

Aus der Orthopädischen Klinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger Krauspe

**Untersuchungen zur Beurteilung der Knorpelqualität beim humanen  
Hüftgelenkknorpel durch biochemisch sensitive MRT-Bildgebung und  
optische Kohärenztomographie (OCT):  
eine histologisch-kontrollierte *in vitro* Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Sabine Kurzidem

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Zilkens

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Lanzman

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Originalarbeiten:

1. Zilkens, C., Miese, F., Herten, M., Kurzidem, S., Jäger, M., König, D., Antoch, G., Krauspe R., Bittersohl, B.,(2013), Validity of gradient-echo three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: A histologically controlled study. *European Journal of Radiology*, 82(2): e81-6
2. Pilge, H., Huber-van der Velden, K., Herten, M., Kurzidem, S., Krauspe, R., Bittersohl, B., Zilkens, C. (2014) Comparison of hip joint cartilage degeneration assessed by histology and *ex vivo* optical coherence tomography. *Orthopaedic Reviews (Pavia)*, 6(2): 5342

Vortrag:

1. Zilkens , C., Miese, F., Herten, M., Kurzidem, S., Jäger, M., König, D., Antoch, G., Krauspe R., Bittersohl, B., Validity of gradient-echo three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: A histologically controlled study. European Congress of Radiology, Wien, 2013, 08.03.2013 [publizierter Abstract]

## Zusammenfassung

**Fragestellung und Ziele:** Glykosaminoglykane (GAG) sind als Bestandteile von Proteoglykanen wichtige Strukturkomponenten der extrazellulären Knorpelmatrix. Ein Verlust der GAG in frühen und potentiell noch reversiblen Stadien von Arthrose ist bekannt und kann mithilfe der biochemisch sensitiven *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage* (dGEMRIC)-Methode detektiert werden. In der vorliegenden *in vitro* Studie wurde erstmals die Reliabilität der dreidimensionalen (3D) Gradientenecho (GRE)-basierten dGEMRIC-Sequenz untersucht. Des Weiteren wurde anhand der untersuchten Präparate eine histologische Validierungsstudie der optischen Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt.

**Methodik:** Zur Untersuchung wurden 21 Hüftköpfe von 21 Patienten (7 Männer, 14 Frauen) herangezogen, die mit einer Totalendoprothese zur Behandlung einer symptomatischen Koxarthrose versorgt wurden. Evaluiert wurde der Knorpelzustand von 8 rechten und 13 linken Hüftköpfen mittels MRT, OCT und Histologie. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $60,9 \pm 9,6$  Jahren, bei einer Altersspanne von 37,6 - 77,3 Jahren. Eine ca. 2 cm<sup>2</sup> weitgehend intakte Knorpelregion wurde mit 4 Pins markiert, um eine Zuordnung der multiplanaren MRT-Reformate mit den entsprechenden histologischen Gewebepreparaten zu ermöglichen. Die MRT-Bildgebung wurde an einem 3 Tesla MRT-Gerät mit einer 3D *Double Echo Steady State* (DESS)-Sequenz für die morphologische Beurteilung und einer 3D *Volumetric Interpolated Breathhold Examination* (VIBE)-Sequenz für das T1<sub>Gd</sub>-Mapping angefertigt. Die histologischen Präparate wurden anhand des Mankin-Scores ausgewertet. Anschließend wurden die Befunde aus Mankin-Score gesamt, Grad der Toluidin-Färbung (sensitiv für den GAG-Gehalt) und modifiziertem Mankin-Score (einem Klassifikationssystem aus 4 Untergruppen der Knorpelschädigung) mit der MRT-Datenerhebung korreliert. Ergänzend wurden die OCT-Aufnahmen nach den Kriterien von Bear *et al.* ausgewertet und die ermittelten OCT-Grade ebenfalls auf eine Korrelation mit dem Mankin-Score (Mankin-Score gesamt und *Sub-Score* Struktur) untersucht. Zudem wurde die Intra- und Inter-Beobachter-Reproduzierbarkeit durch den Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) berechnet.

**Ergebnisse und Diskussion:** Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen T1<sub>Gd</sub>-Mapping und histologischer Analyse in allen Kategorien, einschließlich Mankin-Score gesamt (r-Wert = -0,658; p-Wert  $\leq 0,001$ ), Toluidin-Färbung (r = -0,802; p < 0,001) und modifiziertem Mankin-Score (r = -0,716; p < 0,001). Auch die Korrelation zwischen der morphologischen MRT-Bildgebung und der histopathologischen Knorpelbeurteilung war statistisch signifikant, wenn auch weniger deutlich im Vergleich zur biochemisch sensitiven MRT-Bildgebung (r-Werte im Bereich von -0,411 bis 0,525; p-Werte < 0,001). Die Korrelation der OCT-Grade mit dem Mankin-Score (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,742 [Mankin gesamt] und 0,656 [*Sub-Score* Struktur]; p < 0,001) zeigte signifikante Unterschiede zwischen dem histologischen Score und den verschiedenen OCT-Graden der Knorpeldegeneration (p < 0,001). Die Intra- (ICC = 0,930) und Inter-Beobachter-Reliabilität (ICC = 0,933) war hoch (p < 0,001). Es sind weitere Studien nötig, um die Anwendbarkeit im praktischen Klinikalltag zu konkretisieren.

**Schlussfolgerung:** Die GRE-basierte dGEMRIC-Methode zeichnet sich durch kurze Akquisitionszeiten, eine hohe Bildauflösung und die Möglichkeit der 3D biochemisch sensitiven MRT-Bildgebung aus. Anhand der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Reliabilität der GRE-basierten dGEMRIC-Technik validiert. Ergänzend wurde das OCT-Verfahren erstmals validiert.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	Aluminiumoxid
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>a.p.</b>	Anterior-posterior
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BW [Hz/pixel]</b>	Bandbreite (engl. bandwidth)
<b>-COO<sup>-</sup></b>	Carboxylatgruppe
<b>D-</b>	Disaccharid-
<b>2D</b>	Zweidimensional
<b>3D</b>	Dreidimensional
<b>DESS</b>	Double Echo Steady State
<b>dGEMRIC</b>	Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging
<b>EZM</b>	Extrazelluläre Matrix
<b>FA [°]</b>	Anregungswinkel, Flipwinkel (engl. Flip Angle)
<b>FAI</b>	Femoroazetabuläres Impingement
<b>FLAIR</b>	Fluid Attenuated Inversion Recovery
<b>FOV [mm<sup>2</sup>]</b>	Blickfeld (engl. Field of View)
<b>FS</b>	Fettgesättigte Sequenz
<b>GAG</b>	Glykosaminoglykane
<b>gag-CEST</b>	Glykosaminoglykanspezifische Chemical Exchange Saturation Transfer
<b>Gd-DTPA<sup>2-</sup></b>	Gadolinium-Diethylene Triamine Pentaacetid Acid
<b>GRE</b>	Gradientenecho
<b>H<sup>+</sup></b>	Wasserstoffprotonen
<b>HF</b>	Hochfrequenz
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Wasser
<b>ICC</b>	Intra-Klassen-Korrelations-Analyse
<b>IR</b>	Inversion Recovery
<b>JSW</b>	Minimale Gelenkspaltweite (engl. Joint Space Width)

<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LCE</b>	Zentrum-Erker-Winkel (engl. Lateral Center Edge Angle)
<b>LDPE</b>	Low Density Polyethylene
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>Na</b>	Natrium
<b>NEX</b>	Anzahl der Anregungen (engl. number of excitations)
<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>OCT</b>	Optische Kohärenztomographie (engl. Optical Coherence Tomography)
<b>-OSO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Sulfatgruppe
<b>PAO</b>	Periazetabuläre Osteotomie
<b>PBS</b>	Phosphatgepufferte Salzlösung (engl. Phosphate Buffered Saline)
<b>PD</b>	Protonendichte
<b>PMMA</b>	Polymethylmethacrylat
<b>PG</b>	Proteoglykane
<b>PS-OCT</b>	Polarisationsempfindliche OCT
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>Stabw</b>	Standardabweichung
<b>SE</b>	Spin-Echo
<b>SNR</b>	Signal-Rausch-Verhältnis (engl. Signal to Noise Ratio)
<b>STIR</b>	Short-Tau Inversion Recovery
<b>T</b>	Tesla
<b>TA [min]</b>	Akquisitionszeit (engl. Time of Acquisition)
<b>TE [ms]</b>	Echozeit (engl. Time of Echo)
<b>TEP</b>	Totalendoprothese
<b>TIRM</b>	Turbo Inversion Recovery Magnitude
<b>TR</b>	Relaxationszeit, Repetitionszeit (engl. Time of Repetition)
<b>T1w</b>	T1-Wichtungen
<b>T2w</b>	T2-Wichtungen
<b>T1-w</b>	T1-gewichtet
<b>T2-w</b>	T2-gewichtet
<b>VIBE</b>	Volumetric Interpolated Breathhold Examination

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der Kollagenanordnung (Arkadenmodell) und Skizzierung der Knorpelzonen
Abbildung 2	Schematische Darstellung des Proteoglykan-Hyaluronsäure-Komplexes gebunden an Kollagenfibrillen im artikulären Knorpel
Abbildung 3 a	Schematische Darstellung des elektronenmikroskopischen Proteoglykan-Aggregates
Abbildung 3 b	Schematische Darstellung des Proteoglykan-Hyaluronsäure-Komplexes
Abbildung 3 c	Darstellung der kovalenten Wasserstoffbrückenbindung
Abbildung 4	Schematische Darstellung der Wirkweise der dGEMRIC-Methode
Abbildung 5	Aufbau des OCT-Messsystems
Abbildung 6	Foto eines resezierten Hüftkopfes
Abbildung 7	Schematische Darstellung der Unterteilung der koronaren MRT-Schichtaufnahmen
Abbildung 8	Skala der Farbgebung zur Ermittlung der $T1_{Gd}$ -Zeiten
Abbildung 9	Fotoreihe zur Aufarbeitung der resezierten Hüftköpfe zu Knorpel-Knochen-Blöcken
Abbildung 10	Schematische Darstellung der Schnittführung innerhalb der Knorpel-Knochen-Blöcke
Abbildung 11	Foto eines Toluidinblau-angefärbten histologischen Schnittpräparates
Abbildung 12	Korrelation zwischen korrespondierendem DESS MRT (I), histologischem Schnittpräparat (II) und $T1_{Gd}$ -Karte (III)
Abbildung 13	Korrelation zwischen korrespondierendem DESS MRT (I), histologischem Schnittpräparat (II) und $T1_{Gd}$ -Karte (III)
Abbildung 14	Korrelation zwischen korrespondierendem DESS MRT (I), histologischem Schnittpräparat (II) und $T1_{Gd}$ -Karte (III)
Abbildung 15	Darstellung einer Hüftkopfprobe auf der Spektralradar-OCT-Vorrichtung
Abbildung 16	OCT-Schichtaufnahme (oben) und das entsprechende histologische Schnittpräparat (unten): Grad A: gesunder Gelenkknorpel

Abbildung 17	OCT-Schichtaufnahme (oben) mit dem zugehörigen histologischen Schnittpräparat (unten): Grad B: mäßig degenerierter Gelenkknorpel
Abbildung 18	OCT-Schichtaufnahme (oben) und das entsprechende histologische Schnittpräparat (unten): Grad C: stark degenerierter Gelenkknorpel

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	T1 <sub>Gd</sub> -Messwerte in oberflächlichen und tiefen Regionen (ROIs) vor und nach Kontrastmittelverabreichung nach bestimmten Zeitintervallen
Tabelle 2	Mankin-Score und modifizierte Mankin-Klassifikation
Tabelle 3	Durchschnittliche T1 <sub>Gd</sub> -Zeiten ± Standardabweichung (Stabw) einschließlich des Gesamtmessbereiches und der Unterschiede in den T1 <sub>Gd</sub> -Werten in verschiedenen Graden der Knorpeldegeneration (gemäß dem modifizierten Mankin-Score)
Tabelle 4	Durchschnittliche T1 <sub>Gd</sub> -Zeiten ± Standardabweichung (Stabw) einschließlich der gesamte T1 <sub>Gd</sub> -Messbereich und Unterschiede in den T1 <sub>Gd</sub> -Werten in verschiedenen histologischen Graden der Knorpelschädigung
Tabelle 5	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse unter Anwendung der Spearman's Rho Korrelationsanalyse
Tabelle 6	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse unter Anwendung der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman

## Grafikverzeichnis

Grafik 1	Darstellung der T1 <sub>Gd</sub> -Messwerte in Millisekunden [ms] in oberflächlichen und tiefen Regionen (ROIs) von Knorpelgewebe in einem Zeitintervall vor bis 240 Minuten nach Kontrastmittelzugabe
Grafik 2	Korrelation des dGEMRIC-Index versus Grad der Knorpeldegeneration (gemäß dem modifizierten Mankin-Score)
Grafik 3	Korrelation des dGEMRIC-Index versus Mankin Toluidin-Färbung

- Grafik 4 Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunktzahl gemäß der histologischen Klassifikation nach Mankin et al.
- Grafik 5 Signifikante Korrelation zwischen dem Mankin-Score gesamt und den OCT-Graden
- Grafik 6 Signifikante Korrelation zwischen dem Mankin-Score für Struktur und den OCT-Graden

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Arthrose .....	1
1.1.1	Epidemiologie und wirtschaftliche Auswirkung.....	1
1.1.2	Ätiologie der Arthrose .....	2
1.1.3	Funktion und Anatomie des Gelenkknorpels.....	3
1.1.3.1	Kollagenetzwerk .....	3
1.1.3.2	Proteoglykane.....	5
1.1.4	Pathogenese der Arthrose.....	7
1.1.5	Therapie der Arthrose .....	7
1.2	Diagnostik von Knorpelschäden .....	9
1.2.1	Röntgenuntersuchung.....	9
1.2.2	Magnetresonanztomographie (MRT).....	10
1.2.2.1	Grundlagen zur Bilderzeugung .....	10
1.2.2.2	Sequenzen .....	12
1.2.2.3	MRT des Hüftgelenkes .....	13
1.2.3	Biochemisch sensitive MRT-Verfahren.....	13
1.2.4	Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC).....	15
1.2.4.1	dGEMRIC am Hüftgelenk .....	17
1.2.4.2	dGEMRIC bei der Hüftgelenkdysplasie .....	17
1.2.4.3	dGEMRIC beim Hüftgelenkimpingement .....	19
1.2.5	Optische Kohärenztomographie (OCT).....	21
2	Ziele der Arbeit .....	23
3	Material und Methoden .....	25
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie .....	25
3.2	Röntgenradiologische Untersuchung .....	26
3.3	Intraoperative Gewebeentnahme (Probengewinnung) .....	27
3.4	Vorversuch: <i>In vitro</i> dreidimensionales (3D) Gradienten-Echo (GRE)-basiertes dGEMRIC am humanen Hüftgelenkknorpel.....	28
3.5	Sequenzen.....	31
3.6	3D GRE-basierte dGEMRIC-Analyse .....	32

3.7	Histologische Aufarbeitung.....	33
3.7.1	Lösungsreihen zur Herstellung der histologischen Präparate .....	34
3.7.2	Aufarbeitung der Proben zu histologischen Gewebeschnitten .....	35
3.7.3	Entplasten der Gewebeschnitte .....	36
3.7.4	Toluidinblau-Färbung .....	36
3.8	Histologische Analyse.....	37
3.9	Korrelation zwischen <i>in vitro</i> 3D GRE-basierter dGEMRIC-Analyse und histologischen Befunden.....	39
3.10	Statistische Auswertung der 3D GRE-basierten dGEMRIC-Befunde und Histologie .....	43
3.11	Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	44
3.11.1	OCT-Analyse .....	45
3.11.2	Statistische Auswertung der OCT-Befunde und Histologie .....	47
4	Ergebnisse .....	48
4.1	Allgemein .....	48
4.2	Röntgenradiologische Befunde .....	48
4.3	Korrelation zwischen <i>in vitro</i> 3D GRE-basiertem dGEMRIC-MRT und histologischen Befunden.....	49
4.4	Korrelation zwischen OCT und histologischen Befunden.....	57
5	Diskussion .....	61
5.1	Allgemein .....	61
5.2	Bisherige Untersuchungen der dGEMRIC-Methode am Hüftgelenk .....	62
5.3	3D GRE-basierte dGEMRIC-Methode und Histologie.....	64
5.4	OCT und Histologie .....	68
6	Schlussfolgerungen .....	71

# **1 Einleitung**

## **1.1 Arthrose**

Bei der Arthrose (Gelenkverschleiß) handelt es sich um eine langsam fortschreitende, degenerative Gelenkerkrankung [1], die über einen Verlust des hyalinen Knorpelgewebes mit einer sekundären Knochenläsion einhergeht. Im weiteren Verlauf kann das gesamte Gelenk, einschließlich Synovialis, Gelenkkapsel, Bandapparat und periartikulärer Muskulatur, in Mitleidenschaft gezogen werden [2].

### **1.1.1 Epidemiologie und wirtschaftliche Auswirkung**

Die Arthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung im Erwachsenenalter [3]. Prinzipiell kann jedes Gelenk in Mitleidenschaft gezogen werden. Gehäuft sind jedoch die Gelenke der unteren Extremität wie das Kniegelenk, dicht gefolgt vom Hüftgelenk einem erhöhten Erkrankungsrisiko ausgesetzt. Die Gelenke der unteren Extremität müssen enormen Belastungen durch das Tragen eines Großteils des Körpergewichts standhalten. Zudem lässt sich der Gelenkverschleiß nicht selten im Bereich der Handgelenke diagnostizieren [4]. Bei beiden Geschlechtern steigt mit dem Alter das Arthroserisiko. Eine radiologisch definierte Koxarthrose lässt sich gehäuft bei Männern beobachten (0,9 % bis 25 % beim männlichen Geschlecht und 0,6 % bis 16 % beim weiblichen Geschlecht), wohingegen Frauen vermehrt unter einer klinisch definierten und demnach einer symptomatischen Koxarthrose leiden (5,4 % bis 6,0 % bei Frauen und 4,1 % bis 5,2 % bei Männern) [5]. Zudem gilt die Hüftgelenkarthrose als eine der häufigsten Ursachen für starke Schmerzen und Invalidität in der Bevölkerung von Industrienationen [6]. Damit verbunden sind hohe wirtschaftliche Kosten, die auf zahlreiche Arztkonsultationen, Rehabilitationen, Arbeitsfehltag und Frühberentungen zurückzuführen sind. Ferner tragen Behandlungsmaßnahmen wie die Implantation von Totalendoprothesen (TEP) zu den hohen Kosten bei [7-9]. In den kommenden Jahren ist aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung und einer steigenden Anzahl von Übergewichtigen mit einer vermehrten Prävalenz der Arthrose zu rechnen [10].

### 1.1.2 Ätiologie der Arthrose

Bei der Arthrose handelt es sich um eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese [3, 11]. Es werden primäre (idiopathische) von sekundären Arthrosen unterschieden [3, 12].

Die primäre Arthrose ist häufiger [13] und beruht auf einem Degenerationsprozess, zurückzuführen auf eine zunehmende Alterung der Knorpelzellen, die mit vermehrtem Zelltod (Apoptose) und abnehmender Proteoglykan- und Kollagensynthese im Knorpelgewebe einhergeht [14]. Zudem ist eine genetische Veranlagung bekannt [3, 11].

Dagegen haben sekundäre Arthrosen prädisponierende Ursachen und sind mit einer Überbelastung der betroffenen Gelenke verbunden. Hierbei spielen Gelenkfehlstellungen als Folge einer Hüftdysplasie, einer Osteonekrose und einer Epiphyseolysis capitis femoris eine Rolle [15]. Das femoroazetabuläre Impingement (FAI) ist als ein weiterer Hauptrisikofaktor bekannt [16]. Ebenfalls stehen rezidivierende Gelenkverletzungen und Traumata sowie entzündlich-rheumatische Erkrankungen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko im Zusammenhang. Ferner fördern anhaltende Gelenküberbelastungen durch einseitig verrichtete Arbeiten, die über Jahre hinweg gleichermaßen ausgeübt werden, die Entwicklung einer Arthrose: So lässt sich die Kubitalarthrose (Ellenbogenarthrose) gehäuft bei Bauarbeitern, die mit Pressluftschlämmern arbeiten, und die Gonarthrose (Kniegelenkarthrose) bei Fliesenlegern beobachten [3]. Hinsichtlich der Rolle von Adipositas (Übergewicht) als Risikofaktor liegen kontroverse Meinungen vor [17, 18]. Bislang konnte ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) mit einem beschleunigten Krankheitsverlauf, primär im Rahmen der Gonarthrose, nachgewiesen werden [19-21]. Letztendlich gelten Kontaktsportarten, die gehäuft Gelenktraumen nach sich ziehen wie Skifahren, Tennis, *Squash*, Fuß- und Handball, als arthrosefördernd, wogegen andere Sportarten wie Wandern, *Nordic Walking*, Schwimmen oder Radfahren einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausüben können [3].

### **1.1.3 Funktion und Anatomie des Gelenkknorpels**

Der Gelenkknorpel besteht aus hyalinem Knorpelgewebe, der am häufigsten vorkommenden Knorpelart. Lediglich in wenigen Gelenken, wie dem Kiefer- und Sternoklavikulargelenk sowie den Bandscheiben, findet sich Faserknorpel. Der hyaline Knorpel überzieht die Gelenkflächen der Knochen und verhindert auf diese Weise eine Reibung gegenüberliegender Knochenabschnitte. Zugleich übernimmt der artikulare Knorpel die Funktion eines Stoßdämpfers und verteilt Belastungen gleichmäßig über die Gelenkoberfläche. In der Regel ist die Knorpeloberfläche glatt und unversehrt [22, 23]. Die Knorpeldicke ist je nach Gelenkbeanspruchung in den verschiedenen Gelenken unterschiedlich: So beträgt die Knorpeldicke am Hüftgelenk 1 bis 3 mm [24] und am Kniegelenk 5 bis 7 mm [22]. Da der artikulare Knorpel nicht mit dem Blutgefäßsystem verbunden ist, resorbiert das Gewebe Nährstoffe aus der Gelenkflüssigkeit (Synovialflüssigkeit) [22].

Histologisch setzt sich der Knorpel aus einer extrazellulären Matrix (EZM, interzelluläre Matrix, Interzellulärschubstanz) und Chondrozyten (Knorpelzellen) zusammen [15, 22, 23]. Hierbei machen die Chondrozyten lediglich einen geringen Anteil am Knorpelgewicht aus [25]. Die Knorpelzellen liegen als Chondrone (Knorpelgruppen) angeordnet verstreut in der EZM vor. In Bezug auf Größe, Form und metabolische Aktivität differieren die Chondrozyten in den verschiedenen Knorpelschichten voneinander [23]. Die EZM besteht aus Wasser (60 - 80 %), Kollagen-Typ II-Fasern (10 - 20 %), Proteoglykanen (5 - 10 %), nicht kollagenen Proteinen (5 - 10 %) und Mineralien (1 - 2 %) [15]. Hierbei wird das makromolekulare Netzwerk vorwiegend aus dem Kollagennetz und den Proteoglykanen gebildet [26, 27]. Beide Komponenten sind für die viskoelastischen Eigenschaften des artikulären Knorpels verantwortlich [28, 29]. Zudem formt das hoch organisierte Kollagennetz den strukturellen Geweberahmen und verleiht dem Knorpelgewebe die Dehn- und Reißfestigkeit [30].

#### **1.1.3.1 Kollagennetzwerk**

Das Kollagennetz im hyalinen Knorpel setzt sich vorwiegend aus Kollagen-Typ II-Fasern zusammen [15]. Zudem weist es eine komplexe dreidimensionale bogenförmige Anordnung auf. Hierbei ist der arkadenförmige Verlauf der Kollagenfasern für die Widerstandsfähigkeit des artikulären Knorpels gegenüber externen Druck-, Zug- und Scherkräften verantwortlich [31]. Die Ausrichtung der Kollagenfasern ermöglicht eine Unterteilung des Gelenkknorpels in verschiedene Zonen [31-34], die sich hinsichtlich der Zellaktivität, der Dicke und Dichte der Kollagenfasern und der Proteoglykankonzentration unterscheiden (s. Abb. 1) [32]:

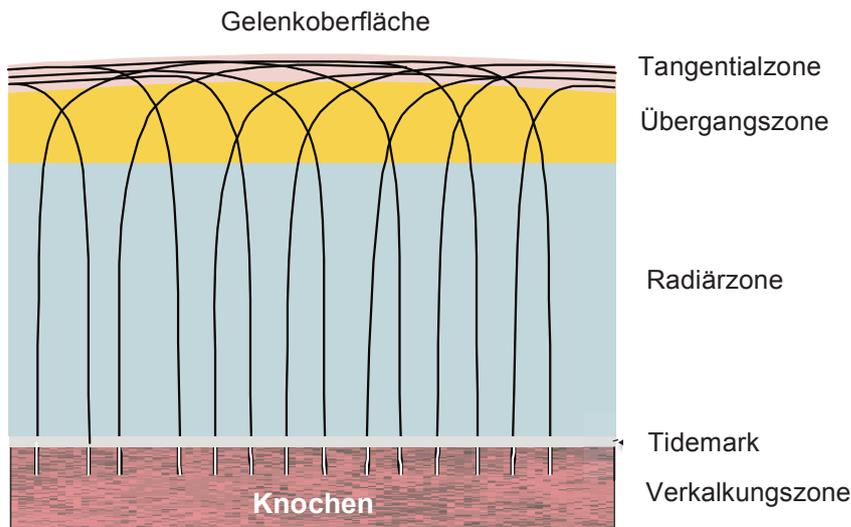


Abb. 1: **Schematische Darstellung der Kollagenanordnung (Arkadenmodell) und Skizzierung der Knorpelzonen.** Von unten (Knochen) nach oben (Gelenkoberfläche): Verkalkungszone, Radiärzone, Übergangszone und Tangentialzone. Die Tidemark befindet sich als Grenzlinie zwischen der Verkalkungs- und Radiärzone.

Abb. aus Benninghoff [31].

In der Verkalkungszone entspringen die Kollagenfasern. Die Zone befindet sich basal auf dem Knochengewebe und geht in die Radiärzone mit senkrecht zur Knorpeloberfläche aufsteigenden Kollagenfasern über. Hierbei ist die Tidemark als Grenzlinie zwischen Verkalkungs- und Radiärzone definiert. Anschließend folgt die Übergangszone, in der die Kollagenfasern einen schrägen Verlauf nehmen, um letztendlich in der Tangentialzone parallel zur Gelenkoberfläche zu verlaufen [31-35]. Konsekutiv wird einer Abscherung der elastisch verformbaren Knorpelgrundsubstanz unter Gelenkbelastung entgegengewirkt und die Gelenkbelastung gleichmäßig auf die gesamte Knorpeloberfläche verteilt [32].

Grundsätzlich nimmt die Kollagendichte im gesunden Knorpelgewebe vom subchondral gelegenen Knochen in Richtung Gelenkoberfläche zu. Demnach findet sich die höchste Kollagenkonzentration in der Tangentialzone und der geringste Kollagengehalt in der Verkalkungszone. Zudem steht eine komplexe Kollagenanordnung mit einer vermehrten Knorpelsteifigkeit und einer reduzierten Wasserpermeabilität in Zusammenhang [36].

### 1.1.3.2 Proteoglykane

Neben Kollagen sind Proteoglykane (PG) ein wichtiger Bestandteil der Interzellularsubstanz [15]. Die Hauptproteoglykane im artikulären Knorpelgewebe werden als Aggrekane bezeichnet. Hierbei handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Proteinen, bestehend aus einem Kernprotein (*Core-Protein*) mitsamt der an ihn anknüpfenden Komponenten, die über ein Verbindungsprotein (*Link-Protein*) mit der Hyaluronsäure einen PG-Monomer-Komplex bildet [37, 38]. Die PG-Aggregate organisieren sich mit dem Kollagen zu einer strukturellen Einheit (s. Abb. 2 und Abb. 3 b) [39].

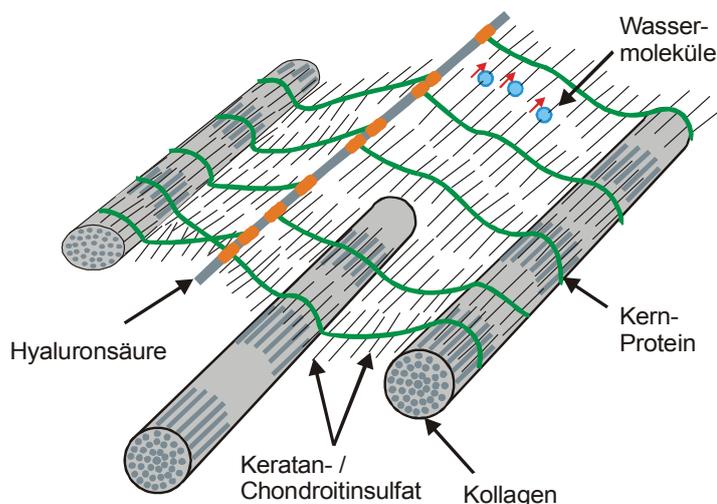


Abb. 2: **Schematische Darstellung des Proteoglykan-Hyaluronsäure-Komplexes gebunden an Kollagenfibrillen im artikulären Knorpel.** Der Komplex besteht aus Glykosaminoglykanen (GAG), die Keratan- und Chondroitinsulfate enthalten. Die GAG binden über ein Kernprotein an ein Verbindungsprotein und über dieses an Hyaluronsäure. Zudem bilden die PG-Aggregate mit dem Kollagen eine strukturelle Einheit und Wassermoleküle interagieren mit dem PG-Hyaluronsäure-Komplex.

Abb. aus Gründer et al. [39]

Elektronenmikroskopisch ergibt sich das Bild einer „Flaschenbürste“ [40], wobei der „Draht“ als Eiweißkern mit „Borsten“ aus Glykosaminoglykanen (GAG) besteht (s. Abb. 3 a). Bei den GAG handelt es sich um Polysaccharide aus den sich repetierenden Disaccharid (D)-Einheiten D-Galaktosamin und D-Glykosamin. Unter physiologischen Bedingungen verleihen die Carboxylat- ( $-\text{COO}^-$ ) und Sulfatgruppen ( $-\text{OSO}_3^-$ ) der Zuckermoleküle den GAG eine netto-negative Ladung, die auch als fixierte Ladung („*fixed charge sensity*“) bezeichnet wird [41]. Im Zuge der gegenseitigen Anziehungskräfte von Kationen und Anionen bilden sich kovalente Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den positiven Protonen des Wassers ( $\text{H}_2\text{O}$ ) und den negativ geladenen Teilchen der PG (s. Abb. 3 c). Auf diese Weise wird dem hyalinen

Knorpel ein hohes Maß an Wasserbindungskapazität verliehen, die erheblich zu der Druckfestigkeit und der Pufferfunktion unter Gelenkbelastung beiträgt [23, 38]. Hierbei wirkt das komplex organisierte Kollagenetz einer unbegrenzten Knorpelanschwellung durch Wasseraufnahme unter Gelenkbelastung entgegen.

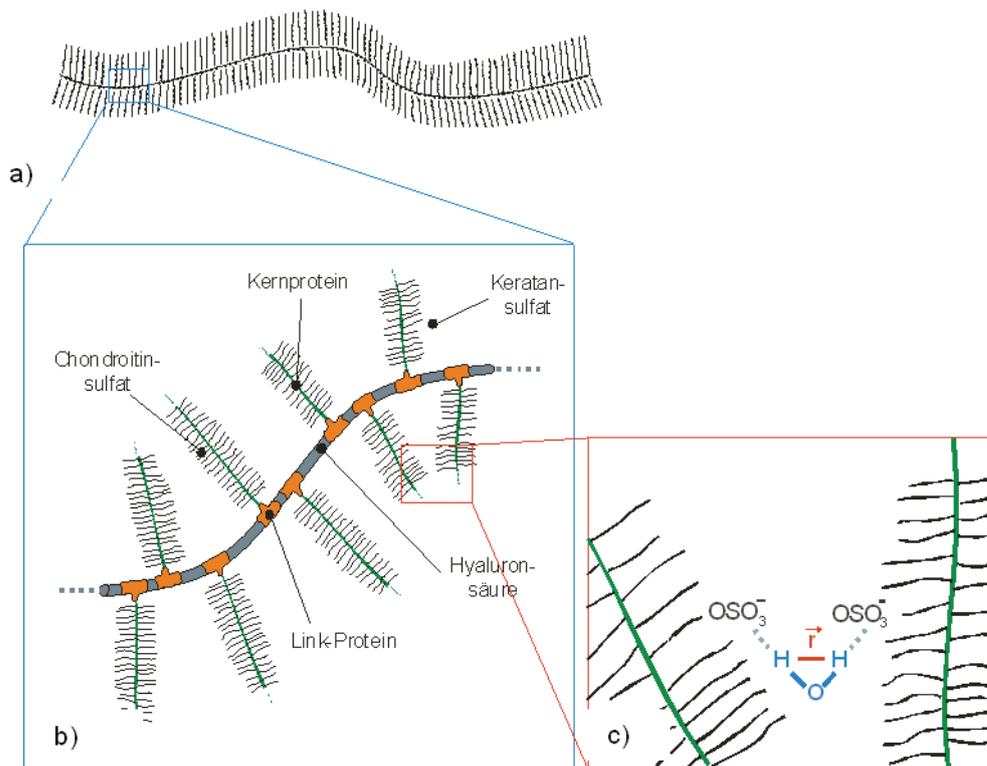


Abb. 3 a: **Schematische Darstellung des elektronenmikroskopischen Proteoglykan-Aggregates.** Die Darstellung zeigt das Bild einer „Flaschenbürste“ [40] mit dem „Draht“ als Eiweißkern und den „Borsten“ aus GAG. Abb. 3 b: **Schematische Darstellung des Proteoglykan-Hyaluronsäure-Komplexes.** Das PG-Monomer setzt sich aus GAG, bestehend aus zahlreichen Oligosacchariden, Keratan- und Chondroitinsulfaten zusammen, die über ein Kernprotein an ein Verbindungsprotein (*Link*-Protein) binden und über dieses mit Hyaluronsäure verknüpft sind. Abb. 3 c: **Darstellung der kovalenten Wasserbrückenbindung.** Kovalente Wasserstoffbrückenbindung zwischen den positiven Ionen des Wassers (H<sub>2</sub>O) und den negativen Teilchen der GAG.

Abb. aus Gründer et al. [39]

Ähnlich wie beim Kollagen gibt es auch bei den GAG ein spezifisches Verteilungsmuster in den verschiedenen Knorpelschichten: Hierbei verteilen sich die PG im hyalinen Knorpel entgegengesetzt dem Kollagengehalt, sodass die höchste GAG-Konzentration im Bereich des subchondral gelegenen Knochens vorzufinden ist und der geringste GAG-Gehalt in der oberen – zum Gelenkbinnenraum gerichteten – Knorpelzone [36].

#### **1.1.4 Pathogenese der Arthrose**

Bei der Arthrose handelt es sich um eine chronische Gelenkerkrankung mit multifaktorieller Genese [3, 11], die auf einem gestörten Gleichgewicht von katabolen und anabolen Stoffwechselprozessen in der extrazellulären Matrix (EZM) von Knorpelgewebe beruht und durch überwiegend katabole Vorgänge mit einer Reduktion der EZM einhergeht [42].

In der Anfangsphase der Knorpelschädigung dominiert der Verlust an Glykosaminoglykanen (GAG) [26, 27, 34, 37]. Hierbei spalten proteolytische Enzyme nach Freisetzung aus den Chondrozyten die Proteoglykankomplexe auf. Konsekutiv nehmen sowohl die Elastizität als auch die Widerstandsfähigkeit der EZM ab. Im weiteren Verlauf erfolgt eine Schädigung der Kollagenfibrillen, sodass ebenfalls die physiologische Dehnbarkeit des Kollagennetzwerkes verloren geht [34, 43]. Unter Gelenkbelastung quillt das Knorpelgewebe in zunehmendem Maße auf Kosten der Konsistenz durch vermehrte Wasserresorption auf [26, 27]. Es entstehen reversible Mikrodegenerationen, die auf kleine Flächen limitiert sind und noch keine Beschwerden verursachen. Bei chronischer Überbelastung gehen die reversiblen Mikrodegenerationen in irreversible Knorpelrisse bis hin zu Fibrillationen über. Der Knorpelabbau schreitet voran, sodass der darunter gelegene Knochen einer höheren Druckbelastung ausgesetzt ist. Gelegentlich zeichnet sich das Spätstadium der Arthrose durch sog. „Knorpelglätzen“ – einen nahezu vollständigen Knorpelverlust – aus [1, 15, 34, 44]. Hierbei hat der Knorpel seine Pufferfunktion gänzlich verloren und externe Stoßkräfte können nicht mehr abgefangen werden. Im Röntgenbild ist dies sichtbar anhand der Abnahme der Gelenkspaltbreite bis zum Aneinanderstoßen gegenüberliegender Knochenabschnitte [45, 46]. Der gesamte Krankheitsprozess wird durch Entzündungsmediatoren beschleunigt, die im Rahmen einer begleitenden Synovialitis und eines Gelenkergusses freigesetzt werden [15]. Somit wird das gesamte Gelenk in Mitleidenschaft gezogen [2].

#### **1.1.5 Therapie der Arthrose**

Die Therapieoptionen der Arthrose umfassen konservative und operative Maßnahmen. Die konservative Therapie lässt sich in einem nicht-medikamentösen und medikamentösen Behandlungsansatz unterteilen und dient der symptomatischen Behandlung von Schmerzen, Schwellung und Bewegungseinschränkung. Die nicht-medikamentösen Mittel umfassen neben der Gewichtsabnahme, orthopädische Gehhilfen, Krankengymnastik und schmerzlindernde physikalische Maßnahmen wie Elektrotherapie und Wärmeanwendungen [47].

Dagegen finden in der medikamentösen Behandlung in erster Linie Analgetika wie Paracetamol und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) Anwendung [47]. Paracetamol gilt als Mittel der Wahl bei leichten bis mittelschweren Schmerzen [47, 48]. Im Vergleich zu NSAR wie Acetylsalicylsäure (ASS), Diclofenac und Ibuprofen besitzt es eine bessere Verträglichkeit. Die entzündungshemmende Wirkung der NSAR verleiht den NSAR eine größere Effizienz gegenüber Paracetamol [49]. Demnach handelt es sich um die am häufigsten verschriebenen Medikamente im Rahmen einer Arthrose. Aufgrund der starken Nebenwirkungen [50], wie den gastrointestinalen Beschwerden, sollten NSAR nur kurzfristig und in einer möglichst geringen Dosierung eingenommen werden. Darüber hinaus kann bei einer aktivierten Arthrose, einem mangelhaften Ansprechen auf NSAR sowie einem erhöhten Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen eine intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden und Hyaluronsäure in Kombination mit lokal betäubenden Mitteln erfolgen. Opiate sind als Ultima Ratio bei refraktären Schmerzen indiziert, gehen jedoch mit einem erhöhten Abhängigkeitspotenzial einher [47].

Als operative Therapiemaßnahmen werden gelenkerhaltende und gelenkersetzende Operationen unterschieden [47]. Hierbei hat sich die Implantation eines künstlichen Hüftgelenkes (Totalendoprothese, TEP) als klinischer Standard zur kausalen Behandlung der Arthrose etabliert [47]. Dagegen dienen gelenkerhaltende Operationen primär der Korrektur von Gelenkfehlstellungen bei prädisponierenden Hüftgelenkerkrankungen einer Koxarthrose wie der Hüftdysplasie und des femoroazetabulären Impingements (FAI) [15, 16]. Die gelenkerhaltenden Operationen sollen das Fortschreiten einer Arthrose aufhalten oder zumindest verzögern [47]. Demnach lässt sich eine Hüftdysplasie mit einer periazetabulären Osteotomie (PAO) behandeln [51], wogegen beim FAI eine Hüftgelenkarthroskopie oder eine chirurgische Hüftluxation durchgeführt werden kann [52]. Bislang zeigten sich schlechtere postoperative Studienergebnisse von Beckenumstellungsosteotomien bei Patienten mit vorbestehender Arthrose als die ohne schwerwiegende Arthrose [53]. Retrospektive Arbeiten demonstrierten insgesamt hohe klinische Erfolgsraten (60 % bis 96 %) nach Umstellungsosteotomien [54-58].

## 1.2 Diagnostik von Knorpelschäden

Die Diagnostik der Arthrose umfasst neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung bildgebende Verfahren wie konventionelle Röntgenaufnahmen, Arthroskopie und Magnetresonanztomographie (MRT) [15].

### 1.2.1 Röntgenuntersuchung

Standard für die Diagnostik einer Koxarthrose ist das Röntgenbild des Hüftgelenkes in zwei Ebenen: anterior-posterior (a.p.) und Lauenstein [15]. Hierbei handelt es sich um eine einfache und zugleich preiswerte Methode bei der Diagnostik einer Arthrose [59]. Zudem kann das konventionelle Röntgen zum Nachweis und zum Ausschluss von Komplikationen herangezogen werden. In klinischen Studien gehört die Röntgenuntersuchung aufgrund ihrer Verfügbarkeit nach wie vor zum Goldstandard [60]. Dennoch lassen sich anhand der Messung der minimalen Gelenkspaltweite (JSW) [61] und der Beurteilung sekundärer knöcherner Veränderungen nur indirekt Aussagen über den Knorpelzustand treffen [60]. Des Weiteren erweist sich eine schlechte Reproduzierbarkeit vieler am Röntgenbild ermittelter Parameter [62, 63] und ein eingeschränktes Nutzen der Röntgenaufnahmen zur Verlaufsbeobachtung einer Arthrose [64] als nachteilig. Zudem stimmen die radiologischen Befunde häufig nicht mit der klinischen Symptomatik überein [65].

Verschiedene radiologische Klassifikationen wie der Kellgren-Lawrence-Score [66] und die Einteilung nach Tönnis [67] werden zur Graduierung der Arthrose angewandt. Hierzu erfolgt in der a.p.-Beckenübersichtsaufnahme die Beurteilung von subchondralen Sklerosierungen, Zysten, osteophytären Knochenauszackungen und einer Gelenkspaltverschmälerung. Bei der Einteilung nach Tönnis [67] werden insgesamt vier Schweregrade der Koxarthrose unterschieden: Grad 0: normal; Grad 1: Beginn einer subchondralen Sklerosierung, minimale Gelenkspaltverschmälerung, minimale Bildung von Osteophyten; Grad 2: Vorhandensein subchondraler Zysten, moderate Gelenkspaltverschmälerung und Grad 3: schwere Gelenkspaltverschmälerung bis Aufhebung des Gelenkspaltes. Dagegen werden beim Kellgren-Lawrence-Score [66] einzelne Punktwerte in den zu beurteilenden Kategorien (subchondrale Sklerosierung, Zysten, osteophytäre Knochenauszackungen und Gelenkspaltverschmälerung) vergeben, anschließend addiert und insgesamt fünf Schweregrade der Arthrose voneinander differenziert.

## **1.2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Kernspintomographie ist heutzutage ein nicht-invasives und sensitives etabliertes Bildgebungsverfahren zur morphologischen Beurteilung von Knorpelgewebe. Es lassen sich Fissuren, Konturunregelmäßigkeiten und Ulzera der Knorpeloberfläche bei morphologisch manifesten Knorpelschäden darstellen [68, 69]. Dagegen können Frühstadien einer Arthrose nicht beurteilt werden [70, 71]. Zudem ermöglicht das Standard MRT, das vorwiegend an Hochfeld MRT-Geräten ( $\geq 3$  Tesla, T) durchgeführt wird, eine Evaluierung intraartikulärer, intraossärer und periartikulärer Gelenkkomponenten. Somit lassen sich Aussagen zu Begleitpathologien im Rahmen einer Arthrose treffen [3, 72-74].

### **1.2.2.1 Grundlagen zur Bilderzeugung**

Im Unterschied zur Computertomographie (CT) finden bei der Kernspintomographie (MRT) ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenz (HF)-Impulse Anwendung. Durch die Wahl anderer Bilderzeugungsmodalitäten werden deutlichere Gewebekontraste erreicht, sodass die MRT dem Röntgen und der CT bei der Gewebedifferenzierung überlegen ist. Zudem lassen sich MRT-Schnittebenen in beliebiger Raumrichtung projizieren und nach Rekonstruktion von dreidimensionalen (3D)-Datensätzen (Volumensätzen) Aussagen über die gesamte Hüftkopfsphärizität treffen. Demnach kann gezielt Fragestellungen nachgegangen werden wie der genauen Lokalisation und Ausdehnung einer Knorpelschädigung [75].

Das MRT-Gerät besteht aus folgenden Komponenten: einem Magneten sowie Gradienten-, Shim-, HF-, Sende- und Empfangsspulen und einem leistungspotenten Rechner zur Datenverarbeitung und Bildberechnung [75].

Zunächst werden die HF-Spulen relativ nah an die zu untersuchende Körperregion positioniert. Das MRT-Gerät wird angeschaltet, woraufhin die HF-Spulen energiereiche Impulse bestimmter Sequenzen in das Magnetfeld aussenden und ein stark konstantes Magnetfeld erzeugen. Hierbei werden die – gemäß dem „Chaos-Prinzip“ – ungeordneten Wasserstoffkerne ( $H^+$ ) ähnlich einem Stabmagneten ausgerichtet. Durch den einwirkenden HF-Impuls werden einige von ihnen ausgelenkt und erzeugen dabei eine messbare Magnetfeldänderung, die mittels einer sog. Fourier-Transformation in ein MRT-Bild umgewandelt wird. In Abhängigkeit der Dichte der angeregten Protonen werden

Gewebeabschnitte in den MRT-Scans als hypointens (dunkel, signalarmes Gewebe), isointens oder hyperintens (hell, signalreiches Gewebe) beschrieben [75].

Zudem werden die MRT-Signalintensität und dementsprechend der Bildkontrast von Gewebeparametern (wie der T1- und der T2-Zeit), Sequenztypen (beispielsweise T1- oder T2-gewichteten, fettgesättigten Sequenzen) und einer bestimmten Parameterwahl (Relaxationszeit, Echozeit, Flip-Winkel etc.) beeinflusst. Da alle genannten Parameter ebenfalls wie die Bildgröße (*field of view*), die Auflösung (Matrix), die Schichtdicke, die verwendete Spule und die Anzahl der Messungen, die danach gemittelt werden (Akquisition), frei variierbar sind, lassen sich zahlreiche MRT-Sequenzen anfertigen, die verschiedene MRT-Aufnahmen mit unterschiedlichen Informationen liefern. Je nach klinischer Fragestellung erweist sich die Anwendung einer bestimmten MRT-Sequenz bzw. mehrerer MRT-Sequenzen als sinnvoll [75].

Bei den T1- und T2-Wichtungen (T1w und T2w) handelt es sich um Gewebeeigenschaften in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsgehalt des Gewebes. Die Wichtungen werden durch die Echozeit (*Time of Echo*, TE) und die Repetitionszeit (*Time of Repetition*, Relaxationszeit, TR) bestimmt. T1-gewichtete (T1-w) Aufnahmen zeichnen sich durch kurze TR und TE aus. Demnach werden Substanzen mit einer kurzen T1-Relaxationszeit, wie Fettgewebe hell, und Substanzen mit einer langen T1-Zeit, wie Wasser dunkel, abgebildet. Bislang erfolgte eine *in vivo* Messung von T1-Werten im Millisekundenbereich [ms]. Die T2-Effekte verhalten sich entgegengesetzt zu den T1-Effekten. Konsekutiv besitzen T2w lange TR und TE, sodass Fettgewebe dunkel und Wasser hell dargestellt wird. Zudem befinden sich die *in vivo* ermittelten T2-Werte deutlich unterhalb der T1-Relaxationszeiten (um den Faktor 10 im Mikrosekunden- [ $\mu$ s] bis Millisekundenbereich [ms]). Darüber hinaus zeichnet sich die Anwendung einer Protonendichte (PD)-Wichtung durch kurze TE und lange TR aus. Fettgewebe und Wasser werden in den entsprechenden MRT-Aufnahmen hell abgebildet [75].

### 1.2.2.2 Sequenzen

Im zunehmenden Maße hat sich die Durchführung der MRT mit Sequenzen, die mit einem erheblich geringeren Zeitaufwand einhergehen, zum klinischen Standard manifestiert. Prinzipiell werden Standard Spin-Echo (SE)- von Gradientenecho (GRE)-Sequenzen unterschieden. Eine Sonderform der SE-Sequenzen sind die *Inversion Recovery* (IR)-Sequenzen, die als *Short-Tau Inversion Recovery* (STIR)-Sequenzen bei der Diagnostik von Ödemen und muskuloskelettalen Erkrankungen sowie als *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR)-Sequenzen bei neurologischen Fragestellungen hinzugezogen werden. GRE-Sequenzen besitzen einen Anregungswinkel (Flip-Winkel) als weiteren Parameter. Unter ihrer Anwendung lassen sich MRT-Scans im Sekundenbereich anfertigen und daher deutlich schneller als unter Hinzunahme klassischer SE-Sequenzen [75, 76]. Zudem kann der Knorpelstatus besser evaluiert werden [77]. Von Nachteil ist eine erhöhte Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte [75].

Darüber hinaus sind MRT-Sequenzen mit kurzen Bildaufnahmezeiten im Subsekundenbereich („*fast magnetic resonance imaging*“), wie Turbo-SE-Sequenzen und *Single-Shot*-Techniken, wie *Echo Planar Imaging* (EPI), von zunehmendem Interesse [75].

Als Standardsequenzen der MRT-Aufnahmen werden T1-gewichtete (T1-w) SE- und T2-gewichtete (T2-w) *fast*-SE-Sequenzen mit Fettunterdrückung sowie STIR- und protonengewichtete Sequenzen mit Fettunterdrückung eingesetzt [15]. Hierbei zeichnen sich Sequenzen mit Fettunterdrückung durch einen erhöhten Kontrastumfang und verminderte *Chemical-shift*-Artefakte aus. Diese Sequenzen eignen sich insbesondere zur Darstellung von hyalinem Knorpelgewebe, wobei die Sequenzen mit Fettunterdrückung zugleich mit einer längeren Akquisitionszeit und einer erhöhten Anfälligkeit für Magnetfeldinhomogenitäten verbunden sind [78]. Unter T1-w-Sequenzen mit Fettunterdrückung können die Knorpeldicke gemessen und das Knorpelvolumen bestimmt werden. Zudem finden T1-w *fast*-SE-Sequenzen mit Fettunterdrückung bei der MR-Arthrographie nach intraartikulärer Injektion von Gd-DTPA<sup>2-</sup> als Kontrastmittel Anwendung. In einer T2-w *fast*-SE-Bildgebung mit Fettunterdrückung wird hyaliner Knorpel, ebenfalls wie die Synovialis hypointens grau bis schwarz abgebildet, wogegen die Synovialflüssigkeit und Knorpelödeme hyperintens weiß erscheinen [15]. Darüber hinaus werden subchondrale Sklerosierungen in T1-w und T2-w Aufnahmen frühzeitig als signalarme Streifen sichtbar [14]. Unter Hinzunahme der fettunterdrückenden Sequenzen lassen sich geringste subchondrale Ödeme darstellen [68, 79, 80]. Ferner erleichtern kontrastmittelunterstützte T1-w, fettgesättigte Sequenzen (T1-FS) die

Diagnostik von ossären Entzündungen und sowohl T2-w, fettgesättigte Sequenzen (T2-FS) als auch *Turbo Inversion Recovery Magnitude* (TIRM)-Sequenzen können zur Darstellung von Knochenmarködemen angewandt werden. Im Vergleich der verschiedenen MRT-Sequenzen zeigte sich, dass eine fettunterdrückte wassersensitive *fast-SE*-Sequenz (beispielsweise eine T2-w oder protonengewichtete Sequenz) einer GRE-Sequenz (wie *Double Echo Steady State*, DESS) in der Diagnostik von Knochenmarködemen überlegen ist [81].

### **1.2.2.3 MRT des Hüftgelenkes**

Die MRT-Bildgebung des Hüftgelenkknorpels ist bislang weniger gut etabliert als andere Untersuchungen am Hüftgelenk wie die Darstellung von Labrumdegenerationen. Demnach zeigten MRT-Aufnahmen, die ohne Kontrastmittel angefertigt wurden, eine geringere diagnostische Aussagekraft mit einer Sensitivität von unter 50 % als mit Kontrastmittel [82]. Darüber hinaus demonstrierte die Arbeitsgruppe um Mintz *et al.* [83] eine geringe Reliabilität bei der Beurteilung des Knorpels in Anbetracht der Signalintensität und Dicke gemäß der Outerbridge Klassifikation [73]. Das Ergebnis einer anderen Studie ergab eine noch geringere Sensitivität mit 47 % [84]. Grundsätzlich liegen bei der Diagnostik des artikulären Hüftknorpels zu wenige Einteilungssysteme vor, die mit einer hohen Reliabilität verbunden sind [85-87]. Hierbei stellt der modifizierte Outerbridge *Score* nach Mintz und Mitarbeiter das am gebräuchlichsten System zur Einteilung von Knorpelschäden dar [83]. Im praktischen Klinikalltag ist der modifizierte *Score* einfach durchführbar und ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit zwischen MRT- und morphologischen Befunden.

### **1.2.3 Biochemisch sensitive MRT-Verfahren**

Unter Anwendung der quantitativen *T2-Mapping* (Kartierung) Methode mit der hoch sensitiven T2-Relaxation als MRT-Parameter lassen sich Aussagen zum Kollagen- und Wassergehalt des artikulären Knorpels treffen. Hierbei werden Schädigungen des komplex organisierten Kollagennetzes durch Veränderungen der Wechselwirkungen zwischen Wassermolekülen und den sie umgebenden Makromolekülen erfasst [88-91]. In der Regel geht eine erhöhte Interaktion mit einer reduzierten T2-Relaxation einher. Konsekutiv sind im pathologisch degenerierten Knorpel höhere T2-Werte als im gesunden Knorpelgewebe zu erwarten [92]. Zudem lässt sich ein charakteristisches Verhaltensmuster zwischen der Kollagendichte und den T2-Relaxationszeiten in den einzelnen Knorpelzonen beobachten:

Prinzipiell gilt, dass eine hohe Anisotropie dicht beieinander liegender Kollagenfibrillen mit einer signifikanten T2-Relaxation und einer geringeren Signalintensität auf T2-gewichteten (T2-w) Bildern einhergeht. Da die Anisotropie der Kollagenfasern zum Gelenkbinnenraum abnimmt, sind in den oberen Knorpelschichten niedrigere T2-Zeiten und eine höhere Signalintensität als in den zum subchondralen Knochengewebe gerichteten Zonen zu messen [90, 91]. Verglichen mit dem klinischen Standard-MRT, das lediglich eine subjektive Beurteilung von Knorpelveränderungen ermöglicht, liefert das quantitative T2-*Mapping* eine objektive Datenerfassung. Demnach lassen sich geringfügige Veränderungen des Hydratationszustandes über einen längeren Zeitraum für Forschungs- und longitudinale Studien untersuchen. Bislang wurden *in vivo* Studien mit der T2-*Mapping* Methode an Knie-, oberen Sprung-, Hüft- und proximalen Interphalangealgelenken durchgeführt [92-97].

Während das T2-*Mapping* die T2-Zeiten unter Anwendung einer multiplen Echozeitauslesung nach Spin-Echo-Anregung akquiriert [89], werden bei der T2\*-*Mapping* Technik Gradientenecho-Sequenzen (somit nicht T2, sondern physikalisch T2\*) mit deutlich geringeren Auslesezeiten angewandt. Zudem ermöglichen dreidimensionale Sequenzen eine T2\*-Analyse in beliebiger Ebene (Multiebenenrekonstruktion). Studien, die das Potenzial dieser Methode demonstrieren, erfolgten unter anderem am Knie- und Hüftgelenk [93, 98, 99].

Bei dem MRT-Parameter T1 *rho* handelt es sich um die Spin-Gitter-Relaxation im rotierenden Koordinatensystem. In der Regel weisen Flüssigkeiten keine Unterschiede in den T1-, T2- und T1 *rho*-Relaxationswerten auf, wogegen einzelne Parameter verschiedener Gewebe voneinander abweichen ( $T2 < T1 \text{ rho} < T1$ ). Die Arbeitsgruppe um Duvvuri und Mitarbeiter demonstrierte hierzu erhöhte T1 *rho*-Werte im arthrotisch veränderten, proteoglykanarmen Rinderknorpel im Vergleich zum gesunden Knorpel [100]. Zudem postulierten bereits mehrere Studien das Potenzial von T1 *rho*, Frühstadien der Arthrose mit einer verminderten Proteoglykan (PG)-Konzentration detektieren zu können [101, 102].

Darüber hinaus sind neuere Verfahren wie die  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung, bei welcher der Natriumgehalt im Knorpel mit der PG-Konzentration korreliert und das gag-CEST, das eine glykosaminoglykanspezifische *Chemical Exchange Saturation Transfer* (CEST)-Sequenz beinhaltet, vielversprechend in Entwicklung [103].

#### 1.2.4 Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC)

Bei der dGEMRIC-Technik handelt es sich um eine etablierte, im praktischen Klinikalltag jedoch noch nicht weit verbreitete biochemisch sensitive *in vivo* Bildgebung, die an Standard MRT-Geräten durchgeführt wird [104] und die „Knorpelqualität“ anhand der Glykosaminoglykanen (GAG)-Konzentration ermittelt [105-107]. Die Verminderung an GAG im Anfangsstadium der Knorpeldegeneration ist schon seit längerer Zeit bekannt [27]. In den herkömmlichen bildgebenden Verfahren wie dem konventionellen Röntgen und der Nativ-Kernspintomographie lassen sich sichtbare Zeichen einer Arthrose erst bei morphologisch manifesten Knorpelschäden und konsekutiv in einem relativ späten Stadium der Degeneration darstellen [69]. Da beginnende Knorpelschäden selten asymptomatisch verlaufen, spielt die nicht-invasive Diagnostik von Knorpeldegenerationen für das Verständnis der zugrunde liegenden Erkrankung und für die Anwendung, Entwicklung und die Verlaufsbeobachtung von Therapiemöglichkeiten eine entscheidende Rolle.

Die dGEMRIC-Methode wird an Standard MRT-Geräten durchgeführt und misst lokal die fixierte Ladung („*fixed charge sensity*“) und damit den GAG-Gehalt [30, 107] mittels  $T_{1Gd}$ -Mapping nach Gadolinium-Zufuhr (Gadopentat-Dimeglumin, Magnevist®, Dotarem®) [108]. Ein erheblicher längerer Zeitaufwand zur normalen MRT-Bildgebung im klinischen Alltag ist nicht vorhanden. Gadolinium kommt als anionisches, negativ-geladenes MRT-Kontrastmittel (MR-KM) im praktischen Klinikalltag häufig zur Anwendung. Die dGEMRIC-Technik basiert auf dem Prinzip, dass sich Ionen in Abhängigkeit vom negativ geladenen GAG-Gehalt im Knorpel ausbreiten. Nach intravenöser Applikation zerfällt Gadolinium und das negativ geladene Gadopentat<sup>2-</sup> (*Gadolinium-Diethylene Triamine Pentaacetid Acid*, Gd-DTPA<sup>2-</sup>) entsteht. Letztgenanntes diffundiert nach systemischer Verteilung invers proportional zur GAG-Konzentration in das Knorpelgewebe [105-107]. Anhand einer  $T_{1Gd}$ -Analyse lässt sich der GAG-Anteil innerhalb eines umschriebenen Knorpelbereiches indirekt als dGEMRIC-Index berechnen [106]. Prinzipiell gilt, dass eine Gd-DTPA<sup>2-</sup>-Anreicherung mit einer reduzierten  $T_{1Gd}$ -Zeit im MRT einhergeht. Demnach zeigt sich ein verminderter dGEMRIC-Index (niedrige  $T_{1Gd}$ -Zeit) im degenerierten Knorpel mit einer reduzierten GAG-Konzentration (hohe KM-Ansammlung) und ein erhöhter dGEMRIC-Index (hohe  $T_{1Gd}$ -Zeit) im gesunden Knorpelgewebe mit einem hohen GAG-Gehalt (verminderte KM-Anreicherung) (s. Abb. 4) [30, 106, 107, 109, 110].

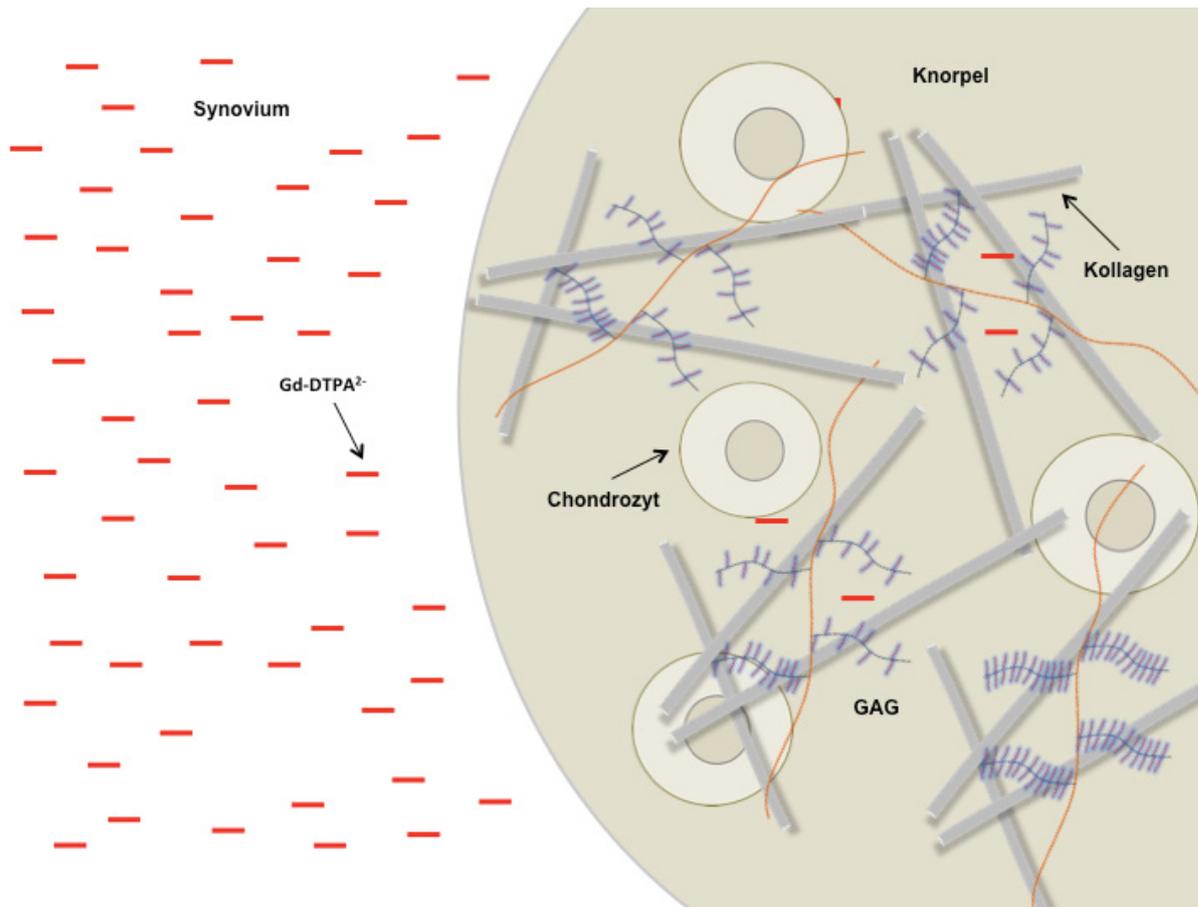


Abb. 4: **Schematische Darstellung der Wirkweise der dGEMRIC-Methode.** Das anionische Kontrastmittel Gd-DTPA<sup>2-</sup> verteilt sich im Knorpelgewebe umgekehrt proportional zur Konzentration der negativ geladenen GAG. Demnach zeigt sich ein verminderter dGEMRIC-Index (niedrige T<sub>1Gd</sub>-Zeit) im degenerierten Knorpel mit einer reduzierten GAG-Konzentration (hohe KM-Ansammlung) und ein erhöhter dGEMRIC-Index (hohe T<sub>1Gd</sub>-Zeit) im gesunden Knorpelgewebe mit einem hohen GAG-Gehalt (verminderte KM-Anreicherung). Der dGEMRIC-Index wird in Millisekunden bestimmt [106, 107, 109, 110].

Abb. aus Zilkens [111].

Bereits in zahlreichen Studien erfolgte der Nachweis einer hohen Sensitivität der dGEMRIC-Methode gegenüber Knorpeldegenerationen [105, 107, 112, 113]. Technische Details wie der Kontrastmitteltransport unter verschiedenen Blutkonzentrationen und eine abweichende Kontrastmittel-Relaxivität unter verschiedenen Gewebebedingungen sind Gegenstand aktueller Studien [106, 114-118].

#### **1.2.4.1 dGEMRIC am Hüftgelenk**

Die Arbeitsgruppe um Burstein *et al.* [106] zeigte erstmals die Reproduzierbarkeit der dGEMRIC-Technik am Hüftgelenk und ihre Anwendung für klinische Studien. Hierbei setzt eine vollständige Kontrastmittelabsorption in den Knorpel bewegende Maßnahmen wie Spaziergehen direkt nach intravenöser Zufuhr einer Doppeldosis Kontrastmittel voraus. Die MRT-Bildgebung des Hüftgelenkes sollte 30 bis 90 Minuten nach Kontrastmittelgabe erfolgen. Ergänzende Arbeiten über die Gd-DTPA<sup>2</sup>-Anreicherung im gesunden und degenerierten Knorpelgewebe von Hüftgelenken demonstrierten eine schnellere Kontrastmittelanreicherung bei vorhandener Knorpeldegeneration als bei gesunden Knorpelgewebe [118].

Wie beschrieben handelt es sich bei der Koxarthrose um eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese [3, 11], die unter anderem auf Erkrankungen am Hüftgelenk wie der Hüftdysplasie oder des femoroazetabulären Impingements (FAI) beruht [15]. Verschiedene gelenkerhaltende Operationen wie die chirurgische Hüftluxation [52], Femur- und Beckenosteotomien werden durchgeführt, um das Fortschreiten der Arthrose bei mechanisch kompromittierten Hüftgelenken zu verhindern oder zu verzögern. Hierbei hängt der Behandlungserfolg der Operationen von der vorbestehenden Knorpeldegeneration ab. In der Regel steigt das Risiko eines Therapiemisserfolges mit zunehmender Knorpelschädigung. Gute postoperative Ergebnisse konnten bei präoperativ beginnender Knorpeldegeneration beobachtet werden [53, 119, 120].

#### **1.2.4.2 dGEMRIC bei der Hüftgelenkdysplasie**

Zu den häufigsten Ursachen einer sekundären Koxarthrose zählt die Hüftdysplasie [15], die mit einer abnormalen Belastung des artikulären Knorpels einhergeht. Unter Anwendung verschiedener röntgenradiologischer Parameter wie dem Zentrum-erker-Winkel (LCE) [121] lässt sich der Schweregrad der Dysplasie abschätzen. Hierzu wird in der Beckenübersichtsaufnahme eine senkrechte Linie durch das Femurkopfzentrum und eine Verbindungslinie vom Femurkopfzentrum zum äußeren Pfannenrand gezogen sowie anschließend der Winkel zwischen den beiden Linien gemessen. In einer Studie von Murphy *et al.* [122] wurde ein LCE-Winkel  $< 16^\circ$  als prädisponierende Ursache einer Koxarthrose im sechsten Lebensjahrzehnt eruiert. Dennoch ist der Vorhersagewert des LCE bei moderaten

Dysplasien zweifelhaft, sodass Schwierigkeiten bei der Indikation für Osteotomien bestehen [104].

Retrospektive Arbeiten, die sich mit den Ergebnissen von Beckenumstellungsosteotomien bei einer Hüftdysplasie beschäftigten, demonstrierten insgesamt klinische Erfolgsraten (60 % bis 90 %) [54-58]. Hierbei wurden Erfolg und Misserfolg anhand der Hüftgelenkfunktion und der klinischen Beschwerden abgeschätzt. Daten zur Objektivierung einer Knorpeldegeneration und dessen quantitativen Erhebung in frühen Stadien liegen bislang nicht vor.

Die Arbeitsgruppe um Kim *et al.* [110] beschäftigte sich mit der Anwendbarkeit der dGEMRIC-Methode bei Dysplasie-Patienten. Hierzu wurde der dGEMRIC-Index und die Gelenkspaltweite an 68 Hüftgelenken von 43 Patienten gemessen. Anschließend wurden der dGEMRIC-Index und die Gelenkspaltweite anhand der Korrelation mit klinisch relevanten Parametern (wie Schweregrad der Dysplasie, Schmerz und Alter) miteinander verglichen. Der dGEMRIC-Index zeigte sowohl eine Korrelation mit dem LCE-Winkel ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,0001$ ) als auch mit dem Schmerzausmaß ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,0001$ ). Dagegen korrelierte die in der Röntgenaufnahme ermittelte Gelenkspaltweite weder mit dem Schweregrad der Dysplasie noch mit den Schmerzen. Darüber hinaus ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) im dGEMRIC-Index zwischen den verschiedenen Schweregraden der Dysplasie, in dem sich die ermittelten  $T1_{Gd}$ -Zeiten zwischen  $570 \text{ ms} \pm 90 \text{ ms}$  bei fehlenden Anzeichen einer Dysplasie,  $550 \text{ ms}$  bei milder Dysplasie,  $500 \text{ ms}$  bei moderater Dysplasie und  $420 \text{ ms}$  bei schwerer Dysplasie befanden. Konsekutiv konnte eine erhebliche Schwankung des dGEMRIC-Index bei fehlenden Anzeichen einer Hüftdysplasie nachgewiesen werden. Zudem korrelierte der dGEMRIC-Index mit dem Schweregrad der Dysplasie und den klinischen Symptomen. Dagegen ergab sich keine Korrelation der Gelenkspaltweite mit den Symptomen und der Schwere der Dysplasie. Schlussfolgernd demonstriert diese Studie neben der bekannten Tatsache, dass die Hüftdysplasie mit einer Knorpelschädigung einhergeht und diese mit dem Schweregrad der Dysplasie korreliert, dass die dGEMRIC-Technik zur Detektion beginnender Knorpeldegenerationen geeignet ist, die mit anderen bildgebenden Verfahren wie dem Röntgen und der MRT nicht sichtbar sind. Darüber hinaus führte dieselbe Arbeitsgruppe eine prospektive Studie an 47 Patienten durch, die aufgrund einer Hüftdysplasie mit einer periazetabulären Beckenosteotomie (PAO) behandelt wurden [51]. Hierbei zeigte sich die PAO als eine sinnvolle operative Methode zur Schmerzlinderung und Besserung der Bewegungseinschränkung. Zudem wurde festgestellt, dass die dGEMRIC-

Methode zur präoperativen Identifikation früher Therapieversager anderen bildgebenden Verfahren überlegen ist. Ergänzend erfolgte von Kim *et al.* [123] eine Langzeitnachuntersuchung einer Kohorte mit Zustand nach PAO, in der eine postoperative Erhöhung präoperativ reduzierter dGEMRIC-Indexe festgestellt werden konnte. Dieses Erkenntnis könnte als Hinweis für eine reversible Knorpelschädigung in bestimmten Frühstadien der Arthrose bewertet werden. Konsekutiv wäre die Durchführung einer PAO eine krankheitsmodifizierende therapeutische Maßnahme.

Jessel und Mitarbeiter [124] führten ein Prädiktionsmodell an 96 Hüftgelenken von 74 symptomatischen Dysplasie-Patienten durch und demonstrierten, dass Schweregrad der Dysplasie sowie Alter und Labrumruptur mit einer signifikanten Arthrose im Zusammenhang stehen. Auch in dieser Studie erwies sich das dGEMRIC-Verfahren als eine geeignete Methode zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Arthroserisiko, die von einer PAO profitieren sollten.

#### **1.2.4.3 dGEMRIC beim Hüftgelenkimpingement**

Das femoroazetabuläre Impingement (FAI) hat als Ursache einer sekundären Koxarthrose in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [125]. In Bezug auf den Pathomechanismus werden ein Cam- (Nockenwellenform) und ein Pincer-Impingement (Kneifzangenform) voneinander unterschieden [3]. Beim Cam-Impingement schädigen Scherkräfte durch forcierte Beugung und Innenrotation das azetabuläre Knorpelgewebe. Dagegen wird beim Pincer-Impingement primär das Labrum durch wiederholende Traumata in Mitleidenschaft gezogen, bevor eine zirkumferenzielle Knorpeldegeneration folgt [16].

Verlaufskontrollen nach arthroskopischen oder offenen Impingementoperationen demonstrierten gute postoperative Ergebnisse in der Subgruppe von Patienten, die sich in einem Anfangsstadium der Arthrose befanden [126, 127]. Daher ist es wie beim Dysplasie-Patienten beim Impingement-Patienten von Bedeutung, beginnende Knorpeldegenerationen detektieren zu können, um durch rechtzeitige operative Maßnahmen wie Osteotomien, chondro- und/ oder osteoplastische Operationen eine Verbesserung der Prognose erreichen zu können. Konsekutiv könnte die Zahl der Hüft-Totalendoprothesen (Hüft-TEP)-Operationen zukünftig reduziert werden. Ergänzend führte die Arbeitsgruppe um Jessel *et al.* [128] eine Studie an 30 FAI-Patienten (37 Hüftköpfen) durch, die mit einer chirurgischen

Hüftgelenkluxation behandelt wurden. Hierzu wurde der dGEMRIC-Index präoperativ gemessen und anschließend retrospektiv mit röntgenradiologischen Parametern und klinischen Parametern verglichen. Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer dGEMRIC-Index mit  $487 \text{ ms} \pm 70 \text{ ms}$  im Vergleich zu den Hüftgesunden ( $570 \text{ ms} \pm 90 \text{ ms}$ ). Zudem konnte eine signifikante Korrelation zwischen dGEMRIC-Index und Schmerz ( $p < 0,05$ ) sowie dGEMRIC-Index und  $\alpha$ -Winkel im MRT ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden. Dagegen konnte keine Korrelation zwischen Alter oder Geschlecht der Patienten und einer der Variablen festgestellt werden. Schlussfolgernd stellt sich in dieser Arbeit der dGEMRIC-Index als Maß für die Schwere der vorbestehenden Knorpeldegeneration bei FAI-Patienten heraus. Dennoch sind die Studienergebnisse in der Gruppe der FAI-Patienten im Vergleich mit der Gruppe der Dysplasie-Patienten weniger konsistent. Dies könnte auf die dynamische Gelenkfehlstellung und die komplexere Fehlstellung beim FAI zurückzuführen sein.

Bittersohl und Mitarbeiter verglichen in einer weiteren Arbeit an 33 Patienten mit symptomatischen FAI und zehn asymptomatischen Probanden den dGEMRIC-Index mit der biochemisch sensitiven MRT-Methode  $T_2^*$  (3D- $T_2^*$ -Mapping) [98]. Bei beiden molekularen MRT-Techniken konnte ein statistisch signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen den modifizierten MRT-Arthrosegraden nach Outerbridge von Grad 0 (normaler Knorpel) bis Grad 2 (moderate Knorpeldegeneration) festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied bei morphologisch intaktem Knorpelgewebe zeigte sich jedoch nur unter Anwendung der dGEMRIC-Methode. Damit lässt sich auf die vorteilhaftere Anwendung der dGEMRIC-Methode zur Diagnostik präarthrotischer Knorpelschädigungen bei morphologisch unversehrtem Knorpelgewebe gegenüber anderen biochemisch sensitiven Verfahren schließen. Dennoch liegt in dieser Studie kein Vergleich zu einem Goldstandard wie der Histologie oder intraoperativen Daten vor.

Unter Anwendung von sog. Gradientenecho (GRE)-Sequenzen [76], die mit einer kürzeren Untersuchungszeit und der Anfertigung dreidimensionaler Übersichtskarten des Knorpels einhergehen, zeigte sich eine Weiterentwicklung in der dGEMRIC-Bildgebung beim FAI.

### 1.2.5 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie (*Optical Coherence Tomography*, OCT) ist ein bildgebendes Untersuchungsverfahren, das bei der klinischen Untersuchung des Augenhintergrundes verbreitet ist.

Die Methode basiert auf dem Prinzip der sog. Weißlichtinterferometrie [129]. Hierbei trifft Licht geringer Kohärenzlänge auf die Probenoberfläche, wird von dieser reflektiert und konvergiert anschließend mit Licht aus einem Referenzstrahl, sodass ein Interferenzmuster entsteht. Ein Interferometer misst die Entfernung der streuenden Proben.

Die OCT ergänzt das Prinzip der Weißlichtinterferometrie insofern, dass ebenfalls reflektierte Signale aus tieferen Bereichen der Probe analysiert werden können. Demnach lassen sich Tiefenprofile ähnlich sonographischen Bildaufnahmen anfertigen mit einer Eindringtiefe in die Probe von 1 bis 3 mm bei einer relativ hohen Bildauflösung von 4 bis 20  $\mu\text{m}$  und einer Messgeschwindigkeit in fast Echtzeit mikroskopischer Auflösung [129-131]. Zudem wird beim OCT-System das vom Faser-X-Koppler interferierte Signal zu einem Spektrometer als Detektor weitergeleitet, das für die Messung einer spektralen Leistungsdichte in einem relevanten Wellenlängenbereich von 850 bis 1000 nm geeignet ist (s. Abb. 5) [132].

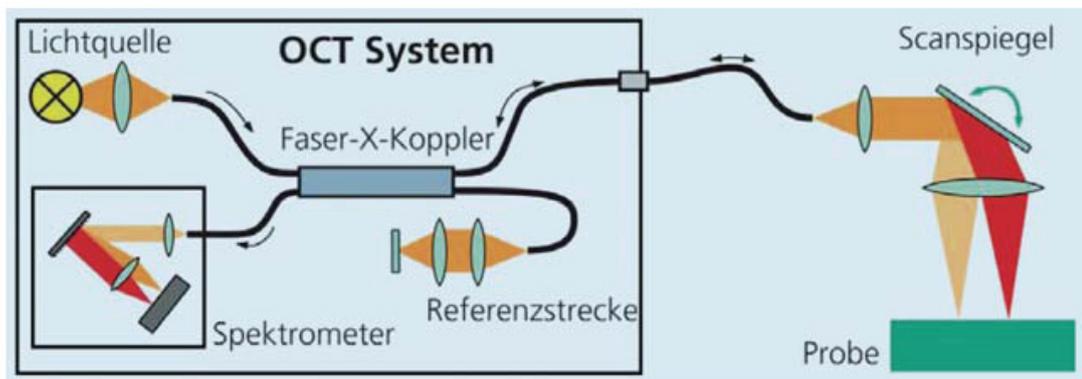


Abb. 5: **Aufbau des OCT-Messsystems.** Licht geringer Kohärenzlänge trifft auf die Probenfläche, wird von dieser reflektiert und konvergiert anschließend mit Licht aus einem Referenzstrahl in einem Faser-X-Koppler. Das interferierte Signal wird zu einem Spektrometer als Detektor weitergeleitet, das die spektrale Leistungsdichte in einem relevanten Wellenlängenbereich von 850 bis 1000 nm erfasst. Zudem ermöglichen Scanspiegel die Anfertigung ein- oder zweidimensionaler OCT-Aufnahmen.

Abb. aus Gavenis et al. [132]

Unter Anwendung der sog. Fourier Domain- oder Spektralradar-OCT Methode [133] kann die Streuamplitude für unterschiedliche Eindringtiefen bestimmt werden. Scanspiegel (s. Abb. 5) ermöglichen die Bildung von A-Scans, die durch laterales Scannen der Probe zu einem zweidimensionalen (2D) B-Scan und letztendlich zu einem OCT-Bild zusammengefügt werden. Im OCT-B-Scan werden stärker reflektierte Probenareale heller abgebildet als schwächer reflektierte [129].

Neben den biochemisch sensitiven MRT-Verfahren ist die OCT eine weitere Methode, welche in Zukunft möglicherweise bei der intravitalem Beurteilung der Knorpelqualität und somit in der Frühdiagnostik von Knorpelschäden eingesetzt werden könnte. Beispielsweise könnte das Verfahren in Form eines arthroskopischen Anbaus Anwendung finden.

Bislang wurden wenige *in vitro* und *in vivo* Studien durchgeführt, die das Potential der OCT-Methode zur Beurteilung der Knorpelqualität demonstrierten [134-138]. Hierbei wurde das Verfahren der OCT vorwiegend an großen Gelenken wie dem Kniegelenk angewandt [136, 137, 139, 140]: Demnach zeigte die Arbeitsgruppe um Bear und Mitarbeiter [134] an einem Probenkollektiv, das aus Rinder-Tibiaplateaus stammte, dass die OCT zur Detektion von asymptomatischen Knorpeldegenerationen bei morphologisch intaktem Knorpelgewebe geeignet ist. Chu und Mitarbeiter [137] wandten die OCT im Rahmen einer Arthroskopie an humanen Kniegelenken an und demonstrierten ebenfalls das Potential der OCT in der Frühdiagnostik von Knorpelschäden. Zudem zeigte dieselbe Arbeitsgruppe die Anwendbarkeit der OCT im Rahmen von Verlaufskontrollen bei Regeneratknorpelgewebe. Darüber hinaus stellte sich die OCT in einer weiteren Studie als eine potentielle *in-situ Monitoring* Methode nach autologer Chondrozytentransplantation bei Gelenkknorpeldefekten heraus [132] und anhand zweier Arbeiten erfolgte der Nachweis einer Korrelation zwischen OCT und T2-*Mapping* Befunden [141, 142].

Das Potential der OCT zur Detektion verschiedener histologischer Grade von Knorpelschäden wurde bislang noch nicht untersucht.

## 2 Ziele der Arbeit

Die Arthrose ist eine weitverbreitete degenerative Gelenkerkrankung, die mit schwerwiegenden Komplikationen einhergeht, sofern Diagnostik und Therapie nicht rechtzeitig erfolgen. Im praktischen Klinikalltag etablierte bildgebende Verfahren wie das konventionelle Röntgen und das Standard MRT-Gerät stellen Zeichen einer Knorpelschädigung erst zu einem relativ späten Stadium dar [69, 104]. Nicht-invasive biochemisch sensitive Verfahren könnten erheblich dazu beitragen, beginnende Knorpeldegenerationen zu diagnostizieren und die Entwicklung, Anwendung und Verlaufsbeobachtung von konservativen und operativen Therapieverfahren zu überwachen [30].

Insbesondere die *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage* (dGEMRIC)-Methode, die an Standard MRT-Geräten durchgeführt wird, stellt einen wesentlichen Bestandteil der bildgebenden Knorpeldiagnostik dar. Die dGEMRIC-Technik misst lokal die fixierte Ladung („*fixed charge sensity*“) und damit den Glykosaminoglykanen (GAG)-Gehalt mittels  $T1_{Gd}$ -Mapping nach Kontrastmittelzufuhr [30, 107]. Hierbei kommt Gadolinium ( $Gd-DTPA^{2-}$ ) als anionisches, negativ-geladenes MRT-Kontrastmittel im praktischen Klinikalltag gehäuft zur Anwendung. Anhand einer  $T1_{Gd}$ -Analyse lässt sich die GAG-Konzentration innerhalb eines umschriebenen Knorpelbereiches indirekt als dGEMRIC-Index (die  $T1_{Gd}$ -Relaxationszeit in Millisekunden) berechnen [106]. Die ursprüngliche dGEMRIC-Technik wurde bereits in zahlreichen *in vitro* und *in vivo* Studien gegenüber verschiedenen Standardtechniken validiert [30, 69, 106, 117, 143-145]. Während die Anwendung von Standard Spin-Echo (SE) dGEMRIC-Sequenzen im praktischen Klinikalltag durch relativ lange Akquisitionszeiten limitiert ist, bieten neuere Gradientenecho (GRE)-basierte dGEMRIC-Methoden neben kurzen Akquisitionszeiten eine hohe Bildauflösung und das Potenzial der dreidimensionalen (3D) biochemisch sensitiven Knorpelbildgebung. Die neuen Sequenzen zeigten sich bereits als machbar [98, 146] und vergleichbar [108, 144] mit den Standard SE-Sequenzen. Soweit bekannt ist, wurden die GRE-basierten dGEMRIC-Sequenzen jedoch noch nicht validiert. Daher war das primäre Ziel dieser Arbeit die Untersuchung der Reliabilität der GRE-basierten 3D dGEMRIC-Methode bei der Untersuchung von humanen Hüftgelenkknorpeln. Hierzu wurde eine *in vitro* Validierungsstudie an Knorpelpräparaten mit unterschiedlichen Graden der Knorpelschädigung durchgeführt. Die isotrope, hochauflösende dGEMRIC-Methode

ermöglichte eine direkte und schichtweise Korrelation von angefertigten MRT-Aufnahmen mit den zugehörigen histologischen Präparaten.

Ergänzend wurde die Reliabilität des Verfahrens der optischen Kohärenztomographie (OCT) untersucht. Bereits mehrere *in vitro* und *in vivo* Studien demonstrierten das Potenzial dieser Technik, die Mikrostruktur von Knorpelgewebe in den oberflächlichen und tiefen Knorpelzonen darzustellen [134-138]. Die Fähigkeit der OCT zur Detektion verschiedener histologisch validierter Grade der Knorpelschädigung wurde bislang noch nicht untersucht.

### **3 Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung. Patienten, die in der Orthopädie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) und der Landschaftsverband Rheinland (LVR) Klinik für Orthopädie Viersen eine Hüftgelenk-Totalendoprothese (Hüft-TEP) bei symptomatischer Koxarthrose erhielten, wurden präoperativ befragt, ob sie sich als Probanden zur Verfügung stellen würden. Hierauf folgte eine schriftliche Einwilligung der Patienten. Zuvor wurde ein positives Ethikvotum bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät eingeholt. Studiennummer: 2979.

#### **3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie**

Im Zeitraum von Mai bis November 2010 wurden insgesamt 21 Hüftköpfe (acht rechte und 13 linke Hüftköpfe) von 21 Patienten (sieben Männer, 14 Frauen, Durchschnittsalter:  $60,9 \pm 9,6$  Jahre, Altersspanne: 37,6 bis 77,3 Jahre), die sich in unserer Klinik (UKD) und in der Landschaftsverband Rheinland (LVR) Klinik für Orthopädie Viersen einer Hüftgelenk-Totalendoprothese (TEP) bei symptomatischer Koxarthrose unterziehen mussten, als Studiengruppe rekrutiert.

Die Studieneinschlusskriterien umfassten neben einer manifesten Koxarthrose mit klinischer Symptomatik die Volljährigkeit der Probanden und eine schriftliche Einwilligung nach ausführlicher Information über Ziele und Durchführung der Arbeit.

Dagegen beinhalteten die Ausschlusskriterien Kontraindikationen für die Durchführung der MRT. Hierzu zählten das Vorhandensein nicht MRT-tauglicher Neurostimulatoren sowie Herzschrittmacher, Innenohrendoprothesen und Insulinpumpen. Gleiches galt für freischwebende ferromagnetische Fremdkörper wie Gefäßclips und Granatsplitter. Des Weiteren wurden die Patienten darüber informiert, bewegliche Metallfragmente wie Piercings und Ohringe – falls vorhanden – vor der MRT-Untersuchung zu entfernen. Metallische Fremdkörper im Untersuchungsareal wie Schrauben und Endoprothesen, die mit einer Verschlechterung der Bildqualität einhergehen würden sowie ebenfalls mit Bewegungsartefakten einhergehende Klaustrophobie und Probleme beim längeren Liegen gehörten zu den Ausschlusskriterien. Außerdem galten Schwangerschaft und Stillzeit, Lungenerkrankungen, gastrointestinaler Reflux, bereits bekannte allergische Kontrastmittelreaktionen, Asthma bronchiale, Epilepsie und organische Hirnleiden, Tumorleiden, akute oder chronische Entzündungen sowie Leber- und

Nierenfunktionsstörungen als kontraindiziert. Darüber hinaus erfolgte vor Studieneinschluss bei allen Patienten eine laborchemische Kreatinin-Kontrolle, um Rückschlüsse auf die Nierenfunktion und eine mögliche, noch nicht bekannte allergische Reaktion nach intravenöser Kontrastmittelzugabe zu ziehen.

### **3.2 Röntgenradiologische Untersuchung**

Die röntgenradiologische Untersuchung umfasste die im praktischen Klinikalltag angefertigte anterior-posteriore (a.p.)-Beckenübersichtsaufnahme und die Lauenstein-Seitenaufnahme des betroffenen Hüftgelenkes.

Hierzu erfolgte die a.p. Projektion im Liegen bei neutraler Beckenkipfung und -rotation sowie leicht nach innen rotierten Beinachsen, um eine adäquate Beurteilung der Hüften und lateralen Konturen des Femur-Schaftüberganges durch einen Ausgleich der femoralen Antetorsion zu ermöglichen. Der Zentralstrahl wurde auf die Mitte einer Verbindungslinie zwischen Symphyse und Nabel und senkrecht auf den Film gerichtet. Anschließend wurde der Arthrosegrad nach Tönnis ermittelt sowie die minimale Gelenkspaltweite (JSW) in der Hauptbelastungszone gemessen. Ergänzend erfolgte für die Durchführung der Lauenstein-Seitenaufnahme eine Beugung des zu untersuchenden Beines im Knie- und Hüftgelenk. Der Zentralstrahl fiel mittig auf die Leistenbeuge und lotrecht auf den Film.

### 3.3 Intraoperative Gewebeentnahme (Probengewinnung)

Zur Implantation der Hüftgelenk-Totalendoprothese (Hüft-TEP) wurden entsprechende Sägeschnitte durchgeführt, um eine glatte Auflagefläche für die Resektion der Hüftköpfe und die einzubringenden Prothesenkomponenten zu erhalten.

Anschließend erfolgte die Inspektion der resezierten Femurköpfe auf den Knorpelzustand hin und vier synthetische Knochenfixierstifte (Ethipins®, Firma Ethicon, Norderstedt, Deutschland) wurden innerhalb einer rechteckigen Fläche von ca. 2 cm<sup>2</sup> mit morphologisch weitgehend intaktem Knorpelgewebe eingebracht, um eine Orientierung von histologischen Schnittpräparaten mit den reformatierten MRT-Schnitten zu ermöglichen. Hierbei besitzen Ethipins® die Eigenschaft kaum schwerwiegende Artefakte zu verursachen.

Die Hüftköpfe wurden bis zur weiteren Verwendung in mit Kochsalzlösung (Natriumchlorid, NaCl) gefüllten Plastikbehältern eingefroren (s. Abb. 6).



Abb. 6: **Foto eines resezierten Hüftkopfes.** Das Foto zeigt einen resezierten Hüftkopf in einem mit Kochsalzlösung (NaCl) gefüllten Behälter. Der Hüftkopf ist auf einem Gestell fixiert. Zudem markieren vier Knochenfixierpunkte (Ethipins®) eine ca. 2 cm<sup>2</sup> rechteckige Fläche mit morphologisch weitgehend intaktem Knorpelgewebe.

### 3.4 Vorversuch: *In vitro* dreidimensionales (3D) Gradienten-Echo (GRE)-basiertes dGEMRIC am humanen Hüftgelenkknorpel

Zunächst wurden die in der Kochsalzlösung (Natriumchlorid, NaCl) eingefrorenen Hüftköpfe aufgetaut und in den Plastikbehältern so fixiert, dass die zu untersuchende Region innerhalb der vier rechteckig angeordneten Ethipins® nach oben gerichtet war (s. Abb. 6). Zur Durchführung der morphologischen MRT-Aufnahmen in Kombination mit der biochemisch sensitiven 3D GRE-basierten dGEMRIC-Bildgebung fanden ein 3-Tesla (T)-System (Magnetom Trio, Siemens *Medical Solutions*, Erlangen, Deutschland) und eine 7 cm große Standard-Oberflächenspule (Magnetom Trio A Tim System, Siemens *Medical Solutions*, Erlangen, Deutschland) Anwendung. Hierbei wurde die Standard-Oberflächenspule mittig über der zu untersuchenden Region eingestellt.

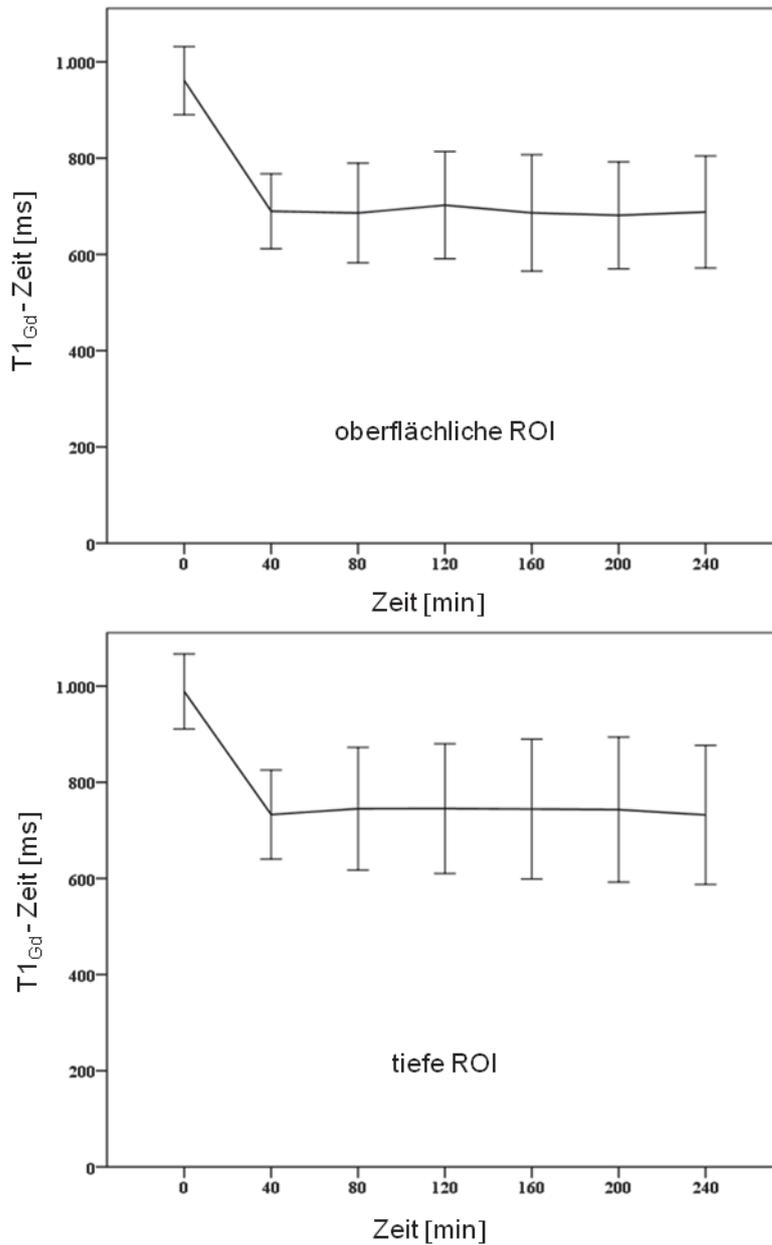
Basierend auf Vorläuferstudien, die berichteten, dass die Gadolinium-Infiltration in den Knorpel von der Verabreichungsform abhängt und unter *in vitro* und *in vivo* durchgeführten Bedingungen abweicht [147-149], wurde in der vorliegenden Arbeit zunächst ein Vorversuch an fünf Probehüftköpfen durchgeführt, um das Anflutungsverhalten des Kontrastmittels in oberflächlichen und tiefen Knorpelbereichen (*Regions of Interest*, ROIs) zu messen: Hierzu wurden  $T_{1Gd}$ -Zeiten sequentiell vor sowie 40, 80, 120, 160, 200 und 240 Minuten nach Kontrastmittelzugabe (30 - 50 ml einer 2-molaren Lösung aus  $GdDTPA^{2-}$ , 0,5 mmol/ml, Dotarem®, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) bestimmt. Nach beginnendem raschen  $T_{1Gd}$  Abfall ( $p < 0,001$ ) stellte sich nach 40 Minuten eine Plateauphase („*steady state*“) ohne weiteren signifikanten  $T_{1Gd}$  Abfall ein ( $p > 0,05$ ) (Tabelle 1 und Grafik 1).

Zurückzuführend auf die gewonnenen Daten dieses Vorversuches erfolgte im Hauptversuch das  $T_{1Gd}$ -Mapping 40 Minuten nach Kontrastmittelzugabe.

	<b>Oberflächliche ROI</b> $T1_{Gd} \pm \text{Stabw [ms]}$	<b>Tiefe ROI</b> $T1_{Gd} \pm \text{Stabw [ms]}$
<b>0 min</b>	961,2 ± 70,7	989,0 ± 77,9
<b>40 min</b>	689,7 ± 77,9	732,8 ± 92,6
<b>80 min</b>	686,0 ± 103,5	745,1 ± 127,5
<b>120 min</b>	702,2 ± 111,3	745,3 ± 134,9
<b>160 min</b>	686,2 ± 120,7	744,2 ± 145,2
<b>200 min</b>	681,1 ± 111,0	743,1 ± 150,8
<b>240 min</b>	688,0 ± 116,4	732,1 ± 144,7

Tabelle 1:  **$T1_{Gd}$ -Messwerte in oberflächlichen und tiefen Regionen (ROIs) vor und nach Kontrastmittelverabreichung nach bestimmten Zeitintervallen.** Ein statistisch signifikanter Abfall der  $T1_{Gd}$ -Zeiten zeigte sich bis 40 Minuten [min] nach KM-Gabe mit anschließender Plateauphase („*steady state*“) ohne weitere  $T1_{Gd}$  Abnahme (p-Werte > 0,05) bis 240 Minuten nach KM-Zufuhr.

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]



Grafik 1: **Darstellung der T1<sub>Gd</sub>-Messwerte in Millisekunden [ms] in oberflächlichen und tiefen Regionen (ROIs) von Knorpelgewebe in einem Zeitintervall vor bis 240 Minuten nach Kontrastmittelzugabe.** Das Liniendiagramm veranschaulicht eine signifikante Abnahme der T1<sub>Gd</sub>-Messwerte bis 40 Minuten nach KM-Gabe ( $p < 0,001$ ). Anschließend folgt ein Plateauphase („*steady state*“) ohne weitere signifikante T1<sub>Gd</sub> Reduktion ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ).

### 3.5 Sequenzen

Das MRT-Protokoll umfasste eine dreidimensionale (3D) *Double Echo Steady State* (DESS)-Sequenz mit Wasser-Anregung (Repetitionszeit [TR] / Echozeit [TE] = 14,75 ms / 5,03 ms, Flipwinkel [FA] = 25°, Anzahl der Anregungen [NEX] = 4, Bandbreite [BW] = 260 Hz / pixel, Blickfeld [FOV] = 103 mm x 82 mm = 8446 mm<sup>2</sup>, Auflösung = 0,4 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke = 0,4 mm, Voxelgröße = 0,4 mm<sup>3</sup>, Akquisitionszeit [TA] = 34,42 Minuten) zur morphologischen Knorpelbeurteilung, einen B1 *pre-scan* mit verschiedenen Flipwinkelkombinationen (TR / TE = 1000 ms / 14 ms, FA = 90° / 120° / 60° / 135° / 45°, NEX = 1, BW = 260 Hz / pixel, FOV = 250 mm x 250 mm = 62500 mm<sup>2</sup>, Auflösung = 7,8 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke = 5 mm, TA = 37 Sekunden) für die B1 Inhomogenitäts-Korrektur und eine 3D Doppelflipwinkel *Volumetric Interpolated Breathhold Examination* (VIBE)-Sequenz für das T1<sub>Gd</sub>-Mapping. Die Parameter letztgenannter Sequenz waren: TR / TE = 15 ms / 3,74 ms, FA = 26° / 5°, NEX = 3, BW = 130 Hz / pixel, FOV = 103 mm x 82 mm = 8446 mm<sup>2</sup>, Auflösung = 0,4 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke = 0,4 mm und Voxelgröße = 0,4 mm<sup>3</sup>. Zudem betrug die Akquisitionszeit [ TA ] 34,42 Minuten.

Hierbei ermöglichte die Einstellung der beschriebenen Sequenzen in der vorliegenden *in vitro* Studie eine hohe Bildqualität mit hoher Auflösung und hohem Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR) auf Kosten kurzer Bildakquisitionszeiten. Zudem wurden die T1<sub>Gd</sub>-Karten (T1<sub>Gd</sub>-Maps) mit einer *inline Software* erzeugt (SyngoMapIt, Siemens *Medical Solutions*, Erlangen, Deutschland), welche eine nichtlineare „*least square fitting routine*“ benutzt.

Bereits zahlreiche Vorstudien demonstrierten eine Messung von T1<sub>Gd</sub>-Zeiten mit kürzeren Bildakquirierungszeiten unter Anwendung einer Flipwinkelkombination im Vergleich zu Multispinechotechniken [76, 108].

### 3.6 3D GRE-basierte dGEMRIC-Analyse

Zunächst erfolgte eine Transformation der dreidimensionalen (3D)-Datensätze der morphologischen *Double Echo Steady State* (DESS)-Sequenzen und der  $T_{1Gd}$ -Karten auf eine *Workstation* (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). In den koronaren MRT-Schichtaufnahmen wurden drei annähernd gleich große Regionen (*Regions of Interest*, ROIs) gebildet, die mit den Großbuchstaben A, B und C bezeichnet wurden. Hierbei befand sich die Region B zwischen den beiden Ethipins® (s. Abb. 7).

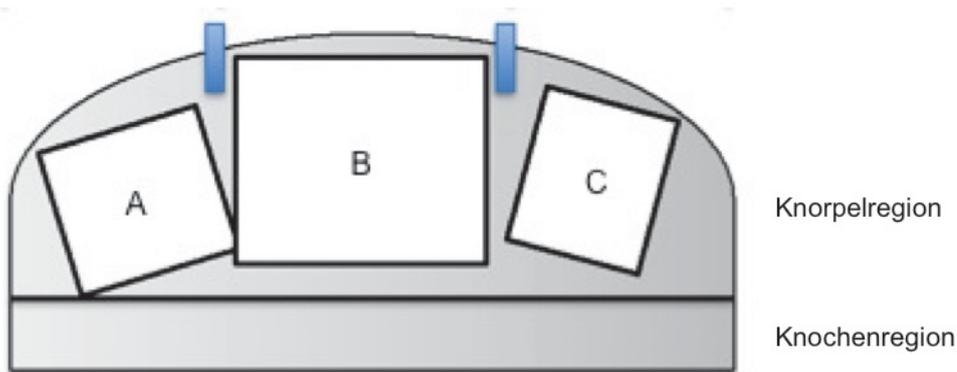


Abb. 7: **Schematische Darstellung der Unterteilung der koronaren MRT-Schichtaufnahmen.** Der koronare Knorpelschnitt wurde in drei annähernd gleich große *Regions of Interest* (ROIs) der Großbuchstaben A, B und C subklassifiziert. Hierbei entsprach die Region B der ROI zwischen den beiden Ethipins®.

Anschließend wurden die  $T_{1Gd}$ -Zeiten als dGEMRIC-Index nach Gadoliniumanreicherung im Knorpelgewebe innerhalb jeder Region (A, B und C) gemessen. Insgesamt konnten 98 koronare MRT Schichtaufnahmen (294 Regionen) analysiert werden. Hierbei wurden die dGEMRIC-Aufnahmen ihren kongruenten T1-gewichteten DESS Bildern gegenübergestellt, um die Lokalisation der ROIs anhand anatomischer Landmarks festzulegen.

Zur Auswertung der  $T_{1Gd}$ -Messwerte wurde eine Farbkodierung mit der Darstellung in schwarz-blau für niedrige  $T_{1Gd}$ -Zeiten bis rot für hohe T1-Zeiten verwendet (s. Abb. 8).



Abb. 8: **Skala der Farbgebung zur Ermittlung der  $T_{1Gd}$ -Zeiten.** Zur Auswertung der  $T_{1Gd}$ -Messwerte wurde eine farbkodierte Abbildung herangezogen, in der niedrige  $T_{1Gd}$ -Zeiten in schwarz-blau und hohe  $T_{1Gd}$ -Zeiten in rot abgebildet werden.

### 3.7 Histologische Aufarbeitung

Im Anschluss an die MRT-Untersuchung wurden die einzelnen Hüftköpfe, mitsamt der *Region of Interest* (ROI) beinhaltender Knorpel-Knochen-Blöcke zu einer Größe von ca. 3 cm<sup>2</sup> zurechtgesägt (s. Abb. 9), um die Fixations-, Dehydrierungs- und Einbettungszeiten für die histologische Untersuchung zu verkürzen. Die Knorpel-Knochen-Präparate wurden gemäß standardisiertem Schema dehydriert [151].

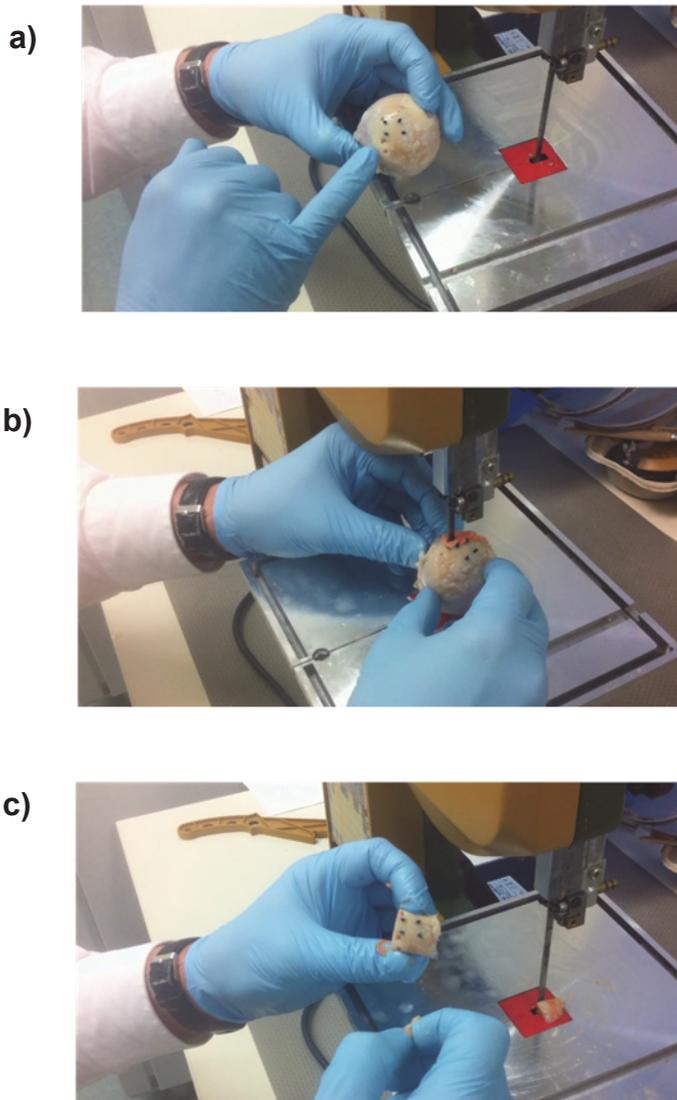


Abb. 9: Fotoreihe zur Aufarbeitung der resezierten Hüftköpfe zu Knorpel-Knochen-Blöcken. Ein resezierter Hüftkopf (Abb. 9 a) wird mitsamt der innerhalb der vier Knochenfixierpunkte (Ethipins®) befindlichen *Region of Interest* (ROI) zu einem Knorpel-Knochen-Block einer Größe von ca. 3 cm<sup>2</sup> (Abb. 9 c) zurechtgesägt (Abb. 9 b).

### 3.7.1 Lösungsreihen zur Herstellung der histologischen Präparate

Initial wurden die Knorpel-Knochen-Blöcke in 10 % gepuffertem Formaldehyd (Roth, Karlsruhe, Deutschland) eine Woche lang fixiert. Unter kontinuierlicher Wasserzirkulation erfolgte eine 4-stündige Entwässerung der Proben. Anschließend wurden die Präparate zum Durchlaufen einer zunehmend höher konzentrierten Ethanolreihe (70, 80, 90, 96, 100 %iger Alkohol) (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) in die Behälter zurückgeführt. Zudem erfolgte alle zwei Tage ein Wechsel von Ethanol. Hierbei begann die Alkoholreihe mit 70 %igem Alkohol und setzte sich mit 80, 90, 96 und 100 %igem Ethanol fort. Die Verweildauer der Knorpel-Knochen-Blöcke in den einzelnen Alkoholstufen betrug fünf bis sieben Tage. Nach Erlangen der 100 %igen Ethanolstufe wurden die Präparate für weitere drei Tage in ausgewechselten reinen Ethanol eingebettet, ehe sie unter dem Abzug in mit Xylol (VWR, Darmstadt, Deutschland) gefüllte *Low Density Polyethylene*-Flaschen (LDPE-Flaschen, Kautex Textron GmbH & Co. KG, Bonn, Deutschland) eingelegt werden konnten. Nach fünf Tagen erfolgte ein Wechsel der Lösung und die Proben verweilten wiederum für dieselbe Zeitdauer in den Behältern. Anschließend wurden die Knorpel-Knochen-Blöcke für jeweils fünf Tage in drei aufeinanderfolgende Technovitlösungen überführt. Hierbei handelt es sich um ein Polymerisationssystem auf der Basis von Methylmethacrylat, das ursprünglich für die Einbettung von mineralisierten Geweben in der Lichtmikroskopie entwickelt wurde. Die erste Technovitlösung (Technovit® 9100 NEU, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland) wurde aus 200 ml stabilisiertem Technovit mit 1 g „Härter 1“ hergestellt. Anschließend erfolgte die Anfertigung der zweiten Lösung aus entstabilisiertem Technovit mit 1 g „Härter 1“. Hierbei stellt die entstabilisierte Technovit® 9100 NEU Basislösung die Ausgangslösung für jegliche immunhistochemische Untersuchungen analog der Paraffinhistologie dar. Für ihre Herstellung musste Technovit® 9100 NEU Basislösung langsam eine Chromatographiesäule, die mit 50 g Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) gefüllt war, durchlaufen. In der Regel reichte eine Säulenfüllung mit 50 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  für eine Entstabilisierung von 3 bis 4 l der Basislösung aus. Anschließend wurde die entstabilisierte Lösung in verschließbare LDPE-Flaschen proportioniert und bei +4 °C für eine unmittelbare Verwendung bzw. bei -15 °C bis -20 °C auf Vorrat gelagert. Die Infiltrationslösung konnte nun aus 60 g Polymethylmethacrylat (PMMA) ad 750 ml entstabilisiertem Technovit hergestellt und über Nacht im Kühlschrank gelagert werden, bevor die Lösung am folgenden Tag durch Hinzufügen von 3 g „Härter 1“ fertiggestellt wurde. Zuletzt wurden die Knorpel-Knochen-Blöcke für 48 Stunden bei -4 °C in einer Polymerisationslösung aus neun Teilen „Lösung A“ (107 g PMMA ad 667 ml Technovit

9100 entstabilisiert über Nacht im Kühlschrank gelöst + 4 g „Härter 1“) und einen Teil „Lösung B“ (8 ml „Härter 2“ + 4,4 ml Polymerisationsregler ad 100 ml Technovit entstabilisiert) polymerisiert. Im Anschluss konnten die Knorpel-Knochen-Blöcke für die Herstellung der koronaren histologischen Schnittpräparate zurechtgetrimmt, -gesägt und -poliert werden.

### 3.7.2 Aufarbeitung der Proben zu histologischen Gewebeschnitten

Nach Polymerisation der Proben erfolgte mittels einer Diamantsäge (Exakts Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) die Anfertigung von zehn bis 18 etwa 200 µm messenden koronaren Gewebeschnitten pro Knorpel-Knochen-Block. Hierbei wurde die Schnittrichtung entlang der Längsachse der vier Ethipins® beibehalten (s. Abb. 10). Anschließend wurden die Präparate mit Acrylzement (Technovit 7210 VLC, Heraeus Kulzer, WO) auf ein Opakglas (Superfrost® Plus, Karlsruhe, Deutschland) geklebt und bis zu einer Schichtdicke von ca. 50 µm zurechtgeschliffen. Auf diese Weise konnten insgesamt 264 histologische Schnitte aus den 21 Femurköpfen angefertigt werden. Im weiteren Verlauf wurden die Präparate mit Toluidinblau für die histologische Auswertung angefärbt.



Abb. 10: **Schematische Darstellung der Schnittrichtung innerhalb der Knorpel-Knochen-Blöcke.** Insgesamt konnten zehn bis 18 koronare Schnittpräparate für die histologische Auswertung pro Knorpel-Knochen-Block mit Schnittrichtung entlang der Längsachse der vier Knochenfixierpunkte (Ethipins®) angefertigt werden.

### 3.7.3 Entplasten der Gewebeschnitte

Zunächst wurden die angefertigten Schnittpräparate zwei Mal nacheinander für jeweils zehn Minuten in Xylol eingelegt, ehe die Gewebeschnitte wiederum für zwei aufeinanderfolgende Male und dieselbe Zeitdauer in Methoxyethylacetat (Aldrich, Steinheim, Deutschland) und anschließend in Aceton (Roth, Karlsruhe, Deutschland) eingebettet wurden. Zum Entplasten wurden die Präparate für drei Minuten in phosphatgepufferte Salzlösung (*Phosphate Buffered Saline*, PBS, Pasching, Österreich) eingelegt.

### 3.7.4 Toluidinblau-Färbung

In einem ersten Schritt erfolgte die Anfertigung der Toluidinblau-Färbelösung. Hierzu wurden 100 ml Aqua Dest zu 1 g Toluidinblau (Merck, Darmstadt, Deutschland) sowie 1 g Na-Tetraborat (Merck, Darmstadt, Deutschland) hinzugefügt. Die Substanzen wurden ineinander gelöst und filtriert. Anschließend wurden die entplasteten Schnitte für fünf Minuten in Leitungswasser eingebettet, bevor die Präparate für 60 - 80 Sekunden in die Toluidinblau-Färbelösung eingelegt werden konnten. Nachdem die Gewebeschnitte erneut in Leitungswasser für eine Dauer von 20 - 30 Minuten eingelegt wurden, konnten die Schnittpräparate über Nacht zum Trocknen ausgelegt werden. Am darauffolgenden Tag fand die Einbettung in DePex (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) statt (s. Abb. 11).

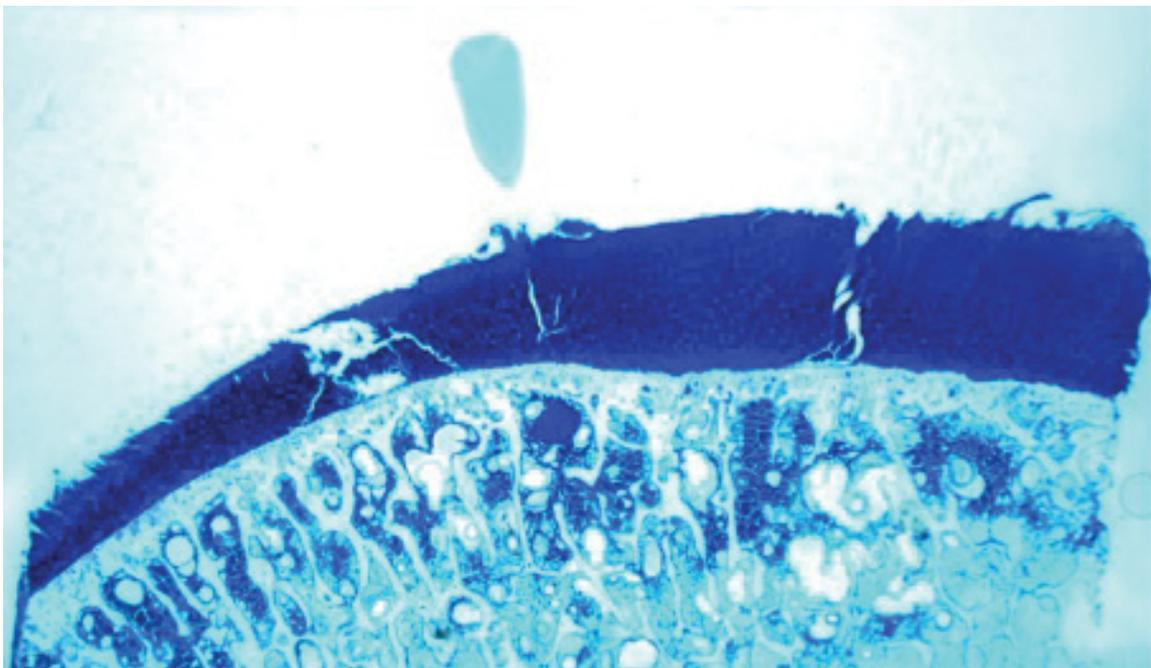


Abb. 11: Foto eines Toluidinblau-angefärbten histologischen Schnittpräparates. Das Foto zeigt ein Toluidinblau-angefärbtes histologisches Schnittpräparat in koronarer Schnittebene. Das Knorpelgewebe weist Fibrillen und Fissuren auf. Zudem lässt sich ein Etipin® erkennen.

### 3.8 Histologische Analyse

Zur Auswertung der histologischen Präparate wurde eine Digitalkamera (*Color View III*, Olympus, Hamburg, Deutschland) auf einem Lichtmikroskop (Olympus BX50) sowie eine Bildgebungssoftware (*analySIS FIVE docus, Soft Imaging System*, Münster, Deutschland) angewandt.

Zudem wurden die histologischen Gewebeschnitte analog der  $T1_{Gd}$ -Mapping Schichtaufnahmen in drei Regionen (A, B und C) unterteilt (s. Abb. 7), um im Verlauf der Studie eine Gegenüberstellung der histologischen Schnittpräparate mit dem  $T1_{Gd}$ -Mapping und den ihnen kongruenten  $T1$  gewichteten *Double Echo Steady State* (DESS) Aufnahmen zu ermöglichen.

Die Auswertung der einzelnen Regionen (A, B und C) jedes einzelnen histologischen Präparates hinsichtlich der Knorpeldegeneration erfolgte gemäß der histopathologischen Einteilung nach Mankin *et al.* [152]. Bei dem Graduierungssystem nach Mankin *et al.* werden insgesamt 14 Punkte in den folgenden Kategorien vergeben: Oberflächenmorphologie (0 = normal, 1 = Oberflächenirregularitäten, 2 = Pannus, 3 = Risse bis Übergangszone, 4 = Risse bis radiäre Zone, 5 = Risse bis kalzifizierte Zone, 6 = Desorganisation), Zellen (0 = normal, 1 = Hyperzellularität, 2 = Zellklonierung, 3 = Hypozellularität), Safranin-O-Färbung (0 = normal, 1 = leichte Reduktion, 2 = moderate Reduktion, 3 = erhebliche Reduktion, 4 = keine Färbung) und Integrität der Tidemark als Grenzlinie (0 = intakt, 1 = durchbrochen). Ein Minimalwert von 0 liegt bei einem gesunden Knorpelgewebe vor. Dagegen wird ein maximaler Punktwert von 14 bei einer gravierenden Knorpelschädigung erreicht. In Abweichung zu Mankin *et al.* wurde in der vorliegenden Arbeit anstelle der Safranin-O-Färbung die Toluidin-Färbung evaluiert (s. Tabelle 2).

Als modifizierte Mankin-Klassifikation wurde jede Region in vier Schweregrade histologischer Knorpeldegenerationen eingeteilt: Grad 0 = normaler Knorpel (Mankin Punktwert 0 - 4), Grad I = milde Knorpeldegeneration (Mankin Punktwert 5 - 8), Grad II = moderate Knorpeldegeneration (Mankin Punktwert 9 - 10) und Grad III = schwere Knorpeldegeneration (Mankin Punktwert 11 - 14) [153].

<u>Kriterium</u>	<u>Punkte</u>	<u>Histologische Merkmale</u>
Oberflächenmorphologie	0	Normal
	1	Oberflächenirregularitäten
	2	Pannus
	3	Risse bis Übergangszone
	4	Risse bis radiäre Zone
	5	Risse bis kalzifizierte Zone
Chondrozyten	6	Desorganisation
	0	Normal
	1	Hyperzellularität
	2	Zellklonierung
Toluidin-Färbung	3	Hypozellularität
	0	Normal
	1	Leichte Reduktion
	2	Moderate Reduktion
Tidemark	3	Erhebliche Reduktion
	4	Keine Toluidin-Färbung
	0	Intakt
	1	Durchbrochen

**Gesamtpunktzahl:** Minimalwert 0  
Maximalwert 14

### **Modifizierte Mankin-Klassifikation**

Mankin-Grad 0	0 - 4	Normal
Mankin-Grad I	5 - 8	Mild
Mankin-Grad II	9 - 10	Moderat
Mankin-Grad III	11 - 14	Schwer

Tabelle 2: **Mankin-Score [152] und modifizierte Mankin-Klassifikation [153]:** Die Graduierung des Mankin-Scores erfolgte anhand folgender Kategorien: Oberflächenmorphologie, Chondrozyten, Intensität der Toluidin-Färbung und der Tidemark-Integrität. Insgesamt konnte ein Maximalwert von 14 erreicht werden. Als modifizierte Mankin-Klassifikation wurde jeder Region einer der vier Grade histologischer Knorpelschädigung zugeordnet.

### **3.9 Korrelation zwischen *in vitro* 3D GRE-basierter dGEMRIC-Analyse und histologischen Befunden**

Zunächst wurde der dreidimensionale (3D)-Datensatz der morphologischen *Double Echo Steady State* (DESS)-Sequenzen und der T1<sub>Gd</sub>-Karten zu einem Leonardo (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) Arbeitsplatz transferiert. Anschließend erfolgte die Anfertigung von MRT-Reformatierungen, die mit den histologischen Schnittpräparaten korrelierten [149]. Analog der Herangehensweise der histologischen Analyse wurde jede MRT-Reformatierung in drei Regionen (A, B und C) unterteilt (s. Abb. 7). Letztendlich konnten 98 MRT-Reformate mit 294 Regionen mit den übereinstimmenden histologischen Sektionen korreliert werden.

Innerhalb jeder Region wurden die Gesamt-T1<sub>Gd</sub>-Messwerte unter Anwendung einer *Region of Interest* (ROI)-Auswertung ermittelt (s. Abb. 7). Hierbei dienten korrespondierende DESS Aufnahmen als Referenz für eine akkurate Lokalisation der ROI innerhalb des Knorpels (s. Abb. 12, Abb. 13, Abb. 14).

Knorpelsektionen mit nahezu vollständigem Knorpelverlust (Grad 4-Läsionen) bis hin zur „Knorpelglätze“ sowie Regionen mit schlechter Bildqualität wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

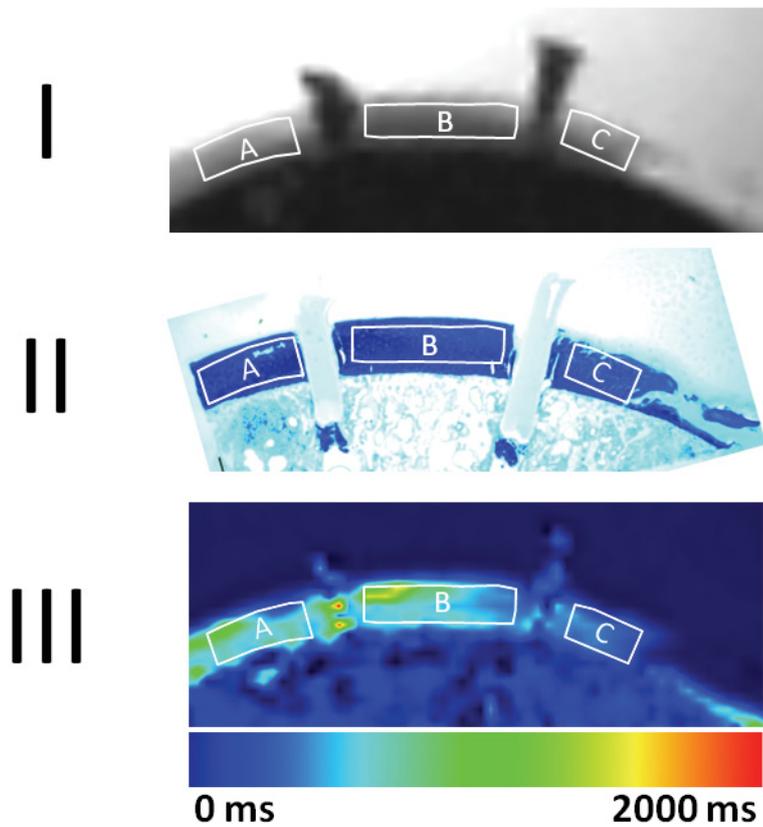


Abb. 12: **Korrelation zwischen korrespondierendem DESS MRT (I), histologischem Schnittpräparat (II) und T1<sub>Gd</sub>-Karte (III).** Jeder histologische und MRT-Schnitt wurde in drei ROIs (A, B, C) unterteilt und separat ausgewertet. Mittels der Ehipins® erfolgte eine Orientierung für die Reformatierung der MRT-Aufnahmen. In der Region C zeigt sich ein Abfall der T1<sub>Gd</sub>-Zeit mit korrespondierendem GAG-Verlust und Knorpelschädigung.

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

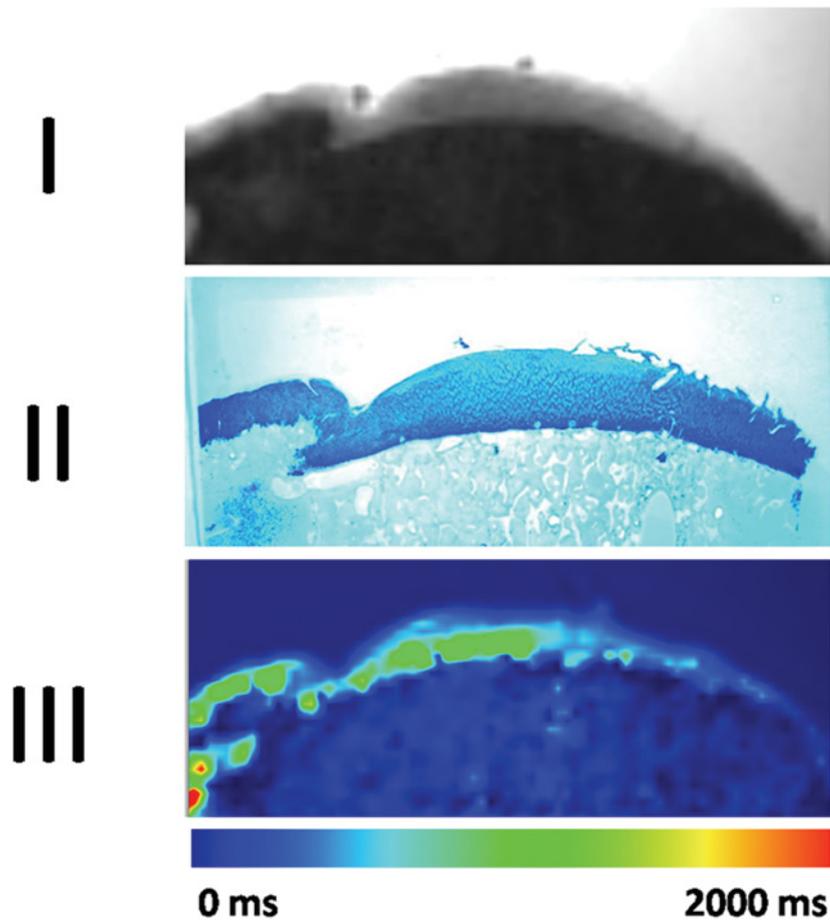


Abb. 13: **Korrelation zwischen korrespondierendem DESS MRT (I), histologischem Schnittpräparat (II) und  $T1_{Gd}$ -Karte (III)**. Es fällt eine signifikante Abnahme der  $T1_{Gd}$ -Zeit in den Regionen B und C korrespondierend zum histologischen Schnitt als Hinweis einer Knorpelschädigung auf.

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

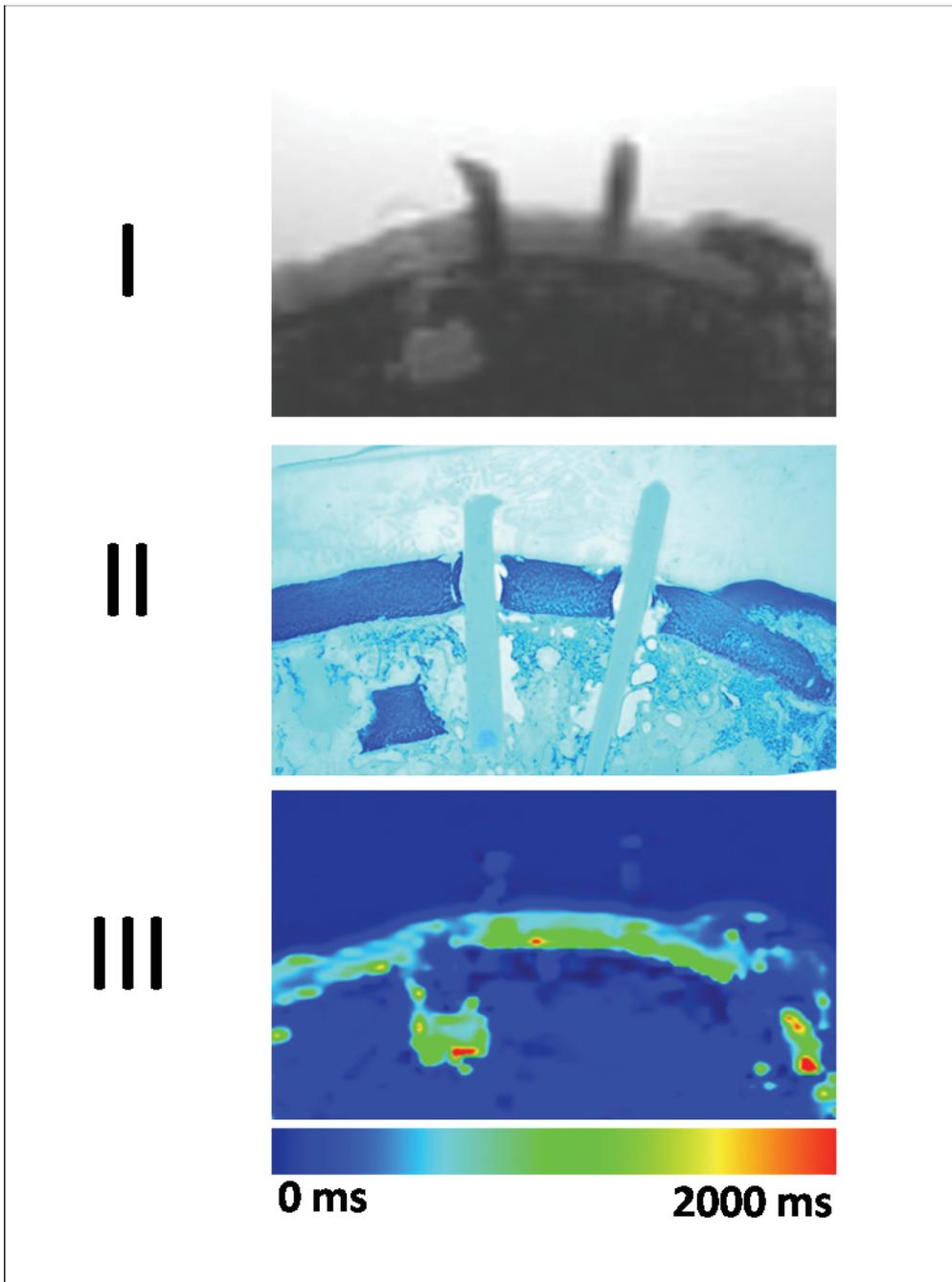


Abb. 14: **Korrelation zwischen korrespondierendem DESS MRT (I), histologischem Schnittpräparat (II) und T1<sub>Gd</sub>-Karte (III).** Das dislozierte Knorpelfragment – als Artefakt bei der Präparation – weist alle Kennzeichen von Knorpelgewebe auf.

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

### **3.10 Statistische Auswertung der 3D GRE-basierten dGEMRIC-Befunde und Histologie**

Für die statistische Auswertung wurde eine SPSS® Software (Version 19.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Zudem wurden die Mittelwerte der T1<sub>Gd</sub>-Zeiten, die Standardabweichungen ( $\pm$  Stabw) und die Spannweite der Werte in den verschiedenen histologischen Graden der Knorpelschädigung ermittelt.

Um die Korrelation zwischen dGEMRIC-*Mapping* (T1<sub>Gd</sub>-*Mapping*) und der histologischen Auswertung einschließlich Mankin-*Score* gesamt, Toluidin-Färbung des Mankin-*Score* und des modifizierten Mankin-*Score* zu berechnen, wurde der Spearman's Rho-Test herangezogen.

Darüber hinaus wurde die Varianzanalyse (*one-way analysis of variance*, ANOVA) mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche angewandt, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den T1<sub>Gd</sub>-Zeiten der histologisch klassifizierten Knorpelschädigungsgrade (modifizierter Mankin-*Score*) und der Toluidin-Färbung herauszufinden. Hierbei galten die histologischen Grade als fixe Parameter, wogegen die T1<sub>Gd</sub>-Werte als abhängige Variable behandelt wurden.

Des Weiteren wurden 95 %ige Konfidenzintervalle für alle Werte untersucht und p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

### 3.11 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die resezierten Hüftköpfe wurden in Kooperation mit der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) am klinisch angewandten OCT-Gerät (*Spectralis*, Heidelberg *Engineering*, Heidelberg, Deutschland) unter Nutzung des Aufsatzes zur Untersuchung des vorderen Augenabschnittes untersucht (s. Abb. 15). Hierbei handelte es sich um eine sog. Spektralradar- oder auch Fourier Domain-OCT-Technik [133], bei welcher der Einfallswinkel des OCT-Lichtstrahles in der anterior-posterioren Ebene um die Hüftkopfprobe variierte. Eine Reihe von A-Scans, die zwei- (2D) und dreidimensionale (3D) Datensätze lieferten, wurde erzeugt. Das System fertigte eine Vielzahl von koronaren Querschnittsbildern mit einer hohen Bildauflösung an (axiale Bildauflösung  $< 10 \mu\text{m}$ ), die vergleichbar mit niedrigauflösten histologischen Aufnahmen waren [131]. Die Knorpel Eindringtiefe lag bei 1 bis 3 mm [129].

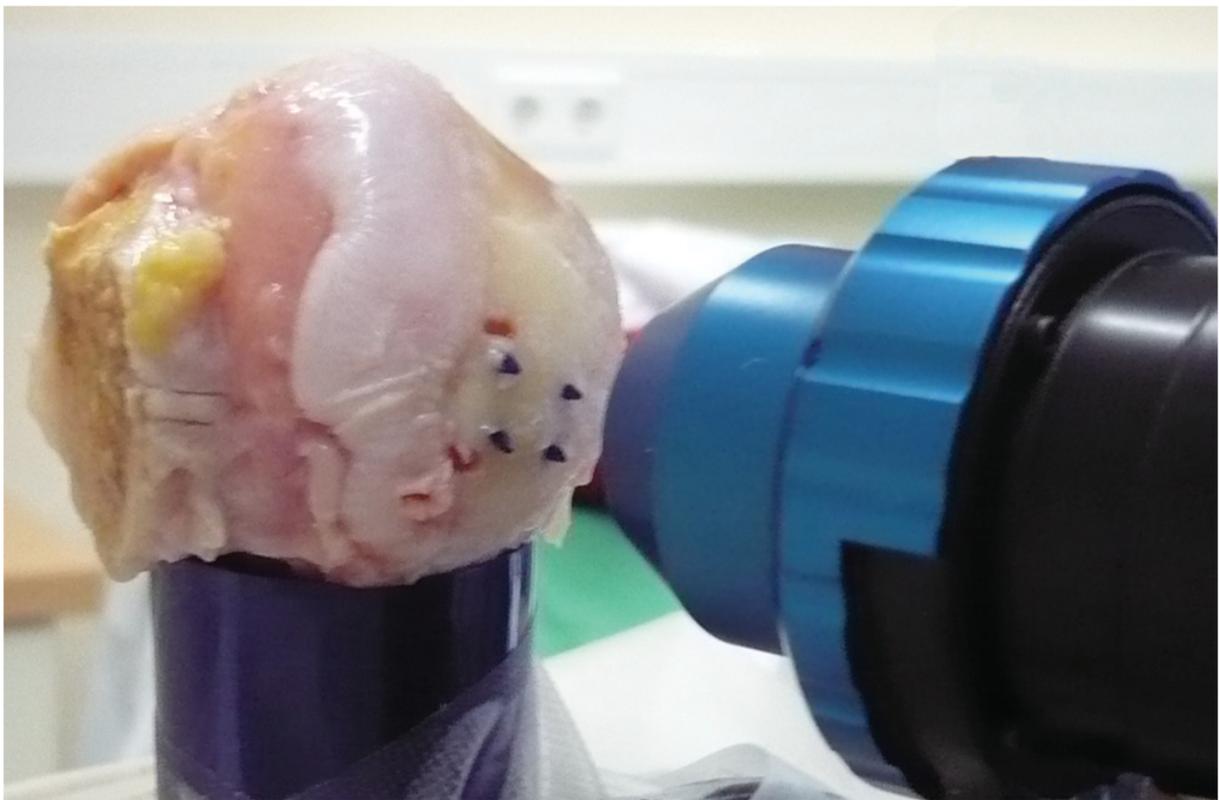


Abb. 15: **Darstellung einer Hüftkopfprobe auf der Spektralradar-OCT-Vorrichtung.** Der Hüftkopf wurde auf die Kinnstütze des Spektralradar-OCTs (*Spectralis*, Heidelberg *Engineering*, Heidelberg, Deutschland) montiert. Zudem markieren vier Etipins® die *Region of Interest* (ROI) morphologisch intakten Knorpelgewebes.

Aus Pilge, Kurzidem et al. [154]

### **3.11.1 OCT-Analyse**

Die erhobenen Daten wurden gemäß dem etablierten Protokoll nach Bear *et al.* 2010 ausgewertet [141]. Hierbei werden drei Schweregrade der optischen Kohärenztomographie (OCT) voneinander unterschieden, die charakteristischen Eigenschaften histologisch angefertigter Schnittpräparate entsprechen. Mit zunehmender Graduierung steigt das Ausmaß der Knorpelschädigung.

Grad A: physiologischer (normaler, gesunder) Gelenkknorpel:

Das Knorpelgewebe weist keine pathologischen Veränderungen auf. Die Knorpeloberfläche ist (spiegel-)glatt, zudem liegt eine weitgehend konstante Knorpeldicke vor. Ferner sind die histologischen Schnittpräparate homogen mit Toluidinblau angefärbt. Im OCT-Bild erscheint die charakteristische Struktur eines „Bandmusters“. Letztgenanntes ist auf die Doppelbrechung der einfallenden Strahlen nach Reflektion durch das hochorganisierte Kollagennetzwerk zurückzuführen (s. Abb. 16).

Grad B: mäßig degenerierter Gelenkknorpel:

Die Knorpeloberfläche weist erste pathologische Unregelmäßigkeiten auf. Einzelne Fibrillen bis hin zu Fissuren lassen sich erkennen. Zudem werden hypozelluläre Bereiche durch eine abnormale Färbung in den histologischen Schnittpräparaten sichtbar. In der OCT-Bildgebung ist das charakteristische „Bandmuster“ nun unterbrochen (s. Abb. 17).

Grad C: stark degenerierter Gelenkknorpel:

Die Knorpeloberfläche weist ausgeprägte Irregularitäten im Konturverlauf auf, die sich in der Ausbildung zahlreicher Fibrillen und Fissuren widerspiegeln. Zudem lassen sich ausgeprägte Schwankungen der Knorpeldicke beobachten. Vereinzelt ist Knochengewebe an der Gelenkoberfläche exponiert. Der Übergang vom Knochen- zum Knorpelgewebe ist kaum voneinander abgrenzbar. In den histologischen Schnittpräparaten und den OCT-Aufnahmen ist das Knorpelgewebe heterogen angefärbt. Das charakteristische „Bandmuster“ ist in den OCT-Scans verloren gegangen (s. Abb. 18).

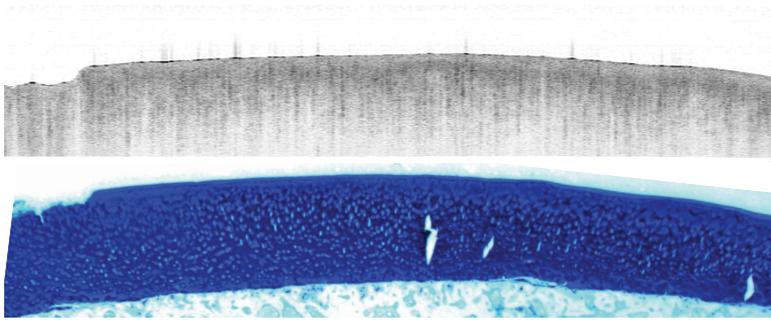


Abb. 16: **OCT-Schichtaufnahme (oben) und das entsprechende histologische Schnittpräparat (unten): Grad A: gesunder Gelenknorpel.** Intaktes Knorpelgewebe mit einer ausgeprägten Doppelbrechung im OCT-Scan und einer homogenen Toluidinblau-Färbung im histologischen Präparat.

Aus Pilge, Kurzidem et al. [154]

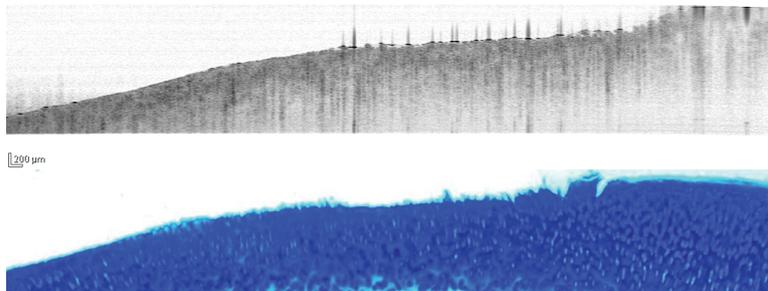


Abb. 17: **OCT-Schichtaufnahme (oben) mit dem zugehörigen histologischen Schnittpräparat (unten): Grad B: mäßig degenerierter Gelenknorpel.** Vereinzelt Oberflächenirregularitäten sowie eine fehlende Doppelbrechung in der OCT-Aufnahme. Zudem zeigt sich eine abnormale Toluidinblau-Färbung in den hypozellulären histologischen Knorpelarealen.

Aus Pilge, Kurzidem et al. [154]

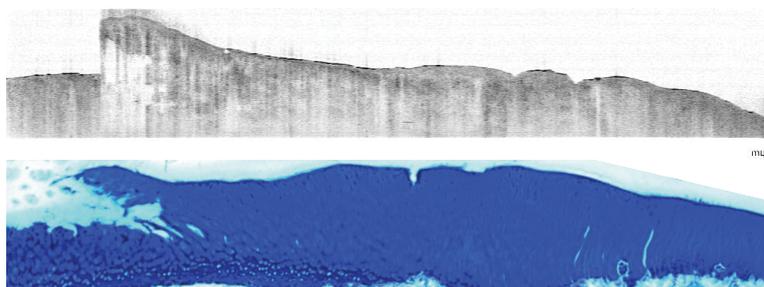


Abb. 18: **OCT-Schichtaufnahme (oben) und das entsprechende histologische Schnittpräparat (unten): Grad C: stark degenerierter Gelenknorpel.** Ausgeprägte Unregelmäßigkeiten im Konturverlauf der Knorpeloberfläche sowie Schwankungen der Knorpeldicke. Zudem lassen sich zahlreiche, auch tiefer reichende Fibrillen und Fissuren im Knorpelgewebe erkennen.

Aus Pilge, Kurzidem et al. [154]

### **3.11.2 Statistische Auswertung der OCT-Befunde und Histologie**

Für alle statistischen Messungen wurde eine SPSS® *Software* (Version 19.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Die Spearman's Rho-Analyse wurde zur Beurteilung einer Korrelation zwischen der optischen Kohärenztomographie (OCT) und der Histologie und der Wilcoxon-Rangsummentest zum Vergleich der verschiedenen OCT-Grade mit dem entsprechenden Mankin-Score verwendet. Zur Intra- und Inter-Beobachter-Reproduzierbarkeit der OCT-Graduierung wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) berechnet. Alle Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt (p-Wert = 0,05).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemein

Zur Datenerhebung wurde das beschriebene Probenkollektiv der insgesamt 21 Hüftköpfe (acht rechte und 13 linke Hüftköpfe) von 21 Patienten (sieben Männer, 14 Frauen, Durchschnittsalter:  $60,9 \pm 9,6$  Jahre, Altersspanne: 37,6 bis 77,3 Jahre) herangezogen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht (siehe gesondert am Anfang der Arbeit).

In der vorliegenden Studie lag ein nahezu vollständiger Datensatz der dGEMRIC Befunde und der histologischen Ergebnisse von 21 Hüftköpfen vor. Im Unterschied zu Vorläuferarbeiten stand eine Vielzahl von Schnitten für die Untersuchung der Reliabilität vom dreidimensionalen (3D) Gradienten-Echo (GRE)-basierten *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage* (dGEMRIC)-Verfahren mit der Histologie als Goldstandard anhand der Beurteilung verschiedener Schweregrade der Knorpeldegeneration zur Verfügung. Darüber hinaus konnte die optische Kohärenztomographie (OCT) als eine potentielle Methode zur Diagnostik einer frühen Knorpelschädigung histologisch validiert werden.

### 4.2 Röntgenradiologische Befunde

Bei allen Probanden lagen präoperativ angerfertigte Röntgenbilder der Hüftgelenke vor. Unter ihrer Hinzunahme wurden der Arthrosegrad nach Tönnis und die minimale Gelenkspaltweite (JSW) bestimmt, um den Schweregrad der Arthrose abschätzen zu können.

Gemäß der Tönnis-Einteilung konnte bei keinem der Hüftköpfe eine milde Arthrose (Grad 0 und 1) nachgewiesen werden. Demnach zeigte sich bei allen Hüften eine mittlere bis schwere Arthrose (Grad 2 und 3) mit einem überwiegenden Anteil der Arthrose dritten Grades: Grad 2 bei acht Hüften (40 %) und Grad 3 bei 13 Hüften (60 %).

Die durchschnittliche Gelenkspaltbreite betrug  $1,125 \text{ mm} \pm 1,161 \text{ mm}$  (0 - 4 mm) in der Hauptbelastungszone.

### **4.3 Korrelation zwischen *in vitro* 3D GRE-basiertem dGEMRIC-MRT und histologischen Befunden**

Insgesamt konnten 294 *Regions of Interest* (ROIs) im hyalinen Knorpelgewebe von 21 humanen Hüftköpfen ausgewertet werden. Dies entsprach einer Zuordnung von 98 MRT-Reformaten mit 98 entsprechenden koronaren histologischen Schnittpräparaten, wobei jeder Schnitt in drei Regionen (A, B und C) unterteilt wurde (s. Abb. 7). Von den 294 ROIs mussten 35 ROIs infolge signifikanter Artefakte, einem ausgeprägten Knorpelverlust oder einer schlechten MRT-Bildqualität vor der Auswertung ausgeschlossen werden. Somit wurden in der vorliegenden Arbeit 259 ROIs analysiert. Die durchschnittliche Größe der einzelnen ROIs lag bei  $0,045 \pm 0,01 \text{ cm}^2$  (Spannbreite  $0,02 - 0,09 \text{ cm}^2$ ).

Gemäß der modifizierten Mankin-Klassifikation wurden 183 (70,7 %) ROIs als Grad 0, 47 (18,1 %) als Grad I, 22 (8,5 %) als Grad II und 7 (2,7 %) ROIs als Grad III eingestuft.

Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen  $T1_{Gd}$ -Zeiten mit steigender Graduierung der histologischen Knorpeldegeneration ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Zudem ließ sich ein Abfall der durchschnittlichen  $T1_{Gd}$ -Werte mit einer Spannbreite von  $797,5 \pm 98,5 \text{ ms}$  (Grad 0) auf  $425,2 \pm 69,9 \text{ ms}$  (Grad III) beobachten (s. Tabelle 3). Darüber hinaus ergab der Bonferroni-Korrektur-Test einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen allen Gruppen mit Ausnahme der Gruppen I und II ( $p$ -Wert = 0,116). Die durchschnittlichen  $T1_{Gd}$ -Zeiten, Standardabweichungen, einschließlich der Spannbreite des gesamten  $T1_{Gd}$ -Messbereiches sowie Abweichungen der  $T1_{Gd}$ -Werte innerhalb der einzelnen histologischen Grade der Knorpelschädigung mitsamt der berechneten  $p$ -Werte und der Konfidenzintervalle sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

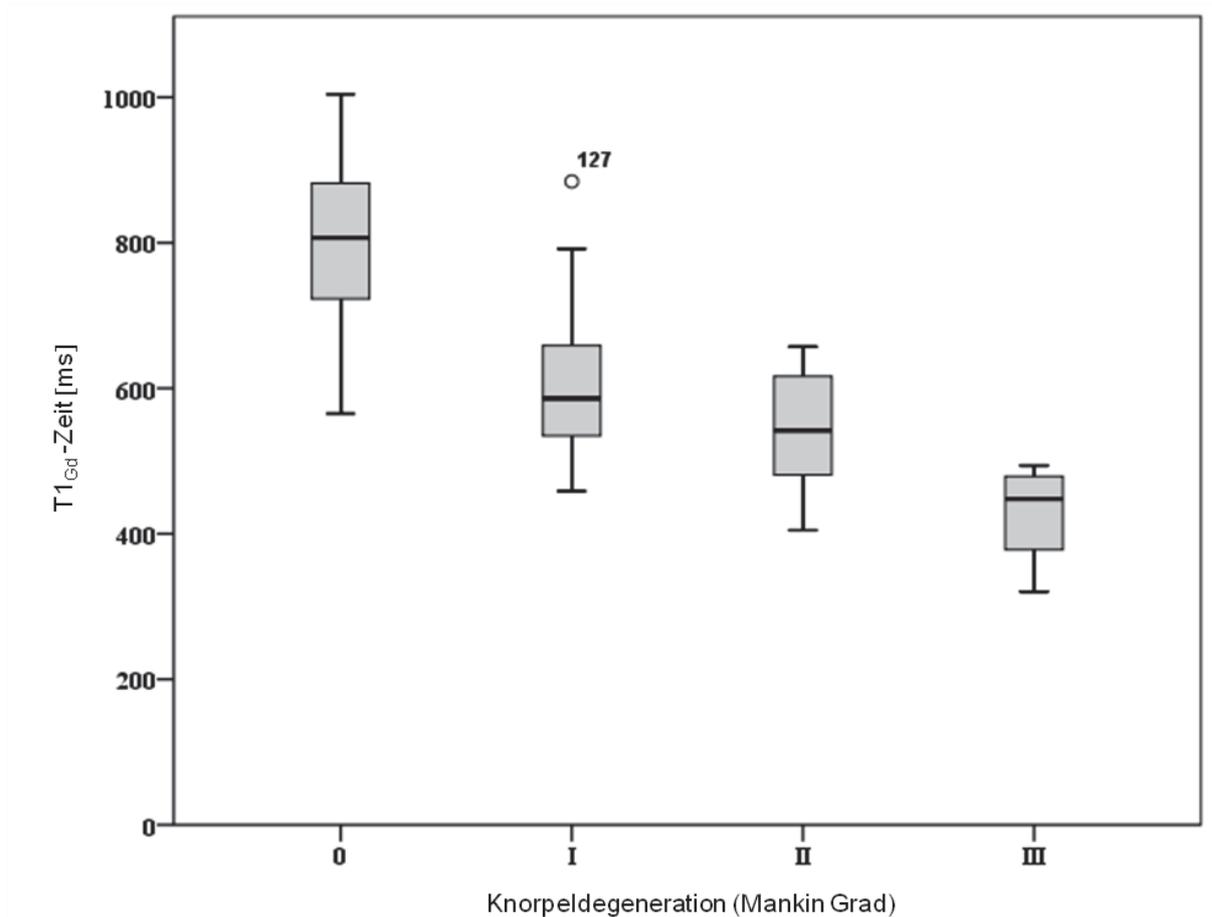
<b>Grad</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Mittelwert</b> T1 <sub>Gd</sub> ± Stabw [ms]	<b>Messbereich</b> T1 <sub>Gd</sub> [ms]
<b>0</b>	183 (70,7 %)	797,5 ± 98,5	564,9 ± 1004,5
<b>I</b>	47 (18,1 %)	600,1 ± 94,7	458,6 ± 884,2
<b>II</b>	22 (8,5 %)	542,0 ± 75,8	405,0 ± 656,9
<b>III</b>	7 (2,7 %)	425,2 ± 69,9	320,6 ± 493,9
<b>Gesamt</b>	259 (100 %)	729,4 ± 144,6	320,6 ± 1004,5

<b>Grad X</b>	<b>Grad Y</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>
<b>0</b> 183 (70,7 %)	<b>I</b> 47 (18,1 %)	< 0,001	155,8 – 239,1
	<b>II</b> 22 (8,5 %)	< 0,001	198,2 – 312,9
	<b>III</b> 7 (2,7 %)	< 0,001	274,4 – 470,2
<b>I</b>	<b>II</b>	0,116	-7,5 – 123,7
	<b>III</b>	< 0,001	71,9 – 277,8
<b>II</b>	<b>III</b>	0,032	6,5 – 227,0

Tabelle 3: **Durchschnittliche T1<sub>Gd</sub>-Zeiten ± Standardabweichung (Stabw) einschließlich des Gesamtmessbereiches und der Unterschiede in den T1<sub>Gd</sub>-Werten in verschiedenen Graden der Knorpeldegeneration (gemäß dem modifizierten Mankin-Score).** Hierbei zeigte sich eine signifikante Verminderung der T1<sub>Gd</sub>-Zeiten mit zunehmender Knorpeldegeneration.

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

Das Boxplot-Diagramm veranschaulicht einen relativen Abfall der  $T1_{Gd}$ -Messzeiten mit steigendem histologischen Grad der Knorpelschädigung. Ferner können dem Diagramm  $T1_{Gd}$  Minimum, unteres Quartil,  $T1_{Gd}$  Median, oberes Quartil,  $T1_{Gd}$  Maximum und ein Wert als Ausreißer entnommen werden (s. Grafik 2).



Grafik 2: **Korrelation des dGEMRIC-Index versus Grad der Knorpeldegeneration (gemäß dem modifizierten Mankin-Score)**. Das Boxplot-Diagramm veranschaulicht  $T1_{Gd}$  Minimum, unteres Quartil,  $T1_{Gd}$  Median, oberes Quartil und  $T1_{Gd}$  Maximum. Zudem fällt ein Ausreißer auf. Es zeigt sich ein signifikanter Abfall der  $T1_{Gd}$ -Messzeiten mit steigendem histologischem Grad der Knorpelschädigung (gemäß dem modifizierten Mankin-Score) in einer  $T1_{Gd}$ -Messspanbreite von  $797,5 \pm 98,5$  ms (Grad 0) bis  $425,2 \pm 69,9$  ms (Grad III).

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

Bei der Betrachtung der Toluidinblau-Färbung als Maß für den Glykosaminoglykanen (GAG)-Gehalt zeigten sich vergleichbare Resultate mit reduzierten  $T_{1Gd}$ -Messzeiten in Knorpelregionen mit einer deutlich schwächer ausgeprägten Toluidinblau-Anfärbung als Zeichen einer Knorpelschädigung und einem damit verbundenen Verlust an GAG: Hierbei konnte eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen  $T_{1Gd}$ -Werte mit niedrigeren Graden an Toluidin-Anfärbung ( $p$ -Werte  $< 0,001$ ) in einem durchschnittlichen  $T_{1Gd}$  Messbereich von  $817,5 \pm 91,7$  ms (Grad 0) bis  $502,2 \pm 75,5$  ms (Grad 3) beobachtet werden (s. Tabelle 4). Zudem demonstrierte der Bonferroni-Korrektur-Test statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen. Die durchschnittlichen  $T_{1Gd}$ -Zeiten, Standardabweichungen, Messspannbreiten und Unterschiede der  $T_{1Gd}$ -Werte in den einzelnen Graden der Toluidin-Färbung einschließlich der  $p$ -Werte und der Konfidenzintervalle sind in der Tabelle 4 aufgelistet.

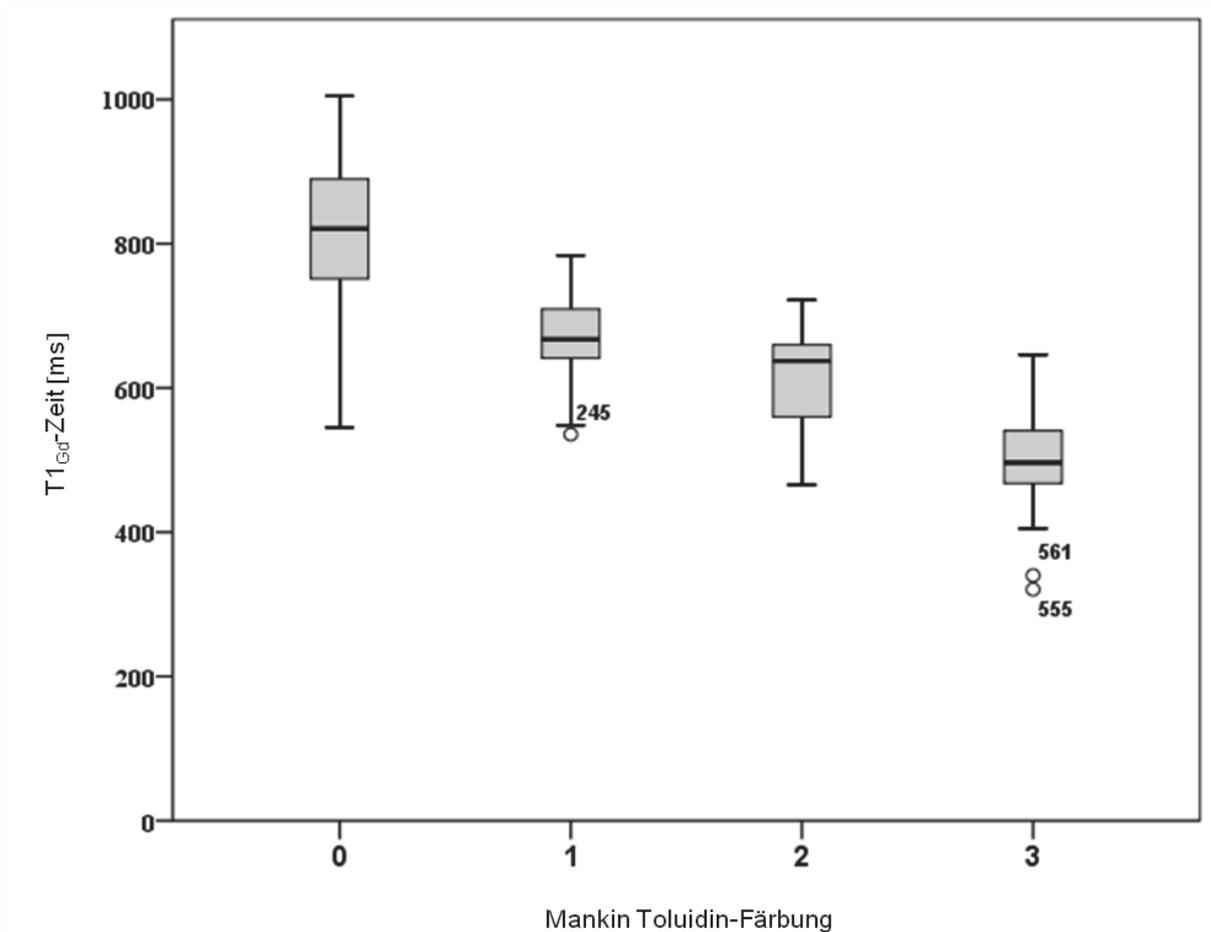
<b>Mankin Toluidin- Färbung</b>	<b>Mittelwert</b> $T1_{Gd} \pm \text{Stabw [ms]}$	<b>Messbereich</b> $T1_{Gd} [\text{ms}]$
<b>0</b>	817,7 ± 91,7	545,6 ± 1004,5
<b>1</b>	669,4 ± 60,5	535,5 ± 783,8
<b>2</b>	611,3 ± 70,8	465,7 ± 721,9
<b>3</b>	505,2 ± 75,5	320,6 ± 646,1
<b>Gesamt</b>	729,4 ± 144,6	320,6 ± 1004,5

<b>Grad X</b>	<b>Grad Y</b>	<b>p-Wert</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>
<b>0</b>	<b>I</b>	< 0,001	106,1 – 190,5
	<b>II</b>	< 0,001	162,6 – 250,2
	<b>III</b>	< 0,001	271,2 – 353,7
<b>I</b>	<b>II</b>	0,034	2,8 – 113,4
	<b>III</b>	< 0,001	110,8 – 217,4
<b>II</b>	<b>III</b>	< 0,001	51,5 – 160,6

Tabelle 4: **Durchschnittliche  $T1_{Gd}$ -Zeiten ± Standardabweichung (Stabw) einschließlich der gesamte  $T1_{Gd}$ -Messbereich und Unterschiede in den  $T1_{Gd}$ -Werten in verschiedenen histologischen Graden der Knorpelschädigung.** Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der  $T1_{Gd}$ -Zeiten mit einer verminderten Intensität der Toluidinblau-Anfärbung als Hinweis auf eine Knorpelschädigung. Zudem sind die  $T1_{Gd}$ -Werte mit einem vermehrten GAG-Verlust signifikant verringert.

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

Das Boxplot-Diagramm veranschaulicht eine Verminderung der  $T1_{Gd}$ -Werte mit einer Abnahme der Toluidin-Anfärbung (verminderte Intensität der Toluidinblau-Färbung). Zudem stellt das Diagramm  $T1_{Gd}$  Minimum, unteres Quartil,  $T1_{Gd}$  Median, oberes Quartil,  $T1_{Gd}$  Maximum, sowie einzelne Ausreißer dar (s. Grafik 3).



**Grafik 3: Korrelation des dGEMRIC-Index versus Mankin Toluidin-Färbung:** Das Boxplot-Diagramm mit  $T1_{Gd}$  Minimum, unteres Quartil,  $T1_{Gd}$  Median, oberes Quartil und  $T1_{Gd}$  Maximum veranschaulicht einen relativen Abfall der  $T1_{Gd}$ -Zeiten mit steigendem Grad der Knorpeldegeneration (verminderte Intensität der Toluidin-Färbung). Zudem lassen sich drei Ausreißer erkennen.

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte eine signifikante Korrelation zwischen morphologischer *Double Echo Steady State* (DESS)-Sequenz und histologischem Ergebnis einschließlich Mankin-Score gesamt, Toluidin-Färbung und modifizierter Mankin-Klassifikation: Die Korrelation zwischen der morphologischen MRT-Sequenz (DESS) und der histopathologischen Knorpelbeurteilung ergab sich ebenfalls als statistisch signifikant (p-Wert < 0,001), jedoch lediglich moderat (Spannbreite der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Werten (r-Werte) von 0,411 bis 0,525) im Vergleich zu der starken Korrelation zwischen der biochemisch sensitiven MRT-Bildgebung und der Histologie (Spannbreite der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Werten (r-Werte) von -0,658 bis 0,811; p-Werte < 0,001) (s. Tabelle 5).

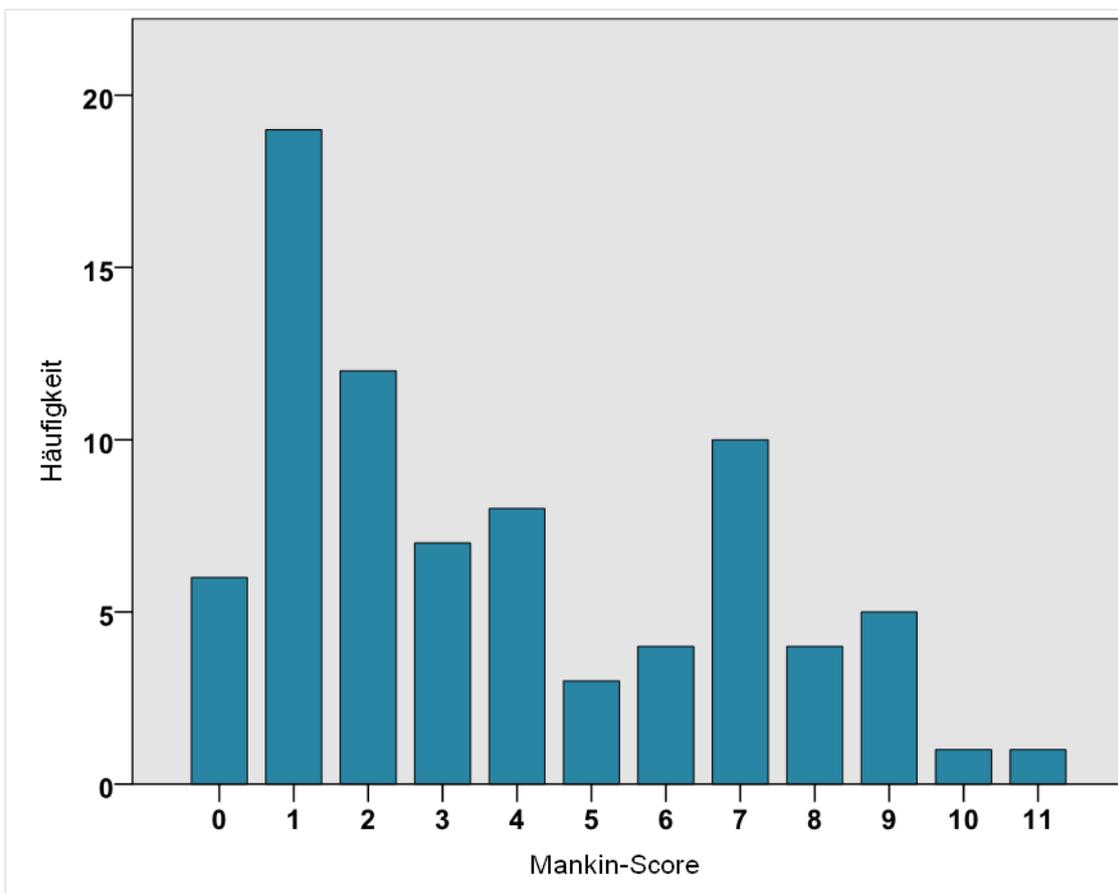
		DESS	T1 <sup>Gd</sup> -Mittelwert	Mankin modifiziert	Mankin gesamt	Mankin Toluidin-Färbung
<b>DESS</b>	Spearman-Korrelation	1	- 0,340	0,525	0,524	0,411
	p-Wert	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>T1<sup>Gd</sup>-Mittelwert</b>	Spearman-Korrelation	- 0,340	1	- 0,716	- 0,658	- 0,802
	p-Wert	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Mankin modifiziert</b>	Spearman-Korrelation	0,525	- 0,716	1	0,811	0,805
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001
<b>Mankin Total</b>	Spearman-Korrelation	0,524	- 0,658	0,811	1	0,790
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001
<b>Mankin Toluidin-Färbung</b>	Spearman-Korrelation	0,411	- 0,802	0,805	0,790	1
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

**Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse unter Anwendung der Spearman's Rho Korrelationsanalyse.** Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen MRT und Histologie einschließlich Mankin-Score gesamt, Toluidin-Färbung und modifizierter Graduierung nach Mankin *et al.* Die Korrelation zwischen der morphologischen DESS-Sequenz und der Histologie stellte sich ebenfalls als statisch signifikant (r-Werte zwischen 0,411 und 0,525; p-Wert < 0,001), aber lediglich moderat im Vergleich zu der starken Korrelation zwischen dGEMRIC und Histologie (r-Werte zwischen -0,658 und 0,811; p-Wert < 0,001).

Aus Zilkens, Kurzidem et al. [150]

#### 4.4 Korrelation zwischen OCT und histologischen Befunden

Insgesamt konnten 80 OCT-Aufnahmen den entsprechenden histologischen Schnittpräparaten zugeordnet werden. Die histologischen Präparate wurden anhand der Klassifikation nach Mankin *et al.* [152] eingeteilt. Das Säulendiagramm veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Grade der Knorpeldegeneration gemäß der Mankin-Klassifikation: Demnach konnten sechs (7,5 %) OCT-Aufnahmen einen Mankin-Score von 0 zugeordnet werden; 19 OCT-Aufnahmen (23,75 %) einen von 1; zwölf OCT-Aufnahmen (15 %) einen von 2; sieben OCT-Aufnahmen (8,75 %) einen von 3; acht OCT-Aufnahmen (10 %) einen von 4; drei OCT-Aufnahmen (3,75 %) einen von 5; vier OCT-Aufnahmen (5 %) einen von 6; zehn OCT-Aufnahmen (12,5 %) einen von 7; vier OCT-Aufnahmen (5 %) einen von 8; fünf OCT-Aufnahmen (6,25 %) einen von 9 und jeweils eine OCT-Aufnahme (1,25 %) einen Mankin-Score von 10 und 11 zugeordnet werden.



Grafik 4: **Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunktzahl gemäß der histologischen Klassifikation nach Mankin et al.** Die Grafik stellt die Häufigkeitsverteilung der Gesamtpunktzahl der Knorpeldegeneration in den histologischen Schnittpräparaten gemäß dem Mankin-Score dar.

Aus Pilge, Kurzidem et al. [154]

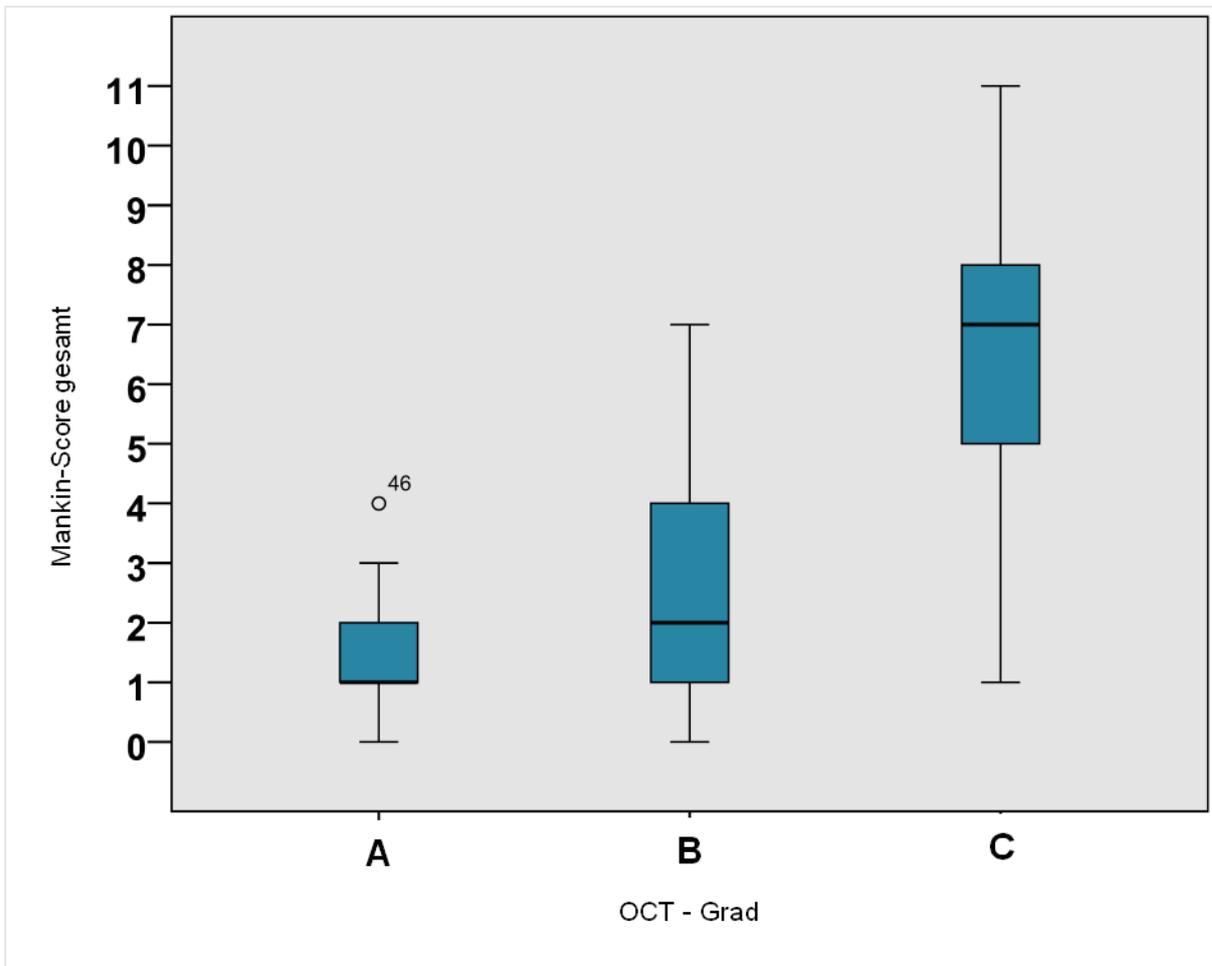
Unter Anwendung des etablierten Protokolls nach Bear *et al.* (160) wurden 18 (23 %) OCT-Bilder als Grad A, 32 (40 %) OCT-Aufnahmen als Grad B und 30 (37 %) OCT-Scans als Grad C eingestuft.

Die Spearman's Rho Korrelationsanalyse zeigte sowohl eine Korrelation der OCT-Grade mit dem Mankin-Score gesamt (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,742; p-Wert < 0,001) als auch der OCT-Grade mit dem Mankin-Score für Struktur (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,656; p-Wert < 0,001) (Tabelle 6).

<b>Mankin gesamt</b>	Spearman-Korrelation	<b>1</b>	0,830	0,742
	p-Wert	-	< 0,001	< 0,001
<b>Mankin für Struktur</b>	Spearman-Korrelation	0,830	<b>1</b>	0,656
	p-Wert	< 0,001	-	< 0,001
<b>OCT</b>	Spearman-Korrelation	0,742	0,656	<b>1</b>
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	-

**Tabelle 6: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse unter Anwendung der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.** Unter Hinzunahme der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman erfolgte sowohl der Nachweis einer Korrelation der OCT-Grade mit dem Mankin-Score gesamt (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,742; p-Wert < 0,001) als auch der OCT-Grade mit dem Mankin-Score für Struktur (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,656; p-Wert < 0,001).

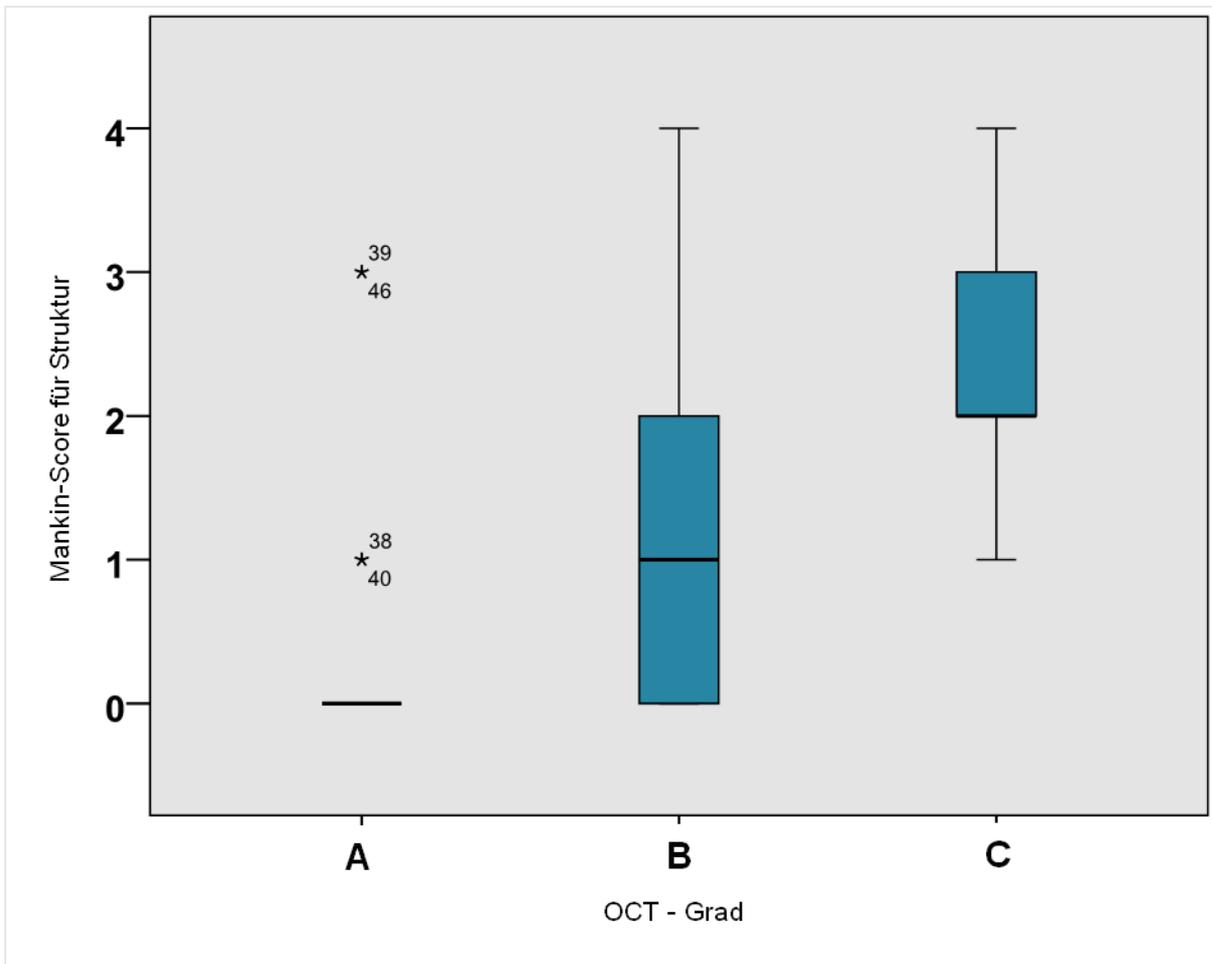
Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Mankin-Scores verschiedener Grade der Knorpelschädigung (Grafik 5 und Grafik 6).



Grafik 5: **Signifikante Korrelation zwischen dem Mankin-Score gesamt und den OCT-Graden.**

Die Grafik veranschaulicht eine signifikant positive Korrelation des Mankin-Scores gesamt mit den OCT-Graden: Mit einem steigenden Mankin-Score gesamt nimmt ebenfalls die OCT-Graduierung zu.

Aus Pilge, Kurzidem et al. [154]



Grafik 6: **Signifikante Korrelation zwischen dem Mankin-Score für Struktur und den OCT-**

**Graden:** Die Grafik veranschaulicht eine signifikant positive Korrelation des Mankin-Scores für Struktur und den OCT-Graden: Mit einem steigenden Mankin-Score für Struktur nimmt ebenfalls die OCT-Graduierung zu. Ferner zeigen sich vier Ausreißer.

Aus Pilge, Kurzidem et al. [154]

Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC) für die Intra-Beobachter-Übereinstimmung war 0,930 (p-Wert < 0,001). Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC) für die Inter-Beobachter-Übereinstimmung betrug 0,933 (p-Wert < 0,001). Somit zeigte sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit.

Schlussfolgernd weist sowohl die hohe Korrelation zwischen den einzelnen Gruppen als auch die hohe Intra- und Inter-Beobachter-Reproduzierbarkeit darauf hin, dass die OCT eine potentielle Methode zur Diagnostik beginnender Knorpelschäden sein könnte.

## 5 Diskussion

### 5.1 Allgemein

Die Koxarthrose ist eine progressive degenerative Hüftgelenkerkrankung und eine Hauptursache für Schmerzen und Invalidität im Erwachsenenalter [6]. Die kausale Therapie der Arthrose ist der Gelenkersatz. Medikamentös lassen sich lediglich die Schmerzen behandeln [47].

Wenn Knorpelschäden früh und zu einem potentiell reversiblen Stadium erkannt werden könnten [30], dann könnte eine frühzeitige Therapie das Fortschreiten der Arthrose zumindest verlangsamen. Bislang im praktischen Klinikalltag etablierte bildgebende Verfahren wie das konventionelle Röntgen und die Kernspintomographie (MRT) sind Goldstandard in der Diagnostik von Knorpelschäden, erkennen aber erst späte Arthrotestadien [69].

Eine histologische Beurteilung beginnender struktureller und kompositioneller Knorpeldegeneration könnte die diagnostische Lücke schließen. Allerdings ist die Durchführung im praktischen Klinikalltag problematisch, zumal eine invasive Entfernung von Knorpelgewebe selbst knorpelschädigend wirkt.

Daher sind biochemisch sensitive MRT-Verfahren wie die *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage* (dGEMRIC)-Methode, die ebenfalls wie das T1 *rho* die Glykosaminoglykanen (GAG)-Konzentration im artikulären Knorpel misst und das T2/T2\*-*Mapping*, welches die Kollagenstruktur im artikulären Knorpel beurteilt [30, 155], erfolgsversprechend in der Diagnostik präarthrotischer Knorpelveränderungen. Unter deren Zuhilfenahme kann ein Verständnis der zugrunde liegenden Erkrankung erfolgen und die Anwendung, Entwicklung und Verlaufskontrollen von Therapiemaßnahmen überwacht werden. Neuere Techniken wie die <sup>23</sup>Na-Bildgebung, bei welcher der Natriumgehalt im Knorpel mit der Proteoglykan (PG)-Konzentration korreliert, und das gag-CEST sind vielsprechend in der Entwicklung [103].

Neben den biochemisch sensitiven MRT-Verfahren ist die optische Kohärenztomographie (OCT), die ursprünglich zur Untersuchung des Augenhintergrundes entwickelt wurde, ein weiteres Verfahren, welches in Zukunft möglicherweise bei der intravitralen Beurteilung der Knorpelqualität eingesetzt werden könnte: Zum Beispiel könnte ein OCT auf einer

Arthroskopie-Kamera aufgebracht Aufschluss über die Knorpelbeschaffenheit geben und somit den Arzt bei der Entscheidungsfindung für verschiedene Therapieoptionen unterstützen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung der Reliabilität der Gradientenecho (GRE)-basierten dreidimensionalen (3D) dGEMRIC-Methode bei der Untersuchung von humanen Hüftgelenkknorpeln. Zusätzlich wurde das Verfahren der OCT als eine ergänzende Methode zur Detektion verschiedener histologischer Grade von Knorpelschäden validiert.

## **5.2 Bisherige Untersuchungen der dGEMRIC-Methode am Hüftgelenk**

Insbesondere die *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage* (dGEMRIC)-Methode stellt ein etabliertes, im praktischen Klinikalltag jedoch noch nicht weit verbreitetes biochemisch sensitives MRT-Verfahren zur Beurteilung der Knorpelqualität anhand der Glykosaminoglykanen (GAG)-Konzentration dar [105-107]. Die Methode basiert auf dem Verlust an GAG, der indirekt über den dGEMRIC-Index als  $T1_{Gd}$ -Relaxationszeit [ms] nach Kontrastmittelgabe ermittelt wird [106] und als ein erster Hinweis einer präarthrotischen Knorpelschädigung zu werten ist [26, 27]. In einer Vielzahl von *in vitro*- und *in vivo*-Studien erfolgte die Validierung der dGEMRIC-Methode gegenüber verschiedenen Standardverfahren [105, 107, 112, 113].

Die Arbeitsgruppe um Burstein *et al.* [106] demonstrierte erstmals die Reproduzierbarkeit und Anwendung der dGEMRIC-Methode am Hüftgelenk für klinische Studien. Hierbei setzt eine effektive Kontrastmittelaufnahme in den Knorpel Bewegung wie Spaziergehen direkt nach intravenöser Verabreichung einer Doppeldosis Kontrastmittel voraus. Die MRT-Untersuchung am Hüftgelenk sollte 30 bis 90 Minuten nach Kontrastmittelzufuhr erfolgen. In einer Studie von Tiderius und Mitarbeiter [118] konnte eine schnellere Kontrastmittelanreicherung bei Patienten mit Knorpelschäden als bei asymptomatischen Probanden beobachtet werden. Technische Einzelheiten wie die Kontrastmittelabsorption unter verschiedenen Blutkonzentrationen und abweichende Kontrastmittel-Relaxivität sind derzeitiger Bestandteil von Studien [106, 114-118].

Wie beschrieben handelt es sich bei der Koxarthrose um eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese [3, 11]. Hierbei stellen die Hüftdysplasie und das femoroazetabuläre

Impingement (FAI) unter anderem prädisponierende Risikofaktoren dar [15, 16]. Bereits mehrere Studien untersuchten die dGEMRIC-Methode an Dysplasie- und Impingement-Patienten: So demonstrierte die Dysplasie-Studie von Kim *et al.* [110] eine positive Korrelation des dGEMRIC-Index mit steigendem Schweregrad der Dysplasie, in der niedrigere T1<sub>Gd</sub>-Werte bei einem höheren Dysplasiegrad gemessen werden konnten. Zudem konnte in derselben Arbeit die dGEMRIC-Technik als eine sensitive Messmethode zur Erfassung präarthrotischer Knorpelschäden belegt werden. Ähnliche Befunde wie diese beschrieben Bittersohl und Mitarbeiter an Impingement-Patienten [98]. Darüber hinaus führten Kim *et al.* [51] eine prospektive Studie an Dysplasie-Patienten durch, die mit einer periazetabulären Beckenosteotomie (PAO) behandelt wurden. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass die PAO als eine sinnvolle Operation zur Verminderung der Schmerzen und einer Besserung der Bewegungseinschränkung geeignet ist. Zudem konnte das Potenzial der dGEMRIC-Methode zur präoperativen Detektion von Therapieversagern nachgewiesen werden. Ergänzend konnte in einer anderen Studie an Patienten nach PAO ein postoperativer Anstieg präoperativ erniedrigter dGEMRIC-Werte beobachtet werden [156]. Dies könnte als Hinweis für reversible Knorpelschäden in bestimmten Frühstadien der Arthrose verstanden werden, sodass die Umstellungsosteotomie als eine krankheitsmodifizierende Behandlung angesehen werden könnte. Darüber hinaus stellten Jessel und Mitarbeiter [124] fest, dass Alter, Schweregrad der Dysplasie und Labrumruptur als Risikofaktoren einer signifikanten Koxarthrose gelten und dass die dGEMRIC-Methode - in Übereinstimmung mit Vorgängerarbeiten - als geeignetes Verfahren zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Arthroserisiko geeignet ist. Demnach könnte eine gelenkerhaltende Operation zu einer Verbesserung der Prognose der Betroffenen beitragen. Ähnliches konnte ebenfalls bei Impingement-Patienten beobachtet werden, die durch die Behandlung beginnender Knorpeldegenerationen mittels Osteotomien, osteo- und/ oder chondroplastische Operationen profitieren könnten [126, 127]. Konsekutiv sollte die Zahl an Hüft-Totalendoprothesen (TEP)-Operationen in Zukunft rückläufig sein. In einer anderen Arbeit demonstrierten Jessel *et al.* [128], dass der dGEMRIC-Index als Maß für den Schweregrad der vorbestehenden Knorpeldegeneration beim FAI angewandt werden kann. Dennoch zeigten sich hier weniger konsistente Ergebnisse als in der Gruppe der Dysplasie-Patienten. Letztgenanntes könnte auf die komplexere anatomische Fehlstellung beim FAI zurückzuführen sein.

Schlussfolgernd können verschiedene gelenkerhaltende Operationsmethoden [52] und die Arthroskopie dazu beitragen, das Fortschreiten der Koxarthrose zu verhindern oder zu

verzögern. Hierbei hängt der Therapieerfolg vom Schweregrad der vorliegenden Knorpeldegeneration ab und ist umso besser, je früher die Behandlung einer präarthrotischen Knorpelveränderung erfolgt [53, 119, 120]. Insbesondere die dGEMRIC-Methode stellt ein etabliertes, im praktischen Klinikalltag jedoch noch nicht weit verbreitetes biochemisch sensitives MRT-Verfahren zur Diagnostik präarthrotischer Knorpelveränderungen dar.

In der vorliegenden *in vitro* Studie erfolgte erstmals die Untersuchung der Reliabilität der dreidimensionalen (3D) Gradientenecho (GRE)-basierten dGEMRIC-Methode mit der „Histologie“ als Goldstandard anhand einer Vielzahl von Schnittpräparaten vom humanen Hüftgelenkknorpel unterschiedlicher Grade der Knorpeldegeneration. Verglichen mit dem Standard dGEMRIC-Verfahren wurde die dGEMRIC-Technik unter Anwendung von GRE-Sequenzen anstelle der Standard Spinecho (SE)-Sequenzen verbessert. Die neuen Sequenzen gehen mit einer hohen Bildauflösung, kurzen Akquisitionszeiten und der Möglichkeit der Erstellung einer 3D biochemisch sensitiven Knorpeldarstellung radial um die gesamte Hüftgelenksphärität einher. In Vorgängerarbeiten stellten sich die GRE-Sequenzen bereits als durchführbar [146, 157] und vergleichbar mit den Standard SE-Sequenzen heraus [108, 144]. Eine Validierungsstudie fand nicht statt.

### **5.3 3D GRE-basierte dGEMRIC-Methode und Histologie**

In Anbetracht der steigenden Nachfrage nach alltagstauglichen, nicht-invasiven oder minimal-invasiven bildgebenden Verfahren, die in der Lage sind, Knorpelschäden im Anfangsstadium zu diagnostizieren, ist es von Bedeutung, das Potenzial dieser neuen Methoden zur genauen Einstufung des Schweregrades der Knorpelschädigung zu überprüfen. Hierbei hat insbesondere das Interesse an der dGEMRIC-Methode innerhalb der letzten Jahre zugenommen. Zudem wurde das Verfahren bereits validiert und in mehreren *in vitro* und *in vivo* Studien zur Beurteilung der Knorpelqualität angewandt [105, 107, 112, 113].

Demnach erfolgte in Phantomstudien die Validierung und *in vivo* Anwendung einer schnelleren  $T1_{Gd}$  Messung im Rahmen der  $T1_{Gd}$ -Mapping Methode mit einer *Dual-Flip*-Winkel (FA) Gradientenecho (GRE)-Sequenz anstelle der klassischen *Inversion Recovery* (IR)-Sequenzen, die zugleich eine dreidimensionale (3D) räumliche Darstellung radial um das Hüftgelenk ermöglicht [108]. Ferner konnte die Methode in einer Reproduzierbarkeitsstudie mit 15 asymptomatischen Probanden anhand der Beurteilung von Hüftgelenkknorpel validiert

werden [146]. Darüber hinaus erfolgte unter Anwendung eines 1,5 Tesla (T) MRT-Gerätes der Nachweis der zonalen Verteilung von 3D  $T_{1Gd}$ -Werten beim Hüftgelenkknorpel asymptomatischer, erwachsener Freiwilliger [158]: Hierbei zeigte sich anhand der radiären Schnittführung eine Erhöhung der  $T_{1Gd}$ -Zeiten im anterosuperioren Bereich, entsprechend einem vermehrten GAG-Gehalt in der Hauptbelastungszone des Knorpelgewebes. Zudem demonstrierte eine andere Arbeit von Bittersohl *et al.* [159] bei 26 symptomatischen FAI-Patienten im Vergleich mit zehn asymptomatischen Freiwilligen als Kontrollgruppe eine Tendenz zu niedrigeren  $T_{1Gd}$ -Durchschnittswerten im gesamten Gelenk der FAI-Betroffenen. Des Weiteren zeigte sich ein einzigartiges zonales Schädigungsmuster, das für beide Untergruppen des FAI, das Cam- und Pincer-Impingement, charakteristisch ist. Ein ähnliches Schädigungsmuster mit einer isolierten Knorpelschädigung antero-superior zeigte sich bei Cam-FAI-Patienten, wogegen bei Pincer-FAI-Betroffenen eine globale Knorpeldegeneration beschrieben wurde [160]. Ferner untersuchten Domayer und Mitarbeiter [161] unter Hinzunahme der 3D dGEMRIC-Technik das Muster der Knorpelschädigung bei Hüftgelenkdysplasie-Patienten mit demjenigen von FAI-Betroffenen. In einer anderen Arbeit wurde das Potential der dGEMRIC-Methode zur frühen Diagnostik von Knorpeldegenerationen bei asymptomatischen Hüftgelenken mit Cam-Deformität im Vergleich zu morphologisch normalen Hüften demonstriert [162]. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der  $T_{1Gd}$ -Werte und dem Vorhandensein eines positiven Impingementzeichens. Darüber hinaus wurde eine inverse Korrelation der  $T_{1Gd}$ -Zeiten mit dem Ausmaß der Cam-Deformität festgestellt.

Allerdings gibt es bislang nur wenige Validierungsstudien, welche die 2D SE dGEMRIC-Sequenz mit der Histologie als Goldstandard untersuchen: So waren die MRT-Aufnahmen von Trypsin- und Interleukin-1 degradierten Knorpelproben aus einem Rinder-Kniegelenk vergleichbar mit histologischen Präparaten aus denselben Proben [112]. Darüber hinaus postulierte die Arbeitsgruppe um Bashir *et al.* an sieben Kniegelenken mit Gonarthrose, dass *in vivo* angefertigte präoperative MRT-Bilder vergleichbar mit den übereinstimmenden *in vitro* MRT-Aufnahmen waren [105]. Hierbei zeigte sich eine gute Korrelation zwischen der mit den  $T_{1Gd}$ -Karten bestimmten GAG-Verteilung und den histologischen Schnittpräparaten. In einer anderen Arbeit beobachteten Trattinig *et al.* [163] an acht osteochondralen Proben, welche drei Patienten im Rahmen einer totalen Kniegelenkendoprothetik entnommen wurden, einen Zusammenhang zwischen verminderten  $T_{1Gd}$ -Zeiten und einem histologisch nachgewiesenen Proteoglykan-Verlust. Dennoch haben bislang nur wenige Studien die

dGEMRIC-Methode mit der Histologie als Goldstandard im Vergleich untersucht: So konnte in einer Arbeit an zwölf Kniegelenken von Ziegen das Potenzial der dGEMRIC-Methode bei der Beurteilung von Reparaturknorpel nach Mikrofrakturierung nachgewiesen werden. Hierbei zeigten sich im nativen Knorpelgewebe und im Regeneratknorpel signifikante Zusammenhänge zwischen den dGEMRIC Befunden, die an einem 3T MRT-Gerät erhoben wurden, und der GAG-Konzentration [164]. Zudem schlussfolgerte die Arbeitsgruppe um Juras *et al.* [165] in einer weiteren Studie mit Proben, die intraoperativ einer Kniegelenk-TEP entstammten, eine gute Korrelation zwischen der dGEMRIC-Methode und den biomechanischen Knorpel Eigenschaften. Auch hier wurden histologische Gewebeschnitte als Goldstandard angewandt.

Doch nach bestem Wissen wurde die GRE-basierte 3D dGEMRIC-Sequenz bislang noch nicht histologisch validiert. Deshalb erfolgte in der vorliegenden *in vitro* Studie an 21 intraoperativ im Rahmen einer Hüft-TEP-Operation resezierten Femurköpfen der schnittweise Vergleich der morphologischen und dGEMRIC Befunde mit den histologischen Daten. Hierbei wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem  $T1_{Gd}$ -Mapping und der histologischen Graduierung in allen Kategorien, einschließlich dem Mankin-Score gesamt ( $r = -0,658$ ;  $p$ -Wert  $\leq 0,001$ ), der Toluidinblau-Färbung ( $r = -0,802$ ;  $p$ -Wert  $< 0,001$ ) und dem modifizierten Mankin-Score ( $r = -0,716$ ;  $p$ -Wert  $< 0,001$ ) beobachtet.

Die Korrelation zwischen der morphologischen *Double Echo Steady State* (DESS)-Sequenz und den histologischen Parametern zeigte sich ebenfalls als signifikant, jedoch lediglich moderat im Vergleich zu einer starken Korrelation ( $r$ -Werte von  $-0,411$  bis  $0,525$ ;  $p$ -Werte  $< 0,001$ ) zwischen den dGEMRIC Daten und den histologischen Befunden. Schlussfolgernd kann dies als ein starker Indikator für die Reliabilität der dGEMRIC-Methode angesehen werden.

Die vorliegende *in vitro* Studie hat Limitierungen: Beispielsweise wurden die Hüftkopfproben in Kontrastmittel eingelegt und die  $T1_{Gd}$ -Zeiten 40 Minuten nach vollständiger Kontrastmittelverteilung gemessen. Hierzu berichteten Salo *et al.* [166], dass es mindestens vier Stunden nach Kontrastmittelzugabe dauert, bis eine Plateauphase („*steady state*“) erreicht werde. Dagegen fand bei der Arbeitsgruppe um Tiderius und Mitarbeiter [118] eine Messung der  $T1_{Gd}$ -Werte 30 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion statt, sodass sich eine raschere Penetration des Kontrastmittels in den Knorpel als in unserer Studie zeigte. Zudem waren die  $T1_{Gd}$ -Zeiten in der Patientengruppe niedriger als bei den Probanden. Da aus

Vorläuferstudien bekannt war, dass die Infiltration von Gadolinium in den Knorpel hinein sowohl von der Art der Kontrastmittelverabreichung als auch von der Kontrastmittelauswahl beeinflusst wird und unter *in vitro* und *in vivo* Bedingungen voneinander abweicht, wurde in der vorliegenden Arbeit zunächst ein klinischer Vorversuch an fünf Hüftkopfproben durchgeführt: Dieser umfasste eine Reihe von  $T1_{Gd}$ -Messungen in den oberflächlichen und tiefen Knorpelzonen sowohl vor als auch 40, 80, 120, 160, 200 und 240 Minuten nach Gadolinium-Zufuhr. Hierbei stellte sich heraus, dass sich die  $T1_{Gd}$ -Zeiten nach 40 Minuten nicht mehr weiter verringerten (s. Grafik 1). Dementsprechend erfolgten im Hauptversuch der Studie die  $T1_{Gd}$ -Messungen 40 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Dennoch impliziert die beschriebene Diskrepanz der ermittelten Zeiten zwischen den einzelnen Studien die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen der Kinetik gadoliniumhaltiger Kontrastmittel im Knorpel.

Die Besonderheit der vorliegenden *in vitro* Studie liegt in der hohen und isotropen Auflösung der 3D dGEMRIC-Bildgebung, die ermöglicht, die MRT-Aufnahmen und die histologischen Präparate direkt Schnitt für Schnitt zu vergleichen. Zudem erleichterten die verwendeten Ethipins® eine Rekonstruktion der MRT-Schichtaufnahmen aus dem 3D-Datensatz in beliebiger Ebene. Konsekutiv stand eine ausreichend große Datenmenge für statistische Zwecke, wie Korrelations- und Validierungsanalysen, zur Verfügung.

Eine weitere Limitierung in der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass die Ethipins® als Knochenfixierstifte nur eine relativ grobe Identifikation der MRT-Aufnahmen und der entsprechenden histologischen Schnitte ermöglichen. Daher ist es denkbar, dass geringe Abweichungen zwischen den einzelnen MRT-Regionen und den korrespondierenden histologischen Bereichen vorhanden sein könnten. Diese könnten entweder auf ein Missverhältnis in der Ebenen-Orientierung oder einen Unterschied der Bildauflösung zurückzuführen sein. So liegt die Schichtdicke der einzelnen MRT-Scans bei etwa 0,4 mm, wogegen die histologischen Schnittpräparate bis auf eine Querschnittsdicke von 50  $\mu\text{m}$  heruntergeschliffen wurden. Des Weiteren könnten Knorpeldegenerationen unterschätzt worden sein, sodass die  $T1_{Gd}$ -Messzeiten in vordefinierten *Regions of Interest* (ROIs) gemittelt wurden. Durch Hinzunahme eines flexiblen Korrelationssystems, das zahlreiche individuelle Knorpelregionen mit verschiedenen, histologisch gesicherten Graden der

Knorpelschädigung definiert, anstelle eines starren Gittersystems oder durch die Bildung mehrerer Unter-Regionen pro Schnitt, hätte dieses Problem minimiert werden können.

Darüber hinaus spielen die Akquisitionszeiten in der vorliegenden Arbeit eine untergeordnete Rolle, zumal es sich um eine *in vitro* Studie handelt: Daher ist es möglich, dass Resultate unter *in vivo* durchgeführten Arbeiten mit einer schlechteren Bildauflösung mehr oder weniger von unseren Ergebnissen abweichen können. Demnach sollte es die Aufgabe zukünftiger Arbeiten sein, die Präzision der GRE-basierten 3D dGEMRIC-Sequenz unter einer im praktischen Klinikalltag durchführbaren Akquisitionszeit und Bildauflösung weitergehend zu erforschen.

Zusammenfassend erfolgte in der vorliegenden *in vitro* Studie die Untersuchung der Reliabilität der GRE-basierten 3D dGEMRIC-Methode für die Beurteilung von humanem Hüftgelenkknorpel verschiedener Degenerationsgrade. Hierbei konnte eine hohe und statistisch signifikante Korrelation mit der Histologie als Goldstandard nachgewiesen werden. Angesichts der Vorteile der GRE-basierten 3D dGEMRIC-Methode, die mit einer hohen Bildauflösung und dem Potenzial einer 3D-biochemisch sensitiven Bildgebung einhergeht, kann die GRE-basierte 3D dGEMRIC-Sequenz als ein weiterer Meilenstein auf dem Gebiet der sich rasch weiterentwickelnden biochemisch sensitiven Knorpelbildung angesehen werden.

## **5.4 OCT und Histologie**

Ergänzend zur Validierung der 3D dGEMRIC-Methode wurde in der vorliegenden *in vitro* Studie ebenfalls das Potenzial der optischen Kohärenztomographie (OCT) als ein alternatives Verfahren zur Beurteilung der Knorpelqualität am humanen Hüftgelenkknorpel mit der Histologie als Goldstandard validiert. Hierzu erfolgte der Nachweis einer Korrelation zwischen den Befunden aus der OCT und der Histologie. Darüber hinaus wurden signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen OCT-Graden der Knorpeldegeneration beobachtet. Ferner wurde die Reliabilität der vorliegenden Studienergebnisse durch eine hohe Intra- und Inter-Reader-Übereinstimmung (ICC-Wert > 0,930; p-Wert < 0,001) bestätigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ähneln denen vorheriger Studien, die bereits vielversprechende Erkenntnisse bei der Detektion gering ausgeprägter degenerativer Knorpelveränderungen mittels der OCT darlegten [130, 134-136, 138, 140, 167, 168]. So

demonstrierte die Arbeitsgruppe um Chu und Mitarbeiter [140] eine vorhandene Korrelation zwischen der OCT, der Arthroskopie und der hoch sensitiven T2-*Mapping* Methode an der Beurteilung von Gelenkknorpelgewebe. Vergleichbar mit den Befunden der vorliegenden Studie erfolgte wiederum in einer anderen Arbeit der Nachweis einer Korrelation zwischen der OCT und der histologischen Knorpelauswertung (Kappa-Wert: 0,80) [137]. Hierbei stammte das Probenkollektiv aus 45 Knorpelstanzen, die aus neun humanen, arthrotischen Tibiaplateaus gewonnen wurden. Darüber hinaus beschrieben Bear und Mitarbeiter [134] in einer *in vitro* Studie mit Knorpelproben aus acht Rinder-Tibiaplateaus und unter Einbeziehung der histologischen Lichtmikroskopie sowie der Polarisationsmikroskopie, dass die Lebensfähigkeit der Chondrozyten mit dem Signalintensitätsverhältnis von Knorpelgewebe in der OCT korreliert. Diese Beobachtungen weisen erneut auf das Potenzial der OCT hin, gering ausgeprägte, noch nicht sichtbare, aber dennoch vorhandene Knorpelveränderungen, die im Zusammenhang mit dem Verletzungsausmaß stehen, diagnostizieren zu können. Darüber hinaus zeigte eine Studie von Hermann *et al.* [130] eine Wechselbeziehung zwischen der Knorpelultrastruktur und dem Polarisationszustand des einfallenden Lichtes der OCT und dass in dieser Hinsicht auch die Doppelbrechung im OCT ausgewertet werden kann, sofern eine polarisationsempfindliche OCT (PS-OCT) angewandt wird. Hierbei lassen sich letztgenannte Erkenntnisse mit denen von Drexler *et al.* [167] vergleichen, aus denen wiederum hervorgeht, dass sich im arthrotischen Gelenkknorpel nachgewiesene Schädigungen im Kollagenetz mit der PS-OCT als Verlust der normalen Doppelbrechung darstellen lassen.

Die vorliegende Studie hat Limitierungen. Obwohl Ethicon® Pins als ergänzende Marker zur genaueren Identifizierung der OCT-Aufnahmen und den zugehörigen histologischen Gewebeschnitten angewandt wurden, führten bereits geringfügige Abweichungen in der Bildauflösung und eine mangelhafte Bildqualität zu einer Fehlpaarung einzelner Regionen der OCT-Bilder mit den entsprechenden histologischen Bereichen. Diese Problematik ließ sich kaum vermeiden und wurde bereits bei der Validierung der GRE-basierten 3D dGEMRIC-Methode zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus erfolgte die Auswahl der OCT-Schichtaufnahmen für die anschließenden Analysen vom Untersucher und gestaltete sich dementsprechend subjektiv bedienerabhängig. Des Weiteren wurde in der vorliegenden *in vitro* Studie die OCT an einem klinischen *Scanner*, der im praktischen Klinikalltag zur Untersuchung des Augenhintergrundes angewandt wird, durchgeführt. Demnach lassen sich die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit prinzipiell nicht verallgemeinern, sodass das

Potenzial der OCT zur *in vivo* Beurteilung von Knorpelgewebe (beispielsweise unter Anwendung arthroskopischer Instrumente mit einem integrierten OCT-Gerät) sicherlich als ein fester Bestandteil zukünftiger Studien weiterhin untersucht werden muss. Letztendlich stand in der vorliegenden Studie kein Polarisationsmikroskop zum Vergleich zur Verfügung und geringfügige Veränderungen innerhalb der Kollagenultrastruktur könnten möglicherweise übersehen worden sein.

Zusammenfassend weist sowohl die Korrelation zwischen der OCT und der „Histologie“ als diagnostischer Goldstandard als auch eine hohe Reproduzierbarkeit der Beurteilung der Knorpelqualität unter Nutzen der OCT in der vorliegenden Arbeit auf eine hohe Reliabilität der OCT in Anbetracht der Evaluierung beginnender Knorpelschäden hin. Darüber hinaus kann die OCT aufgrund ihrer hohen Sensitivität für intrachondräre Knorpelveränderungen als eine ergänzende Methode zur 3D dGEMRIC-Methode herangezogen werden. Weitere Studien mit intraoperativen OCT-Analysen sind notwendig, um den klinischen Wert dieser Technik zu untermauern.

## 6 Schlussfolgerungen

Während die Anwendung von Standard Spin-Echo (SE)-Sequenzen im praktischen Klinikalltag durch relativ lange Akquisitionszeiten limitiert ist, zeichnen sich neuere Gradientenecho (GRE)-basierte *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage* (dGEMRIC)-Sequenzen durch kurze Akquisitionszeiten, eine hohe Bildauflösung und eine dreidimensionale (3D) biochemisch sensitive Knorpelbildgebung aus. Zudem wurden die neuen Sequenzen bereits als durchführbar [146, 157] und vergleichbar mit den Standard SE-Sequenzen postuliert [108, 144]. Eine Validierungsstudie stand bislang aus.

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung der Reliabilität der GRE-basierten 3D dGEMRIC-Sequenz an einem 3 Tesla (T) MRT-Gerät bei der Beurteilung des humanen Hüftgelenkknorpels mit unterschiedlichen Schweregraden von Knorpelschäden. Demnach wurde eine histologisch-kontrollierte *in vitro* Validierungsstudie an Hüftkopfproben von Patienten durchgeführt, die mit einer Hüft-Totalendoprothese (TEP) zur Behandlung einer symptomatischen Koxarthrose versorgt wurden. Die isotrope, hochauflösende dGEMRIC-Methode ermöglichte eine direkte und schichtweise Korrelation von MRT-Aufnahmen mit den histologischen Präparaten, sodass ein ausreichend großer Datensatz für statistische Zwecke zur Verfügung stand.

Es zeigte sich eine hohe und statistisch signifikante Korrelation zwischen der dGEMRIC-Methode und dem Goldstandard „Histologie“. Konsekutiv stellt die GRE-basierte 3D dGEMRIC-Sequenz mit ihrer hohen Bildauflösung und dem Potenzial der 3D biochemisch sensitiven MRT-Bildgebung einen weiteren Meilenstein für die Knorpelbildgebung dar.

Zukünftig könnte das Verfahren dazu beitragen, beginnende Knorpelveränderungen zu diagnostizieren, sodass sich eine progrediente Knorpelzerstörung mit schwerwiegenden Folgen durch eine sich unmittelbar an die frühe Diagnostik anschließende therapeutische Intervention vermeiden, umgehen oder hinauszögern lassen könnte. Darüber hinaus könnte die Methode zur Überwachung der Entwicklung, Anwendung und Verlaufsbeobachtung von konservativen und operativen Therapieverfahren herangezogen werden [30, 104, 169].

Dennoch ist die GRE-basierte 3D dGEMRIC-Methode mit gewissen Nachteilen versehen, die ihre Anwendung im praktischen Klinikalltag erschweren. Hierzu zählen unter anderem die

hohen Behandlungskosten, das zeitintensive „*post-processing*“ der T1-Karten und die immer noch relativ langen Akquisitionszeiten. Ein wichtiger Bestandteil zukünftiger Studien sollte es sein, sich mit der Präzision der GRE-basierten 3D dGEMRIC-Sequenz unter klinischen *in vivo* Bedingungen auseinanderzusetzen.

Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit die optische Kohärenztomographie (OCT) als eine ergänzende Methode bei der Beurteilung des humanen Hüftgelenkknorpels untersucht. Das Verfahren der OCT besitzt das Potenzial zur Darstellung der Mikrostruktur von Knorpelgewebe in den oberflächlichen und tiefen Zonen mit fast Echtzeit mikroskopischer Bildauflösung und könnte beispielsweise in Form eines instrumentellen Ansatzes an einem arthroskopischen Aufbau Anwendung finden. Ein wichtiger Bestandteil weiterer Studien besteht darin, die OCT intraoperativ zur Knorpelbeurteilung anzuwenden und ihre Anwendbarkeit im praktischen Klinikalltag zu konkretisieren.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Poole AR, *An introduction to the pathophysiology of osteoarthritis*. Front Biosci, 1999. 4: p. D662–D670.
2. Keuttner K, Goldberg VM (eds) *Osteoarthritic disorders*. American Academy of Orthopedic Surgeons, Rosemont, 1995. pp xxi–xxv.
3. Rächle M, Cemerka M, Eibenberger B, Breitenseher M, *Arthrose - Update 2012*. Radiologe, 2012. 52(2): p. 149–55.
4. Theiler R, *Arthrose - Epidemiologie, Diagnose und Differentialdiagnose, Abklärung und Dokumentation*. Schweiz Med Forum, 2002. p. 555–61.
5. Sun Y, Stürmer T, Günther KP, Brenner H, *[Incidence and prevalence of cox- and gonarthrosis in the general population]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1997. 135(3): p. 184-92.
6. Dagenais S, Garbedian S, Wai EK, *Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 2009. 467(3): p. 623-37.
7. Woolf AD, Pfleger B, *Burden of major musculoskeletal conditions*. Bulletin of the World Health Organization, 2003. 81(9): p. 646–56.
8. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T, *The impact of osteoarthritis: implications for research*. Clin Orthop Relat Res, 2004. (427 Suppl): p. S6–15.
9. Yelin E, *The economics of osteoarthritis*. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*. New York: Oxford Univ Pr, 1998. p. 23-30.
10. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F, *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II*. Arthritis Rheum, 2008. 58(1): p. 26-35.
11. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers M, McAlindon T, Spector TD, Poole AR, Yanovski SZ, Ateshian G, Sharma L, Buckwalter JA, Brandt KD, Fries JF, *Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors*. Ann Intern Med, 2000. 133(8): p. 635-46.
12. Mitchell NS, Ruess RL, *Classification of degenerative arthritis*. Can Med Assoc J, 1977. 117: p. 763-5.

13. Hartofilakidis G, Karachalios T, *Idiopathic osteoarthritis of the hip: incidence, classification, and natural history of 272 cases*. Orthopedics, 2003. **26**(2): p. 161-6.
14. Spahn G, *Knorpelschaden und Gonarthrose*. Aktuelle Traumatol, 2006. **36**(6): p. 259–71.
15. Imhof H, Nöbauer-Huhmann I, Trattinig S, *Koxarthrose-ein Update*. Radiologe, 2008. **49**(5): p. 400–9.
16. Leunig M, Ganz R, *Femoroacetabular impingement. A common cause of hip complaints leading to arthritis*. Unfallchirurg, 2005. **108**(1): p. 9–10, 12–7.
17. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WD, Luta G, Jordan JM, *Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1207–13.
18. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK, *Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up*. BMC Musculoskelet Disord, 2008. **9**: p. 132.
19. Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA, *A 12 year follow-up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(8): p. 932–7.
20. Croft P, Coggon D, Cruddas M, Cooper C, *Osteoarthritis of the hip: an occupational disease of farmers*. BMJ, 1992. **304**(6837): p. 1269–72.
21. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF, *Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham Study*. Ann Intern Med, 1988. **109**(1): p. 18–24.
22. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, *PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. 2011, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. p. 44–45.
23. Drenckhan D, *Allgemeine Gelenk- und Knochenlehre*, Benninghof - Anatomie 1, 2008. Urban und Fischer Verlag. p. 254-260.
24. Kurrat HJ, Oberländer W, *The thickness of the cartilage in the hip joint*. J Anat, 1978. **126**(Pt 1): p. 145–55.
25. Maroudas A, Bayliss MT, Venn MF, *Further studies on the composition of human femoral head cartilage*. Ann Rheum Dis, 1980. **39**(5): p. 514–23.
26. Maroudas A, Venn M, *Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. II. Swelling*. Ann Rheum Dis, 1977. **36**(5): p. 399–406.

27. Venn M, Maroudas A, *Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. I. Chemical composition.* Ann Rheum Dis, 1977. **36**(2): p. 121–9.
28. Bader DL, Kempson GE, *The short-term compressive properties of adult human articular cartilage.* Biomed Mater Eng, 1994. **4**(3): p. 245–56.
29. Woo S, Mow V, Lai W, *Biomechanical properties of articular cartilage.* In: Handbook of bioengineering. McGraw-Hill, New York, 1987. 4.1-4.44.
30. Burstein D, Bashir A, Gray ML, *MRI techniques in early stages of cartilage disease.* Invest Radiol, 2000. **35**(10): p. 622–38.
31. Benninghoff A, *Der funktionelle Aufbau des Hyalinknorpels.* Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch., 1925. 26: p. 1–54.
32. Buckwalter J, *Articular cartilage.* In: Instructional Course Lectures. The American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1983. 32: p. 349–370.
33. Pullig O, Pfander D, Swoboda, *Molekulare Grundlagen der Arthroseinduktion und -progression.* Der Orthopäde, 2001. **30**(11): p. 825–33.
34. Buckwalter JA, Martin J, *Degenerative joint disease.* Clin Symp, 1995. **47**: p. 1–32.
35. Clark JM, *Variation of collagen fiber alignment in a joint surface: a scanning electron microscope study of the tibial plateau in dog, rabbit, and man.* J Orthop Res, 1991. **9**(2): p. 246–57.
36. Appleyard RC, Burkhardt D, Ghosh P, Read R, Cake M, Swain MV, Murrell GA, *Topographical analysis of the structural, biochemical and dynamic biomechanical properties of cartilage in an ovine model of osteoarthritis.* Osteoarthritis Cartilage, 2003. **11**(1): p. 65–77.
37. Poole A, *Cartilage in health and disease.* In: Koopman W, editor. *Arthritis and allied conditions.* A textbook of rheumatology, 1997. Baltimore: Williams & Wilkins. p. 255–308.
38. Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR, *Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures.* Biomaterials, 1992. **13**: p. 67-97.
39. Gründer W, Wagner M, Werner A, *MR-microscopic visualization of anisotropic internal cartilage structures using the magic angle technique.* Magn Reson Med, 1998. **39**(3): p. 376–82.
40. Weiss C, Rosenberg L, Helfet AJ, *An ultrastructural study of normal young adult human articular cartilage.* J Bone Joint Surg Am, 1968. **50**(4): p. 663–74.

41. Maroudas A, *Physiochemical properties of articular cartilage. (Adult articular cartilage)*. In: Pitman Medical. 1979. London.
42. Loeser R, *Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(5): p. 1357–60.
43. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA, *Basic science of articular cartilage and osteoarthritis*. Clin Sport Med, 2005. **24**(1): p. 1–12.
44. Drees P, Decking J, Ghezel-Ahmadi V, Delank KS, Wilhelm B, Eckhard A, *The common occurrence of osteoarthritis and osteoporosis and the value of markers of bone turnover*. Z Rheumatol, 2005. **64**(7): p. 488–98.
45. Imhof H, *Arthrose (degenerative Gelenkerkrankungen)*. In: Freyschmidt J (Hrsg) in *Handbuch diagnostische Radiologie - Muskuloskelettales System*. 3. überarbeitete Auflage, Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, 2005. p. 335-339.
46. Karachios TR, Karantanas AH, Malizos K, *Hip osteoarthritis: what the radiologist wants to know*. Eur J Radiol, 2007. **63**(1): p. 36–48
47. *AWMF online - S3 - Leitlinie Orthopädie: Koxarthrose*. Verfügbar auf: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/033-0011\\_S3\\_Koxarthrose\\_2009-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-0011_S3_Koxarthrose_2009-11.pdf). Stand: 19. Juni 2014 (PDF erzeugt am 01.06.2011).
48. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe PA, Günther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Mola EM, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen AA, Weseloh G, Zimmermann-Gorska I, *EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(12): p. 936–44.
49. Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, Luta G, Callahan LF, Wang X, Schwartz T, Abramson SB, Caldwell JR, Harrell RA, Kremer JM, Lautzenheiser RL, Markenson JA, Schnitzer TJ, Weaver A, Cummins P, Wilson A, Morant S, Fort J, *A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(7): p. 1587–98.
50. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G, *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs*. N Engl J Med, 1999. **340**(24): p. 1888–99.
51. Cunningham T, Jessel R, Zurakowski D, Millis MB, Kim Y-J, *Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage to predict early failure of Bernese*

- periacetabular osteotomy for hip dysplasia*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88**(7): p. 1540–8.
52. Ganz R, Gill TJ, Gautier E, Ganz K, Krügel N, Berlemann U, *Surgical dislocation of the adult hip a technique with full access to the femoral head and acetabulum without the risk of avascular necrosis*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(8): p. 1119-24.
  53. Trousdale RT, Ekkernkamp A, Ganz R, Wallrichs SL, *Periacetabular and intertrochanteric osteotomy for the treatment of osteoarthritis in dysplastic hips*. J Bone Joint Surg Am, 1995. **77**(1): p. 73-85.
  54. Faciszewski T, Coleman SS, Biddulph G, *Triple innominate osteotomy for acetabular dysplasia*. J Pediatr Orthop, 1993. **13**(4): p. 426–30.
  55. Guille JT, Forlin E, Kumar SJ, MacEwen GD, *Triple osteotomy of the innominate bone in treatment of developmental dysplasia of the hip*. J Pediatr Orthop, 1992. **12**(6): p. 718–21.
  56. De Kleuver M, Kooijman MA, Pavlov PW, Veth RP, *Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia: results at 8 to 15 years*. J Bone Joint Surg Br, 1997. **79**(2): p. 225-9.
  57. McCarthy JJ, Fox JS, Gurd AR, *Innominate osteotomy in adolescents and adults who have acetabular dysplasia*. J Bone Joint Surg Am, 1996. **78**(10): p. 1455-61.
  58. Salter RB, Hansson G, Thompson GH, *Innominate osteotomy in the management of residual congenital subluxation of the hip in young adults*. Clin Orthop Relat Res., 1984. **182**: p. 53-68.
  59. Peloschek PL, Sailer J, Kainberger F, Boegl K, Imhof H, *Radiological quantification of joint changes. A methodological overview*. Radiologe, 2000. **40**(12): p. 1154–62.
  60. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW, *Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee*. J Rheumatol, 1988. **15**(12): p. 1833–40.
  61. Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D, *Defining osteoarthritis of the hip for epidemiologic studies*. Am J Epidemiol, 1990. **132**(3): p. 514–22.
  62. Clohisy JC, Carlisle JC, Beulé PE, Kim Y-J, Trousdale RT, Sierra RJ, Leunig M, Schoenecker PL, Millis MB, *A systematic approach to the plain radiographic evaluation of the young adult hip*. J Bone Joint Surg Am, 2008. 90 Suppl 4: p. 47–66.

63. Clohisy JC, Carlisle JC, Trousdale R, Kim YL, Beaulé PE, Morgan P, Steger-May K, Schoenecker PL, Millis M, *Radiographic Evaluation of the Hip has Limited Reliability*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **467**(3): p. 666–75.
64. Rovati LC, *Radiographic assessment. Introduction: existing methodology*. Osteoarthritis Cartilage, 1999. **7**(4): p. 427–9.
65. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, Hussain S, Park RJ, Haque UJ, Campbell CM, Haythornthwaite JA, Edwards RR, Smith MT, *Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(2): p. 363–72.
66. Kellgren JH, Lawrence JS, *Radiological assessment of osteoarthrosis*. Ann Rheum Dis, 1957. **16**(4): p. 494–502.
67. Tönnis D, *Die angeborene Hüftdysplasie und Hüftluxation im Kindes- und Erwachsenenalter*. 1984, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
68. Imhof H, Nöbauer-Huhmann IM, Krestan C, Gahleitner A, Sulzbacher I, Marlovits S, Trattning S, *MRI of the cartilage*. Eur Radiol, 2002. **12**(11): p. 2781–93.
69. Williams A, Oppenheimer RA, Gray ML, Burstein D, *Differential recovery of glycosaminoglycan after IL-1-induced degradation of bovine articular cartilage depends on degree of degradation*. Arthritis Res Ther, 2003. **5**(2): p. 97–105.
70. Tyler JA, Watson PJ, Koh HL, Herrod NJ, Robson M, Hall LD, *Detection and monitoring of progressive degeneration of osteoarthritic cartilage by MRI*. Acta Orthop Scand Suppl, 1995. **266**: p. 130–8.
71. Zhang M, Min Z, Rana N, Liu H, *Accuracy of magnetic resonance imaging in grading knee chondral defects*. Arthroscopy, 2013. **29**(2): p. 349–56.
72. Jaramillo D, Galen TA, Winalski CS, DiCanzio J, Zurakowski D, Mulkern RV, McDougall PA, Villegas-Medina OL, Jolesz FA, Kasser JR, *Legg-Calve-Perthes disease: MR imaging evaluation during manual positioning of the hip-comparison with conventional arthrography*. Radiology, 1999. **212**(2): p. 519–25.
73. Outerbridge RE, *The etiology of chondromalacia patellae*. J Bone Joint Surg Br, 1961. **43-B**: p. 752–757.
74. Czerny C, Hofmann S, Neuhold A, Tschauer C, Engel A, Recht MP, Kramer J, *Lesions of the acetabular labrum: accuracy of MR imaging and MR arthrography in detection and staging*. Radiology, 1996. **200**(1): p. 225–30.

75. Kauffmann G, Sauer R, Weber W, *Radiologie. Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. 4. Auflage, 2011. München: Elsevier Urban und Fischer. p. 79–97.
76. Mamisch TC, Dudda M, Hughes T, Burstein D, Kim Y-J, *Comparison of delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) using inversion recovery and fast T1 mapping sequences*. Magn Reson Med, 2008. **60**(4): p. 768–73.
77. Radtke S, Kenn W, Gohlke F, *MRT der Schulter - degenerative Veränderungen und Rotatorenmanschettendefekte*. Der Orthopäde, 2001. **30**(8): p. 484–91.
78. Wick MC, Jaschke W, Klauser AS, *Radiologische Bildgebung der Kniegelenkarthrose*. Radiologe, 2012. **52**: p. 994–1002.
79. Resnick D, Kang HS, Pretterklieger MS, *Internal derangements of joints*. 2007, Philadelphia: Saunders Elsevier.
80. Trattnig S, Mlynarik V, Ba-Ssalamah A, Puig S, Imhof H, *Magnet resonance imaging of articular cartilage and evaluation of cartilage disease*. Invest Radiol, 2000. **35**(10): p. 595–601.
81. Hayashi D, Guermazi A, Kwok CK, Hannon MJ, Moore C, Jakicic JM, Green SM, Roemer FW, *Semiquantitative assessment of subchondral bone marrow edema-like lesions and subchondral cysts of the knee at 3 T MRI: a comparison between intermediate-weighted fat-suppressed spin echo and dual echo steady state sequences*. BMC Musculoskelet Disord, 2011. **12**(198): p. 41.
82. 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*. Magn Reson Imaging, 1998. **16**(8): p. 871-5.
83. Mintz DN, Hooper T, Connell D, Buly R, Padgett DE, Potter HG, *Magnetic resonance imaging of the hip: detection of labral and chondral abnormalities using noncontrast imaging*. Arthroscopy, 2005. **21**(4): p. 385-93.
84. Schmid MR, Nötzli HP, Zanetti M, Wyss TF, Hodler J, *Cartilage lesions in the hip: diagnostic effectiveness of MR arthrography*. Radiology, 2003. **226**(2): p. 382-6.
85. Knuesel PR, Pfirrmann CW, Noetzli HP, Dora C, Zanetti M, Hodler J, Kuehn B, Schmid MR, *MR arthrography of the hip: diagnostic performance of a dedicated water-excitation 3D double-echo steady-state sequence to detect cartilage lesions*. AJR Am J Roentgenol, 2004 **183**(6): p. 1729-35.

86. Pfirrmann CW, Duc SR, Zanetti M, Dora C, Hodler J, *MR arthrography of acetabular cartilage delamination in femoroacetabular cam impingement*. Radiology, 2008. **249**(1): p. 236-41.
87. Zilkens C, Miese F, Jager M, Bittersohl B, Krauspe R, *Magnetic resonance imaging of hip joint cartilage and labrum*. Orthop Rev (Pavia), 2011. **3**(2): p. e9.
88. David-Vaudey E, Ghosh S, Ries M, Majumdar S, *T2 relaxation time measurements in osteoarthritis*. Magn Reson Imaging, 2004. **22**(5): p. 673–82.
89. Mosher TJ, Dardzinski BJ, *Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications*. Semin Musculoskelet Radiol, 2004. **8**(4): p. 355–68.
90. 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 effec*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(3): p. 665–9.
91. Liess C, Lusse S, Karger N, Heller M, Glüer CC, *Detection of changes in cartilage water content using MRI T2-mapping in vivo*. Osteoarthritis Cartilage, 2002. **10**(12): p. 907–13.
92. Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB, *Spatial variation of T2 in human articular cartilage*. Radiology, 1997. **205**(2): p. 546–50.
93. Dardzinski BJ, Laor T, Schmithorst VJ, Klosterman L, Graham TB, *Mapping T2 relaxation time in the pediatric knee: feasibility with a clinical 1.5-T MR imaging system*. Radiology, 2002. **225**(1): p. 233–9.
94. Koff MF, Amrami KK, Kaufman KR, *Clinical evaluation of T2 values of patellar cartilage in patients with osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage, 2007. **15**(2): p. 198–204.
95. Welsch GH, Mamisch TC, Weber M, Horger W, Bohndorf K, Trattng 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*. Skelet Radiol, 2008. **37**(6): p. 519–26.
96. Carballido-Gamio J, Link TM, Li X, Han ET, Krug R, Ries MD, Majumdar S, *Feasibility and reproducibility of relaxometry, morphometric, and geometrical measurements of the hip joint with magnetic resonance imaging at 3T*. J Magn Reson Imaging, 2008. **28**(1): p. 227–35.
97. Lazovic-Stojkovic J, Mosher TJ, Smith HE, Yang QX, Dardzinski BJ, Smith MB, *Interphalangeal joint cartilage: high-spatial-resolution in vivo MR T2 mapping--a feasibility study*. Radiology, 2004. **233**(1): p. 292–6.

98. Bittersohl B, Hosalkar HS, Hughes T, Kim Y, Werlen S, Siebenrock KA, Mamisch TC, *Feasibility of T2\* mapping for the evaluation of hip joint cartilage at 1.5T using a three-dimensional (3D), gradient-echo (GRE) Sequence: a prospective study.* Magn Reson Med, 2009. **62**(4): p. 896–901.
99. Watanabe A, Boesch C, Siebenrock K, Obata T, Anderson SE, *T2 mapping of hip articular cartilage in healthy volunteers at 3T: a study of topographic variation.* J Magn Reson Imaging, 2007. **26**(1): p. 165–71.
100. Duvvuri U, Charagundla SR, Kudchodkar SB, Kaufman JH, Kneeland JB, Rizi R LJ und RR, *Human knee: in vivo T1(rho)- weighted MRI at 1.5 T--preliminary experience.* Radiology, 2001. **220**(3): p. 822–6.
101. Regatte RR, Akella SV, Borthakur A, Kneeland JB, Reddy R, *Proteoglycan depletion-induced changes in transverse relaxation maps of cartilage: comparison of T2 and T1rho.* Acad Radiol, 2002. **9**(12): p. 1388–94.
102. Koskinen SK, Yla-Outinen H, Aho HJ, Komu ME, *Magnetization transfer and spin lock MR imaging of patellar cartilage degeneration at 0.1 T.* Acta Radiol, 1997. **38**(6): p. 1071–5.
103. Schmitt B, Zbyn S, Stelzeneder D, Jellus V, Paul D, Lauer L, Bachert P, Trattnig S, *Cartilage quality assessment by using glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer and (23)Na MR imaging at 7 tesla.* Radiology, 2011. **260**(1): p. 257-64.
104. Zilkens C, Jäger M, Bittersohl B, Dudda M, Millis MB, Kim Y-J, Muhr G, Krauspe R, Mamisch TC,, *Delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC). Molekulare MRT-Bildgebung des Hüftgelenknorpels.* Der Orthopäde, 2009. **38**(7): p. 591–9.
105. Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D, *Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI.* Magn Reson Med, 1999. **41**(5): p. 857–65.
106. Burstein D, , Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, Boutin RD, Gray ML, *Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage.* Magn Reson Med, 2000. **45**(1): p. 36–41.
107. Bashir A, Gray ML, Boutin RD, Burstein D, *Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MR imaging.* Radiology, 1997. **205**(2): p. 551–8.
108. Trattnig S, Marlovits S, Gebetsroither S, Szomolanyi P, Welsch GH, Salomonowitz E, Watanabe A, Deimling M, Mamisch TC, *Three-dimensional delayed gadolinium-*

- enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) for in vivo evaluation of reparative cartilage after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3.0T: Preliminary results.* J Magn Reson Imaging, 2007. **26**(4): p. 974–82.
109. Burstein D, *Tracking longitudinal changes in knee degeneration and repair.* J Bone Joint Surg Am, 2009. **91**(1): p. 51–3.
  110. Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D, *Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage.* J Bone Joint Surg Am, 2003. **85**(10): p. 1987–92.
  111. Zilkens C, *Biochemisch sensitive Knorpelbildung am präarthrotisch veränderten Hüftgelenk.* Habilitationsschrift für das Fach Orthopädie und Unfallchirurgie der Hohen Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2012.
  112. Bashir A, Gray ML, Burstein D, *Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation.* Magn Reson Med, 1996. **36**(5): p. 665–73.
  113. Bashir A, Gray ML, Burstein D, *Validation of Proteoglycan Measurements in Human Cartilage by MRI.* In: 44th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. New Orleans: 1998: **487**.
  114. Gillis A, Gray ML, Burstein D, *Relaxivity and diffusion of gadolinium agents in cartilage.* Magn Reson Med, 2002. **48**(6): p. 1068-71.
  115. Henkelman RM, Stanisz GJ, Menezes N, Burstein D, *Can MTR be used to assess cartilage in the presence of Gd-DTPA2-?* Magn Reson Med, 2002. **48**(6): p. 1081-4.
  116. Nieminen MT, Rieppo J, Silvennoinen J, Toyras J, Hakumaki JM, Hyttinen MM, Helminen HJ, Jurvelin JS, *Spatial assessment of articular cartilage proteoglycans with Gd-DTPA-enhanced T1 imaging.* Magn Reson Med, 2002. **48**(4): p. 640-8.
  117. Tiderius C, Hori M, Williams A, Sharma L, Prasad PV, Finnell M, McKenzie C, Burstein D, *dGEMRIC as a function of BMI.* Osteoarthritis Cartilage, 2006. **14**(11): p. 1091-1097.
  118. Tiderius CJ, Svensson J, Kim YJ, Burstein D, *Hip dGEMRIC in asymptomatic volunteers and patients with early osteoarthritis: the influence of timing after contrast injection.* Magn Reson Med, 2007. **57**(4): p. 803-5.
  119. Murphy S, Tannast M, Kim YJ, Buly R, Millis MB, *Debridement of the adult hip for femoroacetabular impingement: indications and preliminary clinical results.* Clin Orthop Relat Res, 2004. (429): p. 178-81.
  120. Trumble SJ, Mayo KA, Mast JW, *The periacetabular osteotomy. Minimum 2 year followup in more than 100 hips.* Clin Orthop Relat Res, 1999. (363): p. 54-63.

121. Wiberg G, *Studies on dysplastic acetabula and congenital subluxation of the hip joint*. Acta chirurgica Scandinavica, 1939. **58**(Supplement): p. 5–135.
122. Murphy SB, Ganz R, Müller ME, *The prognosis in untreated dysplasia of the hip. A study of radiographic factors that predict the outcome*. J Bone Joint Surg Am, 1995. **77**(7): p. 985–9.
123. Kim YJ, *Nonarthroplasty hip surgery for early osteoarthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 2008. **34**(3): p. 803–14.
124. Jessel RH, Zurakowski D, Zilkens C, Burstein D, Gray ML, Kim YJ, *Radiographic and patient factors associated with pre-radiographic osteoarthritis in hip dysplasia*. J Bone Joint Surg Am, 2009. **91**(5): p. 1120-9.
125. Ganz R, Parvizi J, Beck M, Leunig M, Nötzli H, Siebenrock KA, *Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2003. **417**: p. 112–20.
126. Beck M, Kalhor M, Leunig M, Ganz R, *Hip morphology influences the pattern of damage to the acetabular cartilage: femoroacetabular impingement as a cause of early osteoarthritis of the hip*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(7): p. 1012–8.
127. Jäger M, Bittersohl B, Zilkens C, Hosalkar HS, Stefanovska K, Kurth S, Krauspe R, *Surgical hip dislocation in symptomatic cam femoroacetabular impingement: what matters in early good results? Eur J Med Res*, 2011. **16**(5): p. 217-22.
128. Jessel RH, Zilkens C, Tiderius C, Dudda M, Mamisch TC, Kim YJ, *Assessment of osteoarthritis in hips with femoroacetabular impingement using delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage*. J Magn Reson Imaging, 2009. **30**(5): p. 1110–5.
129. Testoni PA, *Optical coherence tomography*. Science World Journal, 2007. **26**: p. 87–108.
130. Herrmann JM, Pitris C, Bouma BE, Boppart SA, Jesser CA, Stamper DL, Fujimoto JG, Brezinski ME, *High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography*. J rheumatology, 1999. **26**(3): p. 627-35.
131. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG, *Optical coherence tomography*. Science, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
132. Gavenis K, Schmitt R, Eder K, Mumme T, Andereya S, Schneider U, Müller-Rath R, *Optical coherence tomography (OCT) to evaluate cartilage tissue engineering*. Z Orthop Unfall, 2008. **146**(6): p. 788–92.

133. Barteselli G, Bartsch DU, El-Emam S, Gomez ML, Chhablani J, Lee SN, Conner L, Freeman WR, *Combined depth imaging technique on spectral-domain optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(4): p. 727–32.
134. Bear DM, Szczodry M, Kramer S, Coyle CH, Smolinski P, Chu CR, *Optical coherence tomography detection of subclinical traumatic cartilage injury*. J Orthop Trauma, 2010. **24**(9): p. 577–58.
135. Cernohorsky P, de Bruin DM, van Herk M, Bras J, Faber DJ, Strackee SD, van Leeuwen TG, *In-situ imaging of articular cartilage of the first carpometacarpal joint using co-registered optical coherence tomography and computed tomography*. J Biomed Opt, 2012. **17**(6).
136. Chu CR, Izzo NJ., Irrgang JJ, Ferretti M, Studer RK, *Clinical diagnosis of potentially treatable early articular cartilage degeneration using optical coherence tomography*. J Biomed Opt, 2007. **12**(5).
137. Chu CR, Lin D, Geisler JL, Chu CT, Fu FH, Pan Y, *Arthroscopic microscopy of articular cartilage using optical coherence tomography*. Am J Sports Med, 2004. **32**(3): p. 699–709.
138. Zheng K, Martin SD, Rashidifard CH, Liu B, Brezinski ME, *In vivo micron-scale arthroscopic imaging of human knee osteoarthritis with optical coherence tomography: comparison with magnetic resonance imaging and arthroscopy*. Am J Orthop (Belle Mead, NJ), 2010. **39**(3): p. 122–5.
139. Li X, Martin S, Pitris C, Ghanta R, Stamper DL, Harman M, Fujimoto JG, Brezinski ME, *High-resolution optical coherence tomographic imaging of osteoarthritic cartilage during open knee surgery*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(2): p. R318-23.
140. Chu CR, Williams A, Tolliver D, Kwoh CK, Bruno S3rd, Irrgang JJ, *Clinical optical coherence tomography of early articular cartilage degeneration in patients with degenerative meniscal tears*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(5): p. 1412-20.
141. Bear D, Williams A, Chu C, Coyle C, Chu CR, *Optical Coherence Tomography Grading Correlates with MRI T2 Mapping and Extracellular Matrix Conten*. J Orthop Res, 2010. **28**: p. 546–52.
142. Chu C, Williams A, Tolliver D, Kwoh K, Bruno S 3rd, Irrgang JJ, *Optical Coherence Tomography of Early Articular Cartilage degeneration in Persons with Degenerative Meniscal Tears*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(5): p. 1412-20.
143. Nojiri T, Watanabe N, Namura T, Narita W, Ikoma K, Suginoshta T, Takamiya H, Komiyama H, Ito H, Nishimura T, Kubo T, *Utility of delayed gadolinium-enhanced*

- MRI (dGEMRIC) for qualitative evaluation of articular cartilage of patellofemoral joint.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2006. **14**(8): p. 718-23.
144. Tiderius CJ, Olsson LE, Leander P, Ekberg O, Dahlberg L, *Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) in early knee osteoarthritis.* Magn Reson Med, 2003. **49**(3): p. 488–92.
  145. Tiderius CJ, Svensson J, Leander P, Ola T, Dahlberg L, *dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage) indicates adaptive capacity of human knee cartilage.* Magn Reson Med, 2004. **51**(2): p. 286-90.
  146. Bittersohl B, Hosalkar HS, Haamberg T, Kim Y-J, Werlen S, Siebenrock KA, Mamisch TC, *Reproducibility of dGEMRIC in assessment of hip joint cartilage: a prospective study.* J Magn Reson Imaging, 2009. **30**(1): p. 224-8.
  147. Hawezi ZK, Lammentausta E, Svensson J, Dahlberg LE, Tiderius CJ, *In vivo transport of Gd-DTPA(2-) in human knee cartilage assessed by depth-wise dGEMRIC analysis.* J Magn Reson Imaging, 2011. **34**(6): p. 1352–8.
  148. Bittersohl B, Hosalkar HS, Werlen S, Trattinig S, Siebenrock KA, Mamisch TC, *Intravenous versus intraarticular delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in the hip joint: a comparative analysis.* Invest Radiol, 2010. **45**(9): p. 538–42.
  149. Bittersohl B, Mamisch TC, Welsch GH, Stratmann J, Forst R, Swoboda B, Bautz W, von Rechenberg B, Cavallaro A, *Experimental model to evaluate in vivo and in vitro cartilage MR imaging by means of histological analyses.* Eur J Radiol, 2009. **70**(3): p. 561–9.
  150. Zilkens C, Miese F, Herten M, Kurzidem S, Jager M, Konig D, Antoch G, Krauspe R, Bittersohl B, *Validity of gradient-echo three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: a histologically controlled study.* Eur J Radiol, 2013. **82**(2): p. e81-6.
  151. Donath K, *The diagnostic value of the new method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissue (Säge-Schliff (sawing and grinding) technique).* Pathol Res Pr, 1985. **179**(6): p. 631–3.
  152. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A, *Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data.* J Bone Joint Surg Am, 1971. **53**(8): p. 523-37.

153. Gahunia HK, Babyn P, Lemaire C, Kessler MJ, Pritzker KP, *Osteoarthritis staging: comparison between magnetic resonance imaging, gross pathology and histopathology in the rhesus macaque*. *Osteoarthritis Cartilage*, 1995. **3**(3): p. 169-80.
154. Pilge H, Huber-van der Velden K, Herten M, Kurzidem S, Krauspe R, Bittersohl B, Zilkens C, *Comparison of hip joint cartilage degeneration assessed by histology and ex vivo optical coherence tomography*. *Orthop Rev (Pavia)*, 2014. **6**(2): 5342.
155. Matzat SJ, van Tiel J, Gold GE, Oei EH, *Quantitative MRI techniques of cartilage composition*. *Quant Imaging Med Surg*, 2013. **3**(3): p. 162-74.
156. Matheney T, Kim YJ, Zurakowski D, Matero C, Millis M, *Intermediate to long-term results following the bernese periacetabular osteotomy and predictors of clinical outcome: surgical technique*. *J Bone Joint Surg Am*, 2010. **92** Suppl 1 Pt 2: p. 115-29.
157. Bittersohl B, Hosalkar HS, Kim YJ, Werlen S, Siebenrock KA, Mamisch TC, *Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (dGEMRIC) of hip joint cartilage in femoroacetabular impingement (FAI): Are pre- and postcontrast imaging both necessary?* *Magn Reson Med*, 2009. **62**(6): p. 1362-7.
158. Bittersohl B, Hosalkar HS, Werlen S, Trattinig S, Siebenrock KA, Mamisch TC, *dGEMRIC and subsequent T1 mapping of the hip at 1.5 Tesla: normative data on zonal and radial distribution in asymptomatic volunteers*. *J Magn Reson Imaging*, 2011. **34**(1): p. 101–6.
159. Bittersohl B, Steppacher S, Haamberg T, Kim Y-J, Werlen S, Beck M, Siebenrock KA, Mamisch TC, *Cartilage damage in femoroacetabular impingement (FAI): preliminary results on comparison of standard diagnostic vs delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC)*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009. **17**(10): p. 1292-306.
160. Mamisch TC, Kain MS, Bittersohl B, Apprich S, Werlen S, Beck M, Siebenrock KA, *Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC) in Femoacetabular impingement*. *J Orthop Res*, 2011. **29**(9): p. 1305–11.
161. Domayer SE, Mamisch TC, Kress I, Chan J, Kim YJ, *Radial dGEMRIC in developmental dysplasia of the hip and in femoroacetabular impingement: preliminary results*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010. **18**(11): p. 1421-8.
162. Pollard TCB, McNally EG, Wilson DC, Wilson DR, Mädler B, Watson M, Gill HS, Carr AJ, *Localized cartilage assessment with three-dimensional dGEMRIC in asymptomatic hips with normal morphology and cam deformity*. *J Bone Joint Surg Am*, 2010 **92**(15): p. 2557–69.

163. Trattnig S, Mlynárik V, Breitenseher M, Huber M, Zembsch A, Rand T, Imhof H, *MRI visualization of proteoglycan depletion in articular cartilage via intravenous administration of Gd-DTPA*. Magn Reson Imaging, 1999. **17**(4): p. 577–83.
164. Canale G, Mastragostino S, Boero S, *Surgical treatment of Legg-Calve-Perthes disease*. Ital J Orthop Traumatol, 1992. **18**(4): p. 443-52.
165. Juras V, Bittsanky M, Majdisova Z, Szomolanyi P, Sulzbacher I, Gäbler S, Stampfl J, Schüller G, Trattnig S, *In vitro determination of biomechanical properties of human articular cartilage in osteoarthritis using multi-parametric MRI*. J Magn Reson 2009. **197**(1): p. 40-7.
166. Salo EN, Nissi MJ, Kulmala KA, Tiitu V, Töyräs J, Nieminen MT, *Diffusion of Gd-DTPA2– into articular cartilage*. Osteoarthritis Cartilage, 2012. **20**(2): p. 117–26.
167. Drexler W, Stamper D, Jesser C, Li X, Pitris C, Saunders K, Martin S, Lodge MB, Fujimoto JG, Brezinski ME, *Correlation of collagen organization with polarization sensitive imaging of in vitro cartilage: implications for osteoarthritis*. . J Rheumatol, 2001. **28**(6): p. 1311–8.
168. Szczodry M, Coyle CH, Kramer SJ, Smolinski P, Chu CR, *Progressive chondrocyte death after impact injury indicates a need for chondroprotective therapy*. Am J Sports Med, 2009. **37**(12): p. 2318-22.
169. Adams ME, Wallace CJ, *Quantitative imaging of osteoarthritis*. Semin Arthritis Rheum, 1991. **20**(6 Suppl 2): p. 26-39.

## **Danksagung**

Ich möchte Herrn Prof. Dr. R. Krauspe für die Möglichkeit in der Klinik für Orthopädie der Uniklinik Düsseldorf promovieren zu dürfen danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Zilkens danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, die herzliche Betreuung und seine fortwährende Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie sowie Sein offenes Ohr bei all meinen Fragen.

Ein besonderer Dank gilt außerdem:

Den Herrn Dres Bittersohl, Miese und Pilge für die tatkräftige Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Studie für diese Dissertation.

Außerdem danke ich Erika Rädisch, Thomas Kaiser, Sabine Lensing-Höhn und Monika Herten für die gute Zusammenarbeit.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, die mir während der gesamten Zeit des Studiums und der Dissertation stets mit Rat, Hilfe, Geduld, Aufmunterung und Unterstützung zur Seite stand.

Zuletzt möchte ich mich bei allen anderen bedanken, die mir auf der Suche nach Tipp-, Komma- und Satzbaufehler behilflich waren und sich diese so hoffentlich in Grenzen halten.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift