

Charakterisierung des Knochens und seiner Mikrostruktur mit hochauflösender 3D-MRT



Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jakob Kreutner

aus Schweinfurt

Würzburg 2017

Eingereicht am: 27.10.2017

bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter M. Jakob

2. Gutachter: Prof. Dr. Randolph Hanke

der Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Ansgar Denner

1. Prüfer: Prof. Dr. Peter M. Jakob

2. Prüfer: Prof. Dr. Randolph Hanke

3. Prüfer: Prof. Dr. Haye Hinrichsen

im Promotionkolloquium

Tag des Promotionskolloquiums: 27.07.2018

Doktorurkunde ausgehändigt am:

*„So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,
man muss sie für fertig erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen
das Mögliche getan hat.“*

J. W. v. Goethe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	5
2.1	MR-Bildaufflösung	5
2.2	3D-Bildgebung	6
2.3	Spin-Echo-Sequenz	7
2.3.1	Turbo-Spin-Echo	9
2.3.2	FLASE-Sequenz	11
2.4	Einfaltungsartefakte	13
2.5	Computertomographie	15
2.6	Physiologische Grundlagen des Knochens	21
2.6.1	Aufbau und Funktionsweise des Knochens	21
2.6.2	Erkrankungen des Knochens und Therapieansätze	23
2.6.3	Bildgebung von Knochen	24
2.7	Bildanalyse	26
2.7.1	Schwellwerte	26
2.7.2	Morphologische Bildverarbeitung	27
2.7.3	Distanztransformation	30
2.7.4	Berechnung der lokalen Dicke	31
3	Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf	35
3.1	Motivation	35
3.2	Material & Methoden	36
3.2.1	Nekrosemodell	36
3.2.2	MR-Bildgebung	36
3.2.3	μ CT-Bildgebung	38
3.2.4	Datenauswertung	39
3.3	Ergebnisse	43
3.3.1	MR-Bildgebung	43

3.3.2	μ CT-Bildgebung	43
3.3.3	Korrelation zwischen MR- und CT-Daten	50
3.4	Diskussion	55
4	Sequenzvergleich für die hochaufgelöste Knochendarstellung	61
4.1	Motivation und Herausforderung	61
4.2	Theorie	62
4.3	Material & Methoden	67
4.4	Ergebnisse	70
4.5	Diskussion	77
5	Hochaufgelöste 3D-Darstellung des Unterkiefers	79
5.1	Motivation	79
5.2	Material & Methoden	81
5.2.1	MR-Bildgebung	81
5.2.2	Datenauswertung	83
5.3	Ergebnisse	85
5.4	Diskussion	90
6	Quantitative Charakterisierung von Polymer-Scaffolds mit μMR- und μCT-Aufnahmen	93
6.1	Motivation	93
6.2	Material & Methoden	94
6.3	Ergebnisse	99
6.4	Diskussion	110
6.5	Zusammenfassung	114
7	Zusammenfassung	117
	Literaturverzeichnis	123
	Eigene Publikationen	137

1 Einleitung

Die Kernspintomographie (auch Magnetresonanztomographie, „MRT“) als nichtinvasive Bildgebungsmethode hat sich seit ihrer ersten Beschreibung durch Lauterbur im Jahr 1973 [1] rasch im klinischen Alltag als wichtiges Diagnosewerkzeug durchgesetzt. Allein in Deutschland wurden im Jahr 2000 laut OECD etwa 3,15 Millionen MRT-Untersuchungen an Patienten durchgeführt und bis ins Jahr 2012 hat sich diese Zahl mit fast 7,50 Millionen Untersuchungen bereits mehr als verdoppelt [2]. Neben dem Verzicht auf ionisierende Strahlung, wie sie z. B. bei CT-Bildgebung vorkommt, bietet vor allem der variable Weichteilkontrast ein breites Spektrum an diagnostischen Möglichkeiten. Diese Variabilität ist eine Konsequenz der MR-Parameter M_0 , T_1 , und T_2 bzw. T_2^* , die sich je nach Gewebe und Zusammensetzung unterscheiden.

Neben den verschiedenen Gewichtungen besteht auch die Möglichkeit, sowohl direkt MR-Parameter als auch indirekt physiologische Größen (z. B. Fluss über die Phaseninformation der Spins [3, 4]) zu quantifizieren. Der quantitative Ansatz bietet dabei eine bessere und unabhängige Vergleichbarkeit verschiedener Aufnahmen im Vergleich zu gewichteten Aufnahmen, die nur relative Werte anzeigen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Bestrebung zur automatisierten Befundung der Aufnahmen ein wichtiger Aspekt [5]. Darüber hinaus bieten absolute Zahlen besonders innerhalb von Vergleichsstudien eine zuverlässigere und differenziertere Analyse.

Neben der Diagnostik zu Beginn einer Erkrankung kann die MR-Bildgebung auch zum Therapiemonitoring verwendet werden, um den Verlauf der Heilung zu überwachen. Aus Therapiesicht haben in den letzten Jahren besonders Ansätze aus der regenerativen Medizin und dem Tissue Engineering hohes Potential bei der Heilung verschiedener Krankheiten gezeigt, insbesondere die Therapie von größeren Knochendefekten [6]. Ein Beispiel hierfür ist die Knochennekrose, welche hauptsächlich Menschen mittleren Alters betrifft und sich häufig im Hüftkopf (Femurkopf) manifestiert [7]. Die Krankheit verläuft meist unauffällig, bis im späten Stadium Schmerzen auftreten und den Patienten vielfach nur noch durch die Implantation

1 Einleitung

einer Hüftendoprothese geholfen werden kann [8]. Wegen der begrenzten Haltbarkeit der Implantate steht den Patienten im Laufe ihres Lebens ein mehrfacher Wechsel der Prothesen bevor. Etwa 20% der unter 50-jährigen Patienten benötigten bereits innerhalb von 10 Jahren nach Einsetzen des Implantats einen weiteren Eingriff [9]. Neben den direkten Kosten sind auch mit jedem weiteren Eingriff Risiken für den Patienten verbunden und eine anschließende Regenerationsphase, was insgesamt auch zu einer weiteren Belastung der Gesundheitssysteme führt.

Durch individualisierte und maßgeschneiderte Therapieformen bietet die regenerative Medizin vielversprechende Lösungsansätze, um das Fortschreiten der Krankheit zu stoppen und eine vollständige Genesung zu erreichen. Die Ansätze basieren meist auf der Verwendung von Stammzellen, die teilweise in Kombination mit bioresorbierbaren Materialien (sogenannten *Scaffolds*) dem Patienten eingesetzt werden und lokal den Heilungsprozess in Gang setzen [10]. Für die Wirksamkeit dieser neuartigen Therapieformen ist zunächst ein Nachweis im Rahmen einer präklinischen Studie erforderlich. Hierbei sind nichtinvasive Bildgebungsmethoden von großer Bedeutung, um mit einer überschaubaren Menge an Studienobjekten eine belastbare Aussage über den Zeitverlauf und den Therapiefortschritt geben zu können.

Die Mikrostruktur des Knochens hat dabei wesentlichen Einfluss auf die Stabilität der Gelenke [11]. Daher ist es für eine Überwachung des Therapieerfolgs erforderlich, Aufnahmen mit einer Auflösung von weniger als 200 μm anzufertigen, um die Spongiosa darstellen zu können. Hierbei erfolgt aufgrund der kurzen T_2 -Relaxationszeit der kalzifizierten Knochenmatrix eine inverse Bildgebung über das umgebende Knochenmark. In der Vergangenheit konnte für eine spezielle optimierte Sequenz [12] die reproduzierbare Darstellung der Knochenmikrostruktur an den Extremitäten gezeigt werden und die Knochenqualität bestimmt werden [13].

Während im Bereich der Arme und Beine der Zugang mit den Empfangsspulen sehr einfach ist und durch den geringen Abstand zwischen Objekt und Spule ein hohes Signal empfangen werden kann, stellt sich die Situation am Hüftkopf deutlich anders dar. Zum einen kann er nicht von allen Seiten gleichmäßig mit Spulen abgedeckt werden. Zum anderen wird der Knochen von mehreren Zentimetern Gewebe aus Muskeln und Fett umgeben, das den Abstand zwischen Spule und relevanter anatomischer Struktur massiv erhöht, was wiederum die Signalausbeute deutlich verringert. Damit unter diesen Umständen dennoch eine akzeptable Bildqualität erreicht wird, sind weitere Optimierungen der Bildgebungssequenz erforderlich, die in Kapitel 4 beschrieben sind.

Dass auch aus niedriger aufgelösten Aufnahmen noch quantitative Informationen über die Knochenstruktur gezogen werden können, zeigt in Kapitel 3 eine Korrelation von *in vivo* MR-Daten mit *ex vivo* μ CT-Aufnahmen, die eine detaillierte Darstellung der Mikrostruktur im Hüftkopf ermöglichen.

Im Rahmen einer Therapie des Knochendefekts mittels Tissue Engineering, muss ein optimales Einwachsen und Abbau des Implantats gewährleistet sein. Grundlage für ein optimales Einwachsverhalten und Besiedelung des Konstrukts mit Zellen ist eine hohe Konnektivität der Freiräume (Poren) und die richtige Größe der Poren [14]. Bei neuartigen Materialien und Herstellungsprozessen muss daher die reproduzierbare Herstellung mit definierten Strukturparametern möglich sein. Wenn mittels MR-Bildgebung vergleichbare Parameter wie mit μ CT-Bildgebung für einen Scaffoldtyp bestimmt werden können (siehe Kapitel 6), dann kann auch in der späteren Anwendung am Patienten das Einwachsverhalten und der Umbauprozess des Scaffolds in körpereigenes Gewebe mit MR-Bildgebung überwacht werden.

Neben Blutgefäßen verlaufen z. B. im Unterkiefer Nervenstränge innerhalb des Knochens und sind von einer dünnen Wand der Spongiosa umgeben. Im Rahmen der OP-Planung ist die genaue Lage von Bedeutung, um keine Verletzung des Nervs zu riskieren. Auch hier lassen sich die hochauflösenden Bildgebungsmethoden zur Darstellung der Spongiosa anwenden, um ein präzises anatomisches Modell zu erhalten (siehe Kapitel 5).

2 Grundlagen

Über die Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) wurden bereits zahlreiche Bücher veröffentlicht, und viele Arbeiten enthalten eine kurze Zusammenfassung. Daher soll an dieser Stelle nicht noch mehr Papier für eine weitere Version über Kernspinresonanz, Schichtselektion *etc.* verschwendet werden. Stattdessen seien dem interessierten Leser einige der Standardwerke ans Herz gelegt [15, 16]. Darüber hinaus ist die Veröffentlichung von Lars G. Hanson [17] empfehlenswert, um die häufigen Missverständnisse beim Wechsel von quantenmechanischen und klassischen Betrachtungen zu vermeiden.

Allerdings sind im weiteren Verlauf dieser Arbeit einige Grundlagen von Bedeutung, weshalb diese hier zusammen mit anderen Begriffen etwas genauer beleuchtet und erklärt werden sollen.

2.1 MR-Bildauflösung

Die Ortsauflösung in der MRT wird durch eine Überlagerung des statischen Magnetfeldes B_0 mit einem konstanten Magnetfeldgradienten $G(\vec{x})$ erreicht. Dadurch besitzen die Spins die ortsabhängige Larmorfrequenz

$$\omega(\vec{x}) = \gamma(B_0 + G(\vec{x})) \quad (2.1)$$

wobei γ das gyromagnetische Verhältnis bezeichnet ($\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ für Protonen).

Durch eine zeitliche Abtastung des Signals können die verschiedenen Frequenzanteile mit einer Fouriertransformation bestimmt werden. In der heute standardmäßig verwendeten kartesischen Abtastung des k -Raums werden dafür zwei Gradienten mit orthogonaler Ausrichtung benötigt, um das Signal innerhalb einer Ebene räumlich zu kodieren.

Bei der Aufnahme des Echos wird das MR-Signal in konstanten Intervallen Δt

2 Grundlagen

(*Dwell Time*) aufgenommen. Dadurch ergibt sich bei N Datenpunkten eine Frequenzauflösung von

$$\Delta\omega_{\text{RO}} = 2\pi/(N \cdot \Delta t) \quad (2.2)$$

Durch den linearen Gradienten entspricht dies einer räumlichen Auflösung von

$$\Delta x = \frac{\Delta\omega_{\text{RO}}}{\gamma \cdot G_x} = \frac{2\pi}{\gamma \cdot G_x \cdot N_x \cdot \Delta t} \quad (2.3)$$

Daraus ergibt sich bei einer für Ganzkörperscannern typischen Gradientenstärke von 22 mT/m für eine Auflösung von 200 μm eine Bandbreite von etwa 187 Hz/px entsprechen. Die Verwendung einer niedrigeren Bandbreite und somit längerer Abtastzeiten für das Signal führt zu einer Signalzunahme, da gilt

$$S \propto \sqrt{T_{\text{ADC}}}. \quad (2.4)$$

Analog verhält es sich mit der Auflösung in Phasenkodierrichtung. Die Phasenkodierung erfolgt mit einem Gradienten, welcher zeitlich vor dem Auslesegradienten geschaltet wird und eine Dephasierung der Spins in einer orthogonalen Richtung zur Frequenzkodierung erzeugt. Die dabei erreichte Auflösung Δy in Phasenkodierrichtung ist abhängig vom maximalen Gradientenmoment (vgl. Gleichung 2.3):

$$\Delta y = \frac{2\pi}{\gamma \cdot G_y \cdot t}. \quad (2.5)$$

Das jeweilige Field-of-View (*FoV*) ergibt sich durch

$$FoV_x = N_x \cdot \Delta x = \frac{2\pi}{\gamma \cdot G_x \cdot \Delta t} \quad (2.6)$$

$$FoV_y = N_y \cdot \Delta y = \frac{2\pi \cdot N_y}{\gamma \cdot G_y \cdot t} = \frac{2\pi}{\Delta k_y} \quad (2.7)$$

2.2 3D-Bildgebung

Um von einer 2D-Messung auf eine 3D-Aufnahme zu kommen, ist ein zweiter Phasenkodiergradient in die dritte Raumrichtung notwendig. Anstelle einer dünnen Schicht von wenigen Millimetern wird ein dickerer Block (*Slab*) von typischerweise mehreren Zentimetern angeregt. In Schichtrichtung werden nun analog zur 2D-Phasenkodierung $N_{3\text{D}}$ Phasenkodierschritte benötigt, um das Volumen in ebenso

viele Schichten (auch Partitionen) aufzuteilen. Dadurch erhöht sich die gesamte Messzeit auf

$$T_{\text{acq}} = N_{\text{P}} \cdot N_{3\text{D}} \cdot T_{\text{R}} \quad (2.8)$$

Trotz der erhöhten Messzeit bietet die 3D-Bildgebung einige Vorteile gegenüber der herkömmlichen 2D-Multischichtbildung. Zum einen ist das SNR durch die zusätzlichen 3D-Phasenkodierschritte um einen Faktor $\sqrt{N_{3\text{D}}}$ höher als bei einer vergleichbaren 2D-Messung¹. Zusätzlich wird die Dicke Δz der einzelnen Partitionen bestimmt durch das maximale Gradientenmoment in Schichtrichtung durch

$$\Delta z = \frac{2\pi}{N_{3\text{D}} \Delta k_{3\text{D}}}, \quad (2.9)$$

wobei $\Delta k_{3\text{D}}$ das Inkrement jedes 3D-Phasenkodierschritts angibt. Somit ist die mögliche Schichtauflösung im Wesentlichen begrenzt durch das erreichbare SNR und Gradientenmoment.

Bei der 2D-Bildgebung ist die Schichtdicke jedoch begrenzt durch den Schichtselektionsgradienten und den verwendeten Puls. An Ganzkörperscannern sind daher bei einer Gradientenstärke von typischerweise 40 mT/m kaum Schichten mit einer Dicke von 1 mm oder weniger möglich, da dies besonders schmalbandige und damit lange Pulse benötigen würde. Zusätzlich kommt es durch die Imperfektion des Schichtprofils zu einer Verbreiterung der realen Schichtdicke und Überlappen der Information von benachbarten Schichten.

Insgesamt sind daher 3D-Messungen unersetzlich, wenn ein größeres zusammenhängendes Volumen untersucht werden soll.

2.3 Spin-Echo-Sequenz

Das Spin-Echo bildet die Grundlage für die im weiteren Verlauf der Arbeit relevanten MR-Pulssequenzen. Daher soll in diesem und den nächsten Kapiteln eine kurze Zusammenfassung gegeben und die jeweiligen Besonderheiten dargestellt werden.

Nachdem mit dem Anregungspuls α die Longitudinalmagnetisierung aus ihrer Ruhelage ausgelenkt wurde, beginnt die Dephasierung der transversalen Komponente. Ursache hierfür sind kleine räumliche, statische Variationen des B_0 -Feldes, die lokal kleine Abweichungen $\delta\omega$ von der Larmorfrequenz ω_0 bewirken. Dieser Effekt resultiert in einem exponentiellen Zerfall des detektierbaren Signals mit der

¹unter der Annahme, dass keine verschachtelte 2D-Multischichtmessung durchgeführt wird

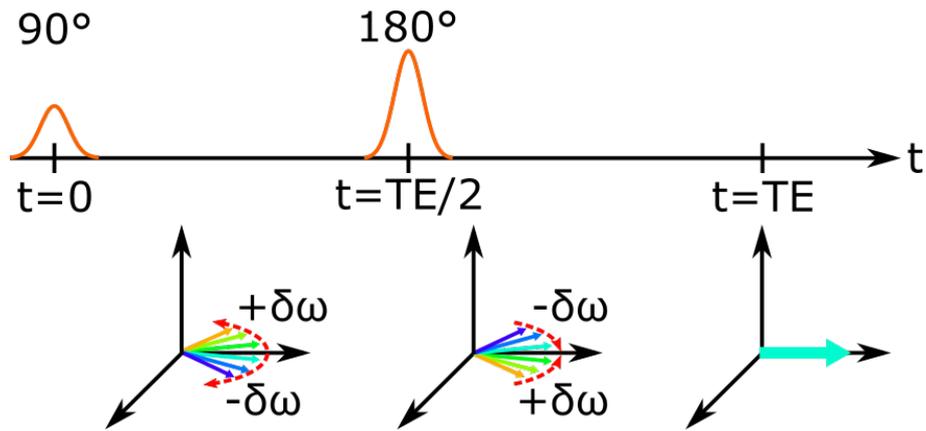


Abbildung 2.1: Die Phase der einzelnen Isochromaten (dargestellt durch die verschiedenen Farben) wird durch den Refokussierungspuls invertiert, sodass diese zum Zeitpunkt $t = T_E$ in Phase sind und ein Spin-Echo detektiert werden kann.

Zeitkonstante T_2^* . Wird zum Zeitpunkt $t = T_E/2$ nach der Anregung ein 180° -Puls (Refokussierungspuls) appliziert, so wird die bis dahin akkumulierte Phasendifferenz φ invertiert und die einzelnen Isochromaten bewegen sich wieder aufeinander zu (siehe Abbildung 2.1). Zum Zeitpunkt $t = T_E$ ist die Phasendifferenz aufgehoben und das Spin-Echo kann gemessen werden.

Durch Wechselwirkung der Spins untereinander ist das Messsignal zum Zeitpunkt des Echos allerdings nicht mehr so groß wie direkt nach der Anregung, sondern um einen Faktor $\exp(-T_E/T_2)$ verringert. Im Allgemeinen lässt sich die Signalstärke S eines Spin-Echos in Abhängigkeit der Sequenzparameter berechnen durch (siehe [16], S. 639)

$$S \propto M_0 \sin \alpha \sin^2 \left(\frac{\beta}{2} \right) \frac{(1 + (\cos \beta - 1) e^{-(T_R - T_E/2)/T_1} - \cos \beta e^{-T_R/T_1})}{1 - \cos \alpha \cos \beta e^{-T_R/T_1}} \cdot e^{-T_E/T_2}, \quad (2.10)$$

wobei β den Winkel des Refokussierungspulses angibt. Mit einem typischen Wert von $\beta = 180^\circ$ lässt sich diese Gleichung vereinfachen zu

$$S \propto M_0 \sin \alpha \frac{(1 - 2 e^{-(T_R - T_E/2)/T_1} + e^{-T_R/T_1})}{1 + \cos \alpha \cdot e^{-T_R/T_1}} \cdot e^{-T_E/T_2} \quad (2.11)$$

Die Abhängigkeit des Signals S von der Repetitionszeit T_R und Relaxationszeit T_1 ist in Abbildung 2.2 zu sehen.

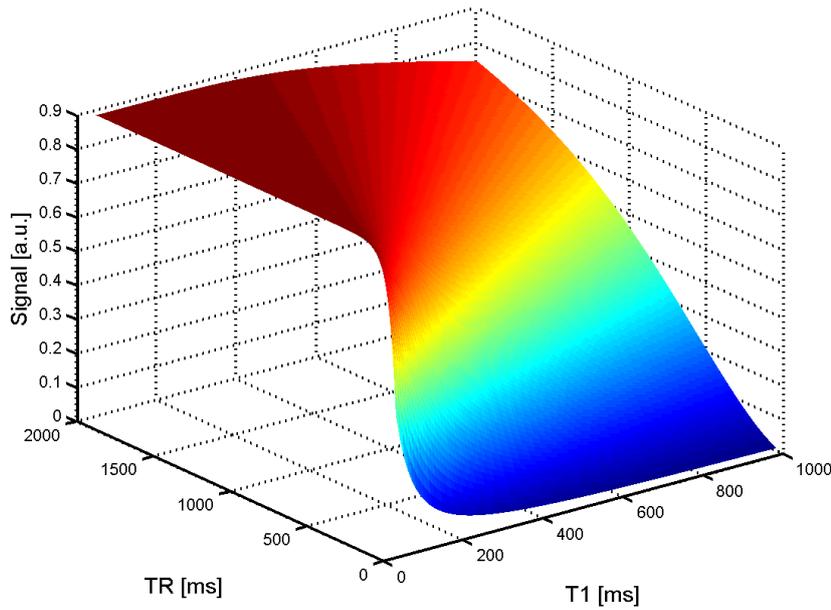


Abbildung 2.2: Signalstärke eines Spin-Echos in Abhängigkeit der Repetitionszeit T_R und T_1 -Relaxationszeit nach Gleichung 2.11.

2.3.1 Turbo-Spin-Echo

Das Turbo Spin Echo (TSE) stellt eine Erweiterung des Spin Echos dar und wurde 1986 von Hennig *et al.* [18] vorgestellt. Anstelle eines einzelnen Refokussierungspulses werden mehrere zeitlich äquidistante 180° -Pulse verwendet, um pro Anregung mehrere Echos mit unterschiedlicher Phasenkodierung aufnehmen zu können (siehe Abbildung 2.3a). Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Refokussierungspulsen beträgt dabei T_E . Die Anzahl n der Pulse wird als Turbofaktor (TF) bezeichnet, der die Beschleunigung der Messung beschreibt. Da die einzelnen Echos zu einem anderen Zeitpunkt erzeugt werden, sind die Signalamplituden der einzelnen Echos durch den Faktor $\exp(-T_E/T_2)$ skaliert und beinhalten unterschiedliche Kontrastinformationen. Damit das rekonstruierte Bild nicht durch die Signalvariation zu sehr gestört wird, wird der k -Raum in einzelne Segmente unterteilt, die jeweils Daten der gleichen Echoposition beinhalten (siehe Abbildung 2.3b).

Da die Kontrastinformation im Bild bestimmt wird durch das Signal im Zentrum des k -Raums, bietet es sich im Hinblick auf eine Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnis an, das erste Echo in die Mitte des k -Raums zu platzieren und die nachfolgenden Echos in weiter außerhalb liegende Segmente.

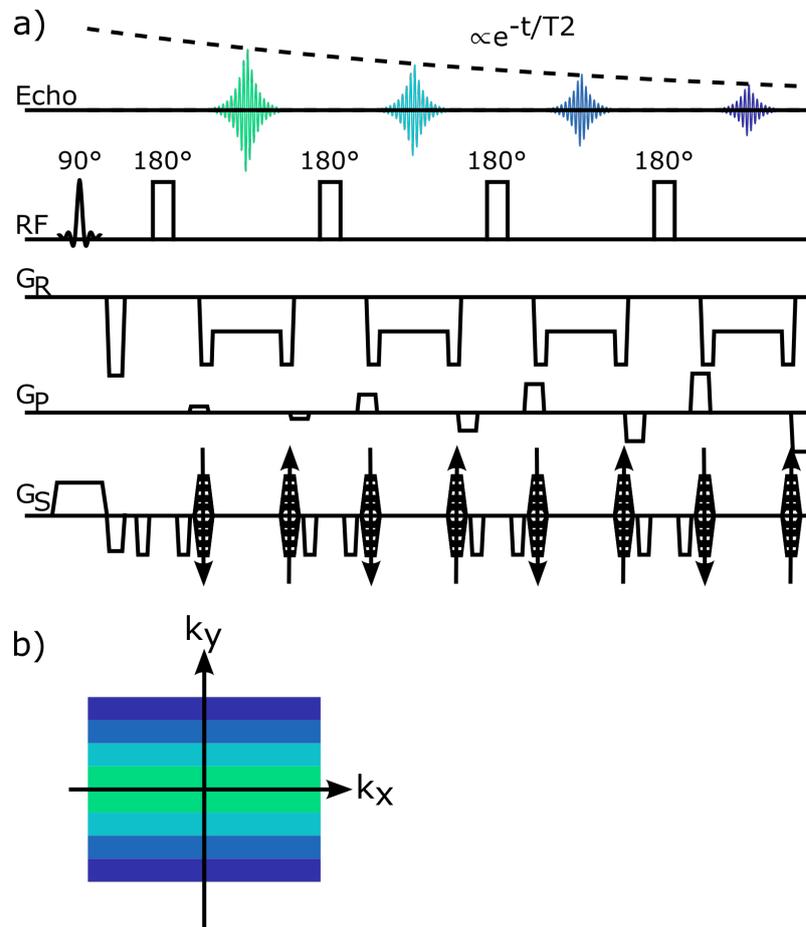


Abbildung 2.3: Sequenzdiagramm für ein 3D-TSE mit vier Echos im Echozug, d.h. $TF = 4$ (a) und zugehörige Einordnung der einzelnen Echos im k -Raum für ein T_1 -gewichtets Bild (b).

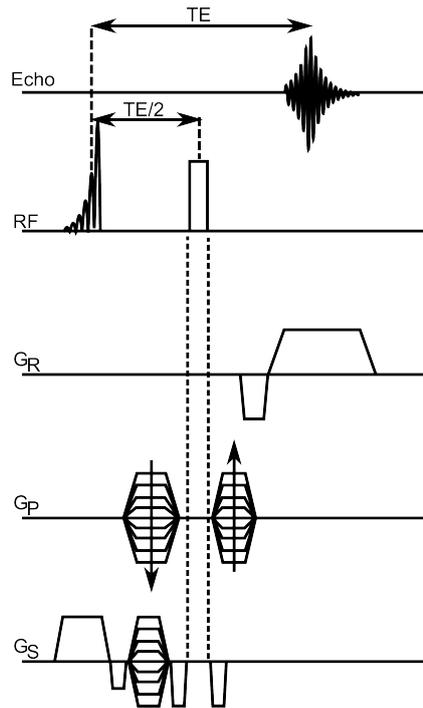


Abbildung 2.4: Schematisches Pulsdiagramm der FLASE-Sequenz.

Die unterschiedliche T_2 -Gewichtung der einzelnen Segmente führt zu einem unterschiedlichem Signalniveau im k -Raum. Dies macht sich im Bild durch eine Verbreiterung der *Point Spread Function* (PSF) bemerkbar.

2.3.2 FLASE-Sequenz

Bei der FLASE-Sequenz (**F**ast **L**arge **A**ngle **S**pin **E**cho) handelt es sich um eine Variante des Spin Echos, die durch einige Modifikationen der Standard-Spin-Echo-Sequenz für hoch auflösende 3D-Aufnahmen optimiert wurde. Die Sequenz wurde bereits 1996 von Ma *et al.* [12] vorgestellt und ihre Eignung für Darstellung der Knochenstruktur mit einer Schichtauflösung von $140\ \mu\text{m}$ gezeigt. Ein schematisches Pulsdiagramm der Sequenz ist in Abbildung 2.4 zu sehen.

Wie aus Gleichung 2.8 zu sehen ist, steigt die gesamte Messdauer mit der Anzahl der Phasen- und 3D-Kodierschritte an. Damit bei einer hohen Auflösung und entsprechender Matrixgröße eine vertretbare Messzeit von ca. 15 Minuten erzielt werden kann, sind kurze Repetitionszeiten T_R von deutlich unterhalb einer Sekunde erforderlich.

Der dabei nötige Flipwinkel α für maximales Signal ist gegeben, durch den Ernst-

2 Grundlagen

winkel

$$\alpha_E = \arccos(e^{-T_R/T_1}). \quad (2.12)$$

Bei Anregungswinkeln kleiner 90° wird jedoch die verbleibende Longitudinalmagnetisierung durch den anschließend folgenden 180° -Puls invertiert. Dieses Problem kann umgangen werden, indem stattdessen mit einem Winkel von

$$\alpha'_E = 180^\circ - \alpha_E \quad (2.13)$$

angeregt wird. Dadurch wird die Longitudinalmagnetisierung bereits bei der Anregung invertiert und der Vorgang durch den darauffolgenden Refokussierungspuls wieder rückgängig gemacht. Die transversale Komponente wird wie gewohnt refokussiert.

Damit eine möglichst genau definierte Schicht mit einem homogenen Schichtprofil angeregt wird, bietet sich bei hohen Anregungswinkeln der Einsatz von Shinnar-Le-Roux-Pulsen (SLR-Pulsen) an [19]. Dieser wird so gewählt, dass neben einem homogenen Schichtprofil die Phasendispersion innerhalb der Schicht am Ende des Pulses möglichst gering ist. Dadurch lässt sich die Dauer des Schichtrephasierers verkürzen.

Um die Echozeit weiter zu verringern, wird ein globaler Refokussierungspuls verwendet. Dieser lässt sich mit einer Dauer von $500 \mu\text{s}$ realisieren, während schichtselektive Pulse ca. 2 ms benötigen.

Eine weitere Maßnahme zur Optimierung der Echozeit ist die stark asymmetrische Aufnahme des Echos. Indem auf einen Teil der Daten vor dem Echomaximum verzichtet wird, kann das Echo nach vorne gezogen werden und die Gesamtdauer des ADC T_{ADC} erhöht werden (siehe Abbildung 2.5). Für die Rekonstruktion des fehlenden Bereich des k -Raums kann z. B. der POCS-Algorithmus (Projection onto Convex Sets, siehe [20]) verwendet werden.

Eine weitere Besonderheit ist in der Phasenkodierung zu finden. Anstatt einen einzelnen Gradientenpuls zu verwenden, wird das benötigte Moment auf je einen Gradienten vor und nach dem Refokussierungspuls aufgeteilt. Zur Optimierung der Echozeit wird hierbei auch eine asymmetrische Verteilung der Gradientenmomente gewählt. Zu beachten ist, dass das Vorzeichen der Amplitude von beiden Gradienten unterschiedlich ist, um die Invertierung der Phase durch den Refokussierungspuls zu berücksichtigen.

Für kleine Messobjekte, wie z. B. das distale Ende der Tibia, können mit einer Messzeit von etwa 15 min Aufnahmen mit einer Inplane-Auflösung von unter

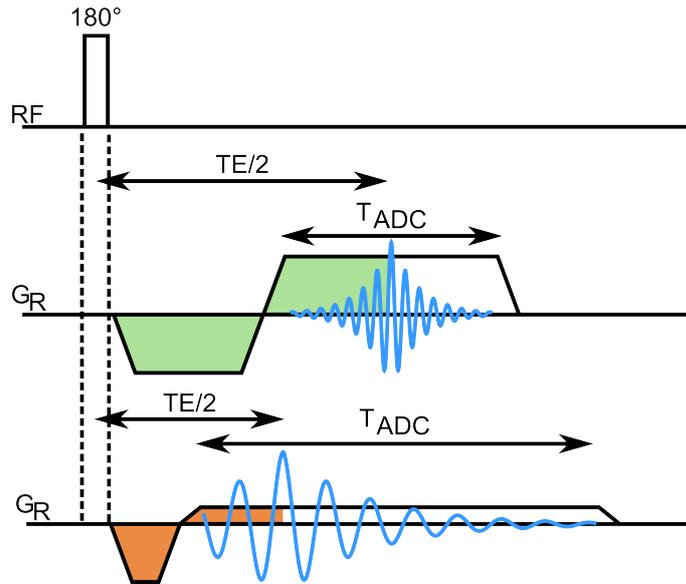


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung einer symmetrischen (mittlere Zeile) und asymmetrischen Abtastung (untere Zeile) des Echos und deren Einfluss auf die Echozeit T_E und die Länge des Akquisitionsfensters T_{ADC} . Gezeigt ist nur der zeitliche Ablauf nach dem Refokussierungspuls. Identische Gradientenmomente sind farblich hervorgehoben.

200 μm erreicht werden. Dabei wird eine Echozeit von etwa 10 ms und eine Auslesebandbreite von 30 Hz/px erreicht. Dies resultiert in einem Akquisitionsfenster von $T_{ADC} = 18$ ms.

2.4 Einfaltungsartefakte

Ein für die MR-Bildgebung typisches Artefakt sind sogenannte Einfaltungen, die durch eine unzureichende räumliche Abtastung des Signals in Phasenkodierichtung auftreten. Wird das Field-of-View kleiner gewählt als das darzustellende Objekt, kommt es zu einer fehlerhaften räumlichen Zuordnung des MR-Signals. Objekte außerhalb des gewünschten sichtbaren Bereichs tauchen auf der gegenüberliegenden Seite des Bildes als Einfaltungen auf (siehe Abbildung 2.6, vgl. auch [15] Abschnitt 12.1).

Die Ursache liegt in der Diskretisierung der Daten mit dem Abstand Δk der einzelnen Phasenkodierschritte. Nach der Fouriertransformation ergeben sich daraus Wiederholungen des Objektes im Abstand $L = 2\pi/\Delta k$ (siehe Abbildung 2.7a). Ist

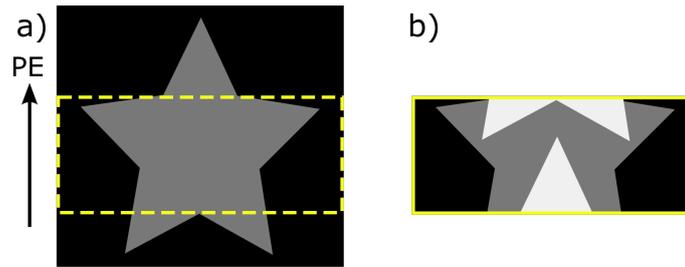


Abbildung 2.6: (a) Ein Objekt hat eine größere Ausdehnung als das gewählte Field-of-View (gestrichelte Linie) in Phasenkodierichtung (PE).
 (b) Das Signal außerhalb des gewählten Field-of-Views erscheint im Bild als Signalüberlagerung (Einfaltung) innerhalb des Field-of-View.

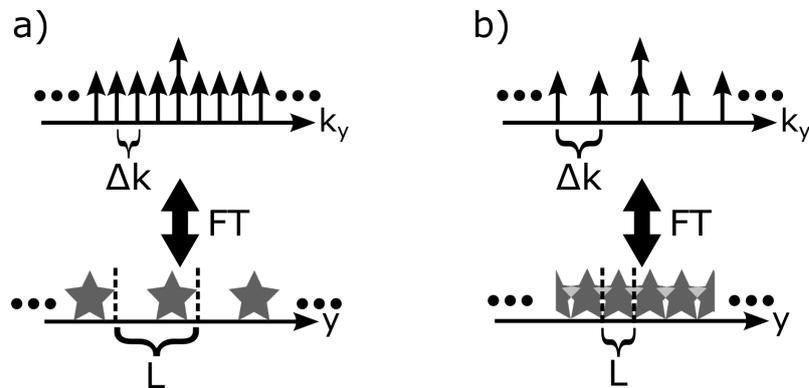


Abbildung 2.7: (a) Ein ausreichend geringer Abstand Δk der einzelnen Phasenkodierschritte erlaubt eine eindeutige Zuordnung des Signals im Ortsraum (a).
 (b) Wird der Abstand der einzelnen Phasenkodierschritte vergrößert, so überlagern sich die Signalintensitäten (hellerer Bereich) im Ortsraum.

die Entfernung dieser Wiederholungen geringer als die Ausdehnung A des Objektes, kommt es zu einer Überlagerung der Signale (siehe Abbildung 2.7b). Damit eine eindeutige räumliche Zuordnung des Signal möglich ist, muss folgende Gleichung erfüllt sein

$$FoV_y = L = \frac{2\pi}{\Delta k} > A \quad (2.14)$$

welche auch als Nyquist-Kriterium bekannt ist.

Um diese Artefakte zu vermeiden, wird üblicherweise eine Überabtastung (*Oversampling*) des benötigten anatomischen Bereichs durchgeführt. Hierfür werden zusätzliche Phasenkodierschritte benötigt, welche die Messzeit entsprechend verlängern. Letztendlich wird hierbei das Field-of-View in Phasenkodierichtung vergrößert und

der dargestellte Bereich in der Aufnahme entsprechend den Einstellungen angepasst.

Eine zeitlich effektivere Methode stellt der Einsatz von Sättigern dar. Hierbei handelt es sich um zusätzliche Pulse, welche vor dem eigentlichen Bildgebungsmodul auf einen gewählten Bereich eingestrahlt werden, um dort die Magnetisierung zu sättigen. Dadurch ist keine Longitudinalmagnetisierung für die nachfolgende Anregung zur Bildgebung verfügbar und Einfaltungen werden unterdrückt.

Neben den zuvor genannten Methoden, welche prinzipiell bei jeder Sequenz anwendbar sind, lässt sich zusätzlich in Spin-Echo-Sequenzen durch eine leichte Modifikation der Sequenz die Entstehung der Einfaltungsartefakte verhindern. Erreicht wird dies durch eine orthogonale Schichtauswahl zwischen Anregungs- und Refokussierungspuls [21]. Anstatt mit letzterem die gleiche Schicht, wie bei der Anregung, zu refokussieren, wird die Richtung des Schichtauswahlgradienten um 90° gedreht, so dass dieser in Richtung der Phasenkodierung wirkt. Dies bewirkt, dass nur die Spins innerhalb des gemeinsamen Volumens effektiv angeregt und auch refokussiert werden (siehe auch Abbildung 2.8). Zu beachten ist dabei, dass die Schichtdicke für den Refokussierungspuls mit der Ausdehnung des Field-of-Views in Phasenrichtung identisch ist und die Verschiebung der Position in Bezug auf des Isozentrum angepasst wird. Die notwendigen Modifikationen in der Sequenz sind im Pulsdiagramm exemplarisch für ein einfaches Spin-Echo in Abbildung 2.9 zu sehen. Diese Methode wurde in der ursprünglichen Veröffentlichung von Feinberg als *inner volume imaging* bezeichnet [21] und ist mittlerweile auch unter dem Akronym Lolo (*Local look*) bekannt [22], welches auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit verwendet wird.

2.5 Computertomographie

Da im weiteren Verlauf dieser Arbeit mehrfach CT-Aufnahmen (Computertomographie-Aufnahmen) als Referenz und Alternative zur MR-Bildgebung verwendet werden, soll im Folgenden ein kurzer Überblick zur verwendeten Technik gegeben werden. Während [23] einen schnellen Eindruck zum grundlegenden Aufbau und Arbeitsweise der Scanner vermittelt, findet sich in [24] eine deutlich umfassendere Behandlung der physikalischen und mathematischen Hintergründe. Eine gelungene Zusammenstellung der Bedeutung der Cone-Beam CT (CBCT) für die zahnmedizinische Bildgebung ist in [25] nachzulesen.

Die Computertomographie ist eine Weiterentwicklung der Röntgenbildgebung, die im Jahre 1895 von Wilhelm C. Röntgen in Würzburg entdeckt wurde [26]. Während

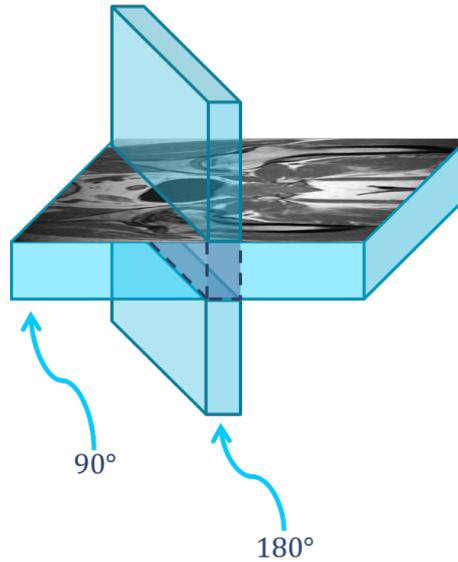


Abbildung 2.8: Räumliche Darstellung der orthogonalen Anregungsschichten (hellblau) für den 90° -Anregungspuls und 180° -Refokussierungspuls. Anstelle des gesamten Signals aus der Anregungsebene (horizontal) entsteht nur Signal aus dem Schnittvolumen (dunkelblau) aus beiden Schichtorientierungen.

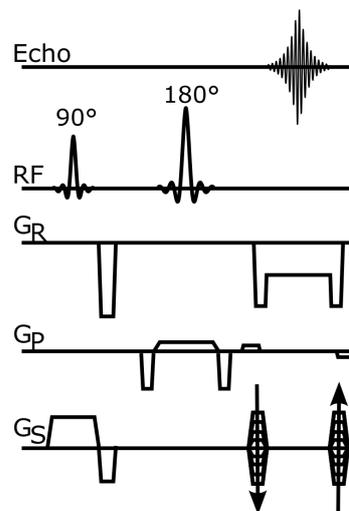


Abbildung 2.9: Sequenzdiagramm für ein 3D-Spin-Echo mit Local Look Modifikation. Statt entlang der Schichtachse (G_S) wirkt der Refokussierungspuls entlang der Phasenkodierrichtung (G_P). Der hierfür verwendete Schichtselektionsgradient ist deutlich schwächer, um eine vergleichsweise dicke Schicht mit der Ausdehnung des Field-of-Views in Phasenrichtung zu erreichen.

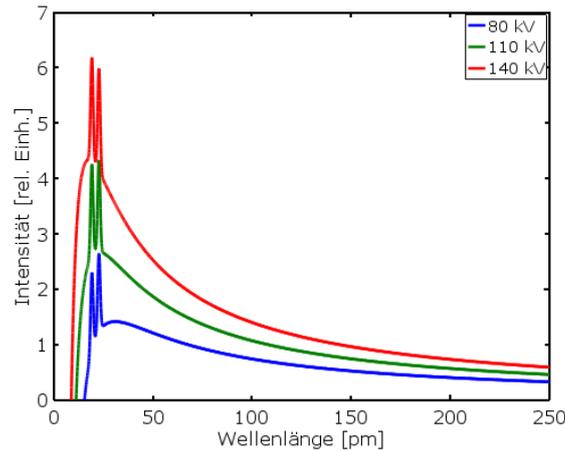


Abbildung 2.10: Spektren der Bremsstrahlung bei unterschiedlicher Beschleunigungsspannung für eine Wolframquelle. Die Peaks der charakteristischen Strahlung sind dabei nicht maßstabsgetreu dargestellt.

eine herkömmliche Röntgenaufnahme lediglich 2D-Projektionen des Messobjekts ermöglicht, können mit der CT einzelne Schichten dargestellt werden.

Die wesentlichen Bestandteile eines Computertomographen sind die Röntgenröhre zur Erzeugung der Strahlung und der Detektor für die Registrierung der transmittierten Strahlung.

In der Röntgenröhre werden an einer elektrisch beheizten Kathode Elektronen freigesetzt, die durch ein angelegtes elektrisches Feld zu einer Anode beschleunigt werden. Typische Beschleunigungsspannungen U_a in der medizinischen Anwendung bewegen sich im Bereich von 25 kV bis 150 kV (siehe [24], S. 16). Beim Auftreffen der Elektronen auf die Anode werden diese abgebremst und es entsteht das typische Spektrum der Bremsstrahlung (siehe Abbildung 2.10) mit einer minimalen Wellenlänge von [24]

$$\lambda_{\min} = \frac{h \cdot c}{e \cdot U_a}. \quad (2.15)$$

Der kontinuierliche Verlauf ist mit mehreren diskreten Linien überlagert, die charakteristisch für das verwendete Anodenmaterial (z. B. Wolfram) sind. Diese Linien entstehen durch die Ionisierung des Anodenmaterials bei Wechselwirkung der beschleunigten Elektronen mit den gebundenen des Kerns. Durch das Herauslösen eines Elektrons (z. B. in der K-Schale), kann ein anderes aus einer höheren Schale

dessen Platz einnehmen und emittiert dabei ein Photon mit der Wellenlänge

$$\lambda = \frac{hc}{E_i - E_j} \quad (2.16)$$

wobei E_i und E_j die Anfangs- und Endzustandsenergien sind. Auch wenn die charakteristischen Linien das kontinuierliche Spektrum teilweise um ein Vielfaches überragen, ist deren Anteil an der gesamten Intensität der Röntgenstrahlung sehr gering ([24], S. 22).

Absorptionsmechanismen

Trifft die Röntgenstrahlung auf ein Messobjekt, so wird die Intensität durch verschiedene Mechanismen abgeschwächt. Zum einen kann die Richtung der Strahlung durch Streuung geändert werden, sodass sie auf dem dahinter liegenden Detektor nicht mehr registriert werden kann. Zum anderen kann die Energie des Photons vom Gewebe bzw. Material absorbiert werden. Beide Prozesse werden in einem Abschwächungskoeffizient μ zusammengefasst, der die gesamte Abschwächung durch den Streukoeffizienten μ_s und den Absorptionskoeffizienten α beschreibt:

$$\mu = \mu_s + \alpha \quad (2.17)$$

Häufig wird auch der Massenabschwächungskoeffizient

$$\kappa = \mu/\rho \quad (2.18)$$

angegeben, um die für eine gewünschte Abschwächung benötigte Masse eines Materials einfacher zu berechnen.

In dem typischen diagnostischen Fenster von Beschleunigungsspannungen im Bereich von 25 kV bis 150 kV sind vor allem der Photoeffekt und die Compton-Streuung von Relevanz (siehe Abbildung 2.11). Erst ab Energien über 1 MeV tritt zusätzlich noch eine Abschwächung durch Paarbildung ein. Für den klinischen Einsatz der Computertomographie spielt dieser Energiebereich jedoch keine Rolle.

Beim Photoeffekt wird die gesamte Energie des Photons $h\nu$ von einem Atom absorbiert. Die aufgenommene Energie muss dabei größer sein als die Bindungsenergie eines Elektrons, das anschließend als freies Photoelektron die kinetische Energie

$$E_{\text{kin}} = h\nu - E_j \quad (2.19)$$

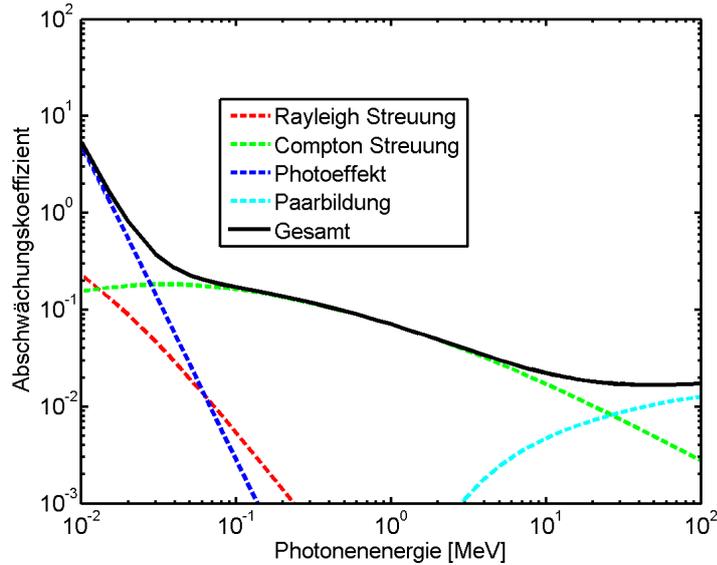


Abbildung 2.11: Massenabschwächungskoeffizient durch verschiedene Prozesse für Wasser (H_2O). Grafik erstellt mit Daten aus der XCOM Datenbank (<http://www.nist.gov/pml/data/xcom/index.cfm>)

besitzt. Während dieser Prozess im menschlichen Gewebe nur bei sehr geringer Photonenenergie von Bedeutung ist, trägt er im betrachteten Energiespektrum bei verschiedenen Metallen (z. B. Blei, Platin) einen Hauptanteil an deren hohen Absorptionswerten, da der Massenabschwächungskoeffizient aus Gleichung 2.18 eine Abhängigkeit von der Kernladungszahl Z^3 zeigt ([24], S.36f).

Im menschlichen Gewebe spielt stattdessen die Compton-Streuung eine deutlich größere Rolle. Bei diesem Prozess findet ein inelastischer Stoß zwischen einem Photon und einem quasi-freien Elektron statt. Neben dem Energieübertrag

$$E_{\text{kin}} = h(\nu - \nu') \quad (2.20)$$

auf das Elektron und der Frequenzverschiebung um $\Delta\nu = \nu - \nu'$ ändert sich ebenfalls noch die Richtung des Photons. Da die Compton-Streuung nur auf der Wechselwirkung der Röntgenquanten mit den Elektronen beruht, ist für sie die Elektronendichte und nicht die Kernladungszahl von Bedeutung. Allerdings ist die Elektronendichte für alle Materialien fast identisch, weshalb sich durch diesen Prozess nur ein sehr geringer Kontrast ergibt ([24], S.38).

Signaldetektion

Die transmittierte Röntgenstrahlung wird heute typischerweise mit Festkörper-Szintillationsdetektoren gemessen. In einem Szintillatorkristall werden die Röntgenphotonen in sichtbares Licht umgewandelt und mit einer dahinter befindlichen Photodiode registriert.

Von einer Ausgangsintensität I_0 wird bei einem homogenen Objekt der Dicke d mit konstantem Abschwächungskoeffizienten μ am Detektor die Intensität

$$I(d) = I_0 e^{-\mu d} \quad (2.21)$$

gemessen. Für die Darstellung wird das gemessene Signal logarithmisch skaliert, um eine lineare Repräsentation der Abschwächung zu erreichen.

Die Datenakquisition und Prinzipien der Bildrekonstruktion für die Computertomographie lassen sich am einfachsten an Hand der Funktionsweise der ersten Generation von CT-Geräten erklären. Dabei handelt es sich um sogenannte Rotations-Translations-Scanner mit einem schmalen parallelen Röntgenstrahl (engl. *pencil beam*) und einem einzelnen Detektorelement gegenüber der Strahlenquelle (siehe Abbildung 2.12). Durch eine Translation von Quelle und Detektor lassen sich eindimensionale Absorptionsprofile des dazwischen befindlichen Objekts aufnehmen. Durch eine schrittweise Veränderung des Betrachtungswinkels γ im Bereich von 0° bis 180° lassen sich für verschiedene Richtungen die jeweiligen Absorptionsprofile bestimmen.

Dieses Prinzip wurde im Laufe der Jahre durch den Einsatz mehrerer Detektorelemente und einem Strahlenfächer erweitert. Eine weitere Variante ist die Cone Beam Computertomographie (*CBCT*), bei der durch einen Kegelstrahl mit einem zweidimensionalen Detektor bei jeder Projektion vollständige 2D-Bilder aufgenommen werden. Durch Rotation der Anordnung Quelle-Detektor werden Aufnahmen des Objekts aus unterschiedlichen Winkeln erzeugt, aus denen sich Schnittbilder rekonstruieren lassen.

Um von den eindimensionalen Absorptionslinien (Sinogramme) ein zweidimensionales Bild zu erhalten, existieren verschiedene Rekonstruktionsverfahren. Eines davon ist die sogenannte gefilterte Rückprojektion. Dabei wird die gemessene Intensität zu jeder Rotations-Translations-Konfiguration entlang des Absorptionsweges aufgetragen [24].

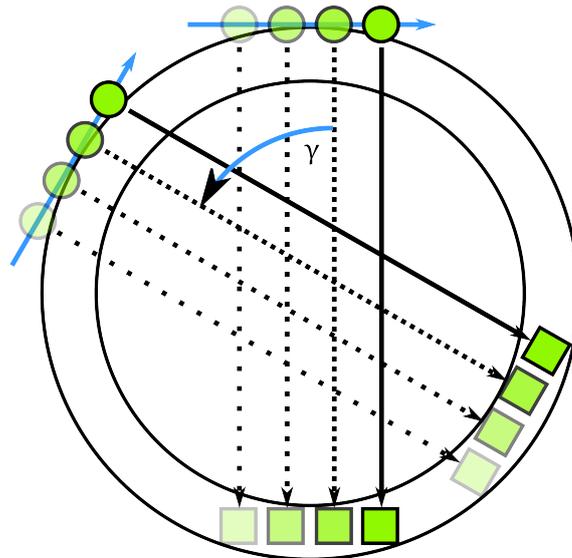


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung der Funktionsweise eines CT der ersten Generation. Die Quelle (Kreis) und der Detektor (Quadrat) bewegen sich gleichförmig um das Objekt in der Mitte. Durch Translation beider Einheiten werden aus verschiedenen Winkeln γ Absorptionsprofile des Messobjektes aufgenommen.

2.6 Physiologische Grundlagen des Knochens

2.6.1 Aufbau und Funktionsweise des Knochens

Die Knochen bilden das Skelett und sind somit für die Stabilität des Körpers von enormer Bedeutung. Von den über zweihundert Knochen im menschlichen Körper hat jeder eine besondere Funktion und darauf angepasste Form und Größe. Allen gleich ist jedoch der grundlegende Aufbau. Die Oberfläche besteht aus kompaktem Knochen (*Substantia corticalis*) und im Inneren befindet sich ein Netzwerk aus feinen Knochenbälkchen (*Substantia spongiosa*, vgl. Abbildung 2.13). Diese Mikrostruktur verstärkt die Oberfläche des Knochens und spart gleichzeitig, durch ihre poröse Bauweise, Gewicht ein. In den Zwischenräumen der Bälkchen (*Trabekel*) befindet sich das Knochenmark [27, 28, 29]. Bei Röhrenknochen (z. B. Schienbein) befinden sich nur im Bereich der Gelenke (*Epiphyse*) Trabekel im Inneren, während der Bereich zwischen den beiden *Epiphysen* (*Diaphyse*) nur mit Knochenmark gefüllt ist (siehe auch Abbildung 2.13).

Die Versorgung des Knochens mit Nährstoffen geschieht über eine kleine Öffnung in der *Cortikalis*, durch die ein Blutgefäß in den Innenraum eintritt. Dort verzweigt es

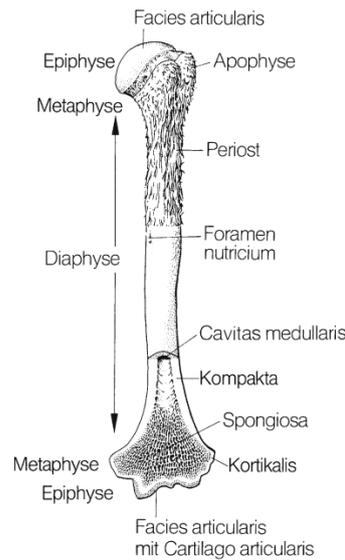


Abbildung 2.13: Schematischer Aufbau eines Röhrenknochens.
Übernommen aus [27] S. 169

sich weiter, um den gesamten Knochen zu versorgen. Zusätzlich ist die Außenfläche des Knochens mit einer dünnen Hülle überzogen (*Periost*), die ebenfalls durchblutet ist, und die Versorgung der *Cortikalis* gewährleistet.

Die Stabilität des Knochens wird durch die feste kalzifizierte Knochenmatrix erreicht. Diese besteht je etwa zur Hälfte aus organischem und anorganischem Material. Letzteres setzt sich hauptsächlich aus Hydroxylapatitkristallen ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) und anderen Salzen zusammen, die eine hohe Widerstandsfähigkeit bei Druck aufweisen. Mit 95% macht Kollagen I den Hauptanteil des organischen Materials aus. Dessen Elastizität verleiht dem Knochen eine gewisse Flexibilität zur Aufnahme von Zugbelastungen [29].

Die Belastung des Knochens beeinflusst direkt seine Mikrostruktur. Um häufig auftretende Kräfte besser abfangen zu können, bilden die Trabekel entlang der Richtung der wirkenden Kräfte eine Vorzugsrichtung aus. Diese kann von einfachen senkrechten Anordnungen wie im Wirbelkörper, zu stark gebogenen Trajektorien wie im proximalen Femur reichen [27] (siehe auch Abbildung 2.14). Die Anpassung der Mikrostruktur geschieht durch einen ständig stattfindenden Auf- und Abbau der Knochenmatrix. Zuständig sind hierfür Osteoblasten (bilden kalzifizierte Matrix) und Osteoklasten (Abbau der organischen und anorganischen Bestandteile). Im gesunden Knochen befinden sich beide Prozesse im Gleichgewicht [28].

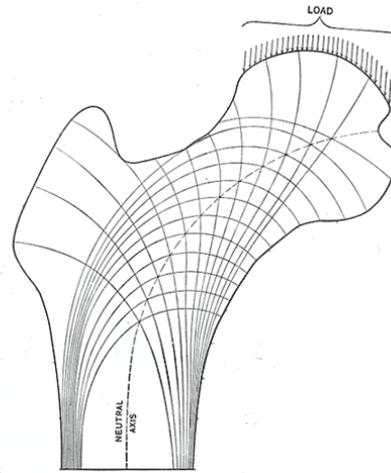


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung der Belastungslinien des Femurs. Die Mikrostruktur der Spongiosa bildet eine Vorzugsrichtung entlang dieser Linien, um die mechanischen Kräfte besser abfangen zu können. Die Belastungslinien besitzen im Bereich des Hüftkopfs eine starke Krümmung (aus *Anatomy of the Human Body*, Henry Gray [30], Abbildung 248).

2.6.2 Erkrankungen des Knochens und Therapieansätze

Krankheiten wie die avaskuläre Knochennekrose (AVN) können einen Großteil eines Knochens zerstören und damit neben Schmerzen eine deutliche Beeinträchtigung der Stabilität bewirken. Kommt es im Verlauf einer solchen Erkrankung zu einem Funktionsverlust des Knochens, ist in den meisten Fällen eine Endoprothese nötig [8]. Wird eine AVN jedoch frühzeitig erkannt, so kann häufig auch durch chirurgisches Entfernen und Spülen des nekrotischen Bereichs (Core Decompression) eine Verbesserung erzielt werden [31, 32]. Auch wenn sich durch diese Behandlung zunächst eine Verbesserung für den Patienten einstellt, zeigte sich jedoch keine signifikante Zunahme der Knochenneubildung [33]. Daher sind die Erfolgsaussichten in einem fortgeschrittenen Stadium mit bereits anormalen Veränderungen der Mikrostruktur sehr gering [34].

Um die regenerativen Fähigkeiten des Körpers zu verbessern, gibt es neue Ansätze, die auf dem Einsatz von Stammzellen basieren. Die benötigten Stammzellen werden dabei aus Knochenmark aus den Beckenkamm isoliert und anschließend kultiviert. Nach ausreichender Expansion der Zellkultur kann in einer einzigen Operation die Core Decompression gemeinsam mit der Applikation der Zellen durchgeführt werden.

Erste Erfolge konnten bereits sowohl in präklinischen Tierstudien als auch in kli-

nischen Studien an Patienten nachgewiesen werden [35, 36, 37].

2.6.3 Bildgebung von Knochen

Magnetresonanztomographie

Da besonders die Dichte und Struktur der Trabekel für die Stabilität der Gelenke von Bedeutung ist, liegt ein Fokus der Bildgebung in der Darstellung dieser feinen Strukturen. Jedoch ist eine direkte Darstellung der Knochenmatrix mit MRT aufgrund der geringen Protonendichte und Festkörpereigenschaften des anorganischen Anteils eine besondere Herausforderung. Mit den heutigen klinischen Standardsequenzen (Gradientenecho & Spin-Echo sowie Varianten davon) ist es aufgrund der sehr kurzen T_2^* -Zeit von $\ll 1$ ms faktisch unmöglich ein verwertbares Signal aus der Knochenmatrix zu erhalten. Lediglich mit einer UTE-Sequenz (Ultrashort T_E) lässt sich ein ausreichendes Signalniveau erreichen, um damit z. B. den Anteil an freiem und gebundenem Wasser im Knochen zu untersuchen [38, 39, 40].

Neben einer anormalen Mikrostruktur kann auch eine Veränderung im Knochenmark auf eine Krankheit hindeuten. Speziell im Falle der avaskulären Knochennekrose wird die MR-Bildgebung als ideale Methode angesehen, um besonders im reversiblen Frühstadium bereits eine Diagnose treffen zu können [41]. Hierbei werden bevorzugt T_1 - und T_2 -gewichtete Sequenzen zur Diagnose verwendet, sowie T_2 -gewichtete Aufnahmen mit Fettsättigung zur Darstellung des Knochenmarködems eingesetzt [42].

Zur Untersuchung der Mikrostruktur mit MRT ist jedoch kein positiver Kontrast der Trabekel erforderlich. Stattdessen lässt sich die Anwesenheit des Knochenmarks in den Zwischenräumen nutzen. Aufgrund des hohen Fettanteils im Knochenmark besitzt dieses eine sehr kurze T_1 -Zeit von etwa 300 ms und liefert daher selbst bei Verwendung von kurzen T_R ein sehr hohes Signal. Dadurch ergibt sich ein guter Kontrast zwischen Knochenmark (hell) und Knochenmatrix (dunkel).

Da jedoch durch die in Abschnitt 2.1 beschriebenen Anforderungen an eine hochaufgelöste MR-Bildgebung die erreichbare Voxelgröße durch die verfügbare Messzeit an Patienten begrenzt ist, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

- kleines Field-of-View
- SNR Effizienz
- stabile Lagerung

Die erste Voraussetzung lässt sich am einfachsten an den Extremitäten im Bereich des Handgelenks oder des Fußknöchels erfüllen. Neben den geringen Abmessungen lassen sich an diesen Stellen auch die Empfangsspulen sehr nahe am Messobjekt anbringen und ein Signalverlust durch die Inhomogenität der Spulensensitivitäten wird vermieden.

Um die gesamte Messzeit für die Patienten in einem erträglichen Rahmen zu halten, müssen die benötigten Daten in kurzen Zeitintervallen aufgenommen werden. Auch wenn eine bSSFP-Sequenz (*balanced Steady State Free Precession*) die höchste SNR-Effizienz aufweist, sollte sie jedoch aufgrund der Suszeptibilitätssprünge zwischen Knochenmatrix und Knochenmark vermieden werden, da diese zu einer Überschätzung der Trabekelstärke führt [43].

Als Alternative hat sich die in Kapitel 2.3.2 beschriebene FLASE-Sequenz etabliert. Durch die Verwendung einer Spin-Echo-Sequenz lassen sich Artefakte durch Suszeptibilitätssprünge vermeiden. Die kurzen T_R -Intervalle erlauben eine schnelle Datenakquisition. Zusätzlich lassen sich durch einen Navigator ungewollte Bewegungen im Verlauf der Messung nachträglich korrigieren [44].

Mit dieser Methode konnte an der distalen Tibia und Radius bereits mehrfach die Möglichkeit zur reproduzierbaren Darstellung der Knochenmikrostruktur gezeigt werden [45, 13].

Computertomographie

Wilhelm C. Röntgen erkannte sehr früh die Eignung der Röntgenstrahlen für die Darstellung von Knochen, wie eine seiner ersten Aufnahmen von Albert Köllikers Hand zeigt. Ursache ist hierfür der im Vergleich zum restlichen Gewebe hohe Anteil an schweren Elementen mit einem hohen Absorptionskoeffizienten (besonders ^{40}Ca). Infolgedessen ist speziell die Knochenmatrix in den CT-Aufnahmen sichtbar. Dieser Umstand macht die Computertomographie zur idealen Methode zur Darstellung des Skeletts. Auch heute wird bei Untersuchungen der Knochen (z. B. beim Verdacht auf einen Knochenbruch) eine Röntgen- oder CT-Aufnahme angefertigt.

Eine Gegenüberstellung der Darstellung des Knochens in einer MR-Aufnahme und einer CT-Aufnahme ist in Abbildung 2.15 zu sehen. Für die Aufnahme wurde eine *ex vivo* Messung an einem menschlichen Femurkopf durchgeführt. Der Femur wurde einem Patienten im Rahmen einer Implantation einer Hüftprothese aufgrund einer Knochennekrose entfernt. In beiden Aufnahmen ist die Mikrostruktur der Spongiosa zu sehen, wobei der Kontrast invertiert erscheint. Neben Verdichtungen der Spon-

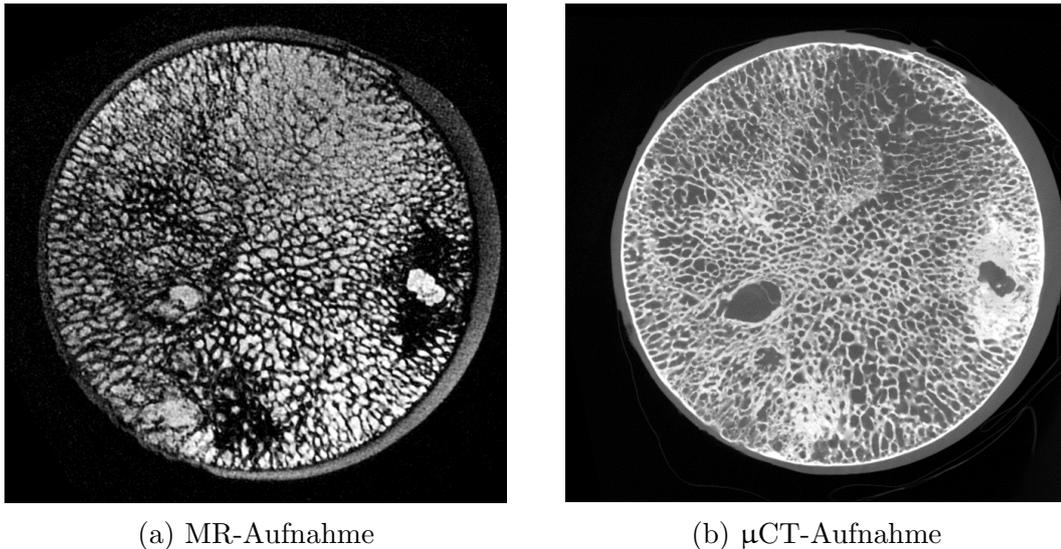


Abbildung 2.15: *Ex-vivo* MR- und μ CT-Aufnahmen eines humanen Femurkopfs. Während die Knochenmatrix in der MR-Aufnahme dunkel erscheint, ist diese in der μ CT-Aufnahme als helle Struktur zu erkennen. Die Mikrostruktur ist infolge einer Knochennekrose pathologisch verändert und zeigt sowohl Verdickungen als auch ein teilweises Verschwinden der Spongiosa.

giosa sind auch Bereiche sichtbar, in denen keine Knochenmatrix mehr zu erkennen ist.

2.7 Bildanalyse

2.7.1 Schwellwerte

Neben der qualitativen Information, die der Betrachter aus dem subjektiven Vergleich der Grauwerte in einer MR-Aufnahme erhält, lassen sich durch mathematische Algorithmen weitere Informationen gewinnen bzw. die dargestellten Größen umwandeln. Ein seit langem etablierter Algorithmus ist dabei die Schwellwertsegmentierung, die anhand von automatisch berechneten Schwellwerten eine Zuordnung der Pixel zu einzelnen Klassen (Objekte, Organe u.ä.) erlaubt. Eine weit verbreitete Berechnungsmethode folgt dem Vorschlag von Otsu [46], welche bereits 1979 veröffentlicht wurde und auf einer Varianzoptimierung für zwei Klassen basiert.

Als Qualitätsmerkmal für die Trennung wird der Quotient

$$\eta(k) = \frac{\sigma_B^2(k)}{\sigma_T^2} \quad (2.22)$$

betrachtet. Der Wert k bezeichnet dabei die gesuchte Schwellwertintensität, σ_B die Inter-Klassen-Varianz und σ_T die gesamte Varianz des Histogramms. Die Inter-Klassen-Varianz errechnet sich durch

$$\sigma_B^2(k) = \frac{[\mu_T \omega(k) - \mu(k)]^2}{\omega(k)[1 - \omega(k)]} \quad (2.23)$$

wobei μ_T den Mittelwert der gesamten Intensität, $\omega(k)$ den Anteil der Klasse 1 und $\mu(k)$ deren Mittelwert bezeichnet. Der optimale Schwellwert k maximiert die Inter-Klassen-Varianz. Das Verfahren lässt sich auch auf die Berechnung mehrerer Schwellwerte übertragen, um mehr als zwei Klassen in einer Aufnahme zu trennen.

Da das Verfahren immer nur das gesamte Spektrum der Aufnahme bzw. eines *ROI* betrachtet, fließen keinerlei strukturelle Informationen in die Auswertung mit ein, die z. B. ein zusammenhängendes Objekt als Ergebnis erfordern. Dadurch können speziell bei stark verrauschten Ausgangsdaten auch einzelne isolierte Pixel einer Klasse zugewiesen werden. Diese können anschließend im Post-Processing entfernt werden.

Ein Histogramm mit zwei Schwellwerten für die CT-Aufnahme aus Abbildung 2.15b ist in Abbildung 2.16a zu sehen. Zur Separation der drei Komponenten (Luft, Weichteilgewebe, Knochenmatrix) wurden zwei Schwellwerte berechnet. Der größere der beiden wird genutzt, um den Anteil der Knochenmatrix in Abbildung 2.16b darzustellen.

2.7.2 Morphologische Bildverarbeitung

Zwei häufig im Post-Processing von Bilddaten verwendete Prozesse sind die Erosion und Dilatation. Diese sind prinzipiell sowohl für Graustufen- als auch Binärbilder definiert. Wegen der späteren Fokussierung auf die Verwendung binärer Datensätze werden im Folgenden nur Binärdaten betrachtet.

Erosion und Dilatation können als komplementäre Operationen auf einen binären Datensatz betrachtet werden. In beiden Fällen wird ein strukturierendes Element benötigt (z. B. ein kleiner Kreis, vgl. Abbildung 2.17b). Dieses strukturierende Element wird über das gesamte Bild (vgl. Abbildung 2.17a) bewegt und für jede Posi-

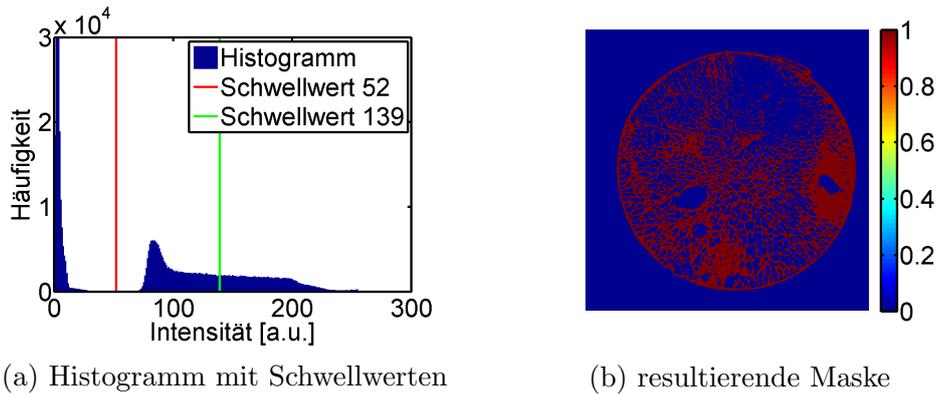


Abbildung 2.16: Für die CT-Aufnahme aus Abbildung 2.15b wurden zwei Schwellwerte berechnet (a) und die Aufnahme mit dem größeren der beiden Werte in eine binäre Maske umgewandelt (b), die nur noch die Knochenmatrix (rot) enthält.

tion (x, y) bestimmt, ob ein Überlapp zwischen dem Element und dem maskierten Bereich besteht.

Im Falle der Erosion werden alle Bildpunkte, bei denen das strukturierende Element nicht vollständig innerhalb des maskierten Bereichs liegt, auf 0 gesetzt. Dadurch werden zum einen isolierte Elemente, die kleiner sind als das strukturierende Element entfernt, was einer Filterung entspricht. Darüber hinaus wird die Oberfläche der Maske geglättet, indem Unregelmäßigkeiten von der Größe des strukturierenden Elements entfernt werden (vgl. Abbildung 2.18a)

Die Dilatation stellt eine Vergrößerung des Objektes dar, indem sämtliche Bildpunkte, für die ein Überlapp zwischen dem strukturierenden Element und dem Objekt gegeben ist, dem Objekt hinzugefügt werden (siehe Abbildung 2.18b). Dadurch werden kleinere, isolierte Objekte vergrößert und Lücken, innerhalb oder zwischen Objekten und Strukturen, können geschlossen werden, solange sie kleiner sind als das gewählte strukturierende Element.

Da beide Operationen einen teils deutlichen und darüber hinaus unerwünschten Effekt haben, die Fläche bzw. das Volumen der Maske deutlich zu verändern, werden beide Operationen üblicherweise hintereinander ausgeführt, um den Effekt des Vorgängers teilweise rückgängig zu machen. Hierbei wird der Fall, dass zuerst die Erosion und anschließend die Dilatation durchgeführt wird, als morphologisches Öffnen bezeichnet (siehe Abbildung 2.19a). Dem entgegengesetzt ist das morphologische Schließen, bei dem die Erosion auf die Dilatation der Daten folgt (siehe Abbildung 2.19b). In beiden Fällen wird durch den zweiten Schritt die Reduzierung

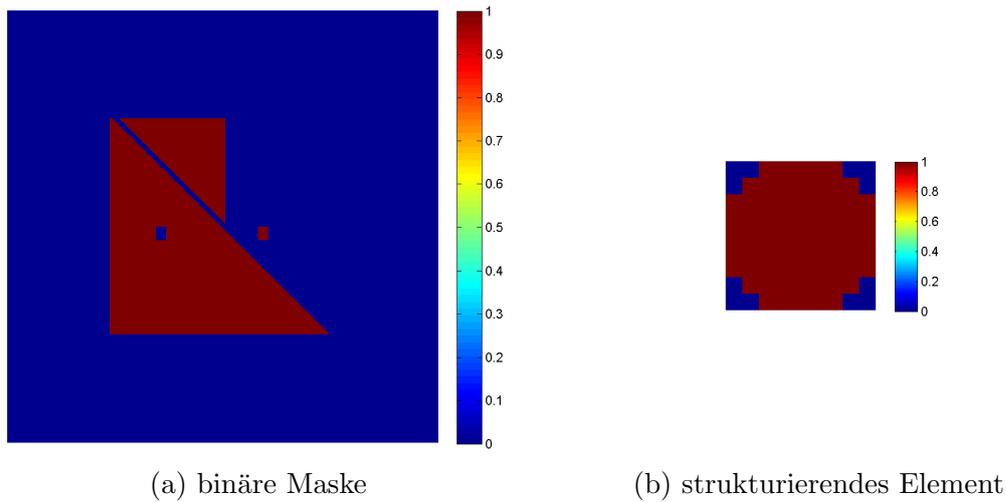


Abbildung 2.17: Binäre Maske mit verschiedenen Objekten und gewähltes strukturierendes Element. Letzteres ist zur besseren Sichtbarkeit vergrößert dargestellt und als Kreis mit einem Radius von 5 Pixeln gewählt.

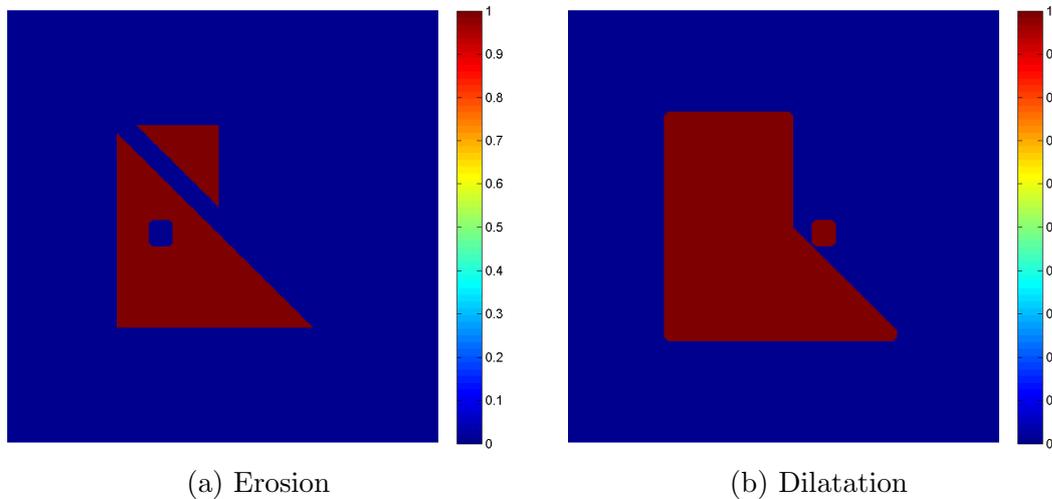


Abbildung 2.18: Erosion und Dilatation der Maske aus Abbildung 2.17 mit dem dort ebenfalls gezeigten strukturierenden Element. Durch die Erosion wird das kleine, isolierte Rechteck entfernt und die Lücken vergrößert. Bei der Dilatation verschmelzen die beiden Dreiecke ineinander und das Loch innerhalb des größeren Dreiecks wird geschlossen.

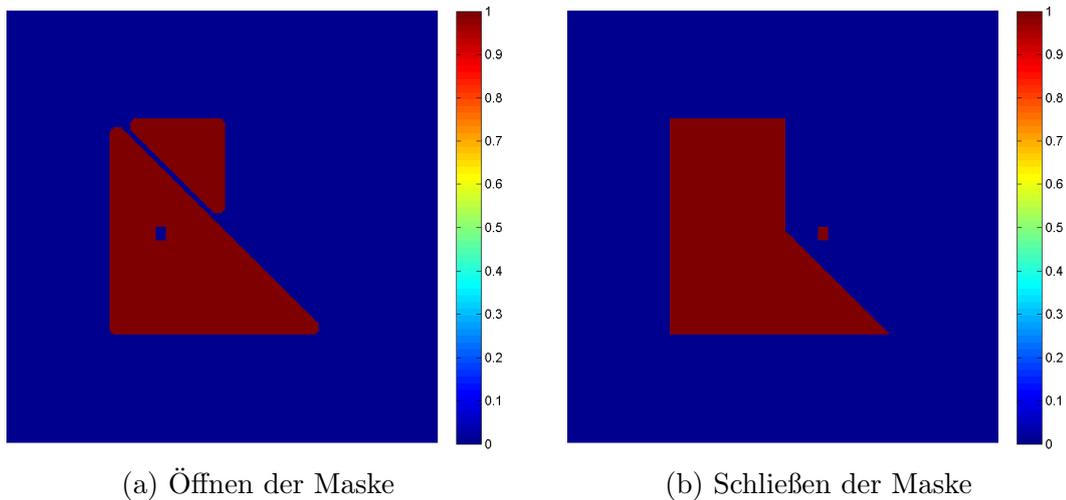


Abbildung 2.19: Maske nach morphologischem Öffnen bzw. Schließen mit dem strukturierenden Element. Beim Öffnen werden die Ecken der Dreiecke abgerundet.

bzw. die Erweiterung des Objektes rückgängig gemacht. Einzig die vollständig entfernten kleinen Elemente oder geschlossene Lücken innerhalb der Struktur bleiben nach dem zweiten Schritt bestehen.

2.7.3 Distanztransformation

Die Distanzkarte oder auch Distanztransformation (engl. *Distance Map* oder *Distance Transform*) eines binären Bildes beschreibt den Abstand für jeden Pixel zur nächsten Wand. Für die Berechnung existieren effiziente Algorithmen (z. B. [47]), die in vielen Programmen, wie z. B. Matlab zur Verfügung stehen. Diese können auch ohne Einschränkung auf mehrdimensionale Datensätze angewendet werden. Jedoch ist für eine schnelle Berechnung ein isotropes Gitter erforderlich. Dieses kann entweder durch eine isotrope Abtastung, oder im Post-Processing durch Interpolation der Daten erreicht werden.

Ein Beispiel einer Distanzkarte für ein dreieckiges Objekt ist in Abbildung 2.20 gezeigt. Die gezeigten Abstandswerte sind in Einheiten der Pixelgröße dargestellt. Für die Bestimmung der Abstandswerte existieren unterschiedliche Normen. Die am häufigsten gebräuchliche Norm entspricht dem Euklidischen Abstands d , der für zwei Punkte im dreidimensionalen Raum mit den Koordinaten (x_1, y_1, z_1) und (x_2, y_2, z_2)

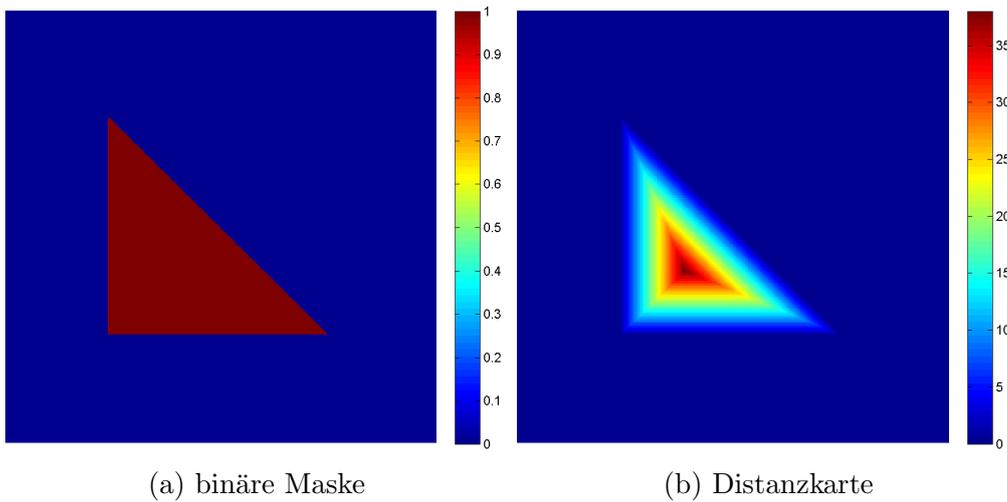


Abbildung 2.20: Exemplarische Darstellung einer Distanzkarte (rechts) für ein dreieckiges Objekt (links). Die Farben in der Distanzkarte geben den kürzesten Abstand in Pixel zum Objektrand an.

gegeben ist durch

$$d = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2}. \quad (2.24)$$

Da die Abstände zwischen den einzelnen Koordinaten jeweils nur ganzzahlige Werte annehmen können, ist aus dieser Gleichung direkt ersichtlich, dass die Abstandswerte d ebenfalls nur diskrete Werte annehmen können ($1, \sqrt{2}, \sqrt{3}, 2, \sqrt{5} \dots$).

2.7.4 Berechnung der lokalen Dicke

Die Grundlagen für die quantitative Auswertung von Strukturgrößen in mikroskopischen Aufnahmen wurden bereits in den 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts gelegt (siehe dazu u.a. [48, 49]). Diese waren zunächst darauf ausgelegt, Strukturen in zweidimensionalen Aufnahmen zu erfassen. Dabei erfolgte eine Annäherung der gesuchten Struktur durch vorgegebene einfache Strukturen (z. B. Rechtecke). Die zunehmende Verfügbarkeit von ebenfalls hochauflösenden 3D-Bildgebungstechniken erforderte eine Erweiterung der Methoden.

Ein etabliertes Modell, welches im Bereich der Bestimmung der Trabekeldicke und -zwischenräume häufig eingesetzt wird und von Hildebrand und Rüegeger vorgestellt wurde [50], verwendet Kugeln, um lokal den Abstand zu bestimmen. Im Gegensatz zu anderen Verfahren, welche z. B. den Abstand von einem Punkt

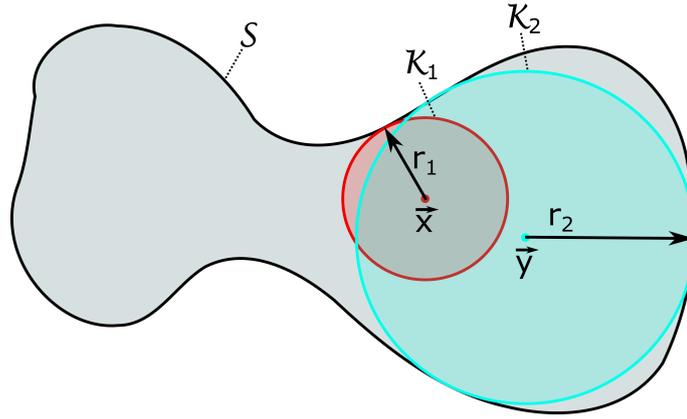


Abbildung 2.21: Schematische Darstellung der lokalen Dicke. Die lokale Dicke des Objekts \mathcal{S} am Punkt \vec{x} ist bestimmt durch den Durchmesser der größten Kugel (hier am Punkt \vec{y}), die den Punkt \vec{x} beinhaltet.

der Oberfläche zu einem gegenüberliegenden Punkt verwenden und somit die Dicke nur für Punkte auf der Oberfläche bestimmen, bestimmt diese Methode für jeden Voxel des Objekts einen Wert für die Dicke. Die voxelweise Bestimmung der Dicke bietet gegenüber der Oberflächen basierten Auswertung eine höhere Präzision bei beliebigen Strukturen [50].

Die lokale Dicke $\tau(\vec{x})$ am Ort \vec{x} ist definiert als der Durchmesser der größten Kugel $\mathcal{K}(\vec{y}, r)$ mit Mittelpunkt \vec{y} und Radius r , die den Punkt \vec{x} enthält und die sich vollständig innerhalb der Struktur \mathcal{S} befindet (vgl. Abbildung 2.21).

$$\tau(\vec{x}) = 2 \cdot \max(\{r | \vec{x} \in \mathcal{K}(\vec{y}, r) \subseteq \mathcal{S}, \vec{x} \in \mathcal{S}\}) \quad (2.25)$$

Die Berechnung erfolgt dabei in mehreren Einzelschritten. Ausgangspunkt ist eine binäre Maske, die das zu untersuchende Objekt enthält. Durch die Berechnung der Distanztransformation D_{map} (siehe Abschnitt 2.7.3) für diese Maske, ergibt sich für jeden Voxel der kleinste Abstand zur nächsten Wand, oder in anderen Worten der Radius r der größten Kugel $\mathcal{K}(\vec{x}, r)$, die an diesem Punkt platziert werden kann und sich noch immer innerhalb der Struktur \mathcal{S} befindet. Allerdings ist die Dicke am Punkt \vec{x} nicht durch diesen Wert gegeben, sondern kann durch den Radius r_y einer Kugel am Punkt $\vec{y} \neq \vec{x}$ bestimmt werden. Daher muss für jeden Punkt \vec{x} geprüft werden, welchen Radius die größte Kugel besitzt, die den Punkt \vec{x} beinhaltet.

Um den erforderlichen Rechenaufwand zu reduzieren, schlugen bereits Hildebrand und Rügsegger vor, die Prüfung auf einer reduzierten Menge S_R durchzuführen (*Distance Ridge*). Diese Teilmenge ergibt sich, indem für jeden Punkt \vec{x} geprüft

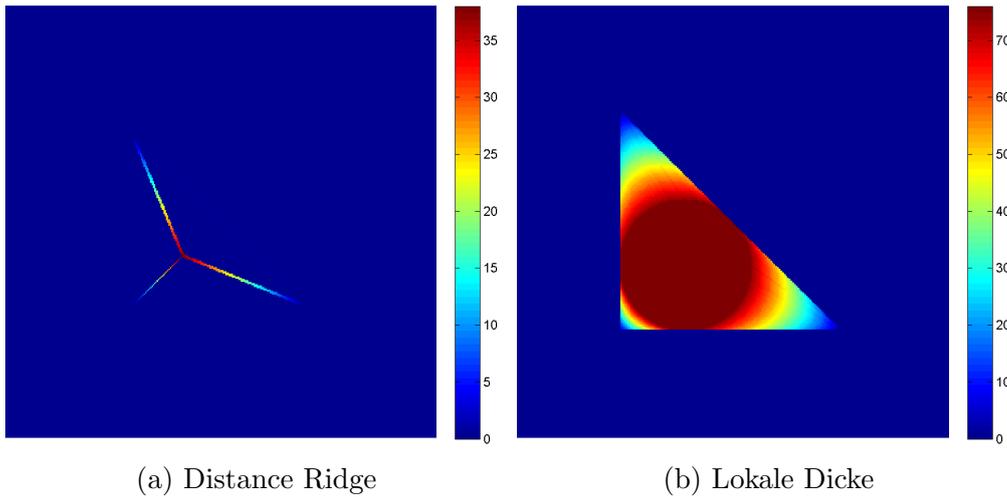


Abbildung 2.22: (a) Die reduzierte Distanzkarte beinhaltet nur noch das Skelett des ursprünglichen Objekts (siehe Abbildung 2.20a). Im Falle des gewählten Beispiels sind dies die Winkelhalbierenden des Dreiecks. (b) Die Karte der lokalen Dicke wird dominiert vom Inkreis des Dreiecks, dessen Mittelpunkt sich am Schnittpunkt der Winkelhalbierenden befindet. In der Nähe der Spitzen des Dreiecks werden die Werte der lokalen Dicke kontinuierlich kleiner.

wird, ob seine Kugel mit dem Radius $r = D_{\text{map}}(\vec{x})$ in einer der Kugeln seiner direkten Nachbarn vollständig enthalten ist. Dies reduziert die Menge der zu betrachtenden Punkte auf das Skelett der Struktur (siehe Abbildung 2.22a).

Anschließend werden für jeden übriggebliebenen Abstandswert r Kugeln $\mathcal{K}(r)$ erzeugt und den Punkten innerhalb der Kugel der Wert des Durchmessers $2 \cdot r$ zugewiesen. Diese Kugeln werden anschließend an alle Punkte \vec{x}_r gesetzt für die gilt

$$r = 2 \cdot D_{\text{map}}(\vec{x}). \quad (2.26)$$

Kommt es zu einer teilweisen Überlagerung zweier Kugeln $\mathcal{K}_1(r_1)$ und $\mathcal{K}_2(r_2)$, wird in dem überlappenden Bereich der größere der beiden Werte

$$2 \cdot \max(r_1, r_2)$$

übernommen (siehe Abbildung 2.22b).

Die möglichen Werte der lokalen Dicke basieren auf den Daten der Distanztransformation der Maske und sind daher ebenfalls diskret verteilt. Da für den Durchmesser jedoch der doppelte Abstand verwendet wird, betragen die diskreten Werte

2 Grundlagen

das $\{2; 2\sqrt{2}; 2\sqrt{3}; 4; \dots\}$ -fache der gewählten Auflösung (vgl. Abschnitt 2.7.3).

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

3.1 Motivation

Wie bereits in Abschnitt 2.6.3 erwähnt, ist die MR-Bildgebung der Goldstandard für die frühzeitige Diagnose einer Femurkopfnekrose. Im Gegensatz zur Röntgen- oder CT-Bildgebung werden in der Kernspintomographie bereits im Frühstadium Veränderungen im Knochenmark sichtbar, während bei den beiden anderen Methoden erst eine Veränderung in der Dichte der Knochenmatrix vorliegen muss. Daher ist die MR-Bildgebung die ideale Modalität, um sowohl beim Patienten frühzeitig eine Diagnose stellen zu können als auch im Rahmen von (prä-)klinischen Studien den Krankheitsverlauf zu überwachen. Die Untersuchung einzelner Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit einer nichtinvasiven Bildgebungsmethode hilft dabei, den Verlauf genauer zu studieren.

Viele bisherigen Tierstudien im Bereich der Stammzelltherapie der Femurkopfnekrose verzichteten entweder vollständig auf die Überwachung der Studientiere durch Bildgebung [51, 36] oder verwendeten CT-Bildgebung [52, 53, 54]. Nur in seltenen Fällen kam die MR-Bildgebung zum Einsatz [55, 56, 57]. Diese MR-Aufnahmen waren jedoch in Folge der geringen Feldstärke von 0,2 T [56] oder durch den Einsatz von Kleintieren [55] und entsprechend geringen Knochengrößen nur von begrenzter Qualität und Vergleichbarkeit mit klinischen Aufnahmen.

