

Quantitative Natrium-Magnetresonanztomographie zur Untersuchung des humanen muskuloskelettalen Systems

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Benedikt Kamp aus Bergisch Gladbach

Düsseldorf, August 2023

aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter: 1. PD Dr. Anja Müller-Lutz 2. Prof. Dr. Thomas Heinzel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.08.2023

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei PD Dr. Anja Müller-Lutz für die ausgesprochen gute Betreuung bedanken. Sie schaffte es stets, meine Experimentierfreudigkeit in geordnete Bahnen zu lenken und in wissenschaftlich beachtbare Beiträge umzumünzen.

Bei Prof. Hans-Jörg Wittsack möchte ich mich für die äußerst freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe bedanken. Er wurde nie müde, organisatorische sowie fachliche Fragen ausführlich und geduldig zu beantworten.

Prof. Antoch danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchzuführen und für den Zugang zu den entsprechenden Geräten.

Mein Dank gilt ebenfalls Prof. Egelhaaf für seine Tätigkeit als mein Mentor sowie Prof. Heinzel für seine kurzfristige Bereitschaft, als Zweitgutachter für diese Arbeit zur Verfügung zu stehen.

Bei Erika Rädisch möchte ich mich für die ausführliche Einarbeitung am MRT-Gerät bedanken, die es mir frühzeitig ermöglichte, selbständig Messungen durchzuführen.

Außerdem danke ich meinen Kollegen (Julia Stabinska, Dr. Eric Bechler, Thomas Thiel, Ludger Radke, Jonas Jasse, Patrik Gallinnis) für die angenehme und konstruktive Arbeitsatmosphäre. Die ausufernden Diskussionen, mit und ohne Bezug zur Wissenschaft, waren eine stetige Bereicherung meines Daseins als Promotionsstudent.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen ehemaligen Physiklehrern Dr. Andrea Schwaiger und Paul Landmesser bedanken, die mich im Rahmen meiner gymnasialen Laufbahn mit ihrem Unterricht für die Physik begeisterten, wodurch ich mich schlussendlich für mein Studium entschieden habe.

Meiner Oma danke ich für ihren ungebrochenen Eifer meine wissenschaftlichen Arbeiten auf sprachliche Fehler zu korrigieren. Ebenso danke ich meinen Geschwistern für die geistige und physische Unterstützung bei meinen Messungen und wissenschaftlichen Bestrebungen. Darüber hinaus danke ich ausdrücklich sowohl meinen leiblichen als auch angeheirateten Eltern für die ausgesprochen gute und ununterbrochene Unterstützung meiner Studienlaufbahn.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Benedikt Kamp, versichere an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema

> Quantitative Natrium-Magnetresonanztomographie zur Untersuchung des humanen muskuloskelettalen Systems

von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der "Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf" erstellt worden ist.

Ich versichere außerdem, dass ich die vorliegende Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Düsseldorf, den 3. August 2023

Leum

Benedikt Kamp

Erstautorenschaften

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht:

[1]: Benedikt Kamp, Miriam Frenken, Jan M. Henke, Daniel B. Abrar, Armin M. Nagel, Lena V. Gast, Georg Oeltzschner, Lena M. Wilms, Sven Nebelung, Gerald Antoch, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Quantification of Sodium Relaxation Times and Concentrations as Surrogates of Proteoglycan Content of Patellar CARTILAGE at 3T MRI. *Diagnostics*, 11(12):2301, dec 2021.

[2]: Benedikt Kamp, Miriam Frenken, Lena Klein-Schmeink, Armin M. Nagel, Lena M. Wilms, Karl Ludger Radke, Styliani Tsiami, Philipp Sewerin, Xenofon Baraliakos, Gerald Antoch, Daniel B. Abrar, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Evaluation of Sodium Relaxation Times and Concentrations in the Achilles Tendon Using MRI. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18):10890, sep 2022.

Die persönlichen Beiträge und die Impakt-Faktoren der jeweiligen Publikationen sowie weitere im Zeitrahmen der Promotion entstandene Koautorenschaften sind im Anhang aufgelistet.

Kurzfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Messprotokolle und Auswertemethodiken für die Natrium-Magnetresonanztomographie bei einer Feldstärke von 3T erarbeitet und angewendet, um verschiedene Gewebetypen des humanen muskuloskelettalen Systems zu untersuchen. In drei Studien wurden ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen gemessen, welche Rückschlüsse auf die biochemische Zusammensetzung des jeweiligen Gewebetyps zulassen.

In der ersten Studie wurde der Patellaknorpel untersucht und der Fokus lag auf der Verringerung des Einflusses der Synovialflüssigkeit, welche die akkurate Bestimmung der ²³Na-Werte des Knorpels erschwert. Es wurden sowohl 20 gesunde Probanden als auch zwei Patientinnen mit degeneriertem Patellaknorpel untersucht. Die Patellaknorpel der untersuchten Patientinnen hatten tendenziell verringerte ²³Na-Konzentrationen sowie veränderte ²³Na-Relaxationszeiten im Vergleich zu den Patellaknorpeln der gesunden Probanden aufzuweisen.

Die zweite Studie umfasste die Untersuchung von Achillessehnen von zehn gesunden Probanden und einer Patientin mit Achillessehnen-Tendinopathie. Anhand von drei der gesunden Probanden wurden beispielhafte Werte der ²³Na-Relaxationszeiten der Achillessehnen bestimmt. In den Achillessehnen aller Teilnehmer wurden erstmals die ²³Na-Konzentrationen bestimmt und mit ebenfalls gemessenen ²³Na-Signal-Rausch-Verhältnis- und ¹H-T₂^{*}-Werten verglichen, welche in der Literatur bereits zur Beurteilung von Achillessehnen eingesetzt wurden. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten von verschiedenen Unterabschnitten der Achillessehnen. Außerdem zeigten die Werte der Sehne der Tendinopathiepatientin tendenziell abweichende Ergebnisse im Vergleich zu den gesunden Probanden.

In der dritten Studie wurden unterschiedlich degenerierte Bandscheiben von exvivo Lendenwirbelsäulenpräparate untersucht. Dabei wurden an exemplarischen Bandscheiben die ²³Na-Relaxationszeiten gemessen und für alle Bandscheiben wurde die ²³Na-Konzentration bestimmt. Den Bandscheiben wurde durch histologische Auswertung ein Degradationsgrad nach Thompson zugeordnet. Die ²³Na-Konzentrationen korrelierten stark negativ mit den Degradationsgraden der Bandscheiben.

Inhaltsverzeichnis

Da	anksa	igung		Ι			
Eidesstattliche Erklärung							
Er	staut	orenscl	haften	III			
Kı	ırzfa	ssung		IV			
In	halts	verzeic	hnis	V			
Al	obild	ungsve	erzeichnis	VIII			
Ta	belle	enverze	ichnis	x			
Al	okürz	zungsvo	erzeichnis	XI			
1	Einl	leitung	und Motivation	1			
	1.1	Knorp	pelstudie	. 2			
	1.2	Sehne	nstudie	. 3			
	1.3	LWS-S	Studie	. 4			
2	MR	T-Theo	rie	7			
	2.1	Kerns	pinresonanz	. 7			
	2.2	Relaxa	ationszeiten	. 11			
		2.2.1	$T_1\text{-}Zeit \ldots \ldots$. 12			
		2.2.2	T ₂ -Zeit	. 13			
		2.2.3	T_2^* -Zeit	. 14			
2.3 Kartesische Sequenztechniken		sische Sequenztechniken	. 14				
		2.3.1	Schichtselektion	. 15			
		2.3.2	Phasenkodierung	. 15			
		2.3.3	Frequenzkodierung	. 15			

		2.3.4	Der k-Raum	16	
		2.3.5	Fenster	17	
		2.3.6	Spinecho-Sequenz	17	
		2.3.7	Gradientenecho-Sequenz	19	
	2.4	Kontra	astmechanismen	20	
		2.4.1	Verschiedene Wichtungen	21	
		2.4.2	Techniken zur Signalunterdrückung	22	
	2.5	Beson	dere Herausforderungen der Natrium-MRT	24	
	2.6	Radia	le Sequenztechniken	25	
		2.6.1	2D Radialsequenz	25	
		2.6.2	3D Radialsequenz	27	
		2.6.3	Dichteadaptierte 3D Radialsequenz	28	
3	Phv	siologi	sche Grundlagen	31	
U	3.1	Patella	aknorpel	31	
	3.2	Achill	essehne	32	
	3.3	Bands	scheiben der LWS	33	
4	Mat	erial u	nd Methoden	37	
	4.1	Studie	enpopulationen	38	
	4.2	MRT-J	Hardware	40	
	4.3	Refere	enzphantome zur ²³ Na-Konzentrationsbestimmung	41	
	4.4	4.4 Subjektpositionierung			
	4.5	Seque	nzeinstellungen	46	
		4.5.1	Sensitivitätsmessungen der doppelresonanten Spule	46	
		4.5.2	Bestimmung der ²⁵ Na-Werte	49	
		4.5.3	Morphologische Kontrollbildgebung	53	
	4.6	Verark	beitung der Bilddaten	56	
		4.6.1	ROI Definition	57	
		4.6.2	Relaxationszeitbestimmung	58	
		4.6.3	²⁰ Na-Konzentrationsbestimmung	59	
		4.6.4	Statistische Analysen	62	
5	Erge	ebnisse		65	
	5.1	Knorp	velstudie	65	
	5.2	Sehne	nstudie	68	
	5.3	LWS-S	Studie	74	

6	Diskussion						
	6.1 Einordnung in den literarischen Kontext						
		6.1.1	Knorpelstudie	80			
		6.1.2	Sehnenstudie	82			
		6.1.3	LWS-Studie	85			
	6.2	Limita	tionen	87			
7	Zusammenfassung						
An	Anhang						
Literaturverzeichnis							

Abbildungsverzeichnis

2.1	Zeeman-Aufspaltung ¹ H und ²³ Na $\dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots$	10
2.2	T_1 -Relaxationskurven	12
2.3	T_2 -Relaxationskurven	13
2.4	Kartesische k-Raumabtastung	16
2.5	Schema einer SE-Sequenz	18
2.6	Schema einer GE-Sequenz	20
2.7	Vergleich von verschiedenen MRT-Wichtungen	21
2.8	Vergleich von PDw-Kniebildern mit und ohne Fettsättigung	22
2.9	Radiale k-Raumabtastung	25
2.10	Schema einer 2D Radialsequenz	26
2.11	Schema einer 3D Radialsequenz	28
2.12	Schema einer dichteadaptierten 3D Radialsequenz	29
2.13	Schema einer dichteadaptierten 3D Radialsequenz im Multiecho-Modus	30
2.1	Transversale fattageättigte DDur Aufgehme eines Knigs	20
3.1	Sacittale fettesecättiste PDw. Aufnahme eines Knies	3Z
3.Z	Sagittale Tettgesattigte PDW-Auffahme eines Fußes	24
5.5	Sagittale 12w-Aumannie einer LwS	54
4.1	Schemazeichnung der doppelresonanten Spule	40
4.2	Referenzphantome für die Knorpel- und die LWS-Studie	41
4.3	Referenzphantome für die Sehnenstudie	42
4.4	Messaufbau vor der Lagerung der Teilnehmer zur Untersuchung des	
	patellaren Knorpels	44
4.5	Messaufbau vor der Lagerung der Teilnehmer zur Untersuchung der	
	Achillessehnen	45
4.6	Lagerungskissen für Achillessehnenmessungen	46
4.7	Messaufbau vor der Lagerung der Wirbelsäulenpräparate	47
4.8	Schema der Partialvolumenkorrektur	62
5.1	Verhalten der ²³ Na-Relaxationszeiten im Patellaknorpel	66

5.2	²³ Na-Konzentrationskarten des Patellaknorpels	67
5.3	Transversale PDw-Aufnahmen des Patellaknorpels der Patientinnen	68
5.4	Beispielhafte Fits der ²³ Na-Relaxationszeitdaten für die gesamte ROI der	
	Achillessehne	69
5.5	²³ Na-Konzentrations-, ²³ Na-SNR- und ¹ H-T ₂ [*] -Karten der Achillessehnen	71
5.6	PDw- und T1w-Aufnahmen der Achillessehnen eines Probanden und der	
	Tendinopathiepatientin	72
5.7	Boxplots der Ergebnisse der Sehnenstudie	73
5.8	Beispielhafte Fits der ²³ Na-Relaxationszeitdaten einer Bandscheibe der	
	LWS-Studie	74
5.9	²³ Na-Konzentrationskarten der Bandscheiben	75
5.10	Streudiagramm mit linearer Regression von ²³ Na-Konzentration vs.	
	Thompson-Grad für die Daten der Bandscheiben	77

Tabellenverzeichnis

2.1	Relevante Eigenschaften und Konstanten der Atomkerne $^{1}\mathrm{H}$ und $^{23}\mathrm{Na}$.	8
4.1	Sequenzeinstellungen für die Messungen des Sensitivitätsprofils der dop-	
	pelresonanten Spule mit der DA-3D-RAD	48
4.2	Sequenzeinstellungen in der Knorpelstudie für die Messungen mit der	
	doppelresonanten Spule mit der DA-3D-RAD.	50
4.3	Sequenzeinstellungen in der Sehnenstudie für die Messungen mit der	
	doppelresonanten Spule mit der DA-3D-RAD.	51
4.4	Sequenzeinstellungen in der LWS-Studie für die Messungen mit der dop-	
	pelresonanten Spule mit der DA-3D-RAD	53
4.5	Sequenzeinstellungen in der Knorpelstudie für die Untersuchungen mit	
	der dedizierten ¹ H Kniespule	54
4.6	Sequenzeinstellungen in der Sehnenstudie für die Untersuchungen mit	
	der dedizierten ¹ H Fuß-/Sprunggelenksspule	55
5.1	Ergebnisse der ²³ Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen für den Pa-	
	tellaknorpel der Teilnehmer	65
5.2	Ergebnisse der ²³ Na-Relaxationszeitbestimmungen für die Achillesseh-	
	nen und die Agarose-Referenzphantome	70
5.3	Ergebnisse der 23 Na-Konzentrations-, 23 Na-SNR- und 1 H-T $_{2}^{*}$ -	
	Berechnung für die Achillessehnen der zehn Probanden und der	
	Patientin	70
5.4	Ergebnisse der statistischen Analysen aus der Sehnenstudie	74
5.5	Ergebnisse der ²³ Na-Relaxationszeitbestimmung für die Bandscheiben	
	aus der LWS-Studie	75
5.6	Ergebnisse der ²³ Na-Konzentrationsbestimmung der Bandscheiben aus	
	der LWS-Studie geordnet nach dem jeweils zugeteilten Thompson-Grad	76

Abkürzungsverzeichnis

MRT	Magnetresonanztomographie			
СТ	Computertomographie			
ROI	region-of-interest			
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (engl. signal-to-noise ratio)			
HF	Hochfrequenz			
TE	Echozeit			
TR	Repetitionszeit			
TI	Inversionszeit			
SE	Spinecho			
TSE	Turbo-Spinecho			
GE	Gradientenecho			
GRAPPA	generalized autocalibrating partial parallel acquisition			
FOV	Sichtfeld (engl. <i>field of view</i>)			
GAG	Glykosaminoglykan			
PG	Proteoglykan			
TSC	Natriumkonzentration im Gewebe (engl. tissue sodium concentration)			
LWS	Lendenwirbelsäule			
INS	Sehnenübergang in das Fersenbein (engl. insertion point into calcaneus)			
MID	Mitte der Sehne (engl. <i>middle portion</i>)			

MTJ Muskel-Sehnen-Übergang (engl. <i>myotendinous</i>				
NP	Nucleus Pulposus			
AF	Anulus Fibrosus			
DA-3D-RAD	dichteadaptierte 3D Radialsequenz			
T1w	T ₁ -gewichtet			
T2w	T ₂ -gewichtet			
PDw	Protonendichte-gewichtet			
IQR	Interquartilbereich (engl. interquartile range)			
FLASH	fast low-angle shot			
FID	freier Induktionszerfall (engl. free induction decay)			
UTE	ultrakurze Echozeit			

1 Einleitung und Motivation

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein zentrales diagnostisches Werkzeug für eine Vielzahl von klinischen Fragestellungen. Sie ist eine nicht-invasive Form der Bildgebung und zeichnet sich durch ihren hervorragenden Weichteilkontrast aus, wodurch sie sich in ihren Einsatzmöglichkeiten z.B. von der Computertomographie (CT) unterscheidet [3]. Anders als für die CT wird für die MRT nicht-ionisierende elektromagnetische Strahlung verwendet, welche durch resonante Anregung von Atomkernen makroskopische Veränderungen in den Magnetisierungen des untersuchten Bereichs herbeiführt [4]. Auf Basis dieser Änderungen in den Magnetisierungen können ohne ungewollte Strahlenexposition Schnittbilder des menschlichen Körpers rekonstruiert werden. Dabei birgt die MRT über ihre hochaufgelöste morpholgische Darstellung hinaus auch das Potential, biochemische Wechselwirkungen im Organismus darzustellen und zu quantifizieren, um noch genauer und früher degenerative Prozesse zu identifizieren [5].

Zur biosensitiven Untersuchung des muskuloskelettalen Systems des menschlichen Körpers eignet sich beispielsweise die ²³Na-MRT [6]. Für diese Art von Bildgebung werden nicht die ¹H-Kerne resonant angeregt, wie es sonst in der klinischen Routinediagnostik mittels MRT üblich wäre. Stattdessen werden ²³Na-Kerne für die Bildgebung verwendet, welche sich im Kontext des humanen muskuloskelettalen Systems besonders zur Detektion von Proteoglykan (PG) eignen [7]. PGs sind große Moleküle, deren negativ geladenen Seitenketten Glykosaminoglykan (GAG) genannt werden [8]. An diese negativ geladenen Seitenketten lagern sich vermehrt ²³Na-Ionen an und deren Konzentration kann mit der ²³Na-MRT gemessen werden [9].

PGs spielen in verschiedenen Bereichen des humanen muskuloskelettalen Systems eine Schlüsselrolle. Auf Grund ihrer Größe und negativen Ladungsdichte sind sie in verschiedenen Geweben in besonderem Maße für die Stabilität unter kompressiver Last verantwortlich [10, 11]. Bei degenerativen Erkrankungen von z.B. Gelenkknorpel oder Bandscheiben wurde festgestellt, dass noch vor den mit herkömmlichem ¹H-MRT detektierbaren morphologischen Veränderungen bereits ein Schwund von intakten PGs auftritt [9, 12]. Dadurch birgt die ²³Na-MRT das Potential, dort degenerative Erkrankungen früher zu erkennen.

Die Anwendung der ²³Na-MRT ist allerdings auch mit einigen Schwierigkeiten verbunden. ²³Na kommt im menschlichen Körper deutlich seltener als ¹H vor und besitzt nur ungefähr ein Zehntel der Magnetresonanz-Empfindlichkeit des ¹H-Kerns. Dies führt in der Summe dazu, dass in der ²³Na-Bildgebung mit einem zwischen 3.000und 20.000-fach geringerem Signal-Rausch-Verhältnis (engl. *signal-to-noise ratio*) (SNR) im Vergleich zur ¹H-Bildgebung gearbeitet werden muss [10, 13]. In der Regel folgen daraus längere Messzeiten und geringere Auflösungen, wobei besonders Letzteres zu teilweise gravierenden Partialvolumeneffekten führen kann.

Aus diesem Grund werden in der ²³Na-Bildgebungsforschung zumeist MRT-Geräte mit hohen Feldstärken \geq 3 T verwendet, da das SNR in der MRT mit der verwendeten Magnetfeldstärke steigt [14]. Dadurch bedeutet die Verwendung höherer Feldstärken entsprechend eine höhere Auflösung und geringere Messzeiten, weswegen inzwischen häufig MRT-Geräte mit einer Feldstärke von 7 T für die ²³Na-Bildgebungsforschung eingesetzt werden [15–19].

Das Ziel dieser Arbeit war es, Messprotokolle und Auswertemethodiken zu erarbeiten und anzuwenden, um die Machbarkeit der ²³Na-Bildgebung für die in der klinischen Diagnostik noch wesentlich verbreitetere Feldstärke von 3 T zu vertiefen und auf weitere diagnostische Fragestellungen zu erweitern. Die wiederholt erfolgreiche Anwendung von ²³Na-MRT bei 3 T könnte die Hürde zur Integration in die klinische Standarddiagnostik schmälern, da 7 T MRT-Geräte auch auf Grund ihrer hohen Kosten weiterhin selten in der klinischen Diagnostik anzutreffen sind [20]. Ebenso wurden weitere Fortschritte im Hinblick auf die ²³Na-Bildgebung des humanen muskuloskelettalen Systems anvisiert und die Anwendung der ²³Na-MRT auf weitere diagnostische Fragestellungen könnte ihre Relevanz steigern. Zu diesem Zweck wurde jeweils eine Studie zu Patellaknorpel, Achillessehnen und Bandscheiben in der Lendenwirbelsäule (LWS) durchgeführt, welche wichtige Rollen im humanen muskuloskelettalen System ausüben.

1.1 Knorpelstudie

Im Gelenkknorpel ist das Widerstehen gegen kompressive Last besonders wichtig und dieser besteht entsprechend zu ca. 5,0 Massenprozent aus PGs und den zugehörigen GAGs [21]. Der Verlust von PGs geschieht im Gelenkknorpel in einem frühen Stadium von degenerativen Erkrankungen wie Osteoarthrose und -arthritis und es wurden bereits Studien über den Zusammenhang zwischen Gesundheitsstatus des Knorpels und der mit MRT detektierten ²³Na-Konzentration durchgeführt [15,16,22]. Die zuvor angesprochene Problematik der Partialvolumenartefakte ist für ²³Na-Messungen des Gelenkknorpels allerdings besonders relevant. In vielen Gelenken sind nicht vernachlässigbare Mengen an Synovialflüssigkeit nah an den zu messenden Knorpelstrukturen und die ²³Na-Konzentrationen und -Relaxationszeiten von Gelenkknorpel und Synovialflüssigkeit unterscheiden sich deutlich [23]. Darüber hinaus verändert sich auch die Synovialflüssigkeit im Gelenk teilweise erheblich mit dem Fortschritt von degenerativen Knorpelerkrankungen [24]. Andere Arbeitsgruppen konnten auf Basis dieses Zusammenhangs bereits den Vorteil der Unterdrückung des ²³Na-Signals der Synovialflüssigkeit für die Erkennung von krankhaft verändertem Gelenkknorpel über die verringerte ²³Na-Konzentration nachweisen [22,25].

In einer Studie dieser Arbeit wurde auf diesem Prinzip aufgebaut, indem sowohl die ²³Na-Konzentration als auch erstmals die ²³Na-Relaxationszeiten von Patellaknorpel unter Verwendung von Flüssigkeitsunterdrückung mit Hilfe der ²³Na-MRT bestimmt wurden. In der Fachliteratur wurde gezeigt, dass sich die ²³Na-Relaxationszeiten ebenfalls in kontrolliert mit Trypsin degenerierten Knorpelproben verändern können und die Relaxationszeiten sind außerdem in Form einer Korrektur für die genauere ²³Na-Konzentrationsbestimmung des Gelenkknorpels hilfreich [26].

1.2 Sehnenstudie

In der Achillessehne ist ebenfalls PG zu ca. 1,2 Massenprozent vorhanden, wenn auch in einem verringerten Maße im Vergleich zum Gelenkknorpel [27]. Hier ist PG besonders in der Nähe des Achillessehnenansatzes für die Widerstandsfähigkeit unter kompressiven Lasten verantwortlich, die bei Druck auf den Fersenknochen entstehen können [28,29]. Ein Großteil der Achillessehne (ca. 70 Massenprozent) besteht hingegen aus Kollagen, wobei die Mehrzahl (ca. 95%) der Kollagenfasern dem Typ I entsprechen, welche besonders für die Zugfestigkeit der Achillessehne verantwortlich sind [30]. Durch eine degenerative Erkrankung der Achillessehne kann sich deren biochemische Zusammensetzung ändern. Bei der Achillessehnen-Tendinopathie wurde beispielsweise eine Erhöhung des Anteils der Kollagenfasern des Typs III und eine Erhöhung des PG-Gehalts festgestellt [31–33]. Diese Veränderung des PG-Gehalts wurde bereits mit Hilfe der ²³Na-MRT an Hand von erhöhten SNR-Werten in durch Tendinopathie veränderten Achillessehnen gezeigt [27,34].

Während die Bestimmung des ²³Na-SNRs bereits ein guter Marker für Veränderungen der pathologischen Achillessehnen ist, entstehen durch den weiteren Schritt der Bestimmung der ²³Na-Konzentration eine Reihe von weiteren Vorteilen. Die bestimmten Konzentrationswerte sind besser vergleichbar zwischen verschiedenen Studien, da das SNR von vielen unterschiedlichen und teilweise schwer kontrollierbaren Einflüssen abhängt. Dies betrifft z.B. Sequenzeinstellungen wie Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR), aber auch Eigenschaften der Hardware-Konfiguration des MRT-Gerätes wie Feldstärke, Magnetfeldhomogenität und die verwendete Sende-/Empfangsspule. Mit der MRT bestimmte ²³Na-Konzentrationen sind dahingehend vergleichbarer, da für deren Berechnung auch Korrekturen mit eingeschlossen werden, die diese unterschiedlichen Gegebenheiten berücksichtigen können. Darum lag in einer weiteren Studie dieser Arbeit der Fokus auf der erstmaligen Bestimmung der ²³Na-Konzentration in der Achillessehne mittels MRT, wobei für die genauere Berechnung jener auch erstmals die ²³Na-Relaxationszeiten der Achillessehne bestimmt wurden. Zum Vergleich mit vorher angewandten Techniken zur biochemischen Untersuchung der Achillessehne wurden außerdem ebenfalls die ²³Na-SNR- und ¹H-T₂^{*}-Werte bestimmt.

1.3 LWS-Studie

In den Bandscheiben spielt PG ebenfalls eine wichtige Rolle. Je nach betrachteter Unterstruktur der Bandscheibe können zwischen 10 und 20 Massenprozent des am Rand befindlichen Anulus Fibrosus (AF) und ca. 50 Massenprozent des im Zentrum befindlichen Nucleus Pulposus (NP) anteilig am Trockengewicht aus PG bestehen [8]. Unklare Rückenschmerzen im Lendenwirbelbereich sind eine der häufigsten muskuloskelettalen Pathologien weltweit und dadurch mit einem hohen öffentlichen Interesse verbunden [35–37]. Auch für die Bandscheiben gilt, dass vor der morphologischen und mit herkömmlichem MRT sichtbaren Degeneration eine biochemische Veränderung mit Verlust von PGs eintritt, sodass die Anwendung von biochemisch-sensitiver Bildgebung potentiell früher und genauer die Degeneration feststellen könnte [38].

Durch die ²³Na-MRT kann diese biochemisch-sensitive Bildgebung geleistet werden und der Zusammenhang zwischen PG-Gehalt bzw. Degradationsgrad in der Bandscheibe und der dort mittels ²³Na-MRT bestimmten ²³Na-Konzentration wurde in exvivo Tierpräparaten von Rindern und Hasen bereits gezeigt [39, 40]. Ebenso wurden in-vivo Studien zur Untersuchung der humanen Wirbelsäule unternommen. Im Rahmen dieser wurden mit der MRT ²³Na-Konzentrationen in den Bandscheiben gemessen und mit den an Hand herkömmlicher ¹H-MRT bestimmten Degradationsgrade verglichen [41–43]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zur Validierung eine weitere ex-vivo Studie durchgeführt, allerdings an humanen LWS-Präparaten. Dabei lag der Fokus auf der Bestimmung der ²³Na-Konzentrationen in den Bandscheiben der Präparate. Nach der MRT-Untersuchung wurden die Bandscheiben der Präparate histologisch bezüglich ihres Degradationsgrades untersucht und bewertet. Ebenso wurden für die genauere Bestimmung der ²³Na-Konzentrationen erstmals die ²³Na-Relaxationszeiten exemplarischer Bandscheiben bestimmt.

2 MRT-Theorie

2.1 Kernspinresonanz

Dieses Unterkapitel basiert zu großen Teilen, insbesondere hinsichtlich des Verhaltens des ¹H-Kerns, auf den Quellen [44, 45]. Verallgemeinerungen hinsichtlich des Verhaltens anderer Atomkerne, insbesondere das des ²³Na-Atomkerns, fußen hingegen auf Quelle [46].

Kernspinresonanz kann dann auftreten, wenn ein Atomkern mit von 0 verschiedenem Kernspin I mit einem Magnetfeld interagiert. Der Kernspin ist eine intrinsische Eigenschaft des Atomkerns, die von seiner Nukleonenzusammensetzung abhängig ist. Atomkerne mit einem Kernspin I \neq 0 besitzen einen Drehimpuls L:

$$\vec{L} = J \cdot \vec{\omega}. \tag{2.1}$$

Dabei bezeichnet J das Trägheitsmoment des Atomkerns und $\vec{\omega}$ die Winkelgeschwindigkeit, mit der der Atomkern rotiert. Durch die Rotation des geladenen Atomkerns entsteht außerdem ein magnetisches Dipolmoment $\vec{\mu}$, welches mit dem Drehimpuls \vec{L} und dem gyromagnetischen Verhältnis γ in folgendem Zusammenhang steht:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{L}.$$
 (2.2)

Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine Konstante, die abhängig von der Zusammensetzung des Atomkerns ist und wird in der Einheit $\frac{\text{rad}}{sT}$ angegeben. In manchen Fällen wird auch das reduzierte gyromagnetische Verhältnis γ^* mit

$$\gamma^* = \frac{\gamma}{2\pi} \tag{2.3}$$

mit der Einheit $\frac{\text{Hz}}{\text{T}}$ angegeben. Befindet sich der Atomkern mit Kernspin I \neq 0 in einem konstanten magnetischen Feld mit der Feldstärke \vec{B} und die Magnetisierung $\vec{\mu}$ des Atomkerns zeigt nicht exakt in dieselbe Richtung wie \vec{B} , beginnt der Atomkern zu

präzedieren¹. Die Präzessionswinkelgeschwindigkeit ω_0 , welche auch Larmorfrequenz gennant wird, kann dabei wie folgt berechnet werden:

$$\omega_0 = \gamma \cdot \mathbf{B}.\tag{2.4}$$

Manchmal wird stattdessen auch f_0 angegeben, dessen Formel sich aus den Gleichungen (2.3), (2.4) und der Relation $\omega = 2\pi \cdot f$ ergibt:

$$\mathbf{f}_0 = \boldsymbol{\gamma}^* \cdot \mathbf{B}. \tag{2.5}$$

		0 2				
	Ar	nzahl	Kernspin	γ	γ*	\mathbf{f}_0
Atomkern	Protonen	Neutronen	Ι	$\left[\frac{\text{rad}}{\text{sT}}\right]$	$\left[\frac{MHz}{T}\right]$	bei 3 T [MHz]
$^{1}\mathrm{H}$	1	0	1/2	$26,75 \cdot 10^7$	42,58	127,73
²³ Na	11	12	3/2	$7,08 \cdot 10^{7}$	11,27	33,81

Tabelle 2.1: Relevante Eigenschaften und Konstanten der Atomkerne ¹H und ²³Na [45].

Es ist wichtig zu beachten, dass Drehimpulse und deren z-Komponente auf Grund der Gesetze der Quantenmechanik gequantelt sind, sodass die Magnetisierung $\vec{\mu}$ des Atomkerns nie exakt in Richtung des statischen Magnetfeldes \vec{B} zeigen kann und folglich bei Atomkernen mit Kernspin I $\neq 0$ immer die Präzession in einem statischen Magnetfeld \vec{B} auftritt. Die Quantelung der z-Komponente des Drehimpulses L_z ist in folgender Form abhängig von der magnetischen Quantenzahl m_l:

$$L_z = m_l \cdot \hbar. \tag{2.6}$$

Dabei kann m_l nur die diskreten Werte $\{-I, -I + 1, ... + I\}$ annehmen. Analog zu Gleichung (2.2) errechnet sich der Erwartungswert der z-Komponente des magnetischen Momentes $\langle \mu_z \rangle$ quantenmechanisch wie folgt:

$$\langle \mu_Z \rangle = \gamma \cdot \mathbf{m}_{\mathbf{l}} \cdot \hbar.$$
 (2.7)

Dabei ist h das reduzierte Planck'sche Wirkungsquantum, welches sich aus dem Planck'schen Wirkungsquantum h wie folgt errechnet:

¹ Obwohl B streng genommen die magnetische Flussdichte ist und H die magnetische Feldstärke wäre, wird B in dieser Arbeit analog zu den Lehrbüchern als magnetisches Feld bezeichnet [44,45].

$$\hbar = \frac{h}{2\pi} \approx \frac{6,626 \cdot 10^{-34} \,\text{Js}}{2\pi} \approx 1,055 \cdot 10^{-34} \,\text{Js}.$$
(2.8)

Der magnetische Dipol $\vec{\mu}$ besitzt im Magnetfeld \vec{B} die potentielle Energie E:

$$\mathbf{E} = -\mathbf{\mu} \cdot \vec{\mathbf{B}}.\tag{2.9}$$

Ist das Magnetfeld statisch und nur in z-Richtung $\neq 0$, demnach $\vec{B} = (0, 0, B_z)$, vereinfacht sich der Betrag der potentiellen Energie in Kombination mit Gleichung (2.7) zu dem Term

$$\mathbf{E}_{\mathbf{m}_{l}} = -\gamma \cdot \mathbf{m}_{l} \cdot \mathbf{h} \cdot \mathbf{B}_{z} \tag{2.10}$$

und die Differenz zwischen unmittelbar benachbarten Energieniveaus ΔE beträgt

$$\Delta \mathbf{E} = \mathbf{\gamma} \cdot \mathbf{h} \cdot \mathbf{B}_{\mathbf{Z}}.\tag{2.11}$$

Diese Aufspaltung in unterschiedliche Energieniveaus unter Einfluss eines Magnetfeldes wird auch als Zeeman-Effekt bezeichnet. Die Besetzungswahrscheinlichkeit der einzelnen Zustände $p(E_{m_l})$ ist im thermischen Gleichgewicht durch die Boltzmann-Verteilung gegeben

$$p(E_{m_l}) = \frac{1}{Z} \cdot e^{\frac{-E_{m_l}}{k_B \cdot T}}$$
 (2.12)

mit der Temperatur T, der Boltzmann-Konstante $k_B \approx 1,381 \cdot 10^{-23} \frac{J}{K}$ und der Zustandssumme Z, welche gegeben ist durch:

$$Z = \sum_{m_l=-I}^{I} e^{\frac{-E_{m_l}}{k_B \cdot T}}.$$
 (2.13)

Für den Atomkern ¹H, der überwiegend für die MRT-Bildgebung eingesetzt wird und auf den sich entsprechend viele Lehrbücher fokussieren, gibt es nur zwei mögliche Energieniveaus (s. Abb. 2.1a) mit den vereinfachten Bezeichnungen "Spin-up" für den energetisch günstigeren Zustand parallel zur Magnetfeldrichtung orientiert und "Spindown" für den energetisch ungünstigeren Zustand antiparallel zur Magnetfeldrichtung orientiert. Das Verhältnis der Besetzungswahrscheinlichkeiten vereinfacht sich zu dem Term:



Abbildung 2.1: Zeeman Aufspaltung von (a) 1 H und (b) 23 Na.

$$\frac{N^-}{N^+} = e^{\frac{\Delta E}{k_B \cdot T}}.$$
(2.14)

Dabei ist N⁻ die Besetzungswahrscheinlichkeit des "Spin-up"-Zustandes mit niedrigerer Energie und N⁺ bezeichnet die Besetzungswahrscheinlichkeit des "Spin-down"-Zustandes mit höherer Energie. Bei einer magnetischen Feldstärke von 3 T und der typischen Körpertemperatur des Menschen von ≈ 37 °C oder ≈ 310 K lässt sich für ¹H über die Gleichungen (2.11) und (2.14) ein Überschuss von 19,8 ppm des "Spinup"-Zustandes im Verhältnis gegenüber des "Spin-down"-Zustandes errechnen. Dieser Überschuss an Spins im "Spin-up"-Zustand führt zu einer makroskopischen Magnetisierung.

Damit ein Photon mit der Energie $E = \hbar \cdot \omega_0$ einen Übergang zwischen zwei benachbarten Energieniveaus für einen beliebigen Atomkern mit I $\neq 0$ auslösen kann, muss folglich die Bedingung

$$\hbar \cdot \omega_0 = \gamma \cdot \hbar \cdot B_Z \tag{2.15}$$

erfüllt werden. Die dazugehörige elektromagnetische Welle besitzt demnach eine Winkelgeschwindigkeit von

$$\omega_0 = \gamma \cdot \mathbf{B}_{\mathbf{Z}}.\tag{2.16}$$

Dies entspricht für das angelegte Magnetfeld in z-Richtung der Larmorfrequenz aus Gleichung (2.4) und stellt ein Resonanzphänomen dar, da ein Übergang zwischen benachbarte Energieniveaus nur bei geeigneter Frequenz der eingestrahlten elektromagnetischen Welle erreicht werden kann. Im Anwendungsgebiet der MRT werden diese elektromagnetischen Wellen mit Resonanzfrequenz auch Hochfrequenz (HF)-Pulse genannt und zur Anhebung der Spin-Zustände in ein höheres Energieniveau verwendet, wodurch auch die makroskopische Magnetisierung \vec{M} manipuliert wird.

Wird ein HF-Puls senkrecht zu B₀ eingestrahlt, wirkt über die Wechselwirkung mit der elektromagnetischen Welle ein effektives Magnetfeld, welches auch B₁-Feld genannt wird, auf die Magnetisierung und \vec{M} wird in Richtung der xy-Ebene ausgelenkt. Der Winkel α , den \vec{M} nach der Einstrahlung eines rechteckförmigen HF-Pulses mit der Dauer t zu dem Hauptmagnetfeld B₀ aufspannt, berechnet sich wie folgt:

$$\alpha = \gamma \cdot B_1 \cdot t. \tag{2.17}$$

In der MRT wird ein HF-Puls, der die Magnetisierung M um 90° zu B₀ vollständig in die Transversalebene "umklappt", auch 90°-Puls genannt und ein Puls, der M um 180° zur Richtung von B₀ invertiert, wird auch als 180°-Puls bezeichnet. Die Präzession der Magnetisierung bleibt nach dem HF-Puls erhalten. Außerdem präzedieren die Spins unmittelbar nach dem HF-Puls in Phase zueinander. Dadurch wird in einer Empfangsspule, deren Windungen senkrecht zur Transversalebene ausgerichtet sind, nach einem 90°-Puls eine Spannung induziert. Dieses detektierbare Signal nimmt auf Grund von Relaxationsprozessen, die im folgenden Abschnitt erläutert werden, mit der Zeit ab und wird auch freier Induktionszerfall (engl. *free induction decay*) (FID) genannt.

2.2 Relaxationszeiten

Nachdem die Magnetisierung mit einem HF-Puls in Richtung Transversalebene ausgelenkt wurde, relaxiert diese mit der Zeit in ihren Ausgangszustand vor dem HF-Puls zurück. Dabei unterscheiden sich der ¹H-Kern und der ²³Na-Kern in ihrem Relaxationsverhalten und haben jeweils eigene charakteristische Relaxationszeiten. Während der ¹H-Kern sich wie ein magnetischer Dipol verhält, besitzt der ²³Na-Kern auf Grund seiner Ladungsverteilung ein Quadrupolmoment. In den meisten biologischen Gewebetypen dominiert für den ²³Na-Kern die elektrische Quadrupolwechselwirkung [10].

2.2.1 T₁-Zeit

Die Relaxation der Magnetisierung zu ihrem Ursprungswinkel parallel zum B₀-Feld in Richtung der z-Achse wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt. Die Spins, die mit dem HF-Puls in den energetisch ungüstigeren Zustand antiparallel zu B₀ gebracht wurden, geben ihre Energie mit der Zeit an die Umgebung ab und dadurch relaxiert die makroskopische Magnetisierung \vec{M} allmählich zu ihrem Ursprungswinkel parallel zu B₀. Demnach ist die z-Komponente der Magnetisierung M_z(t) nach der HF-Anregung abhängig von der verstrichenen Zeit t. Dabei bezeichnet die T₁-Zeit die Dauer, bis nach einem 90°-Puls 63 % der ursprünglichen Magnetisierung M_{z0} entlang der z-Achse wiederhergestellt sind. Sowohl für den ¹H- als auch für den ²³Na-Kern relaxiert M_{z0} nach einem 90°-Puls gemäß der Formel:

$$M_{z}(t) = M_{z0} \cdot \left(1 - e^{\frac{-t}{T_{1}}}\right).$$
 (2.18)

Dieser Vorgang wird auch *saturation recovery* genannt. Für die longitudinale Relaxation nach einem 180°-Puls wird hingegen auch der Begriff *inversion recovery* verwendet und die M_z-Relaxation wird durch einen leicht veränderten Formelzusammenhang ausgedrückt:



Abbildung 2.2: T_1 -Relaxationskurven (angelehnt an [44]): (a) Dargestellt ist die longitudinale Relaxation nach einem 90 °-Puls. Der Kurvenverlauf $M_z(t)$ ist durch Gleichung (2.18) definiert. (b) Diese Abbildung zeigt die longitudinale Relaxation nach Einstrahlung eines 180 °-Pulses und der Verlauf von $M_z(t)$ ist für diesen Fall durch Gleichung (2.19) beschrieben.

$$M_z(t) = M_{z0} \cdot \left(1 - 2e^{\frac{-t}{T_1}}\right).$$
 (2.19)

2.2.2 T₂-Zeit

Unmittelbar nach der HF-Anregung präzedieren die Spins in Phase und erzeugen eine Magnetisierung in der Transversalebene M_{xy} . Mit der Zeit dephasieren die Spins wieder, wodurch M_{xy} mit der Dauer t nach dem Abschalten des HF-Pulses ebenfalls abnimmt. Die Dephasierung der Spins geschieht auf Basis von Wechselwirkungen von benachbarten Spins untereinander, weswegen dieser Prozess auch Spin-Spin-Relaxation genannt wird. Die T₂-Zeit bezeichnet die Zeit, bis $M_{xy}(t)$ auf 37 % seines ursprünglichen Wertes $M_{xy}(0)$ unmittelbar nach dem Abschalten des HF-Pulses relaxiert ist. Für den ¹H-Kern wird die zeitliche Abhängigkeit von ¹H $M_{xy}(t)$ mit folgender Gleichung beschrieben:

$${}^{1}\mathrm{H}\mathrm{M}_{\mathrm{XV}}(t) = \mathrm{M}_{\mathrm{XV}}(0) \cdot \mathrm{e}^{\frac{-\mathrm{t}}{\mathrm{T}_{2}}}.$$
 (2.20)

Die transversale Relaxation des ²³Na-Kerns weicht vom Verhalten des ¹H-Kerns auf Grund der dominierenden Quadrupolwechselwirkung ab. Dort tritt ein biexponetielles Relaxationsverhalten auf, mit einer kurzen Komponente T_{2s} und einer langen



Abbildung 2.3: T_2 -Relaxationskurven (angelehnt an [44]): (a) Die transversale Relaxation der Magnetisierung der ¹H-Kerne verläuft monoexponentiell gemäß Gleichung (2.20). (b) Hingegen verläuft die transversale Relaxation der Magnetisierung von ²³Na-Kernen biexponentiell nach Gleichung (2.21).

Komponente T₂₁:

$${}^{23}\text{Na}M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot \left(p_s \cdot e^{\frac{-t}{T_{2s}}} + (1 - p_s) \cdot e^{\frac{-t}{T_{2l}}} \right).$$
(2.21)

Dabei bezeichnet p_s den Anteil von T_{2s} an der gesamten transversalen Relaxation und p_s beträgt für den ²³Na-Kern theoretisch 60 % [47].

2.2.3 T₂*-Zeit

Magnetfeldinhomogenitäten können den transversalen Relaxationsprozess beschleunigen. Diese Inhomogenitäten können verschiedene Gründe haben, z.B. sind weder der Hauptmagnet für das B_0 -Feld noch die Umgebung des Magneten in den Räumlichkeiten, in denen er aufgestellt wurde, perfekt und nehmen Einfluss. Das zu untersuchende Objekt kann ebenfalls Magnetfeldinhomogenitäten verursachen. Besonders an Grenzflächen zu verschiedenen Medien wie Luft, Knochen und anderen biologischen Gewebetypen kann das Magnetfeld auf Grund unterschiedlicher magnetischer Suszeptibilität und Polarisation der jeweiligen Medien verzerrt werden. Diese Einflüsse werden als zusätzliche Terme zu T₂ wie folgt ausgedrückt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2M}} + \frac{1}{T_{2MS}}$$
(2.22)

Hier bezeichnet T_{2M} die Einflüsse durch die Magnetfeldinhomogenität des Hauptmagnetfeldes B_0 und T_{2MS} beschreibt den Einfluss durch die unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitäten im Untersuchungsobjekt.

2.3 Kartesische Sequenztechniken

Für die erfolgreiche Bildgebung auf Basis der Kernspinresonanz müssen die Signale der Kernspins aus den einzelnen Voxeln voneinander getrennt werden. Magnetresonanztomographen haben mehrere Gradientenspulen, die über das Hauptmagnetfeld B₀ in verschiedenen Raumrichtungen weitere Magnetfeldgradienten $\left(G_x = \frac{\delta B}{\delta x}, G_y = \frac{\delta B}{\delta y}, G_z = \frac{\delta B}{\delta z}\right)$ überlagern können. Durch die lokale Änderung des Magnetfeldes ändert sich die Präzessionsfrequenz (Larmor-Frequenz) der Spins. Der Bereich, der abgebildet werden soll, ist als Sichtfeld (engl. *field of view*) (FOV) definiert.

2.3.1 Schichtselektion

Während der Anregung durch den HF-Puls wird ein sogenannter Schichtselektionsgradient entlang des Hauptmagnetfeldes $B_0 = (0, 0, B_z)$ geschaltet. Dies bewirkt eine ortsabhängige Larmorfrequenz:

$$\omega_0 = \gamma \cdot (B_0 + G_z \cdot z) \,. \tag{2.23}$$

Die Bandbreite des HF-Anregungspuls $\Delta \omega$ steuert in Verbindung mit der Größe des Gradienten G_z die Schichtdicke Δz :

$$\Delta z = \frac{\Delta \omega}{\gamma \cdot G_z}.$$
(2.24)

2.3.2 Phasenkodierung

Um ein Bild der bereits gewählten Schicht zu erstellen, müssen die Signale der Voxel in x- und y-Richtung kodiert werden. In y-Richtung wird dafür nach der HF-Anregung ein sogenannter Phasenkodiergradient G_y geschaltet. Nachdem die Spins durch den HF-Puls in Richtung der Transversalebene ausgerichtet wurden, präzedieren diese in Phase zueinander und mit derselben Winkelgeschwindigkeit ω . Wird ein Phasenkodiergradient G_y eingeschaltet, ändert sich die Winkelgeschwindigkeit der Spins entlang der y-Achse. Dies verursacht über die Dauer t_y des eingeschalteten Phasenkodiergradienten G_y eine zunehmende Dephasierung der Spins und nach dem Abschalten von G_y bleibt diese Dephasierung bestehen. Die Phase der Spins Φ_P berechnet sich wie folgt:

$$\Phi_{\rm P} = -\gamma \cdot G_{\rm V} \cdot y \cdot t_{\rm V}. \tag{2.25}$$

In y-Richtung sind die Spins damit entsprechend ihrer Phase kodiert worden. Für die Rekonstruktion eines Schnittbildes muss der Phasenkodiergradient G_y je nach der gewünschten Voxelzahl in y-Richtung mit unterschiedlichen Amplituden wiederholt werden, während alle anderen Sequenzabschnitte wie HF-Anregung, Schichtselektionsgradient und die im Folgenden beschriebenen Frequenzkodierung unverändert wiederholt werden. Die Zeit zwischen zwei HF-Anregungen ist dabei als TR definiert.

2.3.3 Frequenzkodierung

Während des Auslesens des Signals wird entlang der x-Achse der Frequenzkodiergradient G_x eingeschaltet. Dieser verändert analog zu Gleichung (2.23) die Präzessionsgeschwindigkeit entlang der x-Achse und demnach die Frequenz der Spins. Die Dauer des Gradienten, der auch Auslesegradient genannt wird, ist als Auslesezeit definiert. Die Signale der einzelnen Voxel sind entsprechend zum Zeitpunkt der Auslese entlang der y-Achse in ihrer Phase kodiert und entlang der x-Achse in ihrer Präzessionsfrequenz kodiert.

2.3.4 Der k-Raum

Die aufgenommenen Signale befinden sich im sogenannten k-Raum. Der k-Raum stellt einen mathematischen Datenraum dar, indem die Rohdaten der MRT-Aufnahmen gespeichert werden, bevor sie weiterverarbeitet werden können. Dabei wird im kartesischen Fall mit jeder HF-Anregung eine Zeile im k-Raum abgetastet, wobei die Zeilenposition über die Amplitude des Phasenkodiergradienten gesteuert wird. Die Achsen im zweidimensionalen k-Raum sind entsprechend definiert als k_x und k_y und die Position im k-Raum lässt sich gemäß folgender Gleichungen beschreiben:

$$k_{X} = \gamma \cdot G_{X} \cdot t \tag{2.26}$$

$$k_{y} = \gamma \cdot G_{y} \cdot t_{y}. \tag{2.27}$$

Mit jedem erneuten Schalten des Phasenkodiergradienten wird eine weitere Zeile im k-Raum akquiriert (s. Abb. 2.4). Ist die Abtastung des zweidimensionalen k-Raums voll-



Abbildung 2.4: Kartesische k-Raumabtastung (angelehnt an [44]).

ständig abgeschlossen, können die Daten durch eine inverse 2D-Fouriertransformation vom k-Raum in den Bildraum transferiert werden und es entsteht ein Schnittbild des untersuchten Körpers. Das Zentrum des k-Raums trägt dabei hauptsächlich zum Kontrast des späteren Bildes bei, wohingegen Richtung Rand des k-Raums die Kanteninformationen des späteren Bildes kodiert sind.

2.3.5 Fenster

Die durch das MRT-Gerät aufgenommenen k-Raumdaten sind nicht perfekt periodisch, da nur diskrete Datenpunkte gemessen werden können. Dies kann zur Folge haben, dass nach der Fouriertransformation im Bildraum Artefakte in Form von Überschwingungen besonders an Strukturgrenzen auftreten können. Das Artefakt äußert sich dann in Form von hellen Streifen, welche auf Strukturgrenzen äquidistand zueinander folgen. Diese Art Artfefakt wird auch *Gibbs-ringing* genannt [48]. Eine Art, dieses Artefakt zu verringern, ist die Anwendung eines Fensters wie z.B. dem Hanning-Fenster, welches die Periodizität der k-Raumdaten erwirkt. Das Hanning-Fenster wird auf die k-Raumdaten angewandt und durch die Wichtungsfunktion w(n) ausgedrückt [49]:

$$w(n) = \begin{cases} 0, 5 - 0, 5 \cdot \cos\left(\frac{2\pi \cdot n}{M}\right) & \text{für } 0 \le n \le M\\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$
(2.28)

Hier bezeichnet n den Index des Eingangssignals und M ist die ganzzahlige Fensterbreite. Durch die Anwendung dieses Fensters gehen die aufgenommenen k-Raumdaten zu Anfang und Ende der Datenakquise gegen 0, sodass das Signal vor der Fouriertransformation einen periodischen und stetigen Verlauf aufweist und das Gibbs-ringing verringert wird. Außerdem wird durch die Anwendung des Fensters das SNR leicht erhöht, aber die Auflösung wird ebenfalls leicht verringert.

2.3.6 Spinecho-Sequenz

In der Regel werden für die Aufnahme der k-Raumdaten echobasierte Sequenztechniken verwendet. Das empfangene Signal fällt nach der initialen HF-Anregung mit z.B. einem 90°-Puls durch die Depahsierung der Spins zueinander mit der Zeitkonstante T_2^* relativ schnell ab. Wird nun ein 180°-Puls geschaltet, rephasieren die Spins und es wird ein sogenanntes Spinecho (SE) erzeugt. Die Zeit zwischen dem 90°-Anregungspuls und dem Auftreten des Signalmaximums des Echos ist als TE definiert. Der 180°-Puls muss dafür TE/2 nach dem 90°-Puls geschaltet werden. Die Besonderheit des SEs ist, dass dadurch auch die Dephasierung auf Basis von Magnetfeldinhomogenitäten rückgängig gemacht werden können. Spins, die zuvor auf Grund ihrer Position im nicht vollständig homogenen Magnetfeld schneller/langsamer dephasierten, rephasieren nach dem 180°-Puls entsprechend auch wieder schneller/langsamer. Dies hat zur Folge, dass bei Anwendung der SE-Technik das Signal des Echos mit der längeren T₂-Zeitkonstante abfällt statt mit dem kürzeren T^{*}₂, wodurch potentiell eine höhere Signalausbeute erreicht werden kann. In Abbildung 2.5 ist eine SE-Sequenz schematisch dargestellt.

Eine Variation der SE-Sequenz stellt die Turbo-Spinecho (TSE)-Sequenz dar. Bei einer TSE-Sequenz wird nach der 90°-Anregung nicht nur einer, sondern es werden mehrere 180°-Pulse geschaltet. Nach jedem dieser 180°-Pulse entsteht ein weiteres Signalecho, welches ausgelesen wird. Zwischen den 180°-Pulsen wird außerdem ein weiterer Phasenkodiergradient geschaltet, um eine jeweils andere Zeile im k-Raum



Abbildung 2.5: Schema einer SE-Sequenz (angelehnt an [44]). Die Abkürzung ADC steht für das englische "analog digital converter" und ist im Sequenzschema stellvertretend für die Signalauslese durch die Empfangsspulen aufgezeichnet. Das analoge Signal der Empfangsspulen wird entsprechend digitalisiert und für die spätere Rekonstruktion des Bildes gespeichert.

auslesen zu können. Die Anzahl der Echos, die in dieser Art nach einem 90°-Puls innerhalb einer Dauer von TR erzeugt werden, wird als Turbofaktor bezeichnet. Im Vergleich zu einer SE-Sequenz mit gleichem TR wird bei Anwendung der TSE-Technik die Aufnahme des k-Raums um den Turbofaktor beschleunigt.

2.3.7 Gradientenecho-Sequenz

Eine weitere Technik, ein Signalecho zu erzeugen, ist das gezielte Schalten von Gradienten für ein sogenanntes Gradientenecho (GE). Vor dem eigentlichen Auslesegradienten in x-Richtung wird ein Gradient in umgekehrter Polarität und mit halber Dauer des Auslesegradienten geschaltet. Dadurch werden die Spins ähnlich wie beim Phasenkodiergradienten zunächst gezielt dephasiert, bevor sie durch den eigentlichen Auslesegradienten wieder rephasiert werden und ein Signalecho messbar wird. Die maximale Amplitude des Echos wird dabei genau in der Mitte des Auslesegradienten erreicht.

Bei dieser Art der Echoerzeugung fällt das Signal, das nach TE messbar ist, allerdings mit der Zeitkonstante T_2^* ab. Die Einflüsse des nicht vollständig homogenen Magnetfeldes heben sich nicht gegenseitig auf. Das GE birgt trotzdem Vorteile gegenüber der Auslese des simplen FID-Signals. Mit sowohl SE als auch GE lässt sich das Signalmaximum durch sein Timing in der Mitte des Auslesegradienten genau in die Mitte des k-Raums legen, wohingegen das FID-Signal kontinuierlich abnimmt. Dies bedeutet für echobasierte Sequenztechniken bei kartesischer Auslese Vorteile für den Bildkontrast.

Bei der Verwendung einer GE-Sequenz mit TR << T_1 werden häufig sogenannte *Spoiler*-Gradienten nach der abgeschlossenen Signalauslese verwendet. Diese *Spoiler*-Gradienten werden mit hoher Amplitude in alle drei Raumrichtungen geschaltet und zerstören gezielt die übrig gebliebene transversale Magnetisierung, um ungewollte Echoeffekte zu unterdrücken.

Außerdem können im Fall von TR < T_1 auch Anregungswinkel unter 90° zu einem höheren SNR führen. Wenn nach TR die longitudinale Magnetisierung noch nicht vollständig relaxiert ist, sind für die nächste HF-Anregung weniger Spins in ihrer Ausgangslage und das darauffolgend auslesbare Signal verringert sich. Nach einer gewissen Anzahl von HF-Anregungspulsen wird ein sogenannter *steady-state* erreicht. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass der Verlust der longitudinalen Magnetisierung durch das Schalten des HF-Pulses genau der Erholung der longitudinalen Magnetisierung durch die T₁-Relaxation über die Dauer von TR entspricht.



Abbildung 2.6: Schema einer GE-Sequenz (angelehnt an [44]).

In Abbildung 2.6 ist das Sequenzschema einer GE-Sequenz mit allgemeinen Anregungswinkeln α und der Implementierung von *Spoiler*-Gradienten dargestellt. Eine derartige Sequenz mit kurzem TR, kleinen Flipwinkeln und *Spoiler*-Gradienten wird auch *fast low-angle shot* (FLASH)-Sequenz genannt.

2.4 Kontrastmechanismen

In der klinischen Diagnostik mittels MRT wird auf verschiedene Kontrastmechanismen zurückgegriffen, um unterschiedliche Pathologien besser beurteilen zu können. Im Folgenden wird kurz auf die für diese Arbeit relevanten Kontrastmechanismen inklusive der Verwendung verschiedener Wichtungen und Techniken zur selektiven Unterdrückung von Signal eingegangen. Der Abschnitt zu den verschiedenen Wichtungen basiert größtenteils auf Quelle [50] und der zu den Signalunterdrückungstechniken auf Quelle [51].

2.4.1 Verschiedene Wichtungen

Durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten von verschiedenen Gewebetypen ergibt sich die Möglichkeit, deren Signalintensitäten auch im Verhältnis zueinander über bestimmte Sequenzeinstellungen zu verändern.

Über ein verhältnismäßig kurzes TE relativ zum Gewebe- T_2 und ein kurzes TR relativ zum Gewebe- T_1 ensteht dabei ein Bild, das T_1 -gewichtet (T1w) ist. Das kurze TR bewirkt, dass Gewebeanteile mit verhältnismäßig kurzem T_1 genügend Zeit haben, um bis zur nächsten HF-Anregung vollständig zu relaxieren. Hingegen relaxieren Gewebeanteile mit längerem T_1 nicht schnell genug und der Gewebeanteil erscheint dunkler. Fettgewebe ist in diesem Kontrast hell, während Flüssigkeit und Muskelgewebe dunkel sind (s. Abb. 2.7a). Die Einstellung des kurzen TEs ist notwendig, um den Einfluss der T_2 -Zeit zu minimieren.

Ein Bild ist T₂-gewichtet (T2w), wenn sowohl TR als auch TE verhältnismäßig lang gewählt werden. Das lange TR unterdrückt die zuvor erklärte T₁-Wichtung. Das lange TE sorgt dafür, dass Gewebeanteile mit verhältnismäßig kurzen T₂-Zeiten bei der Aufnahme des Signalechos bereits zu großen Teilen relaxiert sind. Die Spins sind zum Zeitpunkt der Datenakquise fast vollständig dephasiert und von diesen Gewebetypen geht wenig Signal aus, sie erscheinen auf dem Bild demnach dunkel. Dahingegen sind Gewebeanteile mit langen T₂-Zeiten zum Zeitpunkt der Datenaufnahme wenig relaxiert



Abbildung 2.7: Vergleich von verschiedenen MRT-Wichtungen: Es sind jeweils ein (a) T1w-, (b) T2w- und (c) PDw-Bild eines Knies in transversaler Richtung dargestellt. In grün gestrichelt ist Muskelgewebe eingezeichnet, welches in allen Wichtungen dunkel ist. In rot gepunktet ist das in allen Wichtungen helle Fettgewebe eingekreist. Mit der blauen durchgezogenen Ellipse ist Synovialflüssigkeit markiert, welche sich in (a) T1w-Bildern dunkel und in (b) T2w-Bildern hell darstellt.

und erzeugen ein Signalecho mit hoher Amplitude. Sie erscheinen auf dem Bild entsprechend hell. Mit dieser Wichtung sind Fettgewebe und Flüssigkeit hell, wohingegen Muskelgewebe weiterhin dunkel erscheint (s. Abb. 2.7b).

Werden in der Aufnahme sowohl T₁- als auch T₂-Wichtung durch die Wahl von langem TR und kurzem TE vermieden, entsteht ein Bild, das abhängig von der Dichte von ¹H-Kernen im Gewebe ist. Das Bild wird entsprechend als Protonendichtegewichtet (PDw) klassifiziert. In Abbildung 2.7c ist eine PDw-Beispielaufnahme eines Knies dargestellt.

2.4.2 Techniken zur Signalunterdrückung

Eine Art, das Signal eines bestimmten Gewebetyps zu unterdrücken, ist die selektive Sättigung seiner Magnetisierung. Für ¹H-Kerne ergeben sich auch Magnetfeldinhomogenitäten auf Basis dessen, in welcher chemischen Verbindung sie sich befinden. Die anderen Atome in dieser Verbindung beeinflussen das lokale magnetische Feld, wodurch die Larmorfrequenz des ¹H-Kerns in der jeweiligen Verbindung ebenfalls beeinflusst wird. Beispielsweise ist die Resonanzfrequenz von ¹H in Fettverbindungen bei einer Feldstärke von 3 T ca. um 440 Hz verschoben zur Resonanzfrequenz von ¹H in Wasser (H₂O).

Durch eine in der Frequenz hinreichend genaue HF-Anregung können auf dieser Basis Fett und Wasser separat voneinander angeregt werden. In der klinischen MRT-Bildgebung wird diese Technik oft zur Unterdrückung des Fettsignals verwendet. Die



Abbildung 2.8: Vergleich von PDw-Kniebildern mit und ohne Fettsättigung: In (a) ist ein PDw-Kniebild mit und in (b) eines ohne Fettsättigung gezeigt. Die Fettsättigung beeinflusst nicht nur das Signal des Fettgewebes unmittelbar unter der Haut, sondern auch z.B. das Fettsignal im Knochenmark, wodurch dieses nun ebenfalls dunkel erscheint.
Magnetisierung der ¹H-Kerne im Fett wird gesättigt, indem sie zuerst durch einen 90 °-Puls angeregt und anschließend durch *Spoiler*-Gradienten dephasiert wird. Wird kurz danach mit der Bildgebung fortgefahren, ohne dass die ¹H-Kerne im Fett ihre longitudinale Ausgangsmagnetisierung wieder erreicht haben, werden diese im Rahmen der Bildgebung nicht erneut angeregt und können auch kein Echo erzeugen. Fett ist im erzeugten Bild demnach dunkel unabhängig von der gewählten Wichtung. Zur Unterdrückung von Wassersignal lassen sich die Rollen von Fett und Wasser in der Erklärung vertauschen. Ein Vergleich zwischen zwei Bildern, erstellt mit und ohne Fettsättigung, ist in Abbildung 2.8 dargestellt.

Zur Unterdrückung von Wassersignal bietet sich auch eine Methode mit Verwendung eines Inversionspulses an, welche die unterschiedlichen T₁-Zeiten der Medien ausnutzt. Wasser hat im Vergleich zu Gewebe häufig eine wesentlich längere T₁-Zeit. Bei Verwendung eines Inversionspulses vor der Bildgebung relaxiert die longitudinale Magnetisierung von Wasser häufig am langsamsten. Wenn der HF-Anregungspuls genau in dem Moment geschaltet wird, in dem die Magnetisierung des Wassers seinen Nulldurchgang (s. Abb. 2.2b) hat, wird durch die ¹H-Kerne im Wasser kein nennenswertes Bildsignal erzeugt und das Wasser erscheint auf dem Bild dunkel. Zu diesem Zeitpunkt sollte das zu untersuchende Gewebe mit seiner longitudinalen Magnetisierung bereits möglichst vollständig relaxiert sein, weil sonst auch für dieses mit verringertem SNR zu rechnen ist. Demnach ist ein verhältnismäßig großer Unterschied der T₁-Relaxationszeiten notwendig.

Die Zeit zwischen dem Inversionspuls und dem HF-Puls der Bildsequenz wird Inversionszeit (TI) genannt. Der Zeitpunkt des Nulldurchgangs und demnach die optimale Inversionszeit TI_{opt} zur Unterdrückung eines gegebenenen Mediums ist abhängig von der T₁-Zeit des Mediums und dem TR der Sequenz gegeben durch:

$$TI_{opt} = T_1 \cdot ln\left(\frac{2}{1 + e^{\frac{-TR}{T_1}}}\right).$$
 (2.29)

Im Fall von einem ausreichend großen TR zur longitudinalen Relaxation der Magnetisierung aller Medien vereinfacht sich die Gleichung zu:

$$TI_{opt} = T_1 \cdot \ln(2). \tag{2.30}$$

2.5 Besondere Herausforderungen der Natrium-MRT

Die zuvor genannten kartesischen Sequenztechniken werden häufig für die ¹H-Bildgebung verwendet. Obwohl diese generell auch für die ²³Na-Bildgebung verwendet werden könnten, gibt es besser geeignete und für den ²³Na-Kern optimierte Sequenztechniken.

Die Relaxationszeiten des ²³Na-Kerns sind im menschlichen Gewebe mehrheitlich wesentlich kürzer als die des ¹H-Kerns für denselben Gewebetypen. Besonders relevant ist dies hinsichtlich der transversalen Relaxationszeiten. In Abschnitt 2.2.2 wurde kurz thematisiert, dass der ²³Na-Kern in menschlichem Gewebe in der Transversalebene ein biexponentielles Relaxationsverhalten aufweist. Dabei ist die kurze Komponente T_{2s}^* mit ca. 0,5 ms - 5 ms in verschiedenen Gewebetypen extrem kurz, trägt aber zu ca. 60 % zum Signal bei [10]. In humanem Patellaknorpel wurden z.B. ²³Na-T_{2s}*-Zeiten von nur 0,5 ± 0,1 ms gemessen [52].

Eine GE-Sequenz mit kartesischer Abtastung des k-Raums hat ein minimal realisierbares TE von ungefähr 1 ms - 2 ms, weil z.B. Zeit für das Schalten des Phasenkodiergradienten eingeräumt werden muss [53]. Zur Detektion des schnell abfallenden Signalanteils müssen Sequenztechniken verwendet werden, die eine ultrakurze Echozeit (UTE) ermöglichen. Diese Sequenzen mit erreichbarem TE < 0,5 ms werden auch als UTE-Sequenzen klassifiziert und weichen häufig von der rein kartesischen Abtastungmethodik des k-Raums ab [54,55].

Die Magnetresonanz-Empfindlichkeit des ²³Na-Kerns ist nur 9,2 % der Empfindlichkeit relativ zum ¹H-Kern und der ²³Na-Kern kommt im menschlichen Körper ca. 2.000 Mal seltener vor als der ¹H-Kern [10,13]. Insgesamt ergibt dies ein bis zu 20.000fach geringeres SNR in der ²³Na-MRT verglichen mit der ¹H-MRT. Es resultieren hierdurch häufig längere Messzeiten und schlechtere Auflösungen bei der ²³Na-MRT im Vergleich zur ¹H-MRT. Durch die geringe Auflösung können Partialvolumenartefakte entstehen.

Der Begriff Partialvolumenartefakt beschreibt dabei das Problem, wenn sich innerhalb eines Voxels Medien mit verschiedenen Eigenschaften befinden. Dies ist besonders problematisch, wenn z.B. die Natriumkonzentration im Gewebe (engl. *tissue sodium concentration*) (TSC) quantifiziert werden soll, da an den Grenzflächen verschiedener Gewebetypen Über- oder Unterschätzungen des Signals auftreten können. An den Grenzflächen vermischen sich in den relativ großen Bildvoxeln die Signale der darin befindlichen Gewebetypen und dies führt zu Messungenauigkeiten in der Bestimmung der ²³Na-Relaxationzeiten und -Konzentrationen für die jeweiligen Gewebe. Eine Folge der SNR-Restriktionen ist, dass auch aus Bildqualitätsgründen die kurze Komponente der transversalen Relaxation des ²³Na-Kerns nicht vernachlässigt werden sollte. Dies führt dazu, dass auf dem Feld der ²³Na-MRT mehrheitlich auf UTE-Sequenzen gesetzt wird.

2.6 Radiale Sequenztechniken

Eine Variante von UTE-Sequenzen mit nicht-kartesischer Abtastung des k-Raums stellt die radiale Bildgebung dar. In diesem Abschnitt wird verstärkt auch auf Quelle [48] zurückgegriffen, da dort radiale Sequenztechniken ausführlicher thematisiert werden.

2.6.1 2D Radialsequenz

Bei Radialsequenzen wird der k-Raum in Projektionen abgetastet. Hier soll der Fall behandelt werden, in welchem die Projektionen im Zentrum des k-Raums beginnen und nach außen hin verlaufen (s. Abb. 2.9). Der Vollständigkeit halber sei aber auch erwähnt, dass es radiale Bildgebungstechniken mit davon abweichenden Abtastungsverläufen gibt, in denen z.B. die Projektionen auf der einen Seite des k-Raums beginnen, durch



Abbildung 2.9: Radiale k-Raumabtastung (angelehnt an [48])

den Ursprung des k-Raums führen und auf der anderen Seite des k-Raums enden.

Generell ist es auch in der radialen Bildgebung möglich, SE- oder GE-Techniken anzuwenden. Die Vorbereitung dieser Echos benötigt allerdings Zeit zum Schalten der Gradienten, wodurch TE weniger kurz gewählt werden kann. Wenn sich der Projektionsursprung im Zentrum des k-Raums befindet, bietet es sich an, auf echobasierte Techniken zu verzichten und schnellstmöglich mit der Auslese zu beginnen. Dies birgt außerdem den Vorteil, dass das höchste Signal im Zentrum des k-Raums ausgelesen wird, da ohne Anwendung einer Echotechnik zu Beginn der Auslese das Signal am höchsten ist.

TE wird in diesem Fall allgemeiner als die Zeit von der Mitte des HF-Anregungspulses bis zum maximalen Signal während der Schaltung des Auslesegradienten definiert. Dies entspricht hier dem Anfang des Auslesegradienten. Diese Definition ist weiterhin akkurat für echobasierte Sequenztechniken, allerdings ist sie weniger intuitiv im Hinblick auf die ungekürzte Bezeichnung von TE als Echozeit.

Im Fall einer 2D Radialsequenz ist in z-Richtung weiterhin ein Schichtselektiongradient G_z notwendig. Sei der Winkel zwischen den Projektionen im k-Raum als φ



Abbildung 2.10: Schema einer 2D Radialsequenz (angelehnt an [48]).

definiert, dann können die Gradienten in der xy-Ebene ausgedrückt werden durch:

$$G_{\rm X} = G_0 \cdot \cos(\varphi) \tag{2.31}$$

$$G_{\rm V} = G_0 \cdot \sin(\varphi). \tag{2.32}$$

 G_0 bezeichnet hier die maximale Amplitude der jeweiligen Gradientenrichtung und die Summe dieser beiden Gradienten kann dabei als Auslesegradient interpretiert werden. Abbildung 2.10 zeigt schematisch den Gradientenverlauf für eine 2D Radialsequenz.

In der MRT-Bildgebung wird der radial abgetastete k-Raum vor der Fourier-Transformation in der Regel einem sogenannten *regridding* unterzogen. Hierbei werden die radial akquirierten Datenpunkte im k-Raum auf ein kartesisches Gitter interpoliert, um die anschließende Fourier-Transformation zu vereinfachen.

2.6.2 3D Radialsequenz

Eine 3D Radialsequenz zeichnet sich dadurch aus, dass der gesamte k-Raum mit aus dem k-Raumzentrum entspringenden Projektionen abgetastet wird und sowohl die HF-Anregung als auch die Datenauslese nicht mehr schichtweise erfolgt. Die Projektionen werden möglichst homogen mit dem anderen Ende auf einer Kugelschale verteilt. Der Gradient G_z wird gleichzeitig mit den Gradienten G_x und G_y geschaltet (s. Abb. 2.11) und die Gradientenamplituden lassen sich entsprechend des Kugelkoordinatensystems ausdrücken als:

$$G_{\rm X} = G_0 \cdot \sin(\Theta) \cdot \cos(\varphi) \tag{2.33}$$

$$G_{y} = G_{0} \cdot \sin(\Theta) \cdot \sin(\varphi)$$
(2.34)

$$G_Z = G_0 \cdot \cos(\Theta). \tag{2.35}$$

Dabei bezeichnet Θ den Polarwinkel und ist definiert im Bereich $0 \le \Theta < \pi$ und φ den Azimutwinkel, welcher für den Bereich $0 \le \varphi < 2\pi$ definiert ist. G₀ ist weiterhin die maximale Gradientenamplitude in einer Raumrichtung. Die Schichtselektion entfällt und der HF-Puls regt entsprechend immer das gesamte FOV resonant an.

Das Einsparen des Schichtselektionsgradienten erlaubt ein leicht kürzeres minimales TE im Vergleich zu 2D Radialsequenzen, sodass minimale TEs von ca. 0,1 ms durch 3D Radialsequenzen ermöglicht werden können. Der 3-dimensionale k-Raum wird vor der inversen 3D-Fourier-Transformation auf ein kartesisches 3D-Gitter interpoliert, um



Abbildung 2.11: Schema einer 3D Radialsequenz (angelehnt an [53]).

die Rekonstruktion zu vereinfachen.

2.6.3 Dichteadaptierte 3D Radialsequenz

Die radiale Abtastung des k-Raums hat zwar den Vorteil der Ermöglichung kurzer TEs, jedoch birgt diese Abtastung des k-Raums andere Probleme. Die Messpunktdichte im k-Raum ist bei der radialen Abtastung nicht homogen. Das Zentrum, in dem alle Projektionen starten, hat eine wesentlich höhere Messpunktdichte als der Rand, da die Messpunkte auf einer Projektion selbst zunächst äquidistant verteilt sind. Zur Vermeidung von Artefakten durch Unterabtastung am Rand des k-Raums müssen entsprechend relativ viele Projektionen aufgenommen werden, wodurch das Zentrum des k-Raums potentiell stark überabgetastet ist.

Während sich diese Überabtastung zwar unter Umständen positiv auf die Qualität des rekonstruierten Bildes über die Verringerung von z.B. Bewegungsartefakten auswirken kann, sinkt das erwartbare SNR mit zunehmend inhomogener Messpunktdichte im k-Raum [56]. In Hinsicht auf die ²³Na-MRT ist allerdings in der Regel höheres SNR



Abbildung 2.12: Schema einer dichteadaptierten 3D Radialsequenz (angelehnt an [57]).

zu bevorzugen, da das ²³Na-Signal im Vergleich zum ¹H-Signal bereits sehr gering ist.

An diesem Problem setzt die dichteadaptierte 3D Radialsequenz (DA-3D-RAD) an, die von Nagel et al. entwickelt wurde [57]. Der Abstand der Messpunkte auf einer Projektion im k-Raum lässt sich über die Amplituden der Auslesegradienten steuern. Sinken die Amplituden der Auslesegradienten, verringert sich der Abstand der Messpunkte auf der Projektion. Wird die Amplitude der Auslesegradienten während der Aufnahme einer Projektion mit der Zeit verringert, kann demnach eine höhere Messpunktdichte zum Rand des k-Raums erreicht werden.

Bezüglich der DA-3D-RAD wird die Amplitude der Gradienten gemäß der Vorgabe gewählt, dass innerhalb einer Kugelschale mit beliebigem Radius zum Mittelpunkt der Kugel im Ursprung des k-Raums immer die gleiche Dichte von Messpunkten erreicht wird. Diese Dichteadaption geschieht innerhalb der Schaltung der Auslesegradienten erst nach einer bestimmten Zeit t₀, deren Minimum von der maximalen Gradientenanstiegsrate und Gradientenamplitude des verwendeten MRT-Systems abhängt. Im k-Raum korrespondiert diese Zeit zu einem vom Ursprung ausgehenden Radius einer Kugel k₀, innerhalb derer keine Dichteadaption geschieht. Die Gleichung der zeitabhängigen Gradientenamplitude G(t) für die Dichteadaption wurde in [57] hergeleitet und lautet:

$$G(t) = k_0^2 \cdot G_0 \cdot \left(3\gamma \cdot k_0^2 \cdot G_0 \cdot (t - t_0) + k_0^3\right)^{\frac{-2}{3}}.$$
(2.36)

Dabei ist diese Gleichung entsprechend nur für $t \ge t_0$ definiert. Der Verlauf des Sequenzschemas ist in Abbildung 2.12 gezeigt. Dieses veränderte Abtastungsschema der DA-3D-RAD bedeutet einen SNR-Gewinn von bis zu 66 % gegenüber einer herkömmlichen 3D Radialsequenz [57].

Die DA-3D-RAD ist außerdem in der Lage, mehrere TEs innerhalb eines TRs aufzunehmen. Dafür werden nach jeder (außer der letzten) Schaltung der Auslesegradienten sogenannte *Rewinder*-Gradienten in umgekehrter Polarität geschaltet, welche die durch die Auslesegradienten ähnlich wie bei Schichtselektionsgradienten ungewünscht dephasierten Spins wieder rephasieren. Eine schematische Darstellung dieses Multiecho-Modus ist in Abbildung 2.13 dargestellt.



Abbildung 2.13: Schema einer dichteadaptierten 3D Radialsequenz im Multiecho-Modus.

3 Physiologische Grundlagen

Im Folgenden werden die physiologischen Grundlagen der Körperteile, die für diese Arbeit relevant sind, kurz dargestellt. Die Erklärung der grundsätzlichen Anatomie basiert auf Quelle [58], während für die chemische Zusammensetzung an den jeweiligen Stellen auf wissenschaftliche Fachpublikationen verwiesen wird.

Im Fokus dieser Arbeit stehen die PGs, welche große Makromoleküle sind und die negativ geladenen GAG-Seitenketten haben, an die sich positiv geladene ²³Na-Ionen anlagern [10]. Im humanen muskuloskelettalen System sind diese Moleküle für die Widerstandsfähigkeit gegen kompressive Lasten verantwortlich [11]. Eine Veränderung der PG- und GAG-Zusammensetzung ist häufig einer der ersten Schritte einer degenerativen Veränderung in verschiedenen Bestandteilen des muskuloskelettalen Systems.

3.1 Patellaknorpel

Das Kniegelenk verbindet die beiden längsten Hebelarme des humanen Skeletts, welche durch den Femur und die Tibia gebildet werden. Außerdem weist es die durchschnittlich dickste Knorpelstruktur aller Gelenke auf. Der Patellaknochen ist Teil des Kniegelenks und in die Sehne des Musculus quadriceps femoris eingebettet. Die Sehne setzt am anderen Ende an der Tibia an und ermöglicht in Verbindung mit der Patella dem quadriceps femoris seine Funktion als Kniestrecker.

Die Patella ist im gestreckten Zustand des Knies auf dem Femur lokalisiert (s. Abb. 3.1) und besitzt im gesunden Zustand in Richtung des Femurs eine im Mittel 3 mm dicke Schicht aus Gelenkknorpel [58]. Diese Art Knorpel besteht unter Ausschluss von Pathologien zu bis zu 80% aus Wasser und etwa 5% - 10% des Nassgewichts sind PGs und GAGs [21,59]. Die Trockenmasse des Gelenkknorpels besteht zu ca. 60% aus Kollagenfasern, welche zu 90% - 95% dem Typ II zugeordnet werden können [59,60]. Zellen sind zu einem geringen Volumenanteil von 5% in Form von Chondrozyten vertreten [10]. Im Gelenk, auch in der Nähe des Patellaknorpels, befindet sich außerdem ein Anteil von Synovialflüssigkeit, welche die Reibung zwischen den Oberflächen vermindert.

Bei einer degenerativen Erkrankung des Knorpels wie Osteoarthritis verringert sich



Abbildung 3.1: Transversale fettgesättigte PDw-Aufnahme eines Knies.

der Anteil der PGs und GAGs und die Kollagenfasern verlieren ihre Struktur [61]. Außerdem kann es zu einer Erhöhung des Synovialflüssigkeitsvolumens kommen [62]. Etwa jeder Dritte über 65-jährige hat eine Form von Osteoarthritis und dieser Anteil zeigt eine weiter steigende Tendenz, wodurch ein hohes gesellschaftliches Interesse an der frühzeitigen Diagnostik besteht [63]. Im degenerativen Prozess konnten noch vor morphologisch sichtbaren Veränderungen des Knorpels Änderungen am PG- und GAG-Gehalt festgestellt werden, wodurch deren Detektion für die Diagnostik interessant ist [9].

3.2 Achillessehne

Die Achillessehne verbindet den Musculus triceps surae mit dem hinteren Ende des Calcaneus (Fersenbeins) [58]. Sie kann dabei Zugbelastungen von über 500 kg bei einer Querschnittsfläche von bis zu 1 cm² standhalten. Beim Gehen ist der Musculus triceps surae in Kombination mit der Achillessehne für das Heben des Rückfußes des Standbeins verantwortlich. Der Musculus triceps surae kann dabei ein Zugkraftäquivalent von 300 kg ausüben.

55 % - 70 % der gesunden Achillessehne bestehen aus Wasser [64]. Der größte Anteil der übrigen Trockenmasse der Achillessehne besteht aus Kollagenfasern (70 %), wobei davon 95 % der Kollagenfasern dem Typ I angehören und diese Fasern sorgen für eine



Abbildung 3.2: Sagittale fettgesättigte PDw-Aufnahme eines Fußes.

besonders hohe Zugfestigkeit [30]. Außerdem bestehen ca. 1,2 % der Trockenmasse aus PGs, welche die Widerstandsfähigkeit unter kompressiven Lasten besonders Richtung des Achillessehnenansatzes erwirken [27–29].

Eine degenerative Erkrankung wie die Achillessehnen-Tendinopathie kann die Achillessehne schwächen und eine Ruptur begünstigen [58]. Eine Tendinopathie kann z.B. durch regelmäßige Überbelastung ausgelöst werden und weitere Symptome der Tendinopathie umfassen Schmerzen und eine Schwellung im Bereich der pathologisch veränderten Sehne [65, 66]. Im Rahmen der Tendinopathie geschieht auch eine Veränderung der biochemischen Zusammensetzung der Sehne. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich der Anteil der Kollagenfasern des Typs III erhöht und dass sich der PG-Gehalt verändert [31–33]. Entsprechend kann auch für diese Pathologie eine biochemisch sensitive Bildgebung wichtige Zusatzinformationen liefern.

3.3 Bandscheiben der LWS

Die Wirbelsäule des Menschen wird in verschiedene Unterabschnitte unterteilt. Die LWS ist einer davon und beinhaltet fünf Wirbelkörper (Vertebrae lumbales) (L1-5). Der Abschnitt der LWS wird kaudal durch das Os sacrum (Steißbein) und kranial durch den Abschnitt der Brustwirbelsäule eingegrenzt. Die Wirbelkörper der LWS zeichnen sich besonders durch ihre Größe aus. Zwischen den Wirbelkörpern befinden sich die Band-



Abbildung 3.3: Sagittale T2w-Aufnahme einer LWS: Mit grünen Pfeilen wird unter anderem auf das Kreuzbein (Os sacrum) (S), die Lendenwirbelkörper (Vertebrae lumbales) (L) und auf den 12. Brustwirbelkörper (Vertebrae thoracicae) (Th12) gedeutet. Außerdem ist in diesem Bild in weiß hinter den Wirbelkörpern der Spinalkanal zu erkennen, welcher das Myelon (Rückenmark) beinhaltet. In der T2w-Aufnahme ist innen in den Bandscheiben hell der NP und als äußere Begrenzung dunkel der AF dargestellt.

scheiben, welche für die gleichmäßige Druckverteilung auf die jeweiligen Wirbelkörper zuständig sind.

Die Bandscheiben haben zwei wichtige Unterstrukturen, den inneren gallertartigen Kern namens NP und den äußeren Faserring mit dem Namen AF [58]. Der NP enthält mit 50 % der Trockenmasse eine hohe Menge an PGs, welche ein hohes Wasserbindungsvermögen mit sich bringen [8]. Dieses ist notwendig, um einen Quellungsdruck zu erzeugen und die Bandscheibe dauerhaft elastisch zu halten. Die Aufgabe des AF ist es, die Form der Bandscheibe zu wahren. Der AF besteht aus einem Faserknorpel, den außerdem ein straffes Kollagengewebe ausmacht, der aber zusätzlich noch zu 10 bis 20 Massenprozent aus PGs besteht [8]. Er ist lamellenförmig aufgebaut, wobei die inneren Lamellen des AF in den NP übergehen.

Unklare Rückenschmerzen im Lendenwirbelbereich sind ein großes Problem in Gesundheitssystemen weltweit und eine der häufigsten muskuloskelettalen Pathologien [35–37]. Als ein Hauptgrund für unklare Rückenschmerzen werden degenerative Prozesse der Bandscheiben verantwortlich gemacht [67]. Bevor morphologische Veränderungen der Bandscheiben erkennbar werden, ändern sich diese bereits auf biochemischer Basis durch Verlust von PG [38]. Demnach sind auch hier biosensitive Bildgebungsmethoden potentiell interessant für die frühere und genauere Diagnostik.

Für die histologische Beurteilung der Degeneration der Bandscheiben wurde durch Thompson et al. eine Bewertungsskala eingeführt [68]. Die Skala ordnet dem Grad der Degeneration ganzzahlige Werten zwischen 1 und 5 zu. Ein höherer Grad bedeutet eine fortgeschrittenere Degeneration. Folgend werden kurz die Charakteristika der einzelnen Grade beschrieben.

Für Grad 1 ist der NP gelartig und gut unterscheidbar vom umliegenden, faserigen AF. Grad 2 wird dadurch beschrieben, dass im äußeren Bereich des NP das Gewebe faseriger wird und mucöses Material im AF erkennbar wird. Grad 3 ist durch einen größtenteils faserigen NP geprägt, was die genaue Bestimmung der Grenze zwischen NP und AF erschwert. Der AF selbst beinhaltet nun erhebliche Mengen von mucösem Material. Grad 4 wird dadurch charkterisiert, dass kleinere horizontale Kluften im NP erkennbar sind und der AF lokal begrenzte Defekte aufweist. Zuletzt ist Grad 5 durch erhebliche Kluften sowohl im NP als auch AF beschrieben.

4 Material und Methoden

Zur quantitativen Untersuchung des humanen muskuloskelettalen Systems mit der ²³Na-MRT wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Messprotokolle und Auswertemethodiken erarbeitet. Diese wurden angewendet, um Studien hinsichtlich des Patellaknorpels, der Achillessehne und der Bandscheiben der LWS durchzuführen.

Bei der Untersuchung des patellaren Knorpels lag der Fokus auf der Optimierung der Präzision der Messung von ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen. Dafür wurden Methoden entwickelt, die den Einfluss des ²³Na-Signals der Synovialflüssigkeit auf die Bestimmung der oben genannten ²³Na-Parameter für den Knorpel verringern. Es wurden zwei unterschiedliche Messprotokolle angewendet, um die ²³Na-Parameter des patellaren Knorpels zu bestimmen. Zum einen wurden über das T₁-Protokoll mit einer vergleichsweise hohen Anzahl an unterschiedlichen TRs die ²³Na-T₁-Zeiten von Knorpel und Synovialflüssigkeit in einem biexponentiellen Fit mit zwei Komponenten bestimmt. Zum anderen wurde das T₂^{*}-Protokoll benutzt, um die ²³Na-T₂^{*}-Zeiten über die Aufnahmen mit verschiedenen TEs zu bestimmen. Um das ²³Na-Signal der Synovialflüssigkeit zu unterdrücken, wurde in der Sequenz zusätzlich ein Inversionspuls eingesetzt. Außerdem wurde mit den Daten beider Protokolle die ²³Na-Konzentration des Patellaknorpels bestimmt.

Hinsichtlich der Achillessehne wurden erstmals überhaupt die ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen mit Hilfe eines MRT-Gerätes gemessen. Es wurden drei verschiedene Messprotokolle verwendet: Mit jeweils einem T₁- und T₂^{*}-Protokoll wurden die T₁- und T₂^{*}-Zeiten der Achillessehne bestimmt. Außerdem wurden in einem weiteren Protokoll Messdaten erhoben, an denen die ²³Na-Konzentrationen, ²³Na-SNRs und ¹H-T₂^{*}-Werte der Achillessehnen berechnet wurden, um Rückschlüsse über die PG-, GAG- und Kollagenzusammensetzung zu ermöglichen. In diesem dritten Protokoll wurden ferner morphologische MRT-Sequenzen angelehnt an den klinischen Standard zur Abschätzung des Gesundheitszustandes der Achillessehne akquiriert.

Im Rahmen der LWS-Studie wurden in den Bandscheiben der LWS von ex-vivo Humanpräparaten ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen gemessen. Außerdem wurden die ²³Na-Konzentrationen mit dem Degradationsgrad der Bandscheiben verglichen und korreliert. Es wurden zwei Messprotokolle verwendet. Mit dem Relaxationzeitprotokoll wurden sowohl die ²³Na-T₁- als auch ²³Na-T₂*-Zeiten für die am wenigsten degradierte Bandscheibe bestimmt. Anschließend wurden mit dem ²³Na-Konzentrationsprotokoll Daten erhoben, anhand derer die ²³Na-Konzentrationen berechnet wurden. Die Wirbelsäulenpräparate wurden anschließend histologisch untersucht und den Bandscheiben wurden gemäß der Thompson-Skala Degradationsgrade zugeordnet.

4.1 Studienpopulationen

Für die Studien der unterschiedlichen Körperregionen wurden jeweils mehrere Teilnehmer rekrutiert bzw. Präparate verwendet, welche im Folgenden näher beschrieben werden. Die Studien wurden von der Ethikkomission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewilligt. Alle Studienteilnehmer waren 18 Jahre alt oder älter und haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Studien gegeben. Um die Messzeit für die Teilnehmer in einem durchführbaren Rahmen zu halten und trotzdem möglichst akkurat die verschiedenen Parameter zu bestimmen, wurde die Bestimmung der Parameter in unterschiedliche Messprotokolle aufgeteilt, für die jeweils eigene Teilnehmerkohorten rekrutiert wurden.

Für die Messungen des patellaren Knieknorpels mit dem T_1 - und T_2^* -Protokoll wurden zwei altersähnliche gesunde Probandenkohorten rekrutiert und es wurde immer das rechte Knie untersucht. Die Probandengruppe für das T_1 -Protokoll umfasste vier weibliche und sechs männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 23 \pm 3 Jahren. Für die Messungen mit dem T_2^* -Protokoll wurden drei weibliche und sieben männliche Probanden Kontrollgruppe ausgeschlossen, wenn eine degenerative Gelenkerkrankung hinsichtlich des Knies bekannt war oder sich anamnestisch eine andere Schädigung des Knieknorpels herausstellte. Weitere Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Schmerzen im untersuchten Knie oder dass das Knie zuvor operativen Maßnahmen unterzogen wurde.

Des Weiteren wurde je Protokoll eine Pilotpatientin mit degeneriertem Patellaknorpel gemessen. Für das T₁-Protokoll wurde das linke Knie einer weiblichen 66 Jahre alten Patientin gemessen. Durch Anamnese und vorherige MRT- und Röntgenuntersuchungen war bekannt, dass die Patientin im linken Knie eine Osteochondrose mit Schädigung des patellaren Knorpels aufwies. Mit dem T₂^{*}-Protokoll wurde das rechte Knie einer weiblichen 30 Jahre alten Patientin untersucht. Der Patellaknorpel dieses Knies der Patientin wies posttraumatische Schäden auf, welche durch Anamnese und vorherige MRT-Aufnahmen bekannt waren. Der Ethikantrag für die Untersuchung des Knieknorpels von Probanden und Patienten ist unter der Studiennummer 4733R bewilligt worden.

Für die Sehnenstudie wurde die rechte Achillessehne von zehn gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25 ± 1 Jahren gemessen. Außerdem wurde eine weibliche 55 Jahre alte Patientin mit durch Anamnese und MRT-Voraufnahmen bekannter Tendinopathie der rechten Achillessehne untersucht. Bei allen Teilnehmern dieser Studie wurden die ²³Na-Konzentrationen, die ²³Na-SNR- und die ¹H-T₂*-Werte für die Achillessehne bestimmt. Weiterhin wurden alle Teilnehmer mit morphologischen und an den klinischen Standard angelehnten MRT-Sequenzen untersucht. Des Weiteren wurden drei der zehn gesunden Probanden ebenfalls mit einem T₁- und T₂*-Protokoll gemessen, um die ²³Na-Relaxationszeiten für deren rechte Achillessehnen zu bestimmen. Die Aufnahme der Probandendaten wurde von der Ethikkomission unter der Studiennummer 4733R bewilligt und die Aufnahme der Patientendaten wurde von der Ethikkomission in einem Amendment unter der Studiennummer 3980 bewilligt.

Für die LWS-Studie wurde die Messung der ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen der Bandscheiben anhand von ex-vivo LWS-Präparaten von Körperspendern durchgeführt. Diese wurden in gefrorenem Zustand (-18 °C) von dem Institut der Anatomie I an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellt. Die LWS der Körperspender wurden von Mitarbeitern des Instituts der Anatomie sorgfältig herauspräpariert, sodass der Komplex der Lendenwirbelkörper mit den dazwischenliegenden Bandscheiben zur weiteren Untersuchung verwendet werden konnte. Die dadurch vergleichsweise schlanke Form der Präparate vereinfachte besonders die Untersuchung im MRT. Die Spule konnte dadurch deutlich näher an den zu untersuchenden Bandscheiben platziert werden. Dies führte zu einem besseren und homogeneren MRT-Signal im Vergleich zur nächstbesten Positionierung für in-vivo Untersuchungen dorsal auf der Haut hinter den Dornfortsätzen. Die Präparate wurden mindestens 24 h vor der Messung aufgetaut und kontrolliert auf Raumtemperatur (ca. 20 °C) erwärmt. Insgesamt wurden elf LWS-Präparate mit durchschnittlich 3 ± 1 für die Messungen verwendbaren Bandscheiben gemessen. Es wurden Präparate von vier weiblichen und sieben männlichen Körperspendern verwendet und das durchschnittliche Alter der Körperspender betrug zum Zeitpunkt des Todes 86 ± 8 Jahre. Die multiparametrische Untersuchung der Wirbelsäulenpräparate unter Verwendung der MRT wurde von der Ethikkomission in einem Amendment unter der Studiennummer 2021-1528 bewilligt.

4.2 MRT-Hardware

Alle Bilder wurden mit Hilfe eines 3 T MRT-Gerätes des Typs Siemens MAGNE-TOM Prisma (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) akquiriert. Für die ²³Na-Bildgebung wurde ausschließlich eine flexible Oberflächenspule von RAPID Biomed (RAPID Biomedical GmbH, Rimpar, Deutschland) verwendet. Diese Sende- und Empfangsspule kann sowohl ¹H-Bilder mit einem rechteckigen 18 cm x 24 cm großen Resonator aufnehmen als auch ²³Na-Bilder mit einem kreisförmigen Resonator mit 11 cm Durchmesser akquirieren.

Es wurden außerdem drei Markierungspunkte auf der Spule angebracht, um die Position und Rotation der Spule aus den Bildern bestimmen zu können. Die Markierungspunkte bestanden aus ölgefüllten Nifedipinkapseln und wiesen deshalb ein hohes ¹H-Signal auf, während sie auf den ²³Na-Bildern nicht sichtbar waren. Die Positionen der Markierungspunkte zueinander sind mit Maßen in Abbildung 4.1 dargestellt. Die unteren beiden Kapseln waren zylinderförmig mit einem Durchmesser von 5 mm und einer Höhe von 20 mm und der mittlere Markierungspunkt wurde rechteckig auf 7 mm Länge, 7 mm Breite und 3 mm Höhe geformt.

Dadurch, dass die Spule auf Basis beider Kerne Bildgebung betreiben kann und somit doppelresonant ist, muss das Messobjekt nicht zwischen den Messungen repositioniert werden. Somit können zur räumlichen Orientierung im Messobjekt immer ¹H-Bilder zusätzlich zu den ²³Na-Bildern in der exakt selben Position aufgenommen



Abbildung 4.1: Schemazeichnung der Vorderseite der doppelresonanten Spule: In Schwarz ist das Gehäuse der Spule gezeichnet, in Blau das ¹H-Spulenelement, in Rot das ²³Na-Spulenelement und in grün sind die angebrachten Markierungspunkte gezeichnet.

werden, sodass das gute SNR und die gute räumliche Auflösung der ¹H-Bilder mit den biochemisch sensitiven ²³Na-Bildern kombiniert werden können. Die DA-3D-RAD wurde für die Bild- und Datenakquise mit dieser Spule verwendet.

Für die morphologische Bildgebung angelehnt an den klinischen Standard wurde in den in-vivo Studien auf die bei klinischen Untersuchungen üblichen und in der ¹H-Bildgebung überlegenen Spulenkonfigurationen umgebaut. Für die Knorpelstudie wurde eine 15 Kanal Kniespule von Siemens (Tx/Rx Knee 15 Flare Coil, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) und für die Sehnenstudie eine 16 Kanal Fuß- und Sprunggelenkspule (Foot/Ankle 16 Coil, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) verwendet.

4.3 Referenzphantome zur ²³Na-Konzentrationsbestimmung

Für die ²³Na-Konzentrationsbestimmung wurden zur Referenz mehrere Phantome mit bekannten ²³Na-Konzentrationen im Messvolumen platziert. Die Phantome wurden mit Kochsalz (NaCl) ohne Zusätze, entionisiertem Wasser und Agarosepulver (ROTI®Garose, Carl ROTH GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) angemischt. Die ²³Na-Konzentrationen wurden so gewählt, dass sie einen angemessenen physiologischen Wertebereich für das jeweils zu untersuchende Gewebe widerspiegelten. Außerdem wurden 4 Massenprozent Agarosepulver hinzugemischt. Die Agarose verkürzt die



Abbildung 4.2: Referenzphantome für die Knorpel- und die LWS-Studie: Drei Glasröhrchen mit den jeweiligen ²³Na-Konzentrationen 200 mM, 100 mM und 50 mM wurden mit Klebeband zu einer Einheit verbunden. Die Röhrchen wurden auf Grund des überstehenden Deckels (in der Abb. in grau dargestellt) in abwechselnder Orientierung kompakt angeordnet.

²³Na-Relaxationszeiten der Phantome und wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen bereits verwendet, um die Relaxationszeiten von ²³Na in Phantomen möglichst ähnlich zum untersuchten Gewebe zu gestalten [15,69–71].

Zunächst wurde Wasser mit Kochsalz gemischt, um die gewünschte ²³Na-Konzentration zu erlangen. Anschließend wurde das Gemisch auf 80 °C erhitzt, die Agarose wurde langsam hinzugegeben und das Gemisch wurde zur Gelifizierung der Agarose für zehn Minuten unter ständigem Rühren auf 80 °C gehalten. Danach wurde die Phantommasse noch warm in verschiedene verschließbare Glasröhrchen umgefüllt. Für die langfristige Verwendbarkeit wurden die Röhrchen im Kühlschrank bei höchstens 6 °C gelagert, um Schimmelbildung zu verhindern. Zum Zeitpunkt der MRT-Messung war die Temperatur der Röhrchen identisch mit der Raumtemperatur. Die Temperatur der Phantome ist wichtig, da sich die ²³Na-Relaxationszeiten der Phantome mit der Temperatur ändern können. Deshalb wurden die Röhrchen rechtzeitig vor der Messung (ca. 4 Stunden) aus dem Kühlschrank herausgeholt und bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Für die Knorpel- und die LWS-Studie wurden drei zylindrische Glasröhrchen mit ca. 1,5 cm Durchmesser und 10,0 cm Höhe verwendet (s. Abb. 4.2). Die Phantome wurden in



Abbildung 4.3: Referenzphantome für die Sehnenstudie: (a) Vier dieser Phantomröhrchen mit den jeweiligen ²³Na-Konzentrationen von 125 mM, 100 mM, 75 mM und 50 mM wurden hinter der Spule befestigt. Um einen Mindestabstand zur Spule zu garantieren, wurden die Röhrchen zusätzlich mit einer 0,5 cm dicken Schicht Klebeband eingewickelt (in der Abb. hellgrau dargestellt). (b) Dargestellt ist die Rückseite der doppelresonanten Spule. Die Phantome (grau) wurden direkt neben der Kabelblende (schwarz) auf der Rückseite der Spule (blau) mit den in der Abbildung spezifizierten Abständen zueinander platziert.

den ²³Na-Konzentrationen 200 mM, 100 mM und 50 mM angemischt und mit Klebeband zu einer kompakten Phantomeinheit verbunden. Für die Knorpelstudie wurden die Phantomröhrchen an der Innenseite der Teilnehmerknie auf Höhe des Patellaknorpels befestigt. Für die LWS-Studie wurden die Röhrchen so nah wie möglich neben die zu untersuchende Bandscheibe gelegt.

Für die Sehnenstudie wurden vier zylindrische Phantomröhrchen mit jeweils ca. 1,0 cm Durchmesser und 3,5 cm Höhe in den ²³Na-Konzentrationen 125 mM, 100 mM, 75 mM und 50 mM angemischt und bei den Messungen hinter der Spule direkt neben der Kabelblende platziert (s. Abb. 4.3). Um die Röhrchen wurde eine 0,5 cm dicke Schicht aus Klebeband gewickelt, um durch einen Mindestabstand zum Spulenkörper eine vorteilhaftere Positionierung im Sensitivitätsprofil der Spule zu garantieren.

4.4 Subjektpositionierung

Für die Messungen mit der DA-3D-RAD wurden die zu untersuchenden Körperteile möglichst nah am Isozentrum positioniert, wofür teilweise kreative Lösungsansätze bei der Lagerung nötig waren. Die Messung im Isozentrum war auf der einen Seite eine technische Limitierung der DA-3D-RAD, da die Rekonstruktion der Sequenz programmiertechnisch so umgesetzt ist, dass sie nur bei einer Messung mit dem Mittelpunkt des Messvolumens im Isozentrum erfolgreich rekonstruiert werden kann. Auf der anderen Seite ist das Magnetfeld im Isozentrum des MRT-Gerätes in der Regel am homogensten. Das kann zu einem leicht besseren SNR in der Bildgebung führen und verringert tendenziell Artefakte auf Grund von Feldinhomogenitäten.

Knorpelstudie

In der Knorpelstudie wurden die Teilnehmer für die Bildgebung mit der doppelresonanten Spule auf dem Rücken liegend mit den Füßen Richtung MRT-Gerät positioniert. Die Spule wurde auf die Patella des zu untersuchenden Knies gelegt, wobei der Kabelanschluss des Spulenkörpers in Richtung des Studienteilnehmers zeigte (s. Abb. 4.4a). Außerdem wurden schaumstoffbasierte Lagerungshilfen verwendet, um eine möglichst stabile horizontale Positionierung der Spule über die Dauer der Messung zu gewährleisten. Die Teilnehmer wurden linksseitig auf dem MRT-Tisch gelagert, damit deren rechtes Knie mittig im Isozentrum positioniert werden konnte. Für die morphologische Bildgebung der Patientinnen wurde auf eine dedizierte ¹H-Kniespule umgebaut und die Patientinnen wurden ebenfalls auf dem Rücken liegend mit den



Abbildung 4.4: Messaufbau vor der Lagerung der Teilnehmer zur Untersuchung des patellaren Knorpels: (a) Für die Messungen mit der doppelresonanten Spule wurden die Probanden auf dem Rücken liegend mit den Füßen Richtung MRT-Gerät gelagert. Für eine möglichst stabile waagerechte Positionierung der Spule wurden Lagerungshilfen aus Schaumstoff rechts und links vom untersuchten Knie platziert, sodass ein Großteil des Gewichts der Spule von diesen Lagerungshilfen getragen wurde. In (b) ist die Position der doppelresonanten Spule vergrößert dargestellt. (c) Für die Bildgebung mit der dedizierten Kniespule wurden die Probanden ebenfalls auf dem Rücken liegend mit den Füßen Richtung MRT-Gerät gelagert. Das Oberteil der Kniespule war abnehmbar, sodass die Knie der Teilnehmer verlässlich in der Mitte der Spule positioniert werden konnten.

Füßen Richtung MRT-Gerät gelagert (s. Abb. 4.4c). Für die Lagerung wurde die obere Hälfte der Kniespule abgenommen, um eine möglichst mittige Positionierung des zu untersuchenden Knies zu erreichen.

Sehnenstudie

In der Achillessehnenstudie wurden die Teilnehmer für die Datenakquise mit der ${}^{1}\text{H}/{}^{23}\text{Na}$ Spule auf dem Rücken mit dem Kopf Richtung MRT-Gerät positioniert. Die Spule wurde unter der rechten Achillessehne der Teilnehmer mit der Vorderseite Richtung Achillessehne und dem Kabelanschluss der Spule auf das MRT-Gerät gerichtet platziert. Da die Spule auf der Rückseite auf Grund der Verkabelung mittig eine rechteckige Blende aufweist, wurde für die stabile Positionierung der Spule eigens ein schaumstoffbasiertes Kissen (s. Abb. 4.6) mit einer Aussparung angefertigt, in die diese Blende

hineinpasst. Somit wurde eine stabile und wiederholbare Positionierung der Spule auf ihrer Hinterseite ermöglicht. Das rechte Bein der Teilnehmer wurde außerdem zur Entlastung des Kniegelenks durch eine schaumstoffbasierte MRT-Lagerungshilfe angehoben und mittig platziert, sodass der Mittelpunkt der Achillessehne im Isozentrum lagerte (s. Abb. 4.5a). Das linke Bein der Probanden wurde neben dem Aufbau mit der doppelresonanten Spule positioniert, damit kein störendes Signal von diesem ausgehen konnte. Für die Bildgebung mit der dedizierten ¹H Fuß-/Sprunggelenksspule wurden die Probanden auf dem Rücken liegend mit den Füßen Richtung MRT-Gerät gelagert. Der rechte Unterschenkel und Fuß der Teilnehmer wurde in der Spule gelagert, während der linke Unterschenkel und Fuß der Teilnehmer in eine HF-Abschirmdecke eingewickelt wurden, damit diese nicht die Bildgebung störten. Auch bei dieser Spule war die Oberseite abnehmbar, sodass die korrekte und wiederholbare Positionierung des Fußes



(a)

(b)

(c)

Abbildung 4.5: Messaufbau vor der Lagerung der Teilnehmer zur Untersuchung der Achillessehnen: (a) Für die Messungen mit der doppelresonanten Spule wurden die Teilnehmer auf dem Rücken liegend mit dem Kopf Richtung MRT-Gerät gelagert. Die Mitte der rechten Achillessehne wurde auf der Spulenmitte positioniert, während das linke Bein neben dem Spulenaufbau platziert wurde, damit dieses die Bildgebung möglichst wenig beeinflusste. In (b) ist die Position der doppelresonanten Spule vergrößert dargestellt. (c) Für die Messung mit der dedizierten ¹H Fuß-/Sprunggelenksspule wurden die Teilnehmer auf dem Rücken liegend mit den Füßen Richtung MRT-Gerät gelagert. Der linke Unterschenkel und Fuß der Probanden wurde in eine HF-Abschirmungsdecke gewickelt, um auch hier den Einfluss dieser Körperteile auf die Bildgebung der rechten Achillessehne zu verringern.



Abbildung 4.6: Lagerungskissen für Achillessehnenmessungen: Das Lagerungskissen wurde zur rückwärtigen Positionierung bei den Achillessehnenmessungen mit der doppelresonanten Spule verwendet.

erleichtert wurde.

LWS-Studie

In der LWS-Studie wurden die Präparate so positioniert, dass der Übergang von der LWS zur Brustwirbelsäule auf das MRT-Gerät hin ausgerichtet war. Dies würde bei einem Probanden in-vivo der Positionierung mit dem Kopf Richtung MRT-Gerät entsprechen. Die Präparate wurden mit Hilfe von Kissen in Seitenlage positioniert, wobei die Positionierungsseite, links oder rechts, davon abhängig gemacht wurde, auf welcher Seite die Präparation die stabilste und nächste Positionierung der doppelresonanten Spule zu den Bandscheiben ermöglichte. Die ¹H/²³Na Spule wurde entsprechend oben auf die zu untersuchende Bandscheibe gelegt, wobei die Mitte der Spule einzeln auf jede auswertbare Bandscheibe des Präparats platziert wurde und entsprechend das Messungsprotokoll pro Bandscheibe wiederholt wurde. Links und rechts neben dem Präparat wurde mit schaumstoffbasierten Lagerungshilfen die stabile waagerechte Positionierung der Spule unterstützt (s. Abb. 4.7).

4.5 Sequenzeinstellungen

4.5.1 Sensitivitätsmessungen der doppelresonanten Spule

Oberflächenspulen, wie die für die Studien eingesetzte ¹H/²³Na doppelresonante Spule, weisen eine hohe räumliche Abhängigkeit in ihrer Sensitivität auf [72]. Deshalb ist es für eine präzise Bestimmung der ²³Na-Konzentrationen notwendig, diese



Abbildung 4.7: Messaufbau vor der Lagerung der Wirbelsäulenpräparate: (a) In dieser Abbildung ist die Spule noch nicht in ihrer finalen Position, um eine bessere Sicht auf die Lagerung zu ermöglichen. Die beiden dunkelgrauen dreieckförmigen Schaumstoffkissen in der Mitte sind dort stellvertretend zur Verdeutlichung der Positionierung der Präparate platziert, welche auch ungefähr dieser Größe entsprachen. Neben dem Präparat sind die Agarose-Referenzphantome für die ²³Na-Konzentrationsbestimmung positioniert, welche immer möglichst nah neben die gerade zu untersuchende Bandscheibe gestellt wurden. Links die weißen und rechts die hellgrauen Lagerungshilfen wurden verwendet, um die Spule möglichst stabil in ihrer später waagerechten Position über dem Präparat zu halten. In (b) ist die Lagerung des Präparates vergrößert dargestellt. (c) Hier ist die Lagerung mit der doppelresonanten Spule in ihrer finalen Position für die Messung dargestellt. Die Spule ruht sowohl auf den Lagerungshilfen links und rechts, als auch auf dem Präparat selbst, wobei die Spule möglichst zentral über dem Präparat und den Referenzphantomen platziert wurde.

räumliche Abhängikeit zu korrigieren. Eine etablierte Methode, um diese Korrektur durchzuführen, besteht darin, ein Wasserphantom mit homogener ²³Na-Konzentration zu messen und die aus der Messung resultierende nicht homogene Signalverteilung zu verwenden, um voxelweise Korrekturfaktoren zu berechnen [43,73,74]. Diese können dann auf zukünftige ²³Na-Messungen angewendet werden. Mit dieser Methode wird sowohl die räumliche Sende- als auch Empfangssensitivität der Spule berücksichtigt.

Für die Knorpelstudie wurde ein zylindrisches Kunststoffphantom mit einem Durchmesser von 18,0 cm und einer Höhe von 7,5 cm mit Wasser mit einer ²³Na-Konzentration von 100 mM gefüllt und im MRT-Gerät gemessen. Die doppelresonante Spule wurde für die Messung oben auf das Phantom gelegt und das Kabel der Spule

	Kno	rpel-	Sehne	n- und
	Stu	die	LWS-S	Studie
Nukleus	$^{1}\mathrm{H}$	²³ Na	$^{1}\mathrm{H}$	²³ Na
Orientierung	transversal	transversal	transversal	transversal
TR [ms]	10	60	12	15
TE [ms]	1,0	0,3	0,1	0,3
FOV [mm ³]	180 ³	180^{3}	180^{3}	180^{3}
Projektionen	30.000	50.000	25.000	50.000
Voxelgröße [mm ³]	0,5 ³	3,0 ³	1,0 ³	2,0 ³
Flipwinkel [°]	10	90	5	90
HF-Pulsdauer [ms]	0,50	0,50	0,16	0,50
Auslesezeit [ms]	5	5	1	5
Mittelungen	1	12	1	20
Untersuchungsdauer	00:05:00	10:00:00	00:05:00	04:10:00
insgesamt [h:min:s]	-	-	-	

Tabelle 4.1: Sequenzeinstellungen für die Messungen des Sensitivitätsprofils der doppelresonanten Spule mit der DA-3D-RAD.

zeigte weg vom MRT-Gerät. Die ²³Na-Messung dieses Phantoms wurde mit 12 Mittelungen und 50.000 Projektionen durchgeführt, damit das SNR der Sensitivitätsmessung möglichst hoch war und die Sensitivitätskorrektur möglichst wenig Rauschen zur korrigierten Messung hinzufügte. Allerdings resultierte daraus in Kombination mit einem TR von 60 ms eine Gesamtmesszeit von zehn Stunden für dieses Sensitivitätsprofil.

Für die Sehnen- und die LWS-Studie wurde ein größeres zylindrisches Phantom verwendet. Der Durchmesser blieb bei 18,0 cm, jedoch betrug die Höhe des Phantoms 11,0 cm. Die Spule wurde in selbiger Position auf diesem zylindrischen Phantom platziert. Außerdem wurden für diese Messung des Sensitivitätsprofils hinter der Spule direkt links und rechts von der Kabelblende zwei quaderförmige Phantome mit 23,0 cm Länge, 13,0 cm Breite und 6,0 cm Höhe platziert, damit auch für die Position der Referenzphantome aus Abbildung 4.3b eine Sensitivitätskorrektur durchgeführt werden konnte. Sowohl das größere zylindrische Phantom vor der Spule als auch die beiden quaderförmigen Phantome hinter der Spule waren für diese Messung mit Wasser mit einer ²³Na-Konzentration von 154 mM gefüllt. Für die Messung dieses Profils wurden 20 Mittelungen und 50.000 Projektionen eingestellt, was aber auf Grund eines im Vergleich zur obigen Messung verringerten TRs von 15 ms angelehnt an das Messprotokoll zur ²³Na-Konzentrationsbestimmung in den Achillessehnen nur zu einer Messzeit von 4 Stunden und 10 Minuten führte.

Die weiteren Messparameter für die Aufnahme dieser beiden Sensitivitätsprofile orientierten sich jeweils an denen der Messprotokolle der Teilnehmer für die Knorpelund die Sehnenstudie und sind in Tabelle 4.1 dokumentiert. Außerdem wurde für beide Profile eine kurze ¹H-Bildgebung mit der DA-3D-RAD durchgeführt, um für die spätere Anwendung der Korrektur die Position der Spule relativ zu den Studienmessungen bestimmen zu können. Die Parameter für diese ¹H-Bildgebung sind ebenfalls in Tabelle 4.1 festgehalten.

4.5.2 Bestimmung der ²³Na-Werte

Zu Beginn der ²³Na-Messungen wurde jeweils immer eine anatomische ¹H-Bildgebung unter Verwendung der DA-3D-RAD durchgeführt. Da die DA-3D-RAD aus technischen Gründen mit dem Zentrum des FOVs nur im Isozentrum des MRT-Geräts durchgeführt werden konnte und das FOV zwischen ¹H- und ²³Na-Messungen gleich groß gewählt wurde, eigneten sich die ¹H-Aufnahmen mit der DA-3D-RAD besonders als hochaufgelöste anatomische Referenz, an der später die *region-of-interest* (ROI) für die Auswertung der ²³Na-Daten eingezeichnet werden konnte. Die Sequenzeinstellungen dieser ¹H-Bildgebung variierten je nach Kontrastbedarf in der jeweiligen Studie. Es wurden immer relativ kurze TR- und TE-Einstellungen (TE \leq 9 ms und TR \leq 30 ms) und damit tendenziell eine Form von T₁-Kontrast gewählt, um einerseits eine kurze Messzeit zu ermöglichen und andererseits ein möglichst hohes Signal und damit SNR zu erhalten. Die genauen Sequenzeinstellungen der jeweiligen ¹H-Bildgebung sind in den Tabellen 4.2, 4.3 und 4.4 festgehalten.

Knorpelstudie

In der Knorpelstudie wurden zwei unterschiedliche Protokolle zur Aufnahme von 23 Na-Daten angewendet. Einerseits wurde ein T₁-Protokoll implementiert, in welchem die DA-3D-RAD 17-mal mit jeweils verschiedenen TRs im Bereich zwischen 8 ms und 70 ms zur Akquise verwendet wurde. Anhand dieser vergleichsweise hohen Anzahl von verschiedenen TRs wurde später ein biexponentieller Fit mit zwei Komponenten durchgeführt, um sowohl die ²³Na-T₁-Zeit von Knorpel als auch von Synovialflüssigkeit berechnen zu können.

Andererseits wurde ebenfalls ein T_2^* -Protokoll aufgestellt, in welchem die DA-3D-RAD im Multi-Echo Modus dreimal mit jeweils vier verschiedenen TEs verwendet wurde, um einen TE-Bereich von 0,3 ms bis 21,5 ms mit insgesamt zwölf Mess-

punkten für die Bestimmung der ²³Na-T₂*-Zeit des Patellaknorpels abzutasten. Auf Grund der Auslesezeit von 5 ms, welche nach jedem gemessenen TE verstrich, konnten die TEs je Messinstanz nur begrenzt eng zueinander gewählt werden. Deswegen war es nötig, die DA-3D-RAD dreimal zu verwenden, um in einem für die Bestimmung der ²³Na-T₂*-Zeit angemessenen Intervall die ²³Na-Daten mit den benötigten TEs zu akquirieren.

Außerdem sollte in diesem Protokoll das ²³Na-Signal der Synovialflüssigkeit möglichst unterdrückt werden, weswegen zusätzlich ein Inversionspuls mit einem geeigneten TI geschaltet wurde. In vorangegangenen Studien war für diesen Zweck in der ²³Na-Konzentrationsbestimmung ein TI von 24 ms verwendet worden, welches hier entsprechend auch erstmals in den Messungen für die T^{*}₂-Bestimmung des Knorpels angewendet wurde [15, 25, 75]. In beiden Protokollen wurden 9.000 Projektionen verwendet und die Voxelgröße aller ²³Na-Messungen betrug 3,0 mm × 3,0 mm.

	¹ H-Bildgebung	T ₁ -Protokoll	T ₂ *-Protokoll
Nukleus	$^{1}\mathrm{H}$	²³ Na	²³ Na
Orientierung	transversal	transversal	transversal
		8/9/10/11/	
TR [me]	30	12/13/14/15/	81
	50	16/18/20/23/	04
		26/30/40/50/70	
			(0,3/6,5/12,6/18,8)
TE [ms]	0,8	0,3	(1,5/7,7/13,8/20,0)
			(3,0/9,2/15,3/21,5)
Inversionszeit [ms]	-	-	24
Inversionspulsdauer [ms]	-	-	1
FOV [mm ³]	180^{3}	180^{3}	180 ³
Projektionen	9.000	9.000	9.000
Voxelgröße [mm ³]	1,0 ³	3,0 ³	3,0 ³
Flipwinkel [°]	10	90	90
HF-Pulsdauer [ms]	0,20	0,50	0,50
Auslesezeit [ms]	1	5	5
Mittelungen	1	1	1
Untersuchungsdauer	04:30	57.45	37.48
insgesamt [min:s]	01.00	57.45	57.40

Tabelle 4.2: Sequenzeinstellungen in der Knorpelstudie für die Messungen mit der doppelresonanten Spule mit der DA-3D-RAD.

Die Sequenzparameter zur Knorpelstudie sind im Detail in Tabelle 4.2 aufgelistet.

Sehnenstudie

In der Sehnenstudie wurden drei verschiedene Messprotokolle zur Aufnahme von ²³Na-Daten implementiert. Es wurde ebenfalls ein dediziertes T₁-Protokoll verwendet, um die ²³Na-T₁-Zeit in der Achillessehne zu bestimmen. Es wurde allerdings nur ²³Na-Bildgebung mit fünf verschiedenen TRs in einem Bereich von 8 ms bis 25 ms durchgeführt. Diese im Vergleich zum Patellaknorpel verringerte Anzahl von Messpunkten war nötig, da von der Achillessehne weniger ²³Na-Signal zu erwarten war und entsprechend zur Kompensation wesentlich mehr Projektionen (50.000) akquiriert wurden, was die Zeit pro Messung deutlich erhöhte. Außerdem wurde eine vergleichsweise höhere Auflösung der Bilder mit 2,0 mm × 2,0 mm × 2,0 mm zur Akquise verwendet, um Partialvolumeneffekte möglichst zu unterdrücken und besonders die Signale von Haut und Sehne möglichst gut räumlich voneinander zu trennen.

Des Weiteren wurde ein T_2^* -Protokoll angewendet, welches zur Berechnung der ²³Na- T_2^* -Zeiten der Achillessehne benutzt wurde. In diesem T_2^* -Protokoll wurde die

	¹ H-Bildgebung	T ₁ -Protokoll	T ₂ *-Protokoll	TSC-Protokoll
Nukleus	¹ H	²³ Na	²³ Na	²³ Na
Orientierung	sagittal	sagittal	sagittal	sagittal
TR [ms]	12	8/9/10/ 15/25	30	15
			(0,1/6,2/12,3/18,4)	
TE [ms]	(0,1/3,0/6,0/9,0)	0,1	(1,5/7,6/13,7/19,8)	0,1
			(3,0/9,1/15,2/21,3)	
FOV [mm ³]	180^{3}	180^{3}	180 ³	180 ³
Projektionen	25.000	50.000	40.000	50.000
Voxelgröße [mm ³]	1,0 ³	2,0 ³	2,0 ³	2,0 ³
Flipwinkel [°]	10	90	90	90
HF-Pulsdauer [ms]	0,16	0,16	0,16	0,16
Auslesezeit [ms]	1	5	5	5
Mittelungen	1	1	1	1
Untersuchungsdauer	00:05:00	00:55:50	01.00.00	00.12.30
insgesamt [h:min:s]	00.00.00		01.00.00	00.12.00

Tabelle 4.3: Sequenzeinstellungen in der Sehnenstudie für die Messungen mit der doppelresonanten Spule mit der DA-3D-RAD.

DA-3D-RAD erneut dreimal mit vier verschiedenen TEs gemessen, um insgesamt zwölf Datenpunkte im TE-Bereich von 0,1 ms bis 21,3 ms aufzunehmen. Die Projektionen wurden im Vergleich zur T₁-Bestimmung auf 40.000 reduziert, wodurch die Gesamtmesszeit eine Stunde betrug.

Für die Bestimmung der ²³Na-Konzentration in der Achillessehne wurde ein weiteres dediziertes Protokoll mit dem Namen TSC-Protokoll aufgestellt. Dieses Protokoll war deutlich verkürzt im Vergleich zu den Relaxationszeitprotokollen und hatte eine Gesamtmesszeit von 12 Minuten und 30 Sekunden, was durch ein verhältnismäßig kurzes TR von 15 ms erreicht wurde. Alle Teilnehmer, die mit dem TSC-Protokoll gemessen wurden, haben auch die morphologischen Kontrolluntersuchungen erhalten (s. Abschnitt 4.5.3), weswegen diese Verkürzung der ²³Na-Datenakquise über TR notwendig war. Außerdem wurde im Rahmen dieses Protokolls die ¹H-Bildgebung mit der DA-3D-RAD im Multi-Echo Modus mit ihren vier verschiedenen TEs im Bereich von 0,1 ms bis 9,0 ms ausgewertet, um ebenfalls die ¹H-T₂*-Zeit der Achillessehne zu bestimmen. Die Messparameter für die Aufnahmen mit der doppelresonanten Spule für die Sehnenstudie sind in Tabelle 4.3 im Detail aufgeführt.

LWS-Studie

In der LWS-Studie wurden zwei unterschiedliche Protokolle implementiert. Nach einem initialen ¹H-Übersichtsscan mit der DA-3D-RAD vom ganzen Präparat wurde entschieden, welche Bandscheibe der LWS den besten Gesundheitszustand aufwies. Auf diese Bandscheibe wurde die doppelresonante Spule so zentral wie möglich platziert und dort wurde mit dem Relaxationszeitprotokoll gemessen. Anhand der in dieser Position akquirierten Daten wurden sowohl die ²³Na-T₁- als auch die ²³Na-T₂*-Relaxationszeiten bestimmt. Dafür wurden für die ²³Na-T₁-Bestimmung mit einem festen TE von 0,3 ms elf verschiedene TR-Werte in einem Bereich von 11 ms bis 60 ms variiert. Für die ²³Na-T₂*-Bestimmung der Bandscheibe wurde hingegen das TR auf 60 ms festgehalten, während TE über drei verschiedenen Messinstanzen der DA-3D-RAD mit jeweils vier verschiedenen TEs zwischen 0,3 ms und 21,5 ms variiert wurde. Diese ²³Na-Daten wurden mit 9.000 Projektionen bei einer Voxelgröße von 3,0 mm × 3,0 mm × 3,0 mm akquiriert.

Des Weiteren wurde erneut ein TSC-Protokoll angewendet, anhand dessen die ²³Na-Konzentrationen aller Bandscheiben bestimmt wurden. Die Spule wurde dafür auf jeder Bandscheibe einzeln platziert und das TSC-Protokoll wurde für jede Bandscheibe wiederholt. Damit wurde der Einfluss des Sensitivitätsprofils der Spule verrin-

	¹ H-Bildgebung	²³ Na-Relax	ationszeitprotokoll	TSC-Protokoll
Nukleus	$^{1}\mathrm{H}$	²³ Na	²³ Na	²³ Na
Orientierung	sagittal	sagittal	sagittal	sagittal
		11/12/13/		
TP [mc]	10	14/15/17/	60	30
	10	20/25/30/	00	30
		40/60		
			(0,3/6,5/12,6/18,8)	
TE [ms]	1,0	0,3	(1,5/7,7/13,8/20,0)	0,1
			(3,0/9,2/15,3/21,5)	
FOV [mm ³]	180 ³	180 ³	180 ³	180 ³
Projektionen	50.000	9.000	9.000	50.000
Voxelgröße [mm ³]	0,5 ³	3,0 ³	3,0 ³	2,0 ³
Flipwinkel [°]	10	90	90	90
HF-Pulsdauer [ms]	0,50	0,50	0,50	0,15
Auslesezeit [ms]	5	5	5	5
Mittelungen	1	1	1	1
Untersuchungsdauer	08.20	28.22	27.00	25.00
insgesamt [min:s]	00.20	30.33	27.00	23.00

Tabelle 4.4: Sequenzeinstellungen in der LWS-Studie für die Messungen mit der doppelreso-nanten Spule mit der DA-3D-RAD.

gert und große Präparate, deren Abstände der Bandscheiben den sensitiven Bereich der Spule überstiegen, waren dadurch genauer messbar. Für eine möglichst gute räumliche Auflösung in den ²³Na-Bildern wurde die Voxelgröße auf 2,0 mm × 2,0 mm × 2,0 mm verringert. Um das entsprechend niedrigere Signal pro Voxel zu kompensieren wurde die Projektionszahl auf 50.000 erhöht. Für ein möglichst hohes ²³Na-Signal wurde außerdem ein verhältnismäßig kurzes TE von 0,1 ms eingestellt, während TR 30 ms betrug. Die sonstigen Sequenzeinstellungen für die Akquise der ²³Na-Daten in der LWS-Studie sind in Tabelle 4.4 festgehalten.

4.5.3 Morphologische Kontrollbildgebung

Knorpelstudie

In der Knorpelstudie wurden für die Patientenmessungen mit dem MRT-Gerät und einer dedizierten ¹H-Kniespule Aufnahmen mit an der klinischen Routinediagnostik angelehnten Einstellungen angefertigt. Dafür wurden PDw-Sequenzen in koronaler,

	PDw	T1w
Sequenztyp	2D TSE	2D TSE
Fettsättigung	ja	nein
Turbofaktor	38	109
GRAPPA	2	2
Orientierung	koronal/sagittal/transversal	sagittal
TR [ms]	4980	864
TE [ms]	42	13
FOV [mm ²]	160 ²	160 ²
Bildmatrix [px ²]	512 ²	512 ²
Pixelgröße [mm ²]	0,3 ²	0,3 ²
Flipwinkel [°]	180	180
Schichten	35	35
Schichtdicke [mm]	3,0	3,0
Untersuchungsdauer insgesamt [min:s]	09:57	03:10

Tabelle 4.5: Sequenzeinstellungen in der Knorpelstudie für die Untersuchungen mit der dedizierten ¹H Kniespule mit an der klinischen Diagnostik angelehnten Protokollen.

sagittaler und transversaler Richtung aufgenommen sowie in sagittaler Richtung eine weitere T1w-Sequenz. Die Sequenzen waren alle vom Typ TSE, in den PDw-Sequenzen wurde das Signal von Fett durch Fettsättigung unterdrückt und in den T1w-Sequenzen wurde keine Fettsättigung verwendet. Die Sequenzen wurden mit möglichst hohen Turbofaktoren und einem *generalized autocalibrating partial parallel acquisition* (GRAPPA)-Faktor von 2 beschleunigt. GRAPPA bezeichnet dabei eine Technik der beschleunigten MRT-Bildgebung durch k-Raum-Unterabtastung, im Rahmen derer die Signale der multiplen verschiedenen Empfangskanäle der in dieser Arbeit verwendeten ¹H-Spulen zur Verkürzung der Messzeit ausgenutzt werden können [76]. Der PDw-Kontrast wurde mit einem TE von 42 ms und einem TR von 4980 ms erzeugt, während für den T1w-Kontrast ein TE von 13 ms und ein TR von 864 ms verwendet wurde. Weitere Details der Sequenzeinstellungen sind in Tabelle 4.5 festgehalten.

Sehnenstudie

In der Sehnenstudie wurden alle Teilnehmer, nicht nur die Patientinnen, zusätzlich mit einer dedizierten ¹H Fuß-/Sprunggelenksspule untersucht. Auch hier waren die Sequenzeinstellungen an die klinische Routinediagnostik angelehnt und es wurden PDw-

	PDw	PDw	PDw	T1w
Sequenztyp	2D TSE	2D TSE	2D TSE	2D TSE
Fettsättigung	ja	ja	ja	nein
Turbofaktor	9	9	9	2
GRAPPA	2	2	2	2
Orientierung	sagittal	transversal	koronal	sagittal
TR [ms]	3150	3940	3290	805
TE [ms]	42	42	44	14
FOV [mm ²]	280 ²	280^{2}	180 ²	280^{2}
Bildmatrix [px ²]	704^{2}	640^{2}	512 ²	832 ²
Pixelgröße [mm ²]	$0,40^2$	0,44 ²	0,35 ²	0,34 ²
Flipwinkel [°]	150	150	150	140
Schichten	20	56	40	20
Schichtabstand [mm]	0,3	0,3	0,3	0,3
Schichtdicke [mm]	3,0	3,0	3,0	3,0
Untersuchungsdauer insgesamt [min:s]	02:03	03:49	02:45	02:55

Tabelle 4.6: Sequenzeinstellungen in der Sehnenstudie für die Untersuchungen mit der dedizierten ¹H Fuß-/Sprunggelenksspule mit an der klinischen Diagnostik angelehnten Protokollen.

Aufnahmen in koronaler, sagittaler und transversaler Richtung sowie T1w-Aufnahmen in sagittaler Richtung durchgeführt. Der Sequenztyp war wieder TSE und die PDw-Bilder wurden erneut mit Fettsättigung aufgenommen, während die T1w-Bilder ohne Fettunterdrückung akquiriert wurden. Für die Erzeugung des PDw-Kontrastes variierten die Werte für TE zwischen 42 ms und 44 ms, das TR wurde zwischen 3150 ms und 3940 ms gewählt und es wurde ein Turbofaktor von 9 verwendet. Der T1w-Kontrast wurde mit einem TE von 14 ms und einem TR von 805 ms erzeugt und ein Turbofaktor von 2 wurde eingestellt. Auch hier wurden die Aufnahmen beider Kontrastarten mit einem GRAPPA Faktor von 2 beschleunigt. Auf Grund der allgemein unterschiedlichen Größe des Fußes in koronaler, sagittaler und transversaler Richtung wurde das FOV und die Schichtzahl abhängig von der Aufnahmerichtung angepasst, wodurch die leichte Variation der Parameter TR, TE, Bildmatrix und Pixelgröße zwischen den Sequenzen zu Stande kam. Weitere Sequenzdetails sind in der Tabelle 4.6 aufgelistet.

LWS-Studie

Im Rahmen der LWS-Studie wurde keine weitere morphologische Kontrollbildgebung mit dem MRT-Gerät durchgeführt. Stattdessen wurde eine histologische Bewertung hinsichtlich der jeweiligen Degradation der Bandscheiben gemäß Thompson [68] vom Institut der Anatomie I an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgenommen.

Um diese Bewertung zu ermöglichen wurden die Bandscheiben und anliegenden Wirbelkörper von Mitarbeitern der Anatomie zunächst dekalzifiziert und in *Ossa Fixona* fixiert. Danach wurden die Präparate dehydriert und in Paraffin eingebettet. Die Bandscheiben wurden dann mittig entlang der sagittalen Ebene geschnitten. Anhand dieses Querschnitts der Bandscheiben konnte die Bewertung gemäß Thompson-Skala vorgenommen werden. Außerdem wurden zu Dokumentationszwecken fotografische Aufnahmen von diesen Querschnitten gemacht.

4.6 Verarbeitung der Bilddaten

Im Nachfolgenden wird die Verarbeitungs- und Auswertungsmethodik der Bilddaten für die einzelnen Studien beschrieben. Alle Bilddaten, die mit der doppelresonanten Spule gemessen wurden, sind mit Hilfe eines Hanning-Fensters rekonstruiert worden. Die meisten der nachfolgenden Auswertungsschritte sind in MATLAB-Skripten (R2018a, MathWorks, Natick, MA, USA) implementiert worden. Software, die abweichend davon verwendet wurde, wird jeweils explizit erwähnt.

Vor der weiteren Auswertung aller ²³Na-Bilder aller Studien wurde zunächst die Sensitivitätskorrektur dieser Bilder durchgeführt. Die Markierungspunkte aus Abbildung 4.1 spielten dabei eine zentrale Rolle, da anhand dieser die Position der doppelresonanten Spule in jeder Messung festgehalten war. Auf Basis dessen ließ sich das aufgenommene Sensitivitätsprofil aus Abschnitt 4.5.1 auf die richtige Position in den zu korrigierenden ²³Na-Bildern translatieren und rotieren. Zur Anwendung der Korrektur wurde die Aufnahme des Sensitivitätsprofils normiert, indem jeder Voxel der Sensitivitätsaufnahme durch den Wert des signalhöchsten Voxels im Sensitivitätsbild geteilt wurde. Anschließend wurde voxelbasiert in dem zu korrigierenden ²³Na-Bild durch die Werte der Sensitivitätsmatrix geteilt.

4.6.1 ROI Definition

Die ROIs wurden generell auf den höher aufgelösten ¹H-Bildern, die mit der der doppelresonanten Spule aufgenommen wurden, definiert. Für die Auswertung der ²³Na-Parameter wurden die ROIs anschließend auf die Auflösung der jeweiligen ²³Na-Bildgebung herunterskaliert. Für die Knorpelstudie wurden die ROIs über ein selbstgeschriebenes MATLAB-Skript eingezeichnet, während sowohl für die Sehnenals auch für die LWS-Studie die Software ITK-SNAP (v3.8.0, Cognitica, Philadelphia, PA, USA) verwendet wurde [77]. Es wurden immer jeweils eigene ROIs für die Agarose-Referenzröhrchen für die spätere ²³Na-Konzentrationsbestimmung eingezeichnet. Für die Definition der ROIs des patellaren Knorpels wurden die ¹H-Aufnahmen in transversaler Richtung verwendet. Die Kontur des Knorpels hinter der Patella wurde manuell eingezeichnet und alles innerhalb der Kontur wurde als ROI definiert.

In der Sehnenstudie wurden die ¹H-Aufnahmen ebenfalls in transversaler Richtung verwendet, um die ROIs der Achillessehnen zu definieren. Innerhalb der Achillessehne wurden weitere Unterteilungen der ROI vorgenommen. Vom Achillessehnenansatz im Calcaneus Knochen (Fersenbein) beginnend wurden die ROIs nach dem Vorbild von vorangegangenen Studien aufsteigend Richtung Muskel-Sehnen-Übergang definiert [34]. Die ersten 3 cm der Sehne vom Fersenansatz aus wurden als Sehnenübergang in das Fersenbein (engl. insertion point into calcaneus) (INS) bezeichnet, die folgenden 3 cm der Achillessehne wurden Mitte der Sehne (engl. middle portion) (MID) genannt und die letzten 3 cm Richtung Muskelübergang bekamen den Namen Muskel-Sehnen-Übergang (engl. myotendinous junction) (MTJ). In dieser Studie wurden außerdem ²³Na-SNR-Werte für die verschiedenen Achillessehnenabschnitte bestimmt. Für die Kalkulation des SNRs ist die Bestimmung des Rauschens notwendig. Das Rauschen wurde in ROIs außerhalb der Phantome und der untersuchten Körperregion evaluiert. Diese ROIs lagen links und rechts neben dem Unterschenkel. Die lokale Spulensensitivität in der Position dieser ROIs war vergleichbar zu der lokalen Spulensensitivität in der Position der Achillessehne.

Für die LWS-Studie wurden die ¹H-Aufnahmen in sagittaler Richtung verwendet und die ROI wurde anhand der Kontur der Bandscheibe definiert. Es wurde nur das mittlere Viertel statt der gesamten Bandscheibe als Basis für die ROI verwendet, weil die Thompson-Bewertung nur anhand des mittigen Schnittes der Bandscheibe durchgeführt wurde. Damit würden potentielle Degenerationen an den Rändern der Bandscheibe nicht in der Thompson-Bewertung berücksichtigt, womit sie für bessere Vergleichbarkeit auch nicht in die ²³Na-Parameterbestimmung einfließen sollten.

4.6.2 Relaxationszeitbestimmung

Allgemein wurden die ²³Na-Relaxationszeiten in allen Studien über die Mittelwerte der Voxelmengen aus den eingezeichneten ROIs bestimmt. Dies verringerte die gewonnene räumliche Information, war allerdings in aller Regel notwendig, um besonders bei multiexponentiellen Fitfunktionen und dem verhältnismäßig geringen ²³Na-Signal trotzdem stabile Resultate zu erhalten. In der Knorpelstudie und der Sehnenstudie wurde für die ²³Na-Datensätze außerdem eine Bewegungskorrektur durchgeführt. Über die verhältnismäßig lange Gesamtmessdauer der Relaxationszeitprotokolle waren nicht vernachlässigbare Probandenbewegungen zu erwarten. Dies würde ohne Bewegungskorrektur die Genauigkeit der Positionen der ROIs, eingezeichnet auf den zuerst akquirierten ¹H-Bildern, beeinflussen. Probandenbewegungen im Rahmen von wenigen Millimetern könnten bereits große Schwankungen in den Ergebnissen herbeiführen. Für die Bewegungskorrektur wurde die in der eigenen Arbeitsgruppe entwickelte Software *stroketool* verwendet, in welcher ein Kreuzkorrelationsalgorithmus, basierend auf den frei erhältlichen *advanced normalization tools*, implementiert ist [78,79].

Vor den im Folgenden beschriebenen Fittingmethoden wurden außerdem die Mittelwerte der ROIs einer TR- bzw. TE-Messreihe auf den Mittelwert der Messung mit dem längsten TR bzw. kürzesten TE normiert, um für den Fittingalgorithmus vergleichbarere Bedingungen zwischen den verschiedenen Probandenmessungen herzustellen. Für die ²³Na-T₁-Bestimmung in der Knorpelstudie wurde ein Zwei-Kompartiment-Modell verwendet, um sowohl die T₁-Relaxationszeit des Knorpels als auch die der Synovialflüssigkeit auf Basis desselben ²³Na-Datensatz berechnen zu können. Die verwendete Formel hatte dabei die folgende Form:

$$M_{z}(t) = M_{z0} \cdot \left[p_{car} \cdot \left(1 - e^{\frac{-t}{T_{1,car}}} \right) + \left(1 - p_{car} \right) \cdot \left(1 - e^{\frac{-t}{T_{1,syn}}} \right) \right] + \text{Rauschen.}$$
(4.1)

Dabei wurde für die zeitliche Variable t für den Fittingprozess TR verwendet, $T_{1,car}$ war die ²³Na-T₁-Relaxationszeit des Patellaknorpels, $T_{1,syn}$ stand für die ²³Na-T₁-Relaxationszeit der Synovialflüssigkeit und p_{car} bezeichnete den Anteil des Knorpels an der gesamten longitudinalen Relaxation in der ROI. Die Variable p_{car} erfüllte dabei die Bedingung 0 < p_{car} < 1 und wurde in Prozent angegeben. Das Fitting wurde immer mit einem freien Rauschparameter umgesetzt, da das Rauschen in der ²³Na-Bildgebung in der Regel verhältnismäßig hoch und damit in den Verläufen der Signalkurven nicht vernachlässigbar war.
In der Sehnen- und der LWS-Studie rückte die Bedeutung der Synovialflüssigkeit in der T₁-Bestimmung in den Hintergrund und es wurde eine monoexponentielle Formel für den Fittingprozess verwendet:

$$M_{z}(t) = M_{z0} \cdot \left(1 - e^{\frac{-t}{T_{1}}}\right) + \text{Rauschen.}$$
(4.2)

Hier stand T₁ stellvertretend für die longitudinale ²³Na-Relaxationszeit des in der ROI befindlichen Gewebes.

Die Methodik der T₂^{*}-Bestimmung war in allen Studien ähnlich. Da die Abnahme der transversalen Magnetisierung des ²³Na-Kerns für die zu untersuchenden Gewebetypen in allen Studien biexponentiell anzunehmen war, wurde folgende Formel für das Fitting eingesetzt:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot \left[p_{s} \cdot e^{\frac{-t}{T_{2s}}} + (1 - p_{s}) \cdot e^{\frac{-t}{T_{2l}^{*}}} \right] + \text{Rauschen.}$$
(4.3)

Dabei wurde in diesem Fall als zeitliche Variable t für den Fittingprozess TE verwendet, T_{2s}^* stand für die kurze transversale Relaxationszeit des in der ROI befindlichen Gewebes, T_{21}^* war die lange transversale Relaxationszeit im Gewebe und p_s bezeichnete den Anteil der kurzen T_{2s}^* -Relaxationszeit an der gesamten transversalen Relaxation. Auch hier erfüllte p_s die Bedingung $0 < p_s < 1$ und wurde in Prozent angegeben.

In der Sehnenstudie wurde außerdem die ¹H-T₂^{*}-Zeit der einzelnen Sehnenabschnitte bestimmt. Hier wurde nicht über den Mittelwert, sondern voxelbasiert gefittet, da das ¹H-Signal deutlich höher als das ²³Na-Signal aus den anderen Messungen anzunehmen war und sich die transversale Relaxation für den ¹H-Kern monoexponentiell verhält. Entsprechend wurde folgende Formel verwendet:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{\frac{-t}{T_2^*}} + Rauschen.$$
 (4.4)

Zur Erstellung dieser 1 H-T $_{2}^{*}$ -Karte wurde ebenfalls die Software *stroketool* verwendet [78].

4.6.3 ²³Na-Konzentrationsbestimmung

Die Knorpelstudie beinhaltete kein dediziertes Messprotokoll zur Bestimmung der 23 Na-Konzentration, stattdessen wurde über die 23 Na-Bilddaten aus den Relaxationzeitprotokollen auch die 23 Na-Konzentration bestimmt. Dafür wurde aus dem T₁-Protokoll die Messung mit dem längsten TR von 70 ms und aus dem T₂^{*}-Protokoll die Mess-

sung mit dem kürzesten TE von 0,3 ms verwendet, da dies die Sequenzeinstellungen mit dem jeweils höchsten zu erwartenden SNR je Protokoll darstellten. Die Sehnenund die LWS-Studie hatten jeweils dedizierte Messprotokolle, anhand derer die ²³Na-Konzentrationen bestimmt wurde.

Zur Berechnung der ²³Na-Konzentrationen wurden die Mittelwerte der ²³Na-Signalwerte in den ROIs der Agarose-Referenzphantome linear gefittet. Auf Grund des hohen Rauschens bei ²³Na-Messungen wurde auch bei diesem Fitting ein *Offset* zugelassen. Die ²³Na-Signalwerte der Gewebe-ROIs wurden durch den Steigungskoeffizienten dieses linearen Fits geteilt, um von einer ²³Na-Signalwertmatrix in eine ²³Na-Konzentrationswertmatrix überzugehen.

Anschließend wurden für die genauere Bestimmung der ²³Na-Konzentrationen weitere Korrekturen implementiert. In der Studie des Patellaknorpels wurden die bestimmten ²³Na-Konzentrationen zusätzlich durch 0,75 geteilt. Dieser Korrekturfaktor ist in der Zusammensetzung des Gelenkknorpels begründet, da ungefähr 25 % des Gelenkknorpels aus Feststoffen besteht, welche nicht zum ²³Na-Signal beitragen können. Um entsprechend die ²³Na-Konzentration in den verbliebenen 75 % des Volumens zu bestimmen, wurde die berechnete ²³Na-Konzentration durch 0,75 geteilt [25, 71, 80]. Dieser Korrekturfaktor wurde in der Literatur nur für Gelenkknorpel beschrieben und wurde entsprechend nicht auf die Gewebetypen aus der Sehnen- und der LWS-Studie angewendet.

Außerdem wurde für alle Studien eine Korrektur für die unterschiedlichen ²³Na-Relaxationszeiten vom untersuchten Gewebe in der ROI und den Agarose-Referenzphantomen durchgeführt. Ohne diese Korrektur würden die unterschiedlichen Sequenzeinstellungen hinsichtlich TE und TR die ²³Na-Konzentrationsbestimmung beeinflussen.

Für die ²³Na-Relaxationszeiten der Agarose-Phantome in der Knorpel- und der LWS-Studie wurden separat bestimmte Relaxationszeiten aus Messungen unserer Arbeitsgruppe verwendet, da das Anmischprozedere der Phantome gleich und auch die Position relativ zur Spule vergleichbar war. Die entsprechend verwendeten ²³Na-Relaxationszeiten betrugen T₁ = 38,6 ms, T^{*}_{2s} = 4,5 ms, T^{*}_{2l} = 15,3 ms und p_s = 66,8 % [70]. In der Sehnenstudie wurden auf Grund der deutlich abweichenden Positionierung der Agarose-Phantome, nämlich hinter der doppelresonanten Spule, die ²³Na-Relaxationszeiten der Phantome über die Probandenmessungen erneut ausgewertet und entsprechend auch für die Relaxationszeitkorrektur verwendet. Für die Relaxationszeitkorrektur selbst wurde anschließend über folgende Formel die Gesamtmagnetisierung M_{ges} sowohl für das Gewebe als auch für die Agarose-Phantome bestimmt:

$$M_{ges}(TR, TE) = M_{ges}(0) \cdot \left[1 - e^{\frac{-TR}{T_1}}\right] \cdot \left[p_s \cdot e^{\frac{-TE}{T_{2s}}} + (1 - p_s) \cdot e^{\frac{-TE}{T_{2l}}}\right].$$
(4.5)

Anschließend wurde M_{ges} des Gewebes durch M_{ges} der Agarose-Phantome geteilt und die Konzentrationswerte in der Gewebe-ROI wurden mit dem so entstandenen Korrekturfaktor multipliziert.

In der Knorpelstudie und der Sehnenstudie wurde außerdem eine Korrektur zur Verringerung des Partialvolumeneffektes angewendet, da diese beiden Strukturen in mindestens einer Raumrichtung eine ähnliche Ausdehnung wie die Voxelgröße der ²³Na-Aufnahmen aufwiesen. Für die Konzentrationsbestimmung der Bandscheiben hingegen rückte dieser Effekt in den Hintergrund, da diese in allen Raumrichtungen hinreichend groß relativ zur Voxelgröße waren, weswegen dort keine zusätzliche Korrektur auf Grund von Partialvolumeneffekten verwendet wurde.

Die Partialvolumenkorrektur basierte auf einem in der Arbeitsgruppe entwickelten Algorithmus, welcher in einer vorherigen Studie zunächst für Handgelenksknorpel angewandt wurde [70]. Durch den Algorithmus wurde vor allem die Signalabnahme durch das Verschmieren der Ränder der untersuchten ²³Na-signalgebenden Struktur mit nicht ²³Na-signalgebendem Hintergrund fokussiert. Besonders an den Rändern führt dies zu fälschlicherweise tieferem ²³Na-Signal, was sich im ²³Na-Konzentrationswert für die gesamte ROI widerspiegeln würde.

Für die Erklärung der Funktionsweise ist in Abbildung 4.8 eine Schemazeichnung dargestellt. Die ROIs der zu untersuchenden Struktur werden generell im höher aufgelösten ¹H-Bild definiert. Anschließend wird abgeschätzt, wie viel Raumanteil im ²³Na-Pixel, der von der ROI angeschnitten wird, ²³Na-signalgebendes Gewebe ist. Der Rest im ²³Na-Pixel wird als nicht ²³Na-signalgebender Hintergrund angenommen. Dieses Verhältnis wird für jeden von der ROI angeschnittenen ²³Na-Pixel bestimmt und anschließend gemittelt. Danach wird das ²³Na-Signal in der ROI mit dem Kehrwert dieses Anteils multipliziert. Dies sollte die Unterschätzung des ²³Na-Signals auf Grund des Partialvolumeneffektes besonders an den Rändern der ROI vermindern. In Abbildung 4.8 ist die Berechnung dieses Anteils am Beispiel der ²³Na-Voxelgröße von 3,0 mm × 3,0 mm × 3,0 mm und ¹H-Voxelgröße von 1,0 mm × 2,0 mm × 2,0 mm × 2,0 mm × 2,0 mm und die ¹H-Voxelgröße 1,0 mm × 1,0 mm

1⁄9	²⁄9						
				· · ·			
	8⁄9	3⁄9		2⁄9	3⁄9	4⁄9	2⁄9
	3⁄9	8⁄9	8⁄9	9/0	9⁄6' '	5⁄o' '	1⁄6 '
1					<u></u>	⁷ 91	/ 9
						/9	
			3⁄9	3⁄9			
			3⁄9	3⁄9		· 9	

Abbildung 4.8: Schema der Partialvolumenkorrektur (angelehnt an [70]): Dargestellt ist eine beispielhafte Pixelmatrix für eine ²³Na-Voxelgröße von 3,0 mm × 3,0 mm × 3,0 mm in Rot und eine ¹H-Voxelgröße von 1,0 mm × 1,0 mm × 1,0 mm in Blau gestrichelt. In schwarzer Umrandung ist eine ROI auf der Auflösung der ¹H-Matrix eingezeichnet und die Größe der ROI ist besonders vertikal vergleichbar mit der ²³Na-Voxelgröße. Jeweils links oben in jedem ²³Na-Pixel ist der räumliche Anteil der ROI am ²³Na-Pixel beschrieben.

4.6.4 Statistische Analysen

Für jegliche statistische Analysen wurde die Software SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.) verwendet. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen über alle bestimmten Werte der gesunden Probandenkohorten ermittelt. Da in der Knorpel- und Sehnenstudie je Messprotokoll nur eine Patientin gemessen wurde, mussten dort die Standardabweichungen der Werte anders berechnet werden. In der Studie des Patellaknorpels wurden deshalb die ROIs von zwei verschiedenen Ärzten zu verschiedenen Zeitpunkten eingezeichnet, sodass insgesamt drei verschiedene ROIs (zwei vom ersten Arzt sowie eine weitere von einem zweiten Arzt) pro Patientin ausgewertet wurden. Über diese drei verschiedenen ROIs wurde dann die Standardabweichung der ²³Na-Relaxationszeiten berechnet. Für die ²³Na-Konzentrationsbestimmung der Knorpel- und Sehnenstudie wurden die Standardabweichungen der Patientinnen über die Standardabweichung der Werte der Voxelmenge aus den definierten ROIs bestimmt. In der LWS-Studie wurden

die Mittelwerte und Standardabweichungen der ²³Na-Relaxationszeiten über alle Bandscheiben, die mit dem Relaxationzeitprotokoll gemessen wurden, bestimmt. Währenddessen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der ²³Na-Konzentrationen über die Werte der Bandscheiben in der jeweiligen Gruppierung nach Thompson-Graden bestimmt.

Darüber hinaus wurden in der Knorpelstudie die Mittelwerte der ²³Na-Konzentrationen der gesunden Probanden des T₁-Protokolls und des T₂^{*}-Protokolls auf signifikanten Unterschied mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit einem Signifikanzniveau von $p \le 0,05$ getestet. Der Test wurde durchgeführt, weil in dieser Studie zwei verschiedene Messprotokolle mit verschiedenen Sequenzeinstellungen für die ²³Na-Konzentrationsbestimmung verwendet wurden und die Korrekturmethodik den Einfluss der Sequenzeinstellungen auf die ²³Na-Konzentrationsbestimmung verringern sollte.

Im Rahmen der Sehnenstudie wurden die Mittelwerte der unterschiedlichen Sehnenabschnitte INS, MID und MTJ der gesunden Probanden hinsichtlich der Parameter ²³Na-Konzentration, ²³Na-SNR und ¹H-T₂^{*} gegeneinander auf signifikanten Unterschied mit einer Friedman-ANOVA mit einem Signifikanzniveau von $p \le 0,05$ getestet. Wenn der Unterschied signifikant war, wurde entsprechend mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit dem Signifikanzniveau von $p \le 0,05$ getestet, welche der Sehnenabschnitte INS, MID und MTJ sich genau signifikant voneinander unterscheiden. Dabei wurde eine Bonferroni-Korrektur [81] durchgeführt, indem die errechneten p-Werte vor der Anwendung des Signifikanzniveaus mit 3 multipliziert wurden.

Bezüglich der LWS-Studie wurden die Mittelwerte der ²³Na-Konzentrationen der Bandscheiben mit ihrem Gesundheitsstatus gemäß der Thompson-Bewertung korreliert. Dafür wurde die Kendall-Tau-Korrelation gewählt, da die Thompson-Bewertung ordinal skalierte Daten lieferte und über die ²³Na-Konzentrationsbestimmung metrisch skalierte Daten berechnet wurden. Die Effektstärke wurde anschließend anhand des Rangkorrelationskoeffizienten τ gemäß Cohen mit den Bezeichnungen "schwache Korrelation" bei $0,1 \le \tau < 0,3$, mit "mittlere Korrelation" bei $0,3 \le \tau < 0,5$ und mit "starke Korrelation" bei $\tau \ge 0,5$ bewertet [82]. Das Signifikanzniveau wurde ebenfalls auf $p \le 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei durchgeführten Studien dargelegt. Dafür wird in Abschnitt 5.1 auf die Ergebnisse der Knorpelstudie eingegangen, die auf den Messungen der Patellaknorpel von Probanden und der degenerativ veränderten Patellaknorpel von Patientinnen basieren. In Abschnitt 5.2 werden die Ergebnisse der Sehnenstudie präsentiert, die aus den Messungen der Achillessehnen von Probanden und der Messung einer Patientin mit diagnostizierter Achillessehnen-Tendinopathie resultierten. Zuletzt werden in Abschnitt 5.3 die Ergebnisse der LWS-Studie thematisiert, welche aus den Messungen der Bandscheiben von humanen ex-vivo Wirbelsäulenpräparaten entstanden sind.

5.1 Knorpelstudie

Die ²³Na-Relaxationszeiten wurden erfolgreich bestimmt. Gemittelt über alle Probanden wurden folgende Werte für die T₁-Relaxationszeiten und den Knorpelanteil erhalten: T_{1,car} = 14,5 ± 0,7 ms, T_{1,syn} = 37,9 ± 2,9 ms und p_{car} = 77,3 ± 3,7 %. Die Berechnung der ²³Na-T₁-Relaxationszeiten resultierte für die Patientin in einem leicht längeren T_{1,car} = 15,4±0,1 ms und T_{1,syn} = 39,8±0,1 ms, wobei der Anteil des Knorpels an der T₁-Relaxation mit p_{car} = 71,2 ± 0,2 % leicht verringert war.

Für die Probandengruppe gemessen mit dem T2-Protokoll resultierten hingegen

and of per del 1100 and 12 1100 ker and 12 1100 ker.						
T ₁ -Protokoll	T _{1,car} [ms]	T _{1,syn} [ms]	p _{car} [%]	R ²	TSC [mM]	
Probanden	$14,5 \pm 0,7$	$37,9 \pm 2,9$	$77,3 \pm 3,7$	$0,992 \pm 0,005$	$215,3 \pm 44,1$	
Patientin	$15,4 \pm 0,1$	$39,8\pm0,1$	$71,2 \pm 0,2$	$0,983 \pm 0,004$	135,2 ± 28,9	
T ₂ *-Protokoll	T _{2s} [ms]	T ₂₁ [ms]	p _s [%]	R ²	TSC [mM]	
Probanden	$0,4 \pm 0,1$	$12,6 \pm 0,7$	$34,4 \pm 4,8$	$0,986 \pm 0,009$	$200,1 \pm 47,7$	
Patientin	$0,105 \pm 0,001$	$13,99 \pm 0,01$	$25,9\pm0,1$	$0,962 \pm 0,002$	$157,8 \pm 30,2$	

Tabelle 5.1: Ergebnisse der ²³Na-Relaxationszeiten und ²³Na-Konzentrationen für den Patellaknorpel der Probanden und Patientinnen gemessen jeweils mit dem T_1 - und T_2^* -Protokoll.



Abbildung 5.1: Verhalten der ²³Na-Relaxationszeiten im Patellaknorpel (angelehnt an [1]): Dargestellt sind die Relaxationszeitfits eines exemplarischen Probanden. (a) Für T₁ wurde auf Grund des Ansatzes über die zwei Kompartimente in der ROI, nämlich Knorpel und Synovialflüssigkeit, ein biexponentieller Fit angewendet. Es resultierten durch den hier dargestellten Fit die ²³Na-Relaxationszeiten T_{1,car} = 14, 1 ms für Knorpel und T_{1,syn} = 35, 1 ms für Synovialflüssigkeit sowie die Parameter p_{car} = 79, 6 % für den Anteil des Knorpels und R² = 0, 996. (b) Für T₂* wurde auf Grund der Eigenschaften des ²³Na-Kerns biexponentiell gefittet. Hier resultierten die ²³Na-Relaxationszeiten T_{2s}* = 0,5 ms und T_{2l}* = 12,5 ms sowie die Parameter $p_s = 41,0$ % für den Anteil der kurzen Relaxationszeit und R² = 0,991.

die Werte $T_{2s}^* = 0, 4 \pm 0, 1 \text{ ms}, T_{2l}^* = 12, 6 \pm 0, 7 \text{ ms}$ und $p_s = 34, 4 \pm 4, 8 \%$. Die mit diesem Messprotokoll gemessene Patientin wies ein leicht kürzeres $T_{2s}^* = 0, 105 \pm 0, 001 \text{ ms}$ für den Patellaknorpel auf, wohingegen der Wert $T_{2l}^* = 13, 99 \pm 0, 01 \text{ ms}$ im Vergleich zu den im Patellaknorpel der Probanden bestimmten T_{2l}^* leicht verlängert war. Der prozentuale Anteil der kurzen transversalen Relaxationszeit war für die Patientin mit $p_s = 25, 9 \pm 0, 1$ geringer als bei der Probandengruppe. Die Ergebnisse der Relaxationszeiten sind im Detail in Tabelle 5.1 festgehalten. In Abbildung 5.1 sind exemplarische T_1 - und T_2^* -Fits von unterschiedlichen Probanden dargestellt.

Darüber hinaus sind in Tabelle 5.1 die Ergebnisse der ²³Na-Konzentrationen für die Probanden und Patientinnen gezeigt. Außerdem sind in Abbildung 5.2 ²³Na-Konzentrationskarten des Patellaknorpels von zwei exemplarischen Probanden und den beiden gemessenen Patientinnen illustriert. Abbildung 5.3 zeigt transversale PDw-Referenzbilder der beiden gemessenen Patientinnen, wobei die Schichtposition mög-



Abbildung 5.2: ²³Na-Konzentrationskarten des Patellaknorpels (angelehnt an [1]): Die ²³Na-Konzentrationskarten wurden auf die Auflösung der ¹H-Aufnahmen mit der doppelresonanten Spule interpoliert und überlagert. In (a) und (c) ist jeweils ein Proband und die Patientin gemessen mit dem T₁-Protokoll dargestellt, während in (b) und (d) jeweils ein Proband und die Patienten die Patientin gezeigt sind, die mit dem T₂*-Protokoll untersucht wurden. Die resultierenden ²³Na-Konzentrationen für die jeweiligen Teilnehmer waren (a) 215, 5 ± 42, 0 mM, (b) 225, 9 ± 63, 9 mM, (c) 157, 8 ± 30, 2 mM und (d) 135, 2 ± 28, 9 mM.

lichst ähnlich zu den Patientenbildern aus Abbildung 5.2 gewählt ist.

Die ²³Na-Konzentrationsbestimmungen der Messungen mit dem T₁-Protokoll waren für alle damit gemessenen Teilnehmer erfolgreich und für die Patellaknorpel der Probanden ergaben sich ²³Na-Konzentrationen von 215, 3 ± 44, 1 mM, während die Patientin im Patellaknorpel mit 135, 2±28, 9 mM verringerte ²³Na-Konzentrationen aufwies. Für die ²³Na-Konzentrationsmessungen mit dem T₂*-Protokoll wurde die Messung eines Probanden auf Grund von zu unpräziser Platzierung der Agarose-Referenzphantome ausgeschlossen. Über die Gruppe der restlichen neun Probanden gemessen mit dem T₂*-Protokoll ergab sich eine Konzentration von 200, 1 ± 47, 7 mM. Für die Patientin gemessen mit dem T₂*-Protokoll ergab sich eine im Vergleich zu den Probanden verringerte ²³Na-Konzentration von 157, 8 ± 30, 2 mM.

Obwohl der Mittelwert der ²³Na-Konzentrationen für die Probanden gemessen mit dem T₁-Protokoll mit 215, 3 ± 44 , 1 mM leicht höher als der Mittelwert der Probanden gemessen mit dem T₂*Protokoll mit 200, 1 ± 47 , 7 mM ausfiel, war dieser Unterschied auf Basis des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests mit einem p-Wert von 0,441 nicht signifikant.



Abbildung 5.3: Transversale PDw-Aufnahmen des Patellaknorpels der Patientinnen (entnommen aus [1]): (a) Dargestellt ist das Knie der Patientin, die mit dem T_1 -Protokoll gemessen wurde. Der Knorpel unter der Patella ist deutlich ausgedünnt und weist besonders auf der linken Seite kleinere Läsionen auf. (b) Hier ist das Knie der Patientin gezeigt, die mit dem T_2^* -Protokoll gemessen wurde. Hinter dem Patellaknorpel befindet sich eine deutlich erhöhte Menge von Synovialflüssigkeit und auf der rechten Seite des Knorpels ist eine größere Läsion gefüllt mit Synovialflüssigkeit erkennbar.

5.2 Sehnenstudie

Die ²³Na-Relaxationszeiten wurden für die Achillessehnen aller drei mit dem T₁- und T₂^{*}-Protokoll gemessenen Probanden erfolgreich bestimmt. Im Mittel über alle Probanden stiegen die ²³Na-T₁-Relaxationszeiten mit dem Abstand der ROI zum Achillessehnenansatz am Fersenknochen von T₁ = 18,4 ± 2,7 ms für INS über T₁ = 19,2 ± 2,5 ms für MID hin zu T₁ = 23,3 ± 7,2 ms für MTJ.

Die ²³Na-T₂^{*}-Werte änderten sich über den Verlauf der Achillessehne kaum und es ergaben sich die Werte $T_{2s}^* = 1, 4 \pm 0, 4 \text{ ms}, T_{2l}^* = 14, 5 \pm 1, 4 \text{ ms}$ und $p_s = 30, 4 \pm 2, 7\%$ für INS, $T_{2s}^* = 1, 4 \pm 0, 3 \text{ ms}, T_{2l}^* = 14, 2 \pm 1, 0 \text{ ms}$ und $p_s = 32, 6 \pm 2, 7\%$ für MID sowie $T_{2s}^* = 1, 5 \pm 0, 5 \text{ ms}, T_{2l}^* = 14, 6 \pm 0, 8 \text{ ms}$ und $p_s = 31, 8 \pm 3, 6\%$ für MTJ. Die Bestimmung der ²³Na-Relaxationszeiten für die Agarose-Referenzphantome war ebenfalls erfolgreich und es resultierten im Mittel über alle Phantome und Messungen die Werte $T_1 = 38, 5 \pm 3, 8 \text{ ms}, T_{2s}^* = 6, 0 \pm 0, 5 \text{ ms}, T_{2l}^* = 13, 0 \pm 1, 6 \text{ ms}$ und $p_s = 60, 2 \pm 9, 6\%$. Die Ergebnisse der Relaxationsauswertung sind im Detail in Tabelle 5.2 aufgelistet und in Abbildung 5.4 sind T_1 - und T_2^* -Fits für die über die gesamte Achillessehnen-ROI gemittelten Datenpunkte eines exemplarischen Probanden dargestellt.

Außerdem wurden in der Achillessehne und ihren Unterabschnitten die Werte für ²³Na-Konzentration, ²³Na-SNR und ¹H-T₂^{*} erfolgreich für alle Studienteilnehmer bestimmt. Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 5.3 aufgelistet. In Abbildung 5.5 sind die Überlagerungskarten eines exemplarischen Probanden denen der Patientin gegenübergestellt und in Abbildung 5.6 sind die morphologischen Vergleichsbilder aus zu



Abbildung 5.4: Beispielhafte Fits der ²³Na-Relaxationszeitdaten eines Probanden für die gesamte ROI seiner Achillessehne (angelehnt an [2]): (a) Für die Bestimmung der ²³Na-T₁-Zeit wurde monoexponentiell gefittet und es resultierten die Werte ²³Na-T₁ = 23,1 ms und R² = 0,999. (b) Die ²³Na-T₂^{*}-Zeiten wurden auf Grund der Eigenschaften des ²³Na-Kerns über einen biexponentiellen Fit bestimmt und es resultierten die Werte ²³Na-T_{2s}^{*} = 1,1 ms, ²³Na-T_{2l}^{*} = 13,3 ms, $p_s = 33, 2\%$ und R² = 0,998.

den Überlagerungskarten vergleichbaren Schichten gezeigt. Die p-Werte der Statistiktests sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst und signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Sehnenabschnitten sind zusätzlich in den Boxplots in Abbildung 5.7 illustriert.

Die ²³Na-Konzentrationswerte der Probanden sanken mit steigenden Abstand der ROI zum Achillessehnenansatz im Fersenknochen von 112, 9 ± 21, 1 mM für INS über 77, 3 ± 13, 3 mM für MID hin zu 55, 3 ± 13, 3 mM für MTJ. Die Unterschiede zwischen den ²³Na-Konzentrationswerten dieser drei ROIs waren jeweils signifikant ($p_{INS-MID} = 0,015, p_{INS-MTJ} = 0,015$ und $p_{MID-MTJ} = 0,015$). Die ²³Na-SNR-Werte nahmen ebenfalls mit steigendem Abstand zum Achillessehnenansatz von 14, 2 ± 2, 8 für INS über 10,7 ± 2,2 für MID hin zu 9,5 ± 2,1 für MTJ ab. Die Unterschiede zwischen den ²³Na-SNR-Werten dieser ROIs waren ebenfalls signifikant ($p_{INS-MID} = 0,015$ und $p_{MID-MTJ} = 0,015$). Die Werte für ¹H-T₂* stiegen leicht mit steigendem Abstand zum Achillessehnenansatz von 1, 9 ± 0, 1 ms für INS über 2, 0 ± 0, 3 ms für MID hin zu 2, 3 ± 0, 6 ms für MTJ. Der Unterschied war in diesem Fall nur zwischen den Werten für MID und MTJ signifikant ($p_{INS-MTJ} = 0,038$).

Tabelle 5.2: Ergebnisse der ²³Na-Relaxationszeitbestimmungen für die Achillessehnen der drei mit dem T_1 - und T_2^* -Protokoll gemessenen Probanden, sowie die Ergebnisse der ²³Na-Relaxationszeitbestimmungen der Agarose-Referenzphantome hinter der Spule. Die Phantome wurden abgekürzt mit dem Initial P. und gemäß ihrer ²³Na-Konzentration nummeriert. MW P. steht für den gebildeten Mittelwert der Parameter über alle Phantome.

ROI	T ₁ [ms]	R ² T ₁ -Fitting	T_{2s}^{*} [ms]	T ₂₁ [ms]	p _s [%]	$R^2 T_2^*$ -Fitting
INS	$18,4 \pm 2,7$	$0,994 \pm 0,007$	$1,4 \pm 0,4$	$14,5 \pm 1,4$	$30,4 \pm 2,7$	$0,994 \pm 0,003$
MID	$19,2 \pm 2,5$	0,999 ± 0,001	$1,4 \pm 0,3$	$14,2 \pm 1,0$	$32,6 \pm 2,7$	$0,995 \pm 0,003$
MTJ	$23,3 \pm 7,2$	$0,996 \pm 0,003$	$1,5 \pm 0,5$	$14,\!6\pm0,\!8$	$31,8 \pm 3,6$	$0,986 \pm 0,011$
Total	$20,4 \pm 2,4$	$0,998 \pm 0,002$	$1,4 \pm 0,4$	$13,9 \pm 0,8$	$31,6 \pm 2,6$	$0,995 \pm 0,004$
125er P.	$40,5\pm2,6$	$0,998 \pm 0,002$	$5,8 \pm 0,3$	$14,\!6\pm0,\!7$	$52,8 \pm 0,8$	$0,997 \pm 0,001$
100er P.	$40,0\pm4,9$	$0,996 \pm 0,001$	$5,7\pm0,5$	$14,\!2\pm0,\!6$	$49,9\pm4,7$	$0,993 \pm 0,009$
75er P.	$37,5 \pm 2,2$	$0,993 \pm 0,004$	$6,6\pm0,1$	$11,8 \pm 0,2$	$67,7 \pm 1,3$	$0,987 \pm 0,010$
50er P.	$35,9\pm4,6$	$0,979 \pm 0,012$	$5,8 \pm 0,7$	$11,2 \pm 0,3$	$70,6 \pm 0,9$	$0,991 \pm 0,001$
MW P.	$38,5 \pm 3,8$	$0,991 \pm 0,009$	$6,0\pm0,5$	$13,0 \pm 1,6$	$60,2 \pm 9,6$	$0,992 \pm 0,007$

Die Werte der ²³Na-Konzentration gemessen in der Patientin mit diagnostizierter Achillessehnen-Tendinopathie wichen in manchen Fällen von diesen Trends ab. Der ²³Na-Konzentrationswert gemessen in der INS-ROI war für die Patientin mit 89,3 ± 37,7 mM leicht geringer als der Wert der Probanden, während der Wert für die MID-ROI mit 90,6 ± 35,2 mM leicht erhöht war. Der ²³Na-Konzentrationswert für die MTJ-ROI hingegen war mit 51,3 ± 19,2 mM in ähnlicher Höhe wie bei den Probanden.

	ROI	TSC [mM]	²³ Na-SNR [a.u.]	${}^{1}\text{H-T}_{2}^{*}$ [ms]
Probanden	INS	112,9 ± 21,1	$14,2 \pm 2,8$	$1,9 \pm 0,1$
	MID	77,3 ± 13,3	$10,7 \pm 2,2$	$2,0 \pm 0,3$
	MTJ	55,3 ± 13,3	$9,5 \pm 2,1$	$2,3 \pm 0,6$
	Total	82,2 ± 13,9	11,7 ± 2,2	$2,1 \pm 0,3$
Tendinopathie-	INS	89,3 ± 37,7	11,8 ± 3,7	$2,7 \pm 0,8$
Patientin	MID	$90,6 \pm 35,2$	$12,3 \pm 3,5$	$3,7 \pm 1,3$
	MTJ	51,3 ± 19,2	$9,5 \pm 2,2$	$3,5 \pm 1,0$
	Total	$76,5 \pm 33,1$	$11,3 \pm 3,5$	$3,3 \pm 1,1$

Tabelle 5.3: Ergebnisse der 23 Na-Konzentrations-, 23 Na-SNR- und ${}^{1}H$ - T_{2}^{*} -Berechnung für die Achillessehnen der zehn Probanden und der Patientin.

Insgesamt zeigte sich in den ²³Na-Konzentrationswerten der Tendinopathiepatientin jedoch nicht die im Probanden beobachtete Abnahme dieser Werte mit steigendem Abstand zum Achillessehnenansatz, sondern es wurden die höchsten Werte in der MID-ROI beobachtet.

Die ²³Na-SNR-Werte der Achillessehne der Patientin verhielten sich ähnlich wie ihre ²³Na-Konzentrationswerte. Für ihre INS-ROI ergab sich im Vergleich zu den Probanden



Abbildung 5.5: (*a*,*d*) ²³Na-Konzentrations- , (*b*,*e*) ²³Na-SNR- und (*c*,*f*) ¹H-T^{*}₂-Karten der Achillessehnen (angelehnt an [2]): Die jeweiligen Parameterkarten wurden auf die Auflösung der ¹H-Aufnahmen interpoliert und über die ¹H-DA-3D-RAD-Aufnahmen mit TE = 9,0 ms überlagert. In (*a*-*c*) sind die Karten für einen exemplarischen Probanden dargestellt und in (*d*-*f*) sind die Karten für die Patientin gezeigt.

der niedrigere Wert von 11,8 ± 3,7, während der Wert für die MID-ROI mit 12,3 ± 3,5 bei der Patientin leicht höher war als bei den Probanden. Der Wert für die MTJ-ROI der Patientin war mit 9,5 ± 2,2 erneut ähnlich dem Wert der Probanden. Auch für das ²³Na-SNR wurde für die Tendinopathiepatientin nicht mehr der Trend erfüllt, dass die Werte mit steigendem Abstand zum Achillessehnenansatz fallen.



Abbildung 5.6: Sagittale PDw- und T1w-Aufnahmen der Achillessehnen eines Probanden und der Tendinopathiepatientin (angelehnt an [2]): **(a,b)** PDw- und T1w-Aufnahmen eines exemplarischen Probanden zum Vergleich. Besonders zu beachten ist die schlanke und regelmäßige Form der Achillessehne vom Fersenansatz bis zum Übergang in den Muskel. **(c,d)** PDw- und T1w-Bilder der Tendinopathiepatientin, wobei besonders eine Verdickung der Achillessehne im MID-Anteil sowie eine Anlagerung von einer kleinen Menge von Synovialfüssigkeit zwischen Haut und Achillessehne auffällt.

Die ¹H-T₂^{*}-Relaxationszeiten waren für alle Achillessehnenabschnitte der Patientin höher als bei den Probanden. Konkret hatte die Patientin in der INS-ROI eine ¹H-T₂^{*}-Zeit von 2,7 ± 0,8 ms, in der MID-ROI eine ¹H-T₂^{*}-Zeit von 3,7 ± 1,3 ms und in der MTJ-ROI eine ¹H-T₂^{*}-Zeit von 3,5 ± 1,0 ms aufgewiesen. Der Trend zu höheren ¹H-T₂^{*}-Relaxationszeiten mit größerem Abstand zum Achillessehnenansatz war für die Patientin im Gegensatz zu den Probanden nicht mehr ersichtlich.



Abbildung 5.7: Boxplots der Ergebnisse der Sehnenstudie (angelehnt an [2]): Es sind Boxplots der (a) 23 Na-Konzentrations-, (b) 23 Na-SNR- und (c) 1 H-T ${}^{*}_{2}$ -Werte der Achillessehnen und deren Unterabschnitte aller Probanden dargestellt. Die Sternchen über den Boxplots kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Wertegruppen.

Tabelle 5.4: Ergebnisse der statistischen Analysen aus der Sehnenstudie. Aufgelistet sind die p-Werte der verschiedenen angewendeten Tests, wobei die Werte unter der Signifikanzgrenze von 0,05 fett markiert sind. MW steht hier für den gebildeten Mittelwert über die Parameterergebnisse der Probanden.

Getesteter	Friedman-	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test		
Parameter	ANOVA	INS-MID	INS-MTJ	MID-MTJ
MW TSC	< 0,001	0,015	0,015	0,015
MW ²³ Na-SNR	< 0,001	0,015	0,015	0,015
MW 1 H-T $_{2}^{*}$	0,020	0,854	0,178	0,038

5.3 LWS-Studie

Die ²³Na-Relaxationszeiten wurden jeweils für eine ausgewählte Bandscheibe der elf Wirbelsäulenpräparate erfolgreich bestimmt. Dies resultierte in den gemittelten Relaxationszeitparametern $T_1 = 9,8 \pm 1,3 \text{ ms}$, $T_{2s}^* = 0,7 \pm 0,1 \text{ ms}$, $T_{2l}^* = 7,3 \pm 1,1 \text{ ms}$ und



Abbildung 5.8: Beispielhafte Fits der ²³Na-Relaxationszeitdaten einer Bandscheibe der LWS-Studie: Die Bandscheibe, auf der die hier gezeigten Fits basieren, erhielt nach Thompson einen Grad von 2. (a) Für die Bestimmung von T_1 wurde monoexponentiell gefittet und es resultierten $T_1 = 10,7 \text{ ms}$ und $R^2 = 0,998$. Die T_2^* -Relaxationszeiten wurden auf Grund der Eigenschaften des ²³Na-Kerns biexponentiell gefittet und es resultierten $T_{2s}^* = 0,7 \text{ ms}, T_{2l}^* = 7,0 \text{ ms},$ $p_s = 35,2 \%$ und $R^2 = 0,999$.

Tabelle 5.5: Ergebnisse der ²³Na-Relaxationszeitbestimmung für die Bandscheiben aus der LWS-Studie.

T ₁ [ms]	R ² T ₁ -Fitting	T [*] _{2s} [ms]	T ₂₁ [ms]	p _s [%]	$R^2 T_2^*$ -Fitting
9,8 ± 1,3	$0,981 \pm 0,018$	$0{,}7\pm0{,}1$	$7,3 \pm 1,1$	$32,7 \pm 4,0$	$0,999 \pm 0,001$

 $p_s = 32,7 \pm 4,0\%$ für die Bandscheiben. In Tabelle 5.5 sind die Ergebnisse der Relaxationszeitbestimmung für die Bandscheiben zusammengefasst, während in Abbildung 5.8 die ²³Na-Relaxationszeitfits für eine exemplarische Bandscheibe gezeigt sind.



²³Na-Konzentrationskarten [mM]

Abbildung 5.9: ²³Na-Konzentrationskarten der Bandscheiben: (a) Dies ist ein Foto vom Querschnitt einer Bandscheibe mit einem vergleichsweise geringen Thompson-Grad von 2. Der NP ist schwer bis nicht abgrenzbar vom AF, die Bandscheibe insgesamt ist allerdings wenig bis gar nicht verformt und die Abgrenzungen der Bandscheibe sind ebenfalls regelmäßig. (b) Diese Abbildung stellt die entsprechende ²³Na-Konzentrationskarte der Bandscheibe aus (a) dar, zur Überlagerung wurde das ²³Na-Bild auf die ¹H-Auflösung interpoliert. Der Mittelwert der ²³Na-Konzentration betrug für diese Bandscheibe 298,0 ± 92,7 mM. (c) Hier ist das Foto des Querschnitts einer Bandscheibe mit Thompson-Grad 5 dargestellt. Die Bandscheibe ist sichtbar komprimiert und ein erheblicher Teil des Bandscheibenmaterials ist aus seiner ursprünglichen Position herausgedrückt worden. In der Bandscheibe selber sind große Kluften zu erkennen. (d) Die entsprechende ²³Na-Konzentrationskarte der Bandscheibe aus (c) zeigt verringerte Konzentrationswerte, der Mittelwert betrug 169,2 ± 48,5 mM.

Thompson-Grad	Anzahl n	TSC [mM]
mompson enu	7 Hillarin II	
1	3	274,6 ± 18,9
2	4	$261,5 \pm 28,2$
3	5	$220,6 \pm 26,2$
4	5	$234,3 \pm 54,0$
5	13	$190,5 \pm 29,5$

Tabelle 5.6: Ergebnisse der ²³Na-Konzentrationsbestimmung der Bandscheiben aus der LWS-Studie geordnet nach dem jeweils zugeteilten Thompson-Grad.

Die ²³Na-Konzentrationen und Thompson-Grade wurden für alle gemessenen Bandscheiben erfolgreich bestimmt. Von Thompson-Grad 1 bis Thompson-Grad 3 fielen die mittleren ²³Na-Konzentrationswerte der Bandscheiben von 274, $6 \pm 18,9$ mM für n = 3 Bandscheiben mit Thompson-Grad 1 über 261, $5 \pm 28,2$ mM für n = 4 Bandscheiben mit Thompson-Grad 2 hin zu 220, $6 \pm 26,2$ mM für n = 5 Bandscheiben mit Thompson-Grad 3. Die n = 5 Bandscheiben mit Thompson-Grad 4 hatten einen leicht erhöhten ²³Na-Konzentrationswert von 234, $3 \pm 54,0$ mM im Vergleich zu den Bandscheiben mit Thompson-Grad 3. Die n = 13 Bandscheiben, die mit Thompson-Grad 5 bewertet wurden, besaßen die niedrigsten ²³Na-Konzentrationen aller Bandscheiben mit 190, $5 \pm 29,5$ mM. In Tabelle 5.6 sind die Ergebnisse der Bandscheiben hinsichtlich ihrer ²³Na-Konzentrationen und Thompson-Grade zusammengefasst und in Abbildung 5.9 sind sowohl die morphologischen Schnittbilder als auch die überlagerten ²³Na-Konzentrationskarten jeweils einer Bandscheibe mit Thompson-Grad 2 und 5 dargestellt.

Nach den genannten ²³Na-Konzentrationsergebnissen für die Bandscheiben ergab sich, ausgenommen von den Bandscheiben mit Thompson-Grad 4, ein Trend zu sinkenden ²³Na-Konzentrationen mit steigendem Thompson-Grad. Die Kendall-Tau-Korrelation zwischen dem Grad der Bandscheibe nach Thompson und der berechneten ²³Na-Konzentration bestätigte dies und ergab einen stark negativen Zusammenhang mit p < 0,001 und τ = -0,58. In Abbildung 5.10 ist die Korrelation anhand eines Streudiagramms mit linearer Regression dargestellt.



Abbildung 5.10: Streudiagramm mit linearer Regression von ²³Na-Konzentration vs. Thompson-Grad für die Daten der Bandscheiben. Bei Anwendung eines Kendall-Tau-Tests korrelierten die Daten mit p < 0,001 und $\tau = -0,58$. Dies weist auf eine stark negative Korrelation der beiden Parameter hin.

6 Diskussion

Die erarbeiteten Messprotokolle und Auswertemethodiken für die ²³Na-MRT wurden im Rahmen der drei Studien dieser Dissertation auf die Untersuchung des humanen muskuloskelettalen Systems angewendet und es wurden erfolgreich ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen verschiedener Gewebetypen quantifiziert.

In der Knorpelstudie wurden die ²³Na-T₁- und ²³Na-T₂^{*}-Relaxationzeiten des Patellaknorpels von jeweils zehn Probanden und einer Patientin mit besonderem Augenmerk auf die Verringerung des Einflusses der Synovialflüssigkeit erfolgreich bestimmt. Bei der ²³Na-T₁-Bestimmung wurde dafür ein zwei-Komponenten-Ansatz für Knorpel und Synovialflüssigkeit über das biexponentielle Fitting der Daten umgesetzt. Für die ²³Na-T₂^{*}-Bestimmung wurde ein Inversionspuls verwendet, um das Signal der Synovialflüssigkeit zu unterdrücken und so den Einfluss auf die Bestimmung der ²³Na-T₂^{*}-Werte zu verringern. Die ²³Na-Konzentrationen wurden ebenfalls für alle Teilnehmer außer einen Probanden gemessen mit dem T₂^{*}-Protokoll bestimmt, wobei dieser Proband auf Grund fehlerhafter Platzierung der Referenzphantome ausgeschlossen werden musste.

Im Rahmen der Sehnenstudie wurden erstmals die ²³Na-Konzentrationen der Achillessehne von zehn Probanden und einer Patientin mit Achillessehnen-Tendinopathie mit Hilfe der MRT erfolgreich gemessen. Um eine genauere Bestimmung der ²³Na-Konzentrationen zu ermöglichen, wurden ebenfalls erstmals die ²³Na-Relaxationszeiten von drei Probanden gemessen. Zwecks Vergleich mit in der Literatur bereits verwendeten Techniken zur biochemischen Bildgebung der Achillessehne mittels MRT wurden außerdem die ²³Na-SNR- und ¹H-T^{*}₂-Werte der Achillessehnen der Teilnehmer bestimmt. Für die Untersuchung der ortsabhängigen biochemischen Eigenschaften der Achillessehnen wurden diese Werte außerdem für die drei Unterregionen der Achillessehnen INS, MID und MTJ ausgewertet.

In der LWS-Studie wurden in den Bandscheiben von humanen ex-vivo LWS-Präparaten die ²³Na-Konzentrationen erfolgreich bestimmt. Die Präparate wurden anschließend histologisch aufbereitet und gemäß der Thompson-Skala in fünf Degradationsgrade unterteilt. Diese beiden Parameter korrelierten stark negativ zueinander. Es wurden außerdem ²³Na-Relaxationszeiten für eine Bandscheibe pro Präparat bestimmt, um die ²³Na-Konzentrationsbestimmung zu präzisieren.

6.1 Einordnung in den literarischen Kontext

Für die Ergebnisse der ²³Na-Relaxationszeiten aller in dieser Arbeit durchgeführten Studien ist festzuhalten, dass der Anteil der kurzen transversalen Relaxationszeit p_s von den auf Grund von quantenmechanischen Eigenschaften für einen einzelnen Pool von ²³Na-Ionen festgeschriebenen 60 % abwichen [47]. Humanes Gewebe lässt sich allerdings nur äußerst selten als einzelner Pool von ²³Na-Ionen beschreiben und entsprechend wurden insbesondere für Gelenkknorpel deutlich abweichende Werte von 60 % für p_s bereits veröffentlicht. Währenddessen fehlen zum jetzigen Zeitpunkt für Achillessehnen und Bandscheiben insgesamt hinsichtlich p_s publizierte Referenzdaten [47, 52, 70]. Hingegen lassen sich die verwendeten Agarose-Referenzphantome wesentlich besser durch einen einzelnen Pool von ²³Na-Ionen beschreiben, was sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit widergespiegelt hat, da der Wert für p_s für besagte Phantome wesentlich näher an 60 % lag.

6.1.1 Knorpelstudie

In der Literatur werden die ²³Na-Relaxationszeiten von Knorpel bei verschiedenen Feldstärken von MRT-Geräten beschrieben. Madelin et al. haben bei 7 T die ²³Na-Relaxationszeiten von verschiedenen Knieknorpelstrukturen von gesunden Probanden untersucht und bestimmten für den Patellaknorpel die ²³Na-Relaxationszeitparameter $T_1 = 17.7 \pm 2.6 \text{ ms}, T_{2s}^* = 0.5 \pm 0.1 \text{ ms}, T_{2l}^* = 11.4 \pm 1.8 \text{ ms} \text{ und } p_s = 39 \pm 4\%$ [52]. Die T_2^* -Parameter von Madelin et al. sind trotz der abweichenden MRT-Feldstärke vergleichbar zu den in dieser Arbeit bei 3T gemessenen Werten. Dahingegen sind die T₁-Relaxationszeiten bei Madelin et al. im Vergleich zu den in dieser Arbeit bestimmten leicht höher. Dies könnte durch die Verlängerung der T₁-Zeit mit steigender Feldstärke des MRT-Gerätes begründet sein [83]. Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass Unterschiede in der Bestimmungsmethodik ihren Teil dazu beigetragen haben könnten. Beispielsweise haben Madelin et al. zur Bestimmung der T₁-Relaxationszeiten ein TR-Intervall zwischen 30 ms und 250 ms verwendet [52], wohingegen im Rahmen dieser Arbeit TR in einem kürzeren Bereich von 8 ms bis 70 ms variiert wurde. Dieses kürzere TR-Intervall wurde aber bewusst gewählt, um insbesondere den Bereich der verhältnismäßig kurzen T₁-Zeit von Knorpel adäquat abzutasten und den Unterschied zur Synovialflüssigkeit besser darstellen zu können.

Eine Studie von Feldman et al. ist von besonderem Interesse, da im Rahmen dieser im Knie über den Knorpel hinaus auch die selten bestimmten ²³Na-Relaxationszeiten der Synovialflüssigkeit gemessen wurden [23]. Die Studie wurde an einem 4,7 T MRT-Gerät an Hand von Knien von gesunden Probanden durchgeführt und die ²³Na-Relaxationsparameter betrugen für den Patellaknorpel $T_1 = 21 \pm 1 \text{ ms}$, $T_{2s}^* = 0.8 \pm 0.2$, $T_{2s}^* = 19.7 \pm 0.5$ sowie $p_s = 65 \pm 12\%$ und für die Synovialflüssigkeit wurde $T_1 = 48 \pm 3 \text{ ms}$ bestimmt [23]. Damit sind die dortigen ²³Na-Relaxationzeiten generell länger als die in dieser Arbeit gemessenen. Allerdings beschrieben Feldman et al. Probleme bei der klaren Trennung von Knorpel- und Synovialflüssigkeitsvoxeln, da sie in ihren Auswertungen separate ROIs für Knorpel und Synovialflüssigkeit definierten, wodurch sich allerdings Probleme über Partialvolumeneffekte ergaben. Dies könnte besonders für ihre Werte von T_1 und T_{21}^* eine Erhöhung im Vergleich zu den in dieser Arbeit bestimmten ²³Na-Relaxationszeiten verursacht haben. Für T₁ von sowohl Knorpel als auch Synovialflüssigkeit gilt außerdem erneut, dass diese mit steigender Magnetfeldstärke steigen [83], wodurch auch hier ein Teil der Verlängerung der Zeiten für die Studie von Feldman et al. im Vergleich zu den in dieser Arbeit bei 3 T bestimmten Werten begründet sein könnte.

Insko et al. haben in einer ex-vivo Studie das Verhalten der ²³Na-Relaxationszeiten bei kontrollierter Abnahme des PG-Gehalts in Patellaknorpelpräparaten von Rindern untersucht [26]. Für den kontrollierten Abbau der PGs auf knapp über 50 % des ursprünglichen Gehalts wurde dabei das Enzym Trypsin verwendet. Mit abnehmendem PG-Gehalt wurde eine Erhöhung der ²³Na-Relaxationszeiten T₁ und T^{*}₂₁ festgestellt, wohingegen ²³Na-T^{*}₂₅ mit dem geringeren PG-Gehalt abnahm [26]. Dies deckt sich mit den Trends der ²³Na-Relaxationszeiten in humanem in-vivo Patellaknorpel, die im Rahmen dieser Arbeit in den beiden Patientenmessungen im Vergleich zu den Messungen der gesunden Probanden erkennbar waren. Die Vermutung ist naheliegend, dass die ²³Na-Relaxationszeiten als weiterer Parameter über die ²³Na-Konzentration hinaus zur Abschätzung der Knorpelgesundheit mit Hilfe von MRT in Frage kommen könnten. Allerdings sind in dieser Arbeit nicht genügend Patientenmessungen vorgenommen worden, um eine darüber hinaus statistisch belastbare Aussage zu treffen.

Die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse für ²³Na-Konzentrationen im Patellaknorpel der Probanden (T₁-Protokoll: 215,3 ± 44,1 mM; T₂-Protokoll: 200,1 ± 47,7 mM) und Patienten (T₁-Protokoll: 135,2 ± 28,9 mM; T₂-Protokoll: 157,8 ± 30,2 mM) befinden sich in einem mit der Literatur vergleichbaren Bereich. Madelin et al. verglichen in einer Studie bei 7 T die ²³Na-Konzentrationswerte von Knieknorpel mit und ohne Anwendung eines Inversionspulses zur Unterdrückung des Synovialflüssigkeitssignals [25]. Sie haben dabei ohne Flüssigkeitsunterdrückung Werte im Bereich von 180 mM – 210 mM für gesunde Probanden und 170 mM – 190 mM für Patienten mit Osteoarthritis gemessen, während sie mit Anwendung von Flüssigkeitsunterdrückung die Bereiche mit Werten von 220 mM – 270 mM für gesunde Probanden und 170 mM – 200 mM für Patienten mit Osteoarthritis besser trennen konnten [25]. Der aus dieser Arbeit resultierende Wertebereich für gesunde Probanden ist vergleichbar mit der Studie von Madelin et al., allerdings ist der Trend der besseren Unterscheidbarkeit der ²³Na-Konzentrationen mit der Anwendung des Inversionspulses in den Werten dieser Arbeit nicht ablesbar. Die Werte von Probanden und Patienten sind sowohl mit den Messungen des T₁-Protokolls als auch mit den Messungen des T^{*}₂-Protokolls bereits verhältnismäßig gut trennbar. Dies ist allerdings auf Grund der äußerst geringen Anzahl von Patientenmessungen in dieser Arbeit keine statistisch belastbare Aussage.

Chang et al. haben in einer Studie bei 7 T ebenfalls die ²³Na-Konzentrationswerte zwischen gesundem Knieknorpel und Knieknorpel nach verschiedenen chirurgischen Reparaturen verglichen [22]. Dabei wurden ebenfalls Messungen mit Flüssigkeitsunterdrückung per Inversionspuls (gesunder Knorpel: 249,8 ± 44,6 mM; chirurgisch veränderter Knorpel: 108,9 ± 29,8 mM) mit Messungen ohne Inversionspuls (gesunder Knorpel: 172,2 ± 30,3 mM; chirurgisch veränderter Knorpel: 177,8 ± 54,1 mM) gegenübergestellt [22]. Auch hier sind die Werte des gesunden Knorpels im Bereich der in dieser Arbeit bestimmten Werte. Die Applikation der Flüssigkeitsunterdrückung verbesserte die Unterscheidbarkeit zwischen gesundem und krankhaft verändertem Knorpel.

6.1.2 Sehnenstudie

Bisher wurden nach bestem Wissen und Gewissen keine ²³Na-Relaxationszeitwerte für die Achillessehne oder eine andere Sehne veröffentlicht, wodurch sich der Vergleich mit Literaturwerten schwierig gestaltet. Es ist allerdings zu beobachten, dass die in dieser Arbeit bestimmten ²³Na-Relaxationszeiten der gesamten Achillessehne der Probanden ($T_1 = 20, 4 \pm 2, 4 \text{ ms}, T_{2s}^* = 1, 4 \pm 0, 4 \text{ ms}$ und $T_{2l}^* = 13, 9 \pm 0, 8 \text{ ms}$) ähnlich bis leicht höher als die des Patellaknorpels der Probanden ($T_{1,car} = 14, 5 \pm 0, 7 \text{ ms},$ $T_{2s}^* = 0, 4 \pm 0, 1 \text{ ms}$ und $T_{2l}^* = 12, 6 \pm 0, 7 \text{ ms}$) sind. Dies könnte im zueinander ähnlichen Kollagengehalt begründet sein, welcher für die Achillessehne etwa 70 % des Trockengewichts mit mehrheitlich Kollagen Typ I und für Gelenkknorpel etwa 60 % des Trockengewichts mit mehrheitlich Kollagen Typ II beträgt [30,60].

Für die ¹H-Bildgebung wird in der Regel argumentiert, dass ein höherer Kollagengehalt und eine geordnetere Kollagenmatrix zu einer Verkürzung der ¹H- Relaxationszeiten führen sollte [84]. Würde diese Argumentationsweise auf die ²³Na-Relaxationszeiten übertragen werden, müssten die ²³Na-Relaxationszeiten der Achillessehne eigentlich kürzer als die von Gelenkknorpel sein. Allerdings können auch andere Faktoren das unterschiedliche ²³Na-Relaxationsverhalten zwischen der Achillessehne und dem Gelenkknorpel verursachen, wie z.B. die unterschiedlichen Anteile von Kollagentypen, Synovialflüssigkeit in der Nähe des Gelenkknorpels sowie die unterschiedliche PG-Zusammensetzung und der unterschiedliche PG-Gehalt beider Gewebe.

Die Abnahme des ²³Na-SNRs mit steigendem Abstand der ROI zum Achillessehnenansatz wurde ebenfalls von Juras et al. in zwei unterschiedlichen Studien durchgeführt bei einer Feldstärke von 7 T beschrieben [27, 34]. In humanen ex-vivo Präparaten wurde für das mittlere ²³Na-SNR und seinen Interquartilbereich (engl. *interquartile range*) (IQR) der gesamten Achillessehne ein Wert von 9,6 (IQR: 8,0 – 14,1) berichtet [27]. Diese Werte befinden sich im Bereich der Standardabweichung des in dieser Arbeit gemessenen ²³Na-SNRs für die Achillessehne. Für die Achillessehnen von gesunden Probanden in-vivo haben Juras et al. hingegen ein ²³Na-SNR von 4,9 ± 2,1 festgestellt und dies sind wiederum deutlich geringere Werte als die in dieser Arbeit für die Achillessehnen der gesunden Probanden gemessenen [34].

Dies veranschaulicht die Problematik der eingeschränkten Vergleichbarkeit von absoluten SNR-Werten zwischen verschiedenen Studien, da das SNR von vielen Faktoren wie TE, TR, aber auch der MRT-Hardware abhängt. Dies führt dazu, dass auch unterschiedliche Studien derselben Arbeitsgruppe nicht zwingend absolut vergleichbare Ergebnisse liefern. Der Trend in gesunden Probanden zu geringeren ²³Na-SNR-Werten mit steigendem Abstand der ROI zum Achillessehnenansatz ist jedoch sowohl in den Werten dieser Arbeit als auch in der Studie von Juras et al. wiederzuerkennen und diese Art von relativem Vergleich zwischen Unterstrukturen der Achillessehne sollte auch für das ²³Na-SNR anwendbar sein [34].

Bisher wurden nach bestem Wissen und Gewissen weder für die Achillessehne noch für eine andere Sehne oder ein Band ²³Na-Konzentrationen mit dem MRT gemessen, weswegen auch hier ein Vergleich zum Gelenkknorpel angestellt wird. Gelenkknorpel hat mit 5% einen ca. vierfach höheren GAG-Gehalt pro Gewicht verglichen mit den 1,2% der Achillessehne [21,27]. Demgegenüber steht, dass im Rahmen dieser Arbeit für den gesunden Patellaknorpel ungefähr eine 2,5-fach höhere ²³Na-Konzentration im Bereich von 200 mM – 215 mM gemessen wurde und für die gesamte gesunde Achillessehne eine ²³Na-Konzentration von 82 mM bestimmt wurde. Dieses Verhältnis scheint unter dem Gesichtspunkt plausibel, dass die ²³Na-Konzentrationsbestimmung auch noch von anderen Faktoren als GAG-Gehalt beeinflusst werden kann, dazu gehören

unterschiedliche ²³Na-Relaxationszeiten der Gewebe und unterschiedliche Kollagenzusammensetzungen.

Die bestimmten ¹H-T₂^{*}-Zeiten sind vergleichbar mit anderen Studien aus der Fachliteratur. In einer Studie von Chen et al. wurden die ¹H-Relaxationszeiten von gesunden Probanden auf 1,33 ± 0,11 ms am Achillessehnenansatz und 0,88 ± 0,02 ms für den Rest der Achillessehne bestimmt, während für Patienten mit auf Grund von Psoriasisarthritis entzündlich veränderten Achillessehnen für den Achillessehnenansatz 2,66 ± 0,61 ms und für den Rest der Achillessehne 2,22 ± 0,58 ms gemessen wurden [85]. Die Verlängerung der ¹H-T₂^{*}-Zeiten für die krankhaft veränderten Sehnen deckt sich demnach mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Allerdings haben Chen et al. insgesamt kürzere ¹H-Relaxationszeiten als in dieser Arbeit festgestellt. Dies könnte durch die von dieser Arbeit abweichend verwendeten TEs verursacht sein, da Chen et al. die TE-Werte 0,03 ms, 0,6 ms, 4,4 ms und 8,8 ms benutzt haben [85]. Dabei sind besonders die beiden vorderen, kurz aufeinanderfolgenden und unter 1 ms befindlichen TEs von Bedeutung, da diese im Fitting zu kürzeren ¹H-T₂^{*}-Zeiten führen könnten. Eine Studie von Filho et al. verwendete zehn verschiedene TEs in einem größeren Intervall (0,1 ms, 0,2 ms, 0,3 ms, 0,5 ms, 0,75 ms, 1 ms, 2 ms, 4 ms, 8 ms, 15 ms) zur Bestimmung der ¹H-T₂^{*}-Zeiten von Achillessehnen in humanen Kadaverpräparaten und erhielten mit 2,18 ± 0,30 ms für die gesamte Achillessehne Ergebnisse für die ¹H-T₂^{*}-Zeiten, die näher an den in dieser Arbeit für gesunde Probanden präsentierten sind [86].

Die signifikanten Unterschiede zwischen den Unterabschnitten der Achillessehne INS, MID und MTJ hinsichtlich des ²³Na-SNRs und der ²³Na-Konzentration sind vermutlich in den unterschiedlichen biochemischen Zusammensetzungen der Unterabschnitte begründet. Die Achillessehne in der Nähe des Knochenansatzes weist einen höheren GAG-Gehalt als andere Abschnitte der Sehne auf und hat einen höheren Anteil von Kollagen Typ II [28]. An diesem Punkt der Achillessehne wirken nicht nur Zugkräfte, sondern es kann auch ein erheblicher Anteil von kompressiver Last auftreten. Dadurch weist die Achillessehne in der Nähe des Knochenansatzes eine faserknorpel-ähnliche Struktur auf, welche in ihrer biochemischen Zusammensetzung der von Gelenkknorpel ähnelt [28, 29]. Dementsprechend wurden in dieser Arbeit signifikant erhöhte ²³Na-SNR- und ²³Na-Konzentrationswerte in der am Achillessehnenansatz befindlichen INS-ROI gemessen. Die ¹H-T₂*-Zeiten waren für die INS-ROI auch im Vergleich zu den anderen Unterabschnitten leicht verringert. Die Ursache könnten die unterschiedlichen Kollagenzusammensetzungen der Unterabschnitte sein, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Die morphologischen ¹H-Bilder der Tendinopathiepatientin zeigten Anzeichen einer Tendinopathie im Bereich der MID-ROI in Form von einer Verdickung der Achillessehne und Flüssigkeit zwischen der Achillessehne und der Haut. Die gemessenen ²³Na-SNR- und ²³Na-Konzentrationswerte waren für die Patientin auch nur in der MID-ROI deutlich erhöht im Vergleich zu den gesunden Probanden. Dies ist eine Abweichung von den Ergebnissen der Studie von Juras et al., da dort für Patienten mit Achillessehnentendinopathie erhöhte ²³Na-SNR-Werte für die gesamte Achillessehne im Vergleich zu den dortigen gesunden Probanden beobachtbar waren und dies wurde als durch Tendinopathie ausgelöste Änderung im GAG-Gehalt in der gesamten Achillessehne interpretiert [34]. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf eine lokalere Änderung des GAG-Gehalts bei Tendinopathie hin, jedoch ist die Messung der einen Patientin nicht repräsentativ. Diese These müsste in einer weiteren Studie an einer weitaus höheren Anzahl an Patienten getestet werden, bevor sie statistisch bestätigt wäre.

6.1.3 LWS-Studie

Publikationen mit Referenzwerten zu den ²³Na-Relaxationszeiten von Bandscheiben sind sehr selten. Zwei Studien von Wang et al. erwähnen die Messung der ²³Na-Relaxationszeiten von ex-vivo Bandscheibenpräparaten von Rindern zur genaueren Bestimmung der ²³Na-Konzentrationen und bestimmten für ²³Na-T₁ 22 ms und monoexponentiell für ²³Na-T₂ 16 ms mit einem 3 T MRT-Gerät [39,87]. Zur Messung dieser Relaxationszeiten wurde angegeben, dass T₁ über fortschreitende Sättigungexperimente und T₂^{*} über die Variation von TE bestimmt wurde. Das dort gemessene ²³Na-T₁ ist etwa um einen Faktor 2 höher als das in dieser Arbeit bestimmte und das dortige ²³Na-T₂^{*} ist ebenfalls ca. doppelt so hoch wie das im Rahmen dieser Arbeit gemessene ²³Na-T₂^{*}. Genauere Angaben zu den Messparametern wurden von Wang et al. nicht angegeben und es wurde insbesondere nicht darauf eingegangen, warum ²³Na-T₂^{*} über einen monoexponentiellen Fittingprozess bestimmt wurde.

Ein naheliegender Grund für das monoexponentielle Fitting der ²³Na-T₂^{*}-Zeit könnte sein, dass Wang et al. eine herkömmliche FLASH-Sequenz verwendet haben [39,87]. Herkömmliche kartesische FLASH-Sequenzen sind in der Regel weniger flexibel als radialbasierte Sequenzen wie die DA-3D-RAD, was die Kürze der Einstellmöglichkeit des TEs angeht [54]. Ein weiterer Hinweis auf das relativ lange TE von FLASH-Sequenzen ist, dass Wang et al. für ihre ²³Na-Konzentrationsmessungen ein für ²³Na-Bildgebung verhältnismäßig langes TE von 6 ms verwendet haben. Daraus resultiert, dass mit FLASH-Sequenzen der relevante TE-Bereich zur Bestimmung von ²³Na-T₂* nicht adäquat messbar ist, weswegen von Wang et al. vermutlich monoexponentiell 23 Na-T^{*}₂ bestimmt wurde. Das bedeutet auch, dass ihre monoexponentiell gemessenen 23 Na-T^{*}₂-Werte überwiegend 23 Na-T^{*}₂ entsprechen müssten, da der Anteil von 23 Na-T^{*}_{2s} zu ihren verwendeten Messzeitpunkten größtenteils relaxiert sein müsste.

Ein Grund für die Abweichung von den dort bestimmten ²³Na-Relaxationszeiten im Vergleich zu dieser Arbeit könnte der Umstand sein, dass Wang et al. in ihren Studien Rinderbandscheiben untersuchten, während im Rahmen dieser Arbeit humane Bandscheiben gemessen wurden und sich diese in ihren Eigenschaften für die Fragestellung relevant unterscheiden könnten [88]. Ein weiterer Grund könnten Temperaturunterschiede in den Bandscheiben zum Messzeitpunkt sein. Wang et al. machen keine Angaben zur Temperatur der Rinderbandscheiben zum Messzeitpunkt, während im Rahmen dieser Arbeit die humanen Bandscheibenpräparate bei Raumtemperatur gemessen wurden. ¹H-T₁ und ¹H-T₂ verkürzen sich mit der Verringerung der Temperatur und angenommen, Wang et al. haben ihre Präparate bei der Körpertemperatur von 37 °C gemessen, könnte dies zum Teil ihre höheren Resultate der ²³Na-Relaxationszeiten erklären [89,90].

Çavuşoğlu et al. haben in einer in-vivo Studie ²³Na-Konzentrationen in Bandscheiben von fünf gesunden Probanden mit einem 3 T MRT-Gerät gemessen und bestimmten eine mittlere ²³Na-Konzentration zwischen 254,6 ± 54 mM und 290,1 ± 39 mM [41]. Diese Werte sind in guter Übereinstimmung mit den ²³Na-Konzentrationsergebnissen der weniger beschädigten (Thompson Grad 1 – 2) Bandscheiben dieser Arbeit. Die gemessenen Bandscheiben mit höherem Beschädigungsgrad (Thompson Grad 3 – 5) weichen entsprechend von dem Konzentrationsbereich von Çavuşoğlu et al. nach unten hin ab. Dies könnte ein weiterer Anhaltspunkt für das Sinken der ²³Na-Konzentration mit steigendem Degradationsgrad der Bandscheibe sein, da Çavuşoğlu et al. nur gesunde Probanden gemessen haben.

Wang et al. haben in ihrer ex-vivo Studie die ²³Na-Konzentration in Rinderbandscheiben mit dem zugehörigen histologisch bestimmten PG-Gehalt korreliert und fanden dabei eine signifikant positive Korrelation mit $p \le 0,05$ und einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,71 [39]. Dies deutet auf die Tauglichkeit der ²³Na-Konzentrationsbestimmung zur Abschätzung des Gesundheitszustandes der Bandscheibe hin, da die Abnahme von PG und GAG, welches als Seitenkette von PG mit diesem in starkem Zusammenhang steht, bei steigendem Degradationsgrad der humanen Bandscheiben in der Literatur ebenfalls nachgewiesen werden konnte [91–93].

Die in dieser Arbeit erhaltene negative Korrelation von mit dem MRT bestimmten ²³Na-Konzentrationen und nach Thompson bestimmten Degradationsgraden der Band-

scheiben ist nach bestem Wissen und Gewissen noch nicht für humane Bandscheiben gezeigt worden. Diese Beziehung der Parameter zueinander war auf Grund der Kombination der oben beschriebenen Fachpublikationen erwartbar. Die Ergebnisse dieser Arbeit validieren die vorgenommene Methodik der ²³Na-Konzentrationsbestimmung und stellen einen direkten Zusammenhang zwischen einer genormten histologischen Bewertungsskala und der biochemisch sensitiven ²³Na-Bildgebung her. Dies festigt die per MRT bestimmte ²³Na-Konzentration als geeigneten Parameter zur Abschätzung des Gesundheitszustandes von humanen Bandscheiben.

6.2 Limitationen

Im Hinblick auf die in dieser Arbeit durchgeführten Studien müssen verschiedene Limitationen berücksichtigt werden. Die akquirierten ²³Na-Bilder hatten insgesamt eine verhältnismäßig geringe Auflösung und entsprechend große Voxelvolumina besonders im Vergleich zur klinischen ¹H-basierten Routinediagnostik. Dies führte zu Partialvolumeneffekten, wodurch umliegendes Gewebe die Messung der ²³Na-Parameter beeinflussen könnte [17, 94]. Daher wurde eine Partialvolumenkorrektur angewandt. Diese kann allerdings nicht perfekt sein und ging insbesondere von der Annahme aus, dass umliegendes Gewebe, welches nicht absichtlich in der ROI eingeschlossen war, ²³Na-signalarm ist [70].

Für die Knorpelstudie stand genau diese Problemstellung im Vordergrund. Im T₁-Protokoll wurden sowohl Knorpel- als auch Synovialflüssigkeitssignal in einem 2-Komponentenfit berücksichtigt. Andere ²³Na-signalintensive Gewebe wie Haut oder Muskel sind im Fall des Patellaknorpels räumlich weit genug entfernt, um auch bei der großen Voxelgröße von 3,0 mm × 3,0 mm × 3,0 mm keine relevante Rolle zu spielen. Im T₂^{*}-Protokoll wird die Synovialflüssigkeit über einen geeigneten Inversionspuls unterdrückt und im T₂^{*}-Fitting nicht mehr berücksichtigt. Die Unterdrückung über den Inversionspuls kann auch durch Faktoren wie Variation der T₁-Relaxationszeit der Synovialflüssigkeit und Magnetfeldinhomogenitäten abgeschwächt sein [24,75].

In der Sehnenstudie wurde diese Problematik dadurch reduziert, dass eine für die ²³Na-Bildgebung kleine Voxelgröße von 2,0 mm × 2,0 mm × 2,0 mm gewählt wurde. Sehr nah an der dort untersuchten Achillessehne befindet sich die Haut, welcher in der Literatur gemessen mit der MRT bei 7 T ein ²³Na-Konzentrationsbereich von 30 mM – 60 mM zugeschrieben wurde [95]. Auch das ²³Na-Relaxationszeitverhalten der Haut unterschied sich mit $T_1 = 27 \pm 2$ ms, $T_{2s}^* = 0.5 \pm 0.3$ ms, $T_{2l}^* = 7.6 \pm 0.5$ ms und $p_s = 14$ % vom Relaxationszeitverhalten in der Achillessehne [95]. Über die geringe Voxelgröße

in der ²³Na-Bildgebung wurde das ²³Na-Signal von Achillessehne und Haut möglichst gut räumlich getrennt.

Die Wirbelsäulenstudie ist auf Grund der Verarbeitung der Präparate weniger von Partialvolumeneffekten beeinflusst. Ein Großteil des Muskelgewebes und die Haut wurden in der Präparation entfernt und konnten so kaum Einfluss auf die Messung der ²³Na-Parameter der Bandscheiben nehmen. Darüber hinaus sind die Bandscheiben über alle Raumrichtungen wesentlich größer als die verwendete Voxelgröße von 2,0 mm × 2,0 mm × 2,0 mm, wodurch der Partialvolumeneffekt an den Rändern der Bandscheiben weniger ins Gewicht fällt.

Für die Relaxationszeitkorrektur in der ²³Na-Konzentrationsbestimmung von allen Studien wurden ²³Na-Relaxationszeiten verwendet, welche im jeweils gesunden oder im Fall der LWS-Präparate möglichst wenig degradiertem Gewebe bestimmt wurden. In der Literatur wurde allerdings festgehalten, dass sich für Gelenkknorpel die ²³Na-Relaxationszeiten mit dem PG- und GAG-Gehalt und damit auch mit dem Degradationsgrad ändern [26]. Für die Achillessehne und die Bandscheibe fehlen in der Literatur dazu zwar Referenzdaten, allerdings könnte ein ähnlicher Zusammenhang auch für diese Gewebetypen vermutet werden. Deswegen könnte es in zukünftigen Studien sinnvoll sein, auch die ²³Na-Relaxationszeiten der degenerierten Gewebe zu bestimmen, um die ²³Na-Konzentrationsbestimmung über die damit verbesserte Relaxationszeitkorrektur potentiell genauer zu gestalten.

Allerdings sind im Vergleich zur herkömmlichen ¹H-Bildgebung bereits teilweise deutlich verlängerte Untersuchungszeiten für die Protokolle zur ²³Na-Bildakquise in den einzelnen Studien verwendet worden. Die Bestimmung aller ²³Na-Relaxationsparameter innerhalb eines Messprotokolls unter 60 Minuten ist in keiner der in dieser Arbeit beschriebenen Studien erreicht und stellt eine Limitation für die Anwendung der ²³Na-Bildgebung in der Klinik dar.

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Studiendesigns dieser Arbeit wäre eine genauere Altersanpassung zwischen den gemessenen gesunden Probandengruppen und den Patienten. Für Gelenkknorpel ist in der Literatur festgehalten, dass die PG-Zusammensetzung und -Menge im Gelenkknorpel mit steigendem Alter abnimmt [96–98]. Auch Sehnen unterliegen altersbedingten Veränderungen in ihrer Kollagenund PG-Zusammensetzung und -Menge [30, 99]. Für die Bandscheiben ist ebenfalls festgestellt worden, dass sich die Kollagen- GAG- und PG-Menge mit steigendem Alter verringert [100,101]. Im Fall der Bandscheibenmessungen waren die Körperspender mit durchschnittlich 86 ± 8 Jahren zum Todeszeitpunkt relativ adäquat altersangepasst. In der Knorpelstudie war eine der Patientinnen relativ gut altersangepasst auf die jeweilige gesunde Probandengruppe (T_2^* -Protokoll: Patientin 30 Jahre alt vs. gesunde Probanden 23 ± 2 Jahre alt), während die andere Patientin ein zur relevanten Probandengruppe deutlich abweichendes Alter aufwies (T_1 -Protokoll: Patientin 66 Jahre alt vs. gesunde Probanden 23 ± 3 Jahre alt). Auch in der Sehnenstudie wich das Alter der Tendinopathiepatientin deutlich von dem durchschnittlichen Alter der gesunden Probandengruppe ab (Patientin 55 Jahre alt vs. gesunde Probanden 25 ± 1 Jahre alt).

In der Knorpel- und der Sehnenstudie war die Anzahl der gemessenen Patienten insgesamt sehr gering und jeweils deutlich geringer als die Anzahl der gemessenen gesunden Probanden (Knorpelstudie: 20 Probanden vs. 2 Patienten, Sehnenstudie: 10 Probanden vs. 1 Patient). Im Falle dieser beiden Studien zeigen die Patientenmessungen eher die generelle Durchführbarkeit der Protokolle bei Patienten auf, können von den Werteergebnissen her allerdings nur als grober Orientierungspunkt dienen. Um auf Grund von Patientendaten statistisch belastbare Aussagen zu treffen, müssten Folgestudien angestellt werden, in denen auf den hier gemessenen Daten mit einer deutlich höheren Patientenzahl aufgebaut werden könnte. Für die LWS-Studie waren hingegen die gesünderen Bandscheiben (Thompson Grad 1 - 2) in der Unterzahl (n = 7) im Vergleich zu den degenerierteren Bandscheiben (Thompson Grad 4 - 5, n = 18). Hier könnte eine höhere Anzahl von gesünderen Bandscheiben zu einer über die Thompson-Bewertung gleichmäßiger verteilte Datenmenge hilfreich sein. Allerdings wird die in den Präparaten dieser Arbeit aufgetretene höhere Anzahl an degenerierten Bandscheiben unter anderem auch am durchschnittlich hohen Alter der Körperspender zum Todeszeitpunkt liegen. Deshalb könnte dies auch als Limitation der Verwendung von ex-vivo Präparaten angesehen werden.

Eine weitere Limitation, die durch die Verwendung der ex-vivo Präparate in der LWS-Studie entstanden sein könnte, ist die Einflussnahme des Frier- und Auftauprozesses zur Lagerung und Verarbeitung der Präparate. Als Beispiel sind Studien anzuführen, die den Einfluss von Frier- und Auftauzyklen auf die biomechanischen Eigenschaften von ex-vivo Bandscheibenpräparaten von Schweinen untersucht haben und zu dem Schluss kamen, dass sich diese durch Einfrieren und Auftauen relevant verändern konnten [102, 103]. Dies ist demnach prinzipiell für humane Bandscheibenpräparate nicht auszuschließen. Einfrier- und Auftauprozesse sind in der Verarbeitung der Präparate allerdings sehr schwer zu vermeiden und primär notwendig, um das Einsetzen von Verwesungsprozessen zu verzögern.

Die Temperatur der LWS-Präparate zum Messzeitpunkt ist als eine weitere Limitation zu nennen. Diese wich mit der Raumtemperatur von ca. 20 °C von der normalen invivo Körpertemperatur von 37 °C wesentlich ab. Dies könnte besonders die gemessenen ²³Na-Relaxationszeiten der Bandscheiben beeinflussen und schränkt so die Vergleichbarkeit mit potentiellen in-vivo Ergebnissen ein [89,90]. Zur besseren Vergleichbarkeit von ex-vivo Messungen könnten die Präparate auf 37 °C erwärmt gemessen werden, allerdings müssten die Präparate über den gesamten Messzeitraum auf dieser Temperatur gehalten werden. Da im MRT-Gerät die Verwendung von Metall für eine solche Apparatur allerdings stark eingeschränkt ist, würde dies seine eigenen verkomplizierenden Umstände verursachen. Darüber hinaus würde durch die höhere Temperatur des Präparates auch die Problematik des Verwesungsprozesses während der Messung weiter in den Vordergrund rücken.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden Messprotokolle und Auswertemethodiken zur Untersuchung des humanen muskuloskelettalen Systems mittels ²³Na-MRT erarbeitet. Diese wurden in drei Studien zur Untersuchung von verschiedenen Gewebetypen angewendet und es wurden erfolgreich ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen der Gewebe quantifiziert. Im Fokus standen dabei der Patellaknorpel, die Achillessehne und die Bandscheiben der Lendenwirbelsäule.

Zur Untersuchung von Gelenkknorpel wurde der gesunde patellare Knorpel von Probanden und der beschädigte Patellaknorpel von Patienten gemessen. Zur Einschätzung des Gesundheitsstatus des Knorpels wurden ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen bestimmt. Die ²³Na-Relaxationszeiten von Patellaknorpel wurden erstmals unter Zuhilfenahme von Techniken zur Verringerung des Einflusses von Synovialflüssigkeitssignal gemessen. Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigte sich in den Patienten ein Trend zu verringerten ²³Na-Konzentrationen sowie verkürzter ²³Na-T_{2s}-Zeit und verlängerter ²³Na-T₁- und ²³Na-T₂-Zeiten.

Die Achillessehne von gesunden Probanden und einer Patientin mit Achillessehnentendinopathie wurde unter Einsatz der ²³Na-MRT untersucht. Es wurden erstmals ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen der Achillessehne mit dem MRT bestimmt und zu Vergleichszwecken mit anderen Studien wurden außerdem ²³Na-SNR und ¹H-T₂^{*} gemessen. Für die Werte der gesunden Probandengruppe ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Ergebnissen verschiedener Unterabschnitte der Achillessehnen, die auf bekannte regionale biochemische Unterschiede der Achillessehne hindeuten könnten. Im Vergleich zur gesunden Probandengruppe zeigte die Patientin im von der Tendinopathie betroffenen Unterabschnitt der Achillessehne einen Trend zu einer erhöhten ²³Na-Konzentration, einem erhöhten ²³Na-SNR und einer erhöhten ¹H-T₂^{*}-Zeit.

Im Rahmen der Studie von Bandscheiben wurden ex-vivo LWS-Präparate herangezogen und mit der ²³Na-Bildgebung untersucht. Es wurden ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen bestimmt und nach den MRT-Messungen wurden die Bandscheiben histologisch nach Thompson in verschiedene Degradationsgrade eingeteilt. Es ergab sich eine stark negative Korrelation zwischen den berechneten ²³Na-Konzentrationen und den Bewertungen nach Thompson, welche auf biochemische Veränderungen mit der fortschreitenden Degradation der Bandscheiben hindeuten könnten.

Zusammenfassend wurden erstmals Techniken zur Verringerung des Einflusses von Synovialflüssigkeit auf die Bestimmung von ²³Na-Relaxationszeiten von Gelenkknorpel eingesetzt, es wurden erstmals überhaupt ²³Na-Relaxationszeiten und -Konzentrationen von Achillessehnen mit der MRT bestimmt und im Kontext der Bandscheiben der LWS wurden erstmals die ²³Na-Konzentrationen von ex-vivo Bandscheiben mit der histologischen Bewertung nach Thompson in Zusammenhang gebracht.

Für statistisch belastbare Aussagen hinsichtlich von Unterscheidungen zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe müssen besonders für den Patellaknorpel und die Achillessehne weitere Studien mit deutlich mehr Patientenmessungen durchgeführt werden. Diese Dissertation verdeutlicht die Machbarkeit der ²³Na-Bildgebung und im Speziellen auch der ²³Na-Konzentrationsbestimmung im humanen muskuloskelettalen System zum Zwecke der biosensitiven Untersuchung an einem klinischen MRT-Gerät mit einer Feldstärke von 3 T.

Anhang

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht:

[1]: Benedikt Kamp, Miriam Frenken, Jan M. Henke, Daniel B. Abrar, Armin M. Nagel, Lena V. Gast, Georg Oeltzschner, Lena M. Wilms, Sven Nebelung, Gerald Antoch, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Quantification of Sodium Relaxation Times and Concentrations as Surrogates of Proteoglycan Content of Patellar CARTILAGE at 3T MRI. *Diagnostics*, 11(12):2301, dec 2021.

Impakt-Faktor (2021): 3,992

Persönlicher Beitrag: Studiendesign, Datenakquise, Datenauswertung, Dateninterpretation, Manuskripterstellung

[2]: Benedikt Kamp, Miriam Frenken, Lena Klein-Schmeink, Armin M. Nagel, Lena M. Wilms, Karl Ludger Radke, Styliani Tsiami, Philipp Sewerin, Xenofon Baraliakos, Gerald Antoch, Daniel B. Abrar, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Evaluation of Sodium Relaxation Times and Concentrations in the Achilles Tendon Using MRI. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18):10890, sep 2022.

Impakt-Faktor (2021): 6,208

Persönlicher Beitrag: Studiendesign, Datenakquise, Datenauswertung, Dateninterpretation, Manuskripterstellung Im Rahmen der Promotion wurde neben den bereits aufgeführten wissenschaftlichen Publikationen an weiteren Projekten mitgewirkt, die zu folgenden Koautorenschaften führten:

Miriam Frenken, Sven Nebelung, Christoph Schleich, Anja Müller-Lutz, Karl Ludger Radke, Benedikt Kamp, Matthias Boschheidgen, Lena Wollschläger, Bernd Bittersohl, Gerald Antoch, Markus R. Konieczny, and Daniel B. Abrar. Non-Specific Low Back Pain and Lumbar Radiculopathy: Comparison of Morphologic and Compositional MRI as Assessed by gagCEST Imaging at 3T. *Diagnostics*, 11(3):402, feb 2021.

Impakt-Faktor (2021): 3,992

Persönlicher Beitrag: Dateninterpretation, Manuskripterstellung

Karl Ludger Radke, Daniel B. Abrar, Miriam Frenken, Lena M. Wilms, Benedikt Kamp, Matthias Boschheidgen, Patrick Liebig, Alexandra Ljimani, Timm J. Filler, Gerald Antoch, Sven Nebelung, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Chemical Exchange Saturation Transfer for Lactate-Weighted Imaging at 3 T MRI: Comprehensive In Silico, In Vitro, In Situ, and In Vivo Evaluations. *Tomography*, 8:1277-1292, may 2022.

Impakt-Faktor (2021): 3,000

Persönlicher Beitrag: Datenakquise, Manuskripterstellung

Karl Ludger Radke, Lena Marie Wilms, Miriam Frenken, Julia Stabinska, Marek Knet, Benedikt Kamp, Thomas A. Thiel, Timm J. Filler, Sven Nebelung, Gerald Antoch, Daniel B. Abrar, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Lorentzian-Corrected Apparent Exchange-Dependent Relaxation (LAREX) Ω -Plot Analysis–An Adaptation for qCEST in a Multi-Pool System: Comprehensive In Silico, In Situ, and In Vivo Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13):6920, jun 2022.

Impakt-Faktor (2021): 6,208

Persönlicher Beitrag: Datenakquise, Manuskripterstellung
Lena M. Wilms, Karl Ludger Radke, David Latz, Thomas A. Thiel, Miriam Frenken, Benedikt Kamp, Timm J. Filler, Armin M. Nagel, Anja Müller-Lutz, Daniel B. Abrar, and Sven Nebelung. UTE-T2* versus conventional T2* mapping to assess posterior cruciate ligament ultrastructure and integrity–an in-situ study. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 12(8):4190-4201, aug 2022.

Impakt-Faktor (2021): 4,630

Persönlicher Beitrag: Datenakquise, Manuskripterstellung

Literaturverzeichnis

- [1] Benedikt Kamp, Miriam Frenken, Jan M. Henke, Daniel B. Abrar, Armin M. Nagel, Lena V. Gast, Georg Oeltzschner, Lena M. Wilms, Sven Nebelung, Gerald Antoch, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Quantification of Sodium Relaxation Times and Concentrations as Surrogates of Proteoglycan Content of Patellar CARTILAGE at 3T MRI. *Diagnostics*, 11(12):2301, dec 2021.
- [2] Benedikt Kamp, Miriam Frenken, Lena Klein-Schmeink, Armin M. Nagel, Lena M. Wilms, Karl Ludger Radke, Styliani Tsiami, Philipp Sewerin, Xenofon Baraliakos, Gerald Antoch, Daniel B. Abrar, Hans-Jörg Wittsack, and Anja Müller-Lutz. Evaluation of Sodium Relaxation Times and Concentrations in the Achilles Tendon Using MRI. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18):10890, sep 2022.
- [3] Tayyabah Yousaf, George Dervenoulas, and Marios Politis. Advances in MRI Methodology. In *International Review of Neurobiology*, volume 141, pages 31–76. Elsevier Inc., 1 edition, 2018.
- [4] Lisa Mittendorff, Adrienne Young, and Jenny Sim. A narrative review of current and emerging MRI safety issues: What every MRI technologist (radiographer) needs to know. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 69(2):250–260, jun 2022.
- [5] Daniel Paech and Heinz-Peter Schlemmer. Clinical MR Biomarkers. In *Recent Results in Cancer Research*, volume 216, pages 719–745. 2020.
- [6] Olgica Zaric, Vladimir Juras, Pavol Szomolanyi, Markus Schreiner, Marcus Raudner, Chiara Giraudo, and Siegfried Trattnig. Frontiers of Sodium MRI Revisited: From Cartilage to Brain Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 54(1):58– 75, jul 2021.
- [7] S. Trattnig, M. Raudner, M. Schreiner, F. Roemer, and K. Bohndorf. Biochemische Knorpeldiagnostik – Update 2019. *Der Radiologe*, 59(8):742–749, aug 2019.
- [8] Min Wang, Adrian Tsang, Vivian Tam, Danny Chan, Peng Cao, and Ed X Wu. Multiparametric MR Investigation of Proteoglycan Diffusivity, T 2 Relaxation, and

Concentration in an Ex Vivo Model of Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 51(5):1390–1400, may 2020.

- [9] Arijitt Borthakur, Eric Mellon, Sampreet Niyogi, Walter Witschey, J. Bruce Kneeland, and Ravinder Reddy. Sodium and T1p MRI for molecular and diagnostic imaging of articular cartilage. *NMR in Biomedicine*, 19(7):781–821, nov 2006.
- [10] Guillaume Madelin, Jae-Seung Lee, Ravinder R. Regatte, and Alexej Jerschow. Sodium MRI: Methods and applications. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 79:14–47, may 2014.
- [11] Cheryl B Knudson and Warren Knudson. Cartilage proteoglycans. *Seminars in Cell Developmental Biology*, 12(2):69–78, apr 2001.
- [12] Shota Tamagawa, Daisuke Sakai, Hidetoshi Nojiri, Masato Sato, Muneaki Ishijima, and Masahiko Watanabe. Imaging Evaluation of Intervertebral Disc Degeneration and Painful Discs—Advances and Challenges in Quantitative MRI. *Diagnostics*, 12(3):707, mar 2022.
- [13] Frank G. Zöllner, Simon Konstandin, Jonathan Lommen, Johannes Budjan, Stefan O. Schoenberg, Lothar R. Schad, and Stefan Haneder. Quantitative sodium MRI of kidney. *NMR in Biomedicine*, 29(2):197–205, feb 2016.
- [14] Rolf Pohmann, Oliver Speck, and Klaus Scheffler. Signal-to-noise ratio and MR tissue parameters in human brain imaging at 3, 7, and 9.4 tesla using current receive coil arrays. *Magnetic Resonance in Medicine*, 75(2):801–809, feb 2016.
- [15] Guillaume Madelin, Ding Xia, Ryan Brown, James Babb, Gregory Chang, Svetlana Krasnokutsky, and Ravinder R. Regatte. Longitudinal study of sodium MRI of articular cartilage in patients with knee osteoarthritis: initial experience with 16month follow-up. *European Radiology*, 28(1):133–142, jan 2018.
- [16] Štefan Zbýň, Markus Schreiner, Vladimir Juras, Vladimir Mlynarik, Pavol Szomolanyi, Didier Laurent, Celeste Scotti, Harry Haber, Xeni Deligianni, Oliver Bieri, Miika T. Nieminen, and Siegfried Trattnig. Assessment of Low-Grade Focal Cartilage Lesions in the Knee With Sodium MRI at 7 T. *Investigative Radiology*, Publish Ah(7):430–437, jan 2020.
- [17] Sang Young Kim, Junghyun Song, Jong Hyun Yoon, Kyoung Nam Kim, Jun Young Chung, and Young Noh. Voxel-wise partial volume correction method for accurate

estimation of tissue sodium concentration in 23Na-MRI at 7 T. *NMR in Biomedicine*, 34(2):1–14, 2021.

- [18] Johanna Lott, Tanja Platt, Sebastian C. Niesporek, Daniel Paech, Nicolas G. R. Behl, Thoralf Niendorf, Peter Bachert, Mark E. Ladd, and Armin M. Nagel. Corrections of myocardial tissue sodium concentration measurements in human cardiac 23Na MRI at 7 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 82(1):159–173, 2019.
- [19] Jae-Seung Lee, Ding Xia, Guillaume Madelin, and Ravinder R. Regatte. Sodium inversion recovery MRI on the knee joint at 7 T with an optimal control pulse. *Journal of Magnetic Resonance*, 262:33–41, jan 2016.
- [20] Giacomo Aringhieri, Virna Zampa, and Michela Tosetti. Musculoskeletal MRI at 7 T: do we need more or is it more than enough? *European Radiology Experimental*, 4(1):48, dec 2020.
- [21] Martha L. Gray, Deborah Burstein, Young-Jo Kim, and Alice Maroudas. Magnetic resonance imaging of cartilage glycosaminoglycan: Basic principles, imaging technique, and clinical applications. *Journal of Orthopaedic Research*, 26(3):281–291, mar 2008.
- [22] Gregory Chang, Guillaume Madelin, Orrin H. Sherman, Eric J. Strauss, Ding Xia, Michael P. Recht, Alexej Jerschow, and Ravinder R. Regatte. Improved assessment of cartilage repair tissue using fluid-suppressed 23Na inversion recovery MRI at 7 Tesla: preliminary results. *European Radiology*, 22(6):1341–1349, jun 2012.
- [23] Rebecca E. Feldman, Robert Stobbe, Alexander Watts, and Christian Beaulieu. Sodium imaging of the human knee using soft inversion recovery fluid attenuation. *Journal of Magnetic Resonance*, 234:197–206, 2013.
- [24] Carla R. Scanzello and Steven R. Goldring. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 51(2):249–257, aug 2012.
- [25] Guillaume Madelin, James Babb, Ding Xia, Gregory Chang, Svetlana Krasnokutsky, Steven B. Abramson, Alexej Jerschow, and Ravinder R. Regatte. Articular Cartilage: Evaluation with Fluid-suppressed 7.0-T Sodium MR Imaging in Subjects with and Subjects without Osteoarthritis. *Radiology*, 268(2):481–491, aug 2013.

- [26] Erik K. Insko, Jonathan H. Kaufman, John S. Leigh, and Ravinder Reddy. Sodium NMR evaluation of articular cartilage degradation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 41(1):30–34, jan 1999.
- [27] Vladimir Juras, Sebastian Apprich, Christina Pressl, Stefan Zbyn, Pavol Szomolanyi, Stephan Domayer, Jochen G. Hofstaetter, and Siegfried Trattnig. Histological correlation of 7T multi-parametric MRI performed in ex-vivo Achilles tendon. *European Journal of Radiology*, 82(5):740–744, may 2013.
- [28] Andrew D. Waggett, James R. Ralphs, Alvin P.L. Kwan, David Woodnutt, and Michael Benjamin. Characterization of collagens and proteoglycans at the insertion of the human achilles tendon. *Matrix Biology*, 16(8):457–470, mar 1998.
- [29] Kathryn G. Vogel and Thomas J. Koob. Structural Specialization in Tendons under Compression. pages 267–293. 1989.
- [30] Katherine M. Dederer and Joshua N. Tennant. Anatomical and Functional Considerations in Achilles Tendon Lesions. *Foot and Ankle Clinics*, 24(3):371–385, sep 2019.
- [31] Marieke de Mos, Benno van El, Jeroen DeGroot, Holger Jahr, Hans T. M. van Schie, Ewoud R. van Arkel, Hans Tol, Rien Heijboer, Gerjo J. V. M. van Osch, and Jan A. N. Verhaar. Achilles Tendinosis. *The American Journal of Sports Medicine*, 35(9):1549–1556, sep 2007.
- [32] John Parkinson, Tom Samiric, Mirna Z. Ilic, Jill Cook, Julian A. Feller, and Christopher J. Handley. Change in proteoglycan metabolism is a characteristic of human patellar tendinopathy. *Arthritis and Rheumatism*, 62(10):3028–3035, 2010.
- [33] Samiric Tom, John Parkinson, Mirna Z. Ilic, Jill Cook, Julian A. Feller, and Christopher J. Handley. Changes in the composition of the extracellular matrix in patellar tendinopathy. *Matrix Biology*, 28(4):230–236, may 2009.
- [34] Vladimir Juras, Štefan Zbýň, Christina Pressl, Stephan E.R. Domayer, Jochen G. Hofstaetter, Marius E. Mayerhoefer, Reinhard Windhager, and Siegfried Trattnig. Sodium MR imaging of Achilles tendinopathy at 7 T: Preliminary results. *Radiology*, 262(1):199–205, 2012.
- [35] Aimin Wu, Lyn March, Xuanqi Zheng, Jinfeng Huang, Xiangyang Wang, Jie Zhao, Fiona M. Blyth, Emma Smith, Rachelle Buchbinder, and Damian Hoy. Global low

back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of Translational Medicine*, 8(6):299–299, mar 2020.

- [36] Francis Fatoye, Tadesse Gebrye, and Isaac Odeyemi. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatology International*, 39(4):619–626, apr 2019.
- [37] Damian Hoy, Lyn March, Peter Brooks, Anthony Woolf, Fiona Blyth, Theo Vos, and Rachelle Buchbinder. Measuring the global burden of low back pain. *Best Practice Research Clinical Rheumatology*, 24(2):155–165, apr 2010.
- [38] Chun Chen, Minghua Huang, Zhihua Han, Lixin Shao, Yan Xie, Jianhong Wu, Yan Zhang, Hongkui Xin, Aijun Ren, Yong Guo, Deli Wang, Qing He, and Dike Ruan. Quantitative T2 Magnetic Resonance Imaging Compared to Morphological Grading of the Early Cervical Intervertebral Disc Degeneration: An Evaluation Approach in Asymptomatic Young Adults. *PLoS ONE*, 9(2):e87856, feb 2014.
- [39] Chenyang Wang, Erin McArdle, Matthew Fenty, Walter Witschey, Mark Elliott, Matthew Sochor, Ravinder Reddy, and Arijitt Borthakur. Validation of Sodium Magnetic Resonance Imaging of Intervertebral Disc. *Spine*, 35(5):505–510, mar 2010.
- [40] Chan Hong Moon, Lloydine Jacobs, Jung-Hwan Kim, Gwendolyn Sowa, Nam Vo, James Kang, and Kyongtae Ty Bae. Quantitative proton T2 and sodium MR imaging to asses intervertebral disc degeneration in a rabbit model. *Spine*, 37(18):E1113–E1119, aug 2012.
- [41] Mustafa Çavuşoğlu, Shila Pazahr, Alexander P. Ciritsis, and Cristina Rossi. Quantitative 23 Na-MRI of the intervertebral disk at 3 T. NMR in Biomedicine, 35(8):1–11, aug 2022.
- [42] Iris-Melanie Noebauer-Huhmann, Vladimir Juras, Christian W. A. Pfirrmann, Pavol Szomolanyi, Stefan Zbyn, Alina Messner, Johannes Wimmer, Michael Weber, Klaus M Friedrich, David Stelzeneder, and Siegfried Trattnig. Sodium MR Imaging of the Lumbar Intervertebral Disk at 7 T: Correlation with T2 Mapping and Modified Pfirrmann Score at 3 T—Preliminary Results. *Radiology*, 265(2):555–564, nov 2012.

- [43] Erik K. Insko, David B. Clayton, and Mark A. Elliott. In Vivo Sodium MR Imaging of the Intervertebral Disk at 4 T. *Academic Radiology*, 9(7):800–804, jul 2002.
- [44] Olaf Dössel. *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2016.
- [45] MA Brown and RC Semelka. *MRI: Basic Principles and Applications*. John Wiley Sons, Inc., third edition, 2003.
- [46] Charles P. Slichter. Principles of Magnetic Resonance, volume 1 of Springer Series in Solid-State Sciences. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1990.
- [47] Deborah Burstein and Charles S. Springer. Sodium MRI revisited. *Magnetic Resonance in Medicine*, 82(2):521–524, aug 2019.
- [48] Matt A. Bernstein, Kevin F. King, and Xiaohong Joe Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier, 2004.
- [49] Alan V. Oppenheim, Ronald W. Schafer, and John R. Buck. Discrete-Time Signal Processing. Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, second edition, 1999.
- [50] Dominik Weishaupt, Victor D. Köchli, and Borut Marincek. *Wie funktioniert MRI?* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2014.
- [51] E. Mark Haacke, Robert W. Brown, Michael R. Thompson, and Ramesh Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley Sons Ltd, Chichester, UK, 1999.
- [52] Guillaume Madelin, Alexej Jerschow, and Ravinder R. Regatte. Sodium relaxation times in the knee joint in vivo at 7T. NMR in Biomedicine, 25(4):530–537, apr 2012.
- [53] Simon Konstandin and Armin M. Nagel. Measurement techniques for magnetic resonance imaging of fast relaxing nuclei. *Magnetic Resonance Materials in Physics*, *Biology and Medicine*, 27(1):5–19, feb 2014.
- [54] Sandro Romanzetti, Christian C. Mirkes, Daniel P. Fiege, Avdo Celik, Jörg Felder, and N. Jon Shah. Mapping tissue sodium concentration in the human brain: A comparison of MR sequences at 9.4 Tesla. *NeuroImage*, 96:44–53, aug 2014.
- [55] N. Jon Shah, Wieland A. Worthoff, and Karl-Josef Langen. Imaging of sodium in the brain: a brief review. NMR in Biomedicine, 29(2):162–174, feb 2016.

- [56] Jan-Ray Liao, John M. Pauly, Thomas J. Brosnan, and Norbert J. Pelc. Reduction of motion artifacts in cine MRI using variable-density spiral trajectories. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(4):569–575, apr 1997.
- [57] Armin M. Nagel, Frederik B. Laun, Marc André Weber, Christian Matthies, Wolfhard Semmler, and Lothar R. Schad. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(6):1565–1573, 2009.
- [58] Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Gunther Wennemuth, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, and Hans-Gerhard Zilch. Duale Reihe Anatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2017.
- [59] Alice J. Sophia Fox, Asheesh Bedi, and Scott A. Rodeo. The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6):461–468, 2009.
- [60] J. Dudhia. Aggrecan, aging and assembly in articular cartilage. Cellular and Molecular Life Sciences, 62(19-20):2241–2256, oct 2005.
- [61] Andreas Lahm, Eike Mrosek, Heiko Spank, Christoph Erggelet, Richard Kasch, Jan Esser, and Harry Merk. Changes in content and synthesis of collagen types and proteoglycans in osteoarthritis of the knee joint and comparison of quantitative analysis with Photoshop-based image analysis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 130(4):557–564, apr 2010.
- [62] Beata Olesiak and Agnieszka Przedborska. Evaluation of the Effect of Excess Synovial Fluid on Knee Joint Pain in Patients with Osteoarthritis. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja, 24(5):325–333, oct 2022.
- [63] Gillian A. Hawker. Osteoarthritis is a serious disease. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(5):3–6, 2019.
- [64] Andrea Aparecida de Aro, Benedicto de Campos Vidal, and Edson Rosa Pimentel. Biochemical and anisotropical properties of tendons. *Micron*, 43(2-3):205–214, feb 2012.
- [65] Umile Giuseppe Longo, Mario Ronga, and Nicola Maffulli. Achilles Tendinopathy. Sports Medicine and Arthroscopy Review, 17(2):112–126, jun 2009.

- [66] Nicola Maffulli, Umile Giuseppe Longo, Anish Kadakia, and Filippo Spiezia. Achilles tendinopathy. *Foot and Ankle Surgery*, 26(3):240–249, apr 2020.
- [67] Pokhraj Suthar. MRI Evaluation of Lumbar Disc Degenerative Disease. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH, 9(4):TC04–TC09, 2015.
- [68] J. P. Thompson, R. H. Pearce, M. T. Schechter, M. E. Adams, I. K. Y. Tsang, and P. B. Bishop. Preliminary Evaluation of a Scheme for Grading the Gross Morphology of the Human Intervertebral Disc. *Spine*, 15(5):411–415, may 1990.
- [69] Tobias Wilferth, Lena V. Gast, Robert W. Stobbe, Christian Beaulieu, Bernhard Hensel, Michael Uder, and Armin M. Nagel. 23Na MRI of human skeletal muscle using long inversion recovery pulses. *Magnetic Resonance Imaging*, 63(May):280– 290, 2019.
- [70] Anja Müller-Lutz, Benedikt Kamp, Armin M. Nagel, Alexandra Ljimani, Daniel Abrar, Christoph Schleich, Lena Wollschläger, Sven Nebelung, and Hans-Jörg Wittsack. Sodium MRI of human articular cartilage of the wrist: a feasibility study on a clinical 3T MRI scanner. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 34(2):241–248, apr 2021.
- [71] Arijitt Borthakur, Erik M. Shapiro, Sarma V.S. Akella, Alexander Gougoutas, J. Bruce Kneeland, and Ravinder Reddy. Quantifying sodium in the human wrist in vivo by using MR imaging. *Radiology*, 224(2):598–602, 2002.
- [72] Neal K. Bangerter, Joshua D. Kaggie, Meredith D. Taylor, and J. Rock Hadley. Sodium MRI radiofrequency coils for body imaging. *NMR in Biomedicine*, 29(2):107– 118, feb 2016.
- [73] Nimrod Maril, Yael Rosen, Glenn H. Reynolds, Alex Ivanishev, Long Ngo, and Robert E. Lenkinski. Sodium MRI of the human kidney at 3 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(6):1229–1234, dec 2006.
- [74] Sebastian Lachner, Laurent Ruck, Sebastian C. Niesporek, Matthias Utzschneider, Johanna Lott, Bernhard Hensel, Arnd Dörfler, Michael Uder, and Armin M. Nagel. Comparison of optimized intensity correction methods for 23Na MRI of the human brain using a 32-channel phased array coil at 7 Tesla. *Zeitschrift fur Medizinische Physik*, 49(0):1–12, 2019.

- [75] Guillaume Madelin, Jae-Seung Lee, Souheil Inati, Alexej Jerschow, and Ravinder R. Regatte. Sodium inversion recovery MRI of the knee joint in vivo at 7T. *Journal of Magnetic Resonance*, 207(1):42–52, nov 2010.
- [76] Mark A. Griswold, Peter M. Jakob, Robin M. Heidemann, Mathias Nittka, Vladimir Jellus, Jianmin Wang, Berthold Kiefer, and Axel Haase. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6):1202–1210, jun 2002.
- [77] Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, 31(3):1116–1128, jul 2006.
- [78] Hans-Jörg Wittsack, Rotem S. Lanzman, Christian Mathys, Hendrik Janssen, Ulrich Mödder, and Dirk Blondin. Statistical evaluation of diffusion-weighted imaging of the human kidney. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(2):616–622, aug 2010.
- [79] Brian B. Avants, Nicholas J. Tustison, Gang Song, Philip A. Cook, Arno Klein, and James C. Gee. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 54(3):2033–2044, feb 2011.
- [80] E.M. Shapiro, A. Borthakur, J.H. Kaufman, J.S. Leigh, and R. Reddy. Water distribution patterns inside bovine articular cartilage as visualized by1H magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9(6):533–538, aug 2001.
- [81] Richard A. Armstrong. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 34(5):502–508, sep 2014.
- [82] Jacob Cohen. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge, may 2013.
- [83] Armin M. Nagel, Reiner Umathum, Manuela B. Rösler, Mark E. Ladd, Ilya Litvak, Peter L. Gor'kov, William W. Brey, and Victor D. Schepkin. 39 K and 23 Na relaxation times and MRI of rat head at 21.1 T. NMR in Biomedicine, 29(6):759–766, jun 2016.
- [84] J.H. Weinreb, Chirag Sheth, John Apostolakos, M.-B. McCarthy, Benjamin Barden, M.P. Cote, and A.D. Mazzocca. Tendon structure, disease, and imaging. *Muscle Ligaments and Tendons Journal*, 04(01):66, jan 2019.

- [85] Bimin Chen, Yinghua Zhao, Xin Cheng, Yajun Ma, Eric Y. Chang, Arthur Kavanaugh, Sirun Liu, and Jiang Du. Three-dimensional ultrashort echo time cones (3D UTE-Cones) magnetic resonance imaging of entheses and tendons. *Magnetic Resonance Imaging*, 49(July 2017):4–9, 2018.
- [86] Guinel H. Filho, Jiang Du, Byung C. Pak, Sheronda Statum, Richard Znamorowski, Parviz Haghighi, Graeme Bydder, and Christine B. Chung. Quantitative Characterization of the Achilles Tendon in Cadaveric Specimens: T1 and T2 * Measurements Using Ultrashort-TE MRI at 3 T. *American Journal of Roentgenology*, 192(3):W117–W124, mar 2009.
- [87] Chenyang Wang, Walter Witschey, Mark A. Elliott, Arijitt Borthakur, and Ravinder Reddy. Measurement of intervertebral disc pressure with T1p MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(6):1721–1727, dec 2010.
- [88] Lauren A. Monaco, Stephanie J. DeWitte-Orr, and Diane E. Gregory. A comparison between porcine, ovine, and bovine intervertebral disc anatomy and single lamella annulus fibrosus tensile properties. *Journal of Morphology*, 277(2):244–251, feb 2016.
- [89] Ben K. Statton, Joely Smith, Mary E. Finnegan, Gregor Koerzdoerfer, Rebecca A. Quest, and Matthew Grech-Sollars. Temperature dependence, accuracy, and repeatability of T 1 and T 2 relaxation times for the ISMRM/NIST system phantom measured using MR fingerprinting. *Magnetic Resonance in Medicine*, 87(3):1446– 1460, mar 2022.
- [90] Paul A. Bottomley, Thomas H. Foster, Raymond E. Argersinger, and Leah M. Pfeifer. A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: Dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. *Medical Physics*, 11(4):425–448, jul 1984.
- [91] Gillian Lyons, S.M. Eisenstein, and M.B.E. Sweet. Biochemical changes in intervertebral disc degeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 673(C):443–453, jan 1981.
- [92] Jill P.G. Urban and C. Peter Winlove. Pathophysiology of the intervertebral disc and the challenges for MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 25(2):419–432, feb 2007.
- [93] John Antoniou, Thomas Steffen, Fred Nelson, Neil Winterbottom, Anthony P. Hollander, Robin A. Poole, Max Aebi, and Mauro Alini. The human lumbar

intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *Journal of Clinical Investigation*, 98(4):996–1003, aug 1996.

- [94] Sebastian C. Niesporek, Stefan H. Hoffmann, Moritz C. Berger, Nadia Benkhedah, Aaron Kujawa, Peter Bachert, and Armin M. Nagel. Partial volume correction for in vivo 23 Na-MRI data of the human brain. *NeuroImage*, 112:353–363, may 2015.
- [95] Peter Linz, Davide Santoro, Wolfgang Renz, Jan Rieger, Anjuli Ruehle, Jan Ruff, Michael Deimling, Natalia Rakova, Dominik N. Muller, Friedrich C. Luft, Jens Titze, and Thoralf Niendorf. Skin sodium measured with 23 Na MRI at 7.0 T. NMR in Biomedicine, 28(1):54–62, oct 2014.
- [96] J. Martel-Pelletier and J. P. Pelletier. Neutral metalloproteases and age related changes in human articular cartilage. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 46(5):363– 369, may 1987.
- [97] G. E. Kempson. Relationship between the tensile properties of articular cartilage from the human knee and age. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 41(5):508–511, oct 1982.
- [98] S. Inerot, D Heinegård, L. Audell, and S. E. Olsson. Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis. *Biochemical Journal*, 169(1):143–156, jan 1978.
- [99] Yoon J.H. and Halper J. Tendon proteoglycans: Biochemistry and function. *Journal* of Musculoskeletal Neuronal Interactions, 5(1):22–34, 2005.
- [100] Kern Singh, Koichi Masuda, Eugene J-M. A. Thonar, Howard S. An, and Gabriella Cs-Szabo. Age-Related Changes in the Extracellular Matrix of Nucleus Pulposus and Anulus Fibrosus of Human Intervertebral Disc. *Spine*, 34(1):10–16, jan 2009.
- [101] Anja Müller-Lutz, Christoph Schleich, Gael Pentang, Benjamin Schmitt, Rotem S. Lanzman, Felix Matuschke, Hans-Jörg Wittsack, and Falk Miese. Age-dependency of glycosaminoglycan content in lumbar discs: A 3t gagcEST study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(6):1517–1523, dec 2015.
- [102] M. Azarnoosh, M. Stoffel, V. Quack, M. Betsch, B. Rath, M. Tingart, and B. Markert. A comparative study of mechanical properties of fresh and frozen-thawed porcine intervertebral discs in a bioreactor environment. *Journal of the Mechanical Behavior* of Biomedical Materials, 69:169–177, may 2017.

[103] SKL Lam, SCW Chan, VYL Leung, WW Lu, KMC Cheung, and KDK Luk. The role of cryopreservation in the biomechanical properties of the intervertebral disc. *European Cells and Materials*, 22:393–402, dec 2011.