Magnussen RA, Neyret P. MACI - a new era? Sports medicine, arthroscopy, rehabilitation, therapy & technology : SMARTT 2011;3:10.
102. E. B. Current concepts for talus cartilage repair. 2014.
103. M. Reiser FPK, J. Debus. Duale Reihe Radiologie. 3. ed2011.
104. MRI made Easy (...well almost): Berlex Laboratories; 1999.
105. NMR.Uni-Düsseldorf.de. at http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/main/mtheorie_3.html.)
106. Gold GE MT. Arthritis in color: Advanced imaging of arthritis. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009.
107. Hesper T, Hosalkar HS, Bittersohl D, Welsch GH, Krauspe R, Zilkens C, Bittersohl B. T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects. Skeletal radiology 2014;43:1429-45.
108. Baum T, Joseph GB, Karampinos DC, Jungmann PM, Link TM, Bauer JS. Cartilage and meniscal T2 relaxation time as non-invasive biomarker for knee osteoarthritis and cartilage repair procedures. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society 2013;21:1474-84.
109. Mosher TJ, Smith H, Dardzinski BJ, Schmithorst VJ, Smith MB. MR imaging and T2 mapping of femoral cartilage: in vivo determination of the magic angle effect. AJR American journal of roentgenology 2001;177:665-9.
110. Maier CF, Tan SG, Hariharan H, Potter HG. T2 quantitation of articular cartilage at 1.5 T. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI 2003;17:358-64.
111. Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. Radiology 2004;232:592-8.
112. Ahn JO. Measurement of T2 value by using 3.0T MRI for patient with ankle arthritis. Stud Health Technol Inform 2013;192:924.
113. Padilla F, Puts R, Vico L, Guignandon A, Raum K. Stimulation of Bone Repair with Ultrasound. Adv Exp Med Biol 2016;880:385-427.
114. Salzmann GM, Paul J, Bauer JS, Woertler K, Sauerschnig M, Landwehr S, Imhoff AB, Schottle PB. T2 assessment and clinical outcome following autologous matrix-assisted chondrocyte and osteochondral autograft transplantation. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society 2009;17:1576-82.
115. Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. Osteoporos Int 1995;5:262-70.
116. Ho CP, Ommen ND, Bhatia S, Saroki AJ, Goljan P, Briggs KK, Philippon MJ. Predictive Value of 3-T Magnetic Resonance Imaging in Diagnosing Grade 3 and 4 Chondral Lesions in the Hip. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association 2016.
117. Omar IM, Blount KJ. Magnetic Resonance Imaging of the Hip. Top Magn Reson Imaging 2015;24:165-81.
118. Guermazi A, Roemer FW, Alizai H, Winalski CS, Welsch G, Brittberg M, Trattnig S. State of the Art: MR Imaging after Knee Cartilage Repair Surgery. Radiology 2015;277:23-43.
119. Van Dyck P, Kenis C, Vanhoenacker FM, Lambrecht V, Wouters K, Gielen JL, Dossche L, Parizel PM. Comparison of 1.5- and 3-T MR imaging for evaluating the articular cartilage of the knee. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA 2014;22:1376-84.
120. Crespo-Rodriguez AM, De Lucas-Villarrubia JC, Pastrana-Ledesma M, Hualde-Juvera A, Mendez-Alonso S, Padron M. The diagnostic performance of non-contrast 3-Tesla magnetic resonance imaging (3-T MRI) versus 1.5-Tesla magnetic resonance arthrography (1.5-T MRA) in femoro-acetabular impingement. European journal of radiology 2017;88:109-16.
121. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:326-31.
122. von Eisenhart-Rothe R, Graichen H, Hudelmaier M, Vogl T, Sharma L, Eckstein F. Femorotibial and patellar cartilage loss in patients prior to total knee arthroplasty, heterogeneity, and correlation with alignment of the knee. Ann Rheum Dis 2006;65:69-73.

123. Dowdy PA, Watson BV, Amendola A, Brown JD. Noninvasive ankle distraction: relationship between force, magnitude of distraction, and nerve conduction abnormalities. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 1996;12:64-9.
124. Bauer JS, Barr C, Henning TD, Malfair D, Ma CB, Steinbach L, Link TM. Magnetic resonance imaging of the ankle at 3.0 Tesla and 1.5 Tesla in human cadaver specimens with artificially created lesions of cartilage and ligaments. *Investigative radiology* 2008;43:604-11.
125. Fischbach F, Bruhn H, Unterhauser F, Ricke J, Wieners G, Felix R, Weiler A, Schroder RJ. Magnetic resonance imaging of hyaline cartilage defects at 1.5T and 3.0T: comparison of medium T2-weighted fast spin echo, T1-weighted two-dimensional and three-dimensional gradient echo pulse sequences. *Acta radiologica* 2005;46:67-73.
126. Woertler K, Rummeny EJ, Settles M. A fast high-resolution multislice T1-weighted turbo spin-echo (TSE) sequence with a DRIVEN equilibrium (DRIVE) pulse for native arthrographic contrast. *AJR American journal of roentgenology* 2005;185:1468-70.
127. Radlbauer R, Lomoschitz F, Salomonowitz E, Eberhardt KE, Stadlbauer A. MR imaging of the knee: Improvement of signal and contrast efficiency of T1-weighted turbo spin echo sequences by applying a driven equilibrium (DRIVE) pulse. *European journal of radiology* 2010;75:e82-7.
128. Magee TH, Hinson GW. Usefulness of MR imaging in the detection of talar dome injuries. *AJR American journal of roentgenology* 1998;170:1227-30.
129. Wiewiorski M, Miska M, Kretzschmar M, Studler U, Bieri O, Valderrabano V. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage of the ankle joint: results after autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC)-aided reconstruction of osteochondral lesions of the talus. *Clinical radiology* 2013;68:1031-8.
130. Joseph GB, Baum T, Alizai H, Carballido-Gamio J, Nardo L, Virayavanich W, Lynch JA, Nevitt MC, McCulloch CE, Majumdar S, Link TM. Baseline mean and heterogeneity of MR cartilage T2 are associated with morphologic degeneration of cartilage, meniscus, and bone marrow over 3 years--data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2012;20:727-35.
131. Giannini S, Buda R, Battaglia M, Cavallo M, Ruffilli A, Ramponi L, Pagliuzzi G, Vannini F. One-step repair in talar osteochondral lesions: 4-year clinical results and t2-mapping capability in outcome prediction. *The American journal of sports medicine* 2013;41:511-8.
132. Pingot J, Pingot M, Labecka M, Woldanska-Okonska M. [The use of Saunders lumbar traction in physiotherapy of patients with chronic lower back pain]. *Pol Merkur Lekarski* 2014;36:330-5.
133. Fredriksen B, Mengshoel AM. The effect of static traction and orthoses in the treatment of knee contractures in preschool children with juvenile chronic arthritis: a single-subject design. *Arthritis Care Res* 2000;13:352-9.

13 Anhang**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 23, 2017

This Agreement between Klinikum Rechts der Isar -- Alexander Mann ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

| | |
|--|---|
| License Number | 4174671057848 |
| License date | Aug 23, 2017 |
| Licensed Content Publisher | Elsevier |
| Licensed Content Publication | Osteoarthritis and Cartilage |
| Licensed Content Title | Atlas of radiographic features of osteoarthritis of the ankle and hindfoot |
| Licensed Content Author | V.B. Kraus,T.M. Kilfoil,T.W. Hash,G. McDaniel,J.B. Renner,J.A. Carrino,S. Adams |
| Licensed Content Date | Dec 1, 2015 |
| Licensed Content Volume | 23 |
| Licensed Content Issue | 12 |
| Licensed Content Pages | 27 |
| Start Page | 2059 |
| End Page | 2085 |
| Type of Use | reuse in a thesis/dissertation |
| Portion | figures/tables/illustrations |
| Number of figures/tables/illustrations | 2 |
| Format | print |
| Are you the author of this Elsevier article? | No |
| Will you be translating? | Yes, without English rights |
| Number of languages | 1 |
| Languages | German |
| Original figure numbers | Figure 17B Figure 18E |
| Title of your thesis/dissertation | Axiale Distraction des Sprunggelenkes zur verbesserten qualitativen und quantitativen Beurteilbarkeit des Gelenkknorpels in der MR-Bildgebung |
| Expected completion date | Aug 2017 |
| Estimated size (number of pages) | 116 |
| Requestor Location | Klinikum Rechts der Isar Geschwister-Scholl Str.24 Grünwald, Bayern 82031 Germany Attn: Klinikum Rechts der Isar |

**GEORG THIEME VERLAG KG LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 23, 2017

This is a License Agreement between Klinikum Rechts der Isar -- Alexander Mann ("You") and Georg Thieme Verlag KG ("Georg Thieme Verlag KG") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Georg Thieme Verlag KG, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

| | |
|---------------------------------------|---|
| License Number | 4174760833063 |
| License date | Aug 23, 2017 |
| Licensed content publisher | Georg Thieme Verlag KG |
| Licensed content ISBN | 9783131253231 |
| Licensed content title | Duale Reihe Radiologie |
| Licensed content author/editor | Reiser, Maximilian |
| Licensed content date | Apr 20, 2011 |
| Type of Use | Thesis/Dissertation |
| Requestor type | non-commercial |
| Portion | figures/tables/images |
| Number of figures/tables/images | 1 |
| Format | Print |
| Print quantity | 5 |
| Order reference number | |
| Figures/tables/images appear on pages | Page 80; A-4.18 |
| Title of your thesis / dissertation | Axiale Distraction des Sprunggelenkes zur verbesserten qualitativen und quantitativen Beurteilbarkeit des Gelenkknorpels in der MR-Bildgebung |
| Expected completion date | Aug 2017 |
| Estimated size (number of pages) | 116 |
| Publisher VAT ID | DE147638607 |
| Billing Type | Credit Card |
| Credit card info | Visa ending in 4013 |
| Credit card expiration | 01/2021 |
| Price | 27.00 EUR |
| VAT (7%) | 1.89 EUR |
| Total | 28.89 EUR |

Sehr geehrter Herr Mann,

vielen Dank für Ihre Anfrage.

Gerne erteilen wir Ihnen kostenfrei das einfache nicht exklusive Nutzungsrecht zur Reproduktion und zum Abdruck der Abbildung 7.1 aus *Sobotta Lehrbuch Histologie* in Ihrer Dissertation. Dieses Recht ist nicht übertragbar. Wir gehen davon aus, daß Sie Ihre Arbeit nicht kommerziell verwerten.

Bitte zitieren Sie die Quelle eindeutig zuordenbar entweder unter der Abbildung und/oder im Bildquellennachweis wie folgt:

Aus: Welsch, Sobotta Lehrbuch Histologie, 4. Auflage 2014 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München

Für eventuelle Ansprüche von Dritten können wir keine Haftung übernehmen.

Viel Erfolg & beste Grüße

Cathrin Korz

Dr. Cathrin Korz
Lizenzen | Foreign Rights
ELSEVIER
EMEALA Health
Hackerbruecke 6 | 80335 Munich | Germany
T: +49 89 53 83-557
E: c.korz@elsevier.com
www.elsevier.com



Dear Dr Alexander Mann

We hereby grant you permission to reprint the material detailed below at no charge **in your thesis** subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.
2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

“This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year).”

3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.
5. This permission is granted for non-exclusive world **German** rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.

6. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Yours sincerely

A handwritten signature in black ink, reading "Jennifer Jones", enclosed in a thin black rectangular border.

Jennifer Jones Permissions Specialist

Elsevier Limited, a company registered in England and Wales with company number 1982084, whose registered office is The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, United Kingdom.

14 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei folgenden Personen bedanken:

Prof. Dr. R. J. Rummeny für die Möglichkeit der Durchführung meiner Promotionsarbeit in der Abteilung für Radiologie am Klinikum „Rechts der Isar“

PD Dr. med. Jan Kirschke für die Betreuung und Einführung in das 3T MRT, vor allem in den Anfängen der Dissertation, sowie die unterschiedlichsten Schwierigkeiten die oftmals nicht überwindbar erschienen. Danke auch für Bücher, Programme und Einführungen die einen Start zur Dissertation erst möglich gemacht haben.

PD Dr. med. Pia M. Jungmann für das andauernde Feedback, die konstante und verlässliche Betreuung in allen Belangen, die unzähligen Mails und den scheinbar unersättlichen Drive die Studie und die damit einhergehenden Veröffentlichungen zu einem positiven Abschluss zu bringen.

Dr. med. Flo Dreyer der den Kontakt zur Sportmedizinischen und Radiologischen Abteilung der TUM erstmalig hergestellt hat.

Allen Probanden die sich für die Stunden im MRT unentgeltlich zur Verfügung gestellt haben.

Meiner Frau Sandra, die mich immer wieder zum Abschluss der Dissertation bewegt und mich moralisch und liebevoll in allen Situation unterstützt hat.