Daher sollte im Rahmen dieser Studie die Darstellung der Femurkopfnekrose mittels MR-Bildgebung in einem Großtiermodell verbessert werden und durch den Einsatz klinisch relevanter Feldstärke und Sequenzen eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den bekannten Aufnahmen aus dem klinischen Alltag erzeugt werden. Zusätzlich wurden nach der Euthanasie der Tiere μ CT-Aufnahmen der explantierten Hüftköpfe durchgeführt und eine Korrelation der MR-Daten mit Informationen aus den μ CT-Daten untersucht.

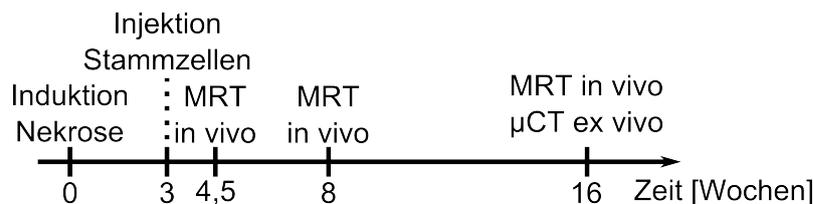


Abbildung 3.1: Zeitliche Reihenfolge der Operationen und MR-Untersuchungen.

3.2 Material & Methoden

3.2.1 Nekrosemodell

Bereits in anderen Studien wurden Tiermodelle für eine avaskuläre Knochennekrose des Femurskopfs vorgestellt. Neben Kleintieren, wie z. B. Kaninchen (u. a. [58, 55]), wurde auch ein Modell für Großtiere (z. B. Schafe [51, 59]) entwickelt, welches in dieser Studie ebenfalls verwendet wurde. Bei den Tieren wurde zum Zeitpunkt 0 eine Knochennekrose im Hüftkopf ausgelöst (vgl. Abbildung 3.1 für gesamten Zeitablauf), indem unter Narkose ein Zellgift in den Knochen injiziert wurde. Im Rahmen dieses Eingriffs wurden ebenfalls Stammzellen aus dem Beckenkamm entnommen und über einen Zeitraum von drei Wochen kultiviert.

Nach Ablauf dieses Zeitraums wurde in einem weiteren Eingriff ein Bohrkanal zum nekrotischen Bereich des Hüftkopfs gelegt und damit bereits ein Teil des nekrotischen Gewebes wie bei einer herkömmlichen *Core Decompression* entfernt. In den Bohrkanal wurde anschließend eine Lösung mit den Stammzellen (Therapie) oder Albumin (Kontrolle) injiziert. Der Bohrkanal wurde abschließend mit Knochenwachs versiegelt, um eine ungewollte Verteilung der Lösung im Körper zu verhindern. Der anatomische Verlauf des Kanals und die Lokalisation der Nekrosezone sind in Abbildung 3.2 dargestellt.

Über einen weiteren Zeitraum von 13 Wochen wurden mehrere *in vivo* MR-Untersuchungen zu festen Zeitpunkten durchgeführt (siehe Abbildung 3.1 und den folgenden Abschnitt). 16 Wochen nach Induktion der Nekrose wurden die Tiere im Anschluss an eine finale MR-Untersuchung euthanasiert und sowohl der kranke als auch der gesunde Hüftkopf entnommen.

3.2.2 MR-Bildgebung

Während der Messungen wurde die Narkose mittels Isofluran aufrecht erhalten und Herzschlag sowie Sauerstoffsättigung im Blut überwacht. Um Bewegungsartefakte

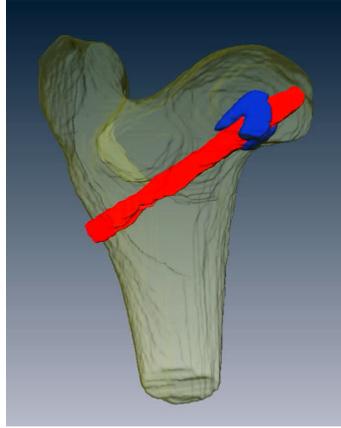


Abbildung 3.2: Anatomische Darstellung des Hüftkopfs (transparent gelb), Bohrkanals (rot) und Nekrosezone (blau) als Volumenrendering basierend auf MR-Daten.

Tabelle 3.1: Parameter der T_1 - und T_2 -gewichteten TSE-Messungen

	TR [ms]	TE [ms]	Auflösung [mm ³]	Messzeit [min:sec]
T_1 w TSE	670	13	$0,7 \times 0,7 \times 2,0$	4:20
T_2 w TSE	4410	73	$0,8 \times 0,8 \times 2,0$	5:28

durch Atmung zu vermeiden, wurden die Schafe auf die Seite gelegt, so dass die operierte Seite nach unten zeigte. Unter den Körper wurde auf Höhe der Hüfte eine 4-Kanal Spule in einem flachen, stabilen Gehäuse gelegt. Die einzelnen Elemente der Spule besitzen einen Durchmesser von 120 mm, damit sie in einer Entfernung von 80 mm, was in etwa dem Abstand des Femurkopfs zur Spule entspricht, ein ideales *SNR* liefern.

Für die Bildgebung kamen klinische Standardprotokolle zum Einsatz. Unter anderem wurde eine T_1 -gewichtete TSE sowie eine fett-gesättigte (FS) T_2 -gewichtete TSE verwendet. Die verwendeten Sequenzen und Parameter basierten auf einer Empfehlung des *Siemens MSK Advisory Boards* [60] und wurden geringfügig entsprechend den anatomischen Anforderungen an die Tiere angepasst. Die relevanten Parameter sind in Tab. 3.1 gelistet.

Während der T_1 -gewichtete Kontrast standardmäßig für die Diagnostik der Nekrose verwendet wird, finden sich Veröffentlichungen, in den die T_2 -Gewichtung mit [55] oder ohne [56] Fettsättigung verwendet wird. Da Fett in einer herkömmlichen T_2 -gewichteten TSE auch hell erscheint [61], wurde in dieser Untersuchung die Fettsättigung eingesetzt, um das gesunde Fettgewebe zu unterdrücken und nur Si-



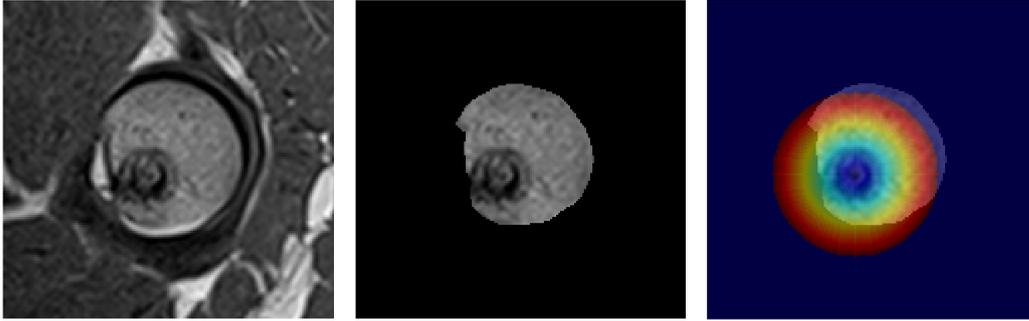
Abbildung 3.3: Explantierter Hüftkopf eines Schafs. Der Femurknochen wurde unterhalb des Kopfes abgeschnitten.

gnal von freien Protonen zu erhalten und Knochenödeme besser darzustellen [42].

Die MR-Bildgebung wurde viereinhalb, 8 und 16 Wochen nach Defektsetzung (entspricht eineinhalb, 5 und 13 Wochen nach Therapie) durchgeführt (siehe Abbildung 3.1). Um eine konsistente Schichtorientierung zu jedem Zeitpunkt zu gewährleisten, wurde der Bohrkanal als Landmarke verwendet und die Schichten senkrecht zum Verlauf des Kanals ausgerichtet. Dies erlaubte im Anschluss eine bessere Vergleichbarkeit der Aufnahmen über den Zeitverlauf.

3.2.3 μ CT-Bildgebung

Direkt nach der Euthanasie der Schafe wurden ihnen jeweils beide Hüftköpfe entnommen (siehe Abbildung 3.3). Sämtliche Proben mit Nekrose wurden anschließend mit einem portablen CT-Gerät (CTPortable, Fraunhofer EZRT) untersucht. Dabei wurden 3D-Datensätze des gesamten Hüftkopfes mit einer isotropen Voxelgröße von $30\ \mu\text{m}$ aufgenommen. Diese Auflösung ist ausreichend, um die Mikrostruktur der Knochenmatrix aufzulösen. Somit lassen sich aus diesen Aufnahmen die Strukturparameter Trabekeldicke ($Tb.Th$), Trabekelabstand ($Tb.Sp$), Knochenvolumenanteil (BVF , Bone Volume Fraction) und Knochenmarkvolumenanteil (BMF , Bone Marrow Fraction) bestimmen (siehe Abschnitt 3.2.4). Zusätzlich wurden bei vier Tieren die gesunde Gegenseite untersucht, um einen Referenzwert zu erhalten.



(a) T_1 -gewichtete Aufnahme (b) Ausgewählter Hüftkopf (c) Ausgewählter Hüftkopf und farbiges Overlay mit Abstand zum Bohrkanal

Abbildung 3.4: Darstellung zur Berechnung der Signalintensität in Abhängigkeit vom Abstand zum Bohrkanal. Aus dem Ausgangsbild (a) wird der Bereich des Hüftkopfs manuell ausgewählt (b), um Intensitätswerte außerhalb des Bereiches zu ignorieren. Der betrachtete Abstand zum Bohrkanal ist als farblicher Overlay in (c) dargestellt.

3.2.4 Datenauswertung

MR-Aufnahmen

Für eine quantitative Auswertung der Daten wurde aufgrund der vorgegebenen Symmetrieachse durch den Bohrkanal eine radiale Darstellung der Bildinformationen gewählt. Diese Auswertung wurde in Matlab durchgeführt. Bei den MR-Aufnahmen wurden dafür fünf aufeinanderfolgende Schichten ausgewählt, die den gesamten Hüftkopf abdecken. In der ersten und letzten Schicht wurde jeweils mit einer elliptischen Maske der Kanal ausgewählt und dessen Zentrum aus dem Schwerpunkt der Ellipse bestimmt. Für die dazwischen liegenden Schichten wurde das Zentrum des Kanals durch lineare Interpolation ermittelt. Anschließend wurde manuell in jeder Schicht der Hüftkopf mit einer Polygonmaske M_{HK} ausgewählt, um in der Auswertung das Signal außerhalb des Hüftkopfes zu entfernen (vgl. Abbildung 3.4b).

Im nächsten Schritt wurde für jede Schicht pixelweise der Abstand R zum Mittelpunkt des Bohrkanals (x_B, y_B) bestimmt (siehe Abbildung 3.4c). Dies geschieht durch die Berechnung der Distanztransformation D mit einer euklidischen Abstandsnorm ($R = \sqrt{(x - x_B)^2 + (y - y_B)^2}$).

Nun kann für die Aufnahme S die mittlere Intensität $I(r)$ bei einem Abstand r vom Zentrum des Bohrkanals berechnet werden durch

$$I(r) = \frac{\sum S \cdot M_{\text{HK}} \cdot D(R = r)}{\sum M_{\text{HK}} \cdot D(R = r)}. \quad (3.1)$$

Da R nur diskrete Werte ($1, \sqrt{2}, \sqrt{3}, 2, \sqrt{5}$ usw.) annehmen kann (siehe Abschnitt 2.7.4), wurde die Intensität nur für ganzzahlige Werte von r berechnet und R entsprechend gerundet.

μ CT-Aufnahmen

Bevor für die μ CT-Daten die gleiche radiale Darstellung der Ergebnisse durchgeführt werden kann, müssen die Parameter $Tb.Th$ und BMF ermittelt werden. Die Berechnung wurde mit ImageJ [62] und den Plugins *Auto Local Threshold* sowie *BoneJ* [63] durchgeführt. Die Bestimmung von Trabekeldicke und -abstand wird nach der Methode von Hildebrand und Rüegsegger [50] durchgeführt. Neben der freien Verfügbarkeit der Software ist auch eine Optimierung für parallele Berechnungen implementiert, die besonders die Bestimmung der Trabekeldicke und des Trabekelabstands beschleunigt.

Die μ CT-Aufnahmen wurden zuerst in eine binäre Maske für Knochen und Knochenmark umgewandelt. Da aufgrund der Strahlauhfärtung die Intensität im Bereich der Kortikalis deutlich höher als im restlichen Knochen ist (siehe Abbildung 3.5), muss für jeden Pixel ein lokaler Schwellwert berechnet werden. Dabei werden nur die Intensitätswerte innerhalb eines vorgegebenen Radius R um den betrachteten Punkt berücksichtigt.

Da die Schwellwertberechnung immer von genau zwei Komponenten ausgeht, entsteht ein Konflikt, sobald entweder nur eins oder mehr als zwei verschiedene Intensitätsniveaus vorliegen. Neben einer rein zufälligen Zuordnung basierend auf dem Rauschen der einzelnen Voxel im Bereich der Luft kann auch eine Verschiebung des Schwellwertes in der Nähe der Kortikalis auftreten. Dort treten drei Intensitätsniveaus (Luft, Knochenmark, Knochenmatrix) auf (siehe Abbildung 3.6).

Besonders im Übergangsbereich zwischen Luft und Kortikalis erschwert sich die Bestimmung eines sinnvollen Schwellwertes, da hier neben den drei Komponenten noch die Strahlauhfärtung zu einer Verbreiterung des Intensitätsspektrums führt (Abbildung 3.6, mittleres Spektrum).

Mit der gewählten Methode nach Phansalkar [64] lässt sich in allen Bereichen eine

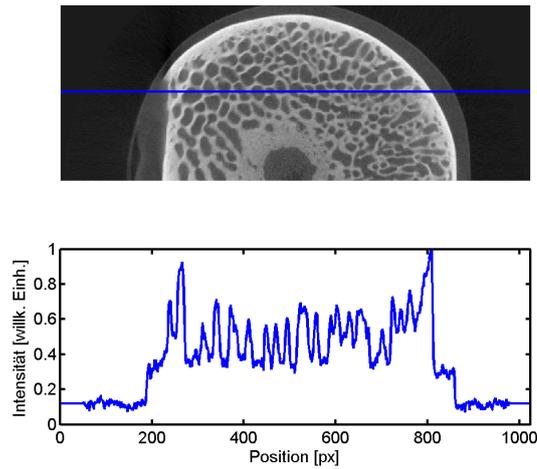


Abbildung 3.5: Repräsentativer Ausschnitt einer μ CT-Aufnahme eines Hüftkopfs vom Schaf (oben). Der Bohrkanal befindet sich am unteren Ende der Aufnahme umgeben von verdichteter Knochenmatrix. Der Intensitätsverlauf (unten) entlang der blauen Linie zeigt eine Abnahme der Intensität um beinahe $1/3$ von der Kortikalis zur Mitte der Probe.

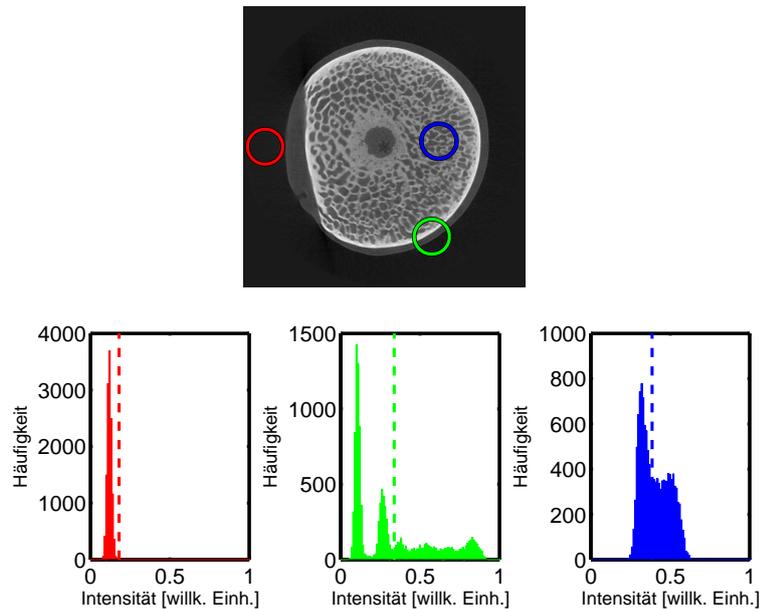


Abbildung 3.6: Lokale Histogramme (unten) am Beispiel von drei ausgewählten Positionen mit unterschiedlichen Gewebeannteilen und dazugehörige Schwellwerte (gestrichelte Linien im Histogramm) nach Phansalkar [64].

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

gute Trennung von Knochenmatrix und Gewebe durchführen. Der Schwellwert T_P berechnet sich durch

$$T_P = \mu_R \cdot (1 + p \cdot \exp(-q \cdot \mu_R) + k \cdot ((\sigma_R/r) - 1)) \quad (3.2)$$

wobei μ_R den Mittelwert und σ_R die Standardabweichung der Intensitätsverteilung innerhalb des Radius R um den jeweiligen Punkt bezeichnet. Die Parameter p , q , k und r können frei gewählt werden und wurden mit $p = 2$, $q = 10$, $k = 0,1$ und $r = 0,5$ verwendet.

Zusätzlich ist eine Maske M_{Objekt} nötig, die das Volumen des Knochens abbildet. Hier ist ein globaler Schwellwert ausreichend, um die Grenze zwischen Kortikalis und Umgebung zu bestimmen. Die Zwischenräume der Knochenmatrix lassen sich anschließend automatisch füllen (*Fill Holes*).

Nun lassen sich mit dem BoneJ-Plugin [63] die Trabekeldicke $Tb.Th$ basierend auf der Maske M_{Knochen} und der Trabekelabstand $Tb.Sp$ basierend auf der Maske

$$M_{\text{Mark}} = M_{\text{Knochen}} \vee \bar{M}_{\text{Objekt}} \quad (3.3)$$

bestimmen.

Um die Ergebnisse der μ CT-Messungen komprimierter darzustellen und besser mit den MR-Daten zu vergleichen, wurde hier eine ähnliche radiale Auswertung durchgeführt. Damit die betrachteten Bereiche annähernd identisch sind, wurden insgesamt 256 Schichten betrachtet und über einen Bereich von $R \pm 5$ Pixeln gemittelt.

Da die Kortikalis mit einer Größe von ca. 1000 μm um ein vielfaches dicker ist als die Trabekel (typischerweise 250 μm bis 400 μm) würde sie ohne weitere Filterung die Ergebnisse für Trabekeldicke und Knochenanteil deutlich verfälschen. Daher ist es für die radiale Auswertung der Daten essenziell, dass die Oberfläche des Femurkopfes vorher aus der Maske entfernt wird.

Da, wie in Abbildung 3.7b zu sehen ist, bereits durch die Schwellwertsegmentierung eine Maske M_{Mark} vorhanden ist, die nur die Zwischenräume der Trabekel beinhaltet, bildet diese den Ausgangspunkt für die Entfernung der Kortikalis. Durch ein einfaches morphologisches Schließen (*Closing*) mit einem geeigneten strukturierenden Element lassen sich die Zwischenräume des Knochenmarks schließen, ohne dass Bereiche der Kortikalis zur Maske hinzugefügt werden (siehe Abbildung 3.7). Als strukturierendes Element wurde eine Kreismaske mit einem Radius von 35 Pi-

xeln verwendet. Durch die Anwendung der neuen Maske ergibt sich eine Karte der Trabekeldicke ohne Kortikalis. Diese bildet auch den Ausgangspunkt für die Berechnung des Knochenvolumenanteils und Knochenmarkanteils.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 MR-Bildgebung

Der zeitliche Verlauf der Nekrose ist exemplarisch in Abbildung 3.8 für zwei Tiere mit T_1 - und T_2 -gewichteten Kontrast dargestellt. Der Bohrkanal lässt sich zu jedem Zeitpunkt in allen Aufnahmen sehr gut lokalisieren und die Abgrenzung zum umgebenden Gewebe durch die Wand des Kanals ist deutlich.

Beide Kontraste zeigen eine Veränderung im Zeitverlauf. Während in der T_1 -gewichteten Aufnahme der pathologische Bereich eine Verringerung der Intensität aufweist, erscheinen diese in der T_2 -gewichteten-fettgesättigten Aufnahme als helle Areale. Besonders im frühen Stadium ist in den T_2 -FS-Aufnahmen eine sehr gute Lokalisation möglich, die jedoch im späteren Verlauf durch die Signalabnahme nachlässt (16 Wochen, Tier B) bzw. unmöglich wird (16 Wochen, Tier A). Im Gegensatz dazu lässt sich auf den T_1 -gewichteten Aufnahmen zu jedem Zeitpunkt ein Bereich mit niedrigerem Signal um den Bohrkanal erkennen. Bei der finalen Untersuchung ist der Kontrast zwischen pathologischem und gesunden Gewebe geringer als zuvor.

Die gleichen Aussagen über die Veränderung des Kontrastes können auch aus den radialen Intensitätsplots gezogen werden (siehe Abbildung 3.9). Der Bohrkanal ist durch ein deutlich lokalisierbares Minimum vom umgebenden Gewebe getrennt. Zusätzlich lässt sich hier die Ausdehnung des nekrotischen Bereichs deutlich besser erfassen. Während der Bohrkanal mit seinem Intensitätsminimum wie zu erwarten unverändert bleibt, zeigt sich bei beiden Kontrasten eine leichte Verringerung der Ausdehnung zwischen allen Zeitpunkten.

3.3.2 μ CT-Bildgebung

Die hohe Auflösung der μ CT-Aufnahmen erlaubt eine sehr gute Darstellung der Mikrostruktur (siehe Abbildung 3.10). Der Bohrkanal ist umgeben von einer kompakten Wand aus kalzifiziertem Knochen, was dem dunklen Ring in den MR-Aufnahmen entspricht. Besonders bei Tier A sieht ist eine neu entstandene Knochenmatrix über

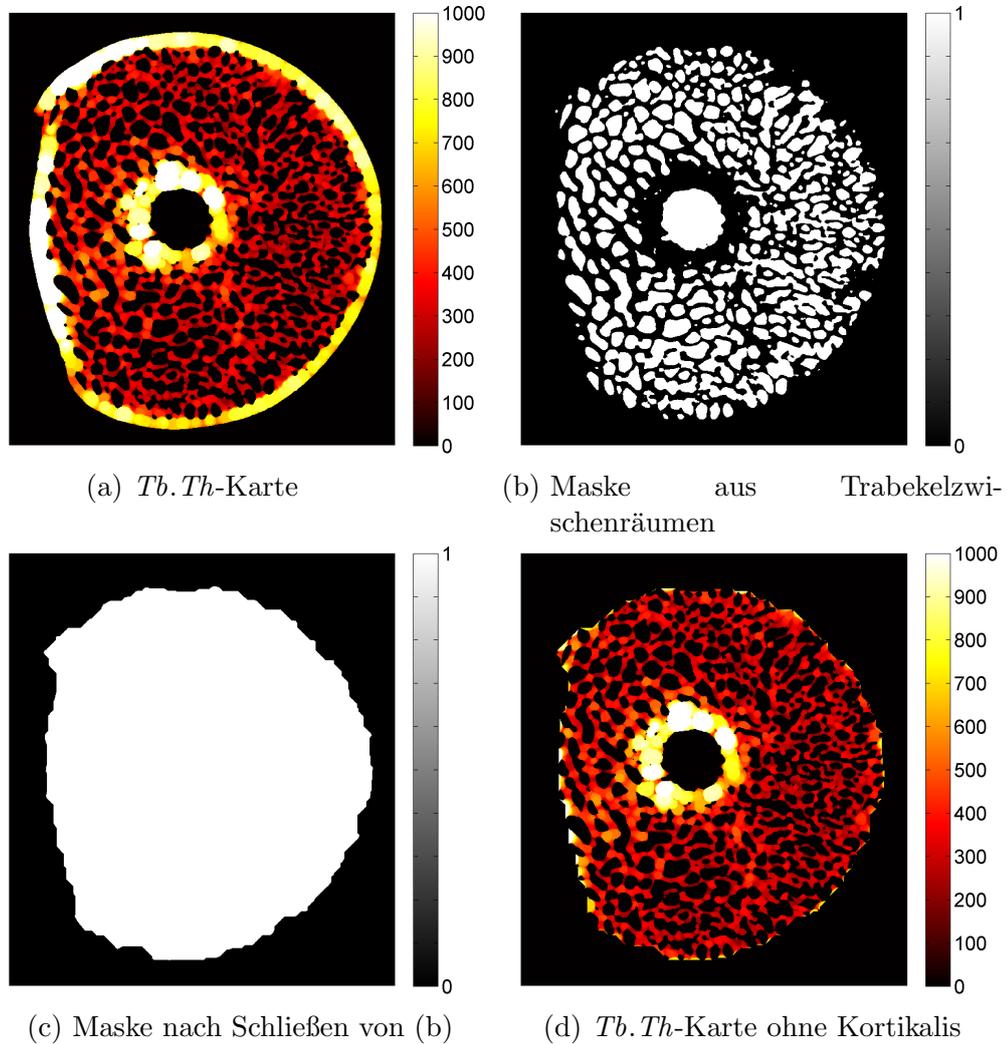


Abbildung 3.7: Um die Kortikalis aus den Daten in (a) zu entfernen wird eine Maske der Trabekelzwischenräume benötigt (b). Durch morphologisches Schließen der Maske ergibt sich ein geschlossenes Volumen (c), das keine Kortikalis mehr enthält, wie die Multiplikation von (a) und (c) in (d) zeigt.

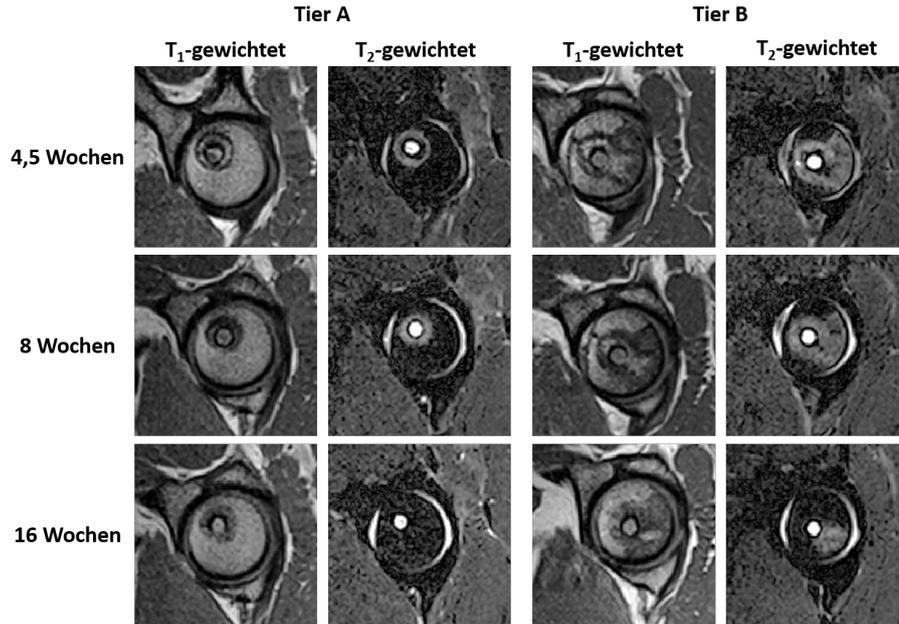


Abbildung 3.8: Zeitverlauf der Nekrose in unterschiedlichen Kontrasten an zwei Tieren. Besonders die T_2 -fettgesättigten Aufnahmen zeigen einen deutlichen Signalabfall über den Zeitverlauf außerhalb des Bohrkanals.

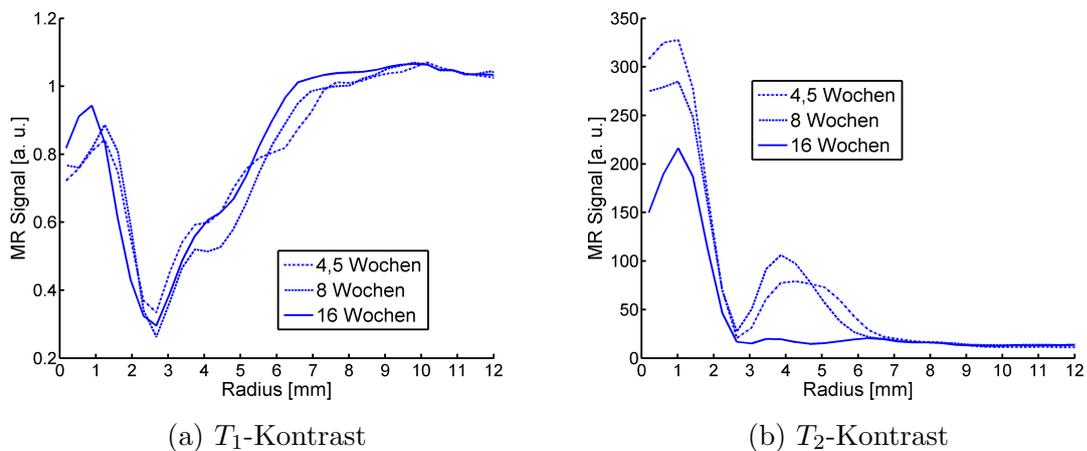


Abbildung 3.9: Radialer Intensitätsverlauf des MR-Signals gegen den Radius bei Tier A (vgl. Abbildung 3.8) zu den einzelnen Zeitpunkten nach Defektsetzung für T_1 - (a) und T_2 -Gewichtung (b). Während in der T_2 -Gewichtung mit Fettsättiger das Signal außerhalb des Bohrkanals zum Zeitpunkt nach 16 Wochen beinahe vollständig verschwunden ist, zeigt sich in der T_1 -Gewichtung noch ein hypointenser Bereich von etwa 3 mm um den Bohrkanal.

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

eine längere Strecke im Bohrkanal zu sehen (Abbildung 3.10c). Dies zeigt sich bei Tier B hingegen nur an einer stark lokal begrenzten Stelle (Abbildung 3.10d). Außerhalb des Kanals ist jedoch bei beiden Tieren an verschiedenen Stellen eine Verbreiterung der Trabekel zu erkennen. In Abbildung 3.10a ist die Veränderung auf einen kreisförmigen Bereich um den Bohrkanal beschränkt. Wie in Abbildung 3.8 zeigt, ist bei Tier B ein deutlich ausgedehnter Bereich von der Nekrose betroffen. Dies spiegelt sich in Abbildung 3.10b in strukturellen Veränderungen wieder, die bis nahe an die Kortikalis reichen. Ein Vergleich mit der gesunden Gegenseite von Tier B (Abbildung 3.11) zeigt keine Auffälligkeiten.

Während die Verbreiterung der Trabekel zu einer Verkleinerung der Zwischenräume an den entsprechenden Stellen führt, ist auf den CT-Aufnahmen jedoch keine Kontrastvariation im Knochenmark zu erkennen. Besonders der Bohrkanal unterscheidet sich in der Intensität nicht vom umgebenden Weichgewebe. Somit lassen die μ CT-Aufnahmen Rückschlüsse auf die Mikrostruktur zu, allerdings nicht auf die Komposition des Gewebes.

Für die Einordnung der quantitativen Ergebnisse ist es wichtig, Vergleichswerte von der gesunden Gegenseite heranzuziehen. Die Karte der Trabekeldicke von Tier B auf der gesunden Seite (Abbildung 3.11c & d) zeigt dabei zunächst keine Auffälligkeiten. Da bei der gesunden Seite kein Bohrkanal oder eine andere Landmarke existieren, die sich als Mittelpunkt für die radiale Auswertung eignen, wurde die Ellipse manuell in die Mitte des Femurkopfes in der ersten und letzten Schicht gelegt. Wie zu erwarten, ist eine Ortsabhängigkeit der mittleren Trabekeldicke weder bei der gesunden Seite von Tier B noch bei den anderen drei Referenzproben zu sehen. Das gleiche trifft auch auf den Knochenmarkanteil BMF in allen Referenzproben zu. Lediglich eine leichte Variation zwischen den Tieren ist zu beobachten (Abbildung 3.12). Die mittlere Trabekeldicke liegt bei $316 \mu\text{m}$ und der durchschnittliche Knochenmarkanteil $BVF_{\text{avg}} = 53\%$.

Anders zeigt sich der Verlauf in den Krankheitsfällen. Die Zunahme der Trabekeldicke ist in den entsprechenden Karten sehr deutlich zu sehen (siehe Abbildung 3.13). Besonders bei Tier B (Abbildung 3.13b) können in der ganzen Schicht mehrere Bereiche mit helleren Flecken identifiziert werden, wohingegen bei Tier A (Abbildung 3.13a) nur in unmittelbarer Nähe zum Bohrkanal Veränderungen sichtbar sind. Dies entspricht auch den Mustern aus den jeweiligen MR-Aufnahmen.

Die Unterschiede in den Aufnahmen sind auch deutlich in den radialen Plots der Parameter sichtbar. Bei Tier B zeigt sich ein beinahe vollständig „leerer“ Bohrka-

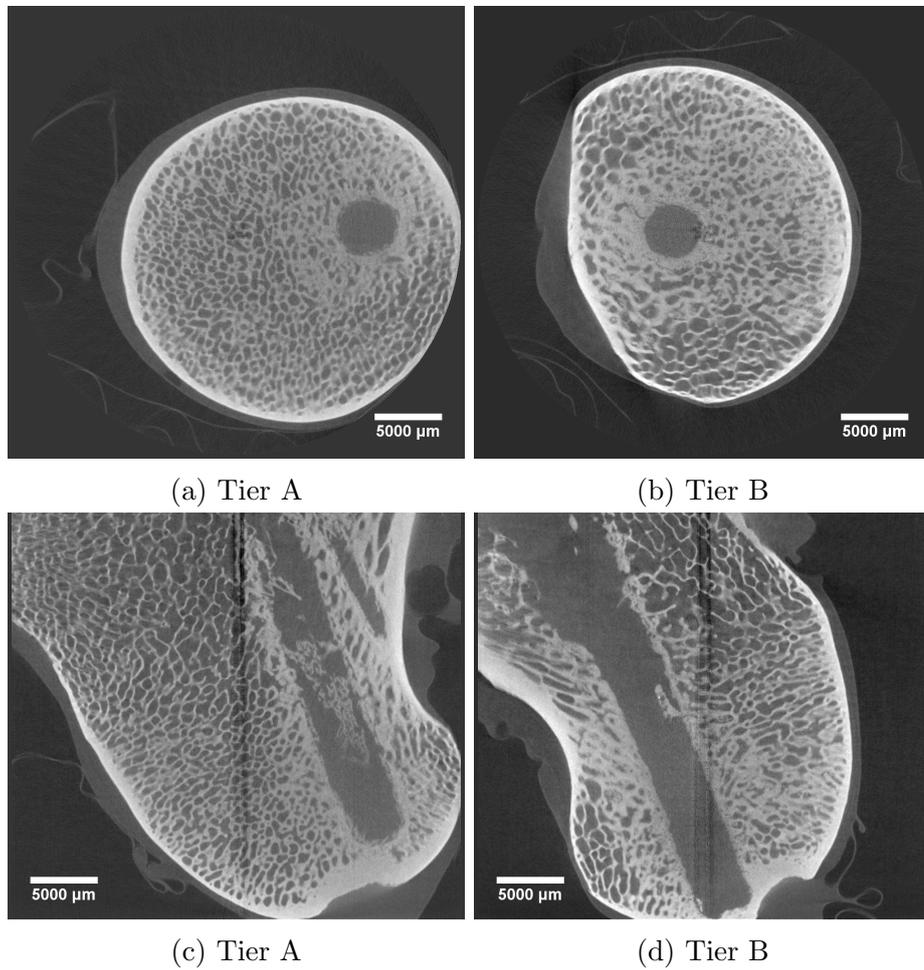


Abbildung 3.10: Orthogonale *ex vivo* μ CT-Aufnahmen zu den beiden Tieren aus Abbildung 3.8. In den Aufnahmen c & d ist in der Mitte als vertikale Linie ein Rekonstruktionsartefakt aus der μ CT-Aufnahme zu erkennen. Im Bohrkanal bei Tier A zeigen sich bereits über eine breite Strecke neue kalzifizierte Strukturen, während bei Tier B kaum neue Knochenmatrix innerhalb des Kanals gebildet wurde.

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

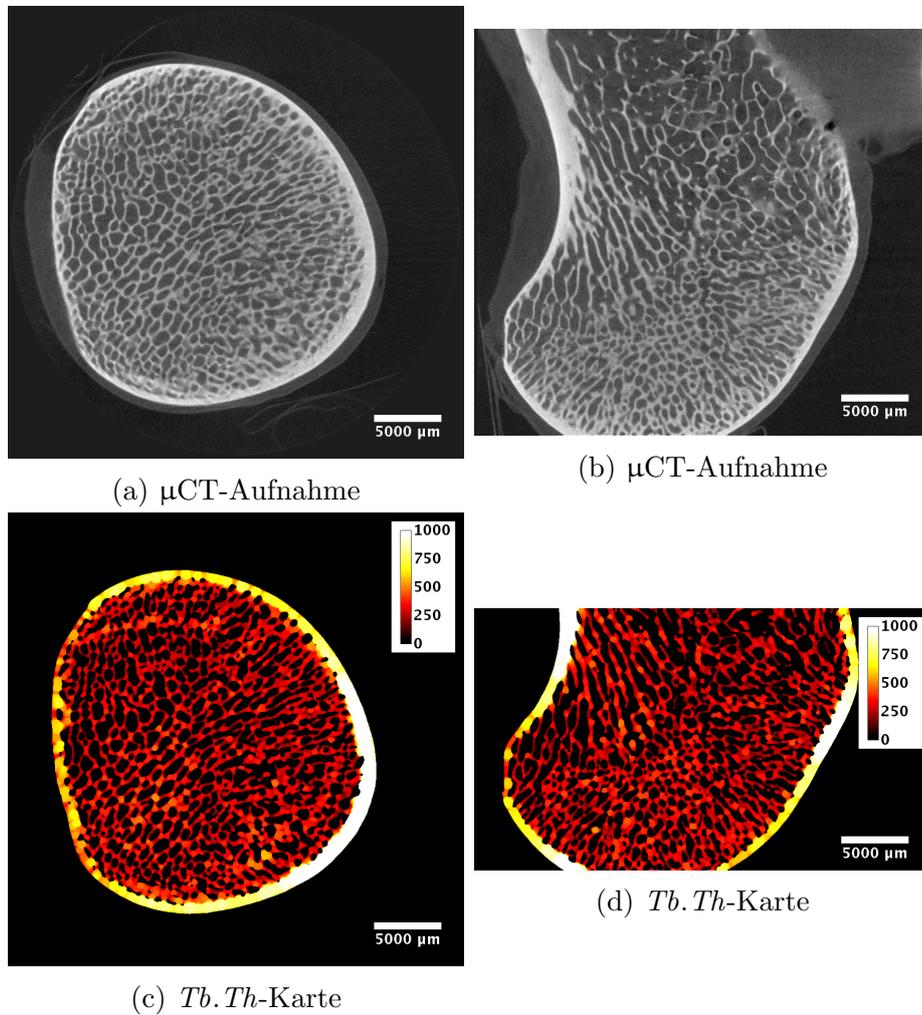


Abbildung 3.11: (a & b) Orthogonale μ CT-Aufnahmen des Hüftkopfs von der gesunden Gegenseite bei Tier B.
(c & d) Die dazugehörigen Karten der Trabekeldicke zeigen über das gesamte Volumen eine gleichmäßige Strukturgröße.

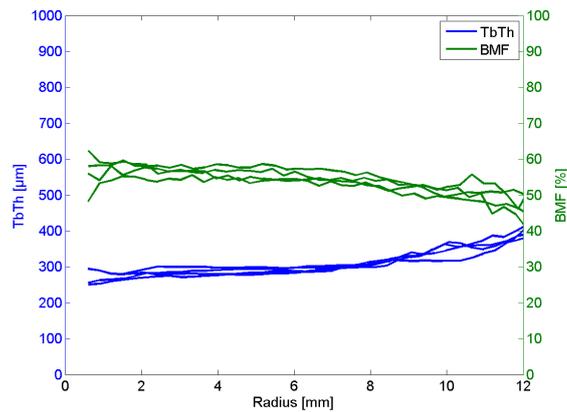


Abbildung 3.12: Plot der räumlichen Verteilung der mittleren Trabekeldicke und des Knochenmarkanteils für die vier Referenzproben. Es zeigt sich nur eine geringe Differenz zwischen den einzelnen Tieren. Die mittlere Trabekeldicke über alle Proben beträgt $316 \mu\text{m}$ und der Knochenmarkanteil 53%

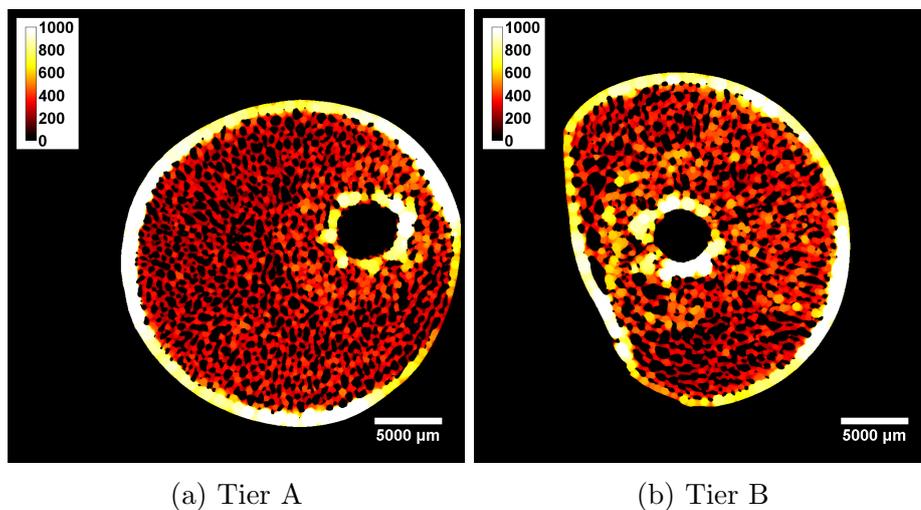


Abbildung 3.13: *Tb.Th*-Karten zu den μCT -Aufnahmen aus Abbildung 3.10 a & b. Der Hüftkopf von Tier B zeigt über den gesamten Querschnitt deutliche Verdickungen der Trabekelstruktur (orange bzw. gelbe Bereiche), während bei Tier A die Trabekel nur in der Nähe des Bohrkanals eine leichte Verdickung aufweisen.

nal (entspricht 100 % BMF) im Bereich von 0 bis 2 mm, während sich bei Tier A immerhin neue kalzifizierte Knochenmatrix innerhalb des Bohrkanals gebildet und etwa 10 % des Volumens eingenommen hat (Abbildung 3.14, vergleiche auch Abbildung 3.10c und Abbildung 3.10d). In der Nähe der Bohrkanalwand zeigt sich bei beiden Tieren ein ähnlicher Verlauf. Auf ein Maximum der Trabekeldicke von ca. 750 μm bei knapp 3 mm Entfernung zum Zentrum des Bohrkanals infolge der verdichteten Wand folgt eine Zone mit einer mittleren Trabekeldicke von 400 μm . Verglichen mit der durchschnittlichen Trabekeldicke von 316 μm aus den vier gesunden Referenzproben ist dieser Wert deutlich erhöht. Durch die Verbreiterung der Trabekel kommt es zu einer Verkleinerung der Zwischenräume. Dies macht sich an einer niedrigeren Knochenmarkanteile bemerkbar, die sich in einem Bereich von 30-40 % bewegt. Im gesunden Knochen liegt dieser Wert bei 53 % (vgl. Abbildung 3.12).

Ab einer Entfernung von etwa 5 mm zum Mittelpunkt des Bohrkanals beginnen sich die Kurven der Trabekeldicke und des Knochenmarkanteils für beide Tiere unterschiedlich zu entwickeln. Während sich bei Tier A die Werte relativ schnell den jeweiligen gesunden Referenzwerten annähern und ab 6 mm beinahe konstant bleiben, ist bei Tier B der Übergang deutlich langsamer. Erst bei 7 mm Entfernung nähern sich die Kurven den Referenzwerten an. Die Trabekeldicke von Tier B bleibt dabei jedoch stets oberhalb des gesunden Vergleichswertes, während der Knochenmarkanteil deutlich unterhalb bleibt und dabei auch noch einige Schwankungen aufweist.

Der Verlauf der jeweiligen Kurven entspricht somit dem Eindruck aus den Aufnahmen, lässt jedoch eine bessere Beurteilung der Entfernungen und quantitativen Werte zu.

3.3.3 Korrelation zwischen MR- und CT-Daten

Da die MR- und μCT -Aufnahmen unterschiedliche Informationen beinhalten, ist es von großem Interesse, die Erkenntnisse aus beiden Modalitäten zu kombinieren, um einen möglichen Zusammenhang zu erkennen.

In Abbildung 3.15 ist eine Überlagerung der Trabekeldicke aus den μCT -Daten in Farbe und den T_1 -gewichteten MR-Aufnahmen vom finalen Termin bei Tier C zu sehen. Die MR-Aufnahmen zeigen den gewohnten hypointensen Bereich um den Bohrkanal. In der Überlagerung der beiden Modalitäten wird sichtbar, dass sich der Bereich mit dickeren Trabekeln sehr gut mit den dunkleren Bereichen aus den MR-Aufnahmen deckt. Auffällig ist auch eine Asymmetrie der Trabekeldicke um den Bohrkanal herum, die besonders in Abbildung 3.15d zu sehen ist. In dieser

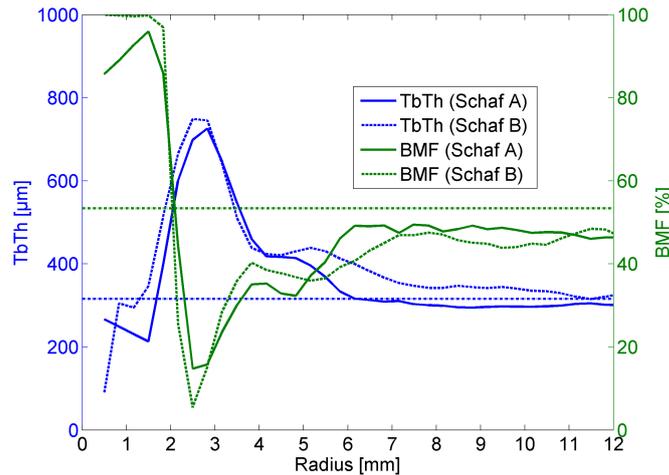


Abbildung 3.14: Radialer Verlauf der Trabekeldicke $Tb.Th$ und des Knochenmarkanteils BMF von Tier A (durchgezogene Linie) und Tier B (gestrichelte Linie). Die horizontalen Linien zeigen den Mittelwert der Parameter von vier gesunden Gegenseiten als Referenz.

Querschnittsaufnahme des Bohrkanals sind unterhalb des Kanals dickere Trabekel detektierbar, während sie oberhalb beinahe normal sind. Bei genauerem Hinsehen fällt auch auf der T_1 -gewichteten MR-Aufnahme die gleiche Asymmetrie auf. Unterhalb des Kanals ist die Signalintensität etwas niedriger als darüber, was durch einen geringeren Knochenmarkanteil hervorgerufen werden könnte.

Wie bereits der Plot in Abbildung 3.14 zeigte, ist der Volumenanteil des Knochenmarks bei Anwesenheit von dickeren Trabekeln niedriger. Da das detektierbare MR-Signal ausschließlich aus dem Weichgewebe zwischen der Knochenmatrix kommt, muss mit abnehmendem Knochenmarkanteil auch das MR-Signal niedriger werden. Dieser Zusammenhang lässt sich bereits aus Abbildung 3.15 erahnen. Ob es sich dabei um eine lineare Abhängigkeit handelt, ist aus den Aufnahmen allein jedoch nicht erkennbar.

Aufschlussreicher ist an dieser Stelle ein Vergleich des radialen Intensitätsverlaufs. Da die MR-Signalintensität keine absolute Größe ist, müssen die Werte skaliert werden, damit der Wertebereich dem Spektrum des Knochenmarkanteils BMF entspricht. Bei den T_2 -gewichteten Aufnahmen wurde die maximale Intensität auf 100 gesetzt und der Rest entsprechend skaliert. Für das T_1 -gewichtete Signal wurde das mittlere Signalniveau in einer Entfernung von $10\text{ mm} \leq R \leq 12\text{ mm}$ zum Zentrum des Bohrkanals als Referenzwert verwendet und dieser auf den mittleren Knochenmarkanteil BMF in diesem Bereich skaliert, da in diesem Abstand das gesunde

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

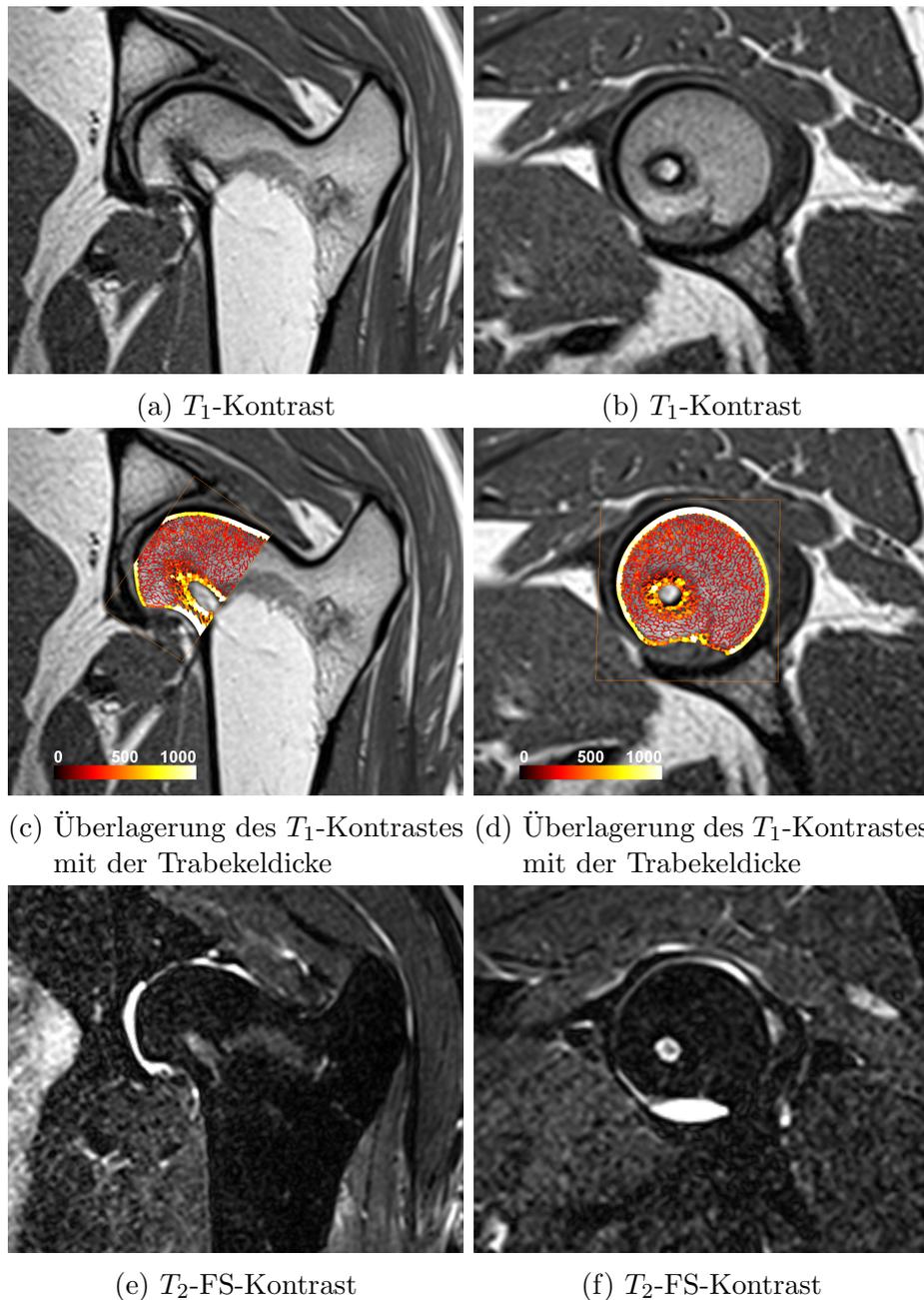


Abbildung 3.15: Koronale (links) und senkrecht zum Bohrkanal ausgerichtete (rechts) T_1 -gewichtete Schichten durch den Hüftkopf (oben) und Overlay der Trabekeldicke aus den μ CT-Aufnahme in Farbe (Mitte) sowie T_2 -gewichtete Aufnahmen (unten) von Tier C. Die MR-Aufnahmen stammen von der finalen Untersuchung nach 16 Wochen. Die Orientierung der μ CT-Daten wurde manuell angepasst.

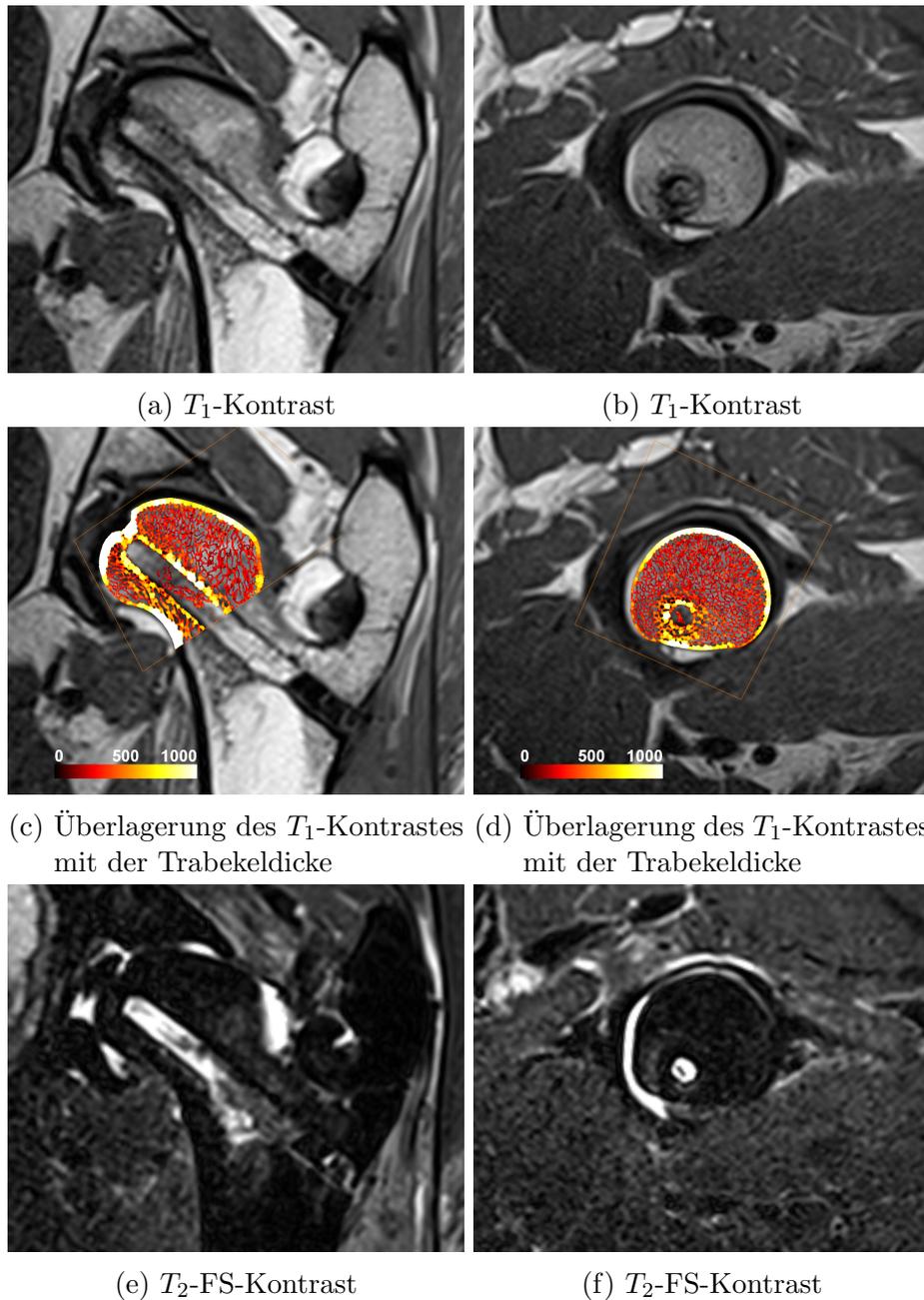


Abbildung 3.16: Abbildungen analog zu Abbildung 3.15, allerdings für Tier A. Koronale (links) und senkrecht zum Bohrkanal ausgerichtete (rechts) T_1 -gewichtete Schichten durch den Hüftkopf (oben) und Overlay der Trabekeldicke aus den μ CT-Aufnahme in Farbe (Mitte) sowie T_2 -gewichtete Aufnahmen (unten) von Tier A. Die MR-Aufnahmen stammen von der finalen Untersuchung nach 16 Wochen. Die Orientierung der μ CT-Daten wurde manuell angepasst.

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

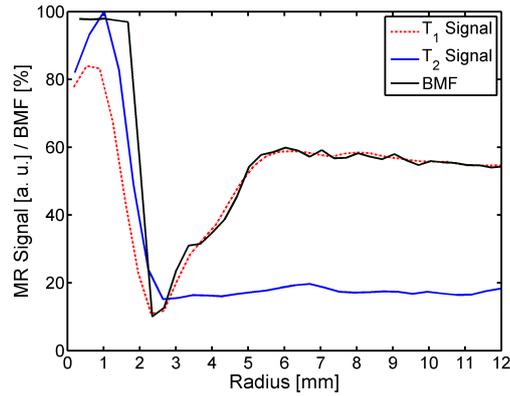


Abbildung 3.17: Radialer Plot von MR-Signal und Knochenmarkanteil BMF für Tier C (vgl. Abbildung 3.15).

Gewebe dominiert und die Werte relativ konstant sind (vgl. Abbildungen 3.9a & 3.14).

Die Ergebnisse zu den Daten aus Abbildung 3.15 für Tier C sind in Abbildung 3.17 gezeigt. Im T_2 -gewichteten Verlauf ist erneut nur im Bohrkanal ein deutliches Signal zu sehen, während außerhalb ein konstantes Signalniveau beibehalten wird. Der Verlauf des T_1 -gewichteten Signals verläuft ab der Bohrkanalwand ($R \approx 2$ mm) beinahe exakt so wie der Knochenmarkanteil aus den μ CT-Daten.

Der gleiche Zusammenhang ist auch bei den anderen Tieren zu beobachten. Allerdings treten hier besonders im nekrotischen Bereich deutliche Abweichungen zwischen dem T_1 -Verlauf und dem Knochenmarkanteil BMF auf (siehe Abbildung 3.18). Jedoch sind die Werte aus den MR-Aufnahmen stets unterhalb der Ergebnisse aus den μ CT-Daten. Zusätzlich fällt auf, dass bei Tier C keine Intensitätsvariation in der T_2 -gewichteten Aufnahme zu sehen ist, während in den Daten von Tier A und B, wie bereits erwähnt, kleine Schwankungen auftreten. In den Plots fallen diese Stellen mit den Abweichungen zwischen T_1 -gewichteter Bildintensität und Knochenmarkanteil zusammen. Dies entspricht auch dem optischen Vergleich der MR-Aufnahmen und μ CT-Aufnahmen. Im Gegensatz zu Tier C ist die Verdickung der Trabekel bei Tier A deutlich schwächer ausgeprägt.

Im Unterschied zu Tier C ergibt sich allerdings eine deutlichere Abweichung zwischen dem T_1 -Verlauf und dem Knochenmarkanteil im nekrotischen Bereich.

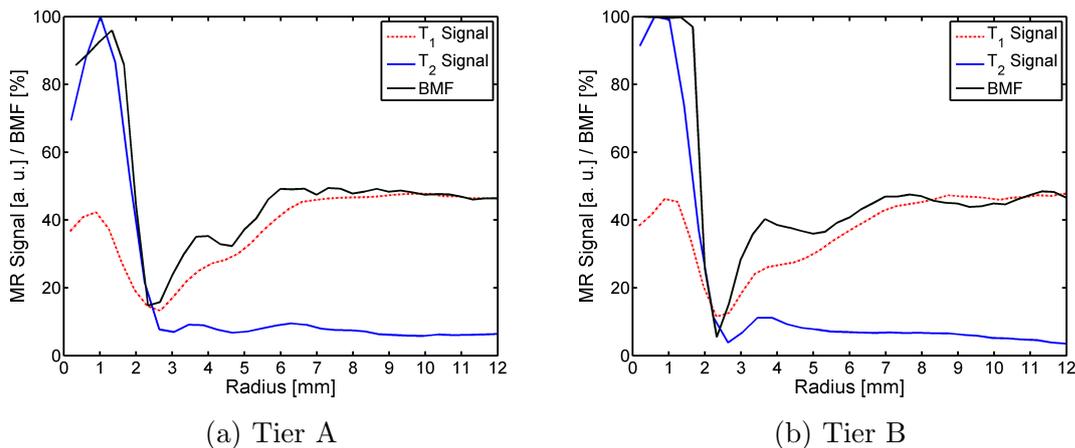


Abbildung 3.18: Radialer Plot von MR-Signal und Knochenmarkanteil *BMF* für Tier A & B.

3.4 Diskussion

MR-Aufnahmen

Insgesamt besitzen die gezeigten MR-Aufnahmen im Vergleich zu anderen Studien der Hüftkopfnekrose in einem Tiermodell eine hohe Bildqualität. Während bei Velez *et al.* [56, 57] auch mit Schafen gearbeitet wurde, war jedoch die Feldstärke von 0,2 T sehr niedrig und spielt in der Anwendung am Menschen nur noch eine untergeordnete Rolle. Durch die niedrige Feldstärke konnte nur eine Schichtdicke von 4 mm erreicht werden, was im Vergleich zu den 2 mm-Schichten in dieser Arbeit einen deutlichen Auflösungsverlust bedeutet, gerade im Hinblick auf die geringen Abmessungen des Hüftkopfs im Schaf mit einem Durchmesser von ca. 3 cm.

Wen *et al.* [55] verwendeten in ihrer Hasenstudie zwar ebenfalls ein 1,5 T-System, jedoch kam eine Kopfspule zum Einsatz und die Schichtdicke betrug 3 mm, bei noch kleineren Abmessungen des Femurs. Somit stellen die hier gezeigten Aufnahmen im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen eine deutliche Verbesserung dar.

Abgesehen von der angepassten Spule, wurden mit der Feldstärke von 1,5 T und den Sequenzen nur in der Humanmedizin etablierte Komponenten eingesetzt. Dies erlaubt Aufnahmen mit aus dem klinischen Alltag bekannter Qualität und Kontrast.

Die sichtbaren Kontrastveränderungen ermöglichen eine Beurteilung des Krankheitsverlaufs und Heilungsprozesses. Während jedoch die Aussagekraft der T_2 -FS-Aufnahmen in den ersten Zeitpunkten noch sehr hoch ist, verliert sie zum finalen Zeitpunkt durch das beinahe vollständige Verschwinden des MR-Signals im Hüftkopf

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

an Bedeutung für die Beurteilung der Ausbreitung der Nekrose. Dennoch sind die Aufnahmen von Relevanz, da die Abwesenheit des Signals auf ein reines fettiges Knochenmark schließen lässt. Hier sind wieder besonders die T_1 -gewichteten Aufnahmen von Bedeutung, da sie Informationen über die Verteilung des Knochenmarks beinhalten. Insgesamt sind, wie in der klinischen Bildgebung üblich, verschiedene Kontraste notwendig, um eine vollständige Aussage über das Krankheitsbild zu erlangen.

Neben den visuellen Informationen in den Aufnahmen, sind auch die radialen Intensitätsplots von Relevanz, da sie die Information von mehreren Schichten komprimiert darstellen und gerade im Bezug auf die Ausdehnung der Nekrose einen deutlicheren Vergleich der verschiedenen Zeitpunkte für ein Tier erlauben. So zeigt sich bei Tier A im zeitlichen Verlauf sowohl der T_1 - als auch T_2 -FS-gewichteten Signalintensität eine Abnahme des nekrotischen Bereichs, was an den Aufnahmen direkt nur schwer zu erkennen ist.

Trotz der Tatsache, dass bei jeder Untersuchung die Schichtorientierung immer wieder manuell durchgeführt wurde, sind die Schichten orthogonal zum Bohrkanaal bei den einzelnen Untersuchungen stets sehr ähnlich und erlauben eine gute Vergleichbarkeit. Da bei der radialen Auswertung mehrere Schichten berücksichtigt wurden, die den Großteil des Hüftkopfes abdecken, ist auch sichergestellt, dass immer das gleiche Volumen in die Auswertung einfließt. Ein Nachteil ist natürlich die dabei durchgeführte Mittelung, sowohl über die einzelnen Punkte im betrachteten Abstand als auch über die verschiedenen Schichten. Dadurch gehen Signalunterschiede, die nur lokal begrenzt auftreten, verloren. Dennoch erlaubt die Methode einen einfachen aber deutlichen Vergleich der Ausdehnung der Nekrose zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wie in der Darstellung von Tier A zu sehen ist.

Dies wiederum hilft bei der Interpretation des radialen T_1 -Signalverlaufs. In den Bereichen, mit Signal aus dem T_2 -FS-Verlauf kommt es zu einer Unterschätzung des Knochenmarkanteils.

μ CT-Aufnahmen

Die μ CT-Aufnahmen bieten durch ihre hohe Auflösung Informationen über die Strukturparameter der Knochenmatrix, die *in vivo* weder mit der verwendeten MR-Ausstattung noch mit herkömmlicher CT-Technik in dieser Auflösung erreichbar ist. Dadurch stellen sie einen enormen Informationsgewinn in Kombination mit den MR-Aufnahmen dar. Die Notwendigkeit die μ CT-Messung *ex vivo* durchzuführen, verhindert jedoch Untersuchungen am gleichen Tier zu verschiedenen Zeitpunkten.

Daher sind Aussagen über die Mikrostruktur nur zum finalen Zeitpunkt möglich.

Durch den bereits in Abschnitt 2.5 erwähnten niedrigen Kontrast im Weichteilgewebe bei CT-Aufnahmen ist es nicht möglich, unterschiedliche Zusammensetzungen des Gewebes in den Zwischenräumen der Trabekel zu identifizieren. Dies wird besonders deutlich im Vergleich des Bohrkanals mit dem restlichen Weichteilgewebe. Während auf den MR-Aufnahmen eine deutliche flüssige Komponente im Bohrkanal zu sehen ist, zeigt sich auf den μ CT-Aufnahmen kein Unterschied zwischen Bohrkanal und dem umgebenden Gewebe.

Stattdessen ist in den μ CT-Daten die Wand des Bohrkanals und auch teilweise neue Knochenmatrix innerhalb des Kanals deutlich zu erkennen. Der Anteil an neu gebildetem Knochen variiert dabei von Tier zu Tier.

Korrelation MR & μ CT

Die beobachtete Korrelation zwischen T_1 -gewichteter Signalintensität und dem Knochenmarkanteil aus den μ CT-Daten ist letztendlich eine logische Konsequenz aus der Zusammensetzung des Weichteilgewebes im Knochen. Das MR-Signal ist grundlegend von der Anzahl der freien Protonen ρ im Gewebe abhängig. Da in der Knochenmatrix nur gebundene Protonen mit sehr kurzen T_2 -Relaxationszeiten auftreten, sind diese mit den gewählten TSE-Sequenzen nicht detektierbar (siehe auch Abschnitt 2.6.3). Allgemein lässt sich das Signal S aus einem Voxel (x, y) schreiben als

$$S(x, y) = V_{\text{Voxel}} \sum_i \rho_i(x, y) \cdot f(T_E, T_R, T_{1,i}, T_{2,1}) \quad (3.4)$$

wobei V_{Voxel} das Volumen des betrachteten Voxel bezeichnet, ρ_i die Spindichte des i -ten Gewebe im Voxel und $T_{1,i}$ und $T_{2,i}$ dessen Relaxationszeiten T_1 und T_2 . Die Funktion $f(T_E, T_R, T_{1,i}, T_{2,1})$ beschreibt dabei die Abhängigkeit von den gewählten Sequenzparametern T_E und T_R und den Relaxationszeiten.

Das einzige Gewebe, das zum MR-Signal beiträgt, befindet sich in den Zwischenräumen der Trabekel, da die kalzifizierte Knochenmatrix mit einer T_2 -Relaxationszeit von $\ll 1$ ms bei den verwendeten Echozeiten von $T_E > 10$ ms keinen nennenswerten Beitrag liefert. Ist das Gewebe homogen (nur eine Komponente mit T_1 und T_2), so ist auch das MR-Signal in einem Voxel (x, y) direkt proportional zu

$$S(x, y) \propto V_{\text{Voxel}} \cdot \rho(x, y). \quad (3.5)$$

3 Charakterisierung eines Modells zur Femurkopfnekrose im Schaf

Da die Spindichte abhängig ist vom vorhandenen Zwischenraum, lässt sich Gleichung 3.5 auch schreiben als

$$S(x, y) \propto V_{\text{Voxel}} \cdot BMF = V_{\text{Voxel}} \cdot (1 - BVF). \quad (3.6)$$

Somit ist für den Fall eines homogenen Gewebes ein direkter Zusammenhang zwischen dem detektierten MR-Signal und der Knochendichte gegeben.

Ist das Gewebe jedoch aus zwei Komponenten zusammengesetzt (z. B. Fett und Flüssigkeit), so tragen beide entsprechend ihrer Spindichte und Relaxationszeiten aus Gleichung 3.4 zum Gesamtsignal bei. Da gesundes Knochenmark mit einer vergleichsweise kurzen T_1 -Relaxationszeit von $T_1 \approx 300$ ms in einer T_1 -gewichteten Aufnahme hell erscheint, wird das Gesamtsignal in einem Voxel bei Anwesenheit einer zweiten Komponente mit längerer Relaxationszeit geringer (bei konstanter Spindichte ρ). Dass zwei unterschiedliche Bestandteile zum Gesamtsignal beitragen, ist am vorhandenem Signal in der fettgesättigten Aufnahme erkennbar. Während bei Schaf C im Hüftkopf nur Rauschen außerhalb des Bohrkanals in den T_2 -FS-Aufnahmen zu sehen ist, zeigt sich bei Tier A noch etwas Signal. Diese Signalspitzen befinden sich an genau den Abständen, wo sich zwischen T_1 -gewichtetem MR-Signal und Knochenmarkanteil aus den μ CT-Daten große Abweichungen ergeben. Besonders deutlich schlägt sich der beschriebene Zusammenhang im Bohrkanal nieder. Bei allen Zeitpunkten erscheint der Bohrkanal auf den T_2 -FS-Aufnahmen als heller Kreis.

Die unterschiedliche Gewichtung der beiden Komponenten ist auch der Grund, wieso der Bohrkanal nicht als intrinsische Referenz für die MR-Messungen verwendet werden kann. Wie die μ CT-Daten bestätigen, befindet sich auch zum finalen Zeitpunkt kaum Knochenmatrix innerhalb des Bohrkanals. Daher wäre er eine ideale Referenzgröße für einen Knochenmarkanteil von $BMF = 100\%$. Allerdings zeigen die gemeinsamen Plots (Abbildung 3.18), dass sich in diesem Bereich eine besonders hohe Abweichung um einen Faktor 2 ergibt.

Abschließend gesagt, ist die MR-Bildgebung in der Lage, auch in prä-klinischen Studien die Veränderungen im Heilungsprozess zu visualisieren und dass mit ihr orts aufgelöste Informationen über das gesamte Volumen des Knochens gewonnen werden können. Speziell dies ist neben der Überwachung des Verlaufs ein großer Vorteil gegenüber der Histologie, die zwar sehr genaue Informationen über den Zustand der Zellen mit sehr hoher Auflösung liefert, jedoch durch den invasiven Eingriff nur einmalig pro Tier durchgeführt werden kann und auch nur in ausgewählten Schichten

bzw. in einer einzigen Orientierung.

Trotz der geringen Auflösung zeigt auch der Kontrast in den gewichteten Aufnahmen einen Zusammenhang zur Mikrostruktur und die Kombination aus der Signalstärke von T_2 -fettgesättigten und T_1 -gewichteten Aufnahmen lässt Rückschlüsse über die Knochendichte zu.

4 Sequenzvergleich für die hochaufgelöste Knochendarstellung

4.1 Motivation und Herausforderung

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, erlauben die Standardmethoden der MR-Bildgebung *in vivo* nur grob aufgelöste Messungen am Hüftkopf. Durch die unterschiedlichen Gewichtungen sind zunächst nur qualitative Aussagen über den Zustand des Weichteilgewebes erfassbar. Bedingt durch die niedrige räumliche Auflösung ist mit diesen Aufnahmen eine direkte Quantifizierung der mikrostrukturellen Parameter nicht erreichbar.

Im Gegensatz zur Diagnostik im Weichteilgewebe ist für die Erzielung einer hohen Auflösung nicht der Kontrast entscheidend, sondern die Signaleffizienz im relevanten anatomischen Bereich. Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, wurde die FLASE-Sequenz durch verschiedene Optimierungen speziell für die hochaufgelöste Darstellung der Knochenmikrostruktur entwickelt [12]. Der Einsatz für die Darstellung der Trabekelstruktur an den Extremitäten wurde bereits in verschiedenen Publikationen gezeigt [45] und auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse demonstriert [44, 13].

Während an den Extremitäten, durch die einheitliche Kraftwirkung, eine Vorzugsrichtung der Trabekel entlang der Längsachse der Knochen besteht, verlaufen die Trabekel innerhalb des Hüftkopfs auf einem gebogenen Pfad (vgl. Abschnitt 2.14). Dadurch wird eine höhere Auflösung erforderlich, da an den Extremitäten mit geringerer Auflösung entlang der Hauptbelastungslinien gemessen werden kann. Zusammen mit dem höheren Abstand zwischen dem Messobjekt (Femurkopf) und den Empfangsspulen ergeben sich daraus andere Anforderungen an die Darstellung des Hüftkopfs.

4.2 Theorie

Hochaufgelöste MR-Aufnahmen erfordern eine sehr lange Messzeit, um genügend Daten und ein ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis SNR zu erreichen. Hinsichtlich der Auflösung lässt sich das SNR berechnen durch

$$SNR \propto S(T_E, T_R, \alpha, \dots) \cdot \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z \cdot \sqrt{N_P \cdot T_{ADC} \cdot N_{3D}} \quad (4.1)$$

wobei der Term $S(T_E, T_R, \alpha, \dots)$ das Signal in Abhängigkeit der gewählten Sequenzparameter und Zeitkonstanten beschreibt. Für eine Spin-Echo-Sequenz ist dieser Term bereits in Gleichung 2.11 beschrieben.

Die resultierende Messzeit T_{acq} bei einer 3D-Messung ist gegeben durch

$$T_{acq} = N_P \cdot N_{3D} \cdot T_R \quad (4.2)$$

Für eine hochauflösende *in vivo* Aufnahme werden bei einer 3D-Messung typischerweise $N_P = 512$ und $N_{3D} = 32$ verwendet. Daraus resultiert eine Messzeit von $T_{acq} = 16384 \cdot T_R$, was bei einer Repetitionszeit $T_R = 100$ ms immerhin eine gesamte Messzeit von 27 min ergeben würde. Im Vergleich zu klinischen Untersuchungsprotokollen mit mehreren Kontrasten und Orientierungen, welche bis zu 45 min in Anspruch nehmen können, entspricht dies einer sehr langen Messzeit für eine einzelne Aufnahme. Daher ist bei hochauflösenden 3D-Messungen besonders die Signaleffizienz, also das Signal pro Zeiteinheit, von hoher Bedeutung, um innerhalb einer vertretbaren Messzeit eine optimale Aufnahme zu erzielen. Die Signaleffizienz für eine gegebene Auflösung ist bestimmt durch

$$SNR_{eff} = \frac{SNR}{T_{acq}} \propto \frac{S(T_E, T_R, \alpha, \dots)}{T_R \sqrt{N_P \cdot T_{ADC} \cdot N_{3D}}} \quad (4.3)$$

unter der Annahme, dass pro Zeitintervall T_R jeweils nur eine Zeile des k -Raums ausgelesen wird. Werden, wie beim Turbo-Spin-Echo, pro T_R mehrere Echos aufgenommen, steigert sich die Signaleffizienz entsprechend.

Neben der in Abschnitt 2.3.2 vorgestellten FLASE-Sequenz wurde in der Vergangenheit auch eine weitere Variante mit einem Doppelecho pro T_R vorgestellt, die sogenannte FLADE-Sequenz (Fast Low Angle Double Echo [65]). Statt einem Echo pro Anregungspuls werden zwei Echos ausgelesen und eine verlängerte Repetitionszeit T_R verwendet. Durch das längere T_R -Intervall entsteht eine höhere Gleichge-

wichtsmagnetisierung (vgl. [16], S. 639)

$$M_S = M_0 \cdot \frac{1 + (\cos \beta - 1) \cdot E_B - \cos \beta \cdot E_A \cdot E_B}{1 - \cos \alpha \cdot \cos \beta \cdot E_A \cdot E_B} \quad (4.4)$$

mit $E_A = \exp(-(T_R - T_E/2)/T_1)$ und $E_B = \exp(-T_E/(2 \cdot T_1))$. Somit ergibt sich ein höheres Signal pro Anregung, wie bereits in Abbildung 2.2 dargestellt. Dieser Gedanke lässt sich auf längere Echozüge und entsprechend längere T_R -Intervalle erweitern. Für jedes weitere Echo im Echozug, kann die Repetitionszeit verlängert und dadurch die Signalintensität gesteigert werden, ohne eine längere Messzeit in Kauf nehmen zu müssen.

Notwendige Modifikationen

Dieses Prinzip kommt dem in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Turbo-Spin-Echo bereits sehr nahe. Die Unterschiede sind hauptsächlich in dem fehlenden asymmetrischen Echo und dem fixen Anregungspuls von 90° beim TSE zu finden. Daher sollte untersucht werden, in wie weit eine robuste Standardsequenz wie das TSE mit minimalen Modifikationen ebenfalls für hochauflösende Aufnahmen genutzt werden kann. Da bei der Produktsequenz diverse Einschränkungen in der Auswahl der Parameter vorhanden sind, musste eine eigene Variante des 3D-Turbo-Spin-Echos entwickelt und implementiert werden.

Um kurze T_R -Intervalle bei der TSE-Sequenz effizient nutzen zu können, muss der Anregungswinkel frei wählbar sein, damit in Abhängigkeit der Repetitionszeit der Anregungspuls entsprechend dem Ernst-Winkel (vgl. Gleichung 2.12) eingestellt werden kann. Als Einschränkung wurden nur Echozüge mit einer geraden Anzahl von Echos eingesetzt, um Anregungswinkel von über 90° zu vermeiden. Der Signalgewinn bei Verwendung eines optimierten Anregungswinkels in Abhängigkeit von T_1 und T_R ist in Abbildung 4.1 dargestellt. Während im Bereich $T_R \gg T_1$ kaum ein Unterschied durch die Verwendung des Ernst-Winkels (der in diesem Bereich auch nahe bei 90° liegt) zu sehen ist, kann das Signal im Bereich $T_R \approx T_1$ und darunter deutlich gesteigert werden.

Ein weiterer Nachteil der TSE-Produktsequenz ist das nicht deaktivierbare Schichtoversampling. Dieses ist aufgrund des Schichtprofils des verwendeten Pulses auch notwendig, um die ansonsten auftretenden Einfaltungen in Schichtrichtung zu vermeiden. Allerdings steigt dadurch unnötigerweise die Messzeit an.

Neben dem geänderten Anregungspuls wurde auch ein selektierbarer Refokus-

4 Sequenzvergleich für die hochaufgelöste Knochendarstellung

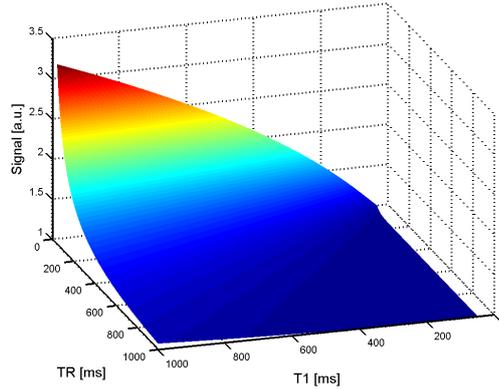


Abbildung 4.1: Relative Signalstärke für ein Spin-Echo bei der Verwendung des Ernst-Winkels für verschiedene Kombinationen aus T_1 und T_R im Vergleich zu einem Anregungswinkel von 90° . Besonders in Bereich $T_R < T_1$ ist ein deutlicher Signalzuwachs bei der Verwendung eines angepassten Anregungswinkels zu erkennen.

sierungspuls eingesetzt. Dieser konnte als globaler Blockpuls wie bei der FLASE-Sequenz verwendet werden, um die Echozeit und den Echoabstand möglichst kurz zu halten. Alternativ konnte auch ein schichtselektiver Puls gewählt werden, wobei die Schichtselektion für den Refokussierungspuls zwischen der Schichtachse und der Phasenkodierachse gewählt werden konnte, um durch die Verwendung des Lolo-Moduls eine Unterdrückung von Einfaltungsartefakten zu erreichen (siehe Abschnitt 2.4).

Da bei der Verwendung des Lolo-Moduls die herkömmlichen Schichtinformationen über die Position und Dicke nicht verwendet werden können, um den Gradienten und HF-Puls entsprechend zu konfigurieren, mussten diese Parameter separat berechnet werden. Die Schichtdicke d_{Lolo} ist dabei durch die Größe des Field-of-View in Phasenkodierichtung FoV_{PE} gegeben und die Position durch die Verschiebung des Field-of-Views in Phasenkodierichtung $\Delta\vec{x}_P$. Somit lässt sich die Frequenz f und Phase φ des für einen Puls mit der Bandbreite Δf_{HF} und Dauer t_{HF} durch

$$f = \Delta\vec{x}_P \cdot \frac{\Delta f_{\text{HF}}}{d_{\text{Lolo}}} \quad (4.5)$$

$$\varphi = -(f \cdot 360^\circ \cdot t_{\text{HF}} \cdot 1/2) + \varphi_0 \quad (4.6)$$

berechnen, wobei der Faktor $1/2$ in Gleichung 4.6 die Asymmetrie des Pulses angibt und in diesem Fall einen symmetrischen Puls beschreibt. Der Winkel φ_0 gibt einen festen Offset innerhalb der Sequenz an.

Tabelle 4.1: Kombination von Turbofaktor TF , Repetitionszeit T_R und resultierendem Flipwinkel α bei einer T_1 -Relaxationszeit von 300 ms. Der Turbofaktor von 1 entspricht der FLASE-Sequenz.

TF	T_R [ms]	α [°]
1	80	140
2	160	55
4	320	70
6	480	77
8	640	83

Für die Effektivität der verwendeten Lolo-Methoden wurden an einem Phantom verschiedene Messungen mit einem Field-of-View durchgeführt, das in Phasenkodierichtung nicht das gesamte Objekt abdeckt. Zusätzlich wurden auch Translationen und Rotationen der Schichtorientierung untersucht, um die allgemeine Anwendbarkeit *in vivo* mit verkippten Schichten zu überprüfen.

Abschließend wurden mit der modifizierten Sequenz mit Lolo-Modul auch gesunde Probanden gemessen, um den Einsatz für die Darstellung des Femurkopfs zu testen. Darüber hinaus wurde auch eine Studie am Unterkiefer durchgeführt (siehe Kapitel 5), bei der das Lolo-Modul zum Einsatz kam.

Signalverhalten

Das Signalverhalten einer TSE-Sequenz lässt sich mit einer Modifikation von Gleichung 2.11 beschreiben:

$$S \propto \sin \alpha \cdot \frac{1 - 2 \cdot \exp\left(-\frac{T_R - T_E \cdot (TF - 1/2)}{T_1}\right) + e^{(-T_R/T_1)}}{1 + \cos(\alpha) \cdot e^{(-T_R/T_1)}} \cdot e^{(-T_E/T_2)}. \quad (4.7)$$

Der wesentliche Unterschied besteht in dem Faktor $\exp(-(T_R - T_E \cdot (TF - 1/2))/T_1)$, welcher den verkürzten Zeitraum für die T_1 -Relaxation beschreibt, da diese erst nach dem letzten Refokussierungspuls zum Zeitpunkt $T_E \cdot (TF - 1/2)$ effektiv einsetzt.

Unter Verwendung der FLASE-Sequenz mit einer typischen Repetitionszeit von $T_R = 80$ ms als Referenzwert und Verwendung der Relaxationszeiten von Fett ($T_1 = 300$ ms, $T_2 = 60$ ms, [12]) als Gewebeparameter für die Optimierung, ergeben sich die in Tabelle 4.1 dargestellten Kombinationen aus TF , T_R und α .

Zusätzlich fließen die in Gleichung 4.1 genannten Parameter mit in das resultierende SNR ein. Der Faktor T_{ADC} , der die Dauer des ADCs angibt, wird durch

die gewählte Bandbreite und Anzahl der aufgenommenen Datenpunkte beeinflusst. Bei der FLASE-Sequenz beträgt $T_{\text{ADC,FLASE}} = 18 \text{ ms}$ bei einer Bandbreite von $BW_{\text{FLASE}} = 30 \text{ Hz/px}$ und einer Asymmetrie des Echos von 0,625 (entspricht 320 Datenpunkten bei einer Basisauflösung von 512) während bei der TSE-Sequenz, mit einer Bandbreite von $BW_{\text{TSE}} = 110 \text{ Hz/px}$ und einem vollständig abgetasteten Echo, die Dauer $T_{\text{ADC,TSE}} = 9 \text{ ms}$ beträgt.

Zur Überprüfung der Berechnungen wurden Messungen mit einem Erdnussöl-Phantom durchgeführt, welches ähnliche Relaxationszeiten wie das Knochenmark besitzt ($T_1 = 300 \text{ ms}$ und $T_2 = 80 \text{ ms}$). Hierbei wurden die Sequenzparameter entsprechend der Werte aus Tabelle 4.1 verwendet und eine identische Auflösung und Messzeit für alle Sequenzen gewählt.

Für die *SNR*-Quantifizierung wurden Rausch-Pre-Scans in die jeweiligen Sequenzen implementiert, die vor jeder Messung einen Rauschdatensatz mit einer Bandbreite von $BW_{\text{Noise}} = 130 \text{ Hz/px}$ aufnehmen. Dieser Datensatz wurde dazu verwendet, um anschließend in der Auswertung eine Bildrekonstruktion in *SNR*-Einheiten [66, 67] durchzuführen. Das *SNR* wurde anschließend in jeder Aufnahme im identischen Bereich ausgewertet.

Die *SNR*-Ergebnisse für die berechneten Werte nach Gleichung 4.7 und die dazugehörigen Messwerte sind in Abbildung 4.2 dargestellt. Die einzelnen Werte sind für eine bessere Vergleichbarkeit auf das Ergebnis der FLASE-Sequenz (entspricht Turbofaktor 1) normiert. Dabei zeigt sich eine gute Übereinstimmung der berechneten und gemessenen Werte. Trotz der deutlich geringeren Bandbreite um beinahe einen Faktor 4 bei der TSE-Sequenz ergibt sich durch das längere T_{R} -Intervall ab einem Turbofaktor von 4 ein identisches *SNR* wie bei der FLASE-Sequenz. Durch eine Verlängerung des Echozugs auf 6 Echos kann das *SNR* sogar um etwa 25 % gesteigert werden.

Allerdings sind der Steigerung des *SNR*-Wertes auch Grenzen gesetzt. Zum einen ist bei einer fast vollständigen Relaxation innerhalb des T_{R} -Intervalls keine Zunahme des Signal mehr möglich. Zum anderen sind bei längeren T_{R} -Intervallen gleichzeitig längere Echozüge notwendig, um die gesamte Messdauer nicht zu erhöhen. Über den Echozug sinkt jedoch die Signalintensität durch die T_2 -Relaxation besonders bei den späteren Echos deutlich ab. Dadurch verringert sich das gesamte Signal etwas, was in der Berechnung nach Gleichung 4.7 nicht berücksichtigt wurde.

Insgesamt zeigt sich somit, dass eine modifizierte TSE-Sequenz trotz deutlich niedrigerer Bandbreite und höherer Echozeit sogar ein leicht höheres Signal pro

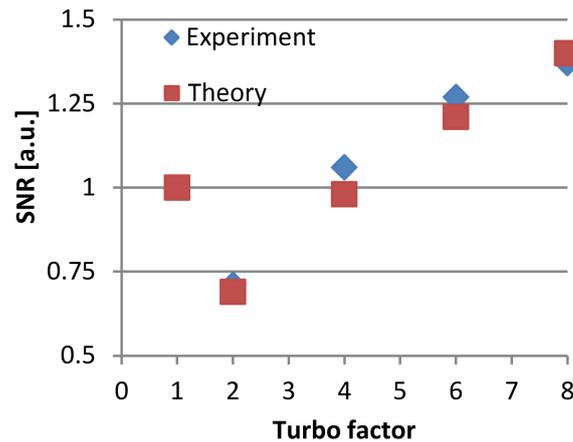


Abbildung 4.2: Vergleich der berechneten und gemessenen SNR -Werte für eine FLASE-Sequenz und TSE-Sequenz mit verschiedenen Parametern. Für eine bessere Vergleichbarkeit sind die Werte auf das Ergebnis der FLASE-Sequenz (entspricht Turbofaktor 1) normiert.

Zeiteinheit liefern kann als eine FLASE-Sequenz.

4.3 Material & Methoden

Verifizierung und Charakterisierung der eigenen TSE-Sequenz

Zur Verifizierung der Leistungsfähigkeit der selbstentwickelten 3D-TSE-Sequenz wurden Vergleichsmessungen mit der Produktsequenz von Siemens an einem Phantom durchgeführt. Bei der selbstentwickelten Sequenz wurde die Variante mit schichtselektivem Refokussierungspuls verwendet. Dieser wurde einmal wie gewöhnlich in Schichtrichtung angewandt und das andere mal in Phasenkodierrichtung für die Verwendung des Lolo-Moduls. Darüber hinaus wurde eine Messung mit aktiviertem Lolo-Modul bei einem verkleinerten Field-of-View in Phasenrichtung zur Überprüfung der Wirksamkeit zur Unterdrückung der Einfaltungsartefakte durchgeführt. Da die Produktsequenz ein Oversampling in Schichtrichtung erfordert, wurde der kleinst-mögliche Wert verwendet und die gesamten Partitionen inklusive Oversampling auf den gleichen Wert wie bei der selbstentwickelten Sequenz gesetzt. Als Parameter für den Sequenzvergleich wurde das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und das Schichtprofil betrachtet, um den Einfluss der Modifikationen zu untersuchen. Das SNR wurde dabei pixelweise durch eine Rekonstruktion in SNR -Einheiten [66, 67] durchgeführt.

Für die Beurteilung der Effizienz des Lolo-Moduls wurden zusätzlich Messungen mit Oversampling in Phasenkodierrichtung durchgeführt, um eventuell auftretende Signalanteile außerhalb des gewünschten Field-of-Views darzustellen.

In vivo Anwendungen

Für einen *in vivo* Vergleich der FLASE- und TSE-Sequenz zur Darstellung der Spongiosa an der distalen Tibia wurden vier gesunde Probanden untersucht. Ein Bein wurde zwischen zwei Elemente der CPC-Spule (Noras MRI products GmbH, Deutschland) eingespannt und fixiert. Die Bildgebung erfolgte mit einer nominellen Voxelgröße von $160 \times 160 \times 400 \mu\text{m}^3$ bei einer gesamten Messzeit von 15,5 min. Weitere Parameter waren $T_E = 20 \text{ ms}$, $T_R = 500 \text{ ms}$, $TF = 8$ für die TSE-Sequenz und $T_E = 12 \text{ ms}$, $T_R = 80 \text{ ms}$ für die FLASE-Sequenz.

Für einen Bereich der Aufnahme wurde anschließend eine Auswertung des Knochenvolumenanteils BVF berechnet. Hierfür wurde in einem Bereich durch eine automatische Schwellwertsegmentierung eine Trennung des Knochenmarks und der kalzifizierten Knochenmatrix durchgeführt.

Die Lolo-Methode eignet sich besonders für die Anwendung bei Körperregionen, die viel umgebendes Gewebe haben, wobei nur ein kleiner Teil davon relevant für die Diagnostik ist. Neben der Wirbelsäule, für die diese Methode ursprünglich entwickelt wurde, eignet sich auch der Femurkopf für die Anwendung. Dort befindet sich zunächst subkutanes Fett direkt in der Nähe der Empfangsspule, wodurch dieses besonders signalintensiv erscheint. Da für die Darstellung des Knochens ebenfalls das fettige Knochenmark benötigt wird, kann auch kein Fettsättiger an dieser Stelle genutzt werden, um das subkutane Fett zu unterdrücken.

Eine Anwendung des Lolo-Moduls an einem gesunden Probanden ist in Abbildung 4.4 zu sehen. Mit einer herkömmlichen TSE-Sequenz entstehen sehr signalstarke Einfaltungen durch subkutanes Fett, die sich je nach Anatomie des Probanden oder Patienten auch mit relevanten anatomischen Strukturen überlagern können. Durch Verwendung des Lolo-Moduls können auch diese Einfaltungen effektiv unterdrückt werden. Das SNR bleibt dabei auch in diesem Fall unverändert.

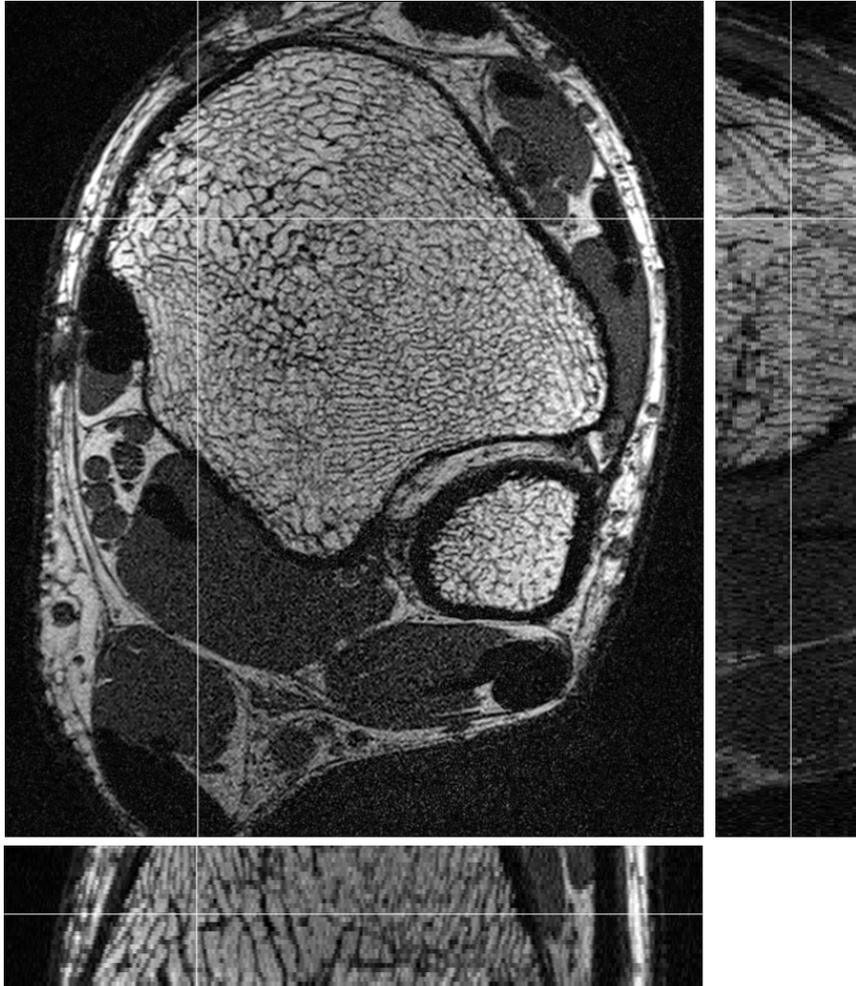


Abbildung 4.3: Orthogonale Schichten einer 3D-FLASE-Aufnahme an der distalen Tibia. Die Spongiosa ist sehr deutlich zu erkennen und lässt sich auch in alle drei Raumrichtungen verfolgen.

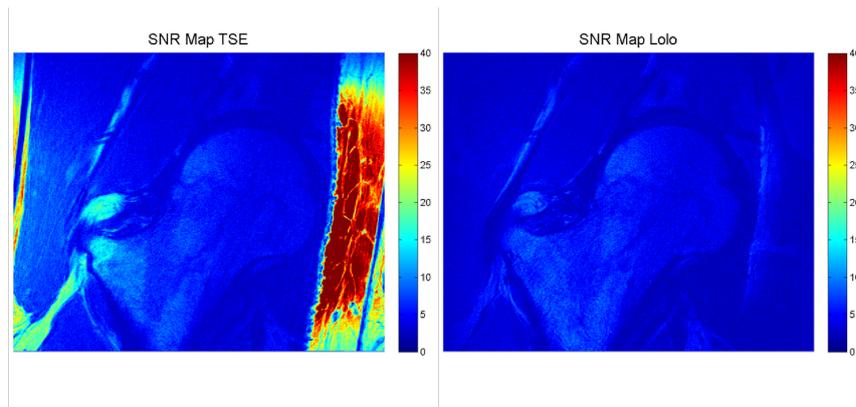


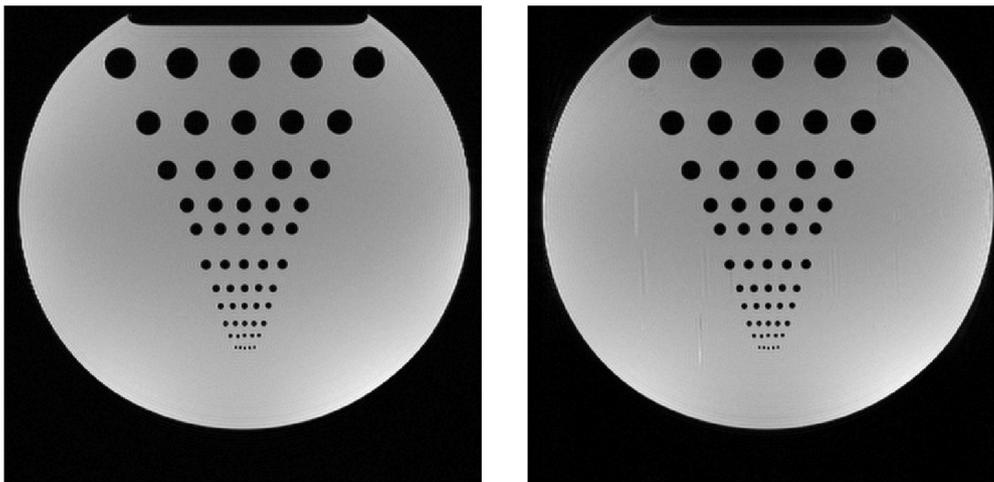
Abbildung 4.4: *SNR*-Karten am menschlichen Hüftkopf für ein TSE ohne (links) und mit (rechts) Lolo-Modul (Phasenkodierrichtung jeweils links-rechts). Ohne die Unterdrückung von Einfaltungen wird die Aufnahme von subkutanem Fett in der Nähe der Empfangsspule überstrahlt und je nach Anatomie und Bildausschnitt kann es zu einer Überlagerung relevanter anatomischer Strukturen kommen. Durch die Verwendung des Lolo-Moduls können die Einfaltungen durch das Fett erfolgreich unterdrückt werden (rechts). Das *SNR* im Bereich des Hüftkopfs bleibt dabei unverändert.

4.4 Ergebnisse

Eine zentrale Schicht aus der 3D-Aufnahme von einem Auflösungsphantom mit der Produktsequenz und der selbstentwickelten TSE-Sequenz mit aktiviertem Lolo-Modul ist in Abbildung 4.5 zu sehen. Abgesehen von einer leichten Signalabnahme im oberen Bereich durch die Verwendung des Lolo-Moduls sehen beide Aufnahmen identisch aus.

Eine Darstellung der relativen *SNR*-Werte für die selbstentwickelte 3D-TSE-Sequenz im Vergleich zur Produktsequenz ist in Abbildung 4.6a zu sehen. Auch hier zeigt sich die Signalabnahme im oberen Bereich durch einen bläulichen horizontalen Streifen. Das *SNR* ist in diesem Bereich bei der selbstentwickelten TSE-Sequenz etwa 30 % niedriger als in der Produktsequenz. Für das rechteckige ROI in Abbildung 4.6a ist in Abbildung 4.6b die Verteilung der relativen *SNR*-Werte in einem Histogramm dargestellt. Das relative *SNR* beträgt in diesem Bereich $1,031 \pm 0,094$.

Für die Aufnahmen aus Abbildung 4.5 ist in Abbildung 4.7a ein Plot des Signals entlang der Phasenkodierrichtung in der Mitte der Aufnahme zu sehen. Für eine bessere Darstellung wurde das Signal über elf zentrale Schichten des 3D-Volumens gemittelt. Deutlich zu erkennen ist der Signalabfall im oberen Bereich des Phantoms

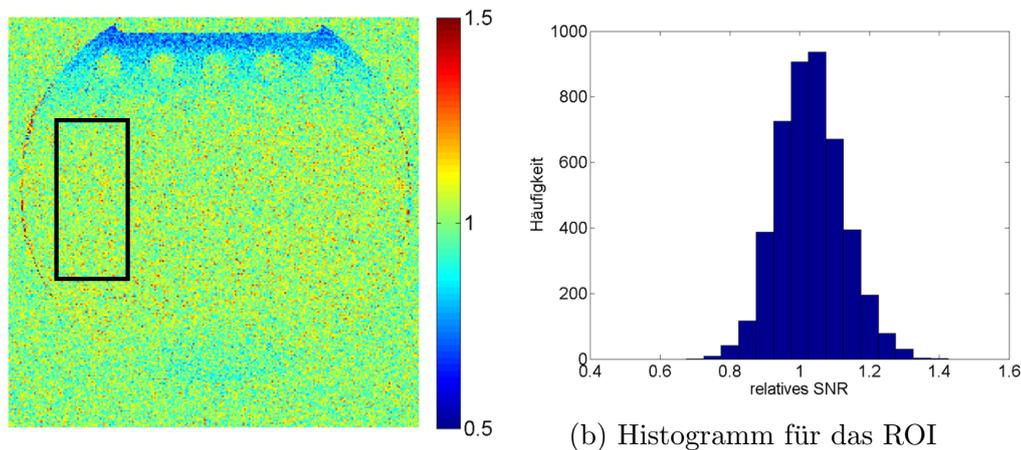


(a) Produktsequenz

(b) TSE mit Lolo-Modul

Abbildung 4.5: (a) Aufnahme eines Auflösungsphantoms mit der TSE-Produktsequenz und (b) der selbstentwickelten Variante mit Lolo-Modul. Die Phasenkodierung verläuft in beiden Aufnahmen von oben nach unten. Bei der Verwendung des Lolo-Moduls ist im oberen Bereich des Phantoms eine kleine Signalabnahme zu sehen.

4 Sequenzvergleich für die hochaufgelöste Knochendarstellung



(a) relatives SNR

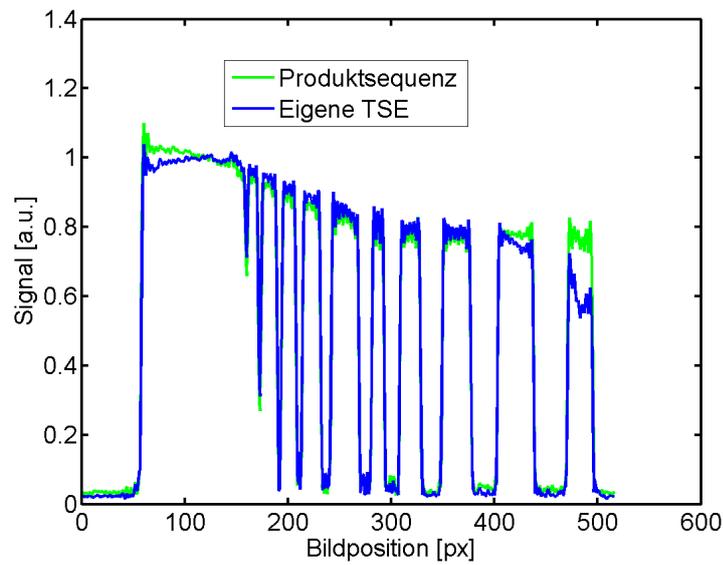
(b) Histogramm für das ROI

Abbildung 4.6: Karte des relativen SNR (a) der selbstentwickelten TSE-Sequenz mit aktiviertem Lolo-Modul im Vergleich zur Produktsequenz für das Phantom aus Abbildung 4.5 mit vollem Field-of-View. Die Phasenkodierichtung verläuft in der Aufnahme von oben nach unten. Im oberen Bereich des Phantoms ist eine leichte Abnahme des Signals zu sehen. Das Histogramm (b) zeigt die Verteilung der Werte innerhalb des eingezeichneten ROIs (schwarzer Rahmen in Abbildung 4.6a).

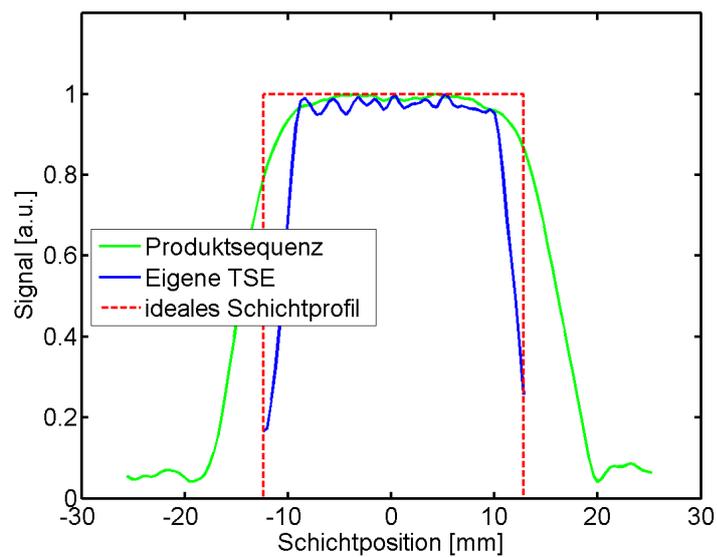
(in dem Plot rechts im Bereich 400 bis 500 px). Abgesehen davon zeigen die Kurven für beide Sequenzen einen identischen Verlauf, der die Positionen und Durchmesser der einzelnen Zylinder innerhalb des Phantommediums darstellen.

Das Schichtprofil für beide Sequenzen ist in Abbildung 4.7b zusammen mit einem idealen Schichtprofil gezeigt, welches die gewünschte Schichtdicke des Anregungspulses darstellt (gestrichelte Linie). Während bei der Produktsequenz das Schichtprofil deutlich über das definierte Volumen hinausragt, sinkt die Intensität bei dem gewählten Anregungspuls der selbstentwickelten TSE-Sequenz noch innerhalb des Bereichs beinahe auf Null ab. Das Plateau beider Pulse in der Mitte der gewählten Schicht ist bei beiden Sequenzen beinahe identisch.

Es zeigt sich, dass die selbstentwickelte TSE-Sequenz in der Standardversion der Produktsequenz hinsichtlich der Signaleffizienz ebenbürtig ist, was an den identischen SNR -Werten ersichtlich ist. Die Signalintensität entlang der Schichtrichtung zeigt bei der Produktsequenz in den ersten und letzten Partitionen des 3D-Volumens eine Zunahme der Signalintensität. Diese entsteht durch Einfaltungen entlang der Schichtrichtung und belegt das deutlich verbreiterte Schichtprofil des Anregungspulses. Im Vergleich dazu ist in der selbstentwickelten 3D-TSE-Sequenz im Randbereich



(a) Signal entlang der Phasenkodierrichtung



(b) Schichtprofile der verwendeten Sequenzen

Abbildung 4.7: Signalverlauf entlang der Phasenkodierrichtung für das in Abbildung 4.5 gezeigte Phantom. Plot des normalisierten Schichtprofils für die selbstentwickelte TSE-Sequenz (blau) und der Produktsequenz (grün). Die gestrichelte Linie zeigt das ideale Schichtprofil des gewünschten Volumens.



(a) volles Field-of-View (b) reduziertes Field-of-View mit Einfaltungen (c) reduziertes Field-of-View mit Lolo

Abbildung 4.8: Darstellung der Einfaltungen an einem Auflösungsphantom und deren Unterdrückung durch die Verwendung des Lolo-Moduls. Die Phasenkodierrichtung ist in den Bildern jeweils von oben nach unten. Mit aktiviertem Lolo-Modul sind nur sehr geringe Einfaltungen zu sehen.

des 3D-Volumens eine Signalabnahme zu erkennen. Dies entspricht dem Schichtprofil des Anregungspulses. Durch das frühzeitige Abfallen des Flipwinkels in Schichtrichtung treten keine Einfaltungen mehr auf. Allerdings sind auch in diesem Fall die Randbereiche des 3D-Volumens in Schichtrichtung nur begrenzt verwendbar, da die Signalintensität deutlich geringer ist.

Der positive Effekt des Lolo-Moduls ist in Abbildung 4.8 zu sehen. Abbildung 4.8a zeigt eine Aufnahme des Auflösungsphantoms mit einem ausreichend großen Field-of-View, um das gesamte Objekt abzudecken. Wird das Field-of-View um 50% in Phasenkodierrichtung verkleinert, so treten jeweils im oberen und unteren Bereich der Aufnahme Einfaltungen des Objekts auf und der Bildkontrast wird verfälscht. Eine Aufnahme mit identischem Field-of-View wie in Abbildung 4.8b, jedoch mit aktiviertem Lolo-Modul zeigt nur noch geringe Einfaltungen in den Randbereichen. Dafür fällt die Signalintensität im oberen und unteren Bereich etwas ab.

Die SNR-Werte zu den Messungen aus Abbildung 4.8a & c sind in Abbildung 4.9 dargestellt. Durch die Verringerung des Field-of-Views in Phasenkodierrichtung um 50% wurde auch die Messzeit um einen Faktor 2 reduziert, was sich in einem geringeren *SNR* in der Aufnahme mit Lolo-Modul niederschlägt. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden die Werte in der Abbildung jedoch auf eine identische Messzeit skaliert. In dem dargestellten ROI ergibt sich ein relatives *SNR* von $1,37 \pm 0,15$, was gut mit dem erwarteten Wert von $\sqrt{2} \approx 1,41$ übereinstimmt.

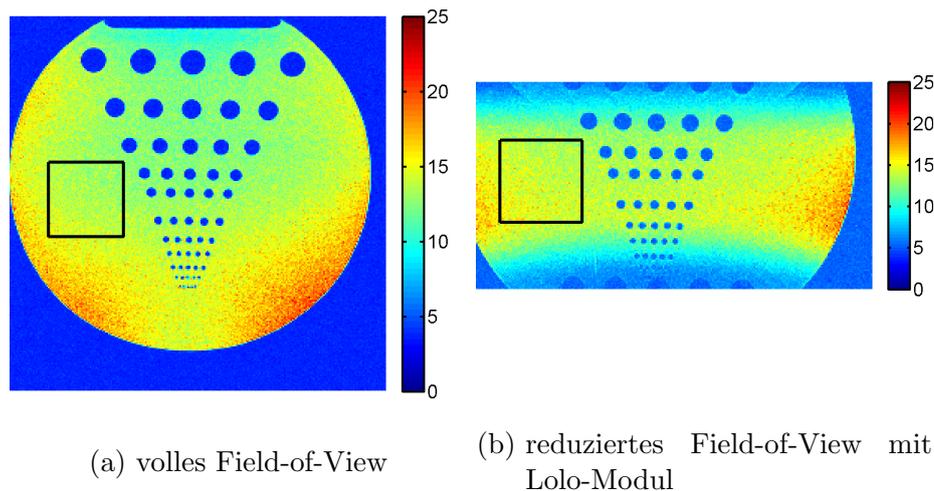


Abbildung 4.9: Vergleich des SNR der selbstentwickelten TSE-Sequenz mit vollem Field-of-View (a) und mit um 50% reduziertem Field-of-View und aktiviertem Lolo-Modul (b). Wegen der um einen Faktor 2 reduzierten Messzeit bei (b) wurde das Ergebnis mit einem Faktor $\sqrt{2}$ multipliziert, um einen einfacheren Vergleich zu ermöglichen. Das schwarze Quadrat kennzeichnet die ROI für den SNR -Vergleich (siehe Text).

In vivo Anwendungen

Eine Gegenüberstellung einer FLASE- und TSE-Aufnahme am Schienbein eines gesunden Probanden ist in Abbildung 4.10 zu sehen. Neben einem beinahe identischen Kontrast in beiden Aufnahmen zeigen beide Sequenzen die Struktur der Spongiosa sehr gut und es lassen sich in beiden Aufnahmen korrespondierende Strukturen erkennen. Dies zeigt sich auch in dem 3D-Modell eines ausgewählten Bereichs der Spongiosa in Abbildung 4.11a. Speziell an der Oberfläche des Modells lassen sich die gleichen Verläufe der Struktur erkennen, wobei die Strukturen in der TSE-Aufnahme dünner erscheinen.

Eine Quantifizierung des Knochenvolumenanteils BVF für vier gesunde Probanden ist in Abbildung 4.11b zu sehen. Dabei sind die Werte aus den FLASE-Aufnahmen immer oberhalb der TSE-Aufnahmen. Als Mittelwert der vier Messwerte ergibt sich $BVF_{FLASE} = (46,1 \pm 1,9)\%$ aus den FLASE-Daten und $BVF_{TSE} = (40,9 \pm 2,3)\%$ aus den TSE-Daten für den Knochenvolumenanteil.

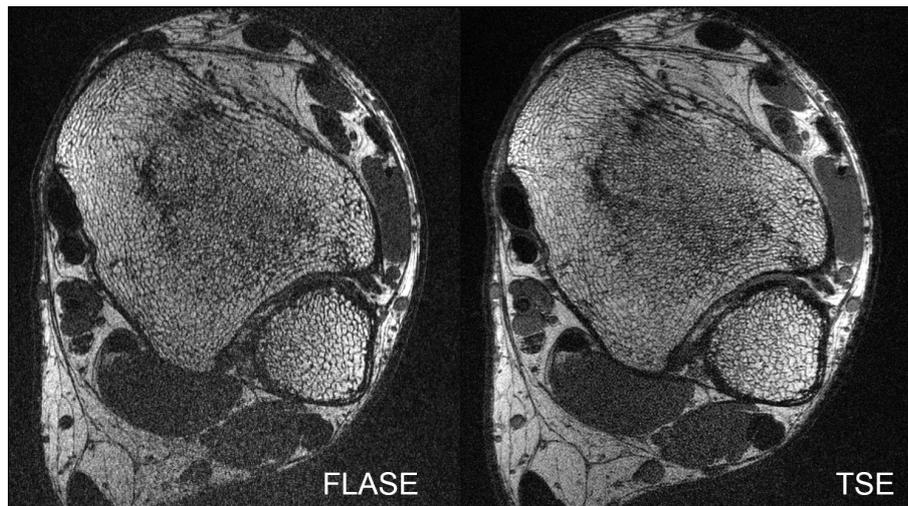
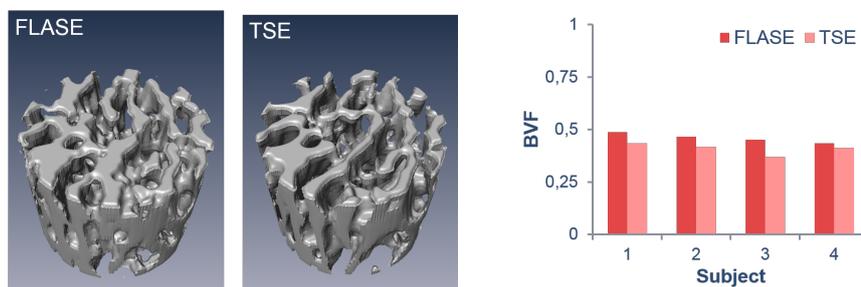


Abbildung 4.10: Vergleich der Darstellung der Knochenstruktur mit der FLASE- (links) und TSE-Sequenz (rechts) *in vivo*.



(a) Volumenrendering der Spongiosa

(b) Vergleich der BVF -Quantifizierung für verschiedene Probanden

Abbildung 4.11: (a) Rendering der Spongiosastruktur basierend auf FLASE- (links) bzw. TSE-Daten (rechts). Das dargestellte zylindrische Volumen repräsentiert nur einen kleinen Ausschnitt aus dem Knochen. (b) Ergebnisse der BVF -Quantifizierung für verschiedene Probanden mit der FLASE- und TSE-Sequenz. Die Ergebnisse der FLASE-Daten sind immer oberhalb der Werte von der TSE-Sequenz.

4.5 Diskussion

Der Vergleich zwischen der selbstentwickelten TSE-Sequenz und der Produktsequenz zeigt die Äquivalenz der beiden Sequenzen. Hinsichtlich des *SNR*-Wertes zeigen sich bei identischen Einstellungen auch identische Ergebnisse. Lediglich im Randbereich des Field-of-Views kommt es durch das Schichtprofil des Refokussierungspulses entlang der Phasenkodierrichtung zu einem Signalabfall. Im zentralen Bereich des Field-of-Views hingegen sind beide Sequenzen identisch.

Neben der identischen Signalausbeute der beiden Sequenzen ist auch die Auflösung und räumliche Kodierung gleich, wie die Plots entlang der Phasenkodierrichtung zeigen. Die Minima durch die Zylinder überlagern sich perfekt und auch die Flanken beim Übergang zwischen Medium und Zylinder verlaufen gleich steil. Dies bestätigt die gleiche Abbildungsleistung der selbstentwickelten TSE-Sequenz.

Die Verwendung eines alternativen Anregungspulses zeigt ein leicht verbessertes Schichtprofil, bei dem keine Einfaltungen in Schichtrichtung zu sehen sind. Als Nachteil fällt das Signal im Randbereich der gewählten Schicht deutlich schneller ab als bei der Produktsequenz. Dafür zeigt sich bei dieser ein deutlich höheres Signal außerhalb der vorgegebenen Schicht. Dieses kann nur durch die Verwendung von Oversampling verhindert werden, was die Messzeit unnötig verlängert, da ansonsten Einfaltungen in Schichtrichtung zu beobachten wären.

Die Wirksamkeit des Lolo-Moduls konnte an einem Phantom gezeigt werden. Durch die Verwendung dieser Technik können Einfaltungen sehr effizient reduziert werden, was zu einer Verkürzung der Messzeit führt. Zwar existieren auch andere Methoden, wie z. B. die Verwendung von Sättigern, zur Unterdrückung von Einfaltungsartefakten, jedoch ist bei diesen eine exakte Positionierung der Sättigungsbereiche notwendig und die Sättigung erfordert die Verwendung von zusätzlichen HF-Pulsen. Gerade bei höheren Feldstärken (3 Tesla und mehr) werden jedoch schnell die SAR-Grenzwerte erreicht. Daher ist im Hinblick auf die Verwendung der Methoden bei einer höheren Feldstärke die Reduzierung der HF-Pulse ein weiterer Vorteil gegenüber alternativen Methoden. Da auch die Sättiger kein exakt rechteckiges Schichtprofil besitzen, muss auch bei ihrer Verwendung entweder der Sättigungsbereich mit dem gewünschten Field-of-View überlagert werden oder zusätzliches Oversampling verwendet werden, um Einfaltungen auszuschließen.

Durch die gewonnene Flexibilität der selbstentwickelten 3D-TSE-Sequenz konnten neue Ansätze für die hochaufgelöste Darstellung der Knochenmikrostruktur getestet

werden. Die *SNR*-Messungen am Phantom bestätigen dabei den theoretisch berechneten Vorteil durch die Verwendung längerer T_R -Intervalle.

Hinsichtlich der Darstellung der Spongiosa zeigte sich bei der 3D-TSE-Sequenz jedoch ein kleiner Unterschied zur verwendeten FLASE-Sequenz. Bedingt durch den Echozug der TSE-Sequenz tritt eine Filterung des k -Raums ein, welche die Auflösung etwas reduziert. Dies macht sich durch einen geringeren Knochenvolumenanteil in der Auswertung bemerkbar.

Während die 3D-TSE-Sequenz an den Extremitäten in der Lage ist, ähnliche Ergebnisse zu liefern wie die FLASE-Sequenz, stellt sich die Anwendung der hochaufgelösten Bildgebung an der Hüfte deutlich schwieriger dar. Durch den großen Abstand zur Körperoberfläche von 8 cm bei einer ausgewachsenen Person ist die Sensitivität der Empfangsspulen deutlich reduziert und es ist auch keine umfassende Abdeckung des Knochens wie an den Extremitäten möglich.

Dadurch ist es nicht möglich, innerhalb einer vertretbaren Messzeit *in vivo* an der Hüfte vergleichbare Aufnahmen wie am Schienbein zu erreichen.

5 Hochaufgelöste 3D-Darstellung des Unterkiefers

5.1 Motivation

Zur Reduzierung der Strahlenbelastung in der zahnmedizinischen Bildgebung gab es in den letzten Jahren verschiedene Ansätze, die Röntgen- oder CT-Aufnahmen durch MRT zu ersetzen [68, 69, 70, 71, 72]. Hierbei sind speziell zur Anfertigung von Zahnprothesen hochauflösende Datensätze erforderlich, um eine präzise Nachbildung der Anatomie des Patienten zu erreichen [73]. Neben diagnostischen Fragestellungen wie der Fehlstellung von Zähnen [69] oder der Lokalisation von okkultem Karies [68, 70], gab es auch mehrere Veröffentlichungen, die sich mit der Darstellung des *Nervus Mandibularis* (N. Mandibularis) beschäftigten [74, 75, 76, 77].

Bei diesem handelt es sich um eine Abzweigung des N. Trigeminus und er tritt in der Nähe des Kiefergelenks (am *Foramen Mandibularis*) in den Unterkiefer ein (vgl. Abbildung 5.1). In diesem verläuft er innerhalb eines Kanals, von dem Abzweigungen zu den einzelnen Zähnen gehen. Auf Höhe der Prämolaren befindet sich das *Foramen Mentale*, wo ein weiterer Zweig den Unterkiefer verlässt und für die Sensorik der Lippe zuständig ist. Durch seine Verbindung zu den Zähnen kann der Nerv sehr nahe an den Zahnwurzeln verlaufen und begrenzt dadurch die maximale Tiefe, die für die Befestigung von Implantaten verfügbar ist.

Da der Nerv innerhalb des Unterkiefers in einem knöchernen Kanal verläuft, lässt er sich auch auf CT-Aufnahmen anhand der Kanalwand lokalisieren [78]. Verschiedene Veröffentlichungen haben bereits die Eignung der MRT zur Darstellung des Nervs im Vergleich mit CT-Aufnahmen untersucht und dabei eine gute Übereinstimmung festgestellt [79]. Dabei kam immer ein 3D-VIBE-Protokoll (Volume Interpolated Breathhold Examination) mit anisotroper Auflösung zum Einsatz. Diese Sequenz wurde in einer der ersten Arbeiten zu dem Thema in einem Vergleich mit anderen Kontrasten basierend auf TSE-Sequenzen mit der besten Darstellung und Auflösung

5 Hochaufgelöste 3D-Darstellung des Unterkiefers

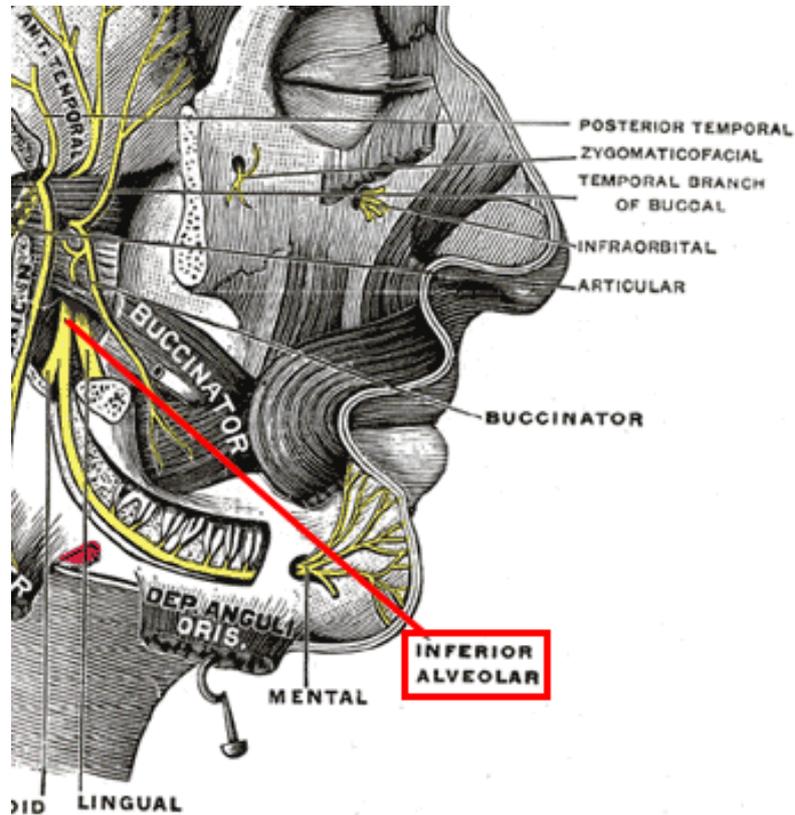


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung verschiedener Nervenbündel im Kopf. Der N. Mandibularis ist im Unterkiefer unterhalb der Zahnwurzeln zu sehen und tritt im vorderen Bereich am Foramen Mandiularis aus dem Kiefer heraus und verzweigt sich in der Unterlippe (aus *Anatomy of the Human Body*, Henry Gray [30], Abbildung 781).

des Nervs bewertet [76]. Allerdings wurde auch bei einer T_1 -gewichteten TSE ein guter Kontrast beobachtet. Lediglich die anatomische Darstellung war aufgrund der 2D-Multischichtaufnahme mit einer Schichtdicke von 3 mm von großem Nachteil.

Wie bereits in Kap. 2.2 beschrieben, sind für dünnere Schichten 3D-Sequenzen besser geeignet. Da jedoch aufgrund der Abmessungen des gesamten Unterkiefers eine 3D-Aufnahme mit einer TSE-Sequenz zeitlich aufwändig für den Patienten ist, muss das abgebildete Volumen verkleinert werden. Für die Darstellung des Nervenkanals bietet sich daher die Beschränkung des Field-of-View auf eine Seite des Unterkiefers an, was in den meisten Fällen für die Diagnose ausreichend ist. Durch das geringere Volumen ist es möglich, bei gleicher Messzeit eine höhere Auflösung zu erreichen. Dadurch kann sowohl mit der VIBE- als auch mit der TSE-Sequenz innerhalb vertretbarer Messzeit die gleiche isotrope Auflösung erreicht und ein fairer Vergleich der beiden Sequenzen durchgeführt werden. Für die effiziente Reduzierung des Field-of-Views wurde bei der TSE-Bildgebung auf die selbstentwickelte Variante mit Lolo-Modul aus Kapitel 4 gesetzt.

5.2 Material & Methoden

5.2.1 MR-Bildgebung

Ausgehend von den publizierten Protokollen zur Darstellung des *N. Mandibularis* wurde ein Protokoll mit einer VIBE-Sequenz aufgesetzt. Hierbei wurde die Echozeit wie in der Veröffentlichung von Eggers *et al.* [76] unverändert gelassen, um durch die Gegenphasigkeit von Fett und Wasser zum gewählten Echozeitpunkt von $T_E = 2,7$ ms eine vergleichbare Darstellung des Nervenkanals zu erhalten. Die anderen Parameter wurden angepasst, um die gewünschte Auflösung von isotropen 0,5 mm zu erreichen. Um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhöhen und die gesamte Messzeit an die TSE-Messung anzugleichen, wurde Partial-Fourier für die beiden Phasenkodierrichtungen deaktiviert und mit insgesamt drei Mittelungen gemessen. Die T_1 -gewichtete TSE-Messung wurde mit einem Turbofaktor von 8 durchgeführt. Weitere Parameter für beide Sequenzen sind in Tab. 5.1 gelistet.

Statt der sonst üblichen koronalen Schichtorientierung wurde eine beinahe sagittale Ausrichtung gewählt, um die eine Hälfte des Unterkiefers effizient abzudecken. Dabei erfolgte die Ausleserichtung anterior-posterior. Das Field-of-View wurde in der Phasenkodierrichtung (Head-Foot) soweit reduziert, dass der Unterkiefer mindestens

Tabelle 5.1: Wichtige Sequenzparameter

	VIBE	TSE
TR [ms]	9	500
TE [ms]	2,7	10
BW/px [Hz]	190	200
FoV [mm]	$128 \times 76 \times 44$	$128 \times 72 \times 22$
Matrixgröße	$256 \times 152 \times 88$	$256 \times 144 \times 44$
Auflösung	$0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$	
Messzeit	6,5 min	
Mittelungen	3	1

bis zum *Foramen mandibularis* abgedeckt ist. Durch die Verkleinerung besteht allerdings die Gefahr, dass es zu Einfaltungen in Richtung der Phasenkodierung kommen kann, da besonders der Oberkiefer sich noch im Sensitivitätsbereich der Spule befindet. Deshalb musste für beide Sequenzen eine Methode zur Unterdrückung von Einfaltungen eingesetzt werden.

Da die VIBE-Sequenz nur als Produktsequenz vorlag, konnten nur herkömmliche Sättigungsbänder zur Unterdrückung der Einfaltungen verwendet werden. Diese wurden am oberen und unteren Rand des Field-of-Views in Phasenkodierichtung angebracht.

Während die gleiche Methode bei der TSE-Sequenz prinzipiell auch möglich wäre, wurde hier auf die *Lolo*-Methode zurückgegriffen (siehe Abschnitt 2.4), um eine einfachere Handhabung und effiziente Unterdrückung der Artefakte zu erhalten. Zusätzlich kann im Vergleich zur Produktsequenz durch das bessere Schichtprofil auf das Schichtoversampling verzichtet werden, was zu einer Verkürzung der Messzeit führt (vgl. Abschnitt 4.4). Darüber hinaus fehlen die zusätzlichen Sättigerpulse, was insgesamt zu einem reduzierten SAR führt.

Für die Messungen wurden die Probanden mit dem Kopf voran auf dem Rücken liegend in den Scanner gefahren. Auf beiden Seiten des Unterkiefers wurden jeweils eine 4-Kanal Multifunktionsspule (CPC, NORAS MRI products GmbH) mit einer Halterung angebracht (siehe Abbildung 5.2). Mit diesem Aufbau lässt sich zum einen der gesamte Unterkiefer darstellen, und zum anderen wird durch die Arretierung der Spulen ein ungewolltes Bewegen des Kopfes während den Messungen verhindert.

Insgesamt wurden an sieben gesunden, freiwilligen Probanden jeweils beide Seiten des Unterkiefers mit beiden Sequenzen gemessen. Für die anschließende Auswertung musste ein Datensatz aufgrund zu starker Artefakte verworfen werden, womit ins-



Abbildung 5.2: Patientenpositionierung und Platzierung der Spulen für die Messungen. An beiden Seiten des Unterkiefers ist jeweils eine 4-Kanal-Spule angebracht. Die Halterung der Spulen dient gleichzeitig als Fixierung des Kopfes, um ungewollte Bewegungen zu verhindern.

gesamt 13 Datensätze für die folgende Analyse zur Verfügung standen.

5.2.2 Datenauswertung

Zunächst wurde ein *SNR*-Vergleich der beiden Methoden *in vivo* durchgeführt. Hierfür wurde offline in Matlab die Bildrekonstruktion in *SNR*-Einheiten nach Kellman *et al.* [66, 67] durchgeführt. Als Grundlage für die Berechnung der Rauschverteilung wurden zusätzliche Rauschaufnahmen verwendet, welche in der TSE-Sequenz implementiert wurden. Diese wurden unabhängig von den Sequenzparametern mit einer Bandbreite von $BW_{\text{Noise}} = 130 \text{ Hz/px}$ aufgenommen. Dadurch musste die Rauschamplitude um den Faktor $\sqrt{BW_{\text{Noise}}/BW_{\text{Seq}}}$ skaliert werden, wobei BW_{Seq} der Bandbreite pro Pixel für die jeweils verwendete Sequenz nach Tab. 5.1 entspricht. Zusätzlich mussten für die Berechnung des *SNR* in den VIBE-Aufnahmen die Mittelungen und das asymmetrische Echo in einem Gewichtungsfaktor berücksichtigt werden.

Von besonderem Interesse für die Verwertbarkeit der Daten ist ein genauer Vergleich der Lokalisierbarkeit und Abgrenzung des Nervenkanals in den beiden Methoden. Die folgende Auswertung der Daten wurde mit der Software Amira durchgeführt und die Daten auf eine Voxelgröße von $0,25 \times 0,25 \times 0,25 \text{ mm}^3$ interpoliert.

In den Aufnahmen von sowohl der VIBE- als auch der TSE-Sequenz wurde der Nervenkanal manuell markiert. Dabei wurde am Eintrittspunkt des Nerven am Kie-

fergelenk (*Foramen Mandibularis*) begonnen und dem Verlauf des Nervs bis zu seinem Austrittspunkt am *Foramen Mentale* gefolgt. Basierend auf dieser Auswahl lässt sich eine Oberfläche des Nervenkanals generieren (*SurfaceGen*). Für die Erstellung des Oberflächenmodells wurde keine Glättung der gewählten Voxel durchgeführt. Eine Glättung der Daten würde zwar zu einem realistischeren Modell führen, jedoch würde dies an Stellen des Kanals, die nur durch wenige Voxel definiert sind, zu einer Unterbrechung führen und damit zu einem zusätzlichen Fehler.

Entscheidend für die Genauigkeit und Übereinstimmung der beiden Sequenzen sind nun die Unterschiede in den Oberflächen basierend auf den Daten von VIBE- und TSE-Sequenz. Dazu wurde für jede der beiden Oberflächen der Abstand zur jeweils anderen berechnet (*surface distance*). Dadurch ergibt sich zunächst für jedes Element der Oberfläche ein Wert, der lokal den Abstand zum nächsten Element der anderen Oberfläche angibt. Werden alle lokalen Abstände der Oberflächen zueinander gemittelt, so ergibt sich ein Wert, der die globale Übereinstimmung der beiden Objekte beschreibt.

Da zwischen den Messungen mit den verschiedenen Sequenzen eine leichte Bewegung und damit veränderte Position des Unterkiefers nicht ausgeschlossen werden kann, wurde vor der Berechnung des Abstandes der Oberflächen eine automatische Ausrichtung der beiden durchgeführt (*surface alignment*).

Zusätzlich zum Oberflächenabstand wurde noch das Volumen V_{Kanal} des Nervenkanals berechnet als

$$V_{\text{Kanal}} = N \cdot V_{\text{Voxel}} \quad (5.1)$$

wobei N die Anzahl der gewählten Voxel und V_{Voxel} dem Voxelvolumen von

$$V_{\text{Voxel}} = (0,25 \text{ mm})^3 = 15,625 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^3$$

entspricht. Da die Funktion zur Berechnung des Oberflächenabstandes nicht zwischen Punkten innerhalb und außerhalb der anderen Oberfläche unterscheidet, soll auf diese Weise eine Über- oder Unterschätzung des Durchmessers untersucht werden.

Die Segmentierung des Kanals wurde von drei verschiedenen Beobachtern (A , B , C) durchgeführt, um die Unabhängigkeit der Ergebnisse vom Beobachter zu überprüfen. Zusätzlich wurde von einem Beobachter eine erneute Auswertung der Daten durchgeführt ($A1$ und $A2$). Dies geschah mit einem Abstand von mehreren Wochen, um Lerneffekte beim zweiten Durchgang ausschließen zu können. Dadurch

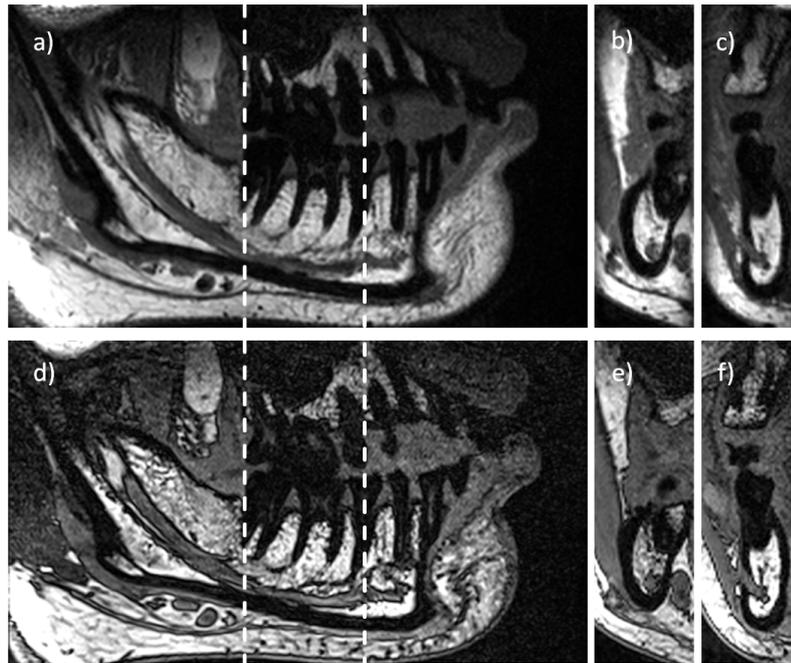


Abbildung 5.3: Repräsentative Schichten von TSE (a-c) und VIBE (d-f) Daten. Die gestrichelten Linien markieren ungefähr die Position der orthogonalen Schichten b, c, e und f.

lässt sich die Reproduzierbarkeit der Auswertung überprüfen.

Schließlich wurde noch ein Vergleich der Segmentierung von verschiedenen Beobachtern am gleichen Datensatz durchgeführt. Da in diesem Fall die identischen Aufnahmen die Grundlage der Auswertung bilden, ist diesmal keine Registrierung der Oberflächen vor der Berechnung des Abstandes nötig.

5.3 Ergebnisse

Bildgebung

In Abbildung 5.3 ist ein Vergleich der beiden Sequenzen zu sehen. Beide zeigen einen guten Kontrast zwischen dem Nerv und dem umgebenden Knochenmark. In der sagittalen Schichtorientierung (vgl. Abbildung 5.3a & d) kann der Verlauf des Nervs vom Kiefergelenk bis in den vorderen Bereich des Unterkiefers verfolgt werden. Zusätzlich können durch die isotrope Auflösung orthogonale Schichten ohne Qualitätsverlust erstellt werden, wie auf den frontal orientierten Schichten in Abbildung 5.3 b, c, e, f zu sehen ist. Auch im Querschnitt ist eine eindeutige Lokalisation

Tabelle 5.2: *SNR*-Werte für beide Sequenzen in verschiedenen anatomischen Regionen. Die TSE-Aufnahmen zeigen ein höheres *SNR*.

	VIBE	TSE
Knochenmark	31	55
Nerv	18	22

des Nervs in beiden Sequenzen möglich. In dieser Darstellung ist besonders die Auffindung des *Foramen mentale* sehr leicht möglich (Abbildung 5.3 c, e). Weiterhin ist die gesamte Anatomie des Unterkiefers dargestellt (siehe Abbildung 5.4). Neben dem Kieferknochen und den Zähnen lassen sich auch die Zahnpulpa sowie Abzweigungen des Nervs zu den Zahnwurzeln erkennen.

Trotz des kleinen Field-of-Views zeigen beide Methoden keine störenden Einfaltungen. Zwar ist in Abbildung 5.3 a und d jeweils im linken oberen Eck eine kleine Einfaltung zu sehen, diese überlagert jedoch keine relevanten anatomischen Strukturen. Insgesamt zeigen beide Methoden keine Unterschiede in der Unterdrückung von Einfaltungsartefakten.

Bezüglich der *SNR*-Auswertung ergab sich ein leicht höheres *SNR* für die TSE-Aufnahmen, sowohl im Bereich des Knochenmarks als auch innerhalb des Nervs. Entsprechende Werte sind in Tab. 5.2 gelistet.

Vergleich der Segmentierungen

Die Ergebnisse der Segmentierung des Nervs sind in Abbildung 5.5 an einem Beispiel dargestellt. Die überlagerte Darstellung der Oberflächen für TSE (grün) und VIBE (violett) lassen eine gute Übereinstimmung erkennen. Die überwiegende Präsenz von Violett zeigt, dass die Auswahl in den VIBE-Aufnahmen die in den TSE-Aufnahmen einschließt. Dies weist darauf hin, dass der Durchmesser und damit auch das Volumen der Segmentierung basierend auf den VIBE-Daten größer ist.

Ein grafischer Vergleich der Abweichungen der beiden Oberflächenmodelle ist in Abbildung 5.6 zu sehen. Die farbkodierte Darstellung der Abstände zeigt hauptsächlich bläuliche Bereiche, was einem Unterschied von bis zu 0,25 mm oder einem Voxel entspricht. Lediglich im Bereich des *Foramen mandibulae* und *Foramen mentale* treten Abweichungen oberhalb von 0,50 mm auf. Im Mittel beträgt der Abstand der beiden Oberflächen in diesem Fall 0,20 mm.

Insgesamt ergibt sich im Mittel über alle Auswerter eine Abweichung zwischen

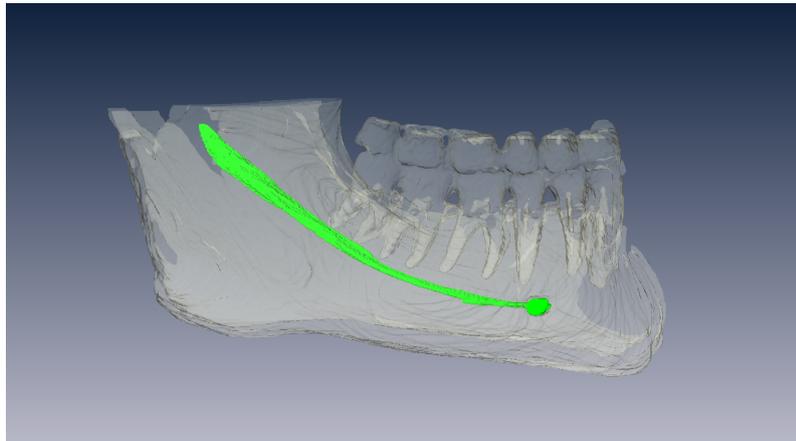


Abbildung 5.4: Oberflächendarstellung des Nervenkanals (grün) und des Unterkiefers samt Zähnen basierend auf TSE-Aufnahmen.

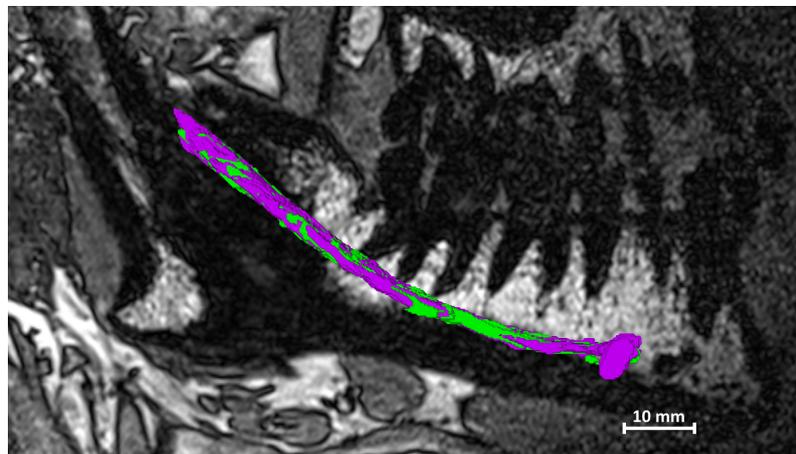


Abbildung 5.5: Kombinierte Darstellung der Oberfläche des Nervenkanals basierend auf TSE- (grün) und VIBE-Aufnahmen (violett) mit einer Schicht aus dem VIBE-Datensatz im Hintergrund.

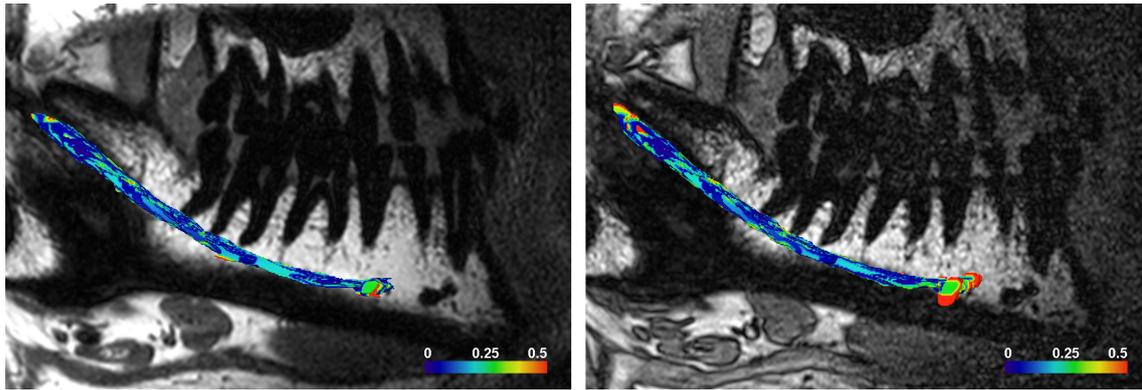


Abbildung 5.6: Oberflächenrekonstruktion des Nervs basierend auf TSE- (links) und VIBE-Daten (rechts). Die farbige Oberfläche des Nervs zeigt den lokalen Abstand zum nächsten Punkt der anderen Oberfläche an. Im Hintergrund ist eine dazugehörige Schicht dargestellt.

den beiden Sequenzen von $(0,26 \pm 0,04)$ mm. Die einzelnen Werte liegen zwischen 0,19 mm und 0,37 mm. Die wiederholte Auswertung der Daten ($A1$, $A2$) lieferte mit einer mittleren Abweichung von $(0,25 \pm 0,04)$ mm ($A1$) und $(0,24 \pm 0,04)$ mm ($A2$) beinahe identische Ergebnisse (siehe Abbildung 5.6).

Im Vergleich der verschiedenen Beobachter am gleichen Datensatz sind mehrere Punkte hervorzuheben (vgl. Abbildung 5.8). Bei der Segmentierung der VIBE-Daten ergibt sich im Mittel eine Abweichung von $(0,23 \pm 0,06)$ mm, wohingegen die TSE-Daten mit $(0,25 \pm 0,06)$ mm einen leicht erhöhten Abstand aufweisen. Dabei ergab sich bei einem Vergleich der Beobachter ($A1$ vs. B) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,012$) zwischen den Ergebnissen der beiden Sequenzen. Der Vergleich der anderen beiden Beobachter zeigte keine signifikanten Unterschiede auf. Die wiederholte Auswertung der Daten resultiert in einer mittleren Distanz von $(0,15 \pm 0,02)$ mm bei den VIBE- und $(0,18 \pm 0,03)$ mm bei den TSE-Daten. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,001$ signifikant. Da bei dem gleichen Beobachter von einer konsistenten Markierung des Nervenkanals ausgegangen werden kann, bilden diese Werte eine Untergrenze für die erreichbare Übereinstimmung in den einzelnen Sequenzen.

Die Bestimmung des segmentierten Volumens zeigt bei allen Auswertern im Mittel ein größeres Volumen für die VIBE-Daten (siehe Abbildung 5.9). Mit einer Ausnahme (B) ergeben sich auch immer signifikante Unterschiede. Im Mittel liegt das Volumen bei den TSE-Daten 10% unter dem der VIBE-Daten.

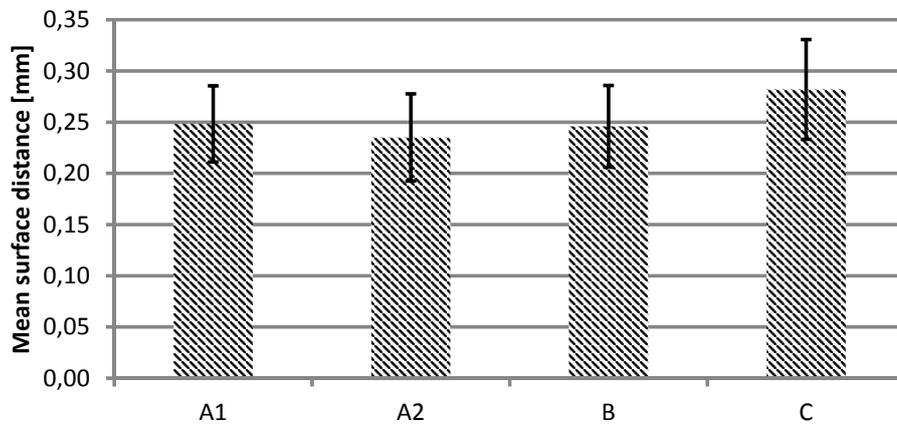


Abbildung 5.7: Über 13 Datensätze gemittelte Abweichung zwischen TSE- und VIBE-Segmentierung des Nervenkanals bei drei unabhängigen Beobachtern. Beobachter A hat eine Wiederholung der Auswertung durchgeführt (A1 bzw. A2).

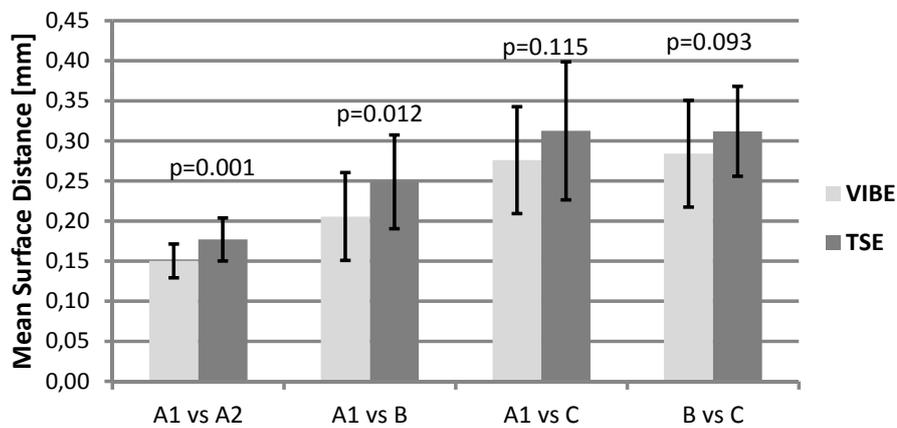


Abbildung 5.8: Mittlerer Oberflächenabstand zwischen verschiedenen Beobachtern am gleichen Datensatz. Das Signifikanzniveau p ist für jeden Beobachter zusätzlich angegeben.

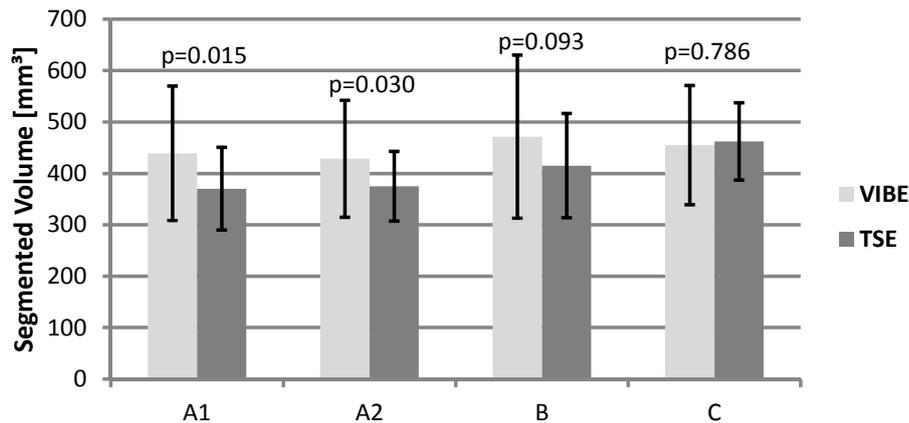


Abbildung 5.9: Volumendifferenz des Nervenkanals zwischen TSE und VIBE. Die Zahlen geben für jeden Beobachter das Signifikanzniveau zwischen den beiden Sequenzen an.

5.4 Diskussion

Die gezeigten Aufnahmen zeichnen sich durch eine höhere Auflösung als bisher veröffentlichte Protokolle aus. Dies ermöglicht neben einer besseren Genauigkeit auch die Identifikation kleinerer Strukturen, wie Abzweigungen des Nervs zu den Wurzeln. Zwar wird dies durch eine Fokussierung auf eine Seite des Unterkiefers erkauft, während andere Veröffentlichungen immer den gesamten Unterkiefer abdecken. In der Praxis ist es jedoch häufig ausreichend die Position des Nervs auf der kranken Seite zu bestimmen. Sollte in einem Fall auch die Gegenseite von Interesse sein, kann diese, wie hier bereits gezeigt, mit der gleichen Methode ebenfalls ohne Unterbrechung untersucht werden.

Bei den durchgeführten Messungen an gesunden Probanden musste nur eine Messung nachträglich wegen zu starker Bewegungsartefakte verworfen werden. Somit kann der gewählte Aufbau mit den Spulen als Fixierung als effektives Mittel zur Unterdrückung von Bewegungsartefakten angenommen werden.

Die Verkleinerung des FoV in Phasenrichtung bereitete durch die Unterdrückung von Einfaltungen in beiden Methoden keine Probleme. Trotz der unterschiedlichen Ansätze, lassen sich in der Effizienz keine Unterschiede erkennen. Dennoch treten Einfaltungen von subkutanem Fett im oberen Bereich der Aufnahmen auf. Allerdings handelt es sich dabei um Gewebe mit kurzer T_1 -Relaxationszeit und geringer Entfernung zu Spule. Dadurch machen sich an dieser Stelle leichte Fehler in der Sättigung stärker bemerkbar. Auch wenn die Ergebnisse in der Vermeidung von Einfaltungen

für die Sättiger und die *Lolo*-Technik nahezu identisch sind, bietet letztere einige Vorteile. So ist zum einen das Einrichten der Messung einfacher, da das korrekte Platzieren der Sättigungsbänder wegfällt. Zum anderen ist die spezifische Absorptionsrate (*SAR*) durch die Abwesenheit zusätzlicher Sättigungspulse geringer. Zwar werden bei 1,5 T die gesetzlich vorgeschriebenen Grenzwerte nicht erreicht, aber beim Einsatz der Methode bei höheren Magnetfeldern ist eine Reduktion der HF-Pulse von Vorteil. Da die *Lolo*-Technik auf der Folge zweier orthogonaler HF-Pulse vor dem Echo basiert, lässt sie sich nicht bei einer Gradientenechosequenz wie der VIBE-Sequenz verwenden.

Die deutlichere Abgrenzung des Nervenkanals zum umliegenden Gewebe in den VIBE-Aufnahmen, ist eine Konsequenz des Gradientenechos. Durch die gewählte Echozeit von $T_E = 2,7$ ms ergibt sich zu diesem Zeitpunkt aufgrund der chemischen Verschiebung von 220 Hz zwischen Wasser und Fett gerade eine um 180° verschobene Phase für beide Kompartimente (*opposed phase*). Dadurch kommt es in Voxeln, die einen annähernd identischen Anteil Wasser und Fett enthalten zu einer Signalauslöschung. Die schwarze Linie, die dadurch am Rand des Nervenkanals und anderen Strukturen entsteht, ermöglicht optisch eine deutliche Abgrenzung des Nervs. Eine andere Wahl der Echozeit würde diesen Effekt aufheben. Allerdings entspricht die gewählte Echozeit auch dem Wert aus der Veröffentlichung von Eggers *et al.* [76], der die VIBE-Sequenz als optimale Sequenz zur Darstellung des Nervenkanals bewertet.

Beim TSE ergibt sich durch die verschiedenen Echozeiten eine Verbreiterung der *Point Spread Function* (PSF). Als Konsequenz davon ist der Übergang zwischen Nervenbahnen und Knochenmark etwas geglättet. In der optischen Wahrnehmung ist die Abgrenzung der einzelnen Gewebetypen nicht mehr so deutlich.

Insgesamt zeigen die Daten jedoch, dass die Lokalisation nur leicht beeinflusst wird. Zum einen sind die Unterschiede, die durch die verschiedenen Beobachter an den gleichen Datensätzen für beide Sequenzen bestimmt wurden, bei den TSE-Daten etwas höher und in zwei Fällen auch signifikant, jedoch sind die Abweichungen in absoluten Werten (jeweils 0,03 mm zwischen VIBE und TSE bei A1 vs. A2 und A1 vs. B) sehr gering.

Ebenso ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gegeben. Die wiederholte Analyse der Daten zeigt eine deutlich geringere Abweichung zwischen den einzelnen Durchgängen als der Vergleich unterschiedlicher Beobachter.

Das Volumen zeigt zwar einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Se-

quenzen, jedoch kann dies nicht als eine generelle Über- oder Unterschätzung der einzelnen Sequenz interpretiert werden. Wie bereits in Abbildung 5.5 zu sehen ist, gibt es Bereiche in denen abwechselnd bei TSE- und VIBE-Daten der Nerv dicker erscheint. Zusätzlich müsste die Abweichung im Volumen deutlich größer sein, falls eine der beiden Sequenzen den Nerv durchgehend dünner abbilden sollte, wie die folgende Abschätzung zeigt.

Einfach gesagt, lässt sich der Nerv als Zylinder mit einem konstanten Radius r auffassen. Sollte jetzt z. B. der Nerv bei der TSE-Sequenz systematisch mit einem Fehler von $\Delta r = 0,25$ mm bzw. einem Voxel kleiner dargestellt werden, so würde sich bei einem typischen Durchmesser von $2r = 2,00$ mm eine Abweichung von

$$1 - \frac{(r - \Delta r)^2}{r^2} = 1 - \frac{0.75^2}{1^2} = 0.4375 \quad (5.2)$$

ergehen. Diese ist deutlich höher als die hier beobachteten Werte.

Insgesamt bietet somit die TSE-Sequenz eine robuste Alternative zur bisherigen VIBE-Sequenz mit vergleichbarer Genauigkeit. Neben den bereits genannten Vorteilen der TSE-Sequenz sind bei dieser auch im Vergleich zur gradientenecho-basierten VIBE-Sequenz Artefakte in Folge von metallischen Implantaten deutlich geringer ausgeprägt [80, 81].

6 Quantitative Charakterisierung von Polymer-Scaffolds mit μ MR- und μ CT-Aufnahmen

6.1 Motivation

Scaffolds („Gerüste“) werden in der regenerativen Medizin verwendet, um gezielt Zellen an den gewünschten Ort zu bringen, sie dort zu halten und den Heilungsprozess zu initiieren und zu beschleunigen. Das dabei verwendete Trägermaterial, in das die Zellen eingebracht werden, sollte idealerweise biologisch abbaubar sein, damit am Ende keine körperfremden Komponenten übrig bleiben. Polymere sind wegen ihrer Vielseitigkeit dabei ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung [82, 83, 84]

Die Herstellung von Scaffolds für die regenerative Medizin erfordert einen wohldefinierten Herstellungsprozess, um eine gleichbleibende Qualität der Implantate zu gewährleisten. Dies ist besonders deshalb wichtig, da die Strukturgröße der Scaffolds entscheidenden Einfluss darauf hat, wie die Besiedelung des Scaffolds mit Zellen [14] und damit der Heilungsprozess verläuft. Darüber hinaus ist eine flexible Auswahl der Strukturgrößen vorteilhaft, um verschiedene Anwendungsszenarien abzudecken. Hierbei werden häufig unregelmäßige Strukturen verwendet, um zum einen ein gewisses Spektrum an verschiedenen Porengrößen zu erreichen und gleichzeitig eine hohe Flexibilität hinsichtlich der Orientierung zu erhalten.

In dieser Studie wurde der Herstellungsprozess eines biologisch degradierbaren Polymer-Scaffolds auf seine Reproduzierbarkeit hinsichtlich der Strukturparameter untersucht. Für die Herstellung wurde Polymergranulat in verschiedener Körnergröße verwendet und in einem Sinterprozess zu einem zylinderförmigen Scaffold geformt.

Die Charakterisierung wurde sowohl mit μ MR-Bildgebung¹ als auch mit μ CT-

¹In diesem Kapitel wird die Bezeichnung μ MR-Bildgebung verwendet, um die Verwendung der Hochfeld-MR-Bildgebung in Verbindung mit hoher räumlicher Auflösung ($\ll 100 \mu\text{m}$) im Ver-

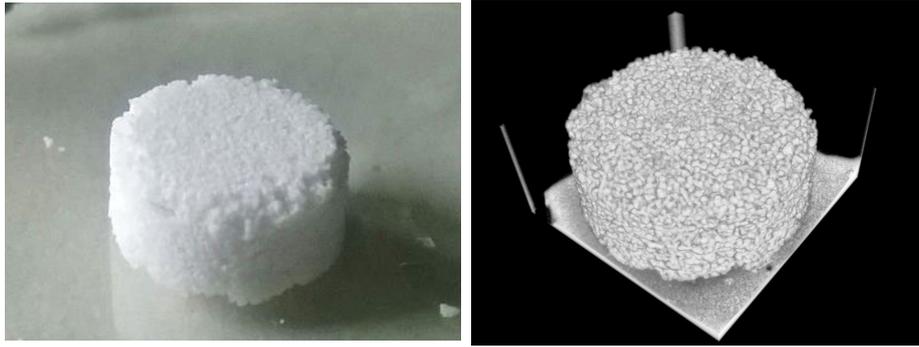


Abbildung 6.1: Fotografie eines Polymer-Scaffolds vor der Messung (links). Volumenrendering des Polymermaterials der gleichen Probe basierend auf μ CT-Daten (rechts). Der Durchmesser der Probe beträgt etwa 10 mm.

Messungen als Referenzdatensatz durchgeführt. Während die CT-Bildgebung in diesem Bereich bereits etabliert ist [85, 86, 87], bietet die MR-Bildgebung als nicht-ionisierendes und nicht-invasives 3D-Bildgebungsverfahren eine wichtige Alternative, um speziell im späteren Einsatz auch mit lebenden Zellen besiedelte Scaffolds untersuchen zu können [88]. Daher wurden in dieser Studie zunächst beide Modalitäten auf wesentliche Unterschiede in der Quantifizierung der Strukturparameter für diesen neuartigen Scaffold-Typ untersucht.

6.2 Material & Methoden

Für die Untersuchung wurden zwei unterschiedliche Gruppen von Scaffolds mit jeweils vier Exemplaren verwendet. Die beiden Gruppen (A & B) unterschieden sich hinsichtlich der Strukturgröße des Ausgangsmaterials und sollten daher während der Herstellung der Scaffolds zu unterschiedlichen Größenverteilungen der Poren und der Materialstruktur führen. Die Mikrostruktur der Scaffolds wurde sowohl mit einem μ CT- als auch mit einem 11,7T μ MR-Scanner untersucht.

Für die μ CT-Bildgebung kam ein portables Gerät (CT-Portable, Fraunhofer EZRT, Erlangen) zum Einsatz. Hierfür wurden die Proben auf einem Bett aus Agar in 15 ml PE-Röhrchen platziert. Die Aufnahmen wurden mit einer Quellspannung von $U = 15$ kV durchgeführt. Es wurden 1200 Projektionen aufgenommen. Daraus resultierte eine gesamte Messzeit von 40 Minuten pro Probe. Die erzielte Auflösung betrug etwa $20 \mu\text{m}$ abhängig von der genauen Position innerhalb des Strahlengangs.

gleich zur klinischen Bildgebung aus den vorherigen Kapiteln zu betonen.

Da die Voxelgröße bei dieser Messmethode durch die Abbildung des Objekts auf dem Sensor und somit von der exakten Geometrie bzw. dem Abstand Quelle-Objekt und Objekt-Detektor abhängig ist, muss ein Referenzobjekt in der Aufnahme verwendet werden, um die Abmessungen entsprechend zu skalieren. Hierfür wurde der Innendurchmesser des PE-Röhrchens verwendet, um für jede Aufnahme die genaue Voxelgröße zu bestimmen. Als Referenzgröße wurde der Innendurchmesser in den μ MR-Daten bestimmt und die Voxelgröße der μ CT-Daten entsprechend skaliert, um identische Abmessungen zu erreichen.

Für die μ MR-Bildgebung wurden die Proben ebenfalls einzeln in einem 15 ml PE-Röhrchen auf einem Bett aus Agar platziert. Für die Visualisierung der Poren wurden das Röhrchen mit Wasser gefüllt und die Proben evakuiert, um Lufteinschlüsse zu vermeiden. Die Bildgebung wurde an einem 11,7 T-Scanner (Bruker AMX 500, Bruker Biospin, Ettlingen) durchgeführt. Eine RARE-Sequenz ($T_E = 9,7$ ms, $T_R = 2000$ ms, RARE-Faktor 4) wurde für die Bildgebung verwendet. Die Messzeit dabei betrug etwa 72 h. Die dabei erzielte räumliche Auflösung lag bei isotropen $31 \mu\text{m}$. Bei der Rekonstruktion der Aufnahmen wurde durch Zerofilling die Voxelgröße auf ($15,5 \mu\text{m}$) interpoliert.

Die Auswertung der Daten wurde anschließend zunächst in Matlab durchgeführt. Die einzelnen Schritte der Auswertung sind dabei für μ MR- und μ CT-Datensätze identisch. Durch den inversen Kontrast der beiden Methoden unterscheidet sich nur die Zuordnung der einzelnen Voxel zu Material bzw. Luft/Pore. Ein schematischer Ablauf der Analyse ist in Abbildung 6.2 zu sehen.

Zunächst gilt es, den Bereich des Scaffolds (Polymer inkl. Poren) innerhalb des abgebildeten Volumens zu identifizieren und von den anderen Komponenten (Luft, Wasser, Probenröhrchen) zu trennen. Hierfür wurde auf dem gesamten Bildvolumen mit einem globalen Schwellwert eine grobe Trennung zwischen Polymer (Wert 1) und Luft bzw. Wasser (Wert 0) in den Poren und dem umgebenden Volumen durchgeführt. Anschließend wurden die Poren des Scaffolds durch *morphologisches Closing* der Maske geschlossen. Daraus ergibt sich eine binäre Maske M_{Vol} , die das zylinderförmige Volumen der Probe (Wert 1) darstellt. Für dieses Volumen wurde anschließend ein globaler Schwellwert über die Methode von Otsu [46] berechnet, um eine weitere binäre Maske M_{Scaff} zu erhalten, welche die Struktur des Scaffolds darstellt und zwischen Material (Wert 1) und Poren (Wert 0) unterscheidet.

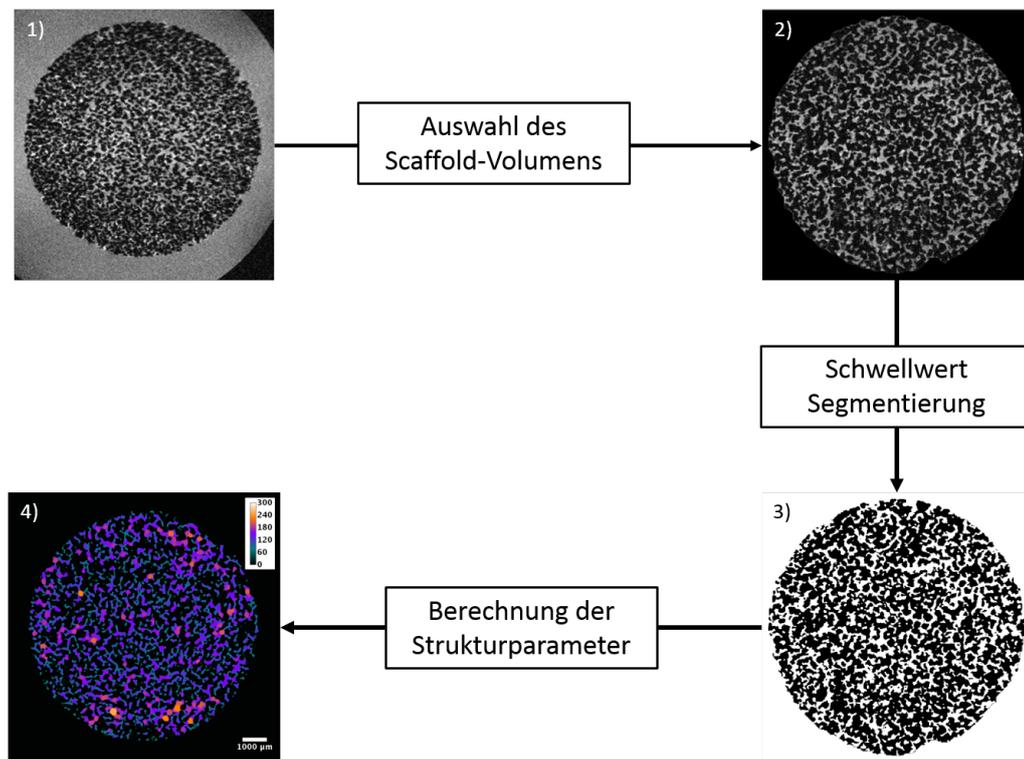


Abbildung 6.2: Einzelschritte zur Bestimmung der Strukturparameter der Polymer-Scaffolds. Im ersten Schritt wird das Scaffoldvolumen (Polymer inkl. Poren) bestimmt, um anschließend auf dem reduzierten Volumen die Unterscheidung zwischen Poren und Polymer durchzuführen. Die daraus resultierende binäre Maske wird zur Berechnung der Porengröße und Wandstärke eingesetzt.

Bestimmung der Strukturparameter

Für die quantitative Bestimmung der Strukturparameter wurden diese Daten nach ImageJ [62] exportiert und dort mit dem BoneJ-Plugin [63] ausgewertet. Dabei wurde die Porengröße d_{PS} und die Wandstärke d_{WT} nach der Methode der lokalen Dicke (*local thickness* [50], siehe Abschnitt 2.7.4) bestimmt. Die Quantifizierung der Wandstärke konnte dabei direkt auf Basis der Maske M_{Scaff} durchgeführt werden. Für die Berechnung der Porengröße wurde die kombinierte Maske

$$M_{\text{P}} = M_{\text{Scaff}} \vee \bar{M}_{\text{Vol}} \quad (6.1)$$

verwendet. Die Maske M_{Vol} wurde benutzt, um die Berechnung der Porengröße auf das Probenvolumen zu beschränken und größere Porenwerte in der Nähe der Oberfläche zu vermeiden.

Für die Porengröße und Wandstärke wurden die jeweiligen Mittelwerte \bar{d}_{PS} und \bar{d}_{WT} berechnet sowie die dazugehörigen Standardabweichungen σ_{PS} und σ_{WT} .

Ein zusätzlicher Parameter, der für die Reproduzierbarkeit der Herstellungsmethode von Bedeutung ist, ist die Porosität

$$P = 1 - \frac{\sum M_{\text{S}}}{\sum M_{\text{Vol}}}, \quad (6.2)$$

die den relativen Volumenanteil der Poren am Gesamtvolumen des Scaffolds beschreibt.

Räumliche Verteilung der Parameter

Darüber hinaus wurde die räumliche Verteilung der Porengröße d_{PS} und Wandstärke d_{WT} analysiert. Hierfür wurde für innerhalb der Maske M_{Vol} die Abstandstransformation berechnet (siehe Abbildung 6.3), um für jeden Voxel des Probenvolumens die Distanz zur Oberfläche des Scaffolds zu bestimmen. Damit können die mittlere Porengröße und Wandstärke in Abhängigkeit zum Abstand zur Oberfläche berechnet werden. Daraus lassen sich Rückschlüsse auf die Homogenität der Probe ziehen.

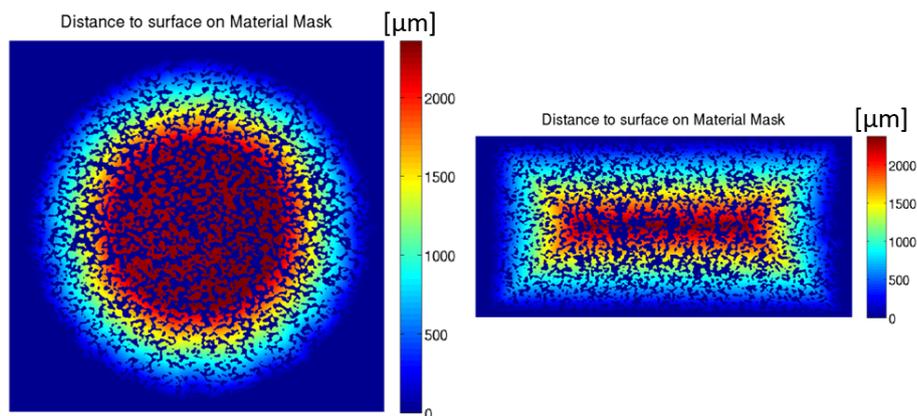


Abbildung 6.3: Kombinierte Darstellung der Scaffold-Maske M_S und Abstand der Pixel zur Oberfläche des Scaffolds für zwei orthogonale Schichten. Die Daten werden verwendet, um die räumliche Verteilung der Strukturparameter komprimiert in einem Plot darstellen zu können.

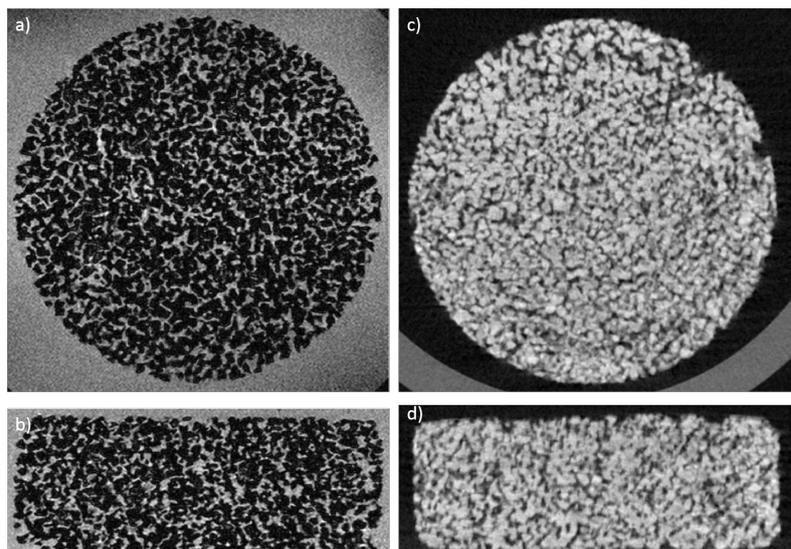


Abbildung 6.4: Orthogonale μ MR- (a & b) und μ CT-Aufnahmen (c & d) einer identischen Probe aus Gruppe A. Die Mikrostruktur ist in beiden Methoden deutlich zu erkennen. Während die Polymerstruktur in den μ MR-Aufnahmen dunkel erscheint, ist sie auf den μ CT-Aufnahmen hell dargestellt.

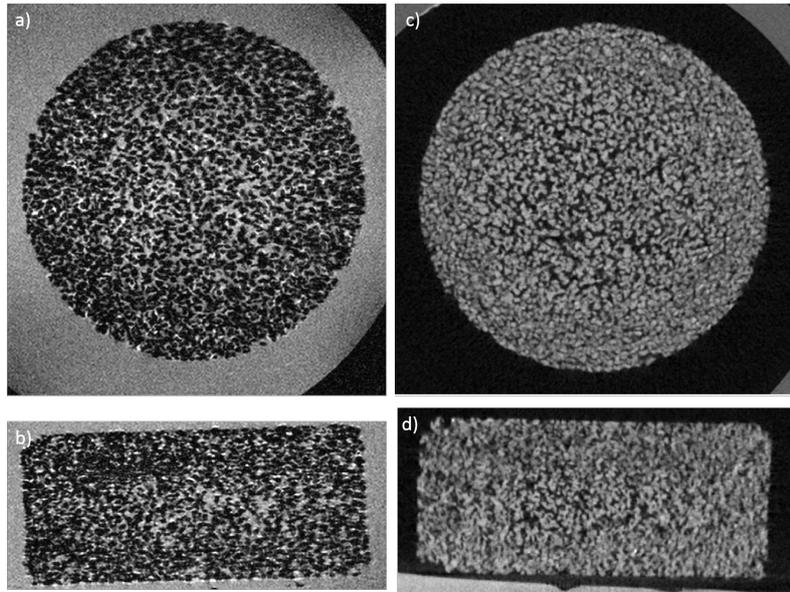


Abbildung 6.5: Orthogonale μ MR- (a & b) und μ CT-Aufnahmen (c & d) einer identischen Probe aus Gruppe B. In beiden Aufnahmen sind deutlich größere Poren im Zentrum der Proben zu sehen, während in der Nähe der Oberfläche die Polymerstruktur sehr dicht wirkt.

6.3 Ergebnisse

Qualitativer Vergleich

Repräsentative axiale und transversale Schichten aus den μ MR- und μ CT-Messungen der beiden Scaffoldgruppen *A* und *B* sind in Abbildung 6.4 & 6.5 zu sehen. Beide Modalitäten sind in der Lage, die Mikrostruktur der Scaffolds im Rahmen ihrer jeweiligen Auflösung gut darzustellen. Besonders bei den μ MR-Aufnahmen sind keine Artefakte zu sehen, die prinzipiell durch Suszeptibilitätsunterschiede am Übergang von Wasser zu Material auftreten könnten. Darüber hinaus deutet die Abwesenheit von Dipolartefakten in Folge von Lufteinschlüssen auf eine vollständige Konnektivität der Poren hin. In keiner Probe sind größere Signalauslöschungen erkennbar, die auf einen abgetrennten porösen Bereich schließen lassen. Stattdessen lassen sich in beiden Modalitäten identische Strukturen erkennen (siehe Abbildung 6.6). Durch Invertierung des Kontrastes bei den μ CT-Aufnahmen werden die Ähnlichkeiten in beiden Modalitäten besonders hervorgehoben und identische Landmarken lassen sich in beiden Datensätzen einfacher identifizieren (siehe Markierungen in Abbildung 6.6).

Weiterhin fällt der Unterschied in den beiden Gruppen bereits auf den Aufnahmen

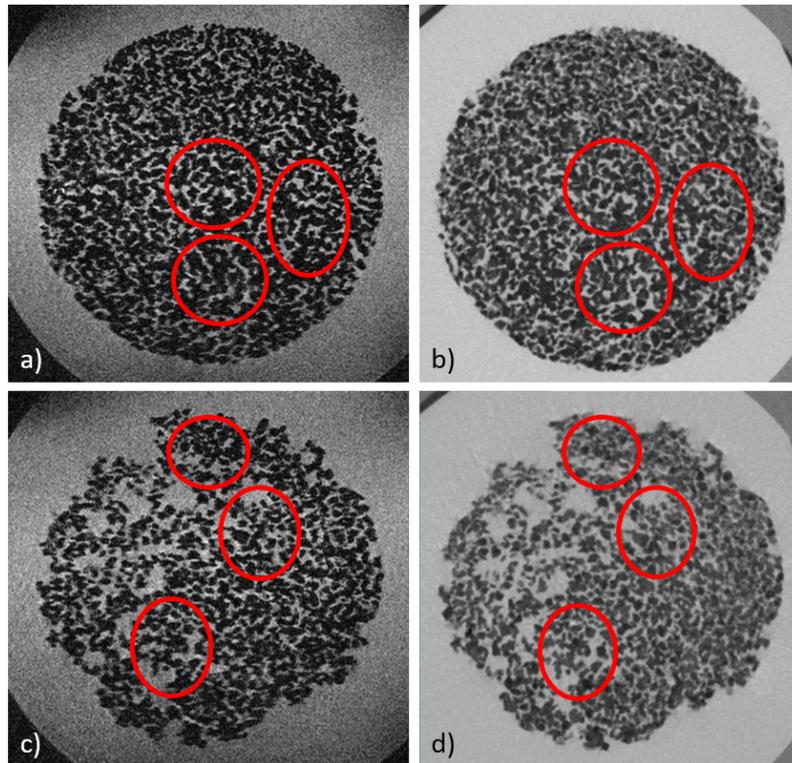


Abbildung 6.6: μ MR- (a & c) und μ CT-Aufnahmen (b & d) mit ähnlicher Schichtorientierung für eine Probe aus der Gruppe A. In den μ CT-Aufnahmen wurde der Kontrast invertiert, um eine ähnliche Darstellung wie in der μ MR-Aufnahme zu erreichen und den Vergleich der Strukturen zu vereinfachen. Bereiche mit besonders guter Übereinstimmung sind innerhalb der rot hervorgehobenen Kreise zu finden. Die Aufnahmen gehören zu *einer* Probe und befinden sich zentral (a bzw. b) und am Rand (c bzw. d) des Scaffolds.

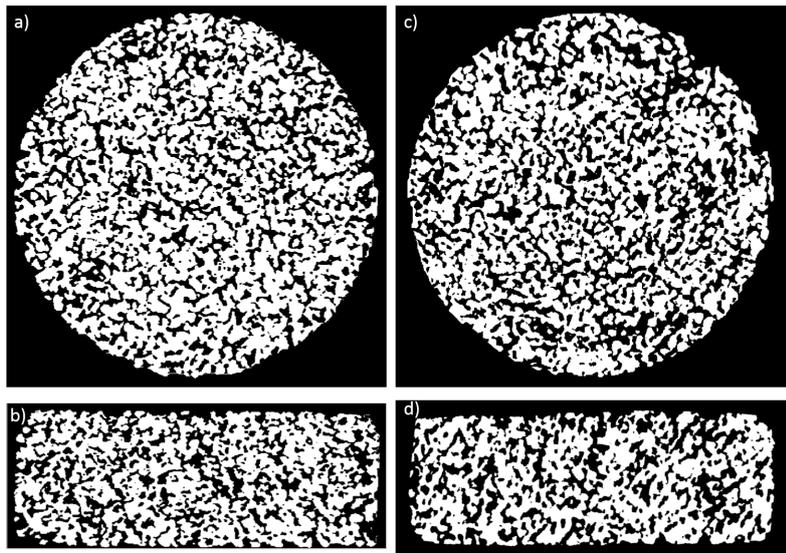


Abbildung 6.7: Masken für die μ MR- (a & b) und μ CT-Aufnahmen (c & d) einer Probe aus der **Gruppe A**. In Weiß sind die Bereiche des Polymers dargestellt, während die Poren und die Umgebung schwarz erscheinen. Die dargestellten Masken gehören zu den Aufnahmen aus Abbildung 6.4. Durch die unterschiedliche Orientierung der Probe bei der μ MR- und μ CT-Messung sind die Masken zwischen den beiden Modalitäten nicht direkt vergleichbar.

auf. Während in Gruppe A die Poren in den μ MR-Aufnahmen über das gesamte Probenvolumen noch deutlich erkennbar sind, liegen diese in Gruppe B besonders im äußeren Bereich der Probe bereits nahe der Auflösungsgrenze. In der Mitte der Probe sind dahingehend deutlich größere Poren zu erkennen (siehe Abbildung 6.5).

Der optische Eindruck der räumlichen Porengrößenverteilung wird ebenso in den binären Masken hervorgehoben und bestätigt. Die zu Abbildung 6.4 gehörenden Masken M_S für die Scaffoldstruktur sind in Abbildung 6.7 zu sehen.

Quantitativer Vergleich

Die Porosität P der einzelnen Proben ist in Tab. 6.1 für beide Modalitäten dargestellt. Es zeigt sich sowohl in den μ MR- als auch in den μ CT-Daten eine Zunahme der Porosität von Gruppe A zu Gruppe B. Abgesehen von einem einzelnen Ausreißer in jeder Gruppe liegen die jeweiligen Ergebnisse für jede Bildgebungsmethode nahe beieinander. Zwischen den Modalitäten besteht besonders bei Gruppe B eine große Differenz von etwa 3 %-Punkten (entspricht einer relativen Abweichung von 7,1 %).

In Abbildung 6.9 und Abbildung 6.10 sind axiale und transversale Karten der

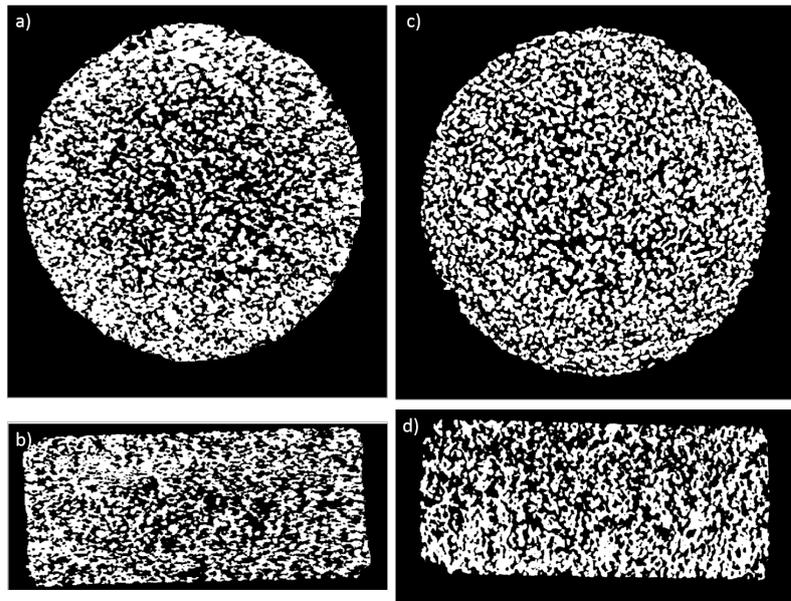


Abbildung 6.8: Masken für die μ MR- (a & b) und μ CT-Aufnahmen (c & d) einer Probe aus der **Gruppe B**. In Weiß sind die Bereiche des Polymers dargestellt, während die Poren und die Umgebung schwarz erscheinen. Die dargestellten Masken gehören zu den Aufnahmen aus Abbildung 6.5. In der Mitte der Probe sind in jeder Aufnahme größere dunkle Bereiche (Poren) zu erkennen. Durch die unterschiedliche Orientierung der Probe bei der μ MR- und μ CT-Messung sind die Masken zwischen den beiden Modalitäten nicht direkt vergleichbar.

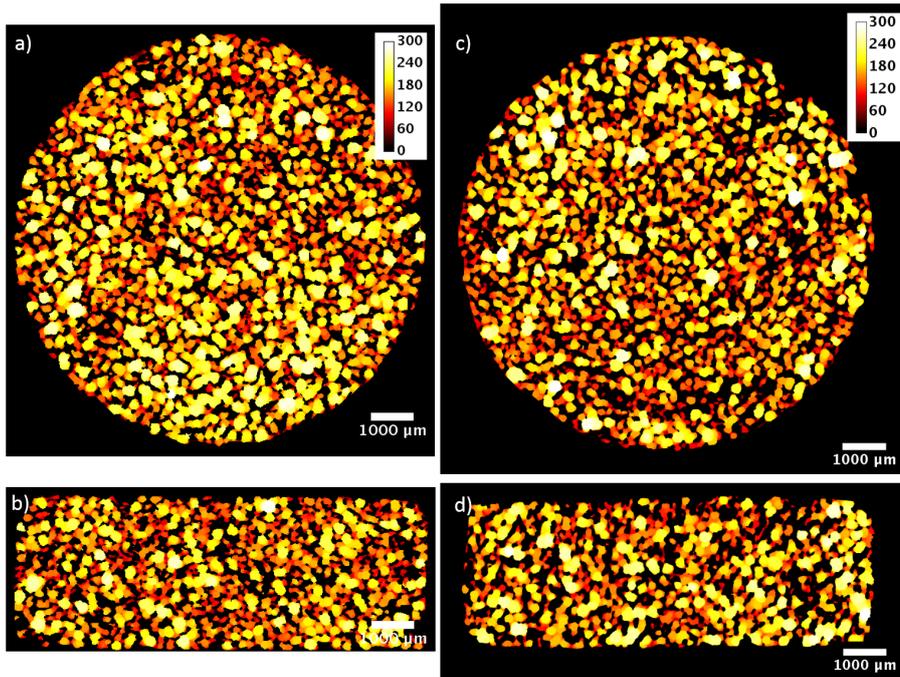
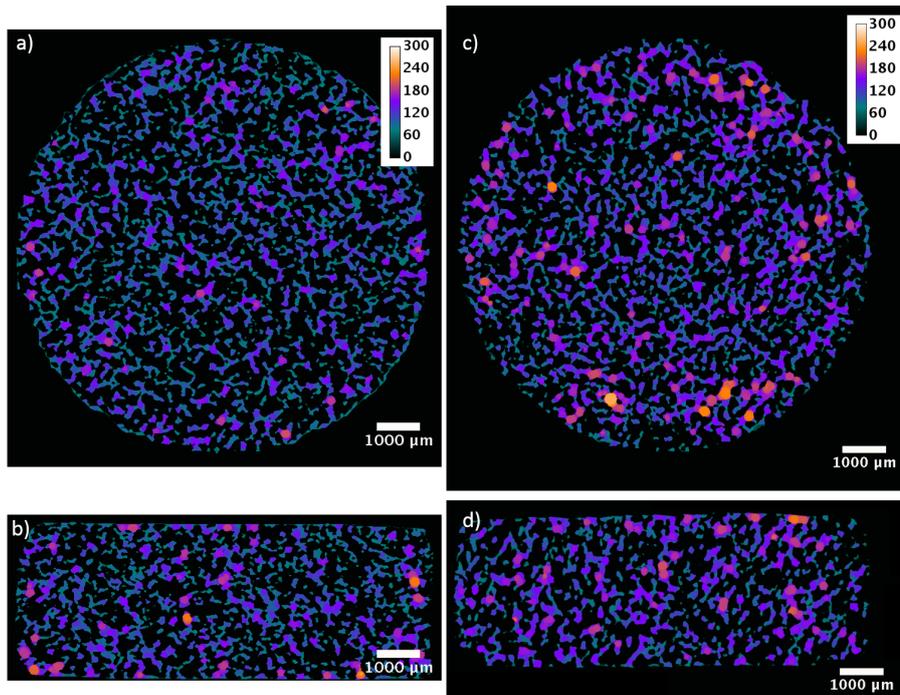
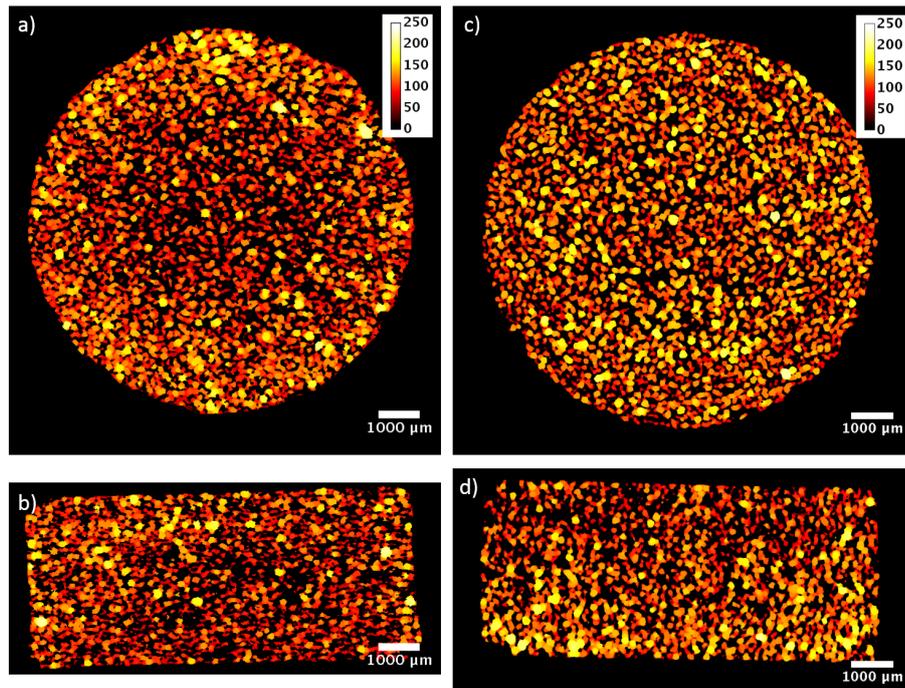
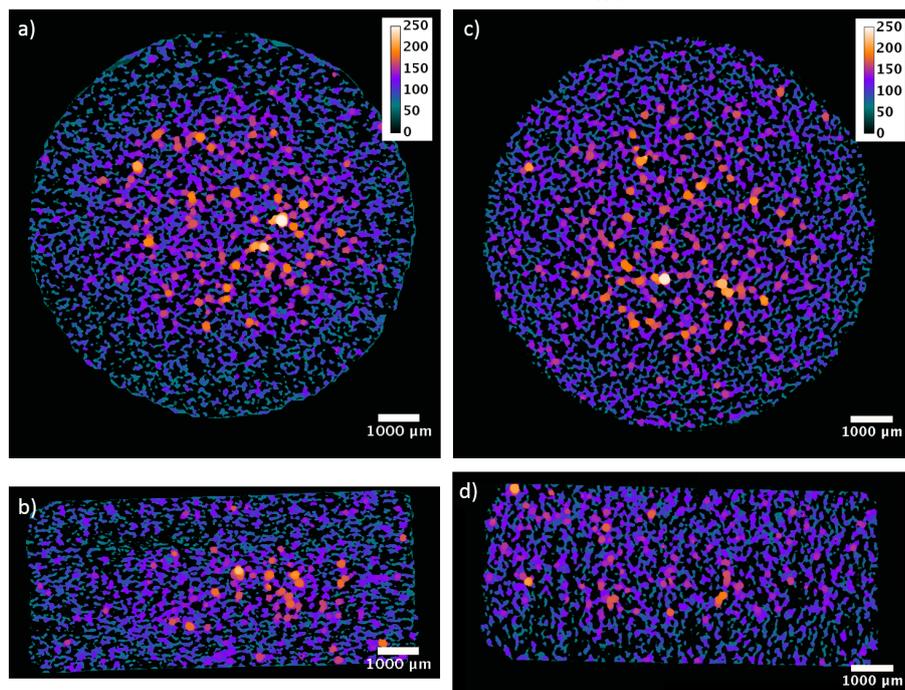
Karte der Wandstärke d_{WT} .Karte der Porengröße d_{PS}

Abbildung 6.9: Karten der Wandstärke d_{WT} und Porengröße d_{PS} basierend auf μ MR- (links) und μ CT-Daten (rechts) für eine Probe aus der **Gruppe A**. Die Karten zeigen die gleiche Position wie die Aufnahmen in Abbildung 6.4 bzw. Masken in Abbildung 6.7. Insgesamt zeigt sich eine homogene Verteilung beider Größen.



Karte der Wandstärke d_{WT} .



Karte der Porengröße d_{PS}

Abbildung 6.10: Karten der Wandstärke d_{WT} und Porengröße d_{PS} basierend auf μ MR- (links) und μ CT-Daten (rechts) für eine Probe aus der **Gruppe B**. Die Karten zeigen die gleiche Position wie die Aufnahmen in Abbildung 6.5 bzw. Masken in Abbildung 6.8. In der Mitte der Probe sind deutlich größere Poren zu sehen, während die Wandstärke annähernd konstant ist.

Tabelle 6.1: Porosität P der einzelnen Proben basierend auf den μMR - und μCT -Daten. Die Gruppen unterscheiden sich in beiden Modalitäten deutlich.

Probennummer	Gruppe A		Gruppe B	
	μMR	μCT	μMR	μCT
1	38,4 %	36,3 %	41,1 %	46,1 %
2	40,3 %	35,2 %	41,4 %	46,1 %
3	36,7 %	37,9 %	45,2 %	45,2 %
4	36,4 %	37,3 %	40,1 %	42,3 %
Mittelwert	37,9 %	36,7 %	42,0 %	45,0 %

Porengröße und Wandstärke für die Aufnahmen aus Abbildung 6.4 bzw. Masken aus Abbildung 6.7 zu sehen. Zu beachten ist, dass die Karten der beiden Proben unterschiedlich skaliert sind (bis $300\ \mu\text{m}$ bei Gruppe A und bis $250\ \mu\text{m}$ bei Gruppe B). Dies bestätigt bereits die unterschiedlichen Strukturgrößen in beiden Proben, wobei die Wandstärke in Gruppe A deutlich größer als in Gruppe B ist. Darüber hinaus wird die inhomogene Verteilung der Poren in Gruppe B auch quantitativ bestätigt (vgl. Abschnitt 6.3) und durch die Farbskala auch visuell hervorgehoben.

Wie ähnlich sich die einzelnen Proben aus den beiden Gruppen hinsichtlich der Struktur sind, lässt sich in den Abbildungen 6.11 und 6.12 erkennen. Die Histogramme mit den jeweils relativen Anteilen für die Porengröße und Wandstärke sind innerhalb der Gruppen beinahe identisch, während sich zwischen den Gruppen eine leichte Verschiebung zeigt. Gruppe B weist dabei eine Veränderung zu kleineren Werten und gleichzeitig eine schmalere Verteilung auf. Dieser Unterschied ist sowohl in den μMR -Daten als auch in den μCT -Daten sichtbar. Insgesamt ist ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar, während innerhalb der beiden Gruppen die Verteilungen der einzelnen Proben sehr ähnlich verlaufen.

Dies zeigt sich auch in den Mittelwerten \bar{d}_{PS} und \bar{d}_{WT} für Porengröße und Wandstärke, die in Tab. 6.2 für jede einzelne Probe aufgelistet sind. Basierend auf den μMR -Daten beträgt der Mittelwert für Gruppe A für die Porengröße $\bar{d}_{\text{PS,MR}} = (107 \pm 33)\ \mu\text{m}$ und für die Wandstärke $\bar{d}_{\text{WT,MR}} = (163 \pm 46)\ \mu\text{m}$. Im Vergleich dazu ergeben sich aus den μCT -Daten für Gruppe A eine mittlere Porengröße $\bar{d}_{\text{PS,CT}} = (118 \pm 37)\ \mu\text{m}$ und eine mittlere Wandstärke $\bar{d}_{\text{WT,CT}} = (178 \pm 57)\ \mu\text{m}$. Bei Gruppe B ergeben sich eine durchschnittliche Porengröße $\bar{d}_{\text{PS,MR}} = (91 \pm 25)\ \mu\text{m}$ aus den μMR -Daten sowie $\bar{d}_{\text{PS,CT}} = (101 \pm 29)\ \mu\text{m}$ aus den μCT -Daten und eine mittlere Wandstärke $\bar{d}_{\text{WT,MR}} = (114 \pm 29)\ \mu\text{m}$ sowie $\bar{d}_{\text{WT,CT}} = (118 \pm 29)\ \mu\text{m}$. Dabei fällt auf, dass die durchschnittliche Porengröße der Probe B4 in beiden Modalitäten

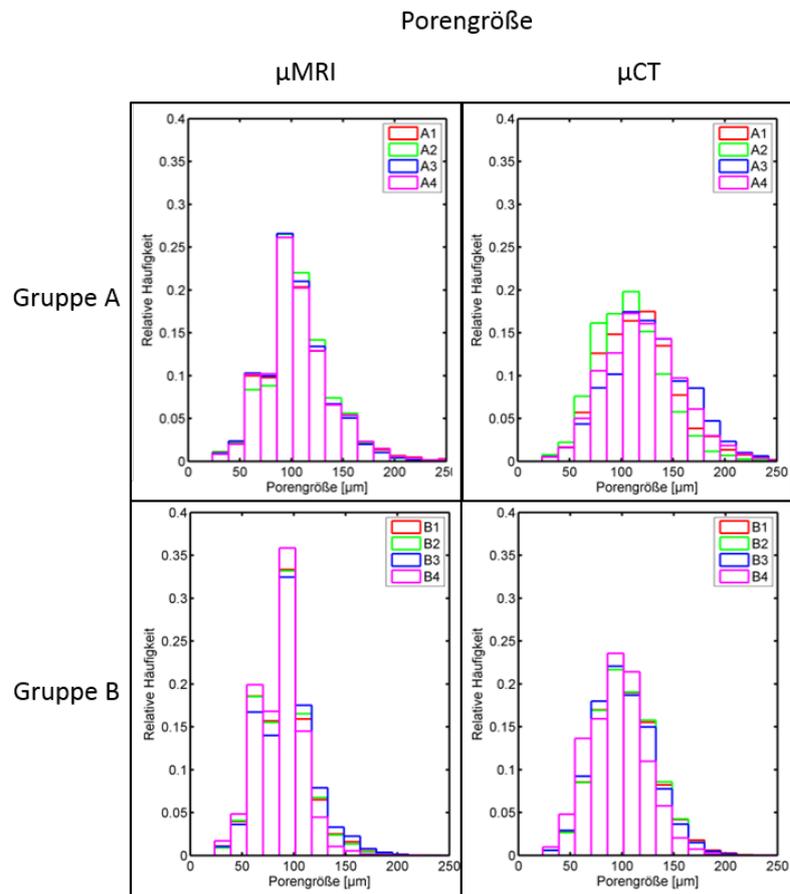


Abbildung 6.11: Relative Häufigkeiten der **Porengröße**: Gruppe A (oben) und B (unten) basierend auf μ MR-Daten (links) und μ CT-Daten (rechts). Während innerhalb der Gruppen eine einheitliche Verteilung vorzufinden ist, ist in Gruppe B eine etwas schmalere Verteilung zu erkennen, deren Schwerpunkt bei einem niedrigeren Wert liegt.

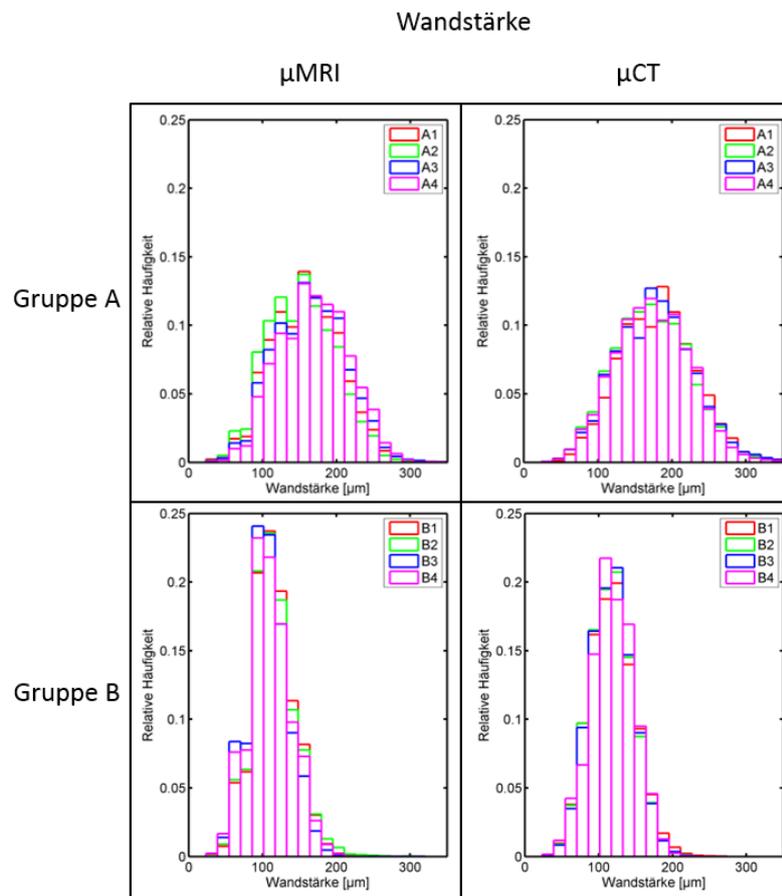


Abbildung 6.12: Relative Häufigkeiten der **Wandstärke**: Gruppe A (oben) und Gruppe B (unten) basierend auf μ MR-Daten (links) und μ CT-Daten (rechts). In Gruppe B ist eine deutlich schmalere Verteilung zu erkennen bei gleichzeitig kleinerer mittlerer Strukturgröße. Innerhalb der Gruppen zeigen die Verteilungen eine gute Übereinstimmung.

Tabelle 6.2: Übersicht über die Mittelwerte für Porengröße \bar{d}_{PS} und Wandstärke \bar{d}_{WT} für alle Proben. Zwischen den Ergebnissen aus den μMR - und CT-Daten sind geringe Unterschiede zu erkennen.

	#	Gruppe A		Gruppe B	
		μMR	μCT	μMR	μCT
\bar{d}_{PS} [μm]	1	107 ± 34	117 ± 37	91 ± 25	104 ± 30
	2	107 ± 30	108 ± 33	91 ± 25	104 ± 29
	3	105 ± 31	126 ± 38	94 ± 26	102 ± 29
	4	108 ± 36	121 ± 37	87 ± 22	95 ± 27
Mittelwert		107 ± 33	118 ± 36	91 ± 25	101 ± 28
\bar{d}_{WT} [μm]	1	161 ± 46	187 ± 68	116 ± 28	119 ± 31
	2	154 ± 45	174 ± 53	116 ± 30	118 ± 29
	3	165 ± 46	177 ± 52	109 ± 28	118 ± 29
	4	170 ± 46	174 ± 51	111 ± 29	118 ± 29
Mittelwert		163 ± 46	178 ± 56	114 ± 29	118 ± 29

deutlich kleiner ist, als in den restlichen Proben dieser Gruppe.

Der Unterschied in der Porengröße zwischen den beiden Gruppen beträgt somit sowohl bei den μMR - als auch den μCT -Daten etwa $\Delta\bar{d}_{\text{PS}} = 16 \mu\text{m}$, während die Differenz in der Wandstärke $\Delta\bar{d}_{\text{WT,MR}} = 49 \mu\text{m}$ bzw. $\Delta\bar{d}_{\text{WT,CT}} = 60 \mu\text{m}$ beträgt.

Neben den Unterschieden in den Gruppen ist auch eine Differenz in den Modalitäten zu erkennen. Während die mittlere Porosität in Gruppe A zwischen μMR - und μCT -Daten noch eine geringe Differenz von 1,3% aufweist, ist der Unterschied in Gruppe B mit 3,0% deutlich größer. Zusätzlich sind die mittlere Porengröße und Wandstärke für beide Methoden ebenfalls different. Hierbei zeigen sich im direkten Vergleich der Ergebnisse für die einzelnen Proben stets kleinere Werte bei den μMR -Daten. Die Abweichung beträgt bis zu $26 \mu\text{m}$ (\bar{d}_{WT} für Probe 2 aus Gruppe A). In Abbildung 6.13 sind die Ergebnisse der μMR - und μCT -Daten gegeneinander aufgetragen. Ein linearer Fit der Daten ergab eine Steigung von 0,89 bei einem Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,9492$.

Die radiale Auswertung der Daten (siehe Abbildung 6.14) bestätigt die unterschiedliche Homogenität der Proben, die bereits teilweise in den Aufnahmen deutlich zu sehen ist und erlaubt eine Quantifizierung der Parameteränderung. So zeigt sich speziell in den Proben B1, B2 und B3 ein Anstieg der Porengröße zur Mitte der Probe hin. Bis zu einem Abstand von etwa $1000 \mu\text{m}$ liegt die Porengröße bei den drei genannten Proben konstant bei etwa $90 \mu\text{m}$ in den μMR -Daten und etwa $100 \mu\text{m}$ bei den μCT -Daten. Von diesem Wert aus steigt die Porengröße zur Mitte

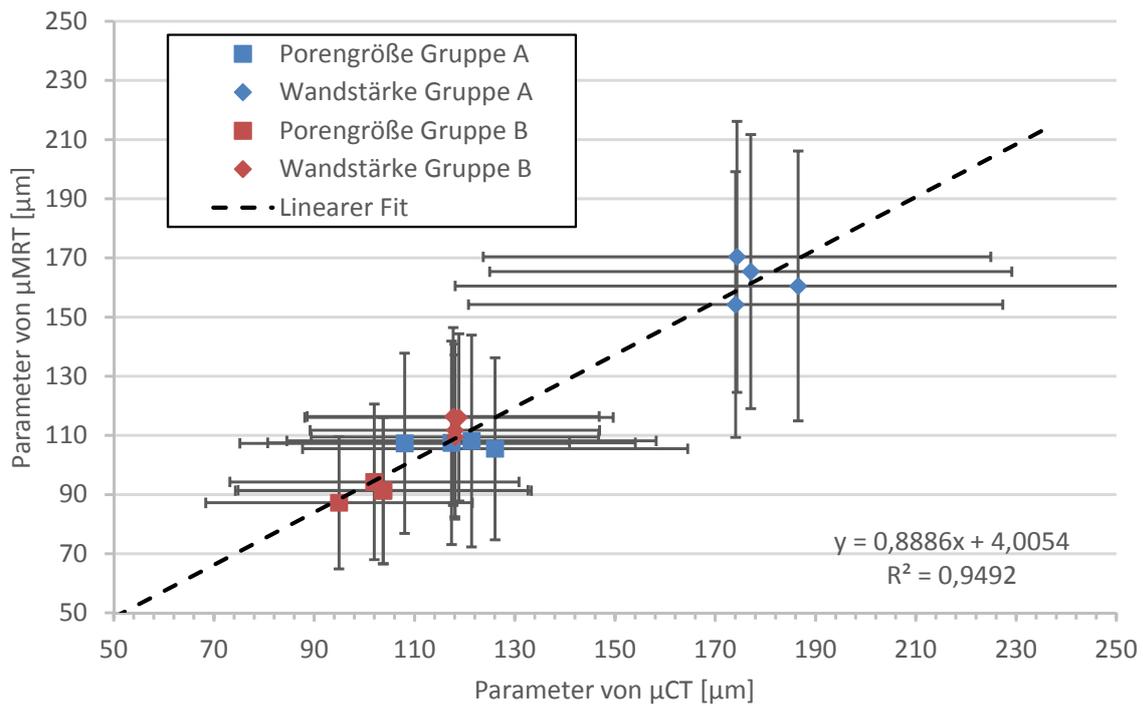


Abbildung 6.13: Plot der mittleren Wandstärke \bar{d}_{WT} und Porengröße \bar{d}_{PS} basierend auf μMR - und μCT -Daten. Die gestrichelte Linie zeigt einen linearen Fit der Daten ($r^2 = 0,9492$).

der Probe auf etwa 110 μm bei Probe B1 und B2 bzw. auf etwa 120 μm bei Probe B3 in den μ MR-Daten. In den μ CT-Daten ergibt sich ein Anstieg auf etwa 120 μm in den drei Proben. Die Probe B4 zeigt in beiden Modalitäten über das gesamte Volumen eine konstante Porengröße von etwa 90 μm .

Die größere Porengröße in der Mitte der Probe hat auch gleichzeitig eine Abnahme der Wandstärke in den genannten Fällen zur Folge. Während jedoch in den μ MR-Daten eine kontinuierliche Verringerung der Wandstärke über das gesamte Probenvolumen zu sehen ist, lässt sich eine entsprechende Verringerung der Wandstärke in den μ CT-Daten nur im äußeren Bereich bis etwa 1000 μm beobachten.

Im Gegensatz zur Gruppe B sind die jeweiligen Kurvenverläufe für die Proben der Gruppe A vergleichsweise konstant und weisen nur eine gewisse Streuung innerhalb der Gruppe auf. Lediglich in den μ CT-Daten zeigen sich leicht erhöhte Werte der Wandstärke im Randbereich bis etwa 600 μm , während in den μ MR-Daten ein moderater Anstieg zur Mitte hin erkennbar ist.

6.4 Diskussion

Die Daten zeigen im Hinblick auf die optische Darstellung der Mikrostruktur in den Scaffolds eine gute Übereinstimmung sowohl in den μ MR- als auch in den μ CT-Aufnahmen. Dies ist insofern von Bedeutung, da beide Methoden komplementäre Strukturen direkt darstellen. Die Polymerstruktur wird in den μ CT-Aufnahmen infolge der Absorption als helle Struktur dargestellt, während in den μ MR-Aufnahmen die Poren aufgrund der wassergefüllten Zwischenräume direkt sichtbar sind. Dies bedeutet jedoch auch, dass nur Poren bzw. Zwischenräume in der Polymerstruktur in den μ MR-Aufnahmen darstellbar sind, die durch die Vernetzung der Poren untereinander mit der Oberfläche verbunden sind. Dass eine vollständige Verknüpfung sämtlicher Hohlräume vorliegt, wird durch das Fehlen größerer Signalauslöschungen in μ MR-Aufnahmen im Inneren sämtlicher Proben bestätigt. Dies zeigt sich auch an den identischen Strukturen, die sowohl in den μ MR als auch in den μ CT-Aufnahmen zu sehen sind.

Dabei ist ein genauerer Vergleich auf dem gesamten Probenvolumen durch die verschiedenen Aufnahmebedingungen schwierig, da die Proben nicht exakt identisch gelagert werden konnten und dadurch zum einen eine Rotation der Probe nicht vermieden und zum anderen auch eine Verkipfung nicht ausgeschlossen werden kann. Während sich die Rotation in den Daten bei der Betrachtung relativ einfach behe-

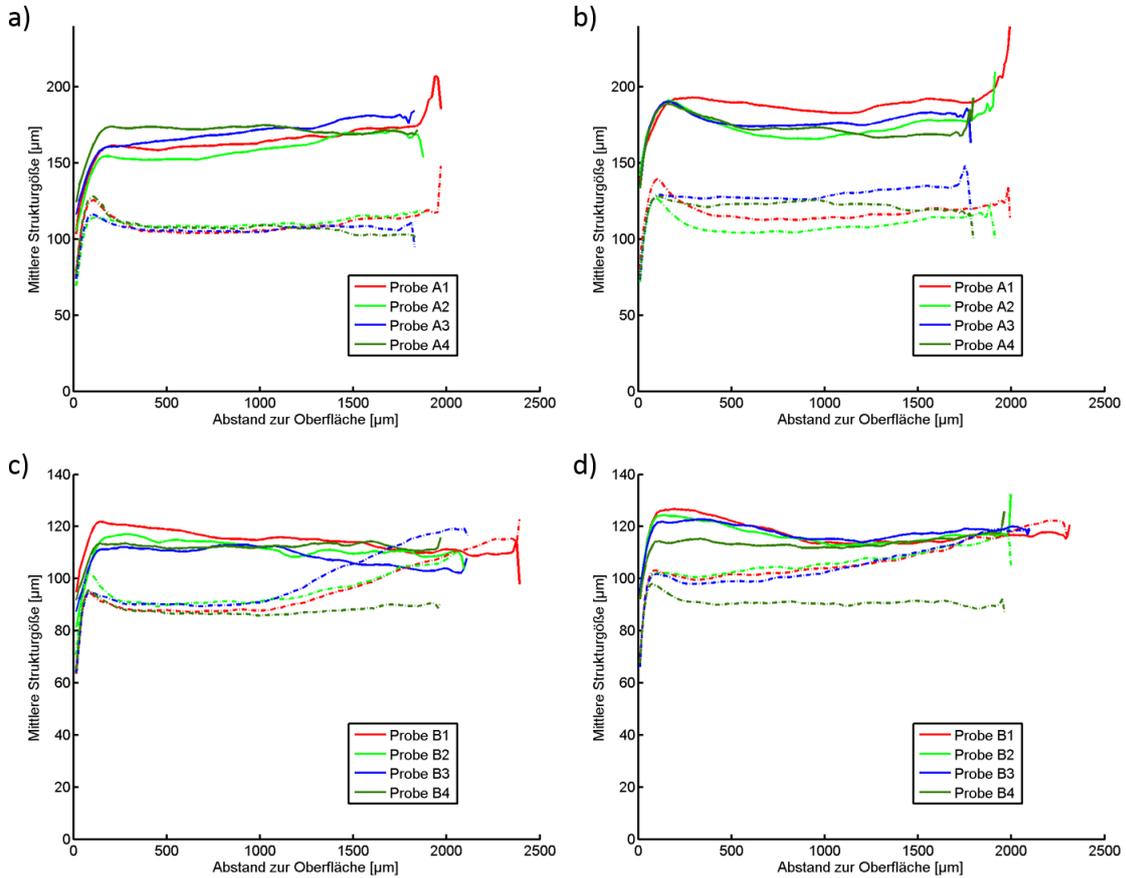


Abbildung 6.14: Plot der Wandstärke (durchgezogene Linien) und Porengröße (gestrichelte Linien) in Abhängigkeit des Abstands zur Oberfläche für die einzelnen Proben der Gruppe A (obere Zeile) und B (untere Zeile) basierend auf μMR - (linke Spalte) und μCT -Daten (rechte Spalte). Besonders in Gruppe B zeigt sich ein Anstieg der Porengröße in der Mitte der Probe in beiden Modalitäten für die Proben B1, B2 und B3. In Gruppe A sind die Parameter vergleichsweise konstant. Siehe Text für weitere Ergebnisse.

ben lässt, erzeugt besonders die Verkippung durch die geringe Strukturgröße und unregelmäßigen Elemente bereits bei kleinen Abweichungen eine deutlich veränderte Morphologie. Daher konnten in dieser Arbeit nur manuell ausgewählte charakteristische Landmarken zum Abgleich gebracht werden. Für einen genaueren Vergleich der beiden Modalitäten wären Marker notwendig, die sowohl in den μ MR- als auch in den μ CT-Aufnahmen gut sichtbar sind und die Bildgebung und -analyse nicht beeinflussen.

Bezüglich der quantitativen Auswertung zeigt sich dennoch ein Unterschied in sämtlichen Parametern. Dies betrifft sowohl die Porosität als auch die Porengröße bzw. Wandstärke des Polymers. Während die Porosität bei Gruppe A in beiden Modalitäten im Mittelwert mit einer Abweichung von 1,3 %-Punkten noch recht ähnlich erscheint, ist der Unterschied in Gruppe B mit 3,0 %-Punkten schon deutlich größer. Dabei fällt auch auf, dass die Porosität aus den μ MR-Daten in Gruppe B nie größer ist als von den μ CT-Daten. Im Gegensatz dazu sind in Gruppe A sowohl größere als auch kleinere Werte zu finden. Eine Ursache für die geringere Porosität in Gruppe B in den μ MR-Daten könnte in der geringeren räumlichen Auflösung und gleichzeitig kleineren Strukturgröße zu finden sein. Besonders im Außenbereich der Proben von Gruppe B treten kleinere Poren mit einer mittleren Größe von etwa 100 μ m auf. Durch die Auflösung von 31 μ m besteht die Gefahr, dass besonders kleinere Elemente bei der Schwellwertsegmentierung verloren gehen und dadurch die Porosität geringer wird.

Die Unterschiede in den globalen Mittelwerten für die verschiedenen Parameter basieren bereits auf Abweichungen in der lokalen Quantifizierung. Dabei bestätigen sowohl die μ MR- als auch die μ CT-Aufnahmen den jeweiligen Trend der einzelnen Probe eine homogene Struktur oder eine Veränderung der Strukturgröße zur Mitte hin zu zeigen. Der steile Anstieg der Porengröße und Wandstärke im Anfangsbereich bis etwa 120 μ m lässt sich dadurch erklären, dass im äußeren Randbereich der Probe die Häufigkeit von Voxel in geringem Abstand zu einer Grenzfläche (hier: Oberfläche der Probe) deutlich höher ist.

Die radiale Auswertung hilft hierbei auch die Ursache für den vermeintlichen Ausreißer B4 hinsichtlich der Porengröße in beiden Modalitäten zu identifizieren. Diese Probe zeigt eine Abweichung der mittlere Porengröße von bis zu 9 μ m zu den anderen Proben, wohingegen sich die drei anderen Proben nur maximal um 3 μ m unterscheiden. In der radialen Betrachtung der Werte lässt sich erkennen, dass hierfür die Inhomogenität der Scaffolds B1, B2 und B3 verantwortlich ist. Im äußeren Rand-

bereich der Probe sind die Werte der Proben noch nahe beieinander. Die größeren Poren in der Mitte des Scaffolds heben den globalen Mittelwert an und führen dadurch zu der Abweichung. Die Inhomogenität der Proben lässt sich auch an der leicht erhöhten Standardabweichung bei den Proben B1, B2, und B3 erkennen.

Die Inhomogenität der Proben aus Gruppe B hinsichtlich der inneren Struktur hebt die Bedeutung von orts aufgelösten Parametern hervor. Zwar kann die mittlere globale Porosität P_{glob} mit einfachen Mitteln über das Scaffoldvolumen V_{Scaf} bei bekanntem Gewicht M_{Scaf} des Scaffolds und Dichte ρ_{Poly} des Polymers berechnet werden:

$$P_{\text{glob}} = 1 - \frac{M_{\text{Scaf}}/V_{\text{Scaf}}}{\rho_{\text{Poly}}} \quad (6.3)$$

Allerdings lassen sich dabei keinerlei Informationen über die Homogenität gewinnen.

Ein weiterer Vorteil der hoch aufgelösten Bildgebung besteht darin, die Mikrostruktur der Proben direkt zu visualisieren. Speziell bei der μMR -Bildgebung existieren auch Möglichkeiten, Rückschlüsse auf die Strukturgrößen unterhalb der räumlichen Auflösung zu erhalten (z. B. über Diffusionsmessung und Bestimmung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten ADC). Jedoch werden auch hierbei nur Mittelwerte über die jeweiligen Voxel gebildet, d. h. die Variation innerhalb des einzelnen niedrig aufgelösten Voxel kann nicht erfasst werden.

Die reproduzierbaren Ergebnisse bei den Bildgebungsmethoden erlauben eine zuverlässige Charakterisierung der Scaffolds. Speziell hinsichtlich der Geschwindigkeit besteht bei der μMR -Bildgebung noch deutlich Verbesserungspotential und -bedarf, um eine effizientere Analyse für mehrere Proben durchführen zu können. Die in dieser Untersuchung gewählten Parameter zielten in erster Linie auf eine optimale Bildqualität mit möglichst geringen Artefakten ab. Der Einsatz von destilliertem Wasser erforderte lange T_R -Zeiten, für eine ausreichende Signalstärke. In weiteren Untersuchungen könnte durch die Zugabe von Kontrastmittel die T_1 -Relaxationszeit der Flüssigkeit gesenkt werden, was die Verwendung von kürzeren Repetitionszeiten ermöglichen und dadurch die SNR -Effizienz der Bildgebung steigern würde.

Im Vergleich zur verwendeten Computertomographie bietet die μMR -Bildgebung bei Anwesenheit von Flüssigkeit auch den Vorteil eines besseren Kontrastes. In Abbildung 6.15 ist ein Vergleich einer μCT -Messung des Scaffolds an Luft und in Wasser zu sehen. Obwohl der Kontrast in der μCT -Aufnahme unter Wasser nachträglich per Bildbearbeitung verstärkt wurde, ist eine Abgrenzung von Polymer und Poren nur schwer möglich. Während dies auf die Untersuchung der Scaffolds mit μCT -Bildgebung zur Kontrolle der Produktionsparameter keinen Einfluss hat, da die Pro-

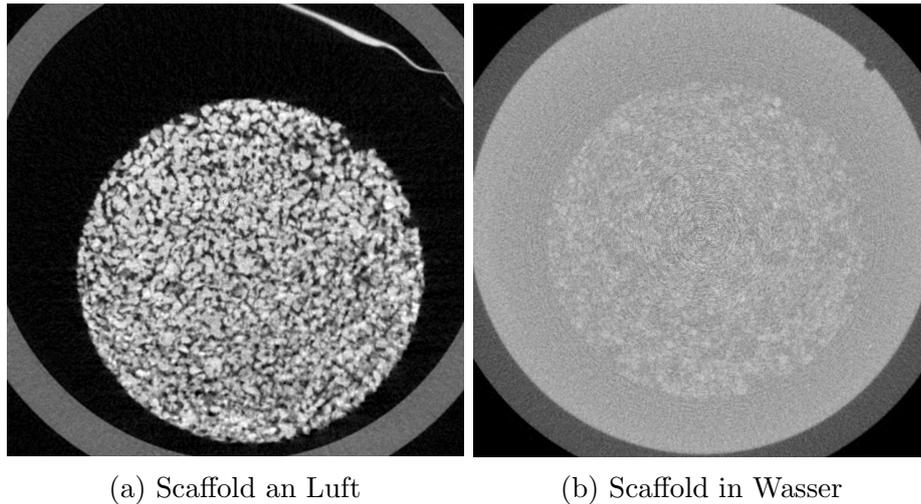


Abbildung 6.15: Vergleich von μ CT-Aufnahmen eines Scaffolds an Luft (a), wie es für die Auswertung verwendet wurde, und in Wasser (b). In letzterem Fall ist der Kontrast zwischen Material und Poren des Scaffolds deutlich verringert und eine Unterscheidung der beiden Komponenten wird erschwert.

ben ohne Einschränkung auch an Luft untersucht werden können, werden die Einsatzmöglichkeiten *in vitro* oder *in vivo* zur Verlaufskontrolle deutlich eingeschränkt, da mit einem schlechteren Kontrast des Polymers gegenüber dem umliegenden Gewebe gerechnet werden muss. Somit bleibt die μ MR-Technik bei Studien mit besiedelten Scaffolds diesen Typs die bevorzugte Bildgebungsmethode, wegen des besseren Kontrasts des Materials zu dem umgebenden Medium. Zusätzlich sind über die verschiedenen Kontrastmechanismen der μ MR-Bildgebung weitere Unterscheidungen zwischen unterschiedlichen Gewebetypen leicht möglich.

6.5 Zusammenfassung

Sowohl mit den μ MRT- als auch mit den μ CT-Aufnahmen konnte der reproduzierbare Herstellungsprozess der Polymer-Scaffolds für eine kleine Gruppe bestätigt werden. Für eine genauere Charakterisierung sind jedoch weitere Messungen notwendig, um eine statistische Aussage treffen zu können. Trotz der beiden komplementären Bildgebungstechniken stimmen die Ergebnisse beider Modalitäten gut überein, wenn man auch die unterschiedlichen Auflösungen berücksichtigt. Insgesamt erscheinen die Strukturen in den μ MR-Aufnahmen etwas kleiner als in den μ CT-Daten. Nichtsdestotrotz sind beide Modalitäten in der Lage die beiden Gruppen hinsichtlich der

Strukturparameter deutlich zu unterscheiden.

Die Bedeutung von 3D-Aufnahmen gegenüber anderen Techniken wird besonders am Beispiel der Gruppe B deutlich, wo die Inhomogenität der Scaffolds in den Aufnahmen direkt zu erkennen ist, und auch in den radialen Plots auf sehr einfache und anschauliche Weise zu sehen ist. Dies belegt, wie wichtig die orts aufgelösten Daten gegenüber globalen Messparametern sind.

7 Zusammenfassung

Neue Therapieansätze durch Tissue Engineering erfordern gleichzeitig angepasste Diagnosemöglichkeiten und nicht-invasive Erfolgskontrollen. Speziell die 3D-MR-Bildgebung ist ein vielversprechendes Instrument, um Parameter mit hoher räumlicher Präzision zu quantifizieren. Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen dieser Arbeit neue Ansätze für die hochauflösende 3D-MRT *in vivo* entwickelt und deren Eignung im Bereich des Tissue Engineerings gezeigt.

Welchen Vorteil die Quantifizierung von Parametern bietet, konnte im Rahmen einer prä-klinischen Studie an einem Modell der Hüftkopfnekrose gezeigt werden. Der Therapieverlauf wurde zu verschiedenen Zeitpunkten kontrolliert. Trotz der niedrigen räumlichen Auflösung, konnten durch eine systematische Auswertung der Signalintensitäten von T_1 - und T_2 -FS-gewichteten Aufnahmen Rückschlüsse über Veränderungen in der Mikrostruktur gezogen werden, die darüber hinaus in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen von *ex vivo* μ CT-Aufnahmen waren. Dort konnte eine Verdickung der Trabekelstruktur nachgewiesen werden, welche sehr gut mit einer Signalabnahme in den T_1 -gewichteten Aufnahmen korrelierte. Die radiale Auswertung der Daten erlaubte dabei eine komprimierte Darstellung der Ergebnisse. Dadurch wurde eine effiziente Auswertung der umfangreichen Daten (verschiedene Tiere an mehreren Zeitpunkten mit einer Vielzahl an Einzelaufnahmen) ermöglicht und eine unabhängige Bewertung erreicht.

Um die Limitationen der begrenzten Auflösung von 2D-Multi-Schichtaufnahmen aufzuheben, wurden neue Ansätze für eine hochaufgelöste 3D-Aufnahme entwickelt. Hierfür wurden Spin-Echo-basierte Sequenzen gewählt, da diese eine genauere Abbildung der Knochenmikrostruktur erlauben als Gradienten-Echo-basierte Methoden. Zum einen wurde eine eigene 3D-FLASE-Sequenz entwickelt und zum anderen eine modifizierte 3D-TSE-Sequenz. Damit an Patienten Aufnahmen bei klinischer Feldstärke von 1,5 T mit einer hohen räumlichen Auflösung innerhalb einer vertretbaren Zeit erzielt werden können, muss eine schnelle und signalstarke Sequenz verwendet werden. Eine theoretischen Betrachtung bescheinigte der TSE-Sequenz eine

um 25 % höhere Signaleffizienz verglichen mit einer FLASE-Sequenz mit identischer Messzeit. Dieser Unterschied konnte auch im Experiment nachgewiesen werden. Ein *in vivo* Vergleich der beiden Sequenzen am Schienbein zeigte eine vergleichbare Darstellung der Spongiosa mit einer Auflösung von $160 \times 160 \times 400 \mu\text{m}$.

Für die Bildgebung des Hüftkopfs mit der neuen Sequenz waren jedoch aufgrund der unterschiedlichen Anatomie weitere Modifikationen notwendig. Um längere Messzeiten durch ein unnötig großes Field-of-View zu vermeiden, mussten Einfaltungsartefakte unterdrückt werden. Dies wurde durch die orthogonale Anwendung der Anregungs- und Refokussierungspulse in der TSE-Sequenz effizient gelöst. Technisch bedingt konnte jedoch nicht eine vergleichbare Auflösung wie am Schienbein realisiert werden.

Der Vorteil der 3D-Bildgebung, dass Schichtdicken von deutlich weniger als 1 mm erreicht werden können, konnte jedoch erfolgreich auf den Unterkiefer übertragen werden. Der dort verlaufende *Nervus Mandibularis* ist dabei eine wichtige Struktur, deren Verlauf im Vorfeld von verschiedenen operativen Eingriffen bekannt sein muss. Er ist durch eine dünne knöcherne Wand vom umgebenden Gewebe getrennt. Im Vergleich mit einer 3D-VIBE-Sequenz zeigte die entwickelte 3D-TSE-Sequenz mit integrierter Unterdrückung von Einfaltungsartefakten eine ähnlich gute Lokalisierung des Nervenkanals über die gesamte Länge der Struktur. Dies konnte in einer Studie an gesunden Probanden mit verschiedenen Beobachtern nachgewiesen werden. Durch die neue Aufnahmetechnik konnte darüber hinaus die Auflösung im Vergleich zu bisherigen Studien deutlich erhöht werden, was insgesamt eine präzisere Lokalisierung des Nervenkanals erlaubt.

Ein Baustein des Tissue Engineerings sind bio-resorbierbare Materialien, deren Abbau- und Einwachsverhalten noch untersucht werden muss, bevor diese für die klinische Anwendung zugelassen werden. Die durchgeführten *in vitro* μMR -Untersuchungen an Polymerscaffolds zeigten die reproduzierbare Quantifizierung der Porengröße und Wandstärke. Darüber hinaus wurde eine inhomogene Verteilung der Strukturparameter beobachtet. Die Ergebnisse waren in guter Übereinstimmung mit μCT -Aufnahmen als Goldstandard. Unterschiedliche Varianten der Scaffolds konnten identifiziert werden. Dabei bewies sich die MR-Bildgebung als zuverlässige Alternative. Weitere *in vitro* und *in vivo* Studien zum Einwachsprozess der Scaffolds können mit MR-Bildgebung überwacht werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, welche Vorteile und Anwendungsmöglichkeiten die 3D-MRT-Bildgebung bietet, und dass auch mit klinischer Feldstär-

ke *in vivo* Voxelgrößen im Submillimeterbereich für alle Raumrichtungen erreichbar sind. Die erzielten Verbesserungen in der räumlichen Auflösung erhöhen die Genauigkeit der verschiedenen Anwendungen und ermöglichen eine bessere Identifikation von kleinen Abweichungen, was eine frühere und zuverlässigere Diagnose für Patienten verspricht.

Summary

New tissue engineering based therapies require adjusted diagnostic methods as well as non-invasive therapy monitoring. Especially 3D MR imaging is a promising tool for parameter quantification at high spatial precision. To serve that need new approaches for high resolution *in vivo* 3D MRI were developed and their applications in combination with tissue engineering have been demonstrated.

The advantages of parameter quantification have been demonstrated in a preclinical study of a femoral neck necrosis model in a large animal. Therapy progress has been monitored at different time points. Despite a commonly used 2D imaging protocol a systematic evaluation of signal intensities from T_1 and T_2 -FS weighted images allowed to draw conclusions about changes in bone microstructure. These results were in good agreement with *ex vivo* μ CTimages. The observed increase of trabecular thickness were highly correlated with a signal decrease in the T_1 weighted images. The radial evaluation of the data allowed a compressed representation of the results. This lead to an efficient evaluation of numerous data (different animals at various time points with huge number of images each) and allowed an observer independent evaluation.

To overcome the limitations from the limited spatial resolution in 2D multi slice images, new approaches for a high-resolution 3D imaging were developed. The focus was on spin echo based sequences due to their better representation of bone microstructure compared to gradient echo based sequences. On one hand a 3D FLASE sequence was developed and on the other hand a modified 3D TSE sequence. To achieve a high resolution *in vivo* at clinical field strength of 1.5 T within a reasonable scan time, a fast and signal intense sequence is strongly required. A theoretical evaluation of signal equations attributed an increase of 25% to the TSE sequence compared to the FLASE sequence at identical scan time and resolution. This difference was also observed in experimental results. An *in vivo* comparison of both sequences at the distal tibia showed a comparable depiction of bone microstructure at a resolution of $160 \times 160 \times 400 \mu\text{m}$.

To apply this sequence for high resolution imaging of the femoral head, further modifications were necessary due to the different anatomy. A large field of view had to be avoided to reduce the overall scan time, thus aliasing artifacts had to be suppressed. This was achieved by orthogonal application of excitation and refocusing pulses in the TSE sequence. However, due to technical limitations the achievable resolution was lower than at the distal tibia. A slice thickness much smaller than 1 mm is one of the biggest advantages of 3D MRI and this sequence was successfully applied to imaging of the mandible. The course of the mandibular canal must be known before many surgeries, in order to avoid damaging this structure. The canal is separated from the surrounding only by a small bony wall. In comparison to a 3D VIBE sequence the developed 3D TSE sequence with incorporated aliasing suppression showed a comparable good localization of the canal across the full length of the structure. This was demonstrated in a study with various healthy volunteers and different observers. In comparison to previous results the new imaging technique allowed an increase of spatial resolution to a isotropic voxel size of 0.5 mm, which in total provides a higher precision for localizing the nerve canal.

One important element in tissue engineering are bio resorbable materials. Their degradation and ingrowth process must be evaluated before they can be approved for clinical application. The performed *in vitro* μ MR studies at polymer scaffolds showed a reproducible quantification of pore size and wall thickness for different samples. Additionally, an inhomogeneous distribution of parameters in some samples was observed. The results were in good agreement with data based on μ CT images, which are considered to be gold standard for this evaluation and showed significant differences between different groups of scaffolds. MRI was proven as a reliable alternative for further *in vitro* and *in vivo* studies for monitoring ingrowth processes of scaffolds.

The results of this work demonstrate the advantages and possible applications of 3D MRI in clinical applications. Even at clinical field strength it is possible to achieve submillimeter resolution for all three spatial dimension within reasonable scan time. The achieved improvements in spatial resolution allow for an improved precision of the different applications as well as a better identification of small local deviations, which promises an earlier and more reliable diagnosis for patients.

Literaturverzeichnis

- [1] LAUTERBUR, P. C.: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. In: *Nature* 242 (1973), März, Nr. 5394, 190–191. <http://dx.doi.org/10.1038/242190a0>
- [2] OECD: OECD Health Statistics (database): Health care utilisation; Diagnostic exams. (2017). <http://dx.doi.org/10.1787/data-00542-en>. – DOI 10.1787/data-00542-en
- [3] BRYANT, D. J. ; PAYNE, J. A. ; FIRMIN, D. N. ; LONGMORE, D. B.: Measurement of Flow with NMR Imaging Using a Gradient Pulse and Phase Difference Technique. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* 8 (1984), Nr. 4, 588–593. http://journals.lww.com/jcat/Fulltext/1984/08000/Measurement_of_Flow_with_NMR_Imaging_Using_a.2.aspx
- [4] LOTZ, Joachim ; MEIER, Christian ; LEPPERT, Andreas ; GALANSKI, Michael: Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation. In: *RadioGraphics* 22 (2002), Nr. 3, 651–671. <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.3.g02ma11651>. – DOI 10.1148/radiographics.22.3.g02ma11651. – PMID: 12006694
- [5] RIDLEY, Erik: *Will AI soon put radiologists out of a job?* online. <http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=114604>. Version: 07 2016. – Aufgerufen am 05.08.2017
- [6] PETITE, Herve ; VIATEAU, Veronique ; BENSÄID, Wassila ; MEUNIER, Alain ; POLLAK, Cindy de ; BOURGUIGNON, Marianne ; OUDINA, Karim ; SEDEL, Laurent ; GUILLEMIN, Genevieve: Tissue-Engineered Bone Regeneration. In: *Nature Biotechnology* 18 (2000), sep, Nr. 9, S. 959–963. <http://dx.doi.org/10.1038/79449>. – DOI 10.1038/79449
- [7] HOFMANN, S. ; KRAMER, J. ; PLENK JR., H.: Die Osteonekrose des Hüftgelenks im Erwachsenenalter. In: *Der Radiologe* 42 (2002), Nr. 6, 440–450. <http://dx.doi.org/10.1007/s001170200006>

- doi.org/10.1007/s00117-002-0756-8. – DOI 10.1007/s00117-002-0756-8. – ISSN 0033-832X
- [8] HOFMANN, S. ; KRAMER, J. ; PLENK, Jr. H.: Die Osteonekrose des Hüftgelenkes im Erwachsenenalter. In: *Der Orthopäde* 34 (2005), Nr. 2, 171-184. <http://dx.doi.org/10.1007/s00132-005-0762-4>. – DOI 10.1007/s00132-005-0762-4. – ISSN 0085-4530
- [9] LEARMONTH, Ian D. ; YOUNG, Claire ; RORABECK, Cecil: The operation of the century: total hip replacement. In: *The Lancet* 370 (2007), Nr. 9597, 1508-1519. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60457-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60457-7). – DOI 10.1016/s0140-6736(07)60457-7. – ISSN 0140-6736
- [10] HUTMACHER, Dietmar W.: Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. In: *Biomaterials* 21 (2000), dec, Nr. 24, S. 2529-2543. [http://dx.doi.org/10.1016/s0142-9612\(00\)00121-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00121-6). – DOI 10.1016/s0142-9612(00)00121-6
- [11] BRANDI, Maria L.: Microarchitecture, the key to bone quality. In: *Rheumatology* 48 (2009), Nr. suppl 4, iv3-iv8. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep273>. – DOI 10.1093/rheumatology/kep273
- [12] MA, Jingfei ; WEHRLI, Felix W. ; SONG, Hee K.: Fast 3D large-angle spin-echo imaging (3D FLASE). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (1996), Nr. 6, 903-910. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910350619>. – DOI 10.1002/mrm.1910350619. – ISSN 1522-2594
- [13] WALD, Michael J. ; MAGLAND, Jeremy F. ; RAJAPAKSE, Chamith S. ; WEHRLI, Felix W.: Structural and mechanical parameters of trabecular bone estimated from in vivo high-resolution magnetic resonance images at 3 tesla field strength. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31 (2010), Nr. 5, 1157-1168. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22158>. – DOI 10.1002/jmri.22158. – ISSN 1522-2586
- [14] BAEL, S. V. ; CHAI, Y.C. ; TRUSCELLO, S. ; MOESEN, M. ; KERCKHOFS, G. ; OOSTERWYCK, H. V. ; KRUTH, J.-P. ; SCHROOTEN, J.: The effect of pore geometry on the in vitro biological behavior of human periosteum-derived cells seeded on selective laser-melted Ti6Al4V bone scaffolds. In: *Acta Biomaterialia* 8 (2012), Nr. 7, 2824 - 2834. <http://>

- dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.04.001. – DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.04.001>. – ISSN 1742–7061
- [15] HAACKE, E. M. ; BROWN, Robert W. ; THOMPSON, Michael R. ; VENKATESAN, Ramesh: *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, 1999
- [16] BERNSTEIN, Matt ; KING, Kevin ; ZHOU, Xiaohong: *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Academic Press, 2004
- [17] HANSON, Lars G.: Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance? In: *Concepts in Magnetic Resonance Part A* 32A (2008), Nr. 5, 329–340. <http://dx.doi.org/10.1002/cmr.a.20123>. – DOI 10.1002/cmr.a.20123. – ISSN 1552–5023
- [18] HENNIG, J. ; NAUERTH, A. ; FRIEDBURG, H.: RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), Nr. 6, 823–833. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910030602>. – DOI 10.1002/mrm.1910030602. – ISSN 1522–2594
- [19] PAULY, J. ; LE ROUX, P. ; NISHIMURA, Dwight ; MACOVSKI, A.: Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm [NMR imaging]. In: *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 10 (1991), Mar, Nr. 1, S. 53–65. <http://dx.doi.org/10.1109/42.75611>. – DOI 10.1109/42.75611. – ISSN 0278–0062
- [20] LIANG, Zhi-Pei ; LAUTERBUR, Paul C.: *Principles Magnetic Resonance Imaging*. JOHN WILEY & SONS INC, 1999 http://www.ebook.de/de/product/3600800/zhi_wei_liang_paul_c_lauterbur_principles_magnetic_resonance_imaging.html. – ISBN 978–0–7803–4723–6
- [21] FEINBERG, D A. ; HOENNINGER, J C. ; CROOKS, L E. ; KAUFMAN, L ; WATTS, J C. ; ARAKAWA, M: Inner volume MR imaging: technical concepts and their application. In: *Radiology* 156 (1985), Nr. 3, 743–747. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.156.3.4023236>. – DOI 10.1148/radiology.156.3.4023236. – PMID: 4023236
- [22] BUECKER, Arno ; ADAM, Gerhard ; NEUERBURG, Joerg M. ; GLOWINSKI, Arndt ; VAALS, Joop J. ; GUENTHER, Rolf W.: MR-guided biopsy using a

- T2-weighted single-shot Zoom Imaging sequence (Local Look technique). In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 8 (1998), Nr. 4, 955–959. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.1880080426>. – DOI 10.1002/jmri.1880080426. – ISSN 1522–2586
- [23] ALKADHI, H. (Hrsg.) ; LESCHKA, S. (Hrsg.) ; STOLZMANN, P. (Hrsg.) ; SCHEFFEL, H. (Hrsg.): *Wie funktioniert CT?* Springer Berlin Heidelberg, 2011. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-17803-0>. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-17803-0>
- [24] BUZUG, Thorsten: *Computed Tomography*. Springer Berlin Heidelberg, 2008. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-39408-2>. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-39408-2>
- [25] SCARFE, William C. ; FARMAN, Allan G.: What is Cone-Beam {CT} and How Does it Work? In: *Dental Clinics of North America* 52 (2008), Nr. 4, 707 - 730. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2008.05.005>. – DOI 10.1016/j.cden.2008.05.005. – ISSN 0011–8532. – Contemporary Dental and Maxillofacial Imaging
- [26] RÖNTGEN, W. C.: Ueber eine neue Art von Strahlen (Vorläufige Mittheilung). In: *Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft* (1895)
- [27] SCHIEBLER, T. H. (Hrsg.): *Anatomie*. Springer, 2004
- [28] SCHIEBLER, T. H. ; KORF, H.-W.: *Anatomie*. Steinkopf, 2007
- [29] *Kapitel 7*. In: JUNQUEIRA, L. C. U. ; CARNEIRO, J.: *Histologie*. Springer, 2004, S. 91–105
- [30] GRAY, Henry ; LEWIS, Warren (Hrsg.): *Anatomy of the Human Body*. 20. Bartleby.com, 1918 (2000) <http://www.bartleby.com/107/>. – ISBN 1–58734–102–6
- [31] MONT, Michael A. ; JONES, Lynne C. ; HUNGERFORD, David S.: Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later. In: *The Journal of Bone & Joint Surgery* 88 (2006), Nr. 5, S. 1117–1132. <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.E.01041>. – DOI 10.2106/JBJS.E.01041. – ISBN 1535–1386

- [32] LIEBERMAN, Jay R.: Core Decompression for Osteonecrosis of the Hip. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 418 (2004), 29-33. http://journals.lww.com/corr/Fulltext/2004/01000/Core_Decompression_for_Osteonecrosis_of_the_Hip_6.aspx
- [33] NÖTH, U. ; REICHERT, J. ; REPPENHAGEN, S. ; STEINERT, A. ; RACKWITZ, L. ; EULERT, J. ; BECKMANN, J. ; TINGART, M.: Zellbasierte Therapie der Femurkopfnekrose. In: *Der Orthopäde* 36 (2007), may, Nr. 5, S. 466-471. <http://dx.doi.org/10.1007/s00132-007-1087-2>. – DOI 10.1007/s00132-007-1087-2
- [34] PLENK JR., H. ; HOFMANN, S. ; BREITENSEHER, M. ; URBAN, M.: Pathomorphologische Aspekte und Reparaturmechanismen der Femurkopffosteonekrose. In: *Der Orthopäde* 29 (2000), Nr. 5, 389-402. <http://dx.doi.org/10.1007/PL00003736>. – DOI 10.1007/PL00003736. – ISSN 0085-4530
- [35] GANGJI, Valérie ; HAUZEUR, Jean-Philippe ; MATOS, Celso ; DE MAERTELAER, Viviane ; TOUNGOUZ, Michel ; LAMBERMONT, Micheline: Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Implantation of Autologous Bone-Marrow Cells. In: *The Journal of Bone & Joint Surgery* 86 (2004), Nr. 6, S. 1153-1160. – ISBN 1535-1386
- [36] FEITOSA, Matheus Levi T. ; FADEL, Leandro ; BELTRAO-BRAGA, Patricia Cristina B. ; WENCESLAU, Cristiane V. ; KERKIS, Irina ; KERKIS, Alexandre ; BIRGEL JUNIOR, Eduardo H. ; MARTINS, Joao Flavio P. ; MARTINS, Daniele dos S. ; MIGLINO, Maria A. ; AMBROSIO, Carlos E.: Successful transplant of mesenchymal stem cells in induced osteonecrosis of the ovine femoral head: preliminary results. In: *Acta Cirurgica Brasileira* 25 (2010), 10, S. 416 – 422. – ISSN 0102-8650
- [37] LAU, Rick ; PERRUCCIO, Anthony ; EVANS, Heather ; MAHOMED, Safiyyah ; MAHOMED, Nizar ; GANDHI, Rajiv: Stem cell therapy for the treatment of early stage avascular necrosis of the femoral head: a systematic review. In: *BMC Musculoskeletal Disorders* 15 (2014), Nr. 1, 156. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-15-156>. – DOI 10.1186/1471-2474-15-156. – ISSN 1471-2474
- [38] TECHAWIBOONWONG, Aranee ; SONG, Hee K. ; LEONARD, Mary B. ; WEHRLI,

- Felix W.: Cortical Bone Water: In Vivo Quantification with Ultrashort Echo-Time MR Imaging. In: *Radiology* 248 (2008), sep, Nr. 3, S. 824–833. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2482071995>. – DOI 10.1148/radiol.2482071995
- [39] CHANG, Eric Y. ; DU, Jiang ; CHUNG, Christine B.: UTE imaging in the musculoskeletal system. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41 (2014), jul, Nr. 4, S. 870–883. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24713>. – DOI 10.1002/jmri.24713
- [40] DU, Jiang ; CARL, Michael ; BYDDER, Mark ; TAKAHASHI, Atsushi ; CHUNG, Christine B. ; BYDDER, Graeme M.: Qualitative and quantitative ultrashort echo time (UTE) imaging of cortical bone. In: *Journal of Magnetic Resonance* 207 (2010), dec, Nr. 2, S. 304–311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2010.09.013>. – DOI 10.1016/j.jmr.2010.09.013
- [41] GARDENIERS, Jean W. M.: Report of the Committee of Staging and Nomenclature. In: *ARCO Newsletter* 5 (1993), Nr. 2, 79 – 82. <http://arco-intl.org/Newsletters/Gardeniers-1993-5-2/Gardeniers-1993.htm>
- [42] REPPENHAGEN, S. ; KENN, W. ; REICHERT, J. ; RAAB, P. ; EULERT, J. ; NÖTH, U.: Bildgebung der aseptischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen. In: *Der Orthopäde* 36 (2007), may, Nr. 5, S. 430–440. <http://dx.doi.org/10.1007/s00132-007-1090-7>. – DOI 10.1007/s00132-007-1090-7
- [43] TECHAWIBOONWONG, Aranee ; SONG, Hee K. ; MAGLAND, Jeremy F. ; SAHA, Punam K. ; WEHRLI, Felix W.: Implications of pulse sequence in structural imaging of trabecular bone. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 22 (2005), nov, Nr. 5, 647–655. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20432>. – DOI 10.1002/jmri.20432. – ISSN 1522–2586
- [44] MAGLAND, J.F. ; WALD, M.J. ; WEHRLI, F.W.: Spin-echo micro-MRI of trabecular bone using improved 3D fast large-angle spin-echo (FLASE). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 61 (2009), Nr. 5, 1114–1121. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21905>. – DOI 10.1002/mrm.21905. – ISSN 1522–2594
- [45] WEHRLI, F W. ; HWANG, S N. ; MA, J ; SONG, H K. ; FORD, J C. ; HADDAD, J G.: Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. In: *Radiology* 206 (1998),

- Nr. 2, 347-357. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.206.2.9457185>. – DOI 10.1148/radiology.206.2.9457185. – PMID: 9457185
- [46] OTSU, Nobuyuki: A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. In: *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* 9 (1979), Jan, Nr. 1, S. 62–66. <http://dx.doi.org/10.1109/TSMC.1979.4310076>. – DOI 10.1109/TSMC.1979.4310076. – ISSN 0018–9472
- [47] MAURER, Calvin R. Jr. ; QI, Rensheng ; RAGHAVAN, Vijay: A Linear Time Algorithm for Computing Exact Euclidean Distance Transforms of Binary Images in Arbitrary Dimensions. In: *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 25 (2003), Februar, Nr. 2, 265–270. <http://dx.doi.org/10.1109/TPAMI.2003.1177156>. – DOI 10.1109/TPAMI.2003.1177156. – ISSN 0162–8828
- [48] WEIBEL, Ewald R. ; GOMEZ, Domingo M.: A principle for counting tissue structures on random sections. In: *Journal of Applied Physiology* 17 (1962), Nr. 2, 343–348. <http://jap.physiology.org/content/17/2/343>. – ISSN 8750–7587
- [49] WEIBEL, Ewald R. ; KNIGHT, Bruce W.: A Morphometric Study on the Thickness of the Pulmonary Air-Blood Barrier. In: *The Journal of Cell Biology* 21 (1964), Juli, Nr. 3, 367–384. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2106384/>. – ISSN 1540–8140
- [50] HILDEBRAND, T. ; RÜEGSEGG, P.: A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images. In: *Journal of Microscopy* 185 (1997), Nr. 1, 67-75. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2818.1997.1340694.x>. – DOI 10.1046/j.1365–2818.1997.1340694.x. – ISSN 1365–2818
- [51] SIMANK, Hans-Georg ; MANGGOLD, Johannes ; SEBALD, Walter ; RIES, Rainer ; RICHTER, Wiltrud ; EWERBECK, Volker ; SERGI, Consolato: Bone Morphogenetic Protein-2 and Growth and Differentiation Factor-5 Enhance the Healing of Necrotic Bone in a Sheep Model. In: *Growth Factors* 19 (2001), Jan, Nr. 4, S. 247–257. <http://dx.doi.org/10.3109/08977190109001090>. – DOI 10.3109/08977190109001090
- [52] XIE, Xin-Hui ; WANG, Xin-Luan ; HE, Yi-Xin ; LIU, Zhong ; SHENG, Hui ; ZHANG, Ge ; QIN, Ling: Promotion of bone repair by implantation of cryopreserved bone marrow-derived mononuclear cells in a rabbit model

- of steroid-associated osteonecrosis. In: *Arthritis & Rheumatism* 64 (2012), apr, Nr. 5, S. 1562–1571. <http://dx.doi.org/10.1002/art.34525>. – DOI 10.1002/art.34525
- [53] AIMAITI, Abudusaimi ; SAIYITI, Maimaitiming ; YUN-HAI, Wang ; YUSUFU, Aihemaitijiang ; SAIWULAITI, Yilixiati ; LEI, C.U.I. ; SHUANG-MING, Song: Therapeutic effect of osteogenically induced adipose derived stem cells on vascular deprivation-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits. In: *Chinese Journal of Traumatology* 14 (2011), Nr. 4, 215 - 220. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2011.04.004>. – DOI <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2011.04.004>. – ISSN 1008-1275
- [54] ABUDUSAIMI, A ; AIHEMAITIJANG, Y ; WANG, Y-H ; CUI, L ; MAIMAITIMING, S ; ABULIKEMU, M: Adipose-Derived Stem Cells Enhance Bone Regeneration in Vascular Necrosis of the Femoral Head in the Rabbit. In: *Journal of International Medical Research* 39 (2011), oct, Nr. 5, S. 1852–1860. <http://dx.doi.org/10.1177/147323001103900528>. – DOI 10.1177/147323001103900528
- [55] WEN, Q ; MA, L ; CHEN, Y-P ; YANG, L ; LUO, W ; WANG, X-N: Treatment of avascular necrosis of the femoral head by hepatocyte growth factor-transgenic bone marrow stromal stem cells. In: *Gene Ther* 15 (2008), Juli, Nr. 23, 1523–1535. <http://dx.doi.org/10.1038/gt.2008.110>. – ISSN 0969-7128
- [56] VÉLEZ, Roberto ; SOLDADO, Francisco ; HERNÁNDEZ, Alberto ; BARBER, Ignasi ; AGUIRRE, Marius: A new preclinical femoral head osteonecrosis model in sheep. In: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 131 (2011), Nr. 1, 5-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-010-1084-5>. – DOI 10.1007/s00402-010-1084-5. – ISSN 0936-8051
- [57] VÉLEZ, Roberto ; HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, Alberto ; CAMINAL, Marta ; VIVES, Joaquim ; SOLDADO, Francisco ; FERNÁNDEZ, Alejandro ; PLA, Arnau ; AGUIRRE, Marius: Treatment of femoral head osteonecrosis with advanced cell therapy in sheep. In: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 132 (2012), Nr. 11, 1611-1618. <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-012-1584-6>. – DOI 10.1007/s00402-012-1584-6. – ISSN 0936-8051
- [58] MONT, Michael A. ; JONES, Lynne C. ; ELIAS, John J. ; INOUE, Nozomu

- ; YOON, Taek-Rim ; CHAO, Edmund Y. ; HUNGERFORD, David S.: Strut-Autografting with and without Osteogenic Protein-1 : A Preliminary Study of a Canine Femoral Head Defect Model. In: *The Journal of Bone & Joint Surgery* 83 (2001), Jul, Nr. 7, S. 1013 – 1022. – ISSN 0021–9355
- [59] SIMANK, H.-G. ; HEROLD, F. ; SCHNEIDER, M. ; MAEDLER, U. ; RIES, R. ; SERGI, C.: Das Wachstumsfaktorkomposit aus GDF-5 und mineralisiertem Kollagen verbessert die Ausheilung einer Hüftkopfnekrose. In: *Der Orthopäde* 33 (2004), Jan, Nr. 1, S. 68–75. <http://dx.doi.org/10.1007/s00132-003-0541-z>. – DOI 10.1007/s00132-003-0541-z
- [60] SIEMENS MSK ADVISORY BOARD: *MSK Protocols for MAGNETOM Avanto – Hip*. Online. <https://www.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging/magnetom-world/clinical-corner/protocols-sequenzen/msk-protocols-for-magnetom-avanto-hip.html>. Version: 11 2009
- [61] HARDY, Peter A. ; HENKELMAN, R. M. ; BISHOP, Jonathan E. ; POON, E. Colin S. ; PLEWES, Donald B.: Why fat is bright in rare and fast spin-echo imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2 (1992), Nr. 5, 533–540. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.1880020511>. – DOI 10.1002/jmri.1880020511. – ISSN 1522–2586
- [62] RASBAND, W.S.: *ImageJ*. U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. <http://imagej.nih.gov/ij/>. Version: 1997 – 2016
- [63] DOUBE, Michael ; KŁOSOWSKI, Michał M. ; ARGANDA-CARRERAS, Ignacio ; CORDELIÈRES, Fabrice P. ; DOUGHERTY, Robert P. ; JACKSON, Jonathan S. ; SCHMID, Benjamin ; HUTCHINSON, John R. ; SHEFELBINE, Sandra J.: BoneJ: Free and extensible bone image analysis in ImageJ. In: *Bone* 47 (2010), Nr. 6, 1076 - 1079. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.023>. – DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.023>. – ISSN 8756–3282
- [64] PHANSALKAR, N. ; MORE, S. ; SABALE, A. ; JOSHI, M.: Adaptive local thresholding for detection of nuclei in diversity stained cytology images. In: *Communications and Signal Processing (ICCSP), 2011 International Conference on*, 2011, S. 218–220

- [65] MAGLAND, J. ; VASILIC, B. ; WEHRLI, F. W.: Fast Low-Angle Dual Spin-Echo (FLADE): A new robust pulse sequence for structural imaging of trabecular bone. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 55 (2006), Nr. 3, 465–471. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20789>. – DOI 10.1002/mrm.20789. – ISSN 1522–2594
- [66] KELLMAN, Peter ; MCVEIGH, Elliot R.: Image reconstruction in SNR units: A general method for SNR measurement. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (2005), Nr. 6, 1439–1447. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20713>. – DOI 10.1002/mrm.20713. – ISSN 1522–2594
- [67] KELLMAN, Peter: Erratum to Kellman P, McVeigh ER. Image reconstruction in SNR units: a general method for SNR measurement. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 58 (2007), Nr. 1, 211–212. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21261>. – DOI 10.1002/mrm.21261. – ISSN 1522–2594
- [68] TYMOFIYEVA, Olga ; BOLDT, Julian ; ROTTNER, Kurt ; SCHMID, Florian ; RICHTER, Ernst-Juergen ; JAKOB, Peter M.: High-resolution 3D magnetic resonance imaging and quantification of carious lesions and dental pulp in vivo. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 22 (2009), Nr. 6, 365–374. <http://dx.doi.org/10.1007/s10334-009-0188-9>. – DOI 10.1007/s10334-009-0188-9. – ISSN 0968–5243
- [69] TYMOFIYEVA, O. ; ROTTNER, K. ; JAKOB, P.M. ; RICHTER, E.-J. ; PROFF, P.: Three-dimensional localization of impacted teeth using magnetic resonance imaging. In: *Clinical Oral Investigations* 14 (2010), Nr. 2, 169–176. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-009-0277-1>. – DOI 10.1007/s00784-009-0277-1. – ISSN 1432–6981
- [70] BRACHER, Anna-Katinka ; HOFMANN, Christian ; BORNSTEDT, Axel ; BOUJRAF, Saïd ; HELL, Erich ; ULRICI, Johannes ; SPAHR, Axel ; HALLER, Bernd ; RASCHE, Volker: Feasibility of ultra-short echo time (UTE) magnetic resonance imaging for identification of carious lesions. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 66 (2011), feb, Nr. 2, 538–545. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22828>. – DOI 10.1002/mrm.22828
- [71] GEIBEL, M. A. ; SCHREIBER, E. S. ; BRACHER, A. K. ; HELL, E. ; ULRICI, J. ; SAILER, L. K. ; OZPEYNIRCI, Y. ; RASCHE, V.: Assessment of Apical

- Periodontitis by MRI: A Feasibility Study. In: *Fortschr Röntgenstr* 187 (2015), jan, Nr. 04, 269 - 275. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1385808>. – DOI 10.1055/s-0034-1385808
- [72] GAUDINO, Chiara ; COSGAREA, Raluca ; HEILAND, Sabine ; CSERNUS, Réka ; BEOMONTE ZOBEL, Bruno ; PHAM, Mirko ; KIM, Ti-Sun ; BENDSZUS, Martin ; ROHDE, Stefan: MR-Imaging of teeth and periodontal apparatus: an experimental study comparing high-resolution MRI with MDCT and CBCT. In: *European Radiology* 21 (2011), Nr. 12, 2575–2583. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2209-0>. – DOI 10.1007/s00330-011-2209-0. – ISSN 1432-1084
- [73] TYMOFIYEVA, O. ; ROTTNER, K. ; GAREIS, D. ; BOLDT, J. ; SCHMID, F. ; LOPEZ, M.A. ; RICHTER, E.-J. ; JAKOB, P.M.: In vivo MRI-based dental impression using an intraoral RF receiver coil. In: *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering* 33B (2008), Nr. 4, 244–251. <http://dx.doi.org/10.1002/cmr.b.20126>. – DOI 10.1002/cmr.b.20126. – ISSN 1552-504X
- [74] NASEL, C ; GAHLEITNER, A ; BREITENSEHER, M ; CZERNY, C ; GLASER, C ; SOLAR, P ; IMHOF, H: Localization of the mandibular neurovascular bundle using dental magnetic resonance imaging. In: *Dentomaxillofacial Radiology* 27 (1998), Nr. 5, 305–307. <http://dmfr.birjournals.org/content/27/5/305.short>
- [75] KRESS, B ; GOTTSCHALK, A ; ANDERS, L ; STIPPICH, C ; PALM, F ; BÄHREN, W ; SARTOR, K: High-resolution dental magnetic resonance imaging of inferior alveolar nerve responses to the extraction of third molars. In: *European radiology* 14 (2004), Nr. 8, 1416–1420. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00330-004-2285-5>
- [76] EGGERS, G ; RIEKER, M ; FIEBACH, J ; KRESS, B ; DICKHAUS, H ; HASSFELD, S: Geometric accuracy of magnetic resonance imaging of the mandibular nerve. In: *Dentomaxillofacial Radiology* 34 (2005), Nr. 5, 285–291. <http://dmfr.birjournals.org/content/34/5/285.short>
- [77] CHAU, Anson: Comparison between the use of magnetic resonance imaging and conebeam computed tomography for mandibular nerve identification. In: *Clini-*

- cal Oral Implants Research* 23 (2012), Nr. 2, 253–256. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0501.2011.02188.x/full>
- [78] PIRES, Carlos A. ; BISSADA, Nabil F. ; BECKER, Jeffery J. ; KANAWATI, Ali ; LANDERS, Michael A.: Mandibular incisive canal: cone beam computed tomography. In: *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 14 (2012), Nr. 1, 67–73. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1708-8208.2009.00228.x/full>
- [79] GOTO, Tazuko K. ; NISHIDA, Satoko ; NAKAMURA, Yuko ; TOKUMORI, Kenji ; NAKAMURA, Yasuhiko ; KOBAYASHI, Koji ; YOSHIDA, Yutaka ; YOSHURA, Kazunori: The accuracy of 3-dimensional magnetic resonance 3D vbe images of the mandible: an in vitro comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography. In: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 103 (2007), Nr. 4, 550–559. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210406001892>
- [80] EGGERS, Georg ; RIEKER, Marcus ; KRESS, Bodo ; FIEBACH, Jochen ; DICKHAUS, Hartmut ; HASSFELD, Stefan: Artefacts in magnetic resonance imaging caused by dental material. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 18 (2005), Nr. 2, 103–111. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10334-005-0101-0>
- [81] TYMOFIYEVA, O ; VAEGLER, S ; ROTTNER, K ; BOLDT, J ; HOPFGARTNER, AJ ; PROFF, PC ; RICHTER, E-J ; JAKOB, PM: Influence of dental materials on dental MRI. In: *Dentomaxillofacial Radiology* 42 (2013), Nr. 6, 20120271. <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr.20120271>. – DOI 10.1259/dmfr.20120271. – PMID: 23610088
- [82] REZWAN, K. ; CHEN, Q.Z. ; BLAKER, J.J. ; BOCCACCINI, Aldo R.: Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. In: *Biomaterials* 27 (2006), Nr. 18, 3413 - 3431. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.039>. – DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.039>. – ISSN 0142–9612
- [83] CUSHNIE, Emily K. ; KHAN, Yusuf M. ; LAURENCIN, Cato T.: Amorphous hydroxyapatite-sintered polymeric scaffolds for bone tissue regeneration: Physical characterization studies. In: *Journal of Biomedical Materials Research*

- Part A* 84A (2008), Nr. 1, 54–62. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.31380>.
– DOI 10.1002/jbm.a.31380. – ISSN 1552–4965
- [84] KLODOWSKI, K. ; KAMINSKI, J. ; NOWICKA, K. ; TARASIUK, J. ; WRONSKI, S. ; SWIETEK, M. ; BLAZEWICZ, M. ; FIGIEL, H. ; TUREK, K. ; SZPONDER, T.: Micro-imaging of implanted scaffolds using combined {MRI} and micro-CT. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 38 (2014), Nr. 6, 458 - 468. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2014.06.014>. – DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2014.06.014>. – ISSN 0895–6111
- [85] LIN, Angela S. ; BARROWS, Thomas H. ; CARTMELL, Sarah H. ; GULDBERG, Robert E.: Microarchitectural and mechanical characterization of oriented porous polymer scaffolds. In: *Biomaterials* 24 (2003), Nr. 3, 481 - 489. [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00361-7](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00361-7). – DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00361-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00361-7). – ISSN 0142–9612
- [86] BRUN, Francesco ; TURCO, Gianluca ; ACCARDO, Agostino ; PAOLETTI, Sergio: Automated quantitative characterization of alginate/hydroxyapatite bone tissue engineering scaffolds by means of micro-CT image analysis. In: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 22 (2011), Nr. 12, 2617-2629. <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-011-4447-8>. – DOI 10.1007/s10856–011–4447–8. – ISSN 0957–4530
- [87] MATHER, Melissa L. ; MORGAN, Stephen P. ; WHITE, Lisa J. ; TAI, Hongyun ; KOCKENBERGER, Walter ; HOWDLE, Steven M. ; SHAKESHEFF, Kevin M. ; CROWE, John A.: Image-based characterization of foamed polymeric tissue scaffolds. In: *Biomedical Materials* 3 (2008), Nr. 1, 015011. <http://stacks.iop.org/1748-605X/3/i=1/a=015011>
- [88] POIRIER-QUINOT, Marie ; FRASCA, Guillaume ; WILHELM, Claire ; LUCIANI, Nathalie ; GINEFRI, Jean-Christophe ; DARRASSE, Luc ; LETOURNEUR, Didier ; LE VISAGE, Catherine ; GAZEAU, Florence: High-Resolution 1.5-Tesla Magnetic Resonance Imaging for Tissue-Engineered Constructs: A Noninvasive Tool to Assess Three-Dimensional Scaffold Architecture and Cell Seeding. In: *Tissue Engineering Part C: Methods* 16 (2009), Mai, Nr. 2, 185–200. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.tec.2009.0015>. – DOI 10.1089/ten.tec.2009.0015. – ISSN 1937–3384

Eigene Publikationen

Veröffentlichungen

- Lüdemann, M.; **Kreutner, J.**; Haddad, D.; Kenn, W.; Rudert, M.; Nöth, U.: MRT-basierte Messung des Muskelschadens nach minimal-invasiver Hüftprothesenimplantation, *Orthopäde* (2012) 41: 346
- Schrauth, J. H.; Lykowsky, G.; Hemberger, K.; **Kreutner, J.**; Weber, D.; Rackwitz, L.; Nöth, U.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: Comparison of multiple quantitative MRI parameters for characterization of the goat cartilage in an ongoing osteoarthritis: dGEMRIC, $T_{1\rho}$ and sodium, *Zeitschrift für Medizinische Physik* (2016) 26: 270 - 282
- **Kreutner, J.**; Hopfgartner, A.; Weber, D.; Boldt, J.; Rottner, K.; Richter, E.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: High isotropic resolution magnetic resonance imaging of the mandibular canal at 1.5 T: a comparison of gradient and spin echo sequences, *Dentomaxillofacial Radiology* (2017), 46:2
- Helluy, X.; Sauter, M.; Ye, Y.-X.; Lykowsky, G.; **Kreutner, J.**; Yilmaz, A.; Jahns, R.; Boivin, V.; Kandolf, R.; Jakob, P. M.; Hiller, K.-H.; Klingel, K.: *in-vivo* T_2^* weighted MRI visualizes cardiac lesions in murine models of acute and chronic viral myocarditis, *PLOS ONE, Public Library of Science (PLOS)*, 2017, 12, e0172084

Konferenzbeiträge

- **Kreutner, J.**; Yang, R.; Triphan, S.; Blaimer, M.; Breuer, F.; Jakob, P. M.: Fast And Robust T_1 -Mapping of the Human Lung at Different Sites, *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Stockholm, Schweden (2010), S. 2514
- Triphan, S.; Ehses, P.; Blaimer, M.; **Kreutner, J.**; Breuer, F.; Jakob, P. M.: Fast, high resolution T1-mapping of the human lung using an Inversion Reco-

very radial golden angle acquisition, *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Stockholm, Schweden (2010), S. 2517

- **Kreutner, J.**; Hemberger, K.; Schrauth, J.; Lykowsky, G.; Weber, D.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: High resolution Magnetic Resonance Imaging of trabecular bone using a standard turbo spin echo, *ESMRMB 28th Annual Scientific Meeting*, Leipzig, Deutschland (2011), S. 311
- **Kreutner, J.**; Hopfgartner, A. J.; Boldt, J.; Rottner, K.; Haddad, D.; Richter, E. J.; Jakob, P. M.: *In-vivo* high-resolution MRI of the Jaw Bone, *ISMRM 20th Annual Meeting & Exhibition*, Melbourne, Australien (2012), S. 1422
- **Kreutner, J.**; Hopfgartner, A. J.; Haddad, D.; Jakob, P. M.: Magnetic Resonance Imaging - a Tool for Planning and Monitoring Implants in Maxillofacial Surgery, *3rd International Conference Strategies in Tissue Engineering*, Würzburg, Deutschland (2012), S. 274-275
- **Kreutner, J.**; Hopfgartner, A. J.; Boldt, J.; Rottner, K.; Richter, E. J.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: Imaging the Mandibular Nerve at High Isotropic Resolution using a Turbo Spin Echo with Local Look, *ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition*, Salt Lake City, USA (2013), S. 2395
- **Kreutner, J.**; Jakob P.M.; Haddad, D.: Signal Behavior of FLASE and TSE for measuring trabecular bone - Theory and Experiments, *ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition*, Salt Lake City, USA (2013), S. 2394
- Schrauth, J. H. X.; Weber, D.; Rackwitz, L.; Lykowsky, G.; Hemberger, K.; **Kreutner J.**; Nöth, U.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: Comparison between $T_{1\rho}$ and dGEMRIC for the characterization of cartilage in an Osteoarthritis model in goats, *ESMRMB 30th Annual Scientific Meeting*, Toulouse, Frankreich (2013), S. 40
- **Kreutner, J.**; Weber, D.; Paul, S.; Jakob P.M.; Haddad, D.: Characterizing scaffolds using high resolution MRI, *ESMRMB 30th Annual Scientific Meeting*, Toulouse, Frankreich (2013), S. 456
- **Kreutner, J.**; Hopfgartner, A. J.; Boldt, J.; Rottner, K.; Richter, E. J.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: Accuracy of VIBE and TSE for High Resolution Imaging

of the Mandibular Nerve, *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Mailand, Italien (2014), S. 1494

- Schrauth, J. H. X.; Lykowsky, G.; Weber, D.; **Kreutner J.**; Hemberger, K.; Rackwitz, L.; Nöth, U.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: Multiparametric therapy study of the goat cartilage after inducing Osteoarthritis, *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Mailand, Italien (2014), S. 1211
- **Kreutner, J.**; Hemberger, K.; Schrauth, J.; Lykowsky, G.; Weber, D.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: Monitoring of AVN model in sheep using MRI and correlation with *ex vivo* μ CT, *4th International Conference Strategies in Tissue Engineering*, Würzburg, Deutschland (2015)
- Schrauth, J. H. X.; Weber, D.; Rackwitz, L.; Lykowsky, G.; Hemberger, K.; **Kreutner J.**; Nöth, U.; Jakob, P. M.; Haddad, D.: Comparison of multiple quantitative MRI parameters for characterization of the goat cartilage in an ongoing osteoarthritis: dGEMRIC, $T_{1\rho}$ and sodium, *4th International Conference Strategies in Tissue Engineering*, Würzburg, Deutschland (2015)
- Görtz, W.; Schalla, D.; **Kreutner, J.**; Schaeffers, G.: All-in-one test phantom for assessment of essential magnetic resonance (MR) image quality parameters according to IEC 62464-1, *ESMRMB 33rd Annual Scientific Meeting*, Wien, Österreich (2016)
- **Kreutner, J.**; van den Brink, J.; Scholten, M.; Sanders, P.; Schaeffers, G.: Evaluation of clinical MRI scanner capabilities to perform ISO/TS 10974 'Sequence of Sequences' for Combined Field Testing for active implantable medical devices (AIMD), *ESMRMB 33rd Annual Scientific Meeting*, Wien, Österreich (2016)
- Douiri, A.; Scholz, S.; Görtz, W.; **Kreutner, J.**; Schaeffers, G.: Characterization of Gradient-Induced Vibration: Can Optical Displacement Sensors Be Replaced by Miniature Accelerometers?, *ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition*, Honolulu, USA (2017), S. 2632
- A. Chinnaiyan, A.; **Kreutner, J.**; Schaeffers, G.: Numerical Simulation of Artifacts in Magnetic Resonance Imaging (MRI) due to Metallic Implants, *ESMRMB 34th Annual Scientific Meeting*, Barcelona, Spanien (2017), S. 601

Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich noch bei einigen Leuten bedanken, die einen großen Anteil, sowohl direkt als auch indirekt, zu der Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Doktorvater **Prof. Dr. Peter Jakob**, der mir das interessante Thema für diese Arbeit zur Verfügung gestellt hat und mich mit hilfreichen Hinweisen und stetem Interesse meinen Fortschritt begleitet hat.

Dr. Daniel Haddad, der mich kontinuierlich in allen Belangen unterstützt hat und es immer wieder geschafft hat, meine Zweifel aus dem Weg zu räumen. Die langen Spieleabende bleiben unvergessen!

Die **MSK-Crew**, bestehend aus **Dr. Daniel Weber**, **Joachim Schraut**, **Kathrin Hemberger** & **Gunthard Lykowsky**, die gemeinsam die zahlreichen MSK-Meetings mitgestaltet haben. Ohne diese zuverlässige Truppe wäre die Durchführung der präklinischen Studien nicht möglich gewesen.

Unsere Tierexperten **Sonja Waag** und **Sebastian Köhler**, die die Messungen der Schafe erst möglich gemacht haben. Ebenso haben sie ihren Teil zur entspannten Arbeitsatmosphäre bei den Messungen beigetragen.

Anna Vilter, die mit der Entwicklung der 4-kanaligen „Unterlage“ einige Aufnahmen in dieser Arbeit deutlich verbessert hat.

Sabine Voll, die Mutti des Lehrstuhls. Ihre Kompetenz und Sachkunde erleichterten mir viele Arbeiten. Außerdem danke ich ihr für die aufmunternden Worte, ihren tollen Humor, der vieles leichter gemacht hat und für die Korrektur dieser Arbeit. Denn dank ihr sind auch in diesem Schriftstück deutlich weniger Tippfehler zu sehen!

Dr. Simon Zabler, der einen großen Anteil an der Umsetzung und Realisierung der CT-Messungen hat und stets großes Interesse an den Ergebnissen zeigte.

Alle **Cineventisten**, die mit angenehmer Gesellschaft durch ein abwechslungsreiches (und manchmal auch schlechtes) Filmrepertoire ziemlich viel Kurzweil erzeugen konnten.

Meinem langjährigen „Zellengenossen“ **Michael Völker** aus F-077b für die nette Gesellschaft in so ungemütlicher Umgebung, sowie die zahlreichen Diskussionen und Hilfestellungen bei Matlab, IDEA und allen anderen Problemen.

Dr. Julian Boldt und **Dr. Andreas Hopfgartner** die mit ihrer Expertise im Bereich der Dental-MRT stets eine große Hilfe waren bei der Beantwortung meiner Fragen.

Dr. Kai Rentmeister, **Sabrina Michel** und **Christine Gricius** mit denen ich viele spannende Messabende und interessante Patienten am Avanto hatte (Dr. House lässt grüßen).

Die **EU & die Steuerzahler**, für die Genehmigung und die Finanzierung der Projekte.

Dr. Christian „Frodo“ Fröschel, der mit einem abwechslungsreichen Abendprogramm und einem offenen Ohr für sämtliche Angelegenheiten für einen angenehmen Ausgleich gesorgt hat.

Meine **Eltern**, die mir mein Studium ermöglicht hatten und über die Jahre nie die Hoffnung aufgegeben haben.

Ein besonders **fettes Dankeschön** geht an **Dr. Stefanie Sparka**, die mir auf wundervolle Art und Weise viele schöne Dinge dieser Welt näher gebracht hat (Rotwein und Spaghetti Puttanesca sind nur zwei davon. . .).