

Aus der Klinik für Orthopädie  
der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Rüdiger Krauspe

Anwendung und Validierung der biochemisch - sensitiven MRT -  
Sequenzen *dGEMRIC* und T2\* - *mapping* im Schultergelenk

Dissertation

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

vorgelegt von  
Christin Dekkers

2017

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

gez.:

Dekan: Herr Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. med. B. Turowski

„Man merkt nie, was schon getan wurde,  
man sieht immer nur, was noch zu tun bleibt.“

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

**„T2\* - *mapping* and delayed gadolinium - enhanced magnetic resonance imaging in cartilage (*dGEMRIC*) of glenohumeral cartilage in asymptomatic volunteers at 3 T”**

Bernd Bittersohl & Falk R. Miese & Christin Dekkers & Hüseyin Senyurt & Jörn Kircher & Hans-Jörg Wittsack & Gerald Antoch & Rüdiger Krauspe & Christoph Zilkens

Erschienen im Mai 2013, European Radiology, 23(5):1367-74.

**T2\* - *mapping* and Delayed Gadolinium - Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Cartilage (*dGEMRIC*) of Humeral Articular Cartilage - a Histologically Controlled Study**

Bernd Bittersohl & Jörn Kircher & Falk R. Miese & Christin Dekkers & Peter Habermeyer & Julia Fröbel & Gerald Antoch & Rüdiger Krauspe & Christoph Zilkens

Erschienen im Oktober 2015, Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 24(10):1644-52.

Angabe zum Zitat:

Von *Marie Curie*

Aus die schönsten Gedichte und Zitate für festliche Anlässe 2004, Ausgabe 2

Schlütersche Verlagsgesellschaft

Seite 110

## Zusammenfassung (Abstract)

**Allgemeines:** Standard - MRT - Verfahren sind hinsichtlich der Darstellung von präarthrotischen Knorpelveränderungen, wie der Desorganisation des Kollagenfasernetzwerkes und Veränderungen in dem Wasser- und Glykosaminglykangehalt limitiert. Biochemisch - sensitive MRT - Verfahren, zu denen auch T2\* - *mapping* (sensitiv für den Wassergehalt und die Kollagenstruktur) sowie *dGEMRIC* (= *delayed Gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of cartilage*, T1<sub>Gd</sub> - *mapping*, sensitiv für den Glykosaminglykangehalt) zählen, können an dieser Stelle eine diagnostische Ergänzung sein.

**Ziele dieser Arbeit:** Das Potential der Techniken *dGEMRIC* und T2\* - *mapping* wurde bereits belegt. Eine Übertragung dieser am Knie - und Hüftgelenk gewonnenen Erkenntnisse auf das Schultergelenk gelingt aufgrund zahlreicher anatomischer und biomechanischer Besonderheiten nicht. Dies macht eine explizierte Betrachtung der Arthrose des Schulterknorpels unabdingbar.

**Arbeitshypothese:** T2\* - *mapping* und *dGEMRIC* sind valide MRT - Methoden zur Schulterknorpelevaluation, deren Messwerte mit dem histologischen Grad der Degeneration korrelieren.

**Material und Methoden:** Die Studie setzt sich aus zwei Projekten zusammen. **Projekt 1: Normwerterhebung für T2\* - *mapping* und *dGEMRIC* am Schultergelenk.** 39 Glenohumeralgelenke von jungen, asymptomatischen Probanden ohne Anzeichen einer Schulterpathologie wurden mittels eines 3 - Tesla - MRT - Gerätes mit einem speziellen Sequenzmuster untersucht. Die statistischen Auswertung erfolgte mit Hilfe der *one way analysis of variance* (ANOVA). Durch die *intraclass correlation* (ICC) - Analyse wurde die inter - und intra - Beobachter - Korrelation ermittelt. **Projekt 2: Definition von pathologischen T2\* - und *dGEMRIC* - Werten im Schulterknorpel und histologische Methodvalidierung.** 15 humane Omarthrosepräparate wurden mit dem 3 Tesla MRT untersucht und nach der histologischen Aufarbeitung mit Hilfe des Mankin *Scores* nach dem Grad an Knorpeldegeneration klassifiziert. Es folgte die Korrelation der Knorpeldegenerationsgrade mit den erhobenen T2\* - sowie T1<sub>Gd</sub> - Werten.

**Ergebnisse: Projekt 1:** Es wurden durchschnittliche T2\* - Werte von  $24,7 \pm 3,7$  ms und T1<sub>Gd</sub> - Werte von  $735,3 \pm 106,2$  ms ermittelt. Zudem konnten regionale Unterschiede der Normwerte festgestellt werden: statistisch signifikant niedrigere T2\* - (26.2 ms vs. 23.2 ms, *P*-Wert < 0.001) und T1<sub>Gd</sub> - Werte (750.1 ms vs. 720.2 ms, *P*-Wert = 0.014) in den inferioren Knorpelregionen. Es wurde eine hohe intra - und inter - Beobachter - Übereinstimmung festgestellt (ICC - Wert - Bereich: 0.895 - 0.983). **Projekt 2:** Mit steigendem Grad an Knorpeldegeneration wurde ein signifikanter Abfall (*P* - Wert < 0.001) der T2\* - und T1<sub>Gd</sub>-Werte beobachtet. Mit Hilfe der Spearman *rank* Analyse wurde eine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizienten - Bereich: -0.315 - 0.784; *P* - Wert < 0.001) zwischen den histologischen Knorpeldegenerationsgraden und den T2\* - *mapping*- sowie T1<sub>Gd</sub> - Werten ermittelt. In den oberflächlichen Knorpelregionen konnten höhere T2\* - Werte im Vergleich zu den tiefen Knorpelregionen ( $39,1 \pm 11,4$  ms vs.  $26,4 \pm 8,0$  ms; *P* < 0,001) und niedrige T1<sub>Gd</sub> - Werte in den oberflächlichen im Vergleich zu den tiefen Knorpelregionen ( $420,6 \pm 140,0$  ms vs.  $484,2 \pm 97,0$  ms; *P* < 0,001) festgestellt werden.

**Schlussfolgerung:** T2\* - *mapping* und *dGEMRIC* sind verlässliche MRT - Methoden zur Erhebung des Knorpelstatus des Glenohumeralgelenkes.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ap</b>	Anterior - posteriore Röntgenprojektion
<b>Aqua dest.</b>	Aqua destillata
<b>ca.</b>	Circa
<b>CRPS</b>	Complex regional pain syndrome = komplex regionals Schmerzsyndrom
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTA</b>	computertomographische Angiographie
<b>dGEMRIC</b>	<i>delayed Gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of cartilage</i>
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>i.a.</b>	Intraartikulär
<b>i.v.</b>	Intravenös
<b>ICD - 10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der WHO
<b>max.</b>	Maximalwerte
<b>mbar</b>	Millibar
<b>min.</b>	Minimalwerte
<b>MRA</b>	Magnetresonanz – Arthrographie
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>NSARs</b>	Nicht - Steroidale Antirheumatika
<b>OA</b>	Osteoarthritis, Arthrose
<b>OC</b>	Osteocalcin

<b>PBS</b>	Phosphat gepufferte Salzlösung / phosphate buffered saline
<b>PFA</b>	Paraformaldehyd
<b>PMMA</b>	Polymethylmetacrylat
<b>ROI</b>	<i>regio of interest</i>
<b>SLAP</b>	<i>superior labrum anterior posterior</i>
<b>vs.</b>	Versus
<b>z.B.</b>	Zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	VI
<b>Tabellenverzeichnis</b>	VII
<b>Grafikverzeichnis</b>	VIII
<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Anatomische Grundlagen des Schultergelenkes	1
1.2 Arthrose	4
1.3 Omarthrose	5
1.3.1 Epidemiologie	5
1.3.2 Ätiologie	5
1.3.3 Pathogenese	6
1.3.4 Klinik	7
1.3.5 Differentialdiagnosen	7
1.3.6 Diagnostik	8
1.3.7 Therapie	14
1.3.8 Prognose	18
1.4 Herkömmliche Knorpelbildung und ihre Limitierung	18
1.5 biochemisch - sensitive MRT Sequenzen	18
1.5.1 MRT - Grundlagen	19
1.5.2 T2/T2* - <i>mapping</i>	21
1.5.3 <i>delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC)</i>	23
1.6 Ziele dieser Arbeit	25
<b>2. Materialien und Methoden</b>	28
2.1 <b>Projekt 1</b> : Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2* - und T1 <sub>Gd</sub> - Sequenzen an Probanden im 3 Tesla MRT	28
	IV

2.2 <b>Projekt 2:</b> Eine histologische Validierungsstudie: T2* - Wert Ermittlung sowie <i>dGEMRIC</i> am humanen Schulterknorpelgewebe	34
<b>3. Ergebnisse</b>	47
3.1 <b>Projekt 1 :</b> Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2* - und T1 <sub>Gd</sub> - Sequenzen an Probanden im 3 Tesla MRT	47
3.2 <b>Projekt 2:</b> Eine histologische Validierungsstudie: T2* - Wert Ermittlung sowie <i>dGEMRIC</i> am humanen Schulterknorpelgewebe	50
<b>4. Diskussion</b>	56
<b>5. Schlussfolgerung</b>	71
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	72
<b>7. Anhang</b>	88
<b>Danksagung</b>	
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Veranschaulichung der multiplanaren Bildrekonstruktion
<b>Abbildung 2</b>	<i>regions of interest (ROIs)</i> - Positionierung in Orientierung an den DESS-Reformaten zur Bildauswertung der Probanden – MRT - Datensätze
<b>Abbildung 3</b>	Grober Zuschnitt der Omarthrosepräparate
<b>Abbildung 4</b>	In Kunststoff eingebetteter Knorpel - Knochenblock eines Omarthrosepräparates
<b>Abbildung 5</b>	Darstellung der weiteren Omarthrosepräparatbearbeitung
<b>Abbildung 6</b>	Übersichtsabbildung zur histologischen Schnittorientierung der Omarthrosepräparate
<b>Abbildung 7</b>	Omarthrosepräparatzuschnitt mit einer Diamantbandsäge
<b>Abbildung 8</b>	Fertiggestelltes histologisches Knorpel – Knochen - Präparat in Toluidinblaufärbung
<b>Abbildung 9</b>	Veranschaulichung der Bildauswertung der MRT - Datensätze der Omarthrosepräparate.
<b>Abbildung 10</b>	Positionierung der <i>regions of interest (ROIs)</i> für die weitere Bildauswertung der MRT - Datensätzen der Omarthrosepräparate

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Bildparameter zur MRT - Bildgebung der Probanden
<b>Tabelle 2</b>	Bildparameter zur MRT - Bildgebung der Omarthrosepräparate
<b>Tabelle 3</b>	T2* - Werteverteilung in normal erscheinendem Knorpelgewebe
<b>Tabelle 4</b>	T1 <sub>Gd</sub> - Werteverteilung in normal erscheinendem Knorpelgewebe
<b>Tabelle 5</b>	Spearman- <i>rho</i> -Korrelationskoeffizienten zwischen den T2* - sowie T1 <sub>Gd</sub> -Werten und histologischen Parametern
<b>Tabelle 6</b>	T2* - und T1 <sub>Gd</sub> -Mittelwerte, Minimal- sowie Maximalwerte und 95 % - Konfidenzintervalle in Knorpelgewebe unterschiedlicher histologischer Grade an Degeneration nach Mankin
<b>Tabelle 7</b>	Paarvergleiche zwischen T2* - und T1 <sub>Gd</sub> - Werten in Knorpelgewebe verschiedener histologischer Grade an Degeneration nach Mankin
<b>Tabelle 8</b>	Der Mankin <i>Score</i>

## Grafikverzeichnis

<b>Grafik 1</b>	T2* - und T1 <sub>Gd</sub> - Werteverteilung in normal erscheinendem glenohumeralen Knorpel
<b>Grafik 2</b>	T2* - (2) sowie T1 <sub>Gd</sub> - Werte (3) in Relation zu dem Grad an Knorpeldegeneration nach dem modifizierten <i>Score</i> nach Mankin
<b>Grafik 3</b>	T2* - (2) sowie T1 <sub>Gd</sub> - Werte (3) in Relation zu dem Grad an Knorpeldegeneration nach dem modifizierten <i>Score</i> nach Mankin
<b>Grafik 4</b>	T2* - (4) sowie T1 <sub>Gd</sub> - Werte (5) im Verhältnis zum festgelegten histologischen Graden an Knorpeldegeneration nach Mankin in der jeweils untersuchten Region
<b>Grafik 5</b>	T2* - (4) sowie T1 <sub>Gd</sub> - Werte (5) im Verhältnis zum festgelegten histologischen Graden an Knorpeldegeneration nach Mankin in der jeweils untersuchten Region

# 1. Einleitung

## 1.1 Anatomische Grundlagen des Schultergelenkes

### Makroanatomie

Die Funktionseinheit der Schulter besteht knöchern aus der Clavicula, der Scapula und dem Humerus. Culham et al. [1] beschreiben die Schulter als einen funktionalen Komplex mit folgenden Merkmalen: Er ist durch das Glenohumeral - und Akromioclavicular - (AC) Gelenk zu einer Einheit verbunden. Das Sternoclavicular - (SC) Gelenk bildet dabei die einzige Verbindung der Schultereinheit zum axialen Skelett [1]. Zusätzlich werden häufig auch das skapulo - thorakale sowie das subakromiale Gelenk in die anatomische Beschreibung des Schulterkomplexes mit einbezogen [1].

Diese Arbeit und die dazu durchgeführten Studien befassen sich ausschließlich mit dem Glenohumeralgelenk.

Das glenohumerale Gelenk ist ein Kugelgelenk zwischen dem Humeruskopf und der Glenoidpfanne [2].

Verglichen mit anderen großen Gelenken des menschlichen Individuums, zum Beispiel dem Hüftgelenk, ist die knöcherner Stabilisierung des glenohumeralen Gelenkes insuffizient [3]. Es besteht eine große Diskrepanz zwischen der Größe der glenoidalen Gelenkpfanne (6 - 7 cm<sup>2</sup>) und der des Humeruskopfes (20 - 24 cm<sup>2</sup>) [4]. Die Oberflächengröße der Glenoidpfanne beträgt nur 1/3 - 1/4 der Humeruskopfoberfläche. Daher artikuliert der Humeruskopf nur mit einem kleinen Teil seiner Oberfläche in jeglicher Gelenkposition mit dem Glenoid [2]. Zudem weisen die Gelenkflächen im Vergleich zu anderen großen Gelenken eine ungewöhnlich hohe Kongruenz auf [5].

Vorherige Studien haben gezeigt, dass die glenoidale Gelenkpfanne nach hinten geneigt steht [6, 7].

Die Stabilität des Gelenkes ist zum einen stark von der kapsulären sowie ligamentären Führung abhängig, zum anderen ist die sehnige und muskuläre Manschette und das Labrum glenoidale diesbezüglich ein wichtiger Faktor [1]. Das Labrum ist ein Ring aus fibrocartilaginösem Gewebe, welches den Glenoidrand umgibt. Dessen Funktion fassen beispielsweise Modarresi et al. [8] wie folgt zusammen: das Labrum vertieft die Glenoidpfanne, sorgt somit für mehr Gelenkstabilität und wirkt zudem schwingungsdämpfend.

Auch der im Gelenk herrschende Unterdruck wirkt sich gelenkstabilisierend aus [9].

Die Gelenkkapsel ist medial am Rand des Glenoids und lateral am anatomischen Hals des Humeruskopfes befestigt und wird durch den Bandapparat und die inserierenden Sehnen der Rotatorenmanschette verstärkt [1].

Die sehnige Kapselverstärkung wird durch das Ligamentum coracohumerale sowie durch das superiore, mediale und inferiore glenohumerale Band gebildet [10].

Die muskuläre Manschette wird in zahlreichen Arbeiten [1, 11 - 13] beschrieben. Deren Aufbau ist breiter wissenschaftlicher Konsens. Sie bewirkt einen großen Teil der Gelenkstabilität und garantiert die Beweglichkeit im glenohumeralen Gelenk. Sie setzt sich zusammen aus den Muskeln der Rotatorenmanschette: Musculus infra - und supraspinatus sowie teres minor und subscapularis. Zudem sind auch der Musculus deltoideus und die lange Sehne des Musculus biceps brachii an der Bewegung und der dynamischen Stabilität des Glenohumeralgelenkes beteiligt.

Gerade weil im Schulterkomplex so viele verschiedene Komponenten zusammen wirken, kann es hier durch anatomische Varianz, genetische Disposition, Traumata, Gelenkerkrankungen, Fehlbelastung oder sonstige Veränderungen im Gelenkaufbau langfristig zur Entstehung einer Arthrose kommen, die man am Schultergelenk Omarthrose nennt.

### **Mikroanatomie**

Um den Krankheitsprozess der Arthrose zu verstehen ist es sinnvoll zunächst den Knorpelaufbau zu betrachten. Auch als Grundlage für das Verständnis der verschiedenen Methoden der Knorpelbildgebung, ist die Betrachtung der Mikroanatomie des Knorpelgewebes unerlässlich.

Der artikuläre Knorpel besteht aus einer extrazellulären Matrix, in die die Knorpelzellen, die Chondrozyten eingelagert sind. Die extrazelluläre Matrix besteht zu 60 - 85 % aus Wasser, zu 10 - 20 % aus unterschiedlichen Kollagenfasertypen und Proteoglykanen (5 - 10 %) [14]. Die Proteoglykane sind Komplexe aus Hyaluronsäure und Glykosaminglykanen (GAG), welche als Seitenketten an die Hyaluronsäuren angehängt sind [15]. Diese GAGs sind negativ geladen und bestehen ihrerseits aus einem Kernprotein und hydrophilen Chondroitin- sowie Keratin - Sulfat - Regionen, mit deren Hilfe Kollagenfasern gebunden werden können [15]. Es entsteht ein anisotropes, elastisches Fasernetzwerk, welches letztlich die biomechanischen Eigenschaften des Knorpelgewebes bestimmt [15].

Basierend auf Unterschieden in der Kollagenfaserorientierung und biochemischen Komposition des Knorpelgewebes wird der Gelenkknorpel nach Buckwalter et al. [14] und Dijkgraaf et al. [16] in vier Zonen mit folgenden Charakteristika unterteilt:

- Die oberflächliche Zone, die auch tangentielle Zone genannt wird, macht 10 - 20 % der Knorpeldicke aus. Die Kollagenfaserorientierung verläuft in dieser Zone parallel zur Gelenkfläche. In dieser Zone findet sich ein hoher Wasser - und Kollagengehalt, wohingegen die Konzentration an Proteoglykanen niedrig ist.
- Die transitionale Zone wird auch als intermediäre Zone bezeichnet. Sie macht ca. 60 % der Knorpeldicke aus und präsentiert sich als Zone mit zufälliger Kollagenfaserorientierung. Die Kollagenfasern sind gebogen und bilden arkadenähnliche Strukturen. Diese Zone charakterisiert sich im Vergleich zur oberflächlichen Zone durch einen niedrigeren Gehalt an Kollagen und Wasser und einer höheren Konzentration an Proteoglykanen.
- In der radialen oder tiefen Zone verlaufen die Kollagenfibrillen senkrecht zum subchondralen Knochen, um eine Verankerung für die darunterliegende kalzifizierte Matrix zu bieten. Diese Zone macht ca. 30 % der gesamten Knorpeldicke aus und zeichnet sich durch eine hohe Proteoglykankonzentration bei niedrigem Wasser - und Kollagengehalt aus.
- Die kalzifizierte Zone bildet als Grenzfläche zwischen dem Knorpel - und Knochengewebe die tiefste Schicht.

Der Einfluss dieser zonalen Unterschiede im feinstrukturellen Knorpelaufbau im Sinne der Kollagenfaserorientierung, des Wassergehaltes und der GAG - Verteilung zeigte sich bereits in zonalen MRT - Wertvariationen in zahlreichen Vorstudien [17 - 20].

Zusätzlich zu diesen zonalen Unterschieden in der Struktur und Aufbau des Knorpelgewebes sind auch regionale Unterschiede festzustellen. Diesbezüglich fassen Choi und Gold [21] zusammen: Gewichtsbelastete Regionen, die regelmäßig einer Kompression ausgesetzt sind, wie beispielsweise das femorotibiale Gelenk, weisen eine dickere, GAG - reiche radiale Zone und eine dünnere transitionale Zone auf. Die Kollagenfibrillen sind in dickeren Fasern

organisiert [21]. Dieses Merkmal ist im Gegensatz dazu in peripheren Gelenkregionen nicht anzutreffen [21]. Yoshida et al. [24] konnten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Gewichtsbelastung und höheren GAG-Konzentrationen in der Knorpelsubstanz zeigen. Auch diese regionalen Unterschiede repräsentieren sich in MRT - Wertvariationen in einigen Vorstudien [22, 23, 143].

## 1.2 Arthrose

Arthrose, welche im englischen Sprachgebrauch auch Osteoarthritis (OA) genannt wird, ist die häufigste Gelenkerkrankung weltweit [25]. Die klinisch gesehen am meisten betroffenen Gelenke sind das Hüft - und das Kniegelenk. Aber auch die Arthrose der weniger häufig betroffenen Gelenke, wie beispielsweise die Arthrose des Schultergelenkes, bedeutet für den Betroffenen einen hohen Grad an Morbidität [26]. Dies bezieht sich vor allem auf die Aktivitätsbereiche Haushalt, Einkauf und Freizeit [26]. Gerade aufgrund dieser Einschränkungen in bedeutenden Lebensbereichen lohnt sich die detaillierte Betrachtung der Arthrose auch an seltener betroffenen Gelenken.

Die ökonomischen Folgen der Arthrose sind bedeutend. Die finanzielle Belastung durch diese muskuloskeletale Erkrankung wird mit bis zu 1 - 2,5 % des Bruttosozialproduktes der westlichen Nationen angegeben [27].

Pathogenetisch liegt der Erkrankung Arthrose nach breitem wissenschaftlichem Konsens ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde, dessen Folgen sich in der Struktur und Funktion des Gelenkes bemerkbar machen [28].

Morphologische Charakteristika im Prozess der Arthrose [14] sind Fibrillationen der Knorpeloberfläche, Fissurenbildung und die Entstehung tiefer Risse. Aus histologischer Sicht werden folgende Veränderungen im Krankheitsprozess beschrieben [14, 29, 30]: Zerfall der Kollagen - Proteoglykankomplexe, Um - und Desorganisation der Kollagenfibrillen, Verlust an Kollagen und Proteoglykanen, Verminderung der GAG - Konzentration. Die Wasserkonzentration des Knorpelgewebes steigt hingegen mit beginnendem Krankheitsprozess zunächst an und fällt im späteren Verlauf ab [14, 29]. In einem Gelenkknorpel können dabei zur selben Zeit verschiedene Phasen der Degeneration

nebeneinander beobachtet werden [29, 30, 99]. Detailliert werden diese morphologischen und histologischen Veränderungen im Kapitel 1.3.3 Pathogenese der Omarthrose ausgeführt.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft definiert die allgemeinen Therapieziele für degenerative Gelenkerkrankungen folgendermaßen [31]: Beseitigung des Arthroseschmerzes, Reduktion sowie Beseitigung der sekundären Entzündung, Gelenkfunktionsverbesserung und Beseitigung, beziehungsweise Verzögerung der Arthroseprogression. Um dieses Ziel zu erreichen gilt es ein individuelles Therapiekonzept zu erstellen. Klinisch häufig angewendete konservative Therapiemöglichkeiten sind physiotherapeutische Maßnahmen, die Gabe von NSARs oder Coxiben und der Einsatz von Lokalanästhetika und Glukokortikoiden. Ergänzend können supportive Maßnahmen wie Gewichtsreduktion und regelmäßige sportliche Betätigung angewendet werden. Zu den operativen Therapiemöglichkeiten zählen im Klinikalltag arthroskopiegesteuerte Interventionen, Knorpeltransplantationen und der endoprothetische Gelenkersatz. Um für jeden Patienten das individuell richtige Behandlungskonzept zum jeweiligen Beschwerdebild und Krankheitsstadium zu finden, ist die Diagnostik von entscheidender Bedeutung. Vor allem die Früherkennung rückt ins Zentrum der Betrachtung. Auf das Therapiekonzept der Omarthrose wird im Folgenden genauer eingegangen.

## 1.3 Omarthrose

### 1.3.1 Epidemiologie

Die primäre Omarthrose macht etwa 3 % aller Arthrosen aus [32]. Mit einem Altersgipfel um das 60. Lebensjahr herum tritt die Omarthrose im Vergleich zur Kox - oder Gonarthrose früher auf [32]. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit dem Alter [33]. Frauen scheinen insgesamt etwas anfälliger für die Entwicklung der Omarthrose zu sein [33].

### 1.3.2 Ätiologie

Es wird zwischen primärer und sekundärer Omarthrose unterschieden. Diese Einteilung findet sich auch in der ICD - 10 Klassifikation wieder [34].

Die Ursachen der primären Arthrose sind Gegenstand der Forschung und letztlich zum jetzigen Zeitpunkt noch ungeklärt. Wichtig scheint der Faktor altersbedingte Knorpelveränderungen zu sein [35 - 37].

Für die sekundäre Arthrose können viele verschiedene Faktoren ursächlich sein, wie unter anderen Traumata [38], Infektionen, Gelenkinstabilitäten/Mikroinstabilität [155], rheumatische Erkrankungen [152] sowie genetisch [39] bedingte Einflüsse. Jedoch führen diese Faktoren bei weitem nicht bei jedem Patienten zur sekundären Arthrose. Hovelius et al. [38] beschreiben beispielsweise eine Quote von ca. 55 % der Patienten, die 25 Jahre nach primärer Schulterdislokation milde bis schwere Zeichen einer Omarthrose aufweisen.

### 1.3.3 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht bis ins Detail verstanden und Inhalt der aktuellen Forschung. Letztlich handelt es sich um eine degenerativ bedingte Erkrankung, die mit chronischer, schmerzhafter und funktionseinschränkender Gelenkdeformität einhergeht. Schließlich kommt es durch das Missverhältnis zwischen Belastung und Belastbarkeit des Schultergelenkes zum Knorpelschaden. Neer [40] umschreibt die Arthrose des Glenohumeralgelenkes als eine Abnahme des Gelenkspaltes und eine Größenzunahme des Humeruskopfes bedingt durch osteophytäre Anbauten, die eine Beweglichkeitseinschränkung mit sich bringen, ohne das gleichzeitige Vorliegen von Rotatorenmanschettenläsionen.

Zu den morphologischen Charakteristika zählen [14]: Im frühen Stadium der Erkrankung kommt es zu Fibrillationen der oberflächlichen Knorpelschicht. Bei Krankheitsprogress bilden sich Fissuren, welche bis zum subchondralem Gewebe reichen können. Es entstehen tiefe Risse in der Knorpelstruktur. Durch die Fibrillierung des Knorpels kommt es zum Verlust an Knorpelgewebe. Dies führt zu einer Ausdünnung des Knorpels, der bis zum vollständigen Knorpelverlust voran schreiten kann.

Aus histologischer Sicht [14, 29, 30] werden folgende Veränderungen im Krankheitsprozess beschrieben:

- Zerfall der Kollagen - Proteoglykankomplexe
- Um - und Desorganisation der Kollagenfibrillen

- Verlust an Kollagen und Proteoglykanen und somit auch zu einer verminderten GAG - Konzentration
- Die Wasserkonzentration des Knorpelgewebes steigt hingegen mit beginnendem Krankheitsprozess zunächst an und fällt erst im späteren Verlauf ab

In einem bestimmten Areal deines Gelenkknorpels können dabei zur selben Zeit verschiedene Phasen der Degeneration nebeneinander beobachtet werden [29, 30, 99].

#### 1.3.4 Klinik

Der Arthrosepatient leidet häufig unter Schmerzen und Bewegungseinschränkungen [27]. Bei Progression der Erkrankung kann es zu einer Gelenkdeformierung kommen. Die dadurch entstehende Fehlstellung kann einen teilweisen bis hin zum gesamten Funktionsverlust des betroffenen Gelenkes mit sich bringen. Insgesamt sind muskuloskeletale Erkrankungen, wie auch die Arthrose, mit einer eingeschränkten Lebensqualität behaftet [27].

#### 1.3.5 Differentialdiagnosen

Letztlich müssen hier alle Differentialdiagnosen des Schulterschmerzes mit einbezogen werden. Einige häufig vorkommende, klinisch relevante Pathologien [41, 42] sind beispielsweise:

- Traumata
- adhäsive Kapsulitis
- Rotatorenmanschettenverletzungen
- Bizepssehnenenerkrankungen oder – Verletzungen
- Tendinitiden
- Bursitiden
- *Complex regional pain syndrome* (CRPS)
- entzündliche Arthritiden unterschiedlichster Ursache

In der differentialdiagnostischen Betrachtung des Schulterschmerzes ist der zeitliche Verlauf der Symptomatik wichtig, der sich bereits aus der Anamnese ergibt. Die Arthrose zeigt sich

nach fachlichem Konsens als chronische Erkrankung eher in einer schleichenden, teils progredienten Schmerzzunahme und weniger als akutes Ereignis.

### 1.3.6 Diagnostik

Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung des Patienten bildet die klassische Röntgenaufnahme die Basis für die Diagnostik der Omarthrose. Sie liefert erste Hinweise auf einen möglichen Krankheitsprozess, wie beispielsweise Gelenkspaltverschmälerung oder den Nachweis von Osteophyten [43].

Die Arthrosonographie kann ergänzende Informationen, beispielsweise über das Weichteilgewebe des Schulterkomplexes, erbringen [44].

Um nun genauer beurteilen zu können, wie groß der Schaden des Gelenkknorpels ist, kommt das MRT zum Einsatz. Die MRT - Diagnostik ist eine bewährte Methode zur Knorpelbildgebung, insbesondere zur Beurteilung der Morphologie und des Ablaufes degenerativer Prozesse am Knorpel [5].

Die Arthrographie und die Arthroskopie finden ebenfalls Anwendung in der Diagnostik der Omarthrose. Ihr Stellenwert wird im weiteren Text genauer beschrieben.

Die Computertomographie wird im klinischen Alltag nicht zuletzt aufgrund der Strahlenbelastung eher für die OP - Planung genutzt. Mit Hilfe dieser Art der Bildgebung sind die knöchernen Strukturen, vor allem die Gelenkpfanne detaillierter zu beurteilen. Auf die CT - Bildgebung wird deshalb im Folgenden nicht genauer eingegangen.

Zudem gibt es noch selten genutzte diagnostische *Tools* wie die Szintigraphie, das <sup>18</sup>F - FDG-PET und die PET - CT. Die Szintigraphie erlaubt bei negativem *Scan* die Aussage machen zu können, dass die Erkrankung nicht weiter voran schreitet, während das PET die Beurteilung der inflammatorischen Komponente der *Osteoarthritis* ermöglicht [45].

### **Klinische Untersuchungen**

Die klinische Untersuchung des Patienten ist nach der Anamnese ein wichtiger Ausgangspunkt für die weitere Diagnostik. Erste Anhaltspunkte für die Auswahl der weiteren diagnostischen Methoden können evaluiert werden.

Für den Ablauf der klinischen Untersuchung des Schulterkomplexes gibt es keine einheitlichen und verbindlichen Empfehlungen. Donnelly et al. [46] beschreiben das Vorgehen wie folgt:

- Inspektion der Schulter und der Gelenkumgebung
- Palpation des Glenohumeralengelenkspaltes, des Sternoclaviculargelenkes, der Klavikula, des Acromioclaviculargelenkes, des Processus coracoideus, des Acromions, des Schulterblattes und der langen Sehne des Musculus biceps brachii
- Messung des Bewegungsgrades aktiv sowie passiv
- Durchführung spezieller klinischer Tests für einzelne Schulterpathologien

Ellman et al. [47] beschreiben den „Kompressions - Rotationstest“, welcher Hinweise auf das Vorliegen einer Schulterarthrose geben kann. Der Patient wird hierfür in seitlicher Position gelagert. Die nicht betroffene Armseite befindet sich dabei bodenwärts. Der Humeruskopf wird nun mit Kraft in die Glenoidpfanne gedrückt und der Arm dabei in der Schulter nach innen und außen rotiert. Durch die Kompression der arthrotisch veränderten Gelenkpartner gegeneinander wird ein Schmerz ausgelöst. Um dabei ein falsch positives Ergebnis durch das Vorliegen einer subacromialen Bursitis zu vermeiden, kann zusätzlich Lidocain subacromial injiziert werden, so dass der Test spezifischer wird [48]. Zudem sind nach klinischer Erfahrung häufig Druckschmerz über dem Gelenkspalt oder das Auftreten von Krepitationen bei der passiven oder aktiven Bewegung im Gelenk Indizien für eine Gelenkpathologie im Sinne einer Arthrose. Auch Einschränkungen der Bewegungsgrade des Schultergelenkes [49] können Hinweise auf eine Arthrose sein.

Es existieren viele weitere klinische Tests für die Schulteruntersuchung, von denen nur wenige durch qualifizierte Studien evaluiert und validiert worden sind. Sämtliche Tests sollten nicht eigenständig gewertet, sondern in den Zusammenhang mit den gesamten Ergebnissen der Diagnostik gestellt werden [50, 51]. Sie sind in dem Zusammenhang mit der Omarthrose eher zur Diagnostik von Begleitpathologien oder Ursachen der Arthrose anzusehen, weshalb sie im Folgenden nicht genauer beleuchtet werden.

Naredo et al. [42], De Winter AF et al. [52] und Ure BM et al. [53] stellten heraus, dass die Durchführung der klinischen Untersuchung und einzelner Tests alleine nicht ausreichend reproduzierbar sind um eine Diagnose stellen zu können. Insbesondere chronische Schmerzgeschehen, welche sich häufig bei Arthrosepatienten finden [49], sind eine

diagnostische Herausforderung für den untersuchenden Arzt [52]. Die Anwendung weiterer diagnostischer Verfahren ist deshalb ergänzend notwendig.

### **Röntgenradiologische Untersuchung**

Der erste Schritt in der klinischen Routine der bildgebenden Diagnostik der Omarthrose ist die Röntgendiagnostik.

Die für die Arthrose typischen radiologischen Veränderungen können bei einer Vielzahl der über 65 - Jährigen im klinischen Alltag beobachtet werden, in der Altersgruppe der über 75-Jährigen sind sie nach Felson DT [25] beispielsweise im Kniegelenk bei über 40 % festzustellen.

Kellgren und Lawrence [43] zählen folgende röntgenologischen Arthrosekriterien auf:

- Formveränderung des Gelenkspaltes
- Bildung von Pseudozysten mit subchondralem Sklerosesaum
- Ausbildung von Osteophyten
- Bildung von periartikulären Ossikeln

Es sollten insgesamt drei spezielle Zielaufnahmen gemacht werden: Schulter in Projektion von anterior nach posterior (ap - Aufnahme), Schulter in Projektion von posterior nach anterior mit Drehung des Patienten zur Y - förmigen Abbildung des Schulterblattes mit Aufsicht auf die Glenoidpfanne (Scapula - Y - Aufnahme) sowie eine axilläre Projektion [48, 49]. Eine vierte Aufnahmetechnik ist das Röntgen in anterior - posteriorer Projektion mit einer Armhaltung von 45° in Abduktion, die ebenfalls alternativ oder ergänzend zur Beurteilung der genannten röntgenologischen Arthrosemerkmale herangezogen werden kann [54].

Die Omarthrose wurde von Weinstein et al. [55] radiologisch in vier Stadien klassifiziert:

**Stadium I:** arthroskopischer Nachweis von arthrotischen Knorpelveränderungen bei Abwesenheit röntgenologischer Veränderungen

**Stadium II:** minimale Gelenkspaltverschmälerung bei dem die Konzentrität des Humeruskopfes und des Glenoids noch erhalten sind

**Stadium III:** moderate Gelenkspaltverminderung in Kombination mit inferioren osteophytären Knochenanbauten

**Stadium IV:** schwerer Verlust des Gelenkspaltes und Verlust der Konzentrität des Humeruskopfes in der Glenoidpfanne.

Die Klassifizierung der Omarthrose in Schweregarde ist dennoch nicht einheitlich festgelegt. Im klinischen Alltag werden auch Klassifizierungen von Arthrosen anderer Gelenke auf die Schulter übertagen.

### **Sonographie**

Die Diagnostik an der Schulter mit Hilfe der Ultraschalltechnik spielt eine zentrale Rolle im Zusammenhang mit Impingementphänomenen, Erkrankungen des AC - Gelenkes, der Durchführung dynamischer Untersuchungen, sonografiegesteuerter Therapien und im Kontext der adhäsiven Kapsulitis [56]. Des Weiteren ist die Sonografie nach Daenen et al. [57] in der Diagnostik von Pathologien der Rotatorenmanschette und Veränderungen anderer muskulärer Anteile des Schulterkomplexes führend. Zusätzlich benennt er degenerative Veränderungen, die sich auch bei der Omarthrose finden, welche mit Hilfe der Sonografie beurteilbar sind.

Pathologien können wie Dubs [44] zusammenfasst am Humeruskopf, dem Glenohumeralgelenk, an der Rotatorenmanschette, der langen Bizepssehne, der Bursa subacromialis und den clavicularen Gelenken erhoben werden. Sonografisch nicht oder schwer beurteilbar ist allerdings der subacromiale Raum sowie Teile der Glenoidpfanne und dem Labrum [44].

Im Vergleich zum Standard - MRT hat die Sonografie zwar den Vorteil einer höheren Auflösung, besseren Verfügbarkeit, niedrigeren Preises und der Möglichkeit der Durchführung einer dynamischen Untersuchung [44]. Dafür ist es aber ein erheblicher Nachteil, dass Anteile des Schulterkomplexes nicht ausreichend einzusehen und beurteilbar sein können [44].

Hinsichtlich des apparativ diagnostischen Vorgehens folgen meist die Sonografie oder weiterführende MRT - Untersuchungen auf das konventionelle Röntgen [58]. Die MRT - Diagnostik legt dabei den Fokus insbesondere auf die Bildgebung des Knorpels und des Labrums.

## **Magnetresonanztomographie**

Das MRT am Schultergelenk wird für die Untersuchung rezidivierender Dislokationen, Verletzungen des superioren Labrums von anterior nach posterior (SLAP - Läsionen), Erkrankungen der Synovia, Tumoren, bei adhäsiver Kapsulitis sowie Infektionen genutzt [56]. In erster Linie ist das MRT jedoch ein Verfahren zur Knorpelbeurteilung [5]. Das MRT stellt eine effektive Methode zur Untersuchung des Ausmaßes knorpeliger Läsionen dar [59]. Der technische Fortschritt in Bezug auf die MRT - Ausrüstung und das Sequenzdesign steigert die Genauigkeit der Knorpeldarstellung zunehmend [59].

Aus diesem Grund spielt dieses bildgebende Verfahren in der Diagnose der Omarthrose eine zentrale Rolle, auf die im späteren Verlauf detailliert eingegangen wird.

## **Arthrographie**

Die Arthrographie ist ein weiteres diagnostisches Mittel, welches sich sowohl mit dem klassischen Röntgen als auch mit dem MRT (Magnetresonanz - Angiographie = MRA) sowie der Sonographie oder dem CT (computertomographische Angiographie = CTA) unter Verwendung verschiedener Kontrastmittel durchführen lässt. Die Anwendung mit dem klassischen Röntgen wird im klinischen Alltag mehr und mehr durch die CTA oder noch häufiger durch die MRA ersetzt. Die diagnostische Arthrographie ist häufig indiziert, wenn ein Patient über persistente und unerklärliche Schmerzen und/oder über andere Beschwerden klagt oder ein Funktionsverlust des Gelenkes festzustellen ist [156].

Mit Hilfe der Arthrographie lässt sich beispielsweise nach Resnick [60] besonders gut Folgendes am Glenohumeralgelenk untersuchen:

- Rotatorenmanschettenrupturen
- adhäsive Kapsulitis
- vorangegangene vordere Dislokationen des Schultergelenkes
- Knorpeldefekte
- Beurteilung des periartikuläre Weichteilgewebes
- Untersuchung der bicipitalen Sehne und - Muskelscheide

Trotz des diagnostischen Potentials der Arthrographie ist sie durch die intraartikuläre Applikation des Kontrastmittels dennoch eine, wenn auch minimal aber invasive Methode.

Dementsprechend kann sie Komplikationen wie beispielsweise Wund - / Gelenkinfektionen oder allergische Reaktionen mit sich bringen. Insgesamt ist sie dennoch als komplikationsarm zu bezeichnen [61, 62].

Bezüglich der Auswahl der bildgebenden Methode zur Durchführung einer Arthrographie gibt es folgende Studienergebnisse: Simão et al. [63] zeigten, dass die Ultraschall - Arthrographie trotz einer im Vergleich zum MRA höheren Interbeobachter - Variabilität Knochen - und Weichteilgewebsläsionen, die mit einer Gelenkinstabilität assoziiert sind valide abbilden kann. Sano et al. [64] publizierten, dass die MRA besser als die CTA geeignet sei, um Schulterinstabilitäts - assoziierte Läsionen aufzuzeigen. Auch Omoumi et al. [45] hielten fest, dass die MRA der CTA bei der Arthrose aufgrund der Strahlenbelastung sowie der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Oberflächenläsionen beim CT vorzuziehen sei. Dennoch empfiehlt er zuvor die Durchführung eines MRTs. Erst falls eine exakte Analyse der Oberflächenveränderungen von Nöten sein sollte, solle die Arthrographie zum Einsatz kommen [45].

### **Arthroskopie**

Die Arthroskopie fand in den letzten Jahrzehnten klinisch immer mehr Anwendung. Sie stellt sowohl eine diagnostische, als auch therapeutische Option dar. Die Durchführung einer Arthroskopie wurde in vielen Kliniken bereits zum Standardprocedere [65].

Laut George MS [49] werden Knorpelschäden arthroskopisch nach der Klassifikation von Outerbridge [66] wie folgt eingeteilt:

Grad I: Aufweichen der Knorpelstruktur oder Blasenbildung

Grad II: Die Knorpeloberfläche zeigt Fissuren und Fibrillierungen

Grad III: Tiefe Knorpeldefekte aber ohne freiliegenden Knochen

Grad IV: Gravierender Knorpelsubstanzverlust bis auf das subchondrale Knochengewebe herunter. Der Knochen liegt teils frei.

Obleich die Arthroskopie Vorteile wie beispielsweise die zeitgleiche Möglichkeit zur therapeutischen Intervention bietet, ist sie ein invasives Verfahren. Weber et al. [67] ermittelten eine durchschnittliche Komplikationsrate bei der Schulterarthroskopie von 5.8 - 9.5 %. Arthroskopien werden jedoch meistens nicht nur zum diagnostischen Zweck

verwendet, sondern zugleich aus einer therapeutischen Überlegung heraus eingesetzt. Die angegebene Komplikationsrate umfasst demnach vor allem zugleich therapeutisch eingesetzte Arthroscopien und weniger die sehr selten ausschließlich aus diagnostischer Überlegung durchgeführten Arthroscopien. Dies erklärt die doch insgesamt eher hoch erscheinende Komplikationsrate. Die Rate sei auch durchaus zu reduzieren, beispielsweise durch gründliche Patientenselektion, vermehrter Aufmerksamkeit gegenüber dem operativen Procedere sowie gewissenhafte postoperative Versorgung [65, 67]. Dennoch ist die Komplikationsrate zu bedenken. Dies ist ein weiterer Grund dafür zunächst nichtinvasive diagnostische Möglichkeiten wie beispielsweise das MRT vorzuziehen.

### 1.3.7 Therapie

Die Therapie der Arthrose ist abhängig vom Patientenalter, der Schwere der Symptome, dem Aktivitätslevel des Patienten, von den radiologischen Befunden und der Komorbiditäten, die der Patient mitbringt [68].

Es gibt grundsätzlich zwei Therapieregime, die aufeinander aufbauend angewendet werden: Die konservative und die operative Therapie.

In der Praxis werden immer zunächst die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft. Zusätzlich oder ergänzend kommen bei nicht ausreichender Beschwerdereduktion minimalinvasive oder offen chirurgische Verfahren je nach individuellem Therapiekonzept zum Einsatz.

#### **Konservative Therapie**

Die konservativen Therapiemöglichkeiten der Omarthrose haben, wie auch die Therapie der Arthrose jedes anderen Gelenkes, mehrere Ziele: Linderung von Schmerzen, die Funktionalität des Gelenkes wiederherzustellen und so lange wie möglich zu erhalten, akute Entzündungszustände adäquat zu unterbinden und den Krankheitsprogress zu verzögern oder bestenfalls aufzuhalten [31].

Für die Schulterarthrose gibt es anders als für die Knie - oder Hüftarthrose kaum empirisch belegte konservative Behandlungsempfehlungen. Orientierend an Studien zur konservativen Therapie der Cox - und Gonarthrose [69, 70] kommen folgende Maßnahmen zur

Anwendung: Patientenschulung, *Lifestyle* - Änderung, Gewichtsabnahme, orthopädische Hilfsmittel, Physiotherapie sowie von pharmakologischer Seite aus verschiedene Schmerzmittel, vor allem orale NSAIDs oder Coxibe und intraartikuläre Injektionen, meist mit Kortison und/oder Lokalanästhetikum. Des Weiteren intraartikuläre Injektionen mit knorpelprotektiven Substanzen wie beispielsweise Hyaluronsäure durchgeführt, deren Nutzen jedoch weiterhin unklar ist [69, 70]. Zusätzlich werden im klinischen Alltag auch alternative Heilmethoden wie Akupunktur oder pflanzliche Mittel angewendet, deren Nutzen im klinischen Alltag kontrovers diskutiert wird.

Neuere Therapiemöglichkeiten wie beispielsweise die Radiotherapie finden Einzug in das Therapieregime. So zeigten Ruppert et al. [71], dass die Radiotherapie an Knie -, Hüfte -, Daumensattel - und Schultergelenk eine effektive, alternative Behandlungsstrategie der refraktären Arthrose im Vergleich zu herkömmlich angewendeten konservativen Methoden darstellt.

Abschließend lässt sich festhalten, dass der Patient meist von einer individuell ausgewählten Kombination der konservativen Therapieoptionen profitieren kann. Ginn et al. [72] stellten sowohl eine langfristige Schmerzreduktion, als auch eine Verbesserung der Schulterfunktion durch die Anwendung konservativer Therapievariationen an Patienten mit chronischen Schulterschmerzen dar.

### **Operative Therapie**

Auch die Möglichkeiten in der Auswahl der operativen Therapieoption sind vielfältig.

Verschiedene Studien untermauern die Wirksamkeit der Arthroskopie als Therapieoption. Cameron et al. [73] stellten fest, dass Patienten mit einer osteochondralen Läsion des glenohumeralen Gelenkes vom Grad IV nach Outerbridge [66] eine signifikante Schmerzreduktion und eine Gelenkfunktionszunahme durch ein arthroskopisches *Debridement* erfahren können. Zusätzlich kann eine Kapsellösung bei Patienten mit einem Verlust der passiven Beweglichkeit der Schulter angewendet werden. Des Weiteren berichtet er, dass Knorpelläsionen von mehr als 2 cm<sup>2</sup> Größe mit einem höheren Risiko des Schmerzrezidives und der Unwirksamkeit der arthroskopischen Therapie assoziiert zu sein scheinen. Van Thiel et al. [74] zeigten, dass Patienten mit einer Gelenkspaltbreite von über 2 mm sowie keinem Nachweis von großen Osteophyten von einem arthroskopischen *Debridement* des betroffenen Schultergelenkes im Sinne einer Schmerzreduktion und einer

gesteigerten Gelenkfunktionalität profitieren können. So kann dieses Patientenkollektiv teils vor einer Arthroplastik bewahrt werden. Gerade der Einsatz dieser Methode bei jungen Patienten mit glenohumeraler Arthritis scheint vielversprechend zu sein [75].

Risikofaktoren für den Misserfolg der arthroskopischen Behandlung einer vorliegenden Schulterarthrose sind unter anderen eine Gelenkspaltbreite unter 2 mm und das Vorliegen von großen Osteophyten [74].

Beim isoliert arthroskopischen Vorgehen mit *Debridement* und Gelenkkapsellösung ohne die Durchführung jeglicher anderer Therapieansätze der Omarthrose zeigte sich jedoch, dass hierdurch lediglich eine kurzfristige Schmerzreduktion und Bewegungsverbesserung zu erzielen ist [76]. Die isolierte Anwendung dieser Methode zeigt langfristig dementsprechend keinen Vorteil für die Mehrzahl der Patienten [76].

Die primäre Indikation für die weitere Therapieeskalation im Sinne eines chirurgischen Vorgehens ist laut Boyd et al. [77] der medikamentenrefraktäre Schmerz. Invasivere Therapieoptionen sind die Hemiarthroplastik, bei der lediglich der Humeruskopf durch ein Implantat ersetzt wird, oder die totale Schulterendoprothetik, bei der je nach Beschaffenheit des Glenoids zusätzlich auch eine glenoidale Komponente eingesetzt wird [77]. Der Nutzen dieser beiden offen chirurgischen Verfahren ist in vielen Studien belegt worden [78 - 85]. Wirth et al. [81] zeigten, dass die Schulterhemiarthroplastik gute bis exzellente Ergebnisse im Hinblick auf die Schmerzreduktion und die Funktionszunahme noch fünf bis zehn Jahre postoperativ bei sorgfältig gewähltem Patientenkollektiv verspricht. Dennoch ist der klinische Verlauf stark von dem Verlust der Konchensubstanz des Glenoids (Abrieb) abhängig, vor allem bei Patienten mit schon vorbestehenden glenoidalen Erosionen [87]. Levine et al. [82, 83] verdeutlichten in zwei Arbeiten diese Einschränkungen im Patientenkollektiv nochmals in der Hinsicht, dass sie das Verfahren ausschließlich für Patienten mit konzentrischer Glenoidform empfehlen. Zudem beschreiben sie ein besseres *Outcome* für Patienten mit primärer Omarthrose als für solche mit sekundärer.

Zahlreiche Studien [84 - 86] zeigten einen Vorteil der Totalen – Schulter - Arthroplastik gegenüber der Hemiarthroplastik, in Bezug auf Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung und das Revisionsrisiko. Das bessere Ergebnis muss jedoch dem technisch höheren Aufwand der Implantation einer Glenoidkomponente sowie der begrenzten Haltbarkeit und dem Risiko einer Lockerung der glenoidalen Komponente gegenübergestellt werden [87]. Dementgegen steht die Möglichkeit der Entwicklung einer glenoidalen Arthrose nach

Hemiarthroplastik und somit die Notwendigkeit zur Durchführung einer Revisionsoperation bis hin zu einer totalen Schulterendoprothetik [87].

Eine Alternative zur herkömmlichen Arthroplastik wie oben beschrieben ist das *Resurfacing* des Humeruskopfes. Statt der Entfernung des gesamten Kopfes und das Einbringen eines intramedullären Schaftes, wie es beim konventionellen Vorgehen nötig ist, wird der Humeruskopf proximal aufgebohrt und eine Metallkappe auf der artikulierenden Fläche angebracht [88]. Es besteht zudem die Möglichkeit zusätzlich eine Glenoidkomponente einzubringen [87, 88, 89]. Buchner et al. [90] verglichen das *Outcome* von Arthrose - Patienten die ein *Resurfacing* des Humeruskopfes erhalten haben mit dem von Patienten, die einer Totalen - Schulterarthroplastik zugeführt wurden. Sie stellten heraus, dass das *Resurfacing* des Humerus zwar zu, wenn auch sehr gering schlechteren funktionalen Ergebnissen führte, diese Methode dafür aber signifikant bessere perioperative Ergebnisse im Hinblick auf die Eingriffszeit, den Blutverlust und die stationäre Verweildauer zeigte. Sie zogen den Schluss, dass das Humerus - *Resurfacing* durchaus eine gute Behandlungsalternative bei genauer Indikationsstellung für Patienten mit primärer Omarthrose sein kann.

Beim Vorliegen einer Rotatorenmanschettenruptur parallel zur Omarthrose wird gerade bei älteren Patienten die Implantation einer reversen Schulterprothese empfohlen [91, 92].

Alternative Therapieoptionen, vor allem für Patienten mit einem alle Knorpelschichten durchdringenden Knorpeldefekt, bieten die autologe Chondrozytentransplantation und die *microfracture* - Chirurgie. Zahlreiche Studien [93 - 97] haben bereits deren Nutzen in Aussicht gestellt, jedoch auch auf künftig weitere zu diesem Thema notwendige Forschung hingewiesen.

Der klinische Erfolg jeder Therapiestrategie basiert im Hinblick auf Knorpelläsionen oft eher auf klinischen Symptomen und der Schulterfunktion an Stelle von radiologischen Parametern, denn auch Anzeichen einer sehr schweren osteochondralen Degeneration werden zum Teil über sehr lange Zeit toleriert oder bleiben sogar über Jahre asymptomatisch [99]. Aus diesem Grund könnten viele angewandte Therapiemaßnahmen gemessen am klinischen Ergebnis für den jeweiligen Patienten gegebenenfalls nicht erfolgreich sein, weil es an objektiven Messinstrumenten für Anzeichen einer beginnenden frühen Knorpeldegeneration fehlt [98, 99].

### 1.3.8 Prognose

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Omarthrose eine fortschreitende nicht heilbare Erkrankung ist. Die Prognose ist stark individuell variierend und unter anderem abhängig vom Patienten, beispielsweise in Bezug auf das Alter, die Mitarbeit des Patienten oder seine Begleiterkrankungen und dem Erfolg der Therapie. Im Zentrum stehen vor allem die Früherkennung, die rechtzeitige Therapie sowie die Prophylaxe.

### 1.4 Herkömmliche Knorpelbildgebung und ihre Limitierung

Die Standard - MRT - Bildgebung zeigt lediglich eine moderate Genauigkeit in der Knorpeldarstellung durch die es zum Übersehen einzelner Läsionen kommen könnte [100, 101]. Insbesondere bei der Darstellung von Knorpelfrühveränderungen, wie Desorganisation des Kollagenfasernetzwerkes sowie Veränderungen in der Wasserkonzentration und dem Glykosaminglykangehalt kommt sie an ihre Grenzen [5, 102].

Diese kleinsten Matrixveränderungen können wichtige Marker für die Früherkennungsdiagnostik sein.

Biochemisch - sensitive MRT - Methoden, welche diese genannten Knorpelfrühveränderungen abbilden, können somit eine klinisch relevante Ergänzung zur Standardbildgebung im Sinne der therapeutischen Entscheidungsfindung und Therapieüberwachung sein [5, 99].

### 1.5 Biochemisch - sensitive MRT - Sequenzen

Zu den biochemisch - sensitiven MRT - Verfahren zählen die diffusionsgewichtete - Bildgebung (DWI = *diffusion - weighted imaging*), die gag - CEST - Bildgebung, das *Ultrashort echo time* - MRT (UTE), das Natrium - MRT, die T1rho - Bestimmung, das T2 - und T2\* - *mapping* sowie das *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC)* [103].

Im Folgenden wird vornehmlich auf die beiden in dieser Studie verwendeten Verfahren T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - *mapping* genauer eingegangen. Überblickend lässt sich festhalten, dass sich mit

Hilfe des T2\* - *mapping in vivo* die Kollagenstruktur des Knorpels beurteilen lässt [17, 104]. Der Glykosaminglykangehalt des Knorpels wird durch das *dGEMRIC* abgebildet [105].

Um die Grundlagen dieser biochemisch - sensitiven MRT - Methoden verstehen zu können, ist es nötig, sich erneut den Knorpelaufbau vor Augen zu führen. Zusammenfassend besteht der Knorpel aus Knorpelzellen, die in eine interzelluläre Matrix eingelagert sind [14]. Diese Matrix setzt sich hauptsächlich aus Kollagenfasern, Wasser und Proteoglykanen zusammen [14]. Die Proteoglykane bestehen ihrerseits aus Hyaluronsäure, an die die negativ geladenen Glykosaminglykane (GAG) als Seitenketten gebunden sind [15]. Die GAGs wiederum umfassen ein Kernprotein sowie Chondroitin - und Keratin - Sulfat - Regionen, welche Kollagenfasern binden. Es entsteht ein organisiertes Fasernetzwerk [15].

Bei der Arthrose kommt es zum Verlust dieser beschriebenen extrazellulären Matrixbestandteile [14].

### 1.5.1 MRT - Grundlagen

Die Grundlage des Verständnisses der T2\* - und *dGEMRIC* - Bildgebung bildet das Wissen über folgende MRT - Grundlagen [106, 107]:

- MRT - Verfahren verwenden die Kerne (=Nuklei) der Wasserstoffatome, die **Protonen** zur Bildgebung
- Protonen drehen sich um sich selbst, diese Eigenschaft nennt man *Spin*
- Die Beziehung vom Drehimpuls, der dem *Spin* entspricht, eines Teilchens und dem zugehörigen magnetischen Moment wird im **gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$**  ausgedrückt
- Wird ein Proton durch ein Magnetfeld ( $B_0$ ) beeinflusst, so wird seine Rotationsachse ausgelenkt und es beginnt in einer so genannten **Präzessionsbewegung** zu kreiseln
- Die Präzessionsbewegung folgt einer charakteristischen Frequenz, der **Lamorfrequenz**
- Das MRT - Gerät erzeugt das **Magnetfeld  $B_0$** , durch das die *Spins* ausgerichtet werden
- Die Ausrichtung entlang des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ , in Richtung  $z$  nennt sich **Längsmagnetisierung**
- In dieses stabile *Spinsystem* wird nun Energie, mit Hilfe eines **Radiofrequenzimpulses (RF - Impuls =  $B_1$  Feld)** eingebracht

- Die zugeführte Energie führt dazu, dass die Magnetisierung aus der Richtung  $z$  um  $90^\circ$  in **Richtung XY - Ebene** umklappt und nun als **transversale Magnetisierung** bezeichnet wird
- Der **Pulswinkel** bezeichnet den Winkel um den der RF - Impuls die Protonen auslenkt, z.B.:  $90^\circ$  - *Impuls*
- Der Vorgang des Umklappens der Magnetisierung induziert in der Empfangsspule eine **Wechselspannung**, deren Frequenz der Larmorfrequenz entspricht, dies ist das **MR - Signal**
- Unmittelbar nach dieser Anregung präzediert ein Teil der Spins synchron, man spricht von **Phasenkohärenz**, wobei das Wort **Phase** einen Winkel bezeichnet mit dem sich die Drehbewegungen der Spins zueinander beschreiben lassen
- Zwei Vorgänge bewirken, dass die transversale Magnetisierung und damit das MR-Signal abnimmt, sodass der stabile Zustand vor der Anregung wieder erreicht wird: Die **T1 - / longitudinale Relaxation** und die **T2 - / T2\* - / transversale Relaxation**
- Die **T1 Relaxation**, die auch **longitudinale - oder Spin - Gitter - Relaxation** genannt wird, ist die Zeitkonstante des Zurückklappens der Magnetisierung in die Richtung  $z$  unter Aufbau der Längsmagnetisierung und Energieabgabe an die Umgebung
- Die **transversale Relaxation** ist der Verlust der transversalen Magnetisierung und somit die Zeit des MRT - Signalzerfalls, durch die **Dephasierung** der *Spins*, sie wird von zwei Komponenten bestimmt: Die Zeitkonstanten T2 und T2\*
- Die Zeit zwischen der Anregung der Kerne bis zur Messung des MR - Signals nennt man **Echozeit** (*=time echo [TE]*), sie bestimmt den Einfluss von T2 auf die Bildqualität
- Die Zeit die zwischen zwei aufeinanderfolgende Anregungen einer Schicht verstreicht nennt man **Repetitionszeit** (*= time repetition [TR]*), sie bestimmt maßgebend den T1 - Kontrast des Bildes
- Um bei sehr kurzen Repetitionszeiten dennoch ein ausreichend intensives Signal zu erhalten, wird ein **reduzierter Pulswinkel** (*=flip angle*) verwendet, dies bedeutet, dass die Protonen nicht mehr um  $90^\circ$  sondern beispielsweise nur um  $30^\circ$  ausgelenkt werden, sodass ein Teil der Magnetisierung in Richtung  $z$  verbleibt und bereits für die nächste Anregung zur Verfügung steht

### 1.5.2 T2/T2\*

Zusammengefasst tritt die nukleäre Relaxation direkt nach dem RF - Impuls auf [108]. Die Relaxation ergibt sich aus dem Energieaustausch zwischen den Nuklei und deren Umgebung (= Spin - Gitter - oder T1 - Relaxation) sowie aus nukleären Dephasierungseffekten [108]. Diese Effekte entstehen aufgrund von Variationen in den Spinfrequenzen der Nuklei, welche durch zufällige Interaktionen benachbarter Spins untereinander auftreten (= Spin - Spin- oder T2 - Relaxation) [108].

Ein zusätzlicher Dephasierungseffekt, dessen Zeitkonstante T2\* genannt wird, kann durch die Anwendung von *gradient - echo* (GRE) - Sequenzen erzeugt werden [109]. Diese zusätzliche dephasierende Komponente entsteht durch Inhomogenitäten des Hauptmagnetfeldes, Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität (= Magnetisierbarkeit) verschiedener Gewebe und Materialien, chemischen Veränderungen sowie durch die angelegten Gradienten, welche zur Ortskodierung verwendet werden [109]. Diese dephasierenden Effekte können mit Hilfe von *spin - echo* - Sequenzen mit einem 180° Refokussierungsimpuls eliminiert werden, sodass nur die T2 - Relaxation sichtbar wird [109]. Die T2\* - Relaxation ist demnach einzigartig in der GRE - Bildgebung, da im *spin - echo* - MRT diese Dephasierungseffekte wie beschrieben eliminiert werden [110]. T2\* - sind kürzer als T2 - Relaxationszeiten [109], da es durch die zusätzlichen Dephasierungseffekte schneller zum Zerfall des MRT - Signals kommt. Zudem ist die Akquisitionszeit (= Bildaufnahmezeit = *time acquisition* = TA) bei der Durchführung des T2\* - *mapping* durch das Wegfallen des Refokussierungsimpulses kürzer als die des T2 - *mapping* [111].

Die Relaxationszeit ist mathematisch definiert als Zerfall des MRT - Signals mit  $1/e = 37\%$  ( $e$  = eulersche Zahl);  $1/T2$  drückt die transverse Relaxationsrate aus [109].

Das Verhältnis von T2 und T2\* lässt sich in folgender mathematischer Gleichung ausdrücken [109]:  $1/T2^* = 1/T2 + \gamma \Delta B_{inhom}$  ( $\gamma$  = gyromagnetisches Verhältnis;  $\Delta B_{inhom}$  = Magnetfeldinhomogenität innerhalb eines Voxels, Voxel = kleinste Einheit eines MRT - Bildes, ähnlich dem Pixel eines 2D - Bildes, welcher bedingt durch die Schnittbildgebung zusätzlich Volumeninformationen enthält).

Um eine Kartierung der Relaxationszeiten T2 und T2\* durchführen zu können ist eine fortlaufende Bildgebung mit variierenden Echozeiten und Signalleveln von Nöten [110]. Zu diesem Zweck werden *multi - echo* - Sequenzen angewendet, welche die Auswahl verschiedener Echozeiten erlauben um fokussiert T2 - oder T2\* - Charakteristika in einer bestimmten Region, der *regio of interest* (ROI) betrachten zu können [110].

Letztlich wird eine Exponentialfunktion angewendet, welche aus den gemessenen Signalintensitäten die Relaxationszeiten in Millisekunden (ms) errechnet und bereitstellt [110]. Diese wiederum werden in einer farbkodierten Karte, der *map* dargestellt [110].

T2 und T2\* sind insbesondere sensitiv gegenüber dem Wassergehalt [104] und der Anisotropie des Knorpelgewebes [104, 112]. Die Interaktion zwischen Wassermolekülen und Kollagenfasern spielt in diesem Zusammenhang ebenfalls eine Rolle [17].

Regionale und zonale Unterschiede von Kollagen können mit diesen Methoden dargestellt werden. In gesundem Gelenkknorpel kann ein Abfall der T2 - und T2\* - Werte in Richtung tiefer Knorpelzone registriert werden. Dies lässt sich durch die einheitliche senkrechte Anordnung der Kollagenfasern und den hohen Proteoglykangehalt erklären, der eine Reduktion des Wassermolekülgehaltes sowie den T2/T2\* - Abfall bedingen [5, 99, 105].

Hohe T2 - oder T2\* - Werte sind Indikatoren für einen hohen Wassergehalt des Knorpels und eine starke Mobilität dieser Wassermoleküle [5, 99, 105]. In Abhängigkeit vom Stadium der Knorpeldegeneration können die T2 - und T2\* - Werte ansteigen oder abfallen [5]. Dies ist durch die beschriebenen Veränderungen in der molekularen Zusammensetzung der Knorpelstruktur im Krankheitsverlauf zu erklären.

Zahlreiche Arbeiten [17, 18, 104, 112 - 122] zeigten die Aussagekraft dieser beiden MRT-Methoden in der Knorpelbildgebung.

Hesper et al. [110] stellten zum Vergleich von T2 und T2\* Folgendes fest: Obwohl bereits Studien eine Korrelation zwischen der T2 - und T2\*- *mapping* - Methode feststellen konnten [17, 115, 117] gibt es signifikante Unterschiede zwischen den beiden bildgebenden Modalitäten, die dazu geführt haben, dass divergierende T2 - und T2\* - Werte in vorherigen Studien an Knorpelgewebe unterschiedlicher Degenerationsgrade erhoben worden sind [113, 118 - 120, 123]. Diesbezüglich resümieren sie, dass T2\* durch zwei Parameter beeinflusst wird: zum einen durch die transverse Relaxation T2 und zum anderen durch lokale Suszeptibilitätsunterschiede. Letztere bedingen Feldinhomogenitäten, welche mikroskopisch (innerhalb eines Voxels; z.B.: durch unterschiedlich starke Kontrastmittelanreicherung) oder makroskopisch (intervoxel; z.B.: durch Metallimplantate) bedingt sein können [109, 110]. Das charakteristischerweise niedrige Spektrum der T2\* - Werte reflektiert die Auswirkung dieser zusätzlichen dephasierenden Effekte [110].

Des Weiteren wenden T2 - *mapping spin - echo*-Sequenzen Echozeiten von ca. 10 - 100 ms an. Aus diesem Grund ist die T2 - Methode weniger empfindlich für schneller zerfallene Signale mit T2 Relaxationszeit von unter 10 ms [110, 111]. T2\* - *mapping* verwendet hingegen deutlich kürzere Echozeiten, wodurch eine große Bandbreite an T2 Relaxationszeiten abgebildet werden kann, welche im Knorpelgewebe zu finden ist [110, 111].

Die T2\* - Bildgebung ist durch den Wegfall des Refokussierungsimpulses weniger anfällig für den Magnetisierungstransfer [111]. Hierbei kommt es durch die Anregung von makromolekularen Protonen zu einer Übertragung der Magnetisierung auf benachbarte freie Protonen [106]. Dies bedingt einen Signalabfall des umliegenden Gewebes [106]. Dieser Effekt wird als Magnetisierungstransfer bezeichnet.

Dennoch muss der *magic - angle* Effekt [124], der sich durch einen artefiziellen Anstieg der T2 - /T2\* - Werte charakterisiert, beachtet werden. Ist die Faserstruktur der Schultersehnen oder Ligamente in einem Winkel von 55° zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> angeordnet, kann dies zu einer erhöhten Signalintensität und damit zu einer möglichen Vortäuschung pathologischer Befunde führen [106].

Abschließend ist festzustellen, dass das T2\* - *mapping* mit seinen kurzen Akquisitionszeiten unter Anwendung von GRE - Sequenzen mit der Möglichkeit einer 3D biochemisch - sensitiven Knorpel-evaluation eine potentielle Alternative zur *multi - spin - echo - T2 - mapping* Technik darstellt [5].

Diese Arbeit bezieht sich neben der *dGEMRIC* - Bildgebung ausschließlich auf das T2\* - *mapping* - Verfahren und nicht auf die T2 - Bildgebung.

### 1.5.3 *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC)*

Um das *dGEMRIC* Verfahren zu verstehen ist das Wissen um die Ladungsverhältnisse im Knorpelgewebe von zentraler Bedeutung.

Die negative Ladung der Glykosaminglykane (GAGs) wird im Gegensatz zu den beweglichen Ionen der extrazellulären Flüssigkeit als fixierte Ladung („*fixed charged density*“) bezeichnet [125]. Diese Ladung macht man sich für die Methode des *dGEMRIC* zu Nutzen.

Für das *dGEMRIC* wird ein handelsübliches und in der täglichen Routinediagnostik regelmäßig verwendetes anionisches gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (z.B. Magnevist/

Dotarem®) verwendet. Nach intravenöser Injektion zerfällt der Kontrastmittelkomplex Gabopentat - Dimeglumin, wodurch das negativ geladene Gadopentat<sup>2-</sup> - Molekül entsteht (Gd - DTPA<sup>2-</sup>) [126]. Dieses anionische Molekül dringt umgekehrtproportional zum Gehalt der negativ geladenen Glykosaminglykane in die Knorpelmatrix ein [126]. Der Gehalt an Gd - DTPA<sup>2-</sup> in gesundem Knorpel ist dementsprechend niedrig und in geschädigtem/arthrotischen Knorpel höher [126], da hier der Gehalt an GAGs verringert ist. Die Gd - DTPA<sup>2-</sup> - Moleküle verkürzen die T1<sub>Gd</sub> - Relaxationszeit im MRT, aufgrund dessen sich der GAG - Gehalt des Gelenkknorpels durch eine T1 - Analyse als sogenannter *dGEMRIC* - Index berechnen lässt [126]. Der *dGEMRIC* - Index (T1<sub>Gd</sub> Relaxationszeit in Millisekunden) bildet demzufolge die Aufnahme des negativ geladenen Kontrastmittels Gadolinium in das Gewebe ab. Die aufgenommene Menge an Kontrastmittel ist dabei umgekehrt proportional zu dem GAG - Gehalt des Knorpels [127].

Hohe T1<sub>Gd</sub> - Werte können demnach in gesundem Knorpelgewebe gemessen werden, wohin gegen degenerierter Knorpel niedrige Werte aufweist [99, 111].

Das Zeitfenster zwischen der Gabe des Kontrastmittels und der Messung des T1<sub>Gd</sub> - Signals muss eine ausreichende Penetration des Kontrastmittels in die Knorpelsubstanz sicherstellen. Dies ist abhängig von der Knorpeldicke und der Verabreichungsform des Kontrastmittels (intravenös vs. intraartikulär) [111, 128].

In Orientierung an Studien am Hüftknorpel [126], in denen ein Zeitfenster von 15 bis 120 Minuten zwischen Kontrastmittelgabe und Messung empfohlen wird, wurde in dieser Studie ein Intervall von 45 Minuten gewählt. Zudem wurden für diese zeitliche Festlegung auch die Ergebnisse einer Studie [129] herangezogen, die die Einflüsse der Degeneration des Knorpelgewebes auf die Kontrastmittelaufnahme und das T1<sub>Gd</sub> - *mapping* untersuchte: degeneriertes Knorpelgewebe zeigte ein schnelleres Anfluten des Kontrastmittels, wodurch ein kürzeres Zeitintervall von 30 bis 65 Minuten empfohlen wurde.

Die Dosierung des Kontrastmittels wird mit 0,2 mM/kg Körpergewicht empfohlen [128].

In Vorstudien wurde das Kontrastmittel Dotarem® (Gd - DOTA<sup>-</sup>) bereits i.v. [130, 131] und i.a. [131] angewendet: Es wurde festgestellt, dass die T1<sub>Gd</sub> - Werte nach intraartikulärer Applikation niedriger sind als nach i.v. Gabe. In dieser Studie wurde auch aus diesem Grund, wie bei der kontrastierten Schulter - MRT - Bildgebung üblich, die i.v. Applikationsart verwendet.

Zudem wurde in einer Vorstudie [132] die Durchführung von Bewegungsübungen durch die Probanden nach Kontrastmittelapplikation empfohlen, um das Anfluten zu unterstützen.

Auch in dieser Studie bekamen demnach die Patienten die Anweisung sich nach der Kontrastmittelapplikation zu bewegen.

Um das T1<sub>Gd</sub> - *mapping* durchführen zu können ist eine fortlaufende Bildgebung mit variierenden Repetitionszeiten (= *time repetition* [TR]) und Signallevel von Nöten [111]. Ursprünglich wurden in diesem Zusammenhang zweidimensionale (2D) T1 - gewichtete Sequenzen verwendet [111, 128]. Durch den technischen Fortschritt stehen heute mit den *gradient - echo -* (GRE) Sequenzen bildgebende Methoden zur Verfügung, die dreidimensionale (3D) T1<sub>Gd</sub> Datensätze generieren können [111, 128]. Um bei den kurzen Repetitionszeiten dennoch ein ausreichend intensives Signal zu erhalten, wird ein reduzierter Pulswinkel (= *flip angle*) verwendet [106].

Die Methode des *dGEMRIC* ist validiert und wurde bereits in vielen *in vivo* und *in vitro* Studien [18, 22, 23, 126, 129, 130, 133 - 145], hauptsächlich an Knie - und Hüftgelenk angewendet.

### 1.6 Ziele dieser Arbeit

Grundlegend ist festzuhalten, dass zahlreiche zuvor veröffentlichte Studien [17, 18, 22, 23, 112 - 119, 126, 129, 130, 133 - 143] bereits das Potential von *dGEMRIC* und T2\* - *mapping* hauptsächlich am Knie - sowie am Hüftgelenk belegen. Die einfache Übertragung dieser gewonnenen Erkenntnisse zum Knie - oder Hüftgelenkknorpel gelingt aufgrund der zahlreichen anatomischen und biomechanischen Besonderheiten des Schultergelenkes nicht. Dies macht eine gesonderte Betrachtung der Arthrose des Schulterknorpels unabdingbar.

Diese Arbeit orientiert sich an folgender Hypothese: Die MRT - Verfahren *dGEMRIC* und T2\* - *mapping* sind valide Methoden zur Schulterknorpel-evaluation, deren Messwerte histologisch korrelierbar sind.

Mit Ausnahme einer Studie, die die Kontrastdynamik in hyalinem und fibrösem Knorpel nach intraartikulärer Injektion von Gadolinium in Kadaverschultern darstellt [146], gibt es keine Studien zur Anwendung von *dGEMRIC* und T2\* - *mapping* am Schultergelenk.

Normwerterhebungen der T2\* - Bildgebung wurden bisher nur am Knorpelgewebe des Hüftgelenkes [114, 115, 118, 119, 147], des Kniegelenkes [17, 18, 123, 148 - 150], des Sprunggelenkes [117, 151] und des Metacarpophalangealgelenkes [152] durchgeführt. T1<sub>Gd</sub> - Werte in normal erscheinendem Knorpelgewebe wurden ebenfalls hauptsächlich am Hüft - [23, 129, 134, 139, 142, 143] und Kniegelenk [145] erhoben.

Es gibt zudem nur einige wenige Studien [118, 120 – 122, 130] zur histologischen Validierung des T2\* - *mapping* und des *dGEMRIC*, die sich auch nicht mit der Schulter, sondern mit Hüft - und Knieknorpel beschäftigen.

Bisher gibt es weder verlässliche Normwerte, noch validierte pathologische T1<sub>Gd</sub> - sowie T2\* - Werte für Schulterknorpelgewebe. Dies ist vor allem in Bezug auf die Definition von physiologischen im Gegensatz zu pathologischen Verhältnissen in der Struktur des Schulterknorpels von zentraler Bedeutung. Denn eben diese Definitionen sind Grundlage für die Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Standards in der Radiologie, orthopädischen Chirurgie und Rheumatologie [99].

Die Tatsache, dass das Glenohumeralgelenk, wie im Teil „anatomische Grundlagen“ beschrieben, ein Kugelgelenk mit insuffizienter knöcherner Führung darstellt [2 - 4], dessen Knorpelgelenkflächen eine sehr hohe Kongruenz aufweist und welches anders als das Knie- oder Hüftgelenk nicht die axiale Last des Bewegungsapparates trägt, lässt das Schultergelenk eine kaum vergleichbare Sonderstellung einnehmen. Gerade dies rechtfertigt die genauere und fokussierte Betrachtung der Arthrose des Schulterknorpels, obgleich ähnlich aufgebaute Arbeiten schon über die Hüft - oder Kniearthrose existieren.

Diese Arbeit setzt sich insgesamt aus zwei Projekten zusammen:

**Projekt 1** dient einer Normwerterhebung [5] für *dGEMRIC* und T2\* - *mapping* am Schultergelenk. Die Glenohumeralgelenke von 39 jungen, asymptomatischen Probanden ohne Anzeichen einer Schulterpathologie wurden untersucht. In der statistischen Auswertung wurden regionale Unterschiede der *dGEMRIC* - und T2\* - Werte in verschiedenen glenohumeralen Knorpelregionen festgestellt.

**Projekt 2** befasst sich mit der histologischen Validierung von *dGEMRIC* - sowie T2\* - Werten [99]. Zu diesem Zweck wurden 15 humane Omarthrosepräparate gewonnen, mit dem MRT untersucht und im Anschluss histologisch aufgearbeitet. Mit Hilfe des Mankin *Scores* wurde das Knorpelgewebe der gewonnen histologischen Präparate nach dem Grad der Degeneration klassifiziert. In der statistischen Auswertung wurden diese Degenerationsgrade mit den erhobenen T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten korreliert.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen Knorpelveränderungen, wie zum Beispiel bei der Schultergelenkarthrose, zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in Bezug auf die ermittelten Norm - und pathologischen Werte beurteilen zu können. Dies kann sowohl für die Diagnostik als auch für die Entwicklung, Durchführung und Verlaufsbeobachtung operativer und konservativer Therapieverfahren von essenzieller Bedeutung sein.

## 2. Material und Methoden

Übersicht über das Studiendesign:

Im **Projekt 1** wurde eine Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2\* - sowie T1<sub>Gd</sub> - Sequenzen am 3 Tesla MRT Gerät durchgeführt.

Im zweiten Studienabschnitt (**Projekt 2**) folgte eine Erhebung der T2\* - und *dGEMRIC* - Werte an humanen Omarthrosepräparaten, die unterschiedlich histologisch klassifizierte Grade an Knorpeldegeneration repräsentierten. Dies ermöglichte eine histologische Validierung der gewonnenen MRT - Werte.

### 2.2 **Projekt 1** : Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Sequenzen an Probanden im 3 Tesla MRT

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Düsseldorf genehmigt (Studennummer: 3304) und alle Probanden und Patienten erteilten im Vorfeld schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

#### **Studienpopulation**

Die Kohorte umfasste 40 gesunde, asymptomatische Studenten im Alter von 20 und 30 Jahren. 18 männliche und 22 weibliche Probanden nahmen teil. Es wurden 20 rechte und 20 linke Schultergelenke untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei  $24,8 \pm 2,2$  Jahren, wobei der älteste 29,1 und der jüngste Proband 21,6 Jahre alt waren.

Ausschlusskriterien waren ein anamnestischer und/oder ein pathologischer Befund in der klinischen Untersuchung, die auf eine Schultergelenkpathologie hindeuteten. Das Vorliegen einer Kontraindikation für die intervenöse Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel oder auch für die Durchführung des MRTs waren weitere Studienausschlusskriterien.

#### **MRT Durchführung**

Die MRT - Untersuchung der 39 (ursprünglich 40, ein Proband wurde aufgrund eines Knorpelschadens aus der Studie ausgeschlossen) jungen, asymptomatischen Probanden ohne Anzeichen einer Schulterpathologie wurde mit einem 3 Tesla System (Magnetom Trio,

Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer flexiblen 4 - Kanal - *body - matrix - phased - array* - Spule durchgeführt.

Zum reibungslosen Ablauf des MRTs der Schulter wurde der betroffene Arm in supinierter Position an der Seite des Probanden in neutraler Rotation gelagert. Die Stabilität dieser Haltung während der Untersuchung wurde durch Kissen und adjustierbare Schlaufen gesichert.

Das MRT - Protokoll beinhaltet zwei Untersuchungsphasen, eine vor und eine nach der Kontrastmittelgabe.

Das prä - Kontrast - Protokoll besteht zunächst aus einer 3D *double - echo steady state* (DESS) Sequenz, die der morphologischen Beurteilung des Knorpels dient. Zudem ist eine 3D *multiecho data image combination* (MEDIC) Sequenz beinhaltet, die unter Verwendung von sechs aufeinanderfolgenden Echos dazu dient stark T2\* - gewichtete Bilder zu erzeugen. Im Anschluss wurde das FDA - anerkannte Kontrastmittel GD - DOTA<sup>-</sup> (0.4 ml/kg, 0.2 mmol Gd/kg, Dotarem, Guerbet, Roissy, Frankreich) intravenös verabreicht. Die Probanden wurden gebeten 45 Minuten lang nach der Kontrastmittelgabe umherzugehen, um eine optimale Kontrastierung des Bildes durch eine ausreichende Verteilung des Kontrastmittels im Schultergelenk zu erreichen.

Das Post - Kontrast - MRT - Protokoll beinhaltet eine B1 nichtverstärkte Sequenz für die B1 Inhomogenitätskorrektur und eine *dual - flip angle* (FA) 3D GRE Sequenz mit *volumetric interpolated breathhold examination* (VIBE) für die T1<sub>Gd</sub> - Kartierung. In **Tabelle 1** sind die weiteren detaillierten Bildparameter angegeben.

Die T1<sub>Gd</sub> - und T2\* - Karten wurden mit einer *inline software* (SyngoMapIt, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) generiert.

Diese beschriebene Auswahl der Sequenzen favorisiert die exakte Bildgebung der superioren glenohumeralen Gelenkanteile, die so mit hohem Knorpelkontrast darzustellen sind. Weniger Augenmerk wurde auf die Abbildung des Weichteilmantels der Schulter, wie dem Labrum und der Rotatorenmanschette, gelegt.

	<b>3D DESS</b>	<b>3D MEDIC</b>	<b>3D VIBE</b>
<b>TR</b> ( <i>time repetition</i> = Repetitionenzeit, ms)	14,6	40	10,0
<b>TE</b> ( <i>time echo</i> = Echozeit, ms)	5,0	6,9; 13,0; 17,1; 22,9; 28,8; 33,8	3,5
<b>FA</b> ( <i>flip angle</i> = Pulswinkel, °)	25	25	4,21
<b>NEX</b> ( <i>number of excitation</i> = Anzahl der Messungen)	2	1	1
<b>FOV</b> ( <i>Field of view</i> = Sichtfeld, mm <sup>2</sup> )	160	160	160
<b>Schichtdicke</b> (mm)	0,5	0,5	0,5
<b>Bildaauflösung</b> (mm)	0,5 x 0,5	0,5 x 0,5	0,5 x 0,5
<b>Zwischenschichtabstand</b> (mm)	0,2	0,2	0,2
<b>Bandbreite</b> (Hz / Pixel)	260	260	130
<b>TA</b> ( <i>time acquisition</i> = Akquisitionszeit, min)	18,35	14,13	13,38

**Tabelle 1: Bildparameter zur MRT - Bildgebung der Probanden**

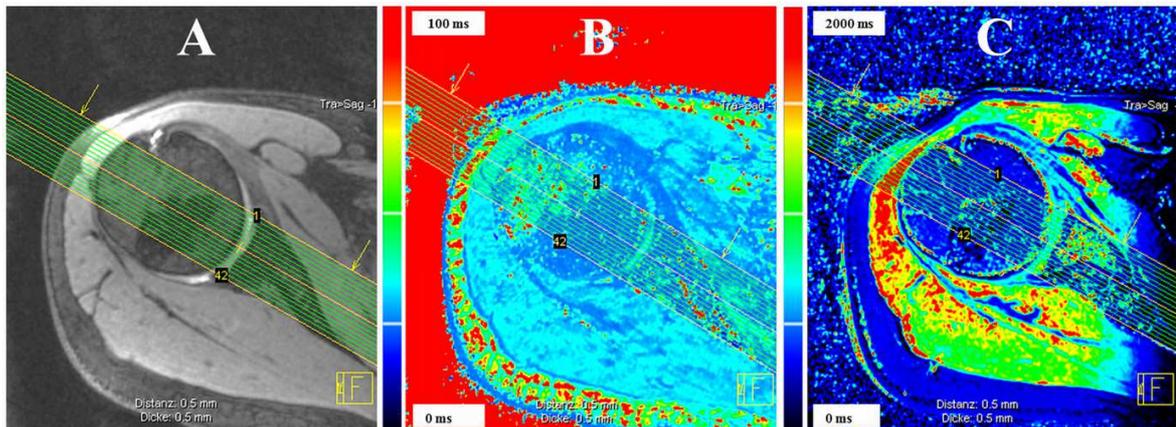
Parameter der Sequenzen 3D double - echo steady - state (DESS), 3D multiecho data image combination (MEDIC) , 3D volumetric interpolated breathhold examination (VIBE) der MRT - Bildgebung des Projekt 1 : Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Sequenzen an Probanden im 3 Tesla MRT [5].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom European Radiology - Editorial Office, c/o European Society of Radiology.

### **MRT - Bildauswertung**

Die 3D DESS -, T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Datensätze wurden in den Leonardo® Arbeitsplatz (*Workingstation*, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) transferiert, um die Auswertung vorzunehmen.

Zur Beurteilung der Bildsequenzen jedes 3D Datensatzes wurden zunächst die Schnittebenen ausgewählt. Es wurden, wie in **Abbildung 1** zu sehen, schräg coronar - oblique, senkrecht zur Gelenkfläche des Glenoids verlaufende Schnitte, beginnend mit der Vorder- hin zur Hinterkante mit der Schichtdicke von 0,5 mm und einem Bildabstand von 0,5 mm durch multiplanare Rekonstruktion festgelegt.



**Abbildung 1: Veranschaulichung der multiplanaren Bildrekonstruktion**

Abbildung zum Thema MRT - Bildauswertung des Projekt 1: Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Sequenzen an Probanden im 3 Tesla MRT. Mit Hilfe multiplanarer Rekonstruktion wurden von jedem der drei Datensätze: DESS (A), T2\* (B) und T1<sub>Gd</sub> (C) coronar - oblique Reformate mit einer Schichtdicke von 0.5 mm, senkrecht zur Gelenkoberfläche des Glenoid erstellt [5].

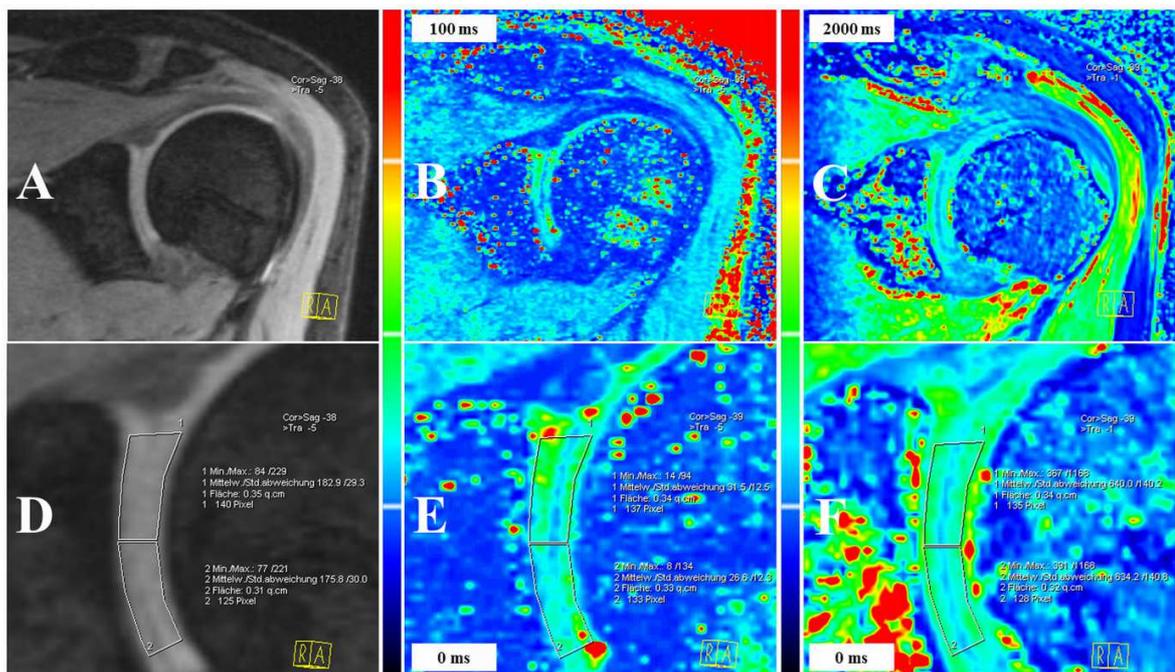
Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom European Radiology - Editorial Office, c/o European Society of Radiology.

Aus den gewonnenen DESS, T2\* und T1<sub>Gd</sub> Reformatierungen wurden je Schulter vier Schnitte ausgewählt, um den glenohumeralen Knorpel in vier Bereichen des Gelenkes zu analysieren: anterior [1], anterior - central [2], posterior - central [3] sowie posterior [4]. In jedem dieser Schnitte wurde eine *region of interest (ROI)* Analyse, wie in **Abbildung 2** gezeigt durchgeführt.

Der glenohumerale Knorpel einer Schicht wurde hierzu in zwei gleichgroße Abschnitte geteilt. Der eine Abschnitt befindet sich nahe des inferioren Glenoidrandes und wird im

Weiteren als inferiore Region bezeichnet. Der andere Abschnitt bildet die superiore Region, die die oberen Knorpelanteile umfasst.

Korrespondierende DESS - Reformatierungen (siehe **Abbildung 2 A**) wurden hierzu herangezogen, um die exakte Positionierung der *ROI* - Grenzen in der Knorpelzone zwischen superiorem und inferiorem Glenoidrand zu ermöglichen und dabei die Knorpel - Knochengrenze möglichst exakt einzuhalten.



**Abbildung 2: regio of interest (ROI) - Positionierung in Orientierung an den DESS – Reformaten zur Bildauswertung der Probanden - MRT - Datensätze**

Bild zum Thema MRT - Bildauswertung des Projektes 1: Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Sequenzen an Probanden im 3 Tesla MRT. In jedem der coronar - obliquen Bildreformaten wurden in zwei Regionen (superior und inferior) mit Hilfe der *region of interest (ROI)* - Analyse die T2\* - (**B und E**) und T1<sub>Gd</sub> - Werte (**C und F**) erfasst. Korrespondierende DESS - Reformate (**A und D**) dienen hierbei als Referenz. Anzumerken ist, dass es aufgrund der geringen Dicke des glenohumeralen Knorpels und seiner starken Kongruenz nicht möglich war glenoidalen von humeralen Knorpel getrennt voneinander zu betrachten. Die *ROIs* umfassen dementsprechend glenoidalen und humeralen Knorpel sowie die mitgemessene Gelenkflüssigkeit als eine Entität [5].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom European Radiology - Editorial Office, c/o European Society of Radiology.

Die geometrische Form der *ROI* - Kästchen wurde durch zahlreiche Markierungspunkte definiert. Dieses Vorgehen lässt auch in gebogenen Knorpelregionen eine hohe Genauigkeit zu.

Wegen der geringen Knorpeldicke und der hohen Kongruenz zwischen den beiden artikulierenden Gelenkknorpelflächen des Glenoids und des Humerus, war es trotz der Nutzung eines 3 Tesla MRT Gerätes sowie der Fähigkeit hoch auflösende Bilder zu generieren (Bildauflösung: 0,5 x 0,5 mm) nicht möglich, die glenoidale und humerale Knorpelschicht reliabel und in allen Schichten getrennt voneinander betrachten zu können. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie der glenoidale und der humerale Knorpel als eine Einheit betrachtet.

In jedem untersuchten glenohumeralen Gelenk wurden diese umschriebenen acht Regionen (eine superiore und eine inferiore Region in jeweils 4 Schichten [1 - 4] pro Schulter) analysiert.

Die ersten erfassten T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Messungen wurden von einem Facharzt für Orthopädie mit Expertise in biochemisch - sensitiven MRT - Methoden erhoben. In einem zweiten Durchgang wurden zehn zufällig ausgewählte Messungen durch einen zweiten unabhängigen orthopädischen Facharzt wiederholt.

Die morphologische Knorpelevaluation wurde im Konsens durch zwei radiologische Fachärzte durchgeführt. Alle *ROIs* mit morphologisch evidenter Knorpelveränderung wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden.

### **Statistische Analyse**

Für die statistische Auswertung der erhobenen Werte wurde die IBM SPSS® Software (IBM, SPSS®, Version: 2.1, Ehningen, Deutschland) benutzt. Im Kapitel Ergebnisse sind in Tabelle 2 die ermittelten T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werte jeweils mit Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die *one - way analysis of variance* (ANOVA), die zugleich die Bonferroni Korrelation für multiple Vergleiche beinhaltet, wurde durchgeführt, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den T2\* - und den T1<sub>Gd</sub> - Werten in verschiedenen Regionen des Glenohumeralgelenkes zu identifizieren.

Die *Inter - und Intraobserver* - Übereinstimmungen wurden mit der *intraclass correlation* (ICC) - Analyse ermittelt. Ein *P* - Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## 2.2 **Projekt 2:** Eine histologische Validierungsstudie: T2\* - *mapping* sowie *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Düsseldorf genehmigt (Studiennummer: 3304). Alle Patienten erteilten im Vorfeld schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

### **Studienpopulation**

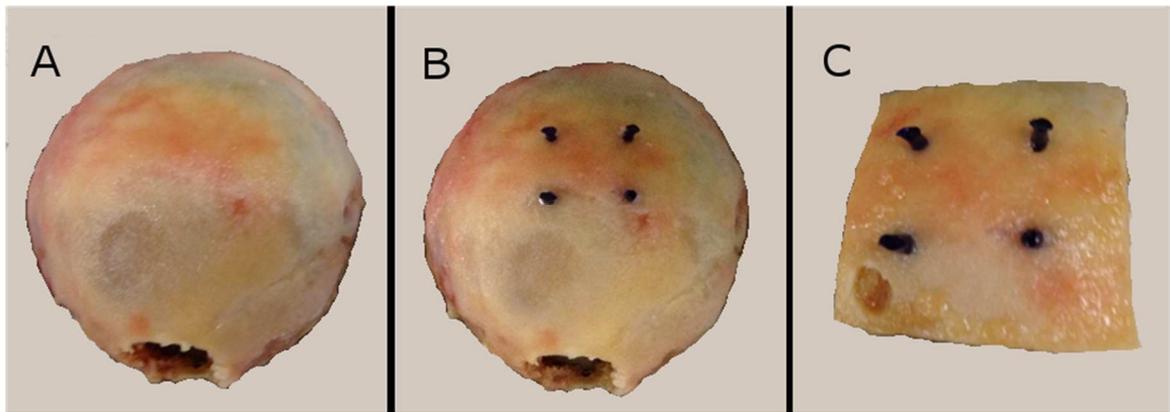
Die Studienobjektgruppe setzt sich aus 15 humanen Humerusköpfen zusammen. Diese stammten von Patienten, die aufgrund einer symptomatischen Omarthrose eine Schulterendoprothese erhalten haben. Der Mittelwert des Alters dieses Patientenkollektivs lag bei  $63,7 \pm 18,5$  Jahren, wobei der älteste Patient 89,3 Jahre alt und der Jüngste 18,6 Jahre war.

Um festzustellen, ob alle Humerusköpfe mit Knorpel bedeckt waren, wurden die Präparate im ersten Schritt makroskopisch untersucht. Dies war eine Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss.

### **Schulterprobenvorbereitung**

Bevor die nativen Schulterpräparate (siehe **Abbildung 3 A**) im MRT ausgemessen werden konnten, wurden sie zunächst zur späteren exakten Vermessung markiert. Unter Verwendung einer elektrischen Bohrmaschine (Dremel 4000, DREMEL Deutschland, 70745 Leinfelden - Echterdingen) wurden Löcher durch den Knorpel in den Knochen gebohrt. Anschließend wurden Ehipins<sup>®</sup> (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) in die Bohrungen, wie auf der **Abbildung 3 B** zu sehen, eingebracht und gekürzt. Im nächsten Schritt wurde der so markierte Bereich von ca. 2,5cm<sup>2</sup> aus dem Präparat mittels einer oszillierenden Bandsäge (Proxxon, MBS 240/E) ausgeschnitten (siehe **Abbildung 3 C**).

Nach der Markierung und dem Zuschnitt wurden die Präparate zur Lagerung bis zur MR - tomographischen Untersuchung bei -20 °C in steriler Kochsalzlösung eingefroren.



**Abbildung 3: Grober Zuschnitt der Omarthrosepräparate**

**A:** Nativer Gelenkknorpel des Humeruskopfes im Abbildungsmaßstab 1 : 1

**B:** Humeruskopf im Abbildungsmaßstab 1 : 1 mit eingebrachten Ethipins®

**C:** Präparatblock nach dem groben Zuschnitt im Abbildungsmaßstab 2:1

Abbildung zum Thema des Projekt 2: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Die gewonnenen Patientenpräparate werden wie auf der Abbildung zu sehen bearbeitet, um anschließend das MRT durchführen zu können.

### Magnetresonanztomographie

Bevor die MRT - Untersuchungen durchgeführt wurden, wurden die Schulterpräparate langsam über Nacht in einem 4°C kalten Kühlschrank aufgetaut. Im nächsten Schritt wurden die Humerusköpfe in einem Gefäß mit der Knorpeloberfläche in Richtung Gefäßoberseite fixiert. Das Gefäß wurde mit Kochsalzlösung aufgefüllt und im Zentrum des MRT - Tisches positioniert. Die Oberflächenspule wurde mit Hilfe von Sandsäcken und Fixierungsbändern auf dem Gefäß befestigt. Die MRT - Untersuchungen erfolgten mit einem 3 Tesla System (Magnetom Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Als Empfänger wurde eine 7 - cm - Oberflächenspule (Magnetom Trio A Tim System, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) verwendet.

Das MRT - Protokoll (siehe **Tabelle 2**) beinhaltet eine *Localizer* - Sequenz, eine isotrope aufgelöste 3D GRE - basierte T2\* - *mapping* - Sequenz (*Multi-echo data image combination* [MEDIC] mit sechs aufeinanderfolgenden Echo - Messungen) sowie eine isotrope aufgelöste 3D *double - echo steady - state* (DESS) Sequenz zur morphologischen Knorpelbeurteilung.

	<b>3D MEDIC</b>	<b>3D DESS</b>	<b>B1 Pre-Scan</b>	<b>3D VIBE</b>
	Inline T2* - <i>mapping</i>	Wassermolekül- anregung		Inline T1 <sub>Gd</sub> - <i>mapping</i>
<b>TR</b> ( <i>time repetition</i> = Repetitionszeit, ms)	65	16,38	1000	11,5
<b>TE</b> ( <i>time echo</i> = Echozeit, ms)	6,56; 16,12; 26,20; 36,28; 46,36; 56,45	5	14,0; 14,0	4,6
<b>FA</b> ( <i>flip - angle</i> = Pulswinkel, °)	25	25	90; 120; 60; 135; 45	4; 23
<b>NEX</b> ( <i>number of</i> <i>excitation</i> = Anzahl der Messungen)	1	4	1	3
<b>FOV</b> (Field of view = Sichtfeld, mm <sup>2</sup> )	57	63	250	57
<b>Schichtdicke</b> (mm)	0,22	0,25	5	0,22
<b>Bildauflösung</b> (mm)	0,22 x 0,22	0,25 x 0,25	7,8 x 7,8	0,22 x 0,22
<b>Schichtanzahl</b>	208	208	20	208
<b>Bandbreite</b> (Hz / Pixel)	130	199	260	130
<b>TA</b> ( <i>time acquisition</i> = Akquisitionszeit, min)	28:54	28:48	0:37	32:29

**Tabelle 2: Bildparameter zur MRT – Bildgebung der Omarthrosepräparate**

Bildparameter der MRT - Bildgebung [99] für Projekt 2 zum Thema: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Folgende Sequenzen wurden verwendet: *Isotropic 3D T2\* - mapping (multiecho data image combination [MEDIC])*, *isotropic 3D double - echo steady state (DESS)* Sequenz mit Wassermolekülanregung zur morphologischen Knorpeldarstellung, *B1 pre - scan* mit verschiedenen *flip - angles (FAs)* für die B<sub>1</sub> Feld - Inhomogenitäts - Korrektur und die *isotropic dual FA 3D gradient - echo* basierte T1 - *mapping* Technik (*volumetric interpolated breathhold examination, VIBE*).

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

Des Weiteren ist ein B1 *pre - scan* mit diversen *flip - angles* (FAs) für den B<sub>1</sub> - Feldinhomogenitätsausgleich und eine isotrope aufgelöste *dual FA 3D GRE - basierte T1 - mapping - Methode (volumetric interpolated breathhold examination, VIBE)* Teil des angewendeten Protokolls.

Für das T1<sub>Gd</sub> - *mapping* wurde die Natriumchloridlösung aus dem Gefäß entfernt und durch ein 2 mM Gadolinium (Gd) - basiertes Kontrastmittel (Gd-DOTA<sup>-</sup>, Dotarem<sup>®</sup>, Guerbet, Roissy, Frankreich) ersetzt. Es wurde ein Zeitintervall von 40 Minuten zwischen der Hinzugabe des Gadoliniums zu dem Präparat und der Durchführung des T1<sub>Gd</sub> - *mapping* gewählt. So kann nach klinischen Erfahrungswerten eine ausreichende Gd-DOTA<sup>-</sup> Aufnahme des Knorpels gewährleistet werden.

Die T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Karten wurden mit einer *inline software* (SyngoMapIt, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) generiert.

### **Histologische Aufbereitung der Patientenschulterpräparate**

Es schließt sich die histologische Aufbereitung der Schulterpräparate an, die auf einem Protokoll für nichtdekalzifizierte Schnittdarstellung [153] beruht. Die Aufarbeitung bestand aus der Fixierung, der Kunststoffeinbettung, dem anschließenden Zuschnitt und dem Entplasten um letztlich die Färbung der Schnitte zu ermöglichen.

#### **Fixierung**

Zunächst werden die Proben in vierprozentiger Paraformaldehyd (PFA) - Lösung (Roti<sup>®</sup> - Histol, Firma Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) bei einer Raumtemperatur von 21 °C für circa 6 - 10 Tage fixiert. Dabei wird das PFA ein Mal nach 3 - 5 Tagen ausgewechselt.

#### **Kunststoffeinbettung**

Es folgte die Wässerung der nun fixierten Präparate für mindestens zwei Stunden. Durch das Wässern der Präparate wurde eine teilweise Auswaschung des PFA erreicht.

Es schloss sich die vollständige Entwässerung durch eine aufsteigende Alkoholreihe an.

Für jeweils eine Woche wurden die Proben dazu mit 70 %, 80 %, 90 %, 96 % und 99,5 % Ethanol in Aqua destillata Lösung (aus Eigenherstellung) eingelegt. Dabei wurde ein Mal pro Woche die Alkohollösung erneuert.

Zum Abschluss der Reihe wurden die Proben unter dem Abzug in 100 % Xylol (Firma Braun, Melsungen, Deutschland) für zwei mal fünf Tage eingelegt.

Es folgte nun die Einbettung der Präparate in einem synthetischen thermoplastischen glasähnlichen Kunststoff, damit sie im Anschluss zugeschnitten werden konnten. Es handelte sich um Polymethylmethacrylat (PMMA flüssig, Technovit 9100 NEU, Firma Heraeus - Kulzer, Wehrheim, Deutschland). Hierzu wurden die Proben eine Woche lang bei Raumtemperatur in noch flüssigem stabilisiertem Technovit mit Härter 1 (Technovit, Härter 1, Firma Heraeus - Kulzer, Wehrheim, Deutschland) im Verhältnis 1 g Härter 1 zu 200 ml Technovit 9100 eingelegt.

In der darauf folgenden Woche wurden die Präparate in ebenfalls noch flüssigem, mittels Aluminiumoxid entstabilisiertem Technovit mit Härter 1, im Verhältnis 1 g Härter 1 auf 200 ml Technovit 9100 bei + 4 °C im Kühlschrank infiltriert.

Die Proben wurden im Anschluss in einer weiteren Infiltrationslösung, bestehend aus 60g PMMA (Technovit 9100 Pulver, Firma Heraeus - Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) aufgefüllt in 750 ml flüssigem entstabilisiertem Technovit 9100 und 3 g Härter 1, eine Woche im Kühlschrank gelagert.

Im letzten Schritt der Kunststoffeinbettung wurden die Präparate unter Luftausschluss (im Vakuum von -200 mbar für 10 Minuten) in runde Kunststoff - Formen (Firma patho - service, Oststeinbek, Deutschland) in einer Polymerisationslösung eingebettet. Diese Lösung bestand:

- zu neun Teilen aus einer Lösung aus 107 g PMMA, aufgefüllt auf 667 ml entstabilisiertem Technovit 9100 mit 4 g Härter 1
- zu einem Teil aus einer Lösung aus 8 ml Härter 2 (Technovit 9100, Härter 2, Firma Heraeus - Kulzer, Wehrheim, Deutschland) und 4,4 ml Polymerisationsregler (Technovit 9100, Härter 2, Firma Heraeus - Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) aufgefüllt auf 100 ml entstabilisiertem Technovit 9100.

Die anschließend verschlossenen Einbettformen wurden bei -4 °C im Gefrierschrank gelagert, um die Polymerisationswärme abzuführen, die die Proteinstrukturen beschädigen könnte.

Nach circa 5 Tagen war der Kunststoff ausgehärtet und die Proben konnten ausgebettet werden. Die Präparate, die in der **Abbildung 4** zu sehen sind, waren nun bereit zugeschnitten zu werden. Pro Präparatblock werden 10 - 20 Serienschnitt angefertigt.



**Abbildung 4: In Kunststoff eingebetteter Knorpel - Knochenblock eines Omarthrosepräparates**

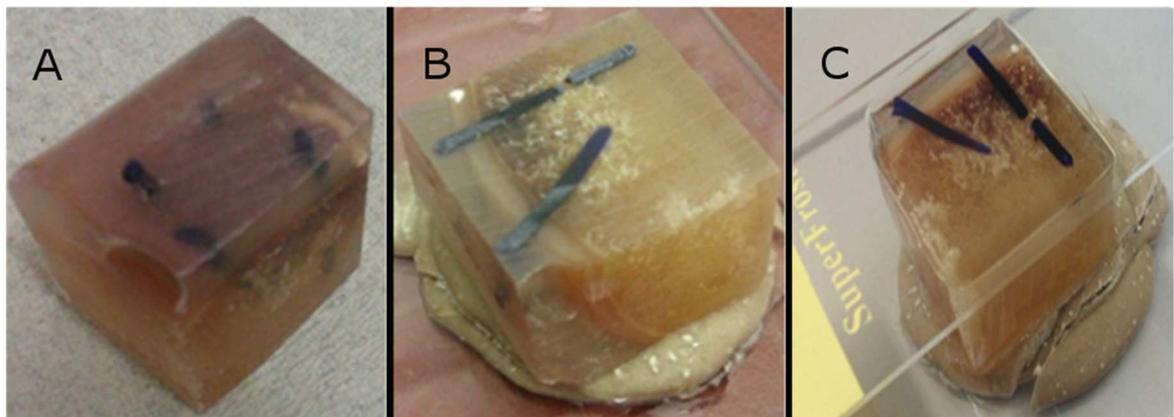
Die Abbildung zeigt einen in Kunststoff gebetteten Knorpel - Knochen - Block eines Omarthrosepräparates im Abbildungsmaßstab 1:1. Die in den Block eingebrachten abgebildeten Etipins® dienen der späteren Orientierung in der Schnittserie und den MRT - Bildern.

### **Zuschnitt der Präparate**

Die Präparatblöcke wurden mit einem Gipstrimmer (HSS - 99, Firma Wassermann Dental Maschinen GmbH, Hamburg, Deutschland) durch eine Diamantrimmscheibe grob in Form gebracht (siehe **Abbildung 5 A**).

Diese getrimmten Blöcke wurden mit Hilfe von kaltpolymerisierendem Kunststoff (Technovit 4000, Firma Heraeus - Kulzer, Wehrheim, Deutschland) auf Plexiglas - Objektträger der Größe 50 x 100 mm (Objektträger planp. Firma Patho - service GmbH, Oststeinbek, Deutschland) aufgeklebt.

Es folgte ein erster Schleifvorgang durch ein Tellerschleifgerät (Firma Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) mit Nassschleifpapier der 320er Körnung (WS FLEX 18 C, Firma Hermes Schleifmittel GmbH, Hamburg, Deutschland) bis auf die Ebene der ersten Ethipins® (Siehe **Abbildung 5 B**). Ein mehrmaliges Umkleben und Neupositionieren der Probe war hierfür erforderlich. Sobald die Schnittebene eingeschliffen wurde, wurde die Probe mit einem Nassschleifpapier 1000er Körnung (WS FLEX 18 C, Firma Hermes Schleifmittel GmbH, Hamburg, Deutschland) geglättet.



**Abbildung 5: Darstellung der weiteren Omarthrosepräparatbearbeitung**

**A:** Grob getrimmter kunststoffeingebetteter Knorpelknochenblock

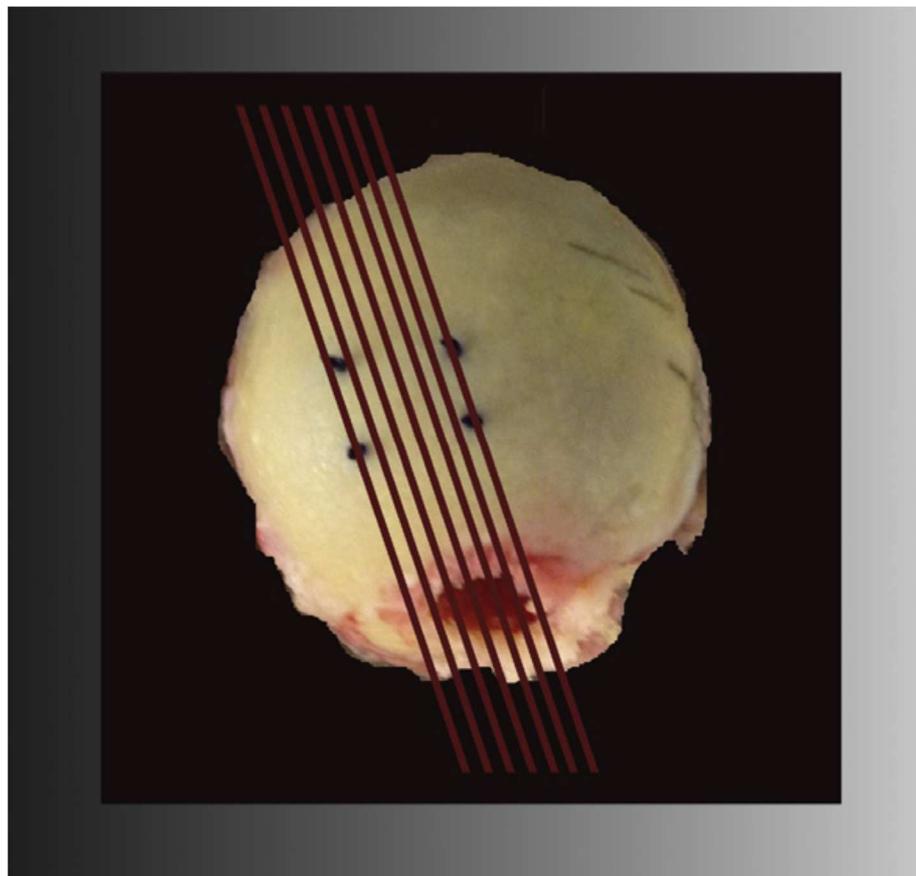
**B:** Knorpelknochenblock, welcher bis auf die Ebene der Ethipins® abgeschliffen wurde

**C:** Final vorbereitete Probe, die auf einen silanisierter Glasobjektträger aufgeklebt wurde

In Kunststoff eingebetteter Knorpelknochenblock im Abbildungsmaßstab 2:1. Abgebildet ist der Verlauf des Zuschnittes der Präparate von der grob getrimmten Probe A bis hin zum Präparat C, welches nun final geschnitten werden kann.

Die so geschliffenen Proben wurden unter zur Hilfenahme von lichthärtendem Kleber (Technovit 7210 VLC, Firma Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Deutschland) mit der Oberseite auf einen mit Silane A 174 Haftvermittler (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland) silanierten Objektträger (Menzel - Gläser Superfrost, geschliffen, Firma Thermo Fisher Scientific, Braunschweig, Deutschland), wie in **Abbildung 5 C**, aufgebracht. Zum Härten verblieb das Präparat 15 Minuten lang in einer UV - Licht Klebepresse (Firma Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland).

Die Orientierung für die weitere histologische Schnittführung ist in **Abbildung 6** dargestellt



**Abbildung 6:** Übersichtsbildung zur histologischen Schnittorientierung der Omarthrosepräparate

Humeruskopf eines Studienteilnehmers im Abbildungsmaßstab 1:2. Die *Regio of interest (ROI)* ist durch vier Ethipins® markiert. Die roten Linien geben einen Überblick über die Orientierung für den Zuschnitt der histologischen Präparate [99].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

Im nächsten Schritt erfolgte der erste Schnitt der Probe durch eine wassergekühlte Diamantbandsäge (Firma Exakt Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) mit einem 0,1 mm dicken Sägeband in *cutting - point* Technologie (siehe **Abbildung 7**). Die Zuschnitte waren nun ca. 200 - 300 µm dick. Mit Hilfe eines Tellerschleifgerätes (Firma Exakt - Apparatebau, Norderstedt, Deutschland) und 1000er Schleifpapier (WS FLEX 18 C, Firma Hermes Schleifmittel GmbH, Hamburg, Deutschland) wurde das Präparat zunächst auf eine Dicke von 100 µm ausgedünnt. Im Anschluss wurde es mit 2500er Schleifpapier (WS FLEX 18 C, Firma Hermes Schleifmittel GmbH, Hamburg, Deutschland) unter Kontrolle einer Mikrometerschraube auf ca. 60 µm Dicke geschliffen. Um das Präparat fertig zu stellen, wird es im letzten Schritt mit Silicon - Carbid Papier (Firma Hermes Schleifmittel GmbH, Hamburg, Deutschland) zwei Minuten lang poliert.

### **Entplasten**

Die entstandenen Präparatzuschnitte auf den Objektträgern mussten nun wieder entplastet werden, damit sie im Folgenden mit Toluidinblau gefärbt werden konnten. Hierzu wurden die Schnittpräparate zwei Mal für jeweils zwanzig Minuten in Xylol (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland) entplastet. Anschließend wurden sie zunächst für zwei mal 20 Minuten mit 2 - Methoxyethylacetat (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland) behandelt. Im letzten Schritt wurden diese für zwei mal 10 Minuten in Aceton (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland) eingelegt.

### **Toluidinblau - Färbung**

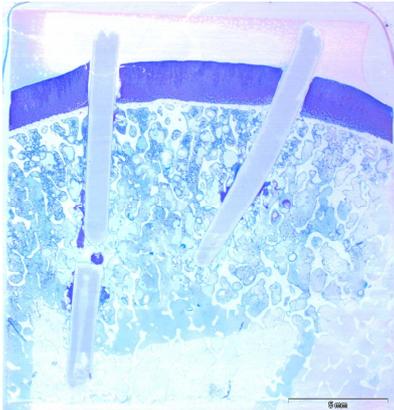
Der Färbevorgang begann mit dem 30 - sekundigen Eintauchen der Objektträger in eine Lösung aus 100ml destilliertem Wasser (aus Eigenherstellung), 1 g Toluidinblau - Salz (Toluidine blue O, Firma Sigma - Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) und 1g Natrium - Tetraborat (Firma VWR - Merck, Darmstadt,



**Abbildung 7:**  
**Omarthrosepräparatzuschnitt  
mit der Diamantbandsäge**

Zuschnitt der in Kunststoff eingebetteten und vorbereiteten Knorpelknochenblöcke mit der Diamantbandsäge

Deutschland). Anschließend wurden diese 30 Minuten mit Leitungswasser gespült. Über Nacht wurden die Proben getrocknet und dann in DePex (Firma Serva, Heidelberg, Deutschland) mit Deckgläsern (Firma Menzel, Braunschweig, Deutschland) eingedeckt. Die entstandenen histologischen Präparate sind in **Abbildung 8** dargestellt.



**Abbildung 8: Fertigestelltes histologisches Knorpel - Knochen - Präparat in Toluidinfärbung**

Histologisches Präparat aus den zugeschnittenen Knorpelknochen - Blöcken in Toluidinblaufärbung im Maßstab 4:1. Die angeschnittenen Ethipins® dienen der Orientierung in der Schnittserie.

## **Datenverarbeitung und Analyse**

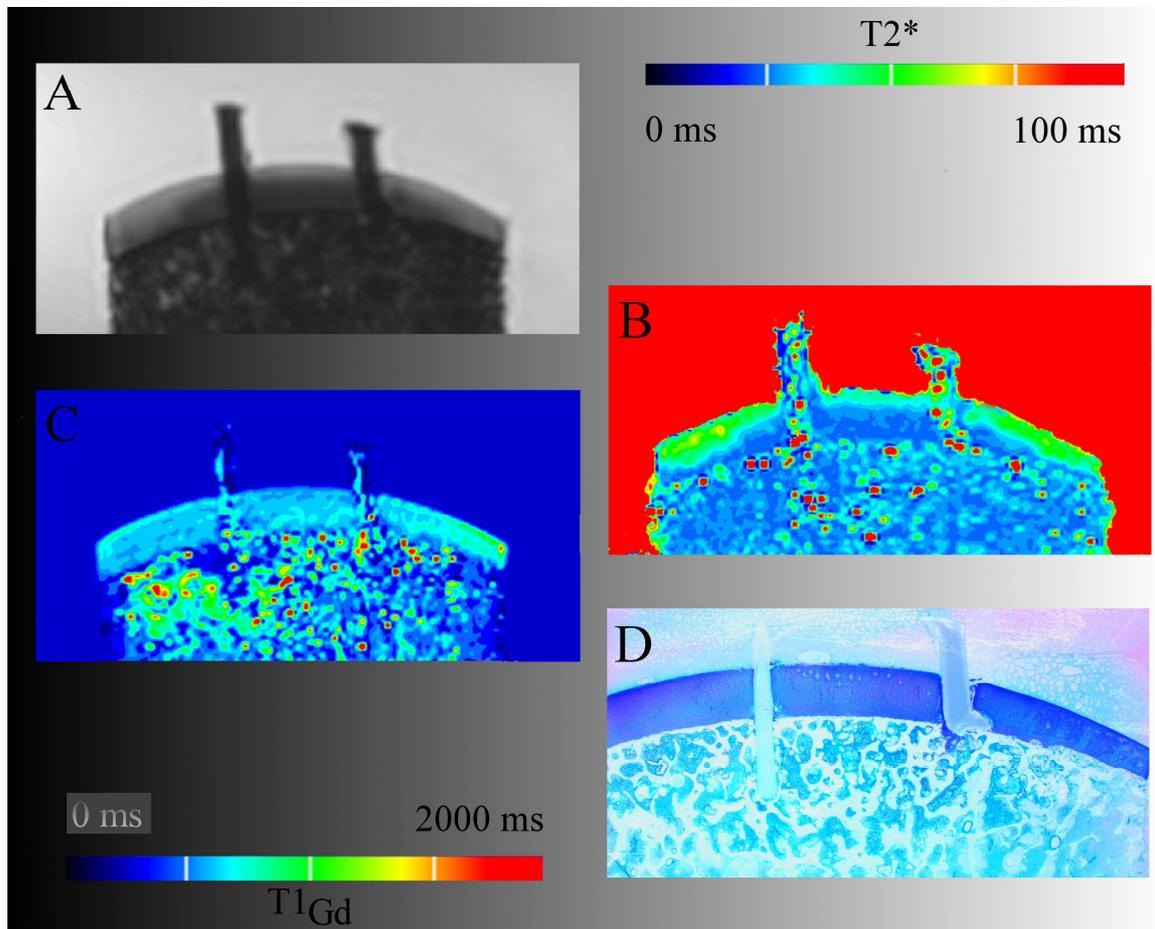
### **MRT - Bildauswertung**

Die 3D - DESS -, T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Datensätze wurden an einer Leonardo® Arbeitskonsole (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) weiter bearbeitet. Mit Hilfe einer multiplanaren Reformatierungssoftware wurden MRT - Bildreformatierungen erzeugt, die mit den feinhistologisch aufgearbeiteten Präparaten korrelierten. Zur Orientierung am Knorpel dienten anatomische Landmarken und die zuvor eingebrachten Ethipins®.

Um die Knorpelregion zu spezifizieren wurde jede Schicht in drei Subregionen (regions of interest (*ROI*)) unterteilt. In jeder dieser Regionen wurde eine *ROI* - Analyse durchgeführt. Das jeweils korrelierende DESS - Bild diente dabei als Referenz für die Platzierung der *ROIs* in den Knorpelgrenzen (siehe **Abbildung 9**).

Mit diesem Vorgehen, welches in **Abbildung 10** veranschaulicht ist, wurden sowohl zonale (obere Hälfte der *ROI* = oberflächliche Zone und untere Hälfte = tiefe Zone) T2\* - und T1<sub>Gd</sub>-

Werte erhoben, als auch Werte von der gesamten Dicke der *ROI* (*mean values*) von den zonalen Werten abgeleitet.



**Abbildung 9: Veranschaulichung der Bildauswertung der MRT - Datensätze der Omarthrosepräparate**

MRT - Bildauswertung des Projekt 2 zum Thema:  $T2^*$  - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Die Abbildung zeigt Schnitte der DESS - (A),  $T2^*$  - (B) und  $T1_{Gd}$  - (C) Sequenzen, die untereinander sowie mit der histologischen Schnittenebene (D) korrelieren [99].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

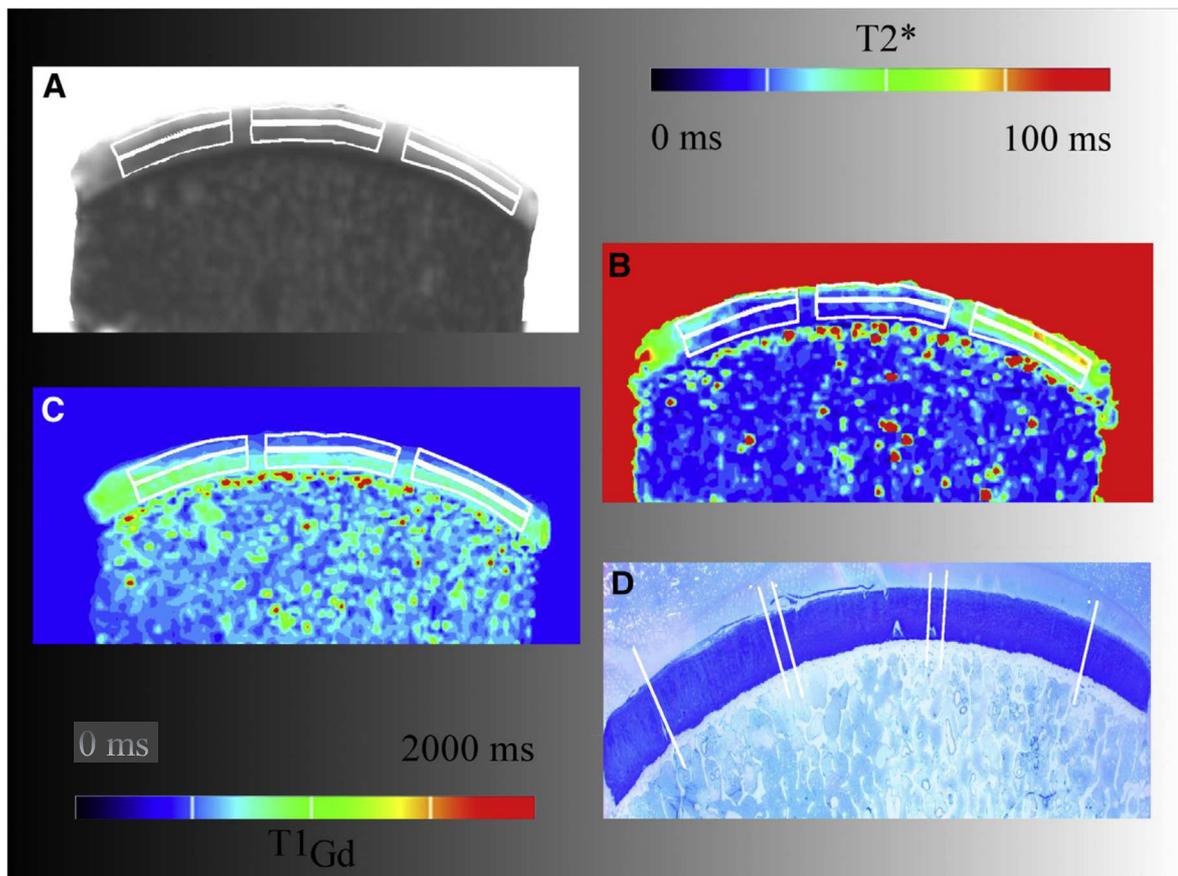
### Mikroskopische Auswertung

Ein binokuläres Lichtmikroskop (Olympus BX50, Olympus, Hamburg, Deutschland), eine

Farb - CCD Kamera (Color View III, Olympus) und ein Bild - und Dokumentations - (life science -) System (cell<sup>^</sup>D, Olympus) wurden für die histologische Knorpelstatuserhebung verwendet. Die Knorpeldegeneration wurde mit Hilfe des Mankin *Score* beurteilt und dokumentiert. Der Mankin *Score* umfasst die Beurteilung der Knorpeloberflächenmorphologie, der Zellularität, der *Tidemark*integrität sowie der Intensität der Toluidinblau - Färbung [30]. Basierend auf diesen Kriterien wurde jede *ROI* einem von vier Graden der Knorpeldegeneration zugeteilt: Grad 0 (Mankin *Score*: 0 - 4), Grad I (Mankin *Score*: 5 - 8), Grad II (Mankin *Score*: 9 - 10) und Grade III (Mankin *Score*: 11 - 14) [154]. Die Einteilung mit Hilfe des modifizierten Mankin *Score* wurde durch eine qualifizierte Biologin durchgeführt, der keinerlei Informationen über die ermittelten T2\* und T1<sub>Gd</sub> - Werte zur Verfügung standen. Die Reproduzierbarkeit des Mankin *Gradings* wurde durch eine Wiederholung der Gradeinteilung bewiesen. Diese wurde durch mehrere Orthopäden durchgeführt, die sich durch ihr besonderes Interesse für Gelenkknorpel, die Knorpelbildung und die Ermittlung von dessen Degeneration auszeichnen.

### **Statistische Auswertung der erhobenen Daten am Omarthrosepräparat**

Für die statistische Analyse wurde die SPSS<sup>®</sup> Software (IBM SPSS Statistik für Windows, Version 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Das statistische Signifikanzlevel wurde auf 5 % festgelegt (*P* Wert < 0.05). Die mittleren T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werte, die Standardabweichung (SD), die Verteilungsbreite der Werte und das 95 % - Konfidenzintervall der verschiedenen histologischen Grade an Knorpeldegeneration wurden ermittelt. Die Kruskal - Wallis *non - parametric analysis of variance* (ANOVA) wurde genutzt, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mittleren T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten (abhängige Variable) und dem entsprechenden Mankingrad an Knorpeldegeneration (unabhängige Variable) zu ermitteln. Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den T2\* - und den T1<sub>Gd</sub> -Werten in unterschiedlich degenerierten Knorpelanteilen zu identifizieren, wurde ein Post - hoc - Test durchgeführt. Mit dem Spearmans - Rangkorrelationskoeffizient wurde die Korrelation der gesamten T2\* - und T1<sub>Gd</sub> -Werte mit den histologischen Parameter Mankin *Score* (gesamt), Mankin *Score* (Knorpeloberflächenmorphologie), Mankin *Score* (Zellularität), Mankin *Score* (Toluidinfärbung) und dem modifizierten Mankin Grad jeder Knorpelregion ermittelt. Die Reproduzierbarkeit des Mankin *Gradings* wurde durch eine Intraklassen - Korrelation (ICC) (absolute Übereinstimmung, paarweise - Korrelation der Werte) untersucht.



**Abbildung 10: Positionierung der *regions of interest* (ROIs) für die weitere Bildauswertung der MRT-Datensätze der Omarthrosepräparate**

MRT - Bildauswertung des Projekt 2 zum Thema: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Abbildung zur Platzierung der ROIs in den DESS - (A), T2\* - (B) und T1<sub>Gd</sub> - (C) Sequenzen in Korrelation zu dem histologischen Schnittbild (D). Die DESS - Reformate (A) dienen als anatomische Referenz für die Positionierung der ROIs innerhalb der Knorpelsubstanz. In jeder Schnittebene wurden bis zu drei Regionen definiert, ausgemessen und die gewonnenen Werte statistisch ausgewertet. Regionen die einen starken Knorpelsubstanzverlust, schlechte Bildqualität oder Artefakte in der MRT - Darstellung oder dem histologischen Schnitt aufwiesen, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen [99].

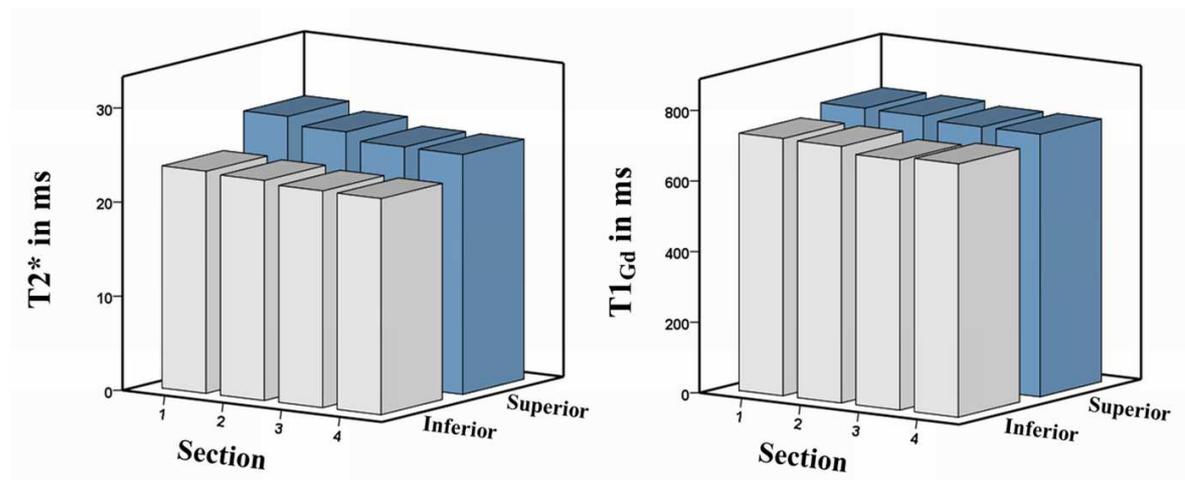
Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Projekt 1: Normwerterhebung des Schulterknorpels mit Hilfe der T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Sequenzen an Probanden im 3 Tesla MRT

Eine Gesamtmenge von 320 Regionen (acht Regionen pro 40 Studienteilnehmer) wurden analysiert. Die erhobenen T2\* - Daten von zwei Teilnehmern (16 Regionen) sowie der T1<sub>Gd</sub>-Datensatz eines Probanden wurden aufgrund von Bewegungsartefakten aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurde ein Freiwilliger ausgeschlossen, da sich bereits in der morphologischen Darstellung ein relevanter Knorpelschaden zeigte. Letztlich wurden 296 ROIs für das T2\* - *mapping* und 304 ROIs für das T1<sub>Gd</sub> - *mapping* ausgewertet.

Die T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Verteilung in normal erscheinendem glenohumeralem Knorpel wird in einem Balkendiagramm, **Grafik 1** sowie in den **Tabellen 3** und **4** veranschaulicht.



**Grafik 1: T2\* - und T1<sub>Gd</sub> – Werteverteilung in normal erscheinendem glenohumeralem Knorpel**

Balkendiagramm, welches die Verteilung der T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werte in normal erscheinendem Knorpel, in verschiedenen Gelenkabschnitten darstellt:

(1) anterior, (2) anterior - central, (3) posterior - central und (4) posterior, superior und inferior.

Festzustellen ist, dass in beiden MRT - Sequenzen signifikant höhere Werte in der superioren Region festzustellen sind. Dahingegen ist kein Trend in den anterior-posterioren Messungen zu vermerken. Hier präsentieren sich die Werte weitgehend ähnlich [5].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom European Radiology - Editorial Office, c/o European Society of Radiology.

Die Durchschnittsgröße der *ROIs* für die T2\* - Analyse lag bei  $0,14 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  mit einem Intervall von  $0,04 - 0,43 \text{ cm}^2$ , welches einer Pixelzahl von  $56,2 \pm 19,7$  mit einem Intervall von  $15 - 149$  Pixel entsprach. Für die T1<sub>Gd</sub> - Messung lag die Durchschnittsgröße der *ROIs* bei  $0,14 \pm 0,05 \text{ cm}^2$  mit einem Gesamtbereich von  $0,04 \text{ cm}^2 - 0,35 \text{ cm}^2$ , welche eine Pixelanzahl von  $54,9 \pm 18,2$  Pixel mit einem Intervall von  $17 - 141$  Pixel repräsentiert. Der Gesamtmittelwert, in den die T2\* - Werte aller *ROIs* einbezogen wurden, ist mit  $24,7 \text{ ms} \pm 3,7 \text{ ms}$  und einem Intervall von  $14,4 \text{ ms} - 36,4 \text{ ms}$  berechnet worden. Der T1<sub>Gd</sub> - Gesamtmittelwert entsprach  $735,3 \pm 106,2 \text{ ms}$  mit einem Bereich zwischen  $487,4 \text{ ms}$  und  $1020,2 \text{ ms}$ .

Gelenkabschnitt	Region	Mittelwert T2* ± SD in ms	Minimalwert in ms	Maximalwert in ms
1 (anterior)	Superior	27,3 ± 4,2	21,0	35,7
	Inferior	23,6 ± 3,5	17,3	31,6
2 (anterior-zentral)	Superior	26,4 ± 3,6	20,9	35,2
	Inferior	23,4 ± 3,2	14,4	30,0
3 (zentral-posterior)	Superior	25,5 ± 3,6	18,6	34,5
	Inferior	23,0 ± 2,5	18,2	29,2
4 (posterior)	Superior	25,5 ± 3,5	20,4	36,4
	Inferior	23,0 ± 2,8	19,7	32,7
Total	Superior	26,2 ± 3,8	18,6	36,4
	Inferior	23,2 ± 3,0	14,4	32,7

**Tabelle 3: T2\* - Werteverteilung in normal erscheinendem glenohumeralem Knorpel**

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte, Minimal - und Maximalwerte der T2\* - Bildgebung in unterschiedlichen Gelenkabschnitten gesund erscheinenden Knorpels [5].

Legende: SD = *standard deviation* = Standardabweichung

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom European Radiology - Editorial Office, c/o European Society of Radiology.

Festzustellen ist, dass mit beiden MRT - Sequenzen signifikant höhere Werte in den superioren Regionen im Vergleich zu den Werten der inferioren Regionen gemessen werden konnten:

- T2\* - Werte von  $26,2 \pm 3,8$  ms in der superioren Regionen vs.  $23,2 \pm 3,0$  ms in den inferioren Regionen ( $P$  - Wert  $< 0,001$ )
- T1<sub>Gd</sub> - Werte von  $750,1 \pm 109,6$  ms in den superioren Regionen vs.  $720,2 \pm 100,8$  ms in den inferioren Regionen ( $P$  - Wert =  $0,014$ )

Dahingegen wurde keine Ab- oder Zunahme der Werte in den anterior-posterioren Messungen festgestellt, in welchen sich die T2\* - Werte ( $P$  - Wert =  $0,747$ ) und T1<sub>Gd</sub> - Werte ( $P$  - Wert =  $0,153$ ) ähnlich darstellen ( $P$  - Wertintervall des Vergleiches innerhalb der Regionen:  $0,279 - 1,000$ ).

Gelenkabschnitt	Region	Mittelwert T1 <sub>Gd</sub> ± SD in ms	Minimalwert in ms	Maximalwert in ms
1 (anterior)	Superior	$756,9 \pm 103,2$	490,7	962,5
	Inferior	$728,8 \pm 93,4$	487,4	914,9
2 (anterior-zentral)	Superior	$754,9 \pm 103,6$	513,2	962,3
	Inferior	$726,7 \pm 95,2$	509,5	888,2
3 (zentral-posterior)	Superior	$744,7 \pm 118,2$	502,8	952,4
	Inferior	$708,5 \pm 112,9$	524,4	893,7
4 (posterior)	Superior	$744,1 \pm 116,4$	540,8	1020,2
	Inferior	$717,7 \pm 103,3$	515,7	936,8
Total	Superior	$750,1 \pm 109,6$	490,7	1020,2
	Inferior	$720,4 \pm 100,8$	487,4	936,8

**Tabelle 4: T1<sub>Gd</sub> - Werteverteilung in normal erscheinendem glenohumeralen Knorpel**

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte, Minimal - und Maximalwerte der T1<sub>Gd</sub> - Bildgebung in unterschiedlichen Gelenkabschnitten gesund erscheinenden Knorpels [5].

Legende: SD = *standard deviation* = Standardabweichung

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom European Radiology - Editorial Office, c/o European Society of Radiology.

Eine Hohe Intra - und Inter - Beobachter Übereinstimmung wurde für beide Sequenzen (ICC Werte T2\* - *mapping*: 0,937 und 0,895, *P* - Wert < 0,001; ICC Werte T1<sub>Gd</sub>: 0,983 und 0,950, *P* - Wert < 0,001) festgestellt.

### 3.2 **Projekt 2:** Eine histologisch validierte Studie: T2\* - *mapping* sowie *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe

Eine Gesamtmenge von 336 *ROIs* (56 korrespondierende Schnitte, drei Regionen pro Schnitt, 2 [oberflächliche und tiefe] Zonen pro Region) wurden analysiert. 78 *ROIs* wurden von der Analyse ausgeschlossen. Eine Anzahl von 30 *ROIs* zeigten Knorpelabrieb, 10 Regionen demonstrierten eine schlechte MRT - Bildqualität und 38 *ROIs* wurden aufgrund von Artefakten im histologischen Präparat in der weiteren Untersuchung vernachlässigt. Somit wurden 258 *ROIs* in die Analyse eingeschlossen.

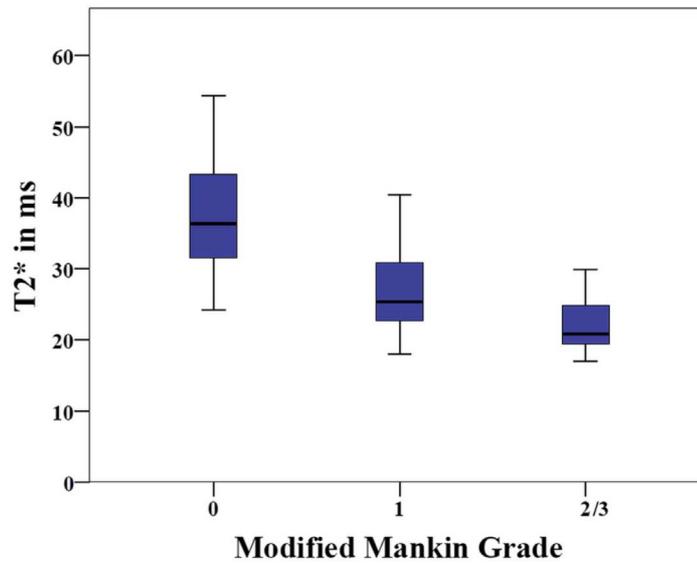
Die Durchschnittsgröße der *ROIs* betrug  $0,05 \pm 0,02 \text{ cm}^2$ , welches einer Pixelanzahl von  $104 \pm 44$  Pixel mit einem Intervall von  $0,02 \text{ cm}^2$  (31 Pixel) bis  $0,11 \text{ cm}^2$  (217 Pixel) entspricht.

Von den insgesamt 129 eingeschlossenen Knorpelregionen wurden 58 % (75) als Mankingrad 0, 34 % (44) als Mankingrad 1, 6 % (8) als Mankingrad 2 und 2 % (2) als Mankingrad 3 klassifiziert. Aufgrund der geringen Anzahl an Fällen, die als Mankingrad 2 oder 3 eingestuft wurden, wurden diese beiden Klassen zu einer Gruppe zusammengefasst (Mankingrad 2/3)

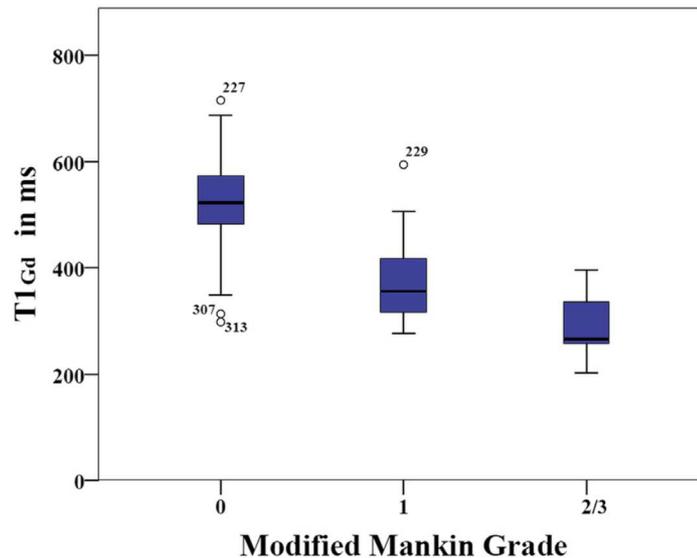
Die ICC Analyse zeigte die Inter - Beobachter - Übereinstimmung (ICC: 0,930; *P* < 0,001) für das Mankin *Grading* auf.

Die T2\* - (siehe **Grafik 2**) und T1<sub>Gd</sub> - (siehe **Grafik 3**) Werte fielen statistisch signifikant (*P* < 0,001) mit steigendem Grad an Knorpeldegeneration ab, wobei die Spearman Rangkorrelationskoeffizienten - Analyse einen Zusammenhang zwischen den histologischen Parametern und den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten (Korrelations - Koeffizientenintervall: -0,315 - 0,784; *P* < 0,001) aufzeigte (siehe **Tabelle 5**).

**Grafik 2**



**Grafik 3**



**Grafik 2 und 3: T2\* - (2) sowie T1<sub>Gd</sub> - Werte (3) in Relation zu dem Grad an Knorpeldegeneration nach dem modifizierten Score nach Mankin**

Boxplot - Diagramme zur Veranschaulichung, der mit dem 3 Tesla MRT erhobenen T2\* - (2) und T1<sub>Gd</sub> - Werte (3) aus dem Projekt 2 zum Thema: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Die Werte werden in den zwei Grafiken in Relation zum Grad an Knorpeldegeneration nach dem modifizierten Score nach Mankin dargestellt. Sowohl die T2\* - (2) als auch die T1<sub>Gd</sub> - Werte (3) fallen mit steigendem Grad an Knorpeldegeneration ab [99].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

			MANKIN SCORE				
			Total	Struktur	Zellen	Färbung	Grad
Spearman - <i>rho</i>	T2*	Korrelations - koeffizient	-0,557	- 0,617	- 0,412	- 0,448	- 0,693
		<i>P</i> - Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	T1 Gd	Korrelations - koeffizient	- 0,784	- 0,641	- 0,315	- 0,784	- 0,734
		<i>P</i> - Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

**Tabelle 5: Spearman - *rho* - Korrelationskoeffizienten zwischen den T2\* - sowie T1<sub>Gd</sub> - Werten und histologischen Parametern**

Tabelle zu den Ergebnissen der Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten - Analyse aus Projekt 2 zum Thema: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Gezeigt sind die Spearman - *rho* - Korrelationskoeffizienten zwischen den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten (Korrelations - Koeffizientenintervall: -0,315 – 0,784; *P* < 0,001) und den histologischen Parametern (totaler Mankin Score, Scores der Kategorien Struktur, Zellularität, Toluidinblaufärbung und der Mankingrad an Knorpeldegeneration) [99].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

T2\* Werte von  $37,7 \pm 7,5$  ms wurden in Regionen mit dem Mankingrad 0 gemessen. Bereiche die als Mankingrad 2/3 eingestuft wurden zeigten Werte von  $22,3 \pm 4,3$  ms. Der T1<sub>Gd</sub> - Abfall ließ sich in Abschnitten mit dem zugeteilten Mankingrad 0 mit  $521,5 \pm 81,8$  ms im Vergleich zu  $288,8 \pm 58,1$  ms in Bereichen mit dem Mankingrad 2/3 darstellen. Die ermittelten Durchschnittswerte der T2\* – *mapping* und T1<sub>Gd</sub> - Sequenzen, die Standardabweichung, die Intervalle der Werte sowie das 95 % - Konfidenzintervall in den jeweiligen Knorpelbereichen unterschiedlicher Degenerationsgrade sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

	<b>Mankin - grad</b>	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Minimalwert</b>	<b>Maximalwert</b>	<b>95 % - Konfidenzintervall</b>
<b>T2* in ms</b>	0	37,7 ± 7,5	24,2	54,4	36,0 – 39,4
	1	26,8 ± 5,4	18,0	40,4	25,2 – 28,4
	2/3	22,3 ± 4,3	17,0	29,9	19,2 – 25,4
<b>T1<sub>Gd</sub> in ms</b>	0	521,5 ± 81,8	298,0	715,2	502,7 – 540,3
	1	371,9 ± 71,7	276,1	594,0	350,1 – 393,7
	2/3	288,8 ± 58,1	202,7	395,5	247,2 – 330,4

**Tabelle 6: T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Mittelwerte, Minimal - sowie Maximalwerte und 95 % - Konfidenzintervalle in Knorpelgewebe unterschiedlicher histologischer Grade an Degeneration nach Mankin**

Statistische Auswertung des Projekts 2 zum Thema: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Die Tabelle enthält die ermittelten T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Mittelwerte ± Standardabweichung, Minimal -, Maximalwerte und die 95 % - Konfidenzintervalle in Knorpelgewebe unterschiedlicher histologischer Grade an Degeneration nach Mankin [99].

Legende: SD = *standard deviation* = Standardabweichung

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

Die Post - hoc - Analyse zeigte statistisch signifikante Unterschiede ( $P < 0,001$ ) zwischen den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten in Knorpelregionen mit Mankingrad 0 und solchen die als Mankingrad 1 oder 2/3 klassifiziert wurden.

Der Vergleich zwischen den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten des Knorpels, der als Mankingrad 1 eingestuft wurde, zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zu denen der Knorpelbereiche, die als Grad 2/3 klassifiziert wurde (siehe **Tabelle 7**).

<b>Methode</b>	<b>Paarweiser Vergleich</b>	<b>P - Wert</b>
<b>T2*</b>	Grad 0 vs. Grad 1	< 0,001
	Grad 0 vs. Grad 2/3	< 0,001
	Grad 1 vs. Grad 2/3	<b>0,351</b>
<b>T1<sub>Gd</sub></b>	Grad 0 vs. Grad 1	< 0,001
	Grad 0 vs. Grad 2/3	< 0,001
	Grad 1 vs. Grad 2/3	<b>0,213</b>

**Tabelle 7: Paarvergleiche zwischen T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten in Knorpelgewebe verschiedener histologischer Grade an Degeneration nach Mankin**

Statistische Auswertung des Projekts 2 zum Thema: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung.

Die Tabelle zeigt Paarvergleiche zwischen den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten in Knorpelgewebe verschiedener histologischer Grade an Degeneration nach Mankin. Die Unterschiede zwischen den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten in Knorpelregionen, welche als Grad 1 oder Grad 2/3 eingestuft wurden, sind statistisch nicht signifikant [99].

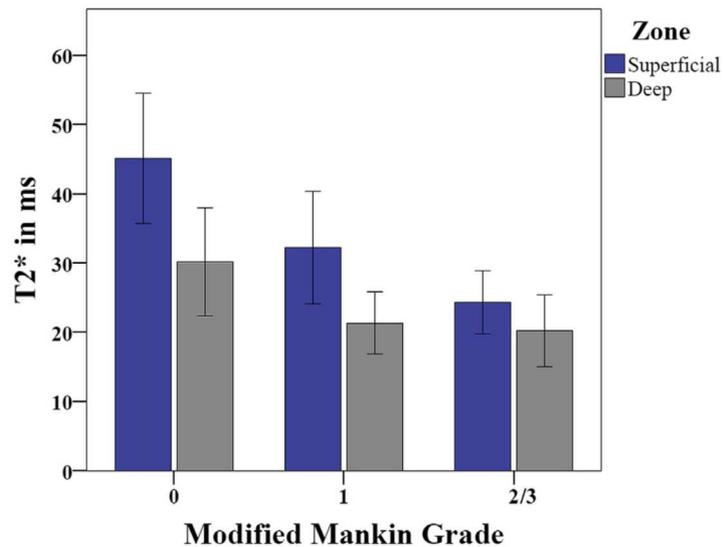
Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

Die T2\* - Werte in der oberflächlichen Knorpelbereichen waren höher als die in den tiefergelegenen Knorpelzonen. ( $39,1 \pm 11,4$  ms vs.  $26,4 \pm 8,0$  ms;  $P < 0,001$ ).

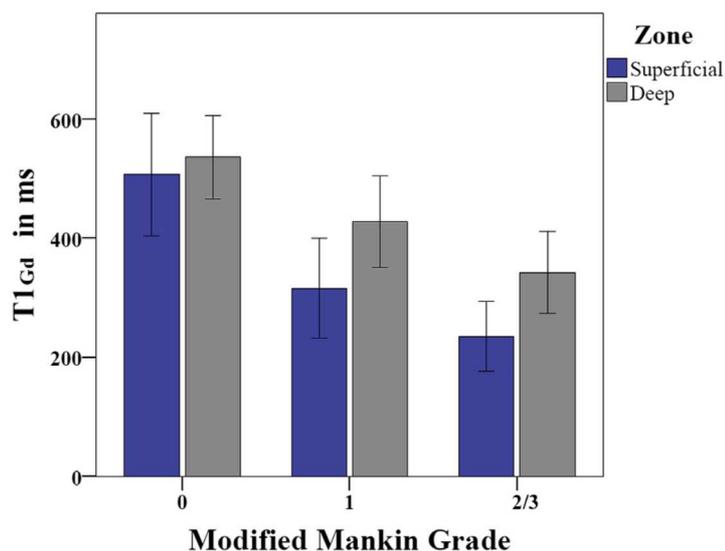
Die T1<sub>Gd</sub> - Werte in den superioren Knorpelzonen waren mit  $420,6 \pm 140,0$  ms niedriger als die Werte der tiefen Zonen  $484,2 \pm 97,0$  ms ( $P < 0,001$ ).

Dieses Charakteristikum mit hohen T2\* - Werten in den oberen Knorpelregionen (siehe **Grafik 4**) und hohen T1<sub>Gd</sub> - Werten in den tieferliegenden Bereichen (siehe **Grafik 5**) ließ sich im untersuchten humeralen Knorpel durchgehend in allen Graden an Knorpeldegeneration nachweisen.

**Grafik 4**



**Grafik 5**



**Grafik 4 und 5: T2\* - (4) sowie T1<sub>Gd</sub> - Werte (5) im Verhältnis zum festgelegten histologischen Grad an Knorpeldegeneration nach Mankin in der jeweils untersuchten Region**

Balkendiagramme zur Veranschaulichung der mit dem 3 Tesla MRT erhobenen T2\* - (4) und T1<sub>Gd</sub> - Werte (5) aus dem Projekt 2 zum Thema: T2\* - Wert Ermittlung und *dGEMRIC* am humanen Schulterknorpelgewebe mit histologischer Validierung. Die Diagramme setzen die ermittelten Werte in das Verhältnis zu den festgelegten histologischen Graden an Knorpeldegeneration nach Mankin in der jeweils untersuchten Region (tief oder oberflächlich). Dargestellt sind zonale T2\* - (4) und T1<sub>Gd</sub> - Unterschiede (5). Unabhängig vom histologischen Grad der Knorpeldegeneration sind die T2\* - Werte in den oberflächlichen Zonen höher als die der tiefen Knorpelzonen. In Bezug auf die T1<sub>Gd</sub> - Werte verhält es sich hingegen umgekehrt: Die Werte sind in den tieferen Zonen höher als in den oberflächlichen Knorpelabschnitten [99].

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung vom Journal of Shoulder and Elbow Surgery, Elsevier Verlag.

## 4. Diskussion

### Allgemeines

Arthrose ist eine der häufigsten Gelenkerkrankungen weltweit [25]. Im Vergleich zur Knie- und Hüftgelenkarthrose kommt die Arthrose des Glenohumeralgelenkes zwar seltener vor, ist aber dennoch für den Patienten mit starken Einschränkungen der Lebensqualität behaftet [26]. Insgesamt verursachen muskuloskeletale Erkrankungen einen hohen ökonomischen Schaden [27].

Ätiologisch ist die Unterscheidung von primärer und sekundärer Omarthrose wichtig, sodass diese Einteilung auch Einzug in die ICD - 10 - Klassifikation gehalten hat [34].

Pathogenetisch liegt der Erkrankung Arthrose nach breitem wissenschaftlichem Konsens ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde, dessen Folgen sich in der Struktur und Funktion des Gelenkes bemerkbar machen [28]. Generell scheint auch der Faktor altersbedingte Knorpelveränderungen eine Rolle zu spielen [35 - 37].

Morphologisch lässt sich der Prozess der Arthrose wie folgt charakterisieren [14]: Im Initialstadium kommt es zu Fibrillationen der oberflächlichen Knorpelschicht. Schreitet die Erkrankung voran kann es zur Bildung von Fissuren kommen, welche bis zum subchondralen Gewebe reichen können. Es entstehen tiefe Risse in der Knorpelstruktur. Der Verlust an Knorpelgewebe durch die beschriebenen Fibrillierungen führt zu einer Ausdünnung des Knorpels. Dies kann letztlich bis zum vollständigen Knorpelverlust führen.

Aus histologischer Sicht werden folgende Veränderungen im Krankheitsprozess beschrieben [14, 29, 30]: Durch den Zerfall der Kollagen - Proteoglykankomplexe kommt es zu einer Um - und Desorganisation der Kollagenfibrillen im Knorpel. Bei Krankheitsprogress schreitet der Verlust an Kollagen und Proteoglykan weiter voran, sodass es folglich zu einer verminderten Konzentration an Glykosaminglykanen (GAG) kommt. Die Wasserkonzentration des Knorpelgewebes steigt hingegen mit beginnendem Krankheitsprozess zunächst an und fällt erst im späteren Verlauf ab [14, 29]. In einer Region eines Gelenkknorpels können dabei zur selben Zeit verschiedene Phasen der Degeneration nebeneinander beobachtet werden [29, 30, 99].

Die Patienten klagen klinisch zumeist über Schmerzen und Bewegungseinschränkungen [27].

Differentialdiagnostisch müssen alle Ursachen des Schulterschmerzes mit einbezogen werden.

Die Diagnostikkaskade beginnt zunächst mit der genauen Anamnese und klinischen Untersuchung [46 - 53]. Augenmerk ist hierbei auf den Verlauf der Schmerzentwicklung, das Bewegungsausmaß des Gelenkes [49], Druckschmerzen über dem Gelenkspalt oder Krepitationen zu legen. Zudem kann gegebenenfalls der „Kompressions - Rotationstest“ nach Ellman et al. [47] angewendet werden.

Es folgt die Durchführung apparativer diagnostischer Maßnahmen:

- Der erste diagnostische Schritt in der klinischen Routine nach der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ist das klassische Röntgen mit Hauptaugenmerk auf die röntgenologischen Arthrosekriterien nach Kellgren und Lawrence [43]
- Meist folgt die Sonografie auf das konventionelle Röntgen im Sinne des nächsten apparativ - diagnostischen Schrittes [58] auch wenn Anteile des Schulterkomplexes gegebenenfalls nicht ausreichend einzusehen und beurteilbar sein können [44]
- Letztlich sollte sich das MRT zur detaillierteren Untersuchung, mit besonderem Fokus auf die Knorpelbildung anschließen, denn das MRT stellt eine effektive Methode zur Untersuchung des Grades und des Ausmaßes knorpeliger Läsionen dar [59]
- Invasivere Verfahren, wie die Arthrographie [45, 60 - 64] oder Arthroskopie [65 - 67] können bei einem speziell selektierten Patientenkollektiv ergänzend oder alternativ eingesetzt werden

Im Zentrum der apparativen Diagnostik steht zusammenfassend zumeist das MRT, welches ein renommiertes Verfahren zur Knorpelbeurteilung darstellt [5]. Der technische Fortschritt in Bezug auf das MRT - Equipment und das Sequenzdesign steigert die Genauigkeit der Knorpeldarstellung zunehmend [59].

Klassische Standard - MRT - Verfahren ermöglichen nur die makroskopische Beurteilung der Knorpelsubstanz. Gravierende degenerative Veränderungen des Knorpels, die im späten Krankheitsverlauf einer Arthrose auftreten, können detektiert werden. Bei der Darstellung von Knorpelfrühveränderungen, wie die Desorganisation des Kollagenfasernetzwerkes sowie Veränderungen in der Wasserkonzentration und dem Glykosaminglykgehalt, kommt die Standard - Bildgebung an ihre Grenzen [5, 102]. Gerade diese kleinsten

Matrixveränderungen könnten jedoch wichtige Marker für die Früherkennungsdiagnostik sein.

Das Standard - MRT der Schulterregion bringt nur eine moderate Genauigkeit mit sich, sodass gegebenenfalls relevante Läsionen übersehen werden können [100, 101].

Im Hinblick auf die Therapie der Omarthrose gibt es zahlreiche verschiedene Strategien.

Die Therapieziele für degenerative Gelenkerkrankungen formulierte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [31] wie folgt:

- Beseitigung des Arthroseschmerzes
- Reduktion und Beseitigung der sekundären Entzündung
- Gelenkfunktionsverbesserung
- Beseitigung/ Verzögerung des Krankheitsprogresses

Um diese Ziele zu erreichen gilt es eine individuelle Auswahl und Kombination für jeden einzelnen Patienten zu finden. Es können konservative mit operativen Therapiemaßnahmen kombiniert werden. In der aktuellen Literatur lassen sich dennoch nur wenige konkrete Studien und daraus abgeleitete Handlungsempfehlungen zum Thema Schulterarthrose - Therapie finden, sodass sich die Entscheidungsfindung zur Therapieplanung oft auf Erfahrungen in der Therapie der Arthrose anderer großer Gelenke stützt.

Orientierend an Studien zur konservativen Therapie der Cox - und Gonarthrose [69, 70] kommen folgende Maßnahmen im konservativen Therapieregime zur Anwendung:

- pharmakologische Therapie
- Physiotherapie
- Patientenschulungen
- *Lifestyle* - Änderungen
- Gewichtsabnahme
- orthopädische Hilfsmittel
- alternative Heilmethoden
- neueres Verfahren: Radiotherapie

Ergänzend und/ oder alternativ sind operative Behandlungsstrategien zu nennen:

- arthroskopische Verfahren

- Hemiarthroplastik
- Arthroplastik
- neuere Verfahren: *microfracturing* oder Chondrozytentransplantation

Zahlreiche Studien [73 - 97] haben bereits den Nutzen oder die Nachteile jeder dieser genannten Optionen aufgezeigt. Es kristallisierte sich heraus, dass die Selektion des Patientenkollektivs für jede Maßnahme von zentraler Bedeutung ist.

Es fehlt an verlässlichen, objektiven Messinstrumenten für die Anzeichen einer beginnenden, frühen Knorpeldegeneration [98, 99]. Aus diesem Grund beruht der klinische Erfolg jeder Therapiestrategie der Arthrose nicht auf radiologischen Parametern sondern auf klinischen Symptomen und der Schulterfunktionsverbesserung [99]. Anzeichen einer schweren osteochondralen Degeneration können zum Teil über Jahre symptomarm oder asymptomatisch bleiben [99]. Angewandte Therapiemaßnahmen können somit gemessen am klinischen Erfolg für den jeweiligen Patienten gegebenenfalls nicht zur Besserung führen [98, 99]. Biochemisch - sensitive MRT - Methoden sollten an dieser Stelle zu einer Verbesserung der Therapieauswahl und Überwachung führen.

Die schultergelenkerhaltende Chirurgie, insbesondere die Therapieoption der Knorpeltransplantation, hat sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt [5]. Auch das chirurgische *Outcome* der Patienten konnte erheblich verbessert werden, welches direkt vom Grad der präexistenten Arthrose abhängt [5]. Aus diesem Grund rückt die präoperative beziehungsweise prätherapeutische Diagnose von degenerativen Knorpelveränderungen immer weiter ins Zentrum der Betrachtung. Wichtig ist es Degenerationsvorgänge am Knorpel zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu detektieren und somit frühzeitig handeln zu können, bevor es zu den schwerwiegenden Folgen im Sinne der Entwicklung einer manifesten Arthrose kommen kann.

Biochemisch - sensitive MRT - Methoden, die sensitiv für Knorpelfrühveränderungen sind, können an dieser Stelle eine klinisch relevante Ergänzung zur Standardbildgebung im Sinne der therapeutischen Entscheidungsfindung und Therapieüberwachung sein [5, 99].

Zu den biochemisch - sensitiven MRT - Verfahren zählen u. a. die diffusionsgewichtete - Bildgebung (DWI = *diffusion - weighted imaging*), die gag - CEST - Bildgebung, das *Ultrashort echo time* - MRT (UTE), das Natrium - MRT, die T1rho - Bestimmung, das T2 -

und T2\* - *mapping* und das *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC)* [103].

In dieser Arbeit wird ausschließlich die T2\* - sowie die *dGEMRIC* - Bildgebung verwendet.

Um zu erläutern warum in dieser Arbeit nur das T2\* - und nicht das T2 - *mapping* angewendet wurden sollten zunächst die Unterschiede der T2\* - Bildgebung im Vergleich zum T2 - *mapping* deutlich werden: Die T2\* - Bildgebung wird durch die Anwendung von *gradient - echo* (GRE) - Sequenzen möglich. Da es durch die zusätzlichen Dephasierungseffekte schneller zum Zerfall des MRT - Signals kommt sind die T2\* - kürzer als die T2 - Relaxationszeiten [109]. Durch das Wegfallen des Refokussierungsimpulses ist die Akquisitionszeit (= Bildaufnahmezeit) bei der Durchführung des T2\* - *mapping* kürzer als die des T2 - *mapping* [111]. Das T2\* - *mapping* verwendet zudem deutlich kürzere Echozeiten als die T2 - Bildgebung. Somit wird eine größere Bandbreite an Echozeiten, welche im Knorpelgewebe zu finden sind, abgebildet [110, 111]. Zudem ist die T2\* - Bildgebung durch den ausbleibenden 180° - Refokussierungsimpuls weniger anfällig für *Stimulated - Echo* - Artefakte oder Magnetisierungstransfer [111].

Nicht zuletzt auf Grund dieser Vorteile wurde in dieser Studie nur die T2\* - Bildgebung und nicht das T2 - *mapping* verwendet.

Zudem befasst sich diese Arbeit mit der *dGEMRIC* - Bildgebung.

Eine wichtige Grundlage für das Verständnis beider eingesetzten biochemisch - sensitiven MRT - Methoden ist der feinstrukturelle Knorpelaufbau. Zusammenfassend besteht der Knorpel aus einer interzellulären Matrix in die die Knorpelzellen (Chondrozyten) eingelagert sind [14]. Kollagenfasern, Wasser und Proteoglykane sind die Hauptbestandteile dieser Matrix [14]. Die Proteoglykane bestehen ihrerseits aus Hyaluronsäure, an die die negativ geladenen Glykosaminglykane (GAG) als Seitenketten gebunden sind [15]. Die negative Ladung der Glykosaminglykane (GAGs), welche im Gegensatz zu den beweglichen Ionen der extrazellulären Flüssigkeit als fixierte Ladung („*fixed charged density*“) bezeichnet [125] wird, macht man sich bei der Methode des *dGEMRIC* zu Nutzen. Die GAGs setzen sich aus einem Kernprotein sowie Chondroitin - und Keratin - Sulfat - Regionen zusammen, welche Kollagenfasern binden [15]. So entsteht ein anisotropes elastisches Fasernetzwerk [15].

Bei der Arthrose kommt es zum Verlust dieser beschriebenen extrazellulären Matrixbestandteile [14].

Mit Hilfe des T2\* - *mapping* lässt sich *in vivo* die Kollagenstruktur des Knorpels beurteilen [17, 104]. T2\* ist insbesondere sensitiv gegenüber dem Wassergehalt [104] und der Anisotropie des Knorpelgewebes [104, 112]. Die Interaktion zwischen Wassermolekülen und Kollagenfasern spielt in diesem Zusammenhang auch eine Rolle [17].

Mit Hilfe des T2\* - *mapping* werden regionale und zonale Unterschiede von Kollagenfasern dargestellt. In gesundem Gelenkknorpel lässt sich bedingt durch die einheitlich senkrechte Anordnung der Kollagenfasern und den hohen Proteoglykangehalt, der eine Reduktion des Wassermolekülgehaltes mit sich bringt, ein Abfall der T2 - und T2\* - Werte in Richtung tiefer Knorpelzone registrieren [5, 99, 105]. Hohe T2 - oder T2\* - Werte sind Indikatoren für einen hohen Wassergehalt des Knorpels und für eine gute Mobilität dieser Wassermoleküle [5, 99, 105]. In Abhängigkeit vom Stadium der Knorpeldegeneration können die T2 - und T2\* - Werte ansteigen oder abfallen [5]. Dies ist durch die beschriebenen Veränderungen in der molekularen Zusammensetzung der Knorpelstruktur im Krankheitsverlauf zu erklären.

Um eine Kartierung der T2\* - Relaxationszeiten durchführen zu können sind variierende Echozeiten und Signallevel von Nöten [110]. Zu diesem Zweck werden *multi - echo* - Sequenzen angewendet, welche die Auswahl verschiedener Echozeiten erlauben, um fokussiert T2 - oder T2\* - Charakteristika in einer bestimmten Region, der *regio of interest (ROI)* betrachten zu können [110].

Mit Hilfe einer Exponentialfunktion wird aus den gemessenen Signalintensitäten die Relaxationszeiten in Millisekunden (ms) errechnet [110], welche letztlich in einer farbkodierten Karte, der *map* dargestellt werden [110].

Der Glykosaminglykangehalt des Knorpels kann hingegen durch das *dGEMRIC* abgebildet werden [105]. Der *dGEMRIC* - Index, welcher der T1<sub>Gd</sub> - Relaxationszeit in Millisekunden entspricht, bildet dabei die Aufnahme des negativ geladenen Kontrastmittels Gadolinium in das Gewebe ab [126]. Die aufgenommene Menge an Kontrastmittel ist dabei umgekehrt proportional zu dem Glykosaminglykangehalt des Knorpels [127].

Hohe T1<sub>Gd</sub> - Werte können demnach in gesundem Knorpelgewebe gemessen werden, wohin gegen degenerierter Knorpel niedrige Werte aufweist [99, 111].

Um das  $T1_{Gd}$  - *mapping* durchführen zu können sind variierende Repetitionszeiten (= *time repetition* [TR]) und Signallevel von Nöten [111].

Ursprünglich wurden in diesem Zusammenhang zweidimensionale (2D) T1 - gewichtete Sequenzen verwendet [111, 128]. Mit dem technischen Fortschritt wurden *gradient - echo* - (GRE) Sequenzen entwickelt, die dreidimensionale (3D)  $T1_{Gd}$  - Datensätze generieren können [111, 128]. Die Verwendung eines reduzierten Pulswinkels (= *flip angle*) ermöglicht es, trotz sehr kurzer Repetitionszeiten, ein ausreichend intensives Signal zu erhalten [106].

Das Potential des *dGEMRIC* und des  $T2^*$  - *mapping* wurde bereits in zahlreichen Studien [17, 18, 22, 23, 112 - 119, 126, 129, 130, 133 - 143] am Knie - und Hüftgelenk belegt. Mit besonderer Rücksichtnahme auf die Unterschiede und Besonderheiten des Schultergelenkes im Vergleich zum Knie - oder Hüftgelenk sollten die gewonnenen Erkenntnisse dieser Vorstudien auf das Schultergelenk übertragen werden.

Die Grundlage dieser Forschungsarbeit bildet folgende Arbeitshypothese: Die MRT - Verfahren  $T2^*$  - *mapping* und  $T1_{Gd}$  sind valide Methoden zur Knorpel-evaluation. Die gewonnenen  $T1_{Gd}$  - und  $T2^*$  - Werte aus dem Schultergelenkknorpel sind reproduzierbar und histologisch validierbar.

Es gibt mit Ausnahme einer Studie [146], die die Kontrastdynamik in hyalinem und fibrösem Knorpel nach intraartikulärer Injektion von Gadolinium in Kadaverschultern darstellt, keine Studien zur Anwendung von *dGEMRIC* und  $T2^*$  - *mapping* am Schultergelenk.

Normwerterhebungen der  $T2^*$  - Bildgebung wurden bisher nur am Hüftgelenk - [114, 115, 118, 119, 147], am Kniegelenk - [17, 18, 123, 148 - 150], am Sprunggelenk - [117, 151] sowie am Metacarpophalangealgelenkknorpel [152] durchgeführt.  $T1_{Gd}$  - Werte in normal erscheinendem Knorpelgewebe wurden zuvor ausschließlich am Hüft - [23, 129, 134, 139, 142, 143] und Kniegelenk [145] erhoben.

Es gibt zudem nur einige wenige Studien [118, 120 - 122] zur histologischen Validierung des  $T2^*$  - *mapping* und des *dGEMRIC*, die sich allerdings nicht auf den Schulterknorpel, sondern auf Hüft - und Knieknorpelgewebe beziehen.

Aus der Recherche zum aktuellen Forschungsstand ergibt sich, dass es weder verlässliche Normwerte noch validierte pathologische  $T1_{Gd}$  - oder  $T2^*$  - Werte für Schulterknorpelgewebe gibt. Dies ist vor allem in Bezug auf die Definition von physiologischen im Gegensatz zu pathologischen Verhältnissen in der Struktur des

Schulterknorpels wichtig. Diese Definitionen sind Grundlage für die Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Standards in der Radiologie, orthopädischen Chirurgie und Rheumatologie [99].

Das Glenohumeralgelenk stellt ein Kugelgelenk mit insuffizienter knöcherner Führung dar [2 - 4]. Die artikulierenden Knorpelgelenkflächen weisen eine sehr hohe Kongruenz auf [5]. Anders als das Knie - oder Hüftgelenk ist das Schultergelenk nicht der axialen Last des Bewegungsapparats ausgesetzt. Diese markanten anatomischen Merkmale lassen das Schultergelenk eine kaum vergleichbare Sonderstellung einnehmen, wodurch sich die fokussierte Betrachtung der Arthrose des Schulterknorpels rechtfertigt, obgleich ähnlich aufgebaute Arbeiten schon über die Hüft - oder Kniearthrose existieren.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, Knorpelveränderungen bei der Schultergelenkarthrose in Bezug auf die ermittelten Norm - und pathologischen Werte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt beurteilen zu können. Dies bildet die Grundlage für die Diagnostik, Entwicklung und Durchführung operativer oder konservativer Therapieverfahren. Auch für die Durchführung von Verlaufskontrollen haben sie zentrale Bedeutung. Letztlich ist dies die Basis für jede erfolgreiche Therapie.

## **Die Projekte und deren Ergebnisse**

Diese Studie setzt sich aus zwei Teilen zusammen.

### **Projekt 1**

Im ersten Projekt [5] stand die Basiswertermittlung im Fokus. Es wurden gesunde, asymptomatische, junge Probanden, bei denen zuvor keine offensichtlichen suspekten Knorpelveränderungen festzustellen waren, im 3 Tesla MRT mit der T2\* - und *dGEMRIC* - Methode untersucht. Geprüft wurden die Durchführbarkeit der beiden Verfahren am Schultergelenk sowie der Vergleich beider Methoden. Zudem wurde ein Normwertstandard erarbeitet.

Die Ergebnisse dieses ersten Studienabschnittes weisen hohe intra - und inter - Beobachter-Übereinstimmungen für beide Verfahren auf. Es konnte festgestellt werden, dass sowohl das T2\* - *mapping* als auch das *dGEMRIC* verlässliche MRT - Methoden zur Untersuchung des Knorpelgewebes des Glenohumeralgelenkes darstellen [5]. Es wurden nach Ausschluss

eines Studienteilnehmers an insgesamt 39 Freiwilligen in 296 *ROIs* für das  $T2^*$  - *mapping* und 304 *ROIs* für die  $T1_{Gd}$  - Kartierung folgende  $T2^*$  - und  $T1_{Gd}$  - Werte ermittelt:

- $T2^*$  → min. 14,4 – max. 36,4 ms; Standardabweichung:  $24,7 \pm 3,7$  ms
- $T1_{Gd}$  → min. 487,4 – max. 1020,2 ms; Standardabweichung:  $735,3 \pm 106,2$  ms

In Vorstudien an morphologisch normal erscheinendem Knorpel in anderen großen Gelenken wurden folgende Werte ermittelt:

- $T2^*$  → min. 23,06 – max. 29,83 ms [Hüftknorpel: 115]; min. 11,8 – max. 32,7 ms [Hüftknorpel: 118, 119]; min. 16,6 – max. 19,7 ms [Knieknorpel: 18]; min. 19 – max. 33 ms [Sprunggelenkknorpel: 151]
- $T1_{Gd}$  → min. 540 – max. 710 ms [Hüftknorpel: 23, 129, 134, 139, 142, 143, Knieknorpel: 145]

Die in dieser Studie gewonnenen Werte ähneln folglich trotz Unterschieden in der Methodologie und Studienpopulation denen der Vorstudien an anderen großen Gelenken. Dies untermauert, dass es sich um suffiziente Normwerte handelt, die nun für künftige Studien am Schultergelenkknorpel heran gezogen werden können.

Aufzuzeigen ist des Weiteren ein statistisch signifikanter Abfall sowohl in den  $T2^*$  -, als auch in den  $T1_{Gd}$  - Werten in den unteren Knorpelregionen [5]:

- $T2^*$  - Werte von  $26,2 \pm 3,8$  ms in der superioren Regionen vs.  $23,2 \pm 3,0$  ms in den inferioren Regionen ( $P$  - Wert  $< 0,001$ )
- $T1_{Gd}$  - Werte von  $750,1 \pm 109,6$  ms in den superioren Regionen vs.  $720,2 \pm 100,8$  ms in den inferioren Regionen ( $P$  - Wert = 0,014)

Dies lässt sich möglicherweise durch die unterschiedliche Komposition bezüglich des Kollagengehaltes, der Kollagenfaserorientierung sowie des Wasser - und GAG - Gehaltes erklären, die durch die höhere mechanische Belastung in den oberen Knorpelregionen bedingt ist [5]. Ein ähnlicher Effekt in Bezug auf die  $T1_{Gd}$  - Bildgebung konnte bereits an der Hüfte nachgewiesen werden [22, 23, 143]: Hier stellten sich höhere  $T1_{Gd}$  - Werte in den oberen, gewichtsbelasteten Knorpelzonen dar, welche wiederum mit einem GAG-Anstieg in diesen Regionen korrelieren [24]. Diesbezüglich halten Choi und Gold [21] fest, dass gewichtsbelastete Regionen, die regelmäßig einer Kompression ausgesetzt sind, eine dickere, GAG - reiche radiale Zone und eine dünnere transitionale Zone aufweisen.



- T2\* - Werte in der oberflächlichen Knorpelbereichen mit  $39,1 \pm 11,4$  ms vs.  $26,4 \pm 8,0$  ms in den tiefen Regionen ( $P < 0,001$ )
- T1<sub>Gd</sub> - Werte in den superioren Knorpelregionen mit  $420,6 \pm 140,0$  ms vs.  $484,2 \pm 97,0$  ms in den tieferen Zonen ( $P < 0,001$ )

Dieses Charakteristikum fand sich durchgehend in Schulterknorpelgewebe mit allen Graden an Knorpeldegeneration. Diese Werteverteilung reflektiert zonale Unterschiede im feinstrukturellen Knorpelaufbau wie in der Kollagenfaserorientierung sowie dem Wassergehalt und der GAG - Verteilung, die bereits in vorherigen Studien [17 - 20] gezeigt werden konnten. Diese Erkenntnisse könnten in der Interpretation und Differenzierung zwischen gesunden Knorpelgewebe und Knorpelreparaturgewebe nützlich sein [99].

Vergleichbare Arbeiten zum Thema Korrelation von T2\* - Werten mit histologisch ermittelten Knorpeldegenerationsgraden wurden bereits am Tibiaplateau [120], den tibialen Condylen [121] und am Hüftknorpel [118] veröffentlicht. Studien über eine histologische Validierung der T1<sub>Gd</sub> - Werte wurden zuvor an Knie - und Hüftpräparaten [122, 130] durchgeführt. Auch wenn in dieser Studie ein ähnliches Sequenz - *setting* und identische Methodologie angewendet wurden, fällt auf, dass das Spektrum der T1<sub>Gd</sub> - Werte sich von dem des Knie - oder Hüftknorpels wie folgt unterscheidet: Es fielen höhere Werte [130] am femoralen (mittlerer T1<sub>Gd</sub> - Wertebereich: 797,5 - 425,2 ms) und niedrigere Werte am humeralen Knorpel (mittlerer T1<sub>Gd</sub> - Wertebereich: 521,5 - 288,8 ms) auf [99]. Diese Varianz könnte durch eine unterschiedliche Penetration des Kontrastmittels in das Knorpelgewebe erklärt werden, welche wiederum von der Knorpeldicke abhängig ist [99]. Eine andere Erklärung für diese Werteschwankung ist eben dieselbe Erklärung, welche bereits für die Ergebniserläuterung aus Projekt 1 herangezogen wurde: im Knorpel kommt es physiologischer Weise durch die unterschiedlich starke Belastung verschiedener Knorpelregionen zu einer irregulären Verteilung an Glykosaminglykanen [99]. In oberen, gewichtsbelasteten Zonen des Hüftgelenkknorpels konnten in Vorstudien hohe T1<sub>Gd</sub> - Werte erhoben werden [22, 23, 143], welche wiederum mit einem Anstieg der GAG - Konzentration in diesen Regionen korreliert [24]. Gewichtsbelastete Regionen, die regelmäßig einer Kompression ausgesetzt sind, weisen eine dickere GAG - reiche radiale Zone und eine dünnere transitionale Zone auf [21]. Auf das Hüftgelenk wirken Kompressions - und Rotationskräfte, welche sich aus der Bewegung im Gelenk ergeben. Zudem ist es, anders als das Schultergelenk, der axialen Last des Skelettes ausgesetzt. Auf das Glenohumeralgelenk hingegen wirken hauptsächlich die Kräfte, die sich aus der

Bewegung im Gelenk ergeben. Aus dieser Mehrbelastung des Hüftgelenkes im Vergleich zum Schultergelenk ergäbe sich demnach eine höhere GAG - Konzentration und somit insgesamt höhere  $T1_{Gd}$  - Werte.

### **Studieneinschränkungen und Kritikpunkte**

Diese Studie hat Einschränkungen und aufzuzeigende Kritikpunkte, die im Folgenden für jedes Teilprojekt erläutert werden.

#### **Projekt 1**

Trotz der Nutzung eines hochauflösenden 3 Tesla MRTs war es nicht möglich, die glenoidale von der humeralen Knorpelfläche sicher abzugrenzen. Für die angewandte *ROI* - Analyse wurden glenoidaler und humeraler Knorpel aus diesem Grund als eine Entität betrachtet. Demnach sind alle gemessenen Werte Mittelwerte aus glenoidalen und humeralen Gelenkknorpel sowie der Gelenkflüssigkeit. Hierdurch kann es, bedingt durch das Mitmessen der gadoliniumhaltigen Gelenkflüssigkeit, zur Überschätzung der  $T2^*$  - Werte und gegensätzlichen Unterschätzung der  $T1_{Gd}$  - Werte kommen [5]. Dieser Effekt verstärkt sich mit steigendem Grad an Degeneration, da die Knorpeldicke abnimmt und so der Anteil an mitgemessener Gelenkflüssigkeit steigt [5].

Zusätzlich ist festzuhalten, dass die Evaluation des glenohumeralen Knorpels mit dem Standard - MRT nicht den wirklichen Knorpelstatus wiedergibt [5]. Dementsprechend könnten Knorpelläsionen übersehen worden sein, die gegebenenfalls die hohe Variabilität der  $T2^*$  - und  $T1_{Gd}$  - Werte in dieser Studie begründen könnten [5].

Ein weiterer Einflussfaktor ist der *magic - angle* Effekt. Er muss in Zukunft in Kugelgelenken, wie der Schulter genauer beleuchtet werden [5]. Er wird durch einen Anstieg der  $T2/T2^*$  - Werte bei einem Winkel von  $55^\circ$  zum Hauptmagnetfeld charakterisiert [124]. Sein Einfluss auf die ermittelten  $T2^*$  - Werte dieser Studie bleibt unklar.

Diese Forschungsarbeit schloss ausschließlich Probanden mit einem Durchschnittsalter von  $24,8 \pm 2,2$  Jahren (21,6 - 29,1 Jahre) in die Studiengruppe ein. In Zukunft sollten weitere Basiswertstudien an Probanden mit unterschiedlicher Altersstruktur folgen, um den Faktor

„altersbedingte Veränderungen“ [35 - 37] im Gegensatz zu präarthrotischen Veränderungen genauer definieren zu können.

## Projekt 2

Projekt 2 ist eine *ex vivo* Studie. Es gelang durch den Einsatz eines hochauflösenden 3D - MRT - Geräts und die Nutzung von Ethipins<sup>®</sup> Bildreformate zu generieren, die mit den histologischen Schnitten korrelieren. Dies liefert begründete verlässliche und statistisch signifikante Datensätze für den Vergleich und die Validierung der T2\* - und *dGEMRIC*-Werte mit den ermittelten histologischen Graden an Knorpeldegeneration in einem bestimmten Knorpelbereich. Trotz des Einsatzes der Ethipins<sup>®</sup> und der Nutzung morphologischer Landmarken als Leitlinien für die Zuordnung der histologischen Schnitte zu den multiplanaren Bildrekonstruktionen, kann es dennoch zu geringen Unstimmigkeiten in der Zuordnung dieser korrespondierenden Knorpelregionen kommen [99]. Dies kann durch einen geringfügigen *mismatch* in der planaren Rekonstruktion oder auch der Diskrepanz der Bildauflösung (MRT - Schichtdicke: 0,2 mm vs. histologische Schnittdicke von ca. 50 µm) begründet liegen [99].

Die Post - hoc - Analyse zeigte zwar statistisch signifikante Unterschiede ( $P < 0,001$ ) zwischen den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten in Knorpelregionen mit Mankingrad 0 und Mankingrad 1 oder 2/3. Beim Vergleich zwischen den T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werten des Knorpels, der als Mankingrad 1 eingestuft wurde, zeigte sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede zu denen der Knorpelbereiche mit Grad 2/3 nach Mankin. Dies könnte einerseits in der geringen Anzahl an Fällen die als Mankingrad 2 oder 3 eingestuft wurden begründet liegen, andererseits ist die Methode des Mankin *Scoring* eine subjektive Einteilung der Grade an Knorpeldegeneration. Dies könnte durch die Anwendung weiterer histologischer, objektiverer Verfahren zur Bestimmung der Knorpeldegenerationsgrade wie z. B. die Polarisations - Lichtmikroskopie verbessert werden [99]. Auch weitere biochemische Methoden zur Bestimmung des GAG - oder Kollagen - Gehaltes sowie weitere Nachweisverfahren anderer Ultrastrukturen des Knorpels könnten diesbezüglich eine Ergänzung darstellen. Durch das Fehlen solcher Methoden könnten in dieser Arbeit Veränderungen der biochemischen Knorpelmatrix übersehen, unter - oder überschätzt worden sein [99].

Aus Gründen der Zeitersparnis und Reproduzierbarkeit wurden die  $T2^*$  -,  $T1_{Gd}$  - Werte und der Grad an Knorpeldegeneration nach Mankin in prädefinierten *ROIs* bestimmt. Aus diesem Grund könnten kleine aber gegebenenfalls bedeutsame Knorpelläsionen unterschätzt worden sein [99]. Dies könnte vor allem in solchen Schulterproben, in denen sich der Knorpelschaden auf einen kleinen Bezirk bezieht, von Bedeutung sein. An Stelle dieser eher starren gitterartigen *ROI* - Methode könnte ein anderes Auswertungssystem Abhilfe schaffen. Es sollte zuverlässig solche Knorpelregionen detektieren und korrelieren, die einen zuvor bestimmten Grad an Knorpeldegeneration aufweisen [99].

Diese Studie wurde unter *in - vitro* Bedingungen durchgeführt. Dies bringt eine bestimmte Kinetik der Gadoliniuminfiltration und zeitlich lange andauernde MRT - Sequenzen mit sich [99]. Aus diesem Grund können die *mapping* - Werte, die mit dieser Studie in Schulterknorpelgewebe unterschiedlicher Degenerationsgrade erhoben wurden, nicht eins zu eins auf *in - vivo* Studien übertragen werden [99]. Stattdessen werden die Ergebnisse zukünftiger *in - vivo* Studien, vor allem unter Bedingungen der täglichen klinischen Routine mit Begrenzung der Erfassungszeiten und niedrigere Bildauflösung, gegebenenfalls von denen dieser Studie abweichen [99].

Dieses Teilprojekt bezieht sich zudem ausschließlich auf die Knorpelqualität des Humeruskopfes. Die glenoidale Oberfläche wurde nicht beurteilt. Diesbezüglich würden Folgestudien die Ergebnisse komplettieren, um einen Knorpelstatus des gesamten Glenohumeralgelenkes zu erhalten.

### **Ausblick in die Zukunft**

Diese Studie zeigte unter Anwendung der *dGEMRIC* - und  $T2^*$  - Sequenzen die Unterschiede des glenohumeralen Knorpelgewebes im Vergleich zu Knorpelgewebe anderer Gelenke, welche der axialen Last des Achsenskelettes ausgesetzt sind. Zudem erbrachte sie Informationen über Knorpeldegenerations -, Knorpelreparaturvorgänge und deren Präsentation im *dGEMRIC* - und  $T2^*$  - MRT.

Diese Erkenntnisse können einen starken Einfluss auf die zukünftige Therapieentscheidungsfindung haben, denn diese Studie liefert suffiziente Bezugswerte für zukünftige Studien zum Thema Nutzen konservativer oder operativer Therapiekonzepte [99]. Folgestudien sollten als longitudinale *follow - up* Studien konzeptioniert sein, welche die  $T2^*$  - sowie  $T1_{Gd}$  - Werte vor und nach einer bestimmten Therapie messen und

miteinander vergleichen sollten [99]. So kann es gegebenenfalls gelingen in Zukunft verschiedene Therapieoptionen zu validieren und deren Nutzen miteinander zu vergleichen. In diesem Zusammenhang sind beispielsweise Knorpel - *Débridement*, - Abrasionen, *microfracturing*, osteochondrale auto - sowie allograft - Transplantationen und autologe Chondrozyten - Implantationsverfahren bei mehr oder weniger isoliert vorliegenden Knorpeldefekten [75, 93 - 97] zu nennen. Denn in der aktuellen Literatur finden sich nur wenige Fall - Kontroll - Studien und Fallberichte zum Thema Schulterarthrosetherapie [99], sodass sich die Entscheidungsfindung zur Therapieplanung oft auf Erfahrungen in der Therapie der Arthrose anderer großer Gelenke stützt.

Ein Beispiel einer Schulterpathologie, die zu einer Arthrose führen könnte, stellt die Schulterluxation dar. In der aktuellen Studienlage fehlt es an Informationen über den Knorpelstatus lange Zeit nach einer primären Schulterluxation [99]. Insbesondere Patienten mit Schulterluxationen, die konservativ therapiert wurden, keine rezidivierenden Dislokationen aufwiesen oder das Gelenk nach einiger Zeit stabil wurde, zeigten nach 25 Jahren in 26 % moderate oder schwere Zeichen einer Arthrose [38]. Bezieht man in diese Betrachtung zusätzlich leichte Anzeichen einer Arthrose mit ein erhöht sich die Zahl auf 55 % [38]. Unabhängig davon ob die Ursache der Knorpelläsion im initialen Trauma selbst begründet ist oder ob nichtanatomische Verhältnisse mit funktioneller Dysbalance beteiligt sind, ist das Resultat daraus immer eine klinisch stumme Knorpeldegeneration, die gegebenenfalls zu einer frühen Arthrose führen kann und demzufolge die Anwendung weiterer Therapien nötig werden könnten [99]. Biochemisch - sensitive MRT - Methoden, wie das T2\* - *mapping* und das *dGEMRIC* könnten zukünftig zu einem besseren Verständnis über die Pathomechanismen von dislokationsassoziierten Arthropathien und vergleichbaren Pathologien führen [99]. Die gewonnen Erkenntnisse könnten, um ein weiteres Beispiel zu nennen, helfen die Effekte von Mikroinstabilität, wie *superior labral anterior - posterior* - oder *pulley* - Läsionen, genauer zu ergründen [99]. Die Erkenntnisgewinnung diesbezüglich ist bis zum jetzigen Zeitpunkt auf Studien [155] mit geringer Teilnehmerzahl begrenzt, die die Arthroskopie als "Goldstandard" einsetzen.

Des Weiteren können die Beobachtungen genutzt werden um zukünftige geeignete und vergleichbare Studiendesigns zu kreieren, die die Analyse eines genauen Schemas an Knorpeldegenerationsvorgängen zum Ziel hat, welches für eine spezielle Schultererkrankung typisch ist [99]. Dies könnte das diagnostische Spektrum des *dGEMRIC*- und des T2\* - MRTs erweitern.

## 5. Schlussfolgerung

### Projekt 1

Abschließend ist festzustellen, dass die Durchführbarkeit des T2\* - *mapping* und des *dGEMRIC* durch diese Studie am Schulterknorpel mit dem 3 Tesla MRT aufgezeigt werden konnte. Die gewonnenen T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werte sind ähnlich zu den Werten die bereits an dem Knorpel anderer Gelenke ermittelt wurden. Zu vermerken ist, dass sich ein konstanter Trend der T2\* - und T1<sub>Gd</sub> - Werte mit signifikant höheren Messungen in den oberen Knorpelregionen abzeichnet, welcher bei der Diagnostik von Patienten mit Schulterabnormitäten zu berücksichtigen ist.

In Bezug auf die hohe inter - und intra - Beobachter - Übereinstimmung kommt man zu dem Schluss, dass das T2\* - *mapping*, sowie das *dGEMRIC* reproduktive Methoden sind, um den glenohumeralen Knorpel zu evaluieren.

### Projekt 2

Das Potential der 3D - GRE - basierten *mapping* - Sequenzen T2\* und T1<sub>Gd</sub> konnte in Bezug auf das Erkennen verschiedener Grade an Knorpeldegeneration im Humerusknorpel unter *in vitro* Bedingungen dargestellt werden. Es konnten zonale Unterschiede im feinstrukturellen Knorpelaufbau abgebildet werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse können dazu beitragen, dass dreidimensionale biochemisch - sensitive Bilddarstellungsmethoden in Zukunft einen großen Beitrag zum klinischen Management von Knorpelläsionen und frühen Anzeichen einer *Osteoarthritis* am Schultergelenk leisten können. Zudem können sie eine valide Grundlage für künftige Studien bilden.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Culham E, Peat M., *Functional anatomy of the shoulder complex*, J Orthop Sports Phys Ther. 1993 Jul; 18 (1): 342-50.
- [2] Peat M., *Functional anatomy of the shoulder complex*, Phys Ther. 1986 Dec; 66 (12): 1855-65.
- [3] Bushnell BD, Creighton RA, Herring MM., *Bony instability of the shoulder*, Arthroscopy. 2008 Sep; 24 (9): 1061-73.
- [4] Tischer T, Vogt S, Kreuz PC, Imhoff AB., *Arthroscopic anatomy, variants, and pathologic findings in shoulder instability*, Arthroscopy. 2011 Oct; 27 (10): 1434-43.
- [5] Bittersohl B, Miese FR, Dekkers C, Senyurt H, Kircher J, Wittsack H-J, Antoch G, Krauspe R, Zilkens C, *T2\* mapping and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in cartilage (dGEMRIC) of glenohumeral cartilage in asymptomatic volunteers at 3 T*, Eur Radiol. 2013 May; 23 (5): 1367-74.
- [6] Cyprien JM, Vasey HM, Burdet A, Bonvin JC, Kritsikis N, Vuagnat P, *Humeral retrotorsion and glenohumeral relationship in the normal shoulder and in recurrent anterior dislocation (scapulometry)*, Clin Orthop Relat Res. 1983 May; (175): 8-17.
- [7] Randelli M, Gambrioli PL, *Glenohumeral osteometry by computed tomography in normal and unstable shoulders*, Clin Orthop Relat Res. 1986 Jul; (208): 151-6.
- [8] Modarresi S, Motamedi D, Jude CM, *Superior labral anteroposterior lesions of the shoulder: part 1, anatomy and anatomic variants*, AJR Am J Roentgenol. 2011 Sep; 197 (3): 596-603.
- [9] Kumar VP, Balasubramaniam P., *The role of atmospheric pressure in stabilising the shoulder. An experimental study*, J Bone Joint Surg Br. 1985 Nov; 67 (5): 719-21.
- [10] Ferrari DA, *Capsular ligaments of the shoulder. Anatomical and functional study of the anterior superior capsule*, Am J Sports Med. 1990 Jan-Feb; 18 (1): 20-4.
- [11] Kumar VP, Satku K, Balasubramaniam P, *The role of the long head of biceps brachii in the stabilization of the head of the Humerus*, Clin Orthop Relat Res. 1989 Jul; (244): 172-5.

- [12] Pagnani MJ, Deng XH, Warren RF, Torzilli PA, O'Brien SJ, *Role of the long head of the biceps brachii in glenohumeral stability: a biomechanical study in cadaver*, J Shoulder Elbow Surg. 1996 Jul-Aug; 5 (4): 255-62.
- [13] Warner JJ, McMahon PJ, *The role of the long head of the biceps brachii in superior stability of the glenohumeral joint*, J Bone Joint Surg Am. 1995 Mar; 77 (3): 366-72.
- [14] Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ, *Articular cartilage and osteoarthritis*, Instr Course Lect. 2005; 54: 465-80.
- [15] Lohmander S, *Proteoglycans of joint cartilage. Structure, function, turnover and role as markers of joint disease*, Baillieres Clin Rheumatol. 1988 Apr; 2 (1): 37-62.
- [16] Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS, *Normal cartilage structure, biochemistry, and metabolism: a review of the literature*, J Oral Maxillofac Surg. 1995 Aug; 53 (8): 924-9.
- [17] Mamisch TC, Hughes T, Mosher TJ et al, *T2 star relaxation times for assessment of articular cartilage at 3 T: a feasibility study*, Skeletal Radiol. 2012 Mar; 41 (3): 287-92.
- [18] Welsch GH, Mamisch TC, Hughes T et al, *In vivo biochemical 7.0 Tesla magnetic resonance: preliminary results of dGEMRIC, zonal T2, and T2\* mapping of articular cartilage*, Invest Radiol 2008; 43: 619–626.
- [19] Kurkijärvi JE, Nissi MJ, Kiviranta I, Jurvelin JS, Nieminen MT, *Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) and T2 characteristics of human knee articular cartilage: topographical variation and relationships to mechanical properties*, Magn Reson Med. 2004 Jul; 52 (1): 41-6.
- [20] Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, Collins BG, Collins CM, Yang QX, Schmithorst VJ, Smith MB, *Spatial variation in cartilage T2 of the knee*, J Magn Reson Imaging. 2001 Jul; 14 (1): 50-5.
- [21] Choi JA, Gold GE, *MR imaging of articular cartilage physiology*, Magn Reson Imaging Clin N Am. 2011 May; 19 (2): 249-82.
- [22] Bittersohl B, Steppacher S, Haamberg T et al, *Cartilage damage in femoroacetabular impingement (FAI): preliminary results on comparison of standard diagnostic vs*

- delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC)*, Osteoarthr Cartil/OARS Osteoarthr Res Soc 2009; 17: 1297–1306.
- [23] Bittersohl B, Hosalkar HS, Werlen S, Trattnig 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: 101–106.
- [24] Yoshida K, Azuma H, *Contents and compositions of glycosaminoglycans in different sites of the human hip joint cartilage*, Ann Rheum Dis. 1982 Oct; 41 (5): 512-9.
- [25] Felson DT, *Epidemiology of hip and knee osteoarthritis*, Epidemiol Rev. 1988; 10:1-28.
- [26] Yelin E, Lubeck D, Holman H, et al, *The impact of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The activities of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared to controls*, J Rheumatol 1987; 14:710-17
- [27] Reginster JY, *The prevalence and burden of arthritis*, Rheumatology (Oxford). 2002 Apr; 41 Supp 1:3-6.
- [28] Altman RD, *The syndrome of osteoarthritis*, The Journal of rheumatology 1997; 24: 766-7.
- [29] Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS, *The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: a review of the literature*, J Oral Maxillofac Surg. 1995 Oct; 53 (10): 1182-92.
- [30] Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A, *Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data*, J Bone Joint Surg Am. 1971 Apr; 53 (3): 523-37.
- [31] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, *Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen*, 3. Auflage 2008 Arzneiverordnung in der Praxis, Band 35, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) Nov 2008.
- [32] Habermeyer P, Kircher J (2010) *Standardendoprothetik*, in: Habermeyer P, Lichtenberg S, Magosch P (Hrsg) *Schulterchirurgie*, 4. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München, S. 655–745.

- [33] Cushnaghan J, Dieppe P., *Study of 500 patients with limb joint osteoarthritis. I. Analysis by age, sex, and distribution of symptomatic joint sites*, Ann Rheum Dis. 1991 Jan; 50 (1): 8-13.
- [34] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): ICD-10-GM 2006. Systematisches Verzeichnis, *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006.
- [35] Loeser RF, *Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis*, Clin Geriatr Med. 2010 Aug; 26 (3): 371-86.
- [36] Petersson CJ, *Degeneration of the gleno-humeral joint. An anatomical study*, Acta Orthop Scand. 1983 Apr; 54 (2): 277-83.
- [37] Venn MF, *Variation of chemical composition with age in human femoral head cartilage*, Ann Rheum Dis. 1978 Apr; 37 (2): 168-74.
- [38] Hovelius L, Saeboe M., *Arthropathy after primary anterior shoulder dislocation - 223 shoulders prospectively followed up for twenty-five years*, J Shoulder Elbow Surg. 2009 May-Jun; 18 (3): 339-47.
- [39] Spector TD, MacGregor AJ, *Risk factors for osteoarthritis: genetics*, Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12 Suppl A: S. 39 - 44.
- [40] Neer CS 2nd, *Degenerative lesions of the proximal humeral articular surface*, Clin Orthop. 1961; 20: 116-25.
- [41] White R.H., *Shoulder Pain*, West J Med. 1982 Oct; 137 (4): 340–345.
- [42] Naredo E, Aguado P, De Miguel E, Uson J, Mayordomo L, Gijon-Baños J, Martín-Mola E, *Painful shoulder: comparison of physical examination and ultrasonographic findings*, Ann Rheum Dis. 2002 Feb; 61 (2): 132-6.
- [43] Kellgren JH, Lawrence JS, *Radiological assessment of osteo-arthrosis*, Ann Rheum Dis. 1957 Dec; 16 (4): 494-502.
- [44] Dubs B, *Ultrasound study of the shoulder*, Praxis (Bern 1994). 2001 Apr 19; 90(16):667-71.

- [45] Omoumi P, Mercier GA, Lecouvet F, Simoni P, Vande Berg BC, *CT arthrography, MR arthrography, PET, and scintigraphy in osteoarthritis*, Radiol Clin North Am. 2009 Jul; 47 (4): 595-615.
- [46] Donnelly TD, Ashwin S, Macfarlane RJ, Waseem M, *Clinical assessment of the shoulder*, Open Orthop J. 2013 Sep 6; 7: 310-5.
- [47] Ellman H, Harris E, Kay SP, *Early degenerative joint disease simulating impingement syndrome: arthroscopic findings*, Arthroscopy. 1992; 8 (4): 482-7.
- [48] McCarty LP 3rd, Cole BJ, *Nonarthroplasty treatment of glenohumeral cartilage lesions*, Arthroscopy. 2005 Sep; 21 (9): 1131-42.
- [49] George MS, *Arthroscopic management of shoulder osteoarthritis*, Open Orthop J. 2008 Feb 21; 2: 23-6.
- [50] Hegedus EJ, Goode AP, Cook CE, Michener L, Myer CA, Myer DM, Wright AA, *Which physical examination tests provide clinicians with the most value when examining the shoulder? Update of a systematic review with meta-analysis of individual tests*, Br J Sports Med. 2012 Nov; 46 (14): 964-78.
- [51] Hegedus EJ, Goode A, Campbell S, Morin A, Tamaddoni M, Moorman CT 3rd, Cook C, *Physical examination tests of the shoulder: a systematic review with meta-analysis of individual tests*, Br J Sports Med. 2008 Feb; 42 (2): 80-92.
- [52] De Winter AF, Jans MP, Scholten RJ, Devillé W, van Schaardenburg D, Bouter LM, *Diagnostic classification of shoulder disorders: interobserver agreement and determinants of disagreement*, Ann Rheum Dis. 1999 May; 58 (5): 272-7.
- [53] Ure BM, Tiling T, Kirchner R, Rixen D, *Reliability of clinical examination of the shoulder in comparison with arthroscopy. A prospective study*, Unfallchirurg. 1993 Jul; 96 (7): 382-6.
- [54] Millett PJ, Gobezie R, Boykin RE, *Shoulder osteoarthritis: diagnosis and management*, Am Fam Physician. 2008 Sep 1; 78 (5): 605-11.
- [55] Weinstein DM, Bucchieri JS, Pollock RG, Flatow EL, Bigliani LU, *Arthroscopic debridement of the shoulder for osteoarthritis*, Arthroscopy. 2000 Jul-Aug; 16 (5): 471-6.

- [56] McNally EG, Rees JL, *Imaging in shoulder disorders*, Skeletal Radiol. 2007 Nov; 36 (11): 1013-6.
- [57] Daenen B, Houben G, Bauduin E, Lu KV, Meulemans JL, *Ultrasound of the shoulder*, JBR-BTR. 2007 Sep-Oct; 90 (5): 325-37.
- [58] Braun HJ, Gold GE, *Diagnosis of Osteoarthritis: Imaging*, Bone. 2012 Aug; 51(2): 278–288.
- [59] Shapiro L, Harish M, Hargreaves B, Staroswiecki E, Gold G, *Advances in musculoskeletal MRI: technical considerations*, J Magn Reson Imaging. 2012 Oct; 36 (4): 775-87.
- [60] Resnick D, *Shoulder arthrography*, Radiol Clin North Am. 1981 Jun; 19(2): 243-53.
- [61] Hugo PC 3rd, Newberg AH, Newman JS, Wetzner SM, *Complications of Arthrography*, Semin Musculoskelet Radiol. 1998; 2(4): 345-348.
- [62] Newberg AH, Munn CS, Robbins AH, *Complications of arthrography*. Radiology. 1985 Jun; 155(3): 605-6.
- [63] Simão MN, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF, Barbieri CH, *Anterior shoulder instability: correlation between magnetic resonance arthrography, ultrasound arthrography and intraoperative findings*, Ultrasound Med Biol. 2012 Apr; 38(4): 551-60.
- [64] Sano H, Kato Y, Haga K, Itoi E, Tabata S, *Magnetic resonance arthrography in the assessment of anterior instability of the shoulder: comparison with double-contrast computed tomography arthrography*, J Shoulder Elbow Surg. 1996 Jul-Aug; 5(4): 280-5.
- [65] Struzik S, Glinkowski W, Górecki A, *Shoulder arthroscopy complications*, Ortop Traumatol Rehabil. 2003 Aug 30; 5(4): 489-94.
- [66] Outerbridge RE, Dunlop JA, *The problem of chondromalacia patellae*, Clin Orthop Relat Res. 1975 Jul-Aug; (110): 177-96.
- [67] Weber SC, Abrams JS, Nottage WM, *Complications associated with arthroscopic shoulder surgery*, Arthroscopy. 2002 Feb; 18(2 Suppl 1): 88-95.

- [68] Van der Meijden OA, Gaskill TR, Millett PJ, *Glenohumeral joint preservation: a review of management options for young, active patients with osteoarthritis*, Adv Orthop. 2012; 2012:160923.
- [69] Madry H, Kohn D, *Conservative treatment of knee osteoarthritis*, Unfallchirurg. 2004 Aug; 107 (8): 689-99.
- [70] Diehl P, Gerdesmeyer L, Schauwecker J, Kreuz PC, Gollwitzer H, Tischer T, *Conservative therapy of osteoarthritis*, Orthopade. 2013 Feb; 42 (2): 125-39.
- [71] Ruppert R, Seegenschmiedt MH, Sauer R, *Radiotherapy of osteoarthritis. Indication, technique and clinical results*, Orthopade. 2004 Jan; 33 (1): 56-62.
- [72] Ginn KA, Cohen ML, *Conservative treatment for shoulder pain: prognostic indicators of outcome*, Arch Phys Med Rehabil. 2004 Aug; 85 (8): 1231-5.
- [73] Cameron BD, Galatz LM, Ramsey ML, Williams GR, Iannotti JP, *Non-prosthetic management of grade IV osteochondral lesions of the glenohumeral joint*, J Shoulder Elbow Surg. 2002 Jan-Feb; 11 (1): 25-32.
- [74] Van Thiel GS, Sheehan S, Frank RM, Slabaugh M, Cole BJ, Nicholson GP, Romeo AA, Verma NN, *Retrospective analysis of arthroscopic management of glenohumeral degenerative disease*, Arthroscopy. 2010 Nov; 26 (11): 1451-5.
- [75] Kerr BJ, McCarty EC, *Outcome of arthroscopic débridement is worse for patients with glenohumeral arthritis of both sides of the joint*. Clin Orthop Relat Res. 2008 Mar; 466 (3): 634-8.
- [76] Skelley NW, Namdari S, Chamberlain AM, Keener JD, Galatz LM, Yamaguchi K, *Arthroscopic debridement and capsular release for the treatment of shoulder osteoarthritis*, Arthroscopy. 2015 Mar; 31 (3): 494-500.
- [77] Boyd AD Jr, Thornhill TS, *Surgical treatment of osteoarthritis of the shoulder*, Rheum Dis Clin North Am. 1988 Dec; 14 (3): 591-611.
- [78] Torchia ME, Cofield RH, Settergren CR, *Total shoulder arthroplasty with the Neer prosthesis: long-term results*, J Shoulder Elbow Surg. 1997 Nov-Dec; 6 (6): 495-505.

- [79] Matsen FA 3<sup>rd</sup>, *Early effectiveness of shoulder arthroplasty for patients who have primary glenohumeral degenerative joint disease*, J Bone Joint Surg Am. 1996 Feb; 78 (2): 260-4.
- [80] Sperling JW, Cofield RH, Rowland CM, *Neer hemiarthroplasty and Neer total shoulder arthroplasty in patients fifty years old or less. Long-term results*, J Bone Joint Surg Am. 1998 Apr; 80 (4): 464-73.
- [81] Wirth MA, Tapscott RS, Southworth C, Rockwood CA Jr, *Treatment of glenohumeral arthritis with a hemiarthroplasty: a minimum five-year follow-up outcome study*, J Bone Joint Surg Am. 2006 May; 88 (5): 964-73.
- [82] Levine WN, Djurasovic M, Glasson JM, Pollock RG, Flatow EL, Bigliani LU, *Hemiarthroplasty for glenohumeral osteoarthritis: results correlated to degree of glenoid wear*, J Shoulder Elbow Surg. 1997 Sep-Oct; 6 (5): 449-54.
- [83] Levine WN, Fischer CR, Nguyen D, Flatow EL, Ahmad CS, Bigliani LU, *Long-term follow-up of shoulder hemiarthroplasty for glenohumeral osteoarthritis*, J Bone Joint Surg Am. 2012 Nov 21; 94 (22): 164.
- [84] Orfaly RM, Rockwood CA Jr, Esenyel CZ, Wirth MA, *A prospective functional outcome study of shoulder arthroplasty for osteoarthritis with an intact rotator cuff*, J Shoulder Elbow Surg. 2003 May-Jun; 12 (3): 214-21.
- [85] Sperling JW, Cofield RH, Schleck CD, Harmsen WS, *Total shoulder arthroplasty versus hemiarthroplasty for rheumatoid arthritis of the shoulder: results of 303 consecutive cases*, J Shoulder Elbow Surg. 2007 Nov-Dec; 16 (6): 683-90.
- [86] Edwards TB, Kadakia NR, Boulahia A, Kempf JF, Boileau P, Némoz C, Walch G, *A comparison of hemiarthroplasty and total shoulder arthroplasty in the treatment of primary glenohumeral osteoarthritis: results of a multicenter study*, J Shoulder Elbow Surg. 2003 May-Jun; 12 (3): 207-13.
- [87] Chillemi C, Franceschini V, *Shoulder osteoarthritis*, Arthritis. 2013; 2013: 370231.
- [88] Levy O, Copeland SA, *Cementless surface replacement arthroplasty of the shoulder. 5- to 10-year results with the Copeland mark-2 prosthesis*, J Bone Joint Surg Br. 2001 Mar; 83 (2): 213-21.

- [89] Levy O, Funk L, Sforza G, Copeland SA, *Copeland surface replacement arthroplasty of the shoulder in rheumatoid arthritis*, J Bone Joint Surg Am. 2004 Mar; 86-A (3): 512-8.
- [90] Buchner M, Eschbach N, Loew M, *Comparison of the short-term functional results after surface replacement and total shoulder arthroplasty for osteoarthritis of the shoulder: a matched-pair analysis*, Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Apr; 128 (4): 347-54.
- [91] Sirveaux F, Favard L, Oudet D, Huquet D, Walch G, Molé D, *Grammont inverted total shoulder arthroplasty in the treatment of glenohumeral osteoarthritis with massive rupture of the cuff. Results of a multicentre study of 80 shoulders*, J Bone Joint Surg Br. 2004 Apr; 86(3): 388-95.
- [92] De Cupis V, Chillemi C, Marinelli M, *Grammont inverted prosthesis for the treatment of cuff tear arthropathy: a 6-year follow-up study*, Orthopedics. 2008 May; 31(5): 447.
- [93] Frank RM, Van Thiel GS, Slabaugh MA, Romeo AA, Cole BJ, Verma NN, *Clinical outcomes after microfracture of the glenohumeral joint*, Am J Sports Med. 2010 Apr; 38(4): 772-81.
- [94] Gross CE, Chalmers PN, Chahal J, Van Thiel G, Bach BR Jr, Cole BJ, Romeo AA, *Operative treatment of chondral defects in the glenohumeral joint*, Arthroscopy. 2012 Dec; 28 (12): 1889-901.
- [95] Kircher J, Patzer T, Magosch P, Lichtenberg S, Habermeyer P, *Osteochondral autologous transplantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the shoulder: results at nine years*, J Bone Joint Surg Br. 2009 Apr; 91 (4): 499-503.
- [96] Scheibel M, Bartl C, Magosch P, Lichtenberg S, Habermeyer P, *Osteochondral autologous transplantation for the treatment of full-thickness articular cartilage defects of the shoulder*, J Bone Joint Surg Br. 2004 Sep; 86 (7): 991-7.
- [97] Romeo AA, Cole BJ, Mazzocca AD, Fox JA, Freeman KB, Joy E, *Autologous chondrocyte repair of an articular defect in the humeral head*, Arthroscopy. 2002 Oct; 18 (8): 925-9.

- [98] Kircher J, Morhard M, Magosch P, Ebinger N, Lichtenberg S, Habermeyer P, *How much are radiological parameters related to clinical symptoms and function in osteoarthritis of the shoulder?*, Int Orthop. 2010, Jun; 34 (5): 677-81.
- [99] Bittersohl B, Kircher J, Miese FR, Dekkers C, Habermeyer P, Fröbel J, Antoch G, Krauspe R, Zilkens C, *T2\* mapping and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in cartilage (dGEMRIC) of humeral articular cartilage-a histologically controlled study*, J Shoulder Elbow Surg. 2015 Oct; 24 (10): 1644-52.
- [100] VanBeek C, Loeffler BJ, Narzikul A, Gordon V, Rasiej MJ, Kazam JK, Abboud JA, *Diagnostic accuracy of noncontrast MRI for detection of glenohumeral cartilage lesions: a prospective comparison to arthroscopy*, J Shoulder Elbow Surg. 2014 Jul; 23 (7): 1010-6.
- [101] Spencer BA, Dolinskas CA, Seymour PA, Thomas SJ, Abboud JA, *Glenohumeral articular cartilage lesions: prospective comparison of non-contrast magnetic resonance imaging and findings at arthroscopy*, Arthroscopy. 2013 Sep; 29 (9): 1466-70.
- [102] Link TM, Stahl R, Woertler K, *Cartilage imaging: motivation, techniques, current and future significance*, Eur Radiol 2007; 17: 1135–1146.
- [103] Matzat SJ, van Tiel J, Gold GE, Oei EH, *Quantitative MRI techniques of cartilage composition*, Quant Imaging Med Surg. 2013 Jun; 3 (3): 162-74.
- [104] Mosher TJ, Dardzinski BJ, *Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications*, Semin Musculoskelet Radiol 2004; 8: 355–368.
- [105] Burstein D, Gray M, Mosher T, Dardzinski B, *Measures of molecular composition and structure in osteoarthritis*, Radiol Clin North Am. 2009 Jul; 47 (4): 675-86.
- [106] Weishaupt, Köchli, Marincek, *Wie funktioniert MRT?* 7. Auflage; Springer-Verlag
- [107] Thomas HA, Driscoll RL, Hipple JA, *Measurement of the Proton Moment in Absolute Units*, Phys. Rev. Juni 1950; 78: 787-790;
- [108] Haacke E, Brown R, Thompson M, Venkatesan R, *MRI physical principles and sequence design*, New York: Wiley-Liss; 1999.

- [109] Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM, *Principles, techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special applications*, Radiographics. 2009 Sep-Oct; 29 (5): 1433-49.
- [110] Hesper T, Hosalkar HS, Bittersohl D, Welsch GH, Krauspe R, Zilkens C, Bittersohl B, *T2\* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects*, Skeletal Radiol. 2014 Oct; 43 (10): 1429-45.
- [111] Bittersohl B, Hosalkar HS, Hesper T, Tiderius CJ, Zilkens C, Krauspe R, *Advanced Imaging in Femoroacetabular Impingement: Current State and Future Prospects*, Front Surg. 2015; 2: 34.
- [112] Nieminen MT, Rieppo J, Toyras J et al, *T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study*, Magn Reson Med 2001; 46: 487–493.
- [113] David-Vaudey E, Ghosh S, Ries M, Majumdar S, *T2 relaxation time measurements in osteoarthritis*, Magn Reson Imaging. 2004 Jun; 22(5): 673-82.
- [114] Bittersohl B, Hosalkar HS, Hughes T et al, *Feasibility of T2\* mapping for the evaluation of hip joint cartilage at 1.5 T using a three-dimensional (3D), gradient-echo (GRE) sequence: a prospective study*, Magn Reson Med 2009; 62: 896–901.
- [115] Miese FR, Zilkens C, Holstein A et al, *Assessment of early cartilage degeneration after slipped capital femoral epiphysis using T2 and T2\* mapping*, Acta Radiol 2011; 52: 106–110.
- [116] Welsch GH, Mamisch TC, Domayer SE et al, *Cartilage T2 assessment at 3-T MR imaging: in vivo differentiation of normal hyaline cartilage from reparative tissue after two cartilage repair procedures—initial experience*, Radiology 2008; 247: 154–161.
- [117] Marik W, Apprich S, Welsch GH, Mamisch TC, Trattinig S, *Biochemical evaluation of articular cartilage in patients with osteochondrosis dissecans by means of quantitative T2- and T2\*-mapping at 3 T MRI: A feasibility study*, Eur J Radiol. 2012 May; 81(5): 923-7.

- [118] Bittersohl B, Miese FR, Hosalkar HS et al, *T2\* mapping of hip joint cartilage in various histological grades of degeneration*, Osteoarthritis Cartilage 2012; 20: 653-60.
- [119] Bittersohl B, Miese FR, Hosalkar HS et al, *T2\* mapping of acetabular and femoral hip joint cartilage at 3 T: A prospective controlled study*, Invest Radiol. 2012 Jul; 47 (7): 392-7.
- [120] Williams A, Qian Y, Bear D, Chu CR, *Assessing degeneration of human articular cartilage with ultra-short echo time (UTE) T2\* mapping*, Osteoarthritis Cartilage. 2010 Apr; 18 (4): 539-46.
- [121] Kim T, Min BH, Yoon SH, Kim H, Park S, Lee HY, Kwack KS, *An in vitro comparative study of T2 and T2\* mappings of human articular cartilage at 3-Tesla MRI using histology as the standard of reference*, Skeletal Radiol. 2014 Jul; 43 (7): 947-54.
- [122] Watanabe A, Boesch C, Anderson SE, Brehm W, Mainil Varlet P, *Ability of dGEMRIC and T2 mapping to evaluate cartilage repair after microfracture: a goat study.*, Osteoarthritis Cartilage. 2009 Oct; 17 (10): 1341-9.
- [123] Newbould RD, Miller SR, Toms LD, Swann P, Tielbeek JA, Gold GE, et al., *T2\* measurement of the knee articular cartilage in osteoarthritis at 3T*, J Magn Reson Imaging. 2012 Jun; 35 (6): 1422-9.
- [124] Xia Y, *Magic-angle effect in magnetic resonance imaging of articular cartilage: a review*, Invest Radiol. 2000 Oct; 35 (10): 602-21.
- [125] Maroudas A, *Physiochemical properties of articular cartilage*, In: Freeman MAR, editor., ed. Adult Articular Cartilage. London: Pitman Medical 1979: 215-290.
- [126] Burstein D, Velyvis J, Scott KT et al, *Protocol issues for delayed Gd (DTPA)(2)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage*, Magn Reson Med 2001; 45: 36–41.
- [127] Burstein D, Bashir A, Gray ML, *MRI techniques in early stages of cartilage disease*, Invest Radiol 200; 35: 622–638.

- [128] Zilkens C, Tiderius CJ, Krauspe R, Bittersohl B, *Current knowledge and importance of dGEMRIC techniques in diagnosis of hip joint diseases*, Skeletal Radiol. 2015 Aug; 44 (8): 1073-83.
- [129] Tiderius CJ, Jessel R, 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: 803–805.
- [130] 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*, Eur J Radiol. 2013 Feb; 82 (2): e81-6.
- [131] Zilkens C, Miese F, Kim YJ, Jäger M, Mamisch TC, Hosalkar H, Antoch G, Krauspe R, Bittersohl B, *Direct comparison of intra-articular versus intravenous delayed gadolinium-enhanced MRI of hip joint cartilage*, J Magn Reson Imaging. 2014 Jan; 39 (1): 94-102.
- [132] Winalski CS, Aliabadi P, Wright RJ, Shortkroff S, Sledge CB, Weissman BN, *Enhancement of joint fluid with intravenously administered gadopentetate dimeglumine: technique, rationale, and implications*, Radiology. 1993 Apr; 187 (1): 179-85.
- [133] 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: 488–492.
- [134] 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-A: 1987–1992.
- [135] Cunningham T, Jessel R, Zurakowski D, Millis MB, Kim YJ, *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: 1540–1548.

- [136] 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: 1110–1115.
- [137] Trattnig S, Marlovits S, Gebetsroither S et al, *Three-dimensional delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) for in vivo evaluation of reparative cartilage after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3.0 T: Preliminary results*, J Magn Reson Imaging 2007; 26: 974–982.
- [138] Mamisch TC, Dudda M, Hughes T, Burstein D, Kim YJ, *Comparison of delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) using inversion recovery and fast T1 mapping sequences*, Magn Reson Med 2008; 60: 768–773.
- [139] Bittersohl B, Hosalkar HS, Haamberg T et al, *Reproducibility of dGEMRIC in assessment of hip joint cartilage: a prospective study*, J Magn Reson Imaging 2009; 30: 224–228.
- [140] 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: 551–558.
- [141] Williams A, Sharma L, McKenzie CA, Prasad PV, Burstein D, *Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage in knee osteoarthritis: findings at different radiographic stages of disease and relationship to malalignment*, Arthritis Rheum 2005; 52: 3528–3535.
- [142] Pollard TC, McNally EG, Wilson DC et al, *Localized cartilage assessment with three-dimensional dGEMRIC in asymptomatic hips with normal morphology and cam deformity*, J Bone Joint Surg Am 2010; 92: 2557–2569.
- [143] Zilkens C, Miese F, Kim YJ et al, *Three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage at 3 T: A prospective controlled study*, Eur J Radiol. 2012 Nov; 81 (11): 3420-5.
- [144] Williams A, Gillis A, McKenzie C et al, *Glycosaminoglycan distribution in cartilage as determined by delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC): potential clinical applications*, AJR Am J Roentgenol 2004; 182: 167–172.

- [145] Williams A, Mikulis B, Krishnan N, Gray M, McKenzie C, Burstein D, *Suitability of T(1Gd) as the dGEMRIC index at 1.5T and 3.0T*, Magn Reson Med. 2007 Oct; 58 (4): 830-4.
- [146] Wiener E, Hodler J, Pfirrmann CW, *Delayed gadoliniumenhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) of cadaveric shoulders: comparison of contrast dynamics in hyaline and fibrous cartilage after intraarticular gadolinium injection*, Acta Radiol 2009; 50: 86–92.
- [147] Apprich S, Mamisch TC, Welsch GH, Bonel H, Siebenrock KA, Kim YJ, Trattnig S, Dudda M, *Evaluation of articular cartilage in patients with femoroacetabular impingement (FAI) using T2\* mapping at different time points at 3.0 Tesla MRI: a feasibility study*, Skeletal Radiol. 2012 Aug; 41 (8): 987-95
- [148] Bittersohl B, Hosalkar HS, Sondern M, Miese FR, Antoch G, Krauspe R, Zilkens C, *Spectrum of T2\* values in knee joint cartilage at 3 T: a cross-sectional analysis in asymptomatic young adult volunteers*, Skeletal Radiol. 2014 Apr; 43 (4): 443-52.
- [149] Welsch GH, Trattnig S, Hughes T, Quirbach S, Olk A, Blanke M, Marlovits S, Mamisch TC, *T2 and T2\* mapping in patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: initial results on clinical use with 3.0-Tesla MRI*, Eur Radiol. 2010 Jun; 20 (6): 1515-23.
- [150] Pai A, Li X, Majumdar S, *A comparative study at 3 T of sequence dependence of T2 quantitation in the knee*, Magn Reson Imaging. 2008 Nov; 26 (9): 1215-20.
- [151] Krause FG, Klammer G, Benneker LM, Werlen S, Mamisch TC, Weber M, *Biochemical T2\* MR quantification of ankle arthrosis in pes cavovarus*, J Orthop Res. 2010 Dec; 28 (12): 1562-8.
- [152] Buchbender C, Scherer A, Kröpil P, Körbl B, Quentin M, Reichelt DCh, et al., *Cartilage quality in rheumatoid arthritis: comparison of T2\* mapping, native T1 mapping, dGEMRIC, ΔR1 and value of pre-contrast imaging*, Skeletal Radiol. 2012 Jun; 41(6):685-92.
- [153] 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 Pract. 1985 May; 179 (6): 631-3.

- [154] 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 Sep; 3 (3): 169-80.
- [155] Patzer T, Lichtenberg S, Kircher J, Magosch P, Habermeyer P, *Influence of SLAP lesions on chondral lesions of the glenohumeral joint*, Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010 Jul; 18 (7): 982-7.
- [156] Masala S, Fiori R, Bartolucci DA, Mammucari M, Angelopoulos G, Massari F, Simonetti G, *Diagnostic and therapeutic joint injections*, Semin Intervent Radiol. 2010 Jun; 27 (2): 160-71.

## 7. Anhang

<b>Kriterien</b>	<b>Score</b>	<b>Histologische Kriterien</b>
Struktur	0	glatte, intakte Oberfläche
	1	milde Oberflächenirregularitäten
	2	Pannusbildung / Oberflächenfibrillationen
	3	Spaltbildung bis in die transitionale Zone
	4	Spaltbildung bis in die radiale Zone
	5	Spaltbildung bis in die kalzifizierte Zone
	6	Totale Desorganisation
Zellen	0	einheitliche Zellverteilung
	1	diffuse Zellproliferation
	2	Zell - Clusterbildung
	3	Zellverlust
Toluidin - Färbung	0	einheitliche Färbung
	1	geringe Entfärbung
	2	moderate Entfärbung
	3	schwere Entfärbung
	4	totale Entfärbung
<i>Tidemark</i> Integrität	0	intakt
	1	Vaskularisationen

**Tabelle 8: Der Mankin Score**

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben:

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herr Priv.- Doz. Dr. med. Christoph Zilkens und meinem Betreuer Herr Dr. med. Bernd Bittersohl. Nur dank ihrer umfassenden Unterstützung und Hilfe konnte dieses Projekt durchgeführt und letztendlich fertiggestellt werden.

Weiterhin möchte ich mich an dieser Stelle bei Sabine Lensinghöhn, Frau Dr. Monika Herten sowie Frau Dr. Julia Fröbel für die geduldige und tatkräftige Unterstützung bei der Arbeit im orthopädischen Forschungslabor bedanken. Auch möchte ich mich bei Thomas Kaiser aus dem zahntechnischen Labor der Universitätsklinik Düsseldorf für seine Arbeiten, Tipps, Motivation und Unterstützung bei dieser Arbeit bedanke.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Frau Erika Rädich für die Unterstützung bei den MRT Aufnahmen.

Insbesondere möchte ich mich auch bei meinen Freunden für die Unterstützung während unserer gemeinsamen Zeit an der Heinrich-Heine-Universität bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Heiko und Heike Dekkers, sowie meiner Schwester Carolin Dekkers und meinem geliebten Freund Kevin Krotofiel bedanken, die mir meine Wurzeln und ihre ausdauernde und vielseitige Unterstützung gaben und geben, ohne die mein Studium und die Umsetzung der Promotion kaum möglich gewesen wären.

## **Eidesstattliche Versicherung**

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

Wuppertal den 03.05.2017,

---

Christin Dekkers