

Aus dem Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

**ADC-Wert-Quantifizierung muskuloskelettaler Strukturen und
deren Pathologien mit diffusionsgewichteten mRARE- und
EPI-Sequenzen**



Dissertation
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Julia Katrin Adrian, geb. Sommer
aus München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. A. Baur-Melnyk
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Regel Prof. Dr. P.E. Müller
Dekan:	Prof. Dr. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	08. November 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	5
2	Methodik.....	8
2.1	Entwicklung der diffusionsgewichteten MRT	8
2.2	Diffusionsgewichtete Messungen am Phantom	18
2.3	Durchführung diffusionsgewichteter Messungen muskuloskelettaler Strukturen und deren Pathologien an Probanden und Patienten.....	19
2.4	ADC-Wert-Quantifizierung muskulärer Strukturen und deren Pathologien.....	21
2.5	ADC-Wert-Quantifizierung spinaler Strukturen und deren Pathologien.....	22
3	Statistik.....	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Entwicklung der diffusionsgewichteten MRT	29
4.2	Diffusionsgewichtete Messungen am Phantom	29
4.3	Bildqualität diffusionsgewichteter Messungen muskuloskelettaler Strukturen und deren Pathologien an Probanden und Patienten.....	32
4.4	ADC-Wert-Quantifizierung muskulärer Strukturen und deren Pathologien.....	35
4.5	ADC-Wert-Quantifizierung spinaler Strukturen und deren Pathologien.....	40
5	Diskussion	50
5.1	Entwicklung der diffusionsgewichteten MRT	51
5.2	Diffusionsgewichtete Messungen am Phantom	54
5.3	Bildqualität diffusionsgewichteter Messungen muskuloskelettaler Strukturen und deren Pathologien an Probanden und Patienten.....	56

5.4	ADC-Wert-Quantifizierung muskulärer Strukturen und deren Pathologien.....	57
5.5	ADC-Wert-Quantifizierung spinaler Strukturen und deren Pathologien.....	61
6	Zusammenfassung.....	74
7	Abkürzungsverzeichnis	78
8	Literaturverzeichnis.....	80
9	Danksagung	89
10	Lebenslauf.....	90

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Kernspintomographie, die auf dem physikalischen Prinzip der Magnetresonanz (MR) beruht, erlaubt hochauflösende Bildkontraste, die aus der Kombination mehrerer Parameter resultieren. Das sind vor allem die Protonendichte und die Relaxationszeiten für Magnetisierung der verschiedenen untersuchten Gewebe. Sie bietet so als bildgebendes Verfahren in der medizinischen Diagnostik ein besonders breites Spektrum von Anwendungen. Im Gegensatz zu anderen Schnittbildverfahren wie zum Beispiel der Computertomographie oder der Positronen-Emissions-Tomographie arbeitet sie nicht mit ionisierender Strahlung, sondern nutzt das magnetische Moment der Atomkerne aus, meist des Wasserstoffs. Wasserstoff hat für die Magnetresonanztomographie zwei Vorteile: es ist das häufigste Element im menschlichen Körper (ca. 3×10^{22} Wasserstoffprotonen pro 1 ml Körperwasser) und es ist für die Magnetresonanz das empfindlichste. Bei kernspintomographischen Untersuchungen wurden bisher unter ordnungsgemäßer Anwendung keine gesundheitsschädigenden Nebenwirkungen festgestellt. Ein weiterer Vorteil der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist die Möglichkeit, Bilder in jeder beliebigen Schnitttrichtung erzeugen zu können.

Im Jahr 1946 gelang es den Arbeitsgruppen um Bloch und Purcell unabhängig voneinander, die magnetische Resonanz von Protonenspins in Flüssigkeiten und Festkörpern nachzuweisen. 1950 stellten Hahn et al. das Spinechoverfahren vor, das wenig später von Carr und Purcell [1954] erweitert wurde. Diese Arbeiten stellen die Grundlage für die breit gefächerten Anwendungen der nuklearen Magnetresonanz (NMR) dar. Haupteinsatzgebiete waren zunächst MR-spektroskopische Untersuchungen in der Physik und der Chemie. Die ersten MR-Bilder des menschlichen Körpers wurden in den Jahren 1976/77 aufgenommen [Andrew, 1977; Damadian, 1977; Mansfield, 1977]. Bis heute wurde die Aufnahmetechnik immer weiter verbessert und sowohl die Bildqualität verfeinert als auch die Aufnahmezeiten auf einen Bruchteil der ursprünglichen Dauer verkürzt. Ende der 80er Jahre gab es einen großen Sprung in der Entwicklung der

MR-Tomographen. Hierdurch wurde es möglich, innerhalb weniger Sekunden eine große Anzahl von Schnittbildern hoher Auflösung aufzunehmen. Seit dieser Zeit haben Kernspintomographen in Kliniken und Forschungszentren eine weite Verbreitung gefunden.

Die vielfältigen Anwendungsbereiche der MR-Tomographie sind darauf zurückzuführen, dass sie abhängig vom gewählten Aufnahmeverfahren eine große Zahl unterschiedlichster Gewebeeigenschaften abbilden kann. Die Intensität des gemessenen Signals ist nicht nur von der Dichte der Kernspins abhängig, sondern auch von deren chemischer Umgebung. Durch die Wahl eines geeigneten Aufnahmeverfahrens lassen sich die Bildkontraste über einen weiten Bereich verändern und damit die jeweils interessierenden Gewebesorten kontrastreich darstellen. Neben den chemischen Eigenschaften können auch physikalische Parameter mit der MR-Tomographie abgebildet werden.

Ein wichtiger physikalischer Parameter, der sich mit MR-Methoden messen lässt, ist die Diffusion der Wasserstoffprotonen. Schon 1950 beschrieben Hahn et al. den Einfluss, den ein linear ortsabhängiges Magnetfeld infolge der Brown'schen Molekularbewegung auf die Signalintensität hat. Weiterentwickelt wurden die Verfahren zur Diffusionsmessung von Carr und Purcell [1954] und von Woessner [1961]. Stejskal und Tanner zogen erstmals aus den gemessenen Diffusionskoeffizienten in biologischem Gewebe Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Zellgröße. Tanner et al. stellten 1965 eine Methode vor, welche im Allgemeinen heute noch zur Messung von Diffusionskoeffizienten eingesetzt wird. Nach der Pionierarbeit von Le Bihan et al. im Jahre 1986 wurde damit begonnen, die diagnostische Wertigkeit der diffusionsgewichteten MRT zu erforschen. In der medizinischen Anwendung sind diffusionsgewichtete Bilder überall dort von Interesse, wo aufgrund pathologischer Veränderungen die Brownsche Molekularbewegung der Wasserstoffmoleküle geringer oder stärker ist als in gesundem Gewebe. So ermöglicht die diffusionsgewichtete MR-Tomographie beispielsweise die Diagnose fokaler zerebraler Ischämien schon im Frühstadium und füllt damit eine diagnostische Lücke. Keine andere bisher zur Verfügung stehende nicht-invasive Methode ermöglicht es, schon Minuten nach dem Gefäßverschluss das ischämische Areal in seinem vollen Ausmaß darzustellen

[Chien, 1992; Lee, 2000; Merboldt, 1992; Mintorovitch, 1991; Warach, 1995; Weber, 2000]. Auch bei anderen pathologischen Veränderungen des Gehirns wie Epilepsie [Tofts, 1995], Multiple Sklerose [Werring, 1999; Tievsky, 1999], Tumoren [Sugahara, 1999; Tsuruda, 1990] und Abszesse [Kim, 1998; Moseley, 1990] konnte eine Alteration der Diffusion nachgewiesen und somit die Diagnose mithilfe diffusionsgewichteter MR-Bildgebung entscheidend verbessert werden. Ebenso wurde die diffusionsgewichtete MRT Erfolg versprechend auf andere Organe des menschlichen Körpers übertragen, wie z.B. des Rückenmarks, der Ovarien und der Leber [Clark, 1999; Moteki, 1999; Namimoto, 1997; Yamada, 1999]. Erst vor kurzem wurde damit begonnen die Diffusion auf muskuloskelettale Strukturen wie Muskel, Synovialflüssigkeit, Bandscheiben und Knochenmark [Baur, 2001; Dietrich, 2001; Eustace, 2000; Nygren, 2002; Sinha, 2002] anzuwenden. Erste Untersuchungen an der Wirbelsäule führten zu einer verbesserten Differenzierung von frischen osteoporotischen und pathologischen Wirbelkörperfrakturen. In bisherigen statischen Sequenzen besitzen Tumor, Ödem und Entzündung ähnliche Signaleigenschaften und sind nur aufgrund von morphologischen Gesichtspunkten zu unterscheiden. Mit der diffusionsgewichteten MRT ist es potentiell möglich die unterschiedliche Gewebezusammensetzung, insbesondere im Anteil des freien Wassers, darzustellen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Diffusionseigenschaften von verschiedenen gesunden und pathologischen Geweben des muskuloskelettalen Systems zu untersuchen. Es sollten zwei verschiedene diffusionsgewichtete Sequenzen am Phantom sowie an Probanden und Patienten geprüft werden. Hierdurch sollten sowohl die Stabilität der Bildqualität als auch ADC-Werte für gesundes muskuloskelettales Gewebe ermittelt und verschiedene Pathologien im Weichteilgewebe und im Knochen gegenübergestellt werden.

2 Methodik

2.1 Entwicklung der diffusionsgewichteten MRT

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie beschreibt die stochastische, also zufällige und ungeordnete Bewegung von Wasserprotonen im Gewebe. Diese Bewegungen auf mikroskopischem Level werden auch als Eigenbewegung von Wasser oder als Brownsche Molekularbewegung bezeichnet [Carr, 1954]. Die mikroskopische Molekularbewegung führt zu einer regellosen Verschiebung (Translation) von Wasserstoffprotonen in einem Voxel (dreidimensionales Volumenelement), die von Le Bihan et al. [1986, 1988, 1992] als „intravoxel incoherent motion“ definiert wurde. Diese Zufallsbewegung wird quantitativ durch den Diffusionskoeffizienten eines Gewebes beschrieben.

Signalentstehung

Das Ausmaß der Beweglichkeit der Wasserprotonen beeinflusst direkt die Signalentstehung in diffusionsgewichteten Bildern. Je höher die Beweglichkeit der Wasserprotonen ist, desto stärker ist der Signalabfall in diffusionsgewichteten Sequenzen. In biologischen Geweben beinhaltet dies die intra-, trans- und extrazelluläre Bewegung von Wassermolekülen.

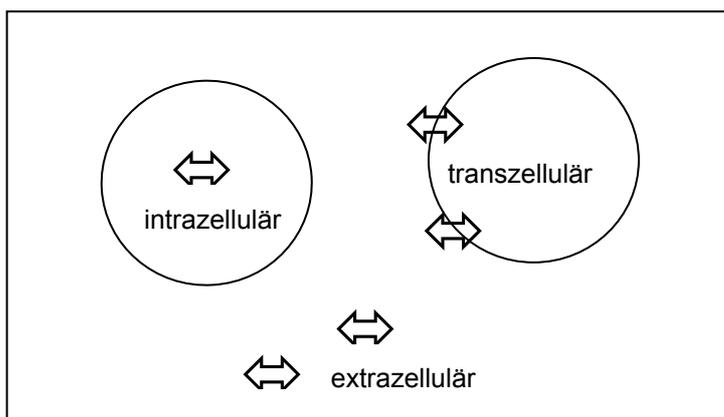


Abbildung 1: Schematische Darstellung der intra-, trans- und extrazellulären Diffusionsvorgängen in vivo.

In zellulär strukturiertem Gewebe wird die Diffusion durch Zellmembranen oder Porenwände eingeschränkt. Die extrazelluläre Komponente bestimmt den Hauptanteil der Beweglichkeit von Wasserprotonen und ist deshalb für die

Signalgebung besonders wichtig. Je länger der Zeitraum gewählt wird, in welchem die Diffusionsbewegung gemessen wird, desto größer wird auch der Unterschied zwischen der eingeschränkten Diffusion in Zellgewebe und der freien Diffusion in reinen Flüssigkeiten.

Sequenztechnik

Stejskal und Tanner [1965] führten gepulste Feldgradienten anstatt eines konstanten Diffusionsgradienten ein. Fast alle diffusionsgewichteten Sequenzen, die gegenwärtig im Gebrauch sind, begründen sich auf diese Sequenztechnik. Abbildung 2 zeigt ein derartiges Sequenzschema.

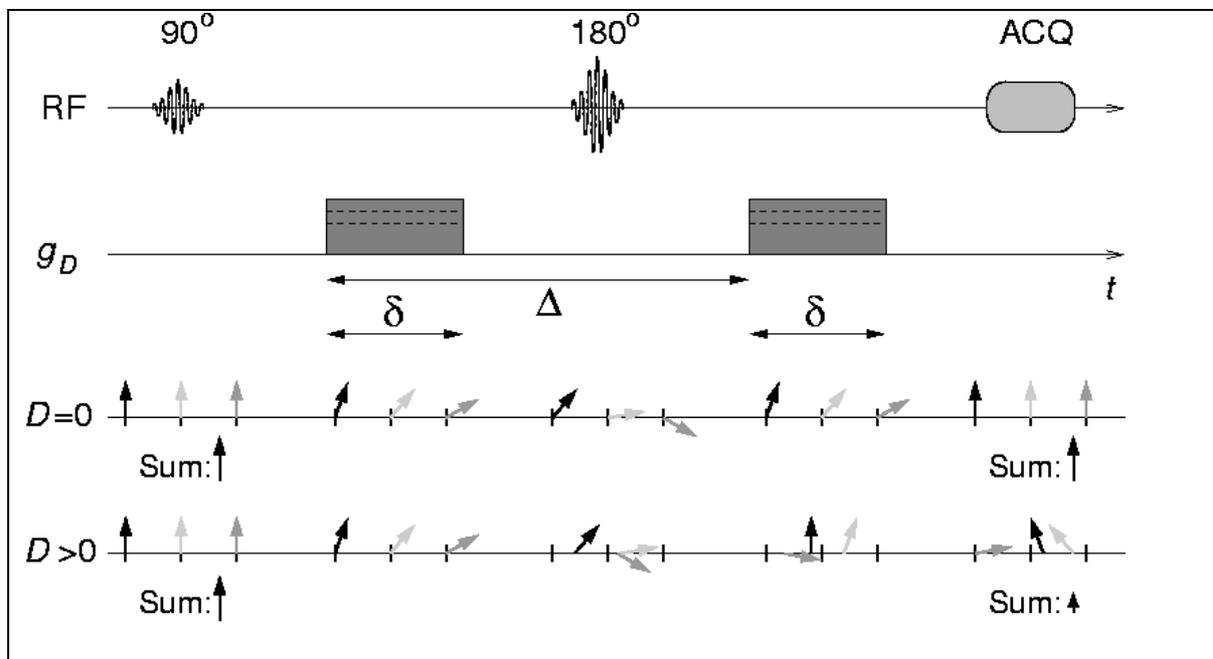


Abbildung 2: Schema einer diffusionsgewichteten SE-Sequenz

Die Kernspins der Wasserprotonen werden durch den ersten Diffusionsgradienten (g_D) dephasiert und durch den zweiten rephasiert. Wenn sich Wasserprotonen aus der anfänglichen Position stark wegbewegten ($D > 0$), können sie durch den zweiten Diffusionsgradienten nicht rephasiert werden. Dies führt auf diffusionsgewichteten Bildern zu einem Signalverlust. Mit der Zeitdauer der Diffusionsgradienten (δ) und der Zeitdauer zwischen den beiden Diffusionsgradienten (Δ) kann die Stärke der Diffusionswichtung variiert werden. Diese wird mit dem so genannten „b-Wert“ angegeben. Je höher die Amplitude (g), die Diffusionsgradientendauer (δ) und je länger das Zeitintervall (Δ) zwischen

dem Beginn der beiden Gradienten sind, desto stärker ist die Diffusionswichtung einer Sequenz.

$$b = (\gamma \times g \times \delta)^2 \times \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Formel 1: Berechnung des b-Wertes [s/mm²]
(γ = gyromagnetisches Verhältnis)

Ein höherer b-Wert verbessert den Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlicher Beweglichkeit der Wasserprotonen. Da die Zeitdauer der Diffusionsgradienten durch die maximal akzeptable Echozeit (TE) begrenzt wird, ist auch die maximal erreichbare Diffusionsstärke begrenzt. Gradientensysteme mit starken maximalen Gradientenamplituden von mehr als 20 mT/m sind für die diffusionsgewichtete MRT besonders geeignet.

Diffusionsgewichtete Sequenzen

Die Aufnahme von diffusionsgewichteten Schichtbildern wird durch die hohe Bewegungsempfindlichkeit dieses Verfahrens stark erschwert. Während Aufnahmeverfahren mit Diffusionswichtung einerseits sensitiv auf die Molekularbewegung im Submillimeterbereich reagieren sollen, muss andererseits der Einfluss von Patientenbewegungen und der physiologischen Bewegungen wie Atmung, Herzschlag und Pulsation des Blut- und Liquorflusses möglichst effektiv unterdrückt werden. Dies ist vor allem deshalb sehr schwierig, weil schon Bewegungen von vergleichbarer Größenordnung wie die Brown'sche Molekularbewegung zu starken Bildstörungen führen können. Es existieren verschiedene Strategien um die Aufnahme diffusionsgewichteter Bilder trotz dieser Schwierigkeiten durchführen zu können. Viele alternative Techniken für die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung wurden getestet wie Spin-Echo-(SE) oder Stimulated-Echo-(STE-) Sequenzen mit Navigator-Echo-Bewegungskorrektur [Eustace, 2000; van Rijswijk, 2002], Line-Scan-Imaging-Techniken [Bammer, 2003], MR-Sequenzen mit radialer k-Raum-Auslese [Dietrich, 2001], Steady-state-free-Precession-(SSFP-) Sequenzen [Baur, 1998], segmentierte (bzw. Multi-shot-) EPI-Sequenzen [Einarsdottir, 2004] und Single-shot-Sequenzen, basierend auf der Akquisition einer Serie von Spinechos wie die Turbo-Spin-Echo-(TSE-) Methode [Zhou, 2002]. Durch die Diffusionsgradienten kam es zu

unerwünschten Effekten, die die Bildqualität stark beeinflussten. Sowohl Artefakte aus den Sequenzen selbst führten zu Verzerrungen des MR-Bildes als auch durch physiologische und unbewusste Patientenbewegungen und Suszeptibilitätsartefakte. Oft wurden die neuen, die Bildqualität verbessernden, Sequenzen technisch sehr kompliziert und ihre Messzeit verlängerte sich deutlich. Da aber besonders Patienten mit muskuloskelettalen Pathologien wie Tumoren oder Wirbelsäulenbeschwerden, die die Zielgruppe dieser Studie waren, oft Schmerzen haben und nicht lange ruhig liegen können, ist es nötig die Untersuchungszeiten zeitlich zu begrenzen.

Diffusionsgewichtete TSE-Sequenz

Turbo-Spin-Echo-(TSE-)Sequenzen eignen sich für den Einbau von Diffusionsgradienten. Sie sind dadurch charakterisiert, dass die Bilddaten in Form von Spinechozügen aufgenommen werden, d.h. zwischen der Auslese zweier k-Raum-Zeilen liegt jeweils ein refokussierender 180° -HF-Puls. Ein Bild kann entweder in mehreren Segmenten oder nach nur einer Anregung akquiriert werden. Typische Vertreter der Single-Shot-TSE-Sequenz sind die HASTE- („Half-Fourier Acquired Single-shot Turbo Spin Echo“) oder RARE-Sequenz („Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement“). Diffusionsgewichtete Single-shot-TSE-Sequenzen sind wegen ihrer schnellen Auslese wenig sensibel für Bewegungsartefakte und zeichnen sich durch eine geringe Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte aus. Allerdings beeinflusst das Einfügen der Diffusionsgradienten die zeitliche Abstimmung der Sequenz, wodurch Phasenfehler in den Bilddaten entstehen und Artefakte verursacht werden können.

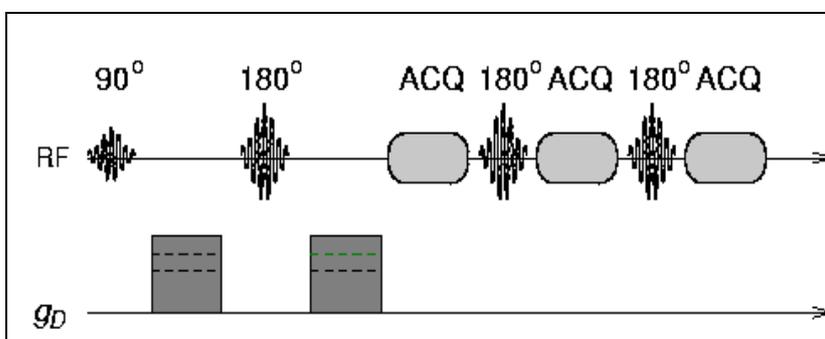


Abbildung 3: Schema einer diffusionsgewichteten Single-shot TSE-Sequenz (nur drei Spinechos des Echozugs mit typischerweise bis zu 128 Echos sind gezeigt)

Die in dieser Arbeit verwendete diffusionsgewichtete Single-shot-TSE-Sequenz ist eine spezielle Version der diffusionsgewichteten Displaced-U-FLARE-Sequenz („Ultra-Fast Low Angle RARE“), die von Norris et al. im Jahre 1992 vorgestellt wurde. Er nannte diese Sequenz „displaced“, da nur Echos mit gerader Parität akquiriert werden. Dies geschieht durch einen zusätzlichen Gradienten unmittelbar vor jedem Spinecho. Da ein konstanter Zeitabstand des refokussierenden 180° -Puls durch das Einfügen der Diffusionsgradienten nicht mehr eingehalten werden kann, würden stimulierte Echos mit falscher Phasenlage im Echozug vorkommen und Bildartefakte verursachen. Die hier verwendete diffusionsgewichtete Pulssequenz wird im Folgenden „modifizierte RARE-Sequenz“ (mRARE) genannt. Bei der kleinstmöglichen Echozeit (TE) startet die Sequenz mit vier Dummy-Zyklen (Leerakquisitionen, d.h. Sequenzzyklen ohne Datenaufnahme) um Intensitätsvariationen zwischen aufeinander folgenden Echos zu reduzieren. Ein Anstieg der TE erhöht die Anzahl der Dummy-Zyklen, wobei der k-Raum unabhängig von der Anzahl dieser Zyklen, immer im Zentrum beginnend, ausgelesen wird. Die Diffusionswichtung wird über zwei Paare von bipolaren Gradienten mit zwei 180° -Pulsen verwirklicht, die dem ersten und dritten Gradientenpuls folgen. Dieses Verfahren ähnelt dem Schema von Reese et al. [2003].

Diffusionsgewichtete EPI-Sequenz

Die diffusionsgewichtete Single-shot-Echo-Planar-Imaging-(EPI-)Sequenz hat sich für diffusionsgewichtete MR-Messungen im Hirngewebe etabliert. Es gibt bisher jedoch keinen vergleichbaren allgemeinen Sequenzstandard für muskuloskelettale Strukturen, da die Anforderungen bezüglich Gewebebeschaffenheit und Bewegungsartefakten andere sind. Ein Ansatz zur Minimierung von Bewegungsartefakten ist die Reduktion der Akquisitionszeit der jeweiligen Sequenz. Hierfür eignen sich EPI-Sequenzen sehr gut. Charakteristisch für EPI-Sequenzen ist die Auslese der Daten in Form eines Echozugs aus einer großen Anzahl von Gradientenechos; auf diese Weise können große Teile der für ein Bild erforderlichen Daten entweder in wenigen Auslesesyklen (Multi-Shot-EPI) oder in nur einer Auslese (Single-Shot-EPI) akquiriert werden. Diese typische EPI-Auslese kann mit verschiedenen Techniken zur Signalerzeugung kombiniert werden, beispielsweise mit einer SE- oder STE-Anregung, die im Falle der

diffusionsgewichteten MRT zusätzliche Diffusionsgradienten erhält. Auf diese Weise verlängert sich zwar die Echozeit der Sequenz, die EPI-Auslese bleibt von der Diffusionswichtung jedoch unbeeinflusst [Mansfield, 1977; Turner, 1999].

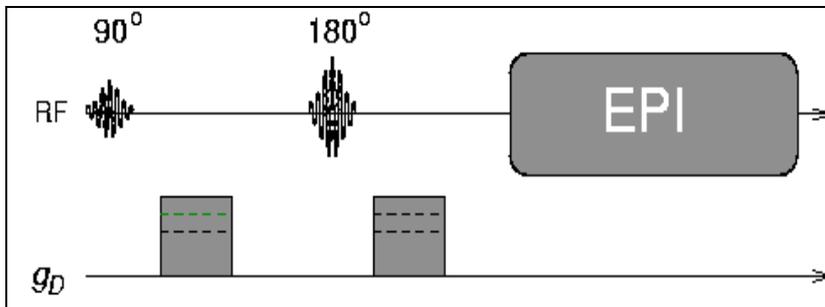


Abbildung 4: Schema einer diffusionsgewichteten EPI-Sequenz

Der Auslesegradient muss für die Akquisition der Gradientenechos sehr schnell an- und ausgeschaltet werden, um die Dauer des Echozugs so kurz wie möglich zu halten und so den Signalabfall zu minimieren, der während der Auslese durch die transversale Relaxation entsteht. Diese Sequenzen benötigen daher sehr leistungsfähige Gradientensysteme, können aber die Akquisitionszeit auf wenige Sekunden oder Sekundenbruchteile verringern. Problematisch ist ihre hohe Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte.

Anisotropie

Die Diffusion der Wasserstoffprotonen in biologischem Gewebe unterscheidet sich wesentlich von der Diffusion freier Wasserstoffprotonen. Biologisches Gewebe ist sehr heterogen aufgebaut. Bestimmte Gewebestrukturen sind gerichtet, wie z.B. Nervenbahnen im Gehirn, Muskelfasern oder auch Wirbelkörper. Hier ist die Beweglichkeit der Teilchen in der Messrichtung längs der natürlichen anatomischen Struktur größer, die Diffusion in den Raumebenen quer zur natürlichen Ausrichtung ist jedoch eingeschränkt. Wenn sich also in Abhängigkeit von der Gewebestruktur und der Raumrichtung unterschiedliche Beweglichkeiten der Wasserstoffprotonen ergeben, spricht man von „Anisotropie“ [Pierpaoli, 1996]. Die Diffusionswerte unterscheiden sich je stärker in den drei Raumrichtungen, desto ausgeprägter gerichtete Strukturen das Gewebe aufweist. Ist die natürliche gerichtete Gewebestruktur zerstört wie es zum Beispiel in nekrotischen Geweben vorkommt, so ist die Diffusion in allen Raumrichtungen annähernd gleich groß.

Dies entspricht der sogenannten isotropen Diffusion. Diffusionsgradienten können, abhängig von der verwendeten Sequenztechnik, in allen Raumrichtungen - Encoding Directions (ED) - angewandt werden.

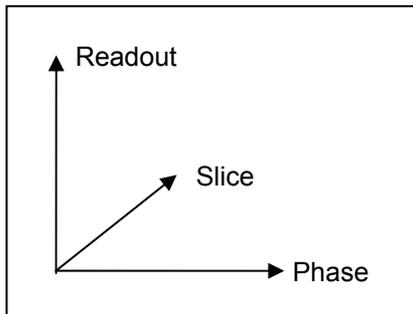


Abbildung 5: Schematische Darstellung der drei Raumrichtungen Readout, Slice und Phase der Diffusionsgradienten

In Anlehnung an das dreidimensionale kartesische Koordinatensystem werden die drei orthogonalen Raumrichtungen verwendet. Entlang der x-Achse verläuft die Phase-(P-) Richtung, entlang der y-Achse die Readout-(R-) Richtung und mit der z-Achse die Slice-(S)Richtung. Definitionsgemäß werden die Diffusionsgradienten in der Phase-Richtung eingeführt und so wird bei jeder diffusionsgewichteten MRT-Aufnahme die Phasenkodierichtung festgelegt. Readout und Slice folgen nach Schema

ADC-Wert

Um die Signale einer diffusionsgewichteten Sequenz quantifizieren zu können wurde der Diffusionskoeffizient D entwickelt. Die diffusionsgewichteten Gradienten erzeugen eine Signaldämpfung $S(b)$, die eine exponentielle Abhängigkeit aus dem jeweiligen b -Wert und der Stärke des Diffusionskoeffizienten zeigt. Dieses Verhältnis formulierten Stejskal und Tanner et. al [1965] erstmals in folgender Formel:

$$S(b) = S(0) \times e^{-b \times D}$$

Formel 2: Stejskal-Tanner-Gleichung. Berechnung der Signaldämpfung $S(b)/S(0)$

Der Diffusionskoeffizient D ist proportional zum quadratischen Wert der räumlichen Bewegung pro Zeiteinheit und wird in mm^2/s gemessen. Er kann aus einem Datensatz von mindestens zwei Akquisitionen mit unterschiedlichen b -Werten berechnet werden und stellt die lineare Regression des logarithmischen

Signalabfalls bei verschiedenen b-Werten dar. Für eine Messung mit zwei b-Werten (b_1, b_2) gilt demnach folgende Formel [Le Bihan, 1988]:

$$D = \frac{\log(S_{b_1}) - \log(S_{b_2})}{(b_2 - b_1)}$$

Formel 3: Berechnung des Diffusionskoeffizienten D [mm^2/s]

Abgesehen von makro- und mikroskopischen gerichteten Gewebestrukturen, die die Diffusion in den Raumrichtungen beeinflussen, stellen Zellmembranen, Zellorganellen und Makromoleküle im Gewebe Hindernisse für die Bewegung von Wasserprotonen dar. Je kleiner und dichter gepackt die Zellen sind, desto stärker ist die Diffusion eingeschränkt. Der Diffusionskoeffizient von Wasser im Gewebe wird deshalb auch als „scheinbarer Diffusionskoeffizient“ bezeichnet, als so genannter „apparent diffusion coefficient“ (ADC).

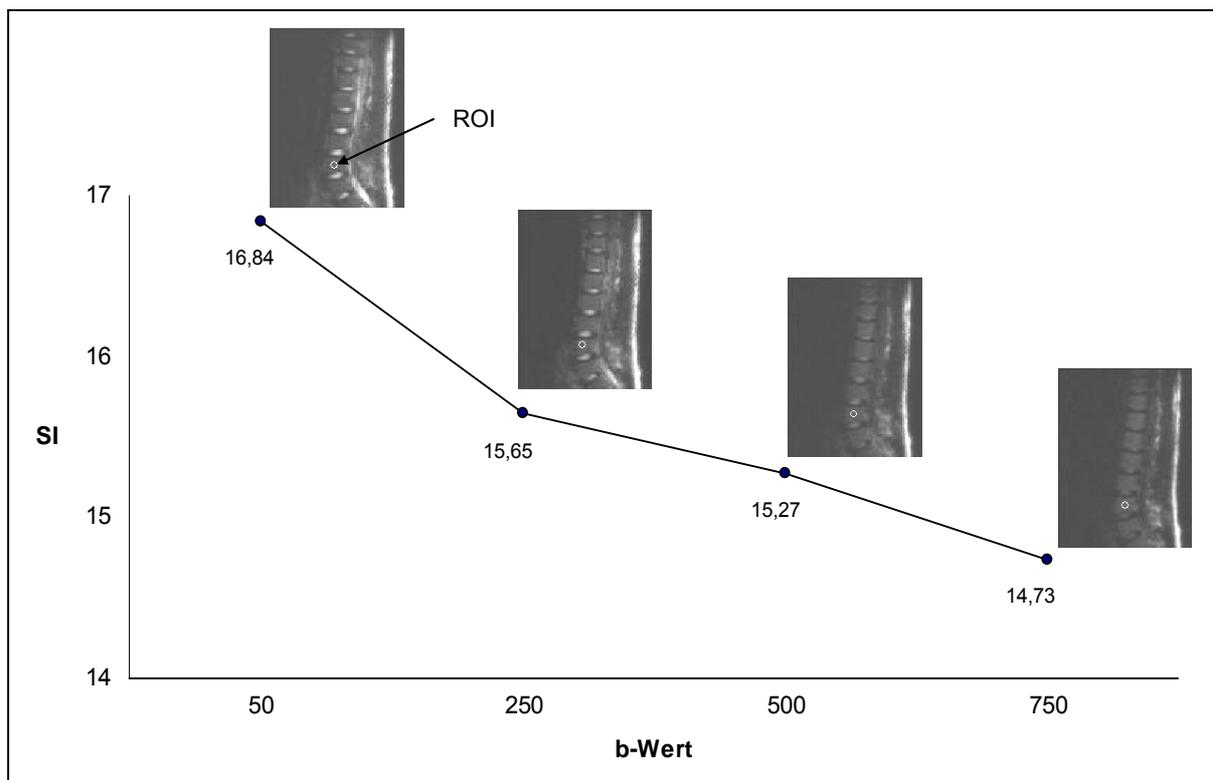


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Signalabfalls in einer diffusionsgewichteten mRARE-Messung an der Wirbelsäule. Die Beispielmessung fand in Slice-Richtung statt. Die Region of Interest (ROI) mit der jeweiligen Signalintensität (SI) ist pro b-Wert (50, 250, 500, 750 s/mm^2) eingezeichnet.

Die Signalintensitäten jeder Region of Interest der Messungen in der jeweiligen Raumrichtung wurde in Beziehung zum entsprechenden b-Wert tabellarisch in dem Microsoft Windows Programm Excel (2002) festgehalten. Aus der Steigung des logarithmierten Signalabfalls in Abhängigkeit vom b-Wert ließ sich der ADC-Wert für jede Raumrichtung einzeln bestimmen (= ADC_{ED}). Mittels linearer Regressionsanalyse (Formel 4) wurden diese ADC-Werte, also ADC_R , ADC_P , und ADC_S als Teilergebnisse berechnet. In dem Beispiel in Abbildung 6 (S. 15) konnte so für die diffusionsgewichtete mRARE-Messung in Slice-Richtung an der Wirbelsäule eines Probanden ein ADC_S von $0,179 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ errechnet werden.

$$ADC_{ED} = - \text{STEIGUNG}(\text{LN}(SI_1:SI_4);b_1:b_4)$$

Formel 4: Berechnung des ADC abhängig von der Raumrichtung (ED) in Excel

Um die oben erklärten Anisotropie-Effekte in den untersuchten Geweben nicht zu vernachlässigen, wurden die ADC-Werte in den drei Raumrichtungen Readout (ADC_R), Phase (ADC_P) und Slice (ADC_S) berechnet. Aus diesen Werten ergab sich der durchschnittliche gemittelte ADC. Der so errechnete ADC stellte die Grundlage für eine objektive Quantifizierung muskuloskelettaler Strukturen mit diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen dar.

$$ADC = \frac{1}{3} (ADC_R + ADC_P + ADC_S)$$

Formel 5: Berechnung des gemittelten ADC.

ADC-Map

Um die Auswertung diffusionsgewichteter MRT-Messungen zu erleichtern wurden ADC-Maps generiert. Pixel-by-pixel ergab sich jeder einzelne Bildpunkt mittels linearer Regressionsanalyse aus den entsprechenden Bildpunkten der vier Bilder mit unterschiedlichen b-Werten einer Diffusionsrichtung. Somit entsprach der Mittelwert einer ROI in der ADC-Map dem mittleren ADC des markierten Gewebes.

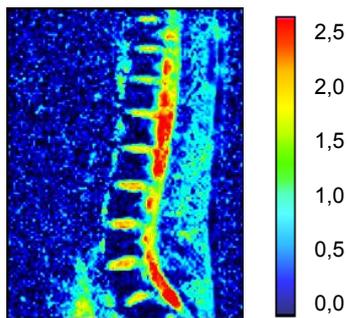


Abbildung 7: ADC-Map mit ADC-Skala von $0 - 2,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für das Bildbeispiel aus Abbildung 6, einer diffusionsgewichteten mRARE-Messung an der Wirbelsäule in Slice-Richtung.

Durch die farbige Codierung fiel eine erste Orientierung über die Diffusionseigenschaften der unterschiedlichen Strukturen im Bild leicht. In den ADC-Maps waren die ADC_{ED} -Werte mithilfe der angegebenen ADC-Skala direkt auslesbar.

Technische Voraussetzungen

Für die vorliegende Studie wurden zwei Ganzkörper-MRT-Systeme verwendet: das Magnetom Sonata Maestro Class (Siemens, Erlangen, Germany) mit einem Hochleistungs-Gradientensystem (1,5 Tesla, maximale Gradientenstärke: 40 mT/m, maximaler Gradientenanstieg: 200 mT/m/ms) und das Magnetom Symphony Maestro Class (Siemens, Erlangen, Germany) mit einem Quantum-Gradientensystem (1,5 Tesla, maximaler Gradientenanstieg: 30 mT, maximales Gradientengefälle: 100 mT/m/ms). Jede Messung bestand aus vier Bildern pro Schichtposition, da eine Bildserie von identisch eingestellten Messbereichen mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm^2 in der jeweiligen Raumrichtung akquiriert wurde. Eine anwenderdefinierte, möglichst große und homogene ROI wurde für eine Raumrichtung in das Bild mit b-Wert 50 s/mm^2 manuell eingezeichnet. Um die exakt identische Region in allen Bildern der Serie zu messen wurde sie dann in die anderen Bilder mit steigendem b-Wert für jede Raumrichtung kopiert.

2.2 Diffusionsgewichtete Messungen am Phantom

Für die experimentellen Diffusionsmessungen am Phantom wurden vier zylindrischen Flaschen (Durchmesser: 68 mm) mit Flüssigkeitsproben unterschiedlicher Diffusionseigenschaft verwendet.

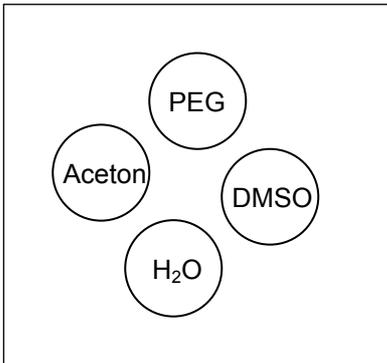


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Phantoms mit vier Flüssigkeitsproben unterschiedlicher Diffusionseigenschaft (PEG = Polyethylenglycerol, DMSO = Dimethylsulfoxid, H₂O = Wasser, Aceton)

Diese Proben deckten einen ADC-Werte-Bereich von ca. $0,30 - 4,00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ab: Wasser hatte einen ADC um $2,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Aceton einen ADC um $3,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Dimethylsulfoxid (DMSO) einen ADC um $0,70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und Polyethylenglycerol (PEG) einen ADC um $0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Das Phantom wurde zwischen zwei flexible Phased-Array-Oberflächenspulen positioniert. Eine transversale Schichtführung wurde ausgewählt, die senkrecht auf der Symmetrieachse der Flaschen lag. Da Diffusionsmessungen auch von der Temperatur abhängen, wurden sie bei einer konstanten Raumtemperatur von $21^\circ \text{ C} (\pm 0,2^\circ \text{ C})$ durchgeführt. Die diffusionsgewichteten Messungen wurden mit den technischen Parametern wie in Tabelle 1 durchgeführt. Die Phasenkodierrichtung wurde von rechts nach links gewählt.

dw-mRARE-Sequenz (transversal)	TR: 3000 ms AC: 10 Dauer: 2:00 min Refokussierwinkel: 150° b: 50, 250, 500, 750	TE: 111 ms Schichtdicke: 5 mm Matrix: 128x96 FoV : 160 ED: R, P, S
dw-EPI-Sequenz (transversal)	TR: 3000 AC: 2 Dauer: 0:36 min Refokussierwinkel: - b: 50, 250, 500, 750	TE: 92 Schichtdicke: 5 mm Matrix: 128x96 FoV : 160 ED: R, P, S

Tabelle 1: Sequenzprotokoll für diffusionsgewichtete Messungen am Phantom

Vergleich der diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenz

Es ist nicht untersucht, ob ADC-Werte, die mit unterschiedlichen diffusionsgewichteten Sequenzen akquiriert wurden miteinander vergleichbar sind, da mehrere technische Faktoren Einfluss auf das Bild haben. Die Übereinstimmung der Daten der diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenzen sollte über einen quantitativen Vergleich der ADC-Werte geprüft werden. Mit nur wenigen vergleichbaren Datenreihen war keine statistische Auswertung möglich und so wurde die prozentuale Abweichung der Diffusionskoeffizienten von beiden Sequenzen zu jeder Probe berechnet.

Reproduzierbarkeit der beiden diffusionsgewichteten Sequenzen

Ein entscheidendes Kriterium für den letztendlichen klinischen Einsatz der diffusionsgewichteten MRT ist deren Reproduzierbarkeit. Um die Reproduzierbarkeit der ADC-Messungen der diffusionsgewichteten mRARE- und der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz am Phantom zu testen wurde das gleiche Sequenzprotokoll (Tabelle 1) an zwei verschiedenen Tagen insgesamt viermal an dem Magnetom Sonata wiederholt. Hierbei ließ sich die deckungsgleiche Position der Schichten in den erneuten Messungen aufgrund der Markierungen an dem Phantom leicht bewerkstelligen. Da mit nur vier vergleichbaren Datenreihen keine statistische Auswertung möglich war, wurde die Reproduzierbarkeit der Phantommessungen über die prozentuale Abweichung kontrolliert.

2.3 Durchführung diffusionsgewichteter Messungen muskuloskelettaler Strukturen und deren Pathologien an Probanden und Patienten

Die Datenerhebung der diffusionsgewichteten Messungen an Probanden und Patienten umfasste den Zeitraum von Oktober 2002 bis Juni 2004. Es nahmen 35 Probanden (weiblich $n = 11$, männlich $n = 24$) mit einem mittleren Lebensalter von 38 Jahren (24–78 Jahre) und 65 Patienten (weiblich $n = 28$, männlich $n = 37$) mit einem mittleren Lebensalter von 57 Jahren (12–83 Jahre) an dieser Studie teil. Bei allen Patienten war eine klinische Indikation zur MRT gegeben. Die Diffusionsmessungen wurden als Zusatzuntersuchung durchgeführt. Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil, die von einem ethischen Komitee

genehmigt wurde. Risikofaktoren für die Untersuchung im MRT wurden durch eine ärztliche Aufklärung ausgeschlossen.

Gesunder Muskel / Weichteilpathologien

Die Messungen der muskulären Strukturen wurden mit dem MRT-Gerät Magnetom Sonata Maestro Class an den proximalen Extremitäten ausgeführt. Eine flexible Oberflächenspule („Body Array Coil“, Siemens) wurde mit zwei Gurten über der zu messenden Region am Probanden oder Patienten fixiert. Die verwendeten Sequenzen sind in nachstehender Tabelle 2 protokolliert. Die coronaren Schichten wurden parallel zu dem Verlauf des Femurs bzw. des Humerus projiziert, die axialen Schichten senkrecht dazu. Eine regionale Sättigungsschicht war nicht nötig. Die Phasenkodierrichtung wurde in A>>P-Richtung gelegt.

T ₁ -SE-Sequenz (coronar)	TR: 451 ms AC: 1 Dauer: 4:26 min Refokussierwinkel: 90°	TE: 18 ms Schichtdicke: 5 mm Matrix: 512x282 FoV: 400
STIR-Sequenz (coronar)	TR: 3310 ms AC: 1 Dauer: 4:59 min Refokussierwinkel: 180°	TE/TI: 60 ms/140 ms Schichtdicke: 5 mm Matrix: 256x256 FoV: 400
dw-mRARE-Sequenz (axial)	TR: 1010 ms AC: 6 Dauer: 13:36 min Refokussierwinkel: 150° b: 50, 250, 500, 750	TE: 109 ms Schichtdicke: 7 mm Matrix: 128x128 FoV: 230 ED: R, P, S
dw-EPI-Sequenz (axial)	TR: 5000 ms AC: 2 Dauer: 0:57 min Refokussierwinkel: - b: 50, 250, 500, 750	TE: 95 ms Schichtdicke: 7 mm Matrix: 128x128 FoV: 230 ED: R, P, S

Tabelle 2: Sequenzprotokoll für Messungen an den Extremitäten mit diffusionsgewichteter mRARE- und EPI- Sequenz

Gesunde Wirbelsäulenstrukturen / Wirbelsäulenpathologien

Die Messungen an der Wirbelsäule (Brust- oder Lendenwirbelsäule) wurden an dem MRT-Gerät Magnetom Symphony Maestro Class ausgeführt. Die Daten wurden in sagittaler Richtung mit einer in der Liege eingebauten dedizierten Wirbelsäulen-Oberflächenspule („Spine Array Surface Coil“, Siemens)

ausgelesen. Eine Atemtriggerung war nicht nötig. Ventral positionierte sagittale Sättigungsbalken dienten der Reduzierung von Artefakten aus dem umgebenden Gewebe und aus Herz- und Gefäßpulsationen sowie aus Atembewegungen. Die Schichten wurden gekippt, so dass die kranio-kaudale Richtung parallel zu den ventralen Anteilen der Wirbelkörper verlief. Die Phasenkodierrichtung war A>>P.

T ₁ -SE-Sequenz (sagittal)	TR: 621 ms AC: 2 Dauer: 2:52 min Refokussierwinkel: 180°	TE: 13 ms Schichtdicke: 4 mm Matrix: 512x256 FoV : 460
STIR-Sequenz (sagittal)	TR: 3320 ms AC: 2 Dauer: 4:30 min Refokussierwinkel: 180°	TE/TI: 59 ms/140 ms Schichtdicke: 4 mm Matrix: 512x256 FoV: 460
dw-mRARE-Sequenz (sagittal)	TR: 1000 ms AC: 10 Dauer: 6:24 min Refokussierwinkel: 150° b: 50, 250, 500, 750	TE: 111 ms Schichtdicke: 6 mm Matrix: 128x128 FoV: 280 ED: R, P, S
dw-EPI-Sequenz (sagittal)	TR: 3000 AC: 4 Dauer: 0:56 min Refokussierwinkel: - b: 50, 250, 500, 750	TE: 97 Schichtdicke: 6 Matrix: 128x128 FoV: 280 ED: R, P, S

Tabelle 3: Sequenzprotokoll für Messungen an der Wirbelsäule mit diffusionsgewichteter mRARE- und EPI- Sequenz

2.4 ADC-Wert-Quantifizierung muskulärer Strukturen und deren Pathologien

Gesunder Muskel

Gesundes Muskelgewebe der Extremitäten wurde exemplarisch bei vier Probanden mit einer T₁-gewichteten SE-Sequenz und einer STIR-Sequenz sowie diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenzen laut Protokoll in Tabelle 2 gemessen. Um eine möglichst große und homogene Fläche von gesundem Muskelgewebe zu messen wurden die axialen Schichten bei je zwei Probanden auf das mittlere Drittel des Oberarmes, bzw. des Oberschenkels projiziert.

Weichteilpathologien

18 Patienten mit verschiedenen Weichteilpathologien wurden zur Bestimmung der jeweiligen ADC-Werte untersucht. Acht Patienten hatten einen rein soliden Weichteiltumor, vier Patienten hatten einen gemischten Tumor mit soliden und nekrotischen Anteilen und sechs Patienten ein posttherapeutisches Ödem im Weichteilgewebe.

Pathologie	<i>n</i>
solider Weichteiltumor	12
nekrotischer Weichteiltumor	4
Weichteilödem	6

Tabelle 4: Übersicht der Weichteilpathologien

Als Goldstandard galt bei allen Sarkomen die histologische Diagnose nach Biopsie oder Resektion. Alle Weichteilödeme wurden durch Kontrollen in der MRT (Abnahme der Ödeme im Verlauf) gesichert. Die Messung der Pathologien erfolgte mit T1-gewichteter und STIR- Sequenz und den diffusionsgewichteten mRARE- (in Readout-Richtung) und EPI-Sequenzen (in den drei Raumrichtungen) nach dem Protokollschema aus Tabelle 2.

2.5 ADC-Wert-Quantifizierung spinaler Strukturen und deren Pathologien

Gesunde Wirbelkörper

Die diffusionsgewichteten Messungen zur Erhebung der ADC-Werte von gesunden Wirbelkörpern erfolgte an 31 Probanden mit der T₁-gewichteten SE-Sequenz, der STIR-Sequenz und der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz laut Sequenzprotokoll in Tabelle 3. Nach der Bestimmung der ADC-Werte in drei Raumrichtungen (ADC_R, ADC_P, ADC_S) wurden die gemittelten ADC-Werte ermittelt.

Anisotropie in gesunden Wirbelkörpern

Zur Überprüfung der Anisotropieeffekte in gesunden Wirbelkörpern wurden 20 der diffusionsgewichteten Messungen an Probanden gesondert betrachtet. Die Phasenkodierichtung wurde in A>>P-Richtung definiert. Die Diffusionsgradienten

verliefen in den drei Raumrichtungen Readout, Phase und Slice wie in Abbildung 9 dargestellt.

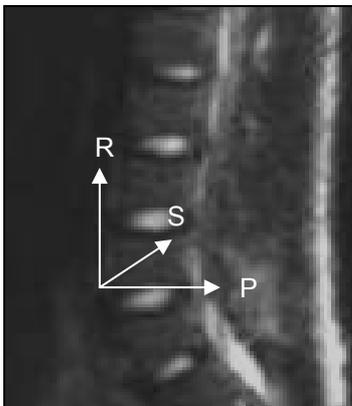


Abbildung 9: Schema der drei Raumrichtungen der eingestrahlten Diffusionsgradienten im sagittalen Schnitt eines Wirbelkörpers, Phasenkodierrichtung A>>P

Das heißt, dass die Raumrichtung Readout kranio-kaudal, die Phase-Richtung per definitionem anterior-posterior und die Slice-Richtung links-rechts verlief. Eine Inhomogenität der Wirbelkörpertrabekelstruktur in diesen drei Ebenen könnte eine Anisotropie bewirken. Deshalb wurden die ADC-Werte ADC_R , ADC_P und ADC_S auf signifikante Unterschiede geprüft.

Wirbelkörperpathologien und deren Vergleich mit gesunden Wirbelkörpern

44 Patienten mit Wirbelkörperpathologien wurden im Rahmen dieser Studie mit einer T_1 -gewichteten SE-Sequenz, einer STIR-Sequenz und der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz nach Sequenzprotokoll in Tabelle 3 (S. 21) prospektiv untersucht. Das Studienkollektiv zur Bestimmung der ADC-Werte umfasste folgende Pathologien:

Pathologie	<i>n</i>
erosive Osteochondrose	8
Spondylodiszitis	7
osteoporotische Wirbelkörperfraktur	6
osteolytische Metastase	19
osteoplastische Metastase	4

Tabelle 5: Übersicht der Wirbelkörperpathologien

Eine erosive Osteochondrose lag bei acht Patienten vor. Die Diagnose wurde bei sieben Patienten klinisch-laborchemisch bzw. radiologisch und bei einem Patienten durch Biopsie gesichert. Sieben Patienten hatten eine Spondylodiszitis.

Die Sicherung der Diagnose erfolgte bei allen durch CT-gesteuerte Punktion mit histologischer Aufarbeitung. Sechs Patienten hatten eine frische osteoporotische Wirbelkörperfraktur. Als Goldstandard für osteoporotische Frakturen galten das CT mit Ausschluss einer Osteodestruktion, die Osteodensitometrie sowie der klinische Verlauf. Es wurden 23 Patienten mit Wirbelkörper-Metastasen untersucht. Ein tumoröser Befall der Wirbelsäule konnte entweder mit einer Knochenstanze und histologischer Aufarbeitung des Gewebes ($n = 9$) oder anhand des CT-Bildes ($n = 15$) mit Nachweis einer ossären Destruktion belegt werden. Die Metastasen wurden aufgrund ihres Primärtumors und ihres Erscheinungsbildes im MRT und/oder CT in osteolytische ($n = 19$) und osteoplastische ($n = 4$) Metastasen unterteilt. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche bereits eine Tumorthherapie erhielten, z.B. Chemotherapie oder Radiatio. Diese Therapien können zu einer Alteration der Diffusionseigenschaften führen.

Besonders für die praktische klinische Anwendung ist eine einfache und sichere Unterscheidung von gesunden und krankhaft veränderten Wirbelkörpern wichtig. Um hierzu den Gebrauch von diffusionsgewichteter MRT zu testen wurden die an Probanden ermittelten ADC-Werte für gesunde Wirbelkörper den ADC-Werten der pathologischen Wirbelkörper von Patienten gegenübergestellt. Im Rahmen dieser Studie fasste man dabei die verschiedenen Wirbelkörperpathologien zu einer Gruppe zusammen.

Intraindividuelle Reproduzierbarkeit der dw-mRARE-Sequenz in Wirbelkörperpathologien

Wie schon erläutert, ist die Reproduzierbarkeit der diffusionsgewichteten MRT-Messungen ein entscheidendes Kriterium für deren klinischen Einsatz. Die Auswahl der ROI für die Errechnung des entsprechenden ADC-Wertes ist dem Untersucher überlassen. Demgemäß kann sie in unterschiedliche Schichten und Bereiche innerhalb der einzelnen Pathologien gelegt werden. Die ROIs sind somit subjektiv und veränderlich positionierbar. Als Teil dieser Studie soll die Reproduzierbarkeit von ADC-Werten innerhalb einer Läsion beurteilt werden. Dazu wurden bei zwölf Patienten (je drei Patienten mit erosiver Osteochondrose, Spondylodiszitis, osteoporotischer Fraktur und osteolytischer Metastase) zwei

ROIs in willkürlich benachbarte Schichten einer Läsion gelegt. Die ADC-Werte wurden auf signifikante Unterschiede bzw. Korrelation geprüft.

Gesunde Bandscheiben

Gesunde Bandscheiben weisen einen hohen Flüssigkeitsgehalt auf, welcher im Zuge von degenerativen Veränderungen abnimmt. Da die diffusionsgewichtete MRT von dem Flüssigkeitsgehalt und der Beweglichkeit der Wasserstoffprotonen im Gewebe abhängt, erscheint sie für eine einfache Beurteilung des Zustandes der Bandscheiben geeignet. Die Quantifizierung von ADC-Werten für gesunde Bandscheiben fand an 31 Probanden mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz laut Sequenzprotokoll in Tabelle 3 statt. Als gesund galten Bandscheiben, die ein hohes Signal in der STIR-Sequenz aufwiesen. Diese Daten aus den Probandenmessungen stellten die Grundlage für die ADC-Werte gesunder Bandscheiben dar, welche mit pathologischen Werten dieser Strukturen verglichen werden konnten. Degenerierte Bandscheiben (mit niedrigem Signal in der STIR-Sequenz) des Probandenkollektivs wurden in die Patientengruppe der degenerierten Bandscheiben aufgenommen.

Reproduzierbarkeit der dw-mRARE-Sequenz an gesunden Bandscheiben

Ebenso wie am Phantom muss die diffusionsgewichtete MRT auch in vivo eine zuverlässige, serienmäßige Wiederholung der Messungen gewährleisten. Zu diesem Zweck überprüfte ein weiterer Teil der diffusionsgewichteten MRT-Messungen an Probanden die Reproduzierbarkeit der ADC-Werte. Hierzu wurden dw-mRARE-Messungen nach Sequenzprotokoll wie in Tabelle 3 (S. 21) an zwölf Probanden zweimal wiederholt durchgeführt. Die diffusionsgewichteten Messungen erfolgten in einem zeitlichen Abstand von mindestens 15 und maximal 30 Minuten. Während der Pause verließen die Probanden das MRT um eventuellen relevanten, von der Körperposition abhängigen, Flüssigkeitsverlagerungen innerhalb der Bandscheiben vorzubeugen. Die Probanden wurden dann neu positioniert. Anhand von individuellen anatomischen Strukturen wurde in der zweiten Messung eine identische Schichtposition gewählt. So konnten übereinstimmende ROIs verglichen werden.

Bandscheibenpathologien

In dieser Arbeit wurden degenerierte Bandscheiben bei zwölf Untersuchten (acht Patienten und vier Probanden, mittleres Alter = 46 Jahre) festgestellt. Die Diagnose wurde anhand des erniedrigten Signals in der STIR-Sequenz gestellt, welches zuverlässig für einen erniedrigten Flüssigkeitsgehalt steht. Die ROI wurde mittig in ein möglichst großes und homogenes Areal der veränderten Bandscheibe gelegt und so konnte der ADC für degenerierte Bandscheiben ermittelt werden.

Quantitativer Vergleich von gesunden Bandscheiben und deren Pathologien

In der Medizin ist die objektive Differenzierung von gesund und krank bedeutend. Mit der erfolgten ADC-Wert-Quantifizierung von gesunden und degenerierten Bandscheiben konnten diese gegenübergestellt und auf signifikante Unterschiede geprüft werden.

3 Statistik

Als Statistikprogramm wurde SPSS für Windows (Release 12.0) verwendet. Anhand der erhobenen Einzeldaten wurde für jeden quantitativen Parameter eine deskriptive Statistik erstellt (arithmetischer Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung). Da eine Normalverteilung der Daten nicht anzunehmen war (Schiefe $\neq 1$, Kurtosis $\neq 1$, Median/Mittelwert $\neq 0,9 - 1,1$), kamen nichtparametrische Tests zum Einsatz. Die Auswertung zweier unabhängiger Stichproben erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test: Prüfung auf Signifikanz bei Unterschieden zwischen verschiedenen Weichteilpathologien (solides Tumorgewebe, nekrotisches Tumorgewebe, Weichteilödem), zwischen gesundem Knochenmark im Wirbelkörper und Wirbelkörperpathologien und zwischen gesunden und degenerativ veränderten Bandscheiben bei Probanden- und Patientenmessungen. Die Auswertung zweier verbundener Stichproben geschah mit dem Wilcoxon-Test: Reproduzierbarkeits-Studien an Bandscheiben von Probandenmessungen und intraindividuelle Reproduzierbarkeits-Studien an Wk-Läsionen von Patientenmessungen. Hier wurde auch die Korrelation nach Pearson geprüft. Sie ist auf dem Niveau von $\alpha \leq 0,01$ (2-seitig) signifikant. Die Analyse von mehr als zwei verbundenen Stichproben erfolgte mit dem Friedmann-Test: Prüfung der Anisotropie im Wirbelkörper. Ein Ergebnis galt als signifikant zum Niveau α , wenn die zu den Daten berechnete Fehlerwahrscheinlichkeit $p \leq \alpha$ war. Die gebräuchliche Einteilung des Signifikanzniveaus (asymptotische 2-seitige Signifikanz) war folgende:

α	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,01$	$\leq 0,001$
	nicht signifikant	signifikant	sehr signifikant	hoch signifikant

Die prozentuale relative Abweichung d wurde für die Reproduzierbarkeitsmessungen und Sequenzvergleiche am Phantom aufgestellt. Hier konnten aufgrund kleiner Fallzahlen keine statistischen Tests angewandt werden. Der Wert der relativen Abweichung d von aufeinander folgenden Messungen wurde mit dem Quotienten aus der Standardabweichung SD sowie dem Mittelwert der zu vergleichenden Werte gebildet.

$$d = \frac{s(ADC_1, ADC_2, ADC_3, \dots)}{ADC_{1,2,3, \dots}}$$

Formel 6: Berechnung der Abweichung d

Der Koeffizient d nimmt immer einen Wert zwischen 0 (d.h. beide Messungen stimmen überein) und 1 (d.h. beide Messungen sind unendlich verschieden) an. Der Wert d kann also die prozentuale Abweichung der unterschiedlichen Messungen (M) untereinander angeben. Bei $d < 10\%$ wurde definitionsgemäß eine akzeptable Reproduzierbarkeit angenommen. In dieser Arbeit wurde die prozentuale Abweichung mithilfe des Kalkulationsprogramms Excel berechnet:

$$d = (1 - (\text{STABW}(M1:M4) / \text{MITTELWERT}(M1:M4))) * 100$$

Formel 7: Berechnung der Abweichung d in Excel

4 Ergebnisse

4.1 Entwicklung der diffusionsgewichteten MRT

Die Durchführung von Messungen mit den diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenzen gestaltete sich problemlos. Die ADC-Wert-Quantifizierung erfolgte aus den Daten der manuell eingezeichneten ROIs, welche die Signalintensitäten abhängig vom b-Wert beinhalteten. Anisotropieeffekte, die durch die drei Raumrichtungen entstehen konnten, wurden berücksichtigt. Die rechnergestützt erstellten farbcodierten ADC-Maps drückten die diffusionsbedingten Gewebsunterschiede optisch klar aus.

4.2 Diffusionsgewichtete Messungen am Phantom

Bei der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz kam es bei den Messungen am Phantom zu keinen optisch erkennbaren geometrischen Verzerrungen. Die vier Proben ließen sich gut voneinander abgrenzen. Dies erleichterte die Definition einer möglichst großen und homogenen ROI. Die Bilder erschienen dw-mRARE-typisch verschwommen. Vor allem in der ADC-Map waren Ghosting-Artefakte zu sehen.

Bei der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz kam es zu deutlichen geometrischen Verzerrungen in allen Bildern. Hier schien es, als ob sich beispielsweise die Wasser- und die DMSO-Probe überschneiden. Die Aceton-Probe war an den linken Bildrand verschoben. Auch in der dw-EPI-Sequenz waren Ghosting-Artefakten zu beobachten.

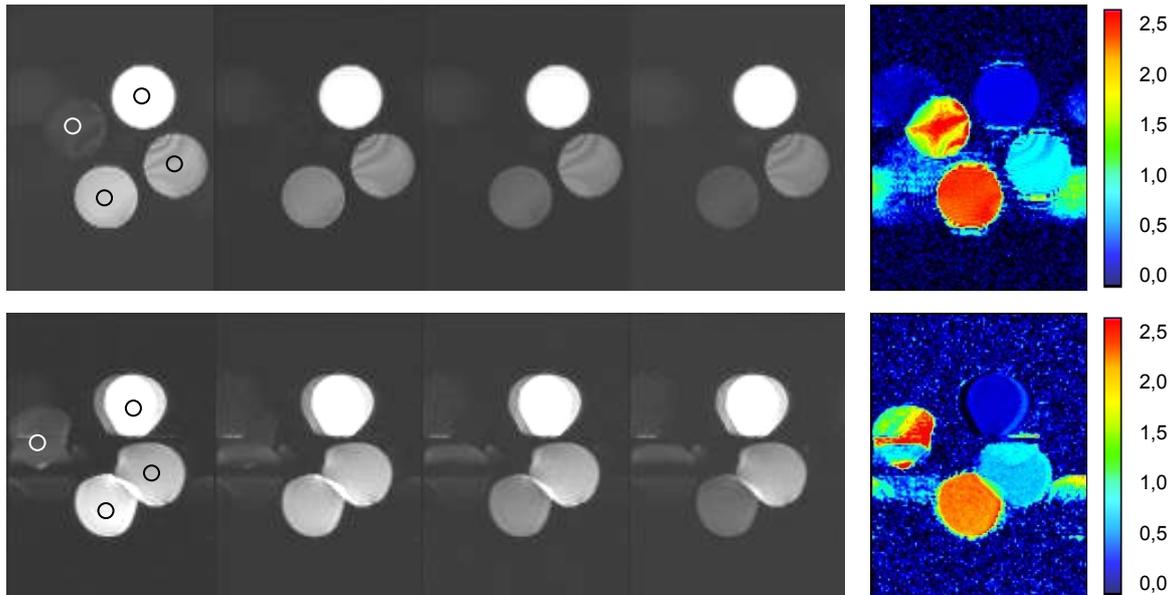


Abbildung 10: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen am Phantom. Oben: dw-mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Unten: dw-EPI-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Rechte Spalte: jeweilige ADC-Map mit einer ADC-Skala von 0 - 2,5 x 10⁻³ mm²/s. ROI-Beispiele ■ und ○ in Bild der dw-mRARE-Sequenz mit b-Wert 50 s/mm², ADC_{Wasser} = 2,294 x 10⁻³ mm²/s, ADC_{Aceton} = 3,433 x 10⁻³ mm²/s, ADC_{PEG} = 0,370 x 10⁻³ mm²/s, ADC_{DMSO} = 0,697 x 10⁻³ mm²/s. ROI-Beispiele ■ und ○ in Bild der dw-EPI-Sequenz mit b-Wert 50 s/mm², ADC_{Wasser} = 2,229 x 10⁻³ mm²/s, ADC_{Aceton} = 3,591 x 10⁻³ mm²/s, ADC_{PEG} = 0,364 x 10⁻³ mm²/s, ADC_{DMSO} = 0,733 x 10⁻³ mm²/s.

Vergleich der diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenz

Über den Signalabfall in den Bildern bei steigendem b-Wert, d.h. hier von links nach rechts, errechnet sich der ADC. Die Mittelwerte der ADCs der diffusionsgewichteten mRARE- und EPI- Sequenz über drei Raumrichtungen, deren Standardabweichung *SD* sowie die relative Abweichung *d* der Werte zwischen den beiden Sequenzen sind im Folgenden tabellarisch aufgeführt.

Probe	ADC _{mRARE}	SD _{mRARE}	ADC _{EPI}	SD _{EPI}	<i>d</i>
H ₂ O	2,294	0,052	2,229	0,012	2,03%
Aceton	3,433	0,382	3,591	0,034	3,18%
PEG	0,370	0,007	0,364	0,010	1,04%
DMSO	0,697	0,025	0,733	0,006	3,58%

Tabelle 6: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen (*n* = 4) mit der mRARE- und EPI- Sequenz am Phantom (ADC x 10⁻³ mm²/s)

Aceton wies mit ADC-Werten von $3,433 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der dw-mRARE-Sequenz und $3,591 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der dw-EPI-Sequenz die größte Diffusion von Wasserstoffprotonen auf. Die relative Abweichung d der ADC-Werte zwischen den beiden Diffusionssequenzen in Aceton betrug 3,18%. In der Wasserprobe ergaben sich ADC-Werte von $2,294 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei der dw-mRARE-Sequenz und $2,229 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei der dw-EPI-Sequenz, dazu eine relative Abweichung von 2,03%. Verhältnismäßig geringe ADC-Werte hatten die DMSO- und die PEG-Proben mit ADC-Werten von $0,697 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bzw. $0,370 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei der dw-mRARE-Sequenz und $0,733 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bzw. $0,364 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei der dw-EPI-Sequenz. Auch hier ergaben sich mit 3,58% für die DMSO-Probe und 1,04% für die PEG-Probe geringe relative Abweichungen zwischen der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz und der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz.

Reproduzierbarkeit der beiden diffusionsgewichteten Sequenzen

Für Wasser lag die relative Abweichung der ADC-Werte aus vier wiederholten Messungen bei 2,28% bei der dw-mRARE-Sequenz und bei 0,54% bei der dw-EPI-Sequenz. Die ADC-Werte von Aceton wiesen eine Abweichung von 11,13% bei den Messungen mit der dw-mRARE-Sequenz und eine Abweichung von 0,96% bei den Messungen mit der dw-EPI-Sequenz auf. Bei den jeweils vier Messungen der PEG-Proben lag die relative Abweichung bei 1,83% bei der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz und bei 2,65% bei der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz. Die ADC-Werte der DMSO-Proben ergaben Abweichungen von 3,60% (dw-mRARE-Sequenz) und 0,80% (dw-EPI-Sequenz).

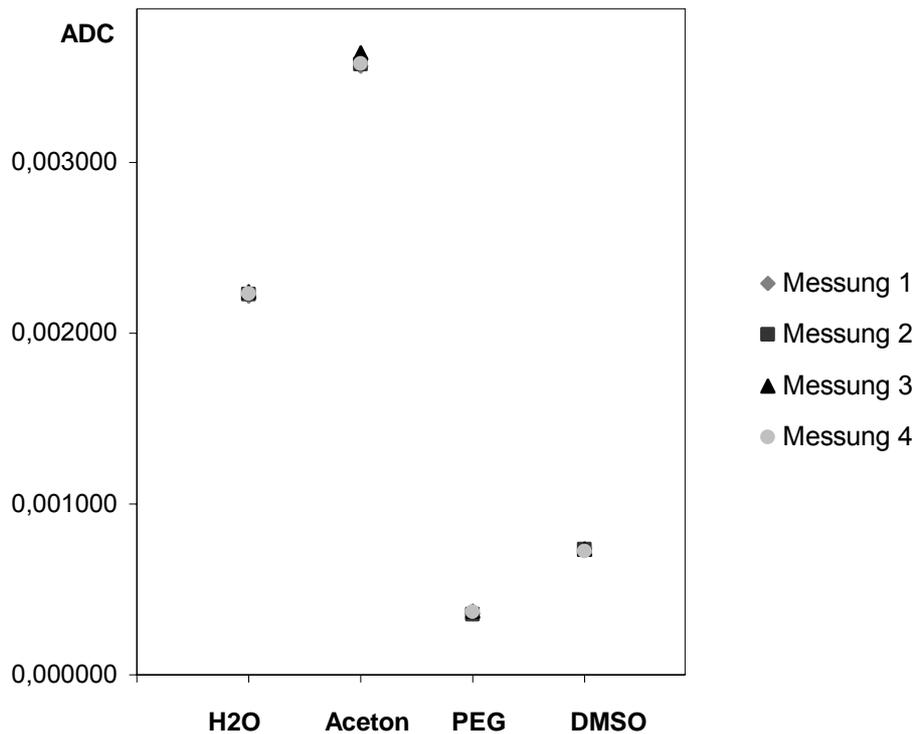


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Reproduzierbarkeit mit diffusionsgewichteten Messungen mit der mRARE-Sequenz am Phantom

Auch graphisch wurde die enge Korrelation der wiederholten Messungen mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz deutlich. Die Datenpunkte der ADC-Werte lagen sehr eng beisammen. Nur bei den Messungen der Aceton-Probe war bei einer Abweichung von 11,13% eine Divergenz der Messung 3 (▲) nach oben zu sehen.

4.3 Bildqualität diffusionsgewichteter Messungen muskuloskelettaler Strukturen und deren Pathologien an Probanden und Patienten

Gesunder Muskel / Weichteilpathologien

Gesundes Muskelgewebe hatte in den diffusionsgewichteten Bildern der mRARE-Sequenz eine sehr geringe Signalintensität. Das ungünstige Signal-zu-Rausch-Verhältnis beeinträchtigte die Bildqualität.

Muskuläre Pathologien der Extremitäten wiesen in Bildern mit niedrigem b-Wert (hier 50 s/mm^2) ein höheres Signal gegenüber dem umliegenden Gewebe auf und konnten so lokalisiert werden.

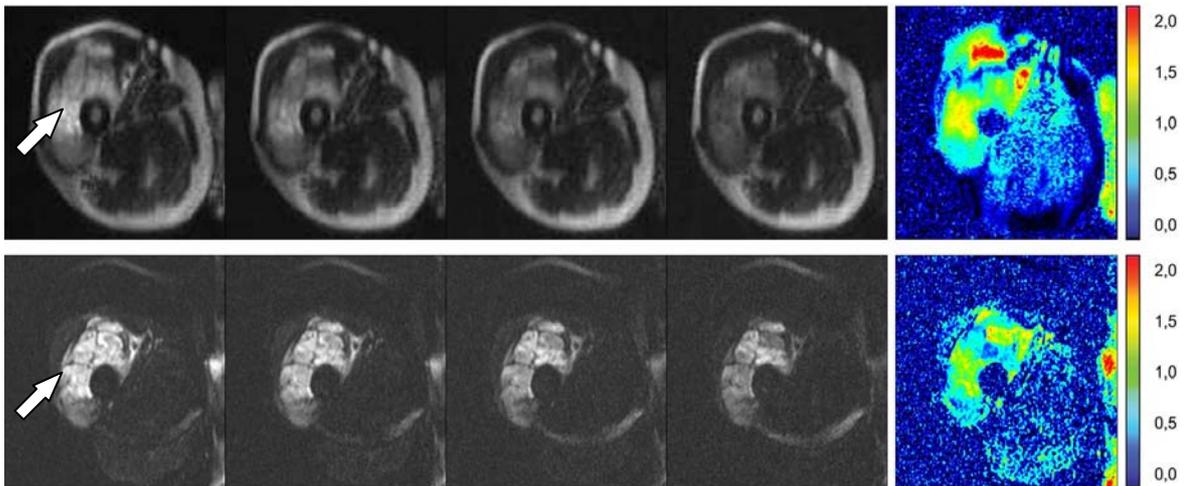


Abbildung 12: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen der Extremitäten an Patienten. Oben: dw-mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm^2 in Readout-Richtung. Unten: dw-EPI-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm^2 in Readout-Richtung. Rechte Spalte: jeweilige ADC-Map mit einer ADC-Skala von $0 - 2,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dargestellt ist ein undifferenziertes pleomorphes high-grade Sarkom des rechten Oberschenkels (Pfeil). Der solide Tumor lässt eine erhöhte Diffusion gegenüber dem normalen Muskelgewebe erkennen, welche eine Signalabnahme in den Bildern bei steigendem b-Wert zeigt.

Durch Signalverlust der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz erschienen die Bilder verschwommen. Die diffusionsgewichtete EPI-Sequenz erzeugte MR-Bilder mit ausreichender Qualität. Durch das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis war die anatomische Abgrenzung nicht optimal. Die gesunden Gewebestrukturen hoben sich nur wenig von dem Rauschsignal ab. Die unvollständige Fettunterdrückung in den EPI-Bildern und Signale aus dem subkutanen Fettgewebe beeinträchtigten die genaue Beurteilung. Das pathologische Gewebe aber hatte ein hohes Signal, so dass es leicht zu lokalisieren war.

Gesunde Wirbelsäulenstrukturen / Wirbelsäulenpathologien

Wirbelsäulenaufnahmen mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz hatten alle eine ausreichend gute Bildqualität. Die anatomische Orientierung erfolgte problemlos. Die gesunden flüssigkeitsreichen und somit signalintensiven

Bandscheiben waren gut von den gesunden signalärmeren Wirbelkörpern abgrenzbar. Wirbelkörperpathologien hatten ein höheres Signal mit größerem Signalverlust im Verlauf der diffusionsgewichteten Messungen mit steigendem b-Wert. Degenerierte Bandscheiben wiesen ein deutlich niedrigeres Signal auf. Das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis ließ die Bilder verschwommen erscheinen.

Die Diffusionsbildgebung mit der EPI-Sequenz an der Wirbelsäule führte zu deutlichen Suszeptibilitätsartefakten. Sie verzerrten das Bild derart, dass die anatomischen Lagebeziehungen der Wirbelsäule nicht klar waren. Die Erhebung von eindeutig den entsprechenden Geweben zugeordneten „Region of Interests“ war nicht möglich und die Bilder konnten nicht angemessen beurteilt werden. Die diffusionsgewichtete EPI-Sequenz wurde aus diesem Grunde bei Messungen der Wirbelsäule nicht angewandt.

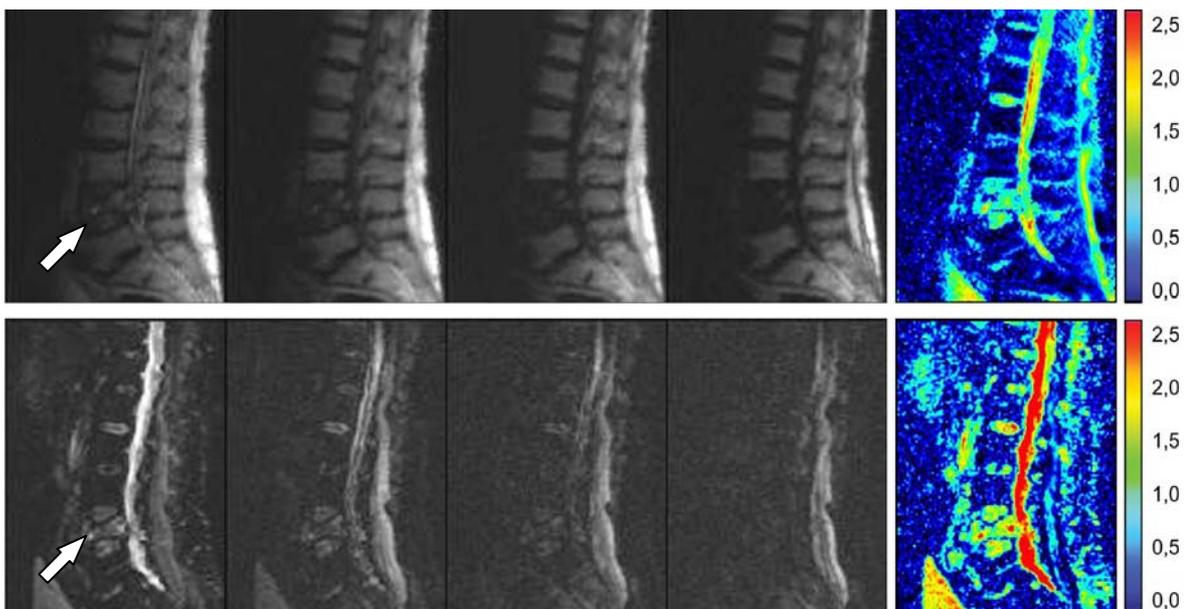


Abbildung 13: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen an der Wirbelsäule an Patienten. Oben: dw-mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Unten: dw-EPI-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Rechte Spalte: jeweilige ADC-Map mit einer ADC-Skala von 0 – 2,5 x 10⁻³ mm²/s. Der Patient leidet unter einer osteoporotischen Fraktur im vierten Lendenwirbelkörper (Pfeil). Es ist eine deutlich erhöhte Diffusion im frakturierten Wirbelkörper zu finden, welche sich in den vier Bildern durch eine Signalabnahme bei steigendem b-Wert veranschaulicht.

4.4 ADC-Wert-Quantifizierung muskulärer Strukturen und deren Pathologien

Gesunder Muskel

Gesundes Muskelgewebe der Probanden wies sowohl mit der dw-mRARE- sowie mit der dw-EPI-Sequenz ein sehr geringes Signal auf. Bei beiden Sequenzen war aufgrund des ungünstigen Signal-zu-Rausch-Verhältnisses keine ADC-Wert-Berechnung möglich. In den ADC-Maps zeichneten sich keine Farbunterschiede entsprechend den Geweben ab, sie waren aussageelos.

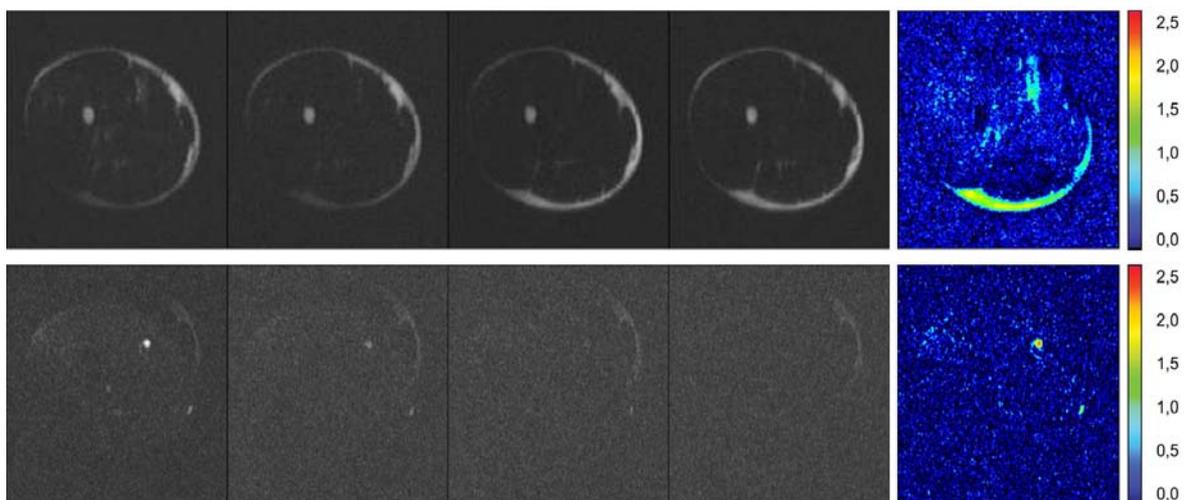


Abbildung 14: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen der Extremitäten an Probanden. Oben: dw-mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Unten: dw-EPI-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Rechte Spalte: jeweilige ADC-Map mit einer ADC-Skala von 0 – 2,5 x 10⁻³ mm²/s. Das gesunde Muskelgewebe des rechten Oberschenkels weist eine sehr geringe Signalgebung auf. Auch ist kein Signalabfall mit Zunahme des b-Wertes durch die unerhebliche freie Flüssigkeitsbewegung entlang des Diffusionsgradienten zu erkennen.

Weichteilpathologien

Die ADC-Werte und die ADC-Maps konnten für Weichteilpathologien, welche sich durch höhere Diffusionseigenschaften von gesundem Muskelgewebe optisch abgrenzen, erstellt werden.

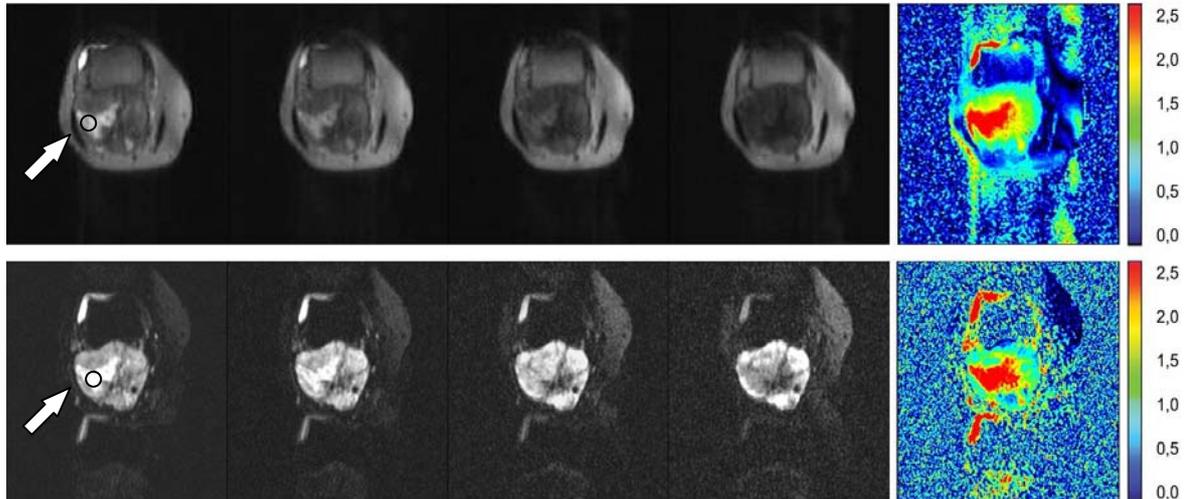


Abbildung 15: Bildbeispiele für diffusionsgewichtete Messungen der Extremitäten an Patienten. Oben: dw-mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Unten: dw-EPI-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Rechte Spalte: jeweilige ADC-Map mit einer ADC-Skala von 0 – 2,5 x 10⁻³ mm²/s. In diesem Beispiel für Weichteilpathologien handelt es sich um ein malignes pleomorphes, fibröses Histiozytom, das randständig in der rechten Kniekehle liegt (Pfeil). Das Tumorgewebe weist gegenüber dem gesunden Gewebe höhere Diffusionseigenschaften auf. Zentral finden sich nekrotische Tumoranteile mit hohen Diffusionseigenschaften, welche peripher von soliden Tumoranteilen mit mittleren Diffusionseigenschaften umgeben sind. ROI-Beispiel ○ für nekrotischen Tumor in Bild mit b-Wert 50 s/mm²: ADC_{mRARE} = 2,718 x 10⁻³ mm²/s, ADC_{EPI} = 2,717 x 10⁻³ mm²/s. Die unterschiedlichen ADC-Werte werden in den ADC-Maps farblich veranschaulicht.

Es ergaben sich folgende ADC-Werte für Messungen von Weichteilpathologien für mit der dw-mRARE-Sequenz in Readout-Richtung:

ROI	ADC	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
solider Tumor	1,276	0,817	2,060	0,458
nekrotischer Tumor	2,744	2,648	2,888	0,102
Weichteilödem	1,996	1,365	2,644	0,522

Tabelle 7: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz in Readout-Richtung an Patienten mit Weichteilpathologien (solider Tumor $n = 12$, nekrotischer Tumor $n = 4$, Weichteilödem $n = 6$) (ADC x 10⁻³ mm²/s)

Die geringste Diffusion zeigte bei der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz in Readout-Richtung das solide Tumorgewebe mit einem mittleren ADC von $1,276 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nekrotisches Tumorgewebe hatte mit $2,744 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ einen hohen ADC. Weichteilödeme wiesen einen ADC von $1,996 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf. In der dw-mRARE-Sequenz in Readout-Richtung ließ sich mittels Vergleich mit dem Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) zwischen soliden und nekrotischen Tumoranteilen feststellen. Anhand von ADC-Werten ließen sich Ödeme in Weichteilgewebe signifikant sowohl von solidem ($p = 0,019$) als auch von nekrotischem Tumorgewebe ($p = 0,011$) abgrenzen.

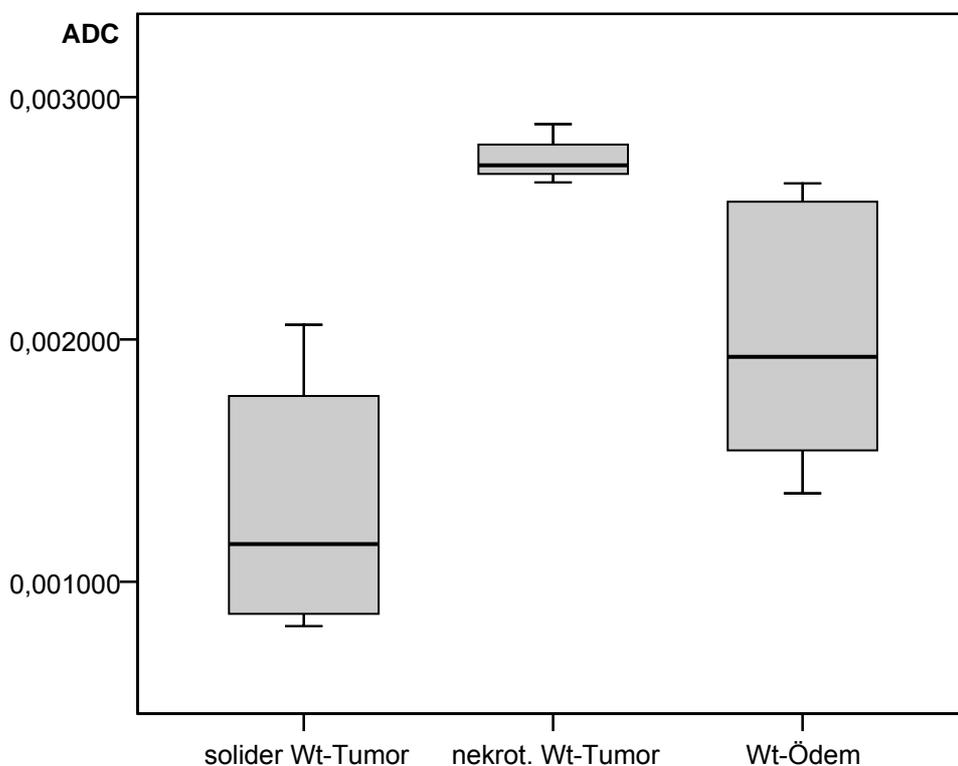


Abbildung 16: Boxplot für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz in Readout-Richtung an Patienten mit Weichteilpathologien

Im Boxplot der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz (Readout-Richtung) lässt sich die unterschiedliche Verteilung der ADC-Werte für Weichteilpathologien veranschaulichen. Solides Tumorgewebe wies in einem ADC-Wert-Bereich mit $0,817 - 2,060 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine relativ weite Abweichung vom Mittelwert auf. Die ADC-Werte für nekrotisches Tumorgewebe lagen dagegen in einem deutlich höheren Bereich und wiesen mit $2,648 - 2,888 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine geringe

Abweichung auf. Die ADC-Werte für Weichteilödeme lagen in einem weiten Bereich von $1,365 - 2,244 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und zeigten zum Teil eine Überlappung mit dem Bereich von solidem Tumorgewebe. Hier wurde die breite Streuung der ADC-Werte der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz in der Gruppe der Weichteilödeme mit einer Standardabweichung von $0,522 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ deutlich.

Die ADC-Werte der Weichteilpathologien für die dw-EPI-Sequenz setzten sich als arithmetisches Mittel der drei Raumrichtungen zusammen:

ROI	ADC	ADC_{min}	ADC_{max}	SD
solider Tumor	1,245	0,813	2,174	0,446
nekrotischer Tumor	2,655	2,241	2,955	0,299
Weichteilödem	2,038	1,419	2,692	0,504

Tabelle 8: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der EPI-Sequenz an Patienten mit Weichteilpathologien (solider Tumor $n = 12$, nekrotischer Tumor $n = 4$, Weichteilödem $n = 6$) (ADC $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Solides Tumorgewebe hatte bei der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz einen ADC von $1,245 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dem gegenüber wiesen nekrotische Tumoranteile und Weichteilödeme mit ADC-Werten von $2,655 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $2,038 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine höhere Diffusion von Wasserstoffprotonen auf. Die drei Weichteilpathologien wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Solides Tumorgewebe unterschied sich signifikant von nekrotischem Tumorgewebe ($p = 0,004$). In der dw-EPI-Sequenz zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen solidem Tumor und Weichteilödem mit $p = 0,009$ sowie zwischen nekrotischen Tumoren und Weichteilödem mit $p = 0,033$.

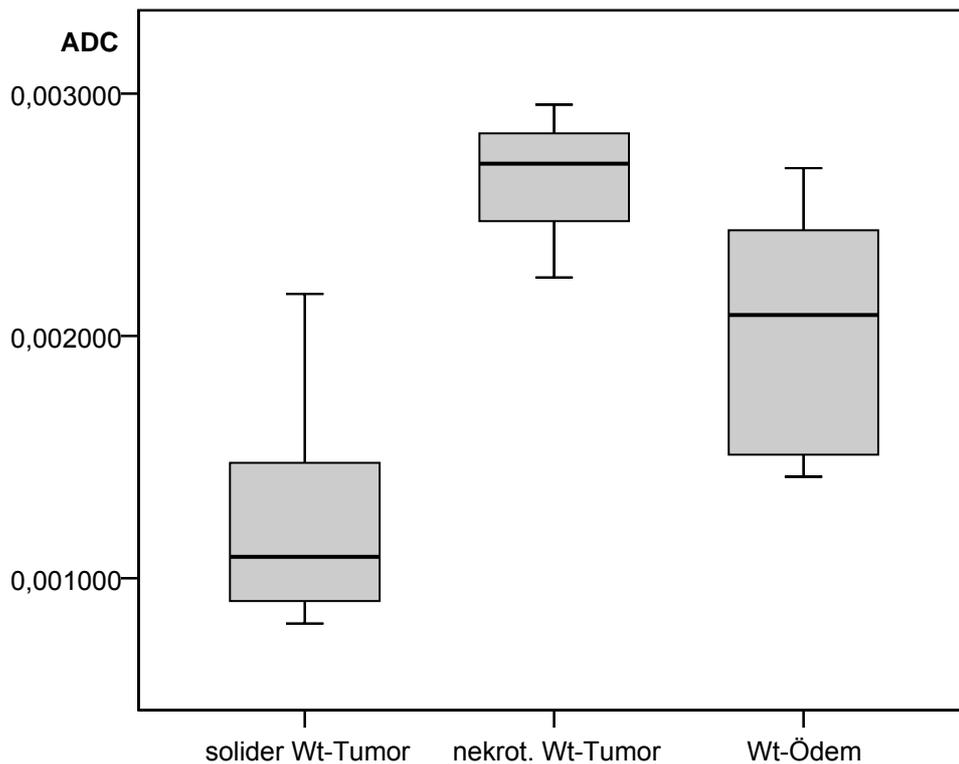


Abbildung 17: Boxplot für diffusionsgewichtete Messungen mit der EPI-Sequenz an Patienten mit Weichteilpathologien

Die graphische Darstellung der ADC-Wert-Verteilung für die diffusionsgewichtete EPI-Sequenz als Boxplot verdeutlichte die durchaus kleineren Werte von solidem Tumor mit einem Minimum von $0,813 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, jedoch auch die Streuung in höhere ADC-Wert-Bereiche bis $2,174 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die Verteilung der ADC-Werte von nekrotischem Tumorgewebe fand in einem höheren Bereich zwischen Werten von $2,241 - 2,955 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ statt. Der ADC-Wert-Bereich für Weichteilödeme lag für die dw-EPI-Sequenz in einem weiten Feld zwischen $1,419$ und $2,692 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Er überlappte somit die Datenbereiche von soliden Tumoren im oberen Randbereich und von nekrotischen Tumoren im unteren Bereich bis über den Mittelwert.

4.5 ADC-Wert-Quantifizierung spinaler Strukturen und deren Pathologien

Gesunde Wirbelkörper

Aufgrund der guten Bildqualität fiel die ADC-Wert-Messung für gesunde Wirbelkörper mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz leicht.

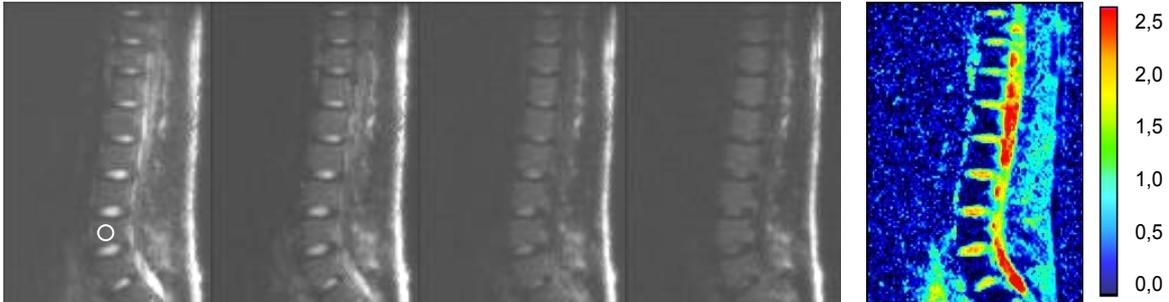


Abbildung 18: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen des Wirbelkörpers an Probanden mit der dw-mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Rechts: ADC-Map mit einer ADC-Skala von 0 - 2,5 x 10⁻³ mm²/s. In diesem Bildbeispiel handelt es sich um eine gesunde Wirbelsäule mit gleichmäßiger Signalgebung innerhalb der Wirbelkörper. ROI-Beispiel in Bild mit b-Wert 50 s/mm² in LWK 3, ADC = 0,227 x 10⁻³ mm²/s.

Aus den Daten der Wirbelsäulen-Untersuchungen in drei Raumrichtungen an Probanden wurde folgender gemittelter ADC für gesunde Wirbelkörper berechnet:

ROI	ADC	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
Wirbelkörper	0,226	0,107	0,468	0,097

Tabelle 9: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden, ADC-Werte von gesunden Wirbelkörpern ($n = 27$) (ADC x 10⁻³ mm²/s)

Anisotropie in gesunden Wirbelkörpern

Die deskriptive Statistik zeigte folgende Werte für die drei Raumrichtungen in 20 Wirbelkörpern:

Raumrichtung	ADC _{ED}	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
Readout	0,223	0,075	0,493	0,108
Phase	0,218	0,042	0,474	0,095
Slice	0,227	0,120	0,449	0,095

Tabelle 10: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden ($n = 20$), Anisotropie im Wirbelkörper ($\text{ADC} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

War die Ausleserichtung des Diffusionsgradienten in Readout-Richtung kodiert, ergab sich ein ADC von $0,223 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Wurde der Diffusionsgradient in Phasen-Richtung angewandt, hatte der ADC einen Wert von $0,218 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und in Slice-Richtung einen Wert von $0,227 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Mit $p = 0,247$ (Friedmann-Test) ergab sich kein signifikanter Unterschied der Diffusionseigenschaften in den drei Raumrichtungen.

Wirbelkörperpathologien und deren Vergleich mit gesunden Wirbelkörpern

Die pathologischen Befunde zeichneten sich durch eine hohe Diffusionseigenschaft aus, mit von den b-Werten abhängigem starkem Signalabfall.



Abbildung 19: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen der Wirbelsäule an Patienten mit der mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm^2 in Readout-Richtung. Rechtes Bild: ADC-Map mit einer ADC-Skala von 0 – $2,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In diesem Beispiel handelt es sich um eine die Diagnose einer Spondylodiszitis bei Brustwirbelkörper 11 und 12 (Pfeil). ROI-Beispiel \circ in BWK 11 in Bild mit b-Wert 50 s/mm^2 , $\text{ADC} = 1,599 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Farbliche Darstellung der ADC-Werte in der ADC-Map.

Für die verschiedenen Wirbelkörperpathologien ergaben sich mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz folgende ADC-Werte mit Minimum, Maximum und Standardabweichung:

Pathologie	ADC	ADC_{min}	ADC_{max}	SD
erosive Osteochondrose	1,234	0,641	1,709	0,349
Spondylodiszitis	1,503	1,128	1,939	0,262
osteoporotische Fraktur	1,368	1,043	1,784	0,284
osteolytische Metastase	1,067	0,713	1,593	0,251
osteoplastische Metastase	1,208	0,805	1,558	0,333

Tabelle 11: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Patienten mit Wirbelkörperpathologien (erosive Osteochondrose $n = 8$, Spondylodiszitis $n = 7$, osteoporotische Fraktur $n = 6$, osteolytische Metastase $n = 19$, osteoplastische Metastase $n = 4$) (ADC x 10^{-3} mm²/s)

Erkrankte Wirbelkörper mit der Diagnose einer Spondylodiszitis wiesen die größte Diffusionseigenschaft mit einem ADC von $1,503 \times 10^{-3}$ mm²/s auf. Die Diffusion in akut osteoporotisch frakturierten Wirbelkörpern war mit einem ADC von $1,368 \times 10^{-3}$ mm²/s größer als in Wirbelkörpern mit einer erosiven Osteochondrose Typ Modic I (Ödemstadium) ($1,234 \times 10^{-3}$ mm²/s). Die geringste Diffusion wiesen osteoplastische bzw. osteolytische Metastasen mit ADC-Werten von $1,208 \times 10^{-3}$ mm²/s bzw. $1,067 \times 10^{-3}$ mm²/s auf.

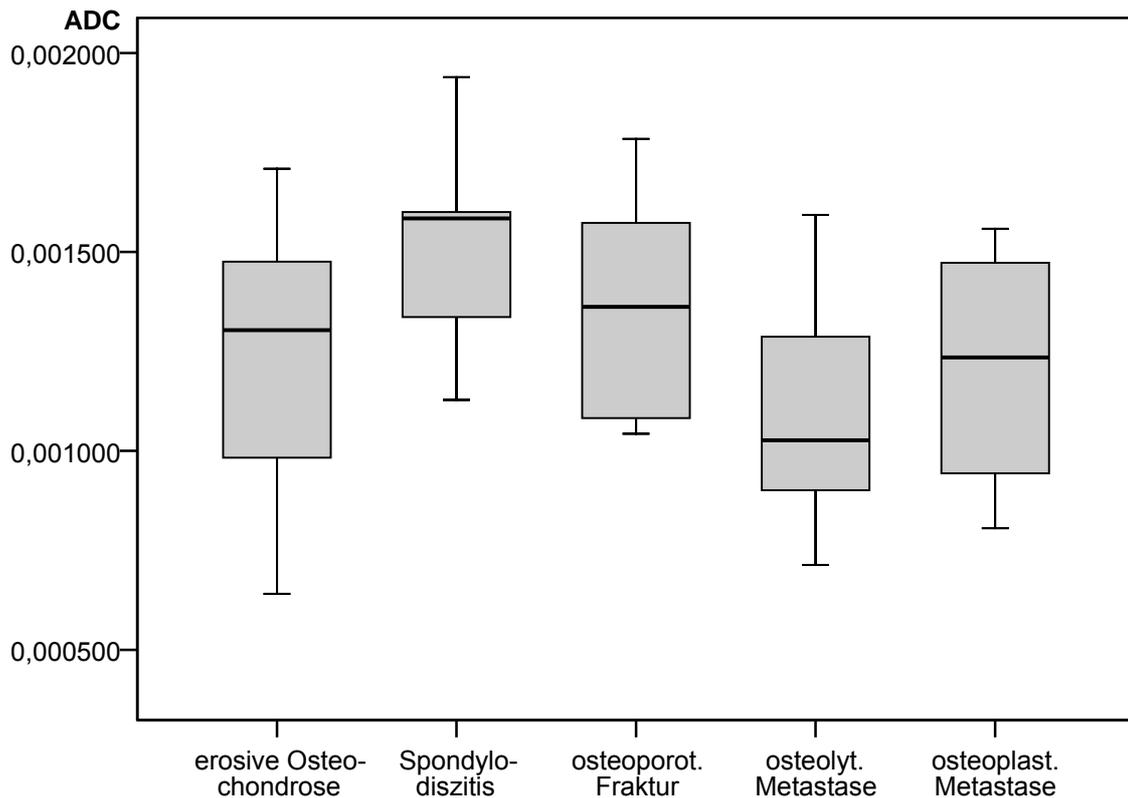


Abbildung 20: Boxplot für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Patienten mit Wirbelkörperpathologien

Der ADC von Patienten mit erosiver Osteochondrose wies eine hohe Streuung ($0,641 - 1,709 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) auf. Er schnitt die Interquartil-Bereiche der anderen Wirbelkörperpathologien und umfasste die ADC-Wert-Bereiche der osteolytischen Metastasen ($0,713 - 1,593 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und osteoplastischen Metastasen ($0,805 - 1,558 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Die ADC-Werte bei Spondylodiszitis erreichten die höchsten Werte mit einem Minimum von $1,128 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und einem Maximum von $1,939 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Etwas darunter, zwischen $1,043 - 1,784 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, lag der ADC-Wert-Bereich von Wirbelkörpern mit osteoporotischen Frakturen. Für alle Wirbelkörperpathologien gemeinsam ergab sich ein gemittelter ADC von $1,224 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\text{ADC}_{\min} = 0,641 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\text{ADC}_{\max} = 1,939 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\text{SD} = 0,316 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Der gemittelte ADC der Wirbelkörperpathologien war signifikant höher als derjenige der gesunden Wirbelkörper ($p \leq 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

Wirbelkörper	ADC	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
Wk - Pathologie	1,224	0,641	1,939	0,316
Wk - gesund	0,226	0,107	0,468	0,097

Tabelle 12: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden ($n = 27$) und Patienten ($n = 44$), Wirbelkörperpathologien versus gesunde Wirbelkörper (ADC x 10^{-3} mm²/s)

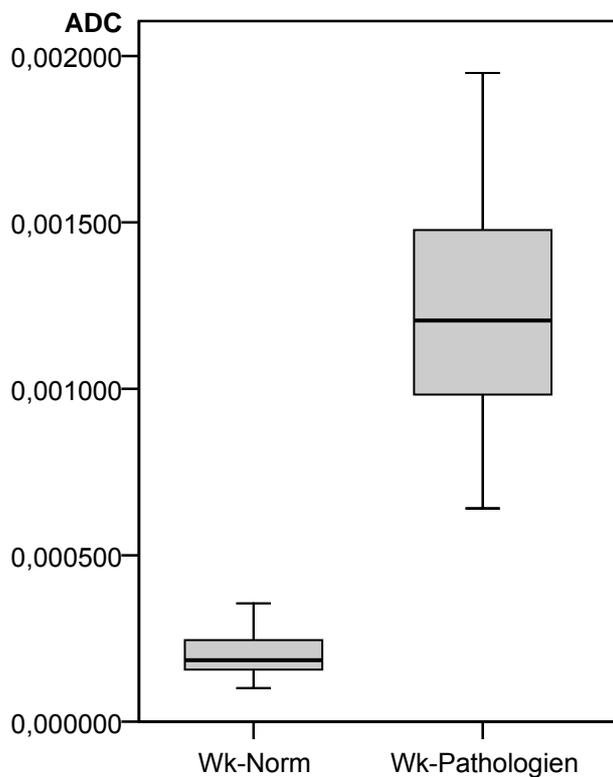


Abbildung 21: Boxplot für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden und Patienten, gesunde Wirbelkörper (WK-Norm) versus Wirbelkörper-Pathologien

Intraindividuelle Reproduzierbarkeit der dw-mRARE-Sequenz in Wirbelkörperpathologien

Die diffusionsgewichteten Messungen in der ersten Schichtposition ergaben einen gemittelten ADC von $1,173 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, welcher dem gemittelten ADC von $1,174 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ der zweiten Schichtposition gegenübergestellt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,937$; Wilcoxon-Test) ergab. Die Korrelation der Daten nach Pearson betrug 0,860 und war signifikant ($p < 0,01$).

ROI in Slice Position	ADC	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
SP 1	1,173	0,833	1,573	0,232
SP 2	1,174	0,791	1,492	0,250

Tabelle 13: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Patienten ($n = 12$), intraindividuelle Reproduzierbarkeit in Wirbelkörperpathologien (ADC x $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

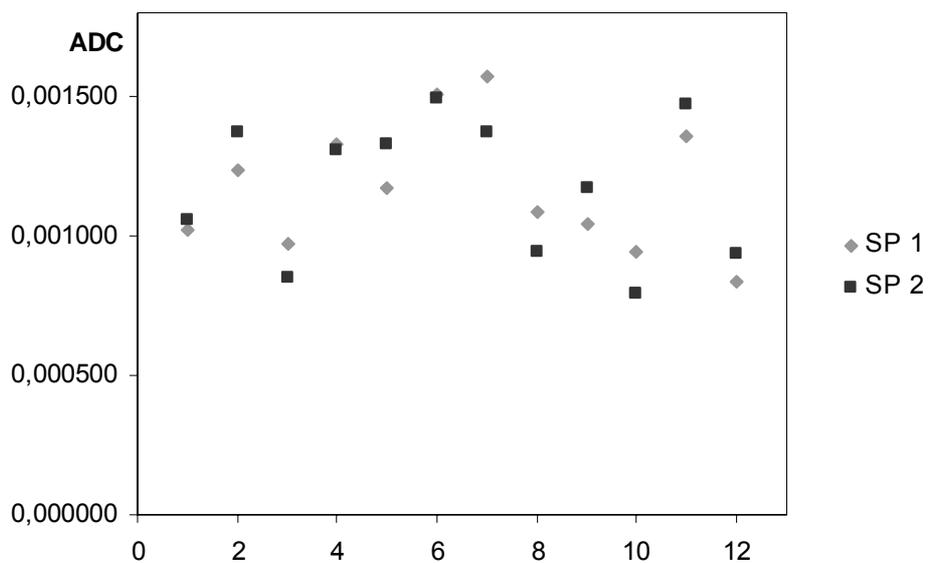


Abbildung 22: Graphische Darstellung der intraindividuellen Reproduzierbarkeit mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz an Patienten ($n = 12$) mit Wirbelkörperläsionen

Die Abbildung 22 zeigt zwölf Messpaare von Wirbelkörperpathologien mit einem nicht-signifikanten Unterschied der ADC-Werte zwischen den benachbarten Schichten (SP 1 \blacklozenge , SP 2 \blacksquare).

Gesunde Bandscheiben

Gesunde flüssigkeitsreiche Bandscheiben zeigten einen starken Signalabfall in den diffusionsgewichteten Bildern.

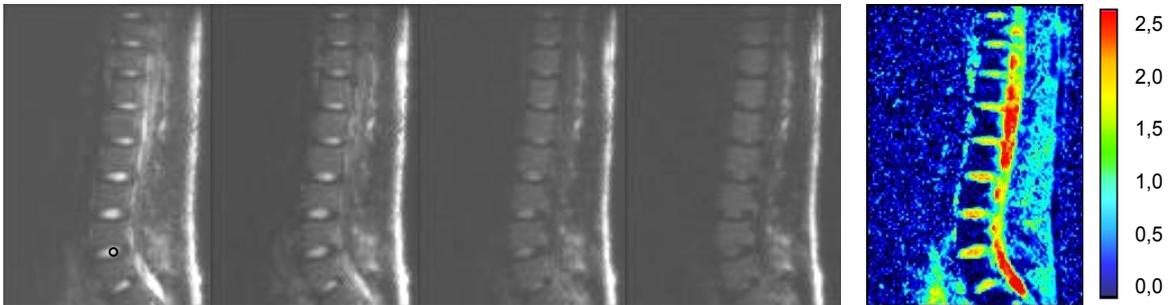


Abbildung 23: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen der Bandscheiben an Probanden mit der dw-mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm² in Readout-Richtung. Rechts: ADC-Map mit einer ADC-Skala von 0 - 2,5 x 10⁻³ mm²/s. In diesem Bildbeispiel handelt es sich um flüssigkeitsreiche gesunde Bandscheiben. ROI-Beispiel ◦ in Bild mit b-Wert 50 s/mm² in Bs L3/4, ADC = 2,022 x 10⁻³ mm²/s.

Gesunde Bandscheiben wiesen einen über die drei Raumrichtungen gemittelten ADC-Wert von 1,873 x 10⁻³ mm²/s auf.

ROI	ADC	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
Bandscheibe	1,873	1,467	2,274	0,216

Tabelle 14: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden, ADC-Werte von gesunden Bandscheiben (n = 23) (ADC x 10⁻³ mm²/s)

Reproduzierbarkeit der dw-mRARE-Sequenz an gesunden Bandscheiben

Mit den Daten aus zwei wiederholten Bandscheiben-Messungen bei Probanden wurde die Kurzzeit-Reproduzierbarkeit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz geprüft. Der gemittelte Wert der ersten Messreihe (◆) wurde dem der zweiten Messung (■) gegenübergestellt.

Messung	ADC	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
1	1,861	1,539	2,137	0,192
2	1,860	1,488	2,160	0,212

Tabelle 15: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden (n = 12), Kurzzeit-Reproduzierbarkeit an Bandscheiben (ADC x 10⁻³ mm²/s)

Bei dem statistischen Vergleich der Daten mithilfe des Wilcoxon-Tests konnte mit $p = 0,875$ kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Messreihen festgestellt werden. Die Korrelation nach Pearson betrug 0,902 und war mit $p < 0,01$ signifikant. Die diffusionsgewichtete mRARE-Sequenz war somit reproduzierbar.

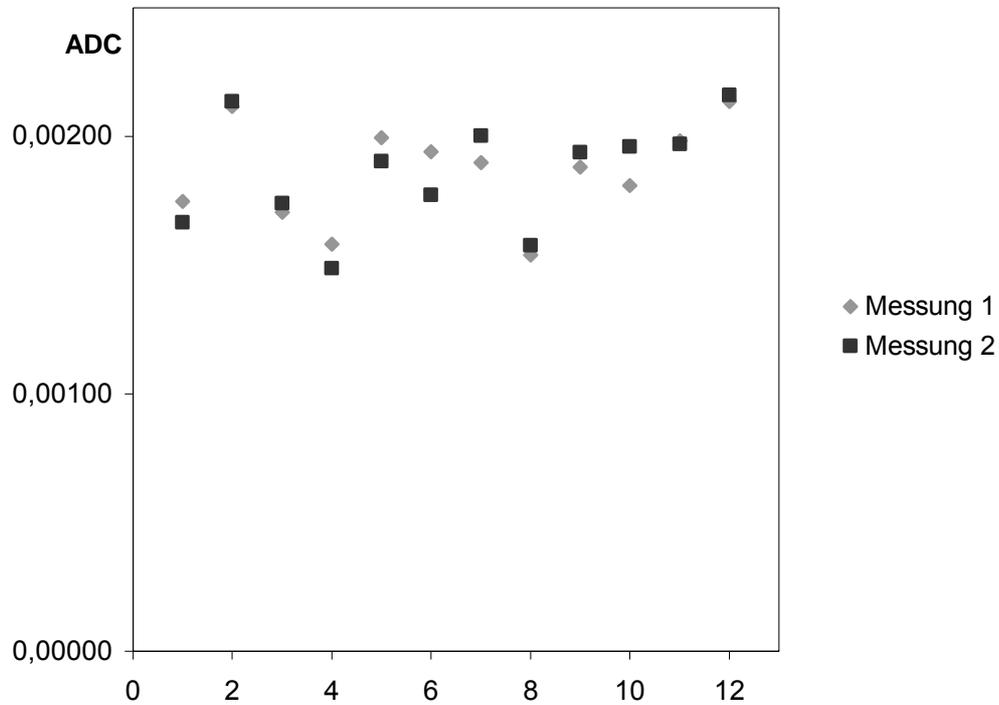


Abbildung 24: Graphische Darstellung der Reproduzierbarkeit von Bandscheiben-Messungen mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz an Probanden ($n = 12$) im Kurzzeitverlauf.

Auch in der graphischen Darstellung (Abbildung 24) war die enge Korrelation der zwei Messreihen sichtbar.

Bandscheibenpathologien und deren Vergleich mit gesunden Bandscheiben

In den degenerativ veränderten pathologischen Bandscheiben war das Signal aufgrund der reduzierten Flüssigkeit erheblich gemindert. Die Diffusion war daher gering und ergab einen mittleren ADC-Wert von $0,557 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.



Abbildung 25: Bildbeispiel für diffusionsgewichtete Messungen der Wirbelsäule an Patienten mit der mRARE-Sequenz mit b-Werten von 50, 250, 500 und 750 s/mm^2 in Readout-Richtung. Rechtes Bild: ADC-Map mit einer ADC-Skala von $0 - 2,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In diesem Beispiel handelt es sich um degenerierte Bandscheiben zwischen den Wirbelkörpern L4/5 und L5/S1 (Pfeile). ROI-Beispiel \blacksquare in Bandscheibe L5/S1 in Bild mit b-Wert $50 \text{ s}/\text{mm}^2$, $\text{ADC} = 0,586 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Der ADC degenerierter Bandscheiben war signifikant niedriger als der ADC gesunder Bandscheiben. ($p \leq 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

Bandscheibe	ADC	ADC _{min}	ADC _{max}	SD
Bs - Pathologie	0,557	0,081	1,066	0,321
Bs - gesund	1,873	1,467	2,274	0,216

Tabelle 16: Deskriptive Statistik für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden ($n = 23$) und Patienten ($n = 12$), ADC-Werte für pathologisch degenerierte Bandscheibe versus gesunde Bandscheibe ($\text{ADC} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

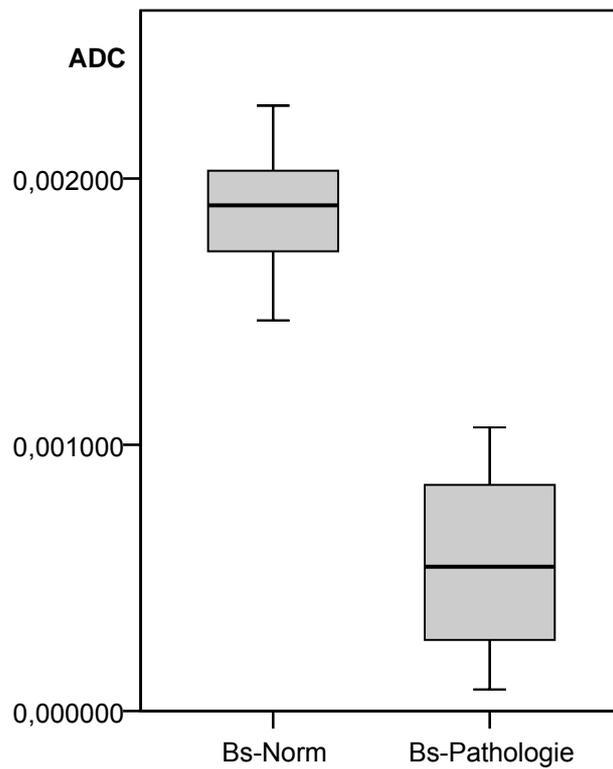


Abbildung 26: Boxplot für diffusionsgewichtete Messungen mit der mRARE-Sequenz an Probanden und Patienten, gesunde Bandscheiben (Bs-Norm) versus Bandscheibenpathologie

In der Abbildung 26 bestätigte sich der Unterschied der ADC-Werte von gesunden und degenerierten Bandscheiben. Es zeigten sich keine Überlappungen der Wert-Bereiche.

5 Diskussion

Die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung hat während des letzten Jahrzehnts entscheidende Fortschritte gemacht und dabei eine große Bedeutung für den klinischen Alltag erlangt. Ihre Anwendung hat sich in der Diagnostik, im Staging und in der Verlaufskontrolle pathologischer Prozesse des Gehirns etabliert. Vor allem fokale zerebrale Ischämien können mit der diffusionsgewichteten MRT schon im Frühstadium diagnostiziert werden [Chien, 1992; Lee, 2000; Merboldt, 1992; Mintorovitch, 1991; Warach, 1995; Weber, 2000]. Die Übertragung dieser Sequenztechnik auf das muskuloskeletale System erfolgte erst in den letzten Jahren [Baur, 1998; Baur, 2001; Dietrich, 2001; Eustace, 2000; Nygren, 2002; Sinha, 2002]. Seitdem wird die diffusionsgewichtete MRT-Technik stetig weiterentwickelt um ihre Vorzüge auch außerhalb des Gehirns zu nutzen.

Die MRT ermöglicht eine direkte Abbildung des Knochenmarkraumes, indem sie fett- und wassergebundene Protonen zur Signalgebung heranzieht. Jede Änderung des Verhältnisses im Fett-Wasser-Gehalt des Knochenmarks verursacht in der MRT eine entsprechende Signalveränderung. Mehr Wasser- bzw. Zellanteil resultiert in einem niedrigeren Signal in T_1 -gewichteten SE- und in einem höheren Signal in T_2 -gewichteten SE-Bildern. Eine Vermehrung des Fettgehaltes führt zu einem erhöhten Signal in T_1 -gewichteten SE-Bildern und einem erhöhten Signal in T_2 -gewichteten TSE-Bildern. Sequenzen mit Fettunterdrückung, wie beispielsweise die STIR-Sequenz, können Veränderungen im Knochenmark mit höherer Sensitivität darstellen. Die sensitive und kontrastreiche Darstellung von pathologischen Prozessen des Knochenmarks hat die MRT zur Methode der Wahl bei der Suche nach tumorösen bzw. metastatischen oder entzündlichen Prozessen gemacht. Da die Veränderungen jedoch meist gleiches Signalverhalten aufweisen, ist die Differentialdiagnose von Wirbelkörperläsionen mit der MRT nicht immer zuverlässig möglich. Hier scheint die diffusionsgewichtete MRT eine geeignete Methode zur besseren Differenzierung zu sein. Ebenso verhält es sich mit Weichteilläsionen. In den statischen Sequenzen lassen sich Ödeme, nekrotisches und solides Tumorgewebe nur schwer differenzieren. Die Kontrastmittelgabe ist hier zur

Diagnosestellung obligat: solides Tumorgewebe nimmt Kontrastmittel regelmäßig auf, demgegenüber reichert sich in nekrotischem Tumorgewebe kein oder wenig Kontrastmittel an. Die Beurteilung der Entwicklung von nekrotischem Tumorgewebe ist wichtig um die Malignität und das Ansprechen auf Therapie abzusehen. Die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung erscheint in diesem Kontext als eine zusätzliche nützliche Hilfe zur differenzierten Diagnose der Weichteilpathologien.

In dieser Studie wurden die Diffusionseigenschaften von gesunden und pathologisch veränderten muskuloskelettalen Strukturen mit einer mRARE- und einer EPI-Sequenz untersucht. Hierzu wurden Messungen an einem Phantom, sowie an Probanden und Patienten durchgeführt. Die Bildqualität wurde geprüft und ADC-Werte quantifiziert.

5.1 Entwicklung der diffusionsgewichteten MRT

Die Einfachheit und Allgemeingültigkeit der Stejskal-Tanner-Methode ermöglicht für die meisten bestehenden MRT-Sequenzen eine Adaptation zur diffusionsgewichteten Bildgebung. Jedoch birgt das Einbringen von Diffusionsgradienten für jeden Sequenztyp unterschiedliche Probleme, die zu unerwünschten Bildartefakten führen.

Sequenztechnik

Die Wahl des b-Wert-Bereichs in dieser Arbeit stellte einen Kompromiss dar zwischen ausreichend hoher Diffusionswichtung und annehmbar langen Echozeiten. Wegen der kurzen T_2 -Relaxationszeiten vieler muskuloskelettaler Strukturen war eine im Vergleich zur diffusionsgewichteten MR-Bildgebung des Gehirns verkürzte TE erwünscht. Dies limitierte die maximal möglichen b-Werte. Der maximale b-Wert von 750 s/mm^2 lag im Bereich der vergleichbaren Studien von van Rijswijk et al. [2002] und Einarsdottir [2004]. Sie arbeiteten mit maximalen b-Werten von 701 s/mm^2 bzw. 600 s/mm^2 . Um den Einfluss der Perfusion zu vermeiden lag der minimale b-Wert bei 50 s/mm^2 . Somit wurde ein ähnlicher Effekt erzielt, wie van Rijswijk et al. [2002] durch die Berechnung des „true diffusion

coefficient“ erreichten. Die Messzeit ergab sich durch die Akquisition der vier Diffusionswichtungen (50, 250, 500 und 750 s/mm²). Sie lag bei den Weichteilmessungen für die mRARE-Sequenz bei 13:36 Minuten und für die EPI-Sequenz bei 0:57 Minuten, bei den Wirbelsäulen-Messungen dementsprechend bei 6:24 Minuten bzw. bei 0:56 Minuten.

Diffusionsgewichtete TSE-Sequenz

Zum einen wurde in dieser Studie die dw-mRARE-Sequenz, eine diffusionsgewichtete Single-shot TSE-Sequenz verwendet. In dieser Pulssequenz wurde die Magnetisierung mit einem Reizpuls in die transversale Ebene gekippt und danach mit 180°-Pulsen refokussiert bis die Bilddaten vollständig akquiriert waren. Ein großer Vorteil von Spin-Echos war, dass sie nicht von Off-Resonanz-Artefakten beeinflusst wurden, die z.B. durch chemische Verschiebung und Suszeptibilitäts-Inhomogenitäten hervorgerufen werden. Da das komplette Bild nach einer einzigen Anregung ausgelesen wurde, war die Sequenz unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten. Leider war die Verwendung von mehreren aufeinander folgenden 180°-Refokussierungspulsen auch problematisch. In der Praxis angewandte 180°-Pulse hatten eine kurzen Dauer und limitierte Intensität. So war es nicht möglich die transversale Magnetisierung über die komplette Schicht zu invertieren. Dies führte zur Entstehung von stimulierten Echos und Echos größerer Ordnung, welche synchron mit den Spin-Echos refokussierten [Norris, 1992]: Deshalb war ein Signal eine Überlagerung von unterschiedlich refokussierten Echos. Die Echos refokussierten ebenso in Phase-Richtung als auch in entgegengesetzter Richtung. So tendierten sie dazu sich gegenseitig auszulöschen, sobald die Anzahl der Echos zunahm. Es resultierte ein drastischer Signalverlust. Dieser störende Effekt war bei der Diffusionspräparation der transversalen Magnetisierung verstärkt, da sie zu einer Verbreiterung in der ersten Phase der Magnetisierung führten. Um die Probleme zu vermeiden wurde von Norris et al. 1992 eine veränderte RARE-Technik vorgestellt. In dieser „displaced ultra-fast low angle RARE sequence“ (displaced U-FLARE) wurde ein zusätzlicher Gradient unmittelbar vor jedem Spinecho eingebaut, so dass nur Echos mit gerader Parität refokussierten. Ein wichtiger Vorteil dieser Sequenz war, dass die Refokussierungspulse nicht nur auf 180°-Pulse beschränkt waren. Es konnte jeder andere Puls mit einem Winkel kleiner als 180° verwendet werden. Dies hatte zwei

Konsequenzen: erstens führten Pulse mit kleinem Winkel zu geringerem Signalverlust und zweitens wurde die effektive Relaxationszeit der transversalen Magnetisierung durch das Zusammentreffen einer großen Anzahl von stimulierten Echos bedeutend verlängert. Nachteil dieser Sequenz war ihr niedriges Signal-zu-Rausch-Verhältnis, da es zu einem Signalverlust von 50% kam, weil nur die Hälfte der Echos akquiriert wurde. Auch durch die langen Echozeiten wurde das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ungünstig beeinflusst und die maximale Auflösung war limitiert. Verschwommen erscheinende Bilder sind immer noch typisch für die diffusionsgewichtete mRARE-Sequenz.

Diffusionsgewichtete EPI-Sequenz

Zum anderen wurde in dieser Studie eine diffusionsgewichtete EPI-Sequenz verwendet. Bei dieser Single-shot Sequenz werden die Spins mittels Gradientenechos anstelle von Spinechos refokussiert. Um sie für diffusionsgewichtete Messung anzupassen mussten zwei Diffusionsgradienten vor der ersten Akquisition eingefügt werden (Abbildung 4). Im Gegensatz zu der TSE-Sequenz führten die Diffusionsgradienten zu keinen unerwünschten Bildartefakten. Jedoch fanden sich bei der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz die gleichen Bildartefakte wie in der EPI-Sequenz, welche die Anwendung dieser Sequenz für Wirbelsäulen begrenzten (Abbildung 13). Die schwerwiegendsten Artefakte wurden von Off-Resonanz-Effekten wie Verzerrungen im externen Magnetfeld, chemischer Verschiebung und Suszeptibilitäts-Inhomogenitäten verursacht. Allen Off-Resonanz-Effekten gemeinsam ist, dass nicht alle Spins über die gleiche Resonanzfrequenz verfügen. Durch eine adäquate Homogenisierung des externen Magnetfeldes war es möglich Artefakte zu eliminieren. Artefakte infolge chemischer Verschiebung konnten durch Fettunterdrückung reduziert werden. Die war besonders für Aufnahmen der Wirbelkörper von Bedeutung, da Knochenmark einen sehr hohen Fettgehalt im gelben Mark hat. Die Suszeptibilitäts-Inhomogenitäten waren die problematischsten Off-Resonanz-Effekte bei Messungen in vivo, da diese kaum korrigiert werden konnten.

ADC-Wert

Die Quantifizierung der ADC-Werte erlaubte den Vergleich der Ergebnisse unabhängig von dem Sequenztyp, was zu einer objektiven Differenzierung der

Wirbelsäulen- und Weichteilpathologien führte. Die Errechnung des ADC-Wertes erforderte mehrere manuelle Schritte, welche relativ zeitaufwändig waren: Die ROI wurde für eine Raumrichtung in das Bild mit b-Wert 50 s/mm² eingezeichnet und dann in die anderen Bilder mit steigendem b-Wert für jede Raumrichtung kopiert. Die einzelnen Signalintensitäten wurden ausgelesen und der ADC berechnet. Die Weiterentwicklung hin zu einfacheren und schnelleren Auswertungsmethoden mit ADC-Wert-Bestimmung wäre erwünschenswert.

ADC-Maps

Die ADC-Maps stellten eine Möglichkeit für die einfachere und schnellere Auswertung der diffusionsgewichteten MR-Bilder dar. Die Farbcodierung mit einer ADC-Skala ermöglichte eine einfache, rein visuelle Beurteilung. Die Einzeichnung einer ROI entfiel. So konnte vermieden werden, umgebende Strukturen oder irrelevante Anteile mit einzubeziehen. Es wurde der ADC direkt durch Auswahl in dem vom Computer errechneten Bild der ADC-Map pixel-by-pixel ausgelesen.

In einer Studie von Olsen und Sebire [2006] wurde die Anwendung von ADC-Maps zur Lokalisierung muskuloskelettaler Pathologien geprüft. Die Autoren untersuchten zwölf Kinder mit Tumoren unterschiedlicher Histopathologie mit einer diffusionsgewichteten Single shot Spin-Echo-Sequenz und b-Werten von 0, 500 und 1000 s/mm². Sie konnten für alle Messungen ADC-Maps errechnen. Die Pathologien waren trotz teilweiser geometrischer Artefakte visuell gut zu erkennen. In einigen Fällen stellen sich die Pathologien im Vergleich zu einer STIR-Sequenz und einer Contrast-Enhanced T₁-gewichteten Sequenz sogar deutlicher dar. Die Autoren ermutigen zu weiteren Studien um die Korrespondenz zwischen ADC-Maps bzw. -Werten und biologischen Eigenschaften von soliden Tumoren zu klären.

5.2 Diffusionsgewichtete Messungen am Phantom

Die Bildqualität wurde sowohl bei der EPI- als auch der mRARE-Sequenz durch Ghosting-Artefakte reduziert (besonders deutlich in den ADC-Maps zu erkennen). Zudem zeigten sich in den EPI-Bildern geometrische Verzerrungen. Dennoch

eigneten sich die beiden diffusionsgewichteten Sequenzen für die quantitative Bestimmung von ADC-Werten.

Vergleich der diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenz

Der Vergleich der ADC-Werte zwischen der diffusionsgewichteten mRARE- und der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz zeigte eine gute Übereinstimmung. Die Abweichungen der Diffusionsmessungen zwischen diesen beiden Sequenzen der Proben lagen bei 1,04% für PEG, bei 2,03% für H₂O, bei 3,18% für Aceton und 3,58% für DMSO. Sie waren als nicht signifikant anzusehen ($d < 10\%$). Die erhobenen ADC-Werte der experimentellen Phantom-Messungen mit der dw-mRARE- und der dw-EPI-Sequenz konnten so unabhängig von der Sequenz objektiv miteinander verglichen werden. Dies stellt einen großen Vorteil für die praktische klinische Anwendung dar, da so Ergebnisse unterschiedlicher diffusionsgewichteter Sequenzen objektiv miteinander verglichen werden können.

Reproduzierbarkeit der beiden diffusionsgewichteten Sequenzen

Die Reproduzierbarkeit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz bei Messungen am Phantom konnte mit Ausnahme der Aceton-Messungen als sehr gut bewertet werden. Die relative Abweichung der wiederholten Messungen lagen für Wasser ($d = 2,28\%$), PEG ($d = 1,83\%$) und DMSO ($d = 3,60\%$) unter der 10%-Marke. Die relativ großen Unterschiede in Aceton mit einer Abweichung von $d = 11,13\%$ für die Messung mit der dw-mRARE-Sequenz konnte durch die hohe Diffusionseigenschaft, die eine stärkere Empfindlichkeit gegenüber Bewegung nach sich zog und das geringe Ausgangssignal erklärt werden. Die Ergebnisse bei wiederholten Messungen mit der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz waren ebenfalls sehr gut. Die relative Abweichung d der Messungen lagen für Wasser ($d = 0,54\%$), PEG ($d = 2,65\%$), DMSO ($d = 0,80\%$) und Aceton ($d = 0,96\%$) weit unter 10% und waren somit nicht signifikant. Diese Werte verdeutlichten die gute Stabilität und Reproduzierbarkeit der beiden diffusionsgewichteten Sequenzen.

5.3 Bildqualität diffusionsgewichteter Messungen muskuloskelettaler Strukturen und deren Pathologien an Probanden und Patienten

Aufnahmen, die mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz erzeugt wurden, lieferten eine ausreichend gute Bildqualität. Die Technik vereinte die Vorteile von Single-shot-Imaging (kurze Akquisitionszeiten, geringe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte) mit der guten geometrischen Bildqualität (keine Verzerrungen) der konventionellen SE- und TSE-Sequenzen. Leider wirkten sich aber die im Vergleich zur Single-shot-EPI-Sequenz langen Echozeiten, welche für die eingefügten Diffusionsgradienten und die Dummy-Zyklen vor dem ersten Echo erforderlich waren und die unvollständigen Refokussierungspulse negativ auf das Signal in den Bildern aus. Zugleich führte der zusätzliche Gradient zur Unterdrückung aller Echos gleicher Parität zu einem Signalverlust von 50 % [Norris, 1992]. Es resultierte ein geringes Signal-zu-Rausch-Verhältnis und die RARE-typischen Unschärfeartefakte in den Bildern. Um das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis auszugleichen, wurden die Messungen zehnmal wiederholt und die Betragsbilder gemittelt. Dadurch wurde eine Verbesserung auf das Niveau der dw-EPI-Sequenz, die in dieser Studie verwendet wurde, erreicht. Zukünftige Verbesserungen der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz sollten die Anwendung der parallelen Bildgebung [Dietrich, 2002; Heidemann, 2003] mit einbeziehen, um die Echozuglänge und somit die typische Unschärfe der Bilder zu reduzieren.

Der Vorteil der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz lag in der schnellen Bilderzeugung (etwa 100 ms pro Schicht), die zu einer geringen Anfälligkeit für Bewegungsartefakte führte. Nachteilig war ihre große Anfälligkeit für Off-Resonanz-Effekte. Ihre geringe Bandbreite in Phasenkodierrichtung machte diese Sequenz sehr empfindlich für Inhomogenitäten des Magnetfelds, chemische Verschiebung oder Suszeptibilitätsartefakte, was zu charakteristischen Bildverzerrungen führte. Besonders problematisch waren Schnittstellen verschiedener Gewebe, wie es hier an der Grenze zwischen Wirbelkörpern, Bandscheiben, Rückenmuskulatur, subkutanem Fettgewebe und der äußeren Umgebung der Fall war, da sie aufgrund ihrer unterschiedlichen magnetischen

Eigenschaften zu starken Verzerrungen des Magnetfeldes führten. Die Anwendung der EPI-Sequenz im muskuloskelettalen Bereich war somit stark limitiert und wurde in dieser Arbeit bei den Messungen an der Wirbelsäule nicht weiter einbezogen. Um Artefakte, die durch die geringe Bandbreite pro Pixel verursacht wurden zu minimieren, könnte die diffusionsgewichtete Single-shot EPI-Sequenz mit Methoden der parallelen Bildgebung wie SENSitivity Encoding kombiniert werden [Bammer, 2001]. Allgemein weniger anfällig für Suszeptibilitätsartefakte sind Multi-shot-Echo-Planar-Sequenzen [Bammer, 2003]. Sie erfordern jedoch längere Akquisitionszeiten und sind deshalb empfindlicher für Bewegungsartefakte. Ein Ansatz zur Minimierung von Bewegungsartefakten ist die Reduktion der Akquisitionszeit der jeweiligen Sequenz. Hierfür eignen sich SSFP-Sequenzen. Kurze Repetitionszeiten von weniger als 50 ms bedingen kurze Akquisitionszeiten. Jeder eingestrahlte Hochfrequenzpuls generiert seinerseits wiederum eine Anregung. Gleichzeitig stellt er aber auch den Refokussierungspuls dar. Es können relativ starke Diffusionswichtungen erzielt werden, da nicht nur Spinechos, sondern auch stimulierte Echos und Echos höherer Ordnung mit längerer Diffusionszeit zur Signalentstehung beitragen [Deimling, 1994; Merboldt, 1989]. Dieser Vorteil ist jedoch gleichzeitig der Hauptnachteil dieses SSFP-Sequenztyps. Durch die komplexe Signalentstehung kann keine exakte quantitative Analyse von b-Wert und ADC-Wert erstellt werden [Buxton, 1993]. Die fast artefaktfreie Bildqualität macht diese Sequenz dennoch sinnvoll zur rein visuellen Beurteilung [Baur, 2001].

5.4 ADC-Wert-Quantifizierung muskulärer Strukturen und deren Pathologien

Gesunder Muskel

Eine quantitative Auswertung der diffusionsgewichteten MR-Bilder von gesundem Muskelgewebe war sowohl für die mRARE- als auch für die EPI-Sequenz nicht zuverlässig durchführbar. Das Signal war aufgrund der geringen Anzahl von freien Wasserstoffprotonen im Muskel zu gering. Ab einem b-Wert von 500 s/mm² waren auf den EPI-Bildern keine Strukturen mehr abzugrenzen. In Bildern der dw-mRARE-Sequenz, die im Gegensatz zu der dw-EPI-Sequenz ohne

Fettunterdrückung arbeitete, war das Signal der Muskelmasse stärker. Die anatomische Orientierung fiel dadurch leichter. Dennoch war es aufgrund des ungünstigen Signal-zu-Rausch-Verhältnisses nicht sinnvoll ADC-Werte zu berechnen.

Weichteilpathologien

Durch die höheren Diffusionseigenschaften in Weichteilpathologien hoben diese sich gut von dem umgebenden gesunden Muskelgewebe ab. Nekrotische Tumoranteile wiesen in der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung einen stärkeren Signalabfall gegenüber solidem Tumor auf. Sowohl bei der dw-mRARE-Sequenz in Readout-Richtung (Tabelle 7) als auch bei der dw-EPI-Sequenz in drei Raumrichtungen (Tabelle 8) war dieser Unterschied signifikant (jeweils $p = 0,004$). Der Unterschied zwischen soliden Tumoren und Weichteilödemen war in beiden getesteten Diffusionssequenzen signifikant (dw-mRARE-Sequenz: $p = 0,019$; dw-EPI-Sequenz: $p = 0,009$), obwohl sich die Daten in den Interquartilbereichen teilweise überlappten. Nekrotische Tumoren und Weichteilödeme differierten bei beiden Sequenzen signifikant ($p = 0,011$ bzw. $p = 0,033$) voneinander.

Zu erklären ist dies mit dem Aufbau der Gewebe. In zerstörten Zellstrukturen des nekrotischen Gewebes liegt eine uneingeschränkte freie und zufällige Bewegung von Wasserstoffprotonen vor. Hier haben die Teilchen gute Diffusionsbedingungen. In soliden Tumoren mit kompaktem Zellverband sind die Zellmembranen und die intrazellulären Strukturen intakt und folglich ist die Diffusion von Wassermolekülen eingeschränkt. Im Ödem ist der Anteil von Wasserstoffprotonen vermehrt. Sie müssen sich jedoch in ihrer Bewegung an die vorhandenen Gewebestrukturen der meist intakten Muskelfasern richten. Die hohe Standardabweichung bei Weichteilödemen ist vermutlich dadurch bedingt, dass das Ödem sehr unterschiedliche Ausmaße annehmen kann. Die im Vergleich zu den anderen Weichteilpathologien geringe Standardabweichung bei nekrotischen Tumoren ist womöglich durch die noch kleine Fallzahl zu begründen ($n = 4$).

Im Einklang mit unseren Studien stellten verschiedene weitere Arbeitsgruppen eine höhere Diffusion in nekrotischem Tumorgewebe gegenüber solidem Tumorgewebe fest. Herneth et al. [2003] erreichten mit der diffusionsgewichteten

MRT eine Differenzierung verschiedener Tumorstadien eines Plattenepithelkarzinoms im Tierversuch an 22 Mäusen. Sie verwendeten dazu eine Line Scan Diffusion Imaging- Sequenz mit b-Werten von 0 und 650 s/mm². Mit Zunahme der TumorgroÙe und somit dem Stadium entwickelten sich nekrotische Tumoranteile, welche Einfluss auf die Diffusion hatten. Im homogenen soliden Tumorgewebe stellen die Autoren einen ADC von $0,63 \pm 0,06$ fest. Mit zunehmendem Anteil von nekrotischem Gewebe erhöhte sich der ADC signifikant von $0,70 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p < 0,01$) über $0,88 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p < 0,0001$) auf $1,03 \pm 0,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p < 0,0001$). Auch Lang et al. [1998] stellten eine signifikant höhere Diffusion in nekrotischem Tumor-Gewebe (ADC = $0,46 \pm 0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) als in solidem Tumor-Gewebe (ADC = $0,16 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) fest. Sie untersuchten Osteosarkome an zwölf Ratten mit diffusionsgewichteten Spin-Echo-Sequenzen mit zwei b-Werten von 52 und 1316 s/mm². Maier et al. [1997] arbeiteten mit einer diffusionsgewichteten PGSE-Sequenz mit b-Werten von 0 – 754 s/mm². Sie beobachteten einen signifikanten Unterschied zwischen vitalem und nekrotischem Tumorgewebe im Tierversuch an zehn Mäusen mit implantierten Brustkrebs-Zellen von MCF7- und T47D-Tumoren. Nekrotische Anteile lieferten einen ADC von $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p < 0,02$). Die Werte dieser Arbeiten lagen unter dem ADC-Wert-Bereich der vorliegenden Studie, was durch die experimentelle Anordnung mit unterschiedlichen b-Wert-Bereichen und Sequenzen zu erklären war.

Weitere Veröffentlichungen befassten sich mit der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung von Weichteilgewebe und seinen pathologischen Veränderungen. Baur et al. [2001] verwendeten eine Steady-state Free-Precession-Sequenz bei Weichteilpathologien. Sie untersuchten damit Tumorrezidive und posttherapeutische Weichteilveränderungen. Die Sequenz zeigte eine hohe Auflösung und geringe Verzerrungen bei kurzen Aufnahmezeiten. Rezidiv oder Resttumorgewebe stellte sich mit eingeschränkter Diffusion im Vergleich zu posttherapeutischem Gewebe dar, was eine hohe Diffusionseigenschaft aufwies. Der Nachteil dieser Technik war jedoch die fehlende Möglichkeit zur quantitativen ADC-Wert-Bestimmung. Zwei weitere Studien beschäftigten sich mit der Differenzierung von benignen und malignen Weichteiltumoren mit der diffusionsgewichteten MRT. Van Rijswijk et al. [2002] untersuchten 22 Patienten

mit 23 histologisch bestätigten Weichteiltumoren (benigne $n = 12$, maligne $n = 11$) mit einer diffusionsgewichteten SE-Sequenz und fünf b-Werten (0, 176, 351, 526 und 701 s/mm²). Die Autoren zeigten, dass sich die ADC-Werte benigner Tumoren ($1,78 \pm 0,24 \times 10^{-3}$ mm²/s) nicht signifikant von den ADC-Werten maligner Tumoren ($1,3 \pm 0,22 \times 10^{-3}$ mm²/s) unterschieden. Jedoch zeigte sich eine erhöhte Perfusion in malignen Tumoren, welche in diffusionsgewichteten MRT-Bildern neben der Diffusion von Wasserstoffmolekülen im Extrazellularraum Einfluss auf den Signalabfall hatte. Über die Berechnung eines „true diffusion coefficient“ wurde die Perfusion in den Tumoren berücksichtigt und es ergab sich eine signifikant höhere „true diffusion“ in den benignen Tumoren ($1,71 \pm 0,26 \times 10^{-3}$ mm²/s) im Vergleich zu den malignen Tumoren ($1,08 \pm 0,23 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p < 0,05$). Einarsdottir et al. [2004] konnten bei 29 Patienten mit 16 benignen Tumoren und 13 Sarkomen mit einer diffusionsgewichteten SE-EPI-Sequenz mit den zwei b-Werten 0 und 600 s/mm² innerhalb einer kurzen Akquisitionszeit Weichteiltumoren in den Extremitäten und dem Rumpf darstellen. Jedoch überlappten sich die ADC-Werte von benignen ($1,8 \times 10^{-3}$ mm²/s) und malignen Tumoren ($1,7 \times 10^{-3}$ mm²/s) und konnten nicht für eine Differenzierung der Tumoren herangezogen werden. Allerdings stellten die Autoren bei vier Sarkomen, die sie vor und nach einer Radiotherapie untersuchten, posttherapeutisch höhere ADC-Werte fest. In einer Studie von Uhl et al. [2006] wurden acht Patienten (11-19 Jahre) mit histologisch gesicherten Osteosarkomen an den Extremitäten nach fünf Zyklen Chemotherapie mit einer diffusionsgewichteten EPI-Sequenz (b-Wert: 700 s/mm²) untersucht. Nekrotische Tumoranteile ($2,3 \pm 0,2 \times 10^{-3}$ mm²/s) wiesen signifikant höhere ADC-Werte auf als solide Tumoranteile ($0,8 \pm 0,3 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p = 0,01$). Die Autoren konnten innerhalb ihrer Studie beweisen, dass sich die diffusionsgewichtete MRT zur Erkennung von post-chemotherapeutisch nekrotischen Tumoranteilen in Osteosarkomen eignete. Dies stellt eine potentielle Möglichkeit dar die Therapieresponse zu evaluieren.

Mit der Möglichkeit der Differenzierung von solidem und nekrotischem Tumorgewebe bietet die diffusionsgewichtete MRT eine nichtinvasive Methode um Therapieerfolge zu untersuchen. Dies ist von hohem klinischem Interesse, da vor allem präoperative neoadjuvante Behandlungen wie Chemotherapie und Hyperthermie immer häufiger angewandt werden. Bei der Wahl der

angemessenen Sequenz sind mehrere Parameter zu berücksichtigen wie beispielsweise die Relaxationszeit, die zu erwartende Bewegung und tolerierbare Aufnahmedauer. Neben grundsätzlichen physikalischen Überlegungen sind daher für die Auswahl geeigneter Sequenzen weitere vergleichende Studien mit größeren Fallzahlen nötig.

5.5 ADC-Wert-Quantifizierung spinaler Strukturen und deren Pathologien

Gesunde Wirbelkörper

In dieser Studie wurde mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz für gesunde Wirbelkörper ein mittlerer ADC von $0,226 \pm 0,097 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\text{ADC}_{\min} = 0,107 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\text{ADC}_{\max} = 0,468 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $SD = 0,097 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) erarbeitet. ADC-Werte für gesunde Wirbelkörper wurden bereits in anderen Studien untersucht:

Autor	n	dw-Sequenz	b-Werte	ED	ADC
Bammer, 2003	12	Line scan	5-650	o.A.	$0,23 \pm 0,08$
Byun, 2002	24	SS-STE	0, 650	R	$0,33 \pm 0,03$
Chan, 2002	32	SS-EPI	200-1000	R,P,S	$0,23 \pm 0,05$
Dietrich, 2001	6	SE	50-350	R	$0,35 \pm 0,05$
	6	SE	50-500	P	$0,31 \pm 0,05$
Feydy, 2001	70	SS-FSE	600	R,P,S	0,35
Herneth, 2002	22	fat-sat. EPI	440-880	o.A.	$1,66 \pm 0,38$
Pui, 2005	17	SS-SE-EPI	0-1000	R,P,S	$0,30 \pm 0,21$
Yeung, 2004	20	SE-SS-EPI	0-500	R,P,S	$0,43 \pm 0,08$

Tabelle 17: ADC-Werte in Literatur für diffusionsgewichteten Messungen von gesunden Wirbelkörpern (b-Wert: s/mm², ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Bammer et al. [2003] untersuchten zwölf gesunde Probanden (mittleres Alter: $32,4 \pm 6,85$ Jahre) an der Wirbelsäule. Sie verwendeten eine Line-Scan-Diffusion-Imaging-Sequenz mit zwei b-Werten (5, 650 s/mm²). Für gesundes Knochenmark stellten sie einen ADC von $0,23 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf. Bei Byun et al. [2002] wurde für gesunde Wirbelkörper ein ADC von $0,33 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ festgestellt. Die Autoren untersuchten 24 Patienten mit metastatisch veränderten Wirbelkörpern und deren Therapieantwort. Sie verwendeten eine diffusionsgewichtete Single-shot stimulated echo-acquisition-mode Sequenz mit

zwei b-Werten (0 und 650 s/mm²). Da bisher keine Anisotropie in den Wirbelkörpern festgestellt wurde wandten sie den Diffusionsgradienten ausschließlich in Readout-Richtung an. In der Studie von Chan et al. [2002] untersuchten die Autoren 32 Patienten mit einer diffusionsgewichteten Single-Shot-EPI-Sequenz mit vier b-Werten (200, 500, 800, 1000 s/mm²). Für gesunde Wirbelkörper ergab sich ein ADC von $0,23 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die Arbeitsgruppe um Dietrich [2001] untersuchte sechs gesunde Probanden (26-35 Jahre) mit einer radial k-space SE-Sequenz. Bei einem Diffusionsgradienten parallel des Rückenmarks in HF-Richtung (= Readout) wurden vier b-Werte von 50, 150, 250 und 350 s/mm² verwendet, bei einem Diffusionsgradienten senkrecht dazu in LR-Richtung (= Phase) b-Werte von 50, 200, 350 und 500 s/mm². Bei einem Diffusionsgradienten in Readout-Richtung betrug der ADC der Wirbelkörper $0,35 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und bei einem Diffusionsgradienten in Phase-Richtung betrug der ADC $0,31 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In der Arbeit von Feydy et al. [2001] wurde die Lendenwirbelsäule von 70 gesunden Probanden als Kontrollgruppe mit einer diffusionsgewichteten Single-Shot-FSE-Sequenz mit einem b-Wert von 600 s/mm² untersucht. Die gesunden Wirbelkörper hatten einen ADC von $0,354 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Range: 0,185 - 0,674). Bei Herneth et al. [2002] wurden bei 22 Patienten der ADC von MR-morphologisch unauffälligen Wirbelkörpern ($1,66 \pm 0,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) mit einer fettgesättigten dw-EPI-Sequenz mit b-Werten von 440 – 880 s/mm² ermittelt. Pui et al. [2005] konnten in ihrer Studie über Wirbelsäuleninfektionen und -malignität mit einer diffusionsgewichteten fettgesättigten Single-shot Spin-Echo EPI-Sequenz und b-Werten von 0, 500 und 1000 s/mm² in drei Raumrichtungen einen ADC von $0,30 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für gesunde Wirbelkörper feststellen. In einer Studie über die Diagnose von Osteoporose mittels ADC wurde von Yeung et al. [2004] bei einer Kontrollgruppe ein ADC von $0,43 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für gesunde Wirbelkörper aufgestellt. Die Autoren arbeiteten mit einer Spin-Echo single-shot echo-planar imaging- Sequenz in Readout-, Phase- und Slice-Richtung mit b-Werten von 0, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 400 und 500 s/mm².

Die Werte für gesunde Wirbelkörper der vorliegenden Arbeit stimmten im Mittelwert und Range mit denjenigen von Bammer [2003], Chan [2002], Dietrich [2001], Pui [2005] und Yeung [2004] befriedigend überein. Bei Herneth et al.

[2002] fällt eine Diskrepanz der ADC-Werte zu denjenigen dieser Studie auf. Die ADC-Werte bei Herneth et al. sind deutlich höher. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Autoren eine Fettsättigungstechnik angewandt haben, um in der verwendeten diffusionsgewichteten EPI-Sequenz die Suszeptibilitätsartefakte möglichst gering zu halten. Normales Knochenmark im Wirbelkörper hat aufgrund der fettgebundenen Protonen eine geringe Mobilität und somit eine geringe Diffusionseigenschaft. Die ADC-Werte aus diesen Messungen mit Fettsättigungstechnik sind folglich mit denjenigen von Geweben mit geringem Fettgehalt wie Gehirn, Rückenmark oder Nieren zu vergleichen und dementsprechend höher.

Anisotropie in gesunden Wirbelkörpern

Eine vollständige Beurteilung der Anisotropie in diffusionsgewichteten Messungen würde die Kenntnis aller Komponenten des Diffusionstensors erfordern. Trotz allem kann Information über das Anisotropie-Verhalten aus diffusionsgewichteten Messungen in den drei orthogonalen Raumrichtungen gezogen werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ADC-Werten in den drei Raumrichtungen würde einen uneingeschränkten Beweis für die Existenz von Anisotropie darstellen, da isotrope Diffusion durch gleichwertige diagonale Diffusion charakterisiert ist. Doch kann das Fehlen von signifikanten Unterschieden noch kein Beweis für Isotropie sein [Bastin, 1998]. In dem Probandenkollektiv dieser Studie fand sich in den drei Raumrichtungen keine signifikante Anisotropie in den gesunden Wirbelkörpern. Auch Dietrich et al. [2001] konnten in ihrer Studie mit ADC-Werten für Wirbelkörper in Readout-Richtung ($0,35 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) sowie in Phase-Richtung ($0,31 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) keine signifikante Anisotropie feststellen (Tabelle 17).

Doch sollte dieses Ergebnis vorsichtig interpretiert werden, da das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu systematischen Fehlern in der ADC-Wert-Berechnung führen könnte und aufgrund von Zeitdruck nur zwei bis drei orthogonale Raumrichtungen geprüft wurden. Die Anatomie der Wirbelkörper bildet eine funktionelle Einheit. Ein inneres Schwammwerk aus Substantia spongiosa mit Knochenmark formt eine Bälkchenstruktur aus, die auf eine optimale Tragfähigkeit ausgelegt ist. Diese fast ungerichtete schwammartige Trabekelstruktur kann

erklären, warum es in den Wirbelkörpern keine bevorzugte Diffusionsrichtung gibt. Ferner muss das in den Wirbelkörpern reichlich eingelagerte Fett berücksichtigt werden. Es verhält sich nicht anisotrop und beeinflusst somit die Diffusionskoeffizienten in den verschiedenen Raumrichtungen. Hinzu kommt, dass die ADC-Werte im Wirbelkörper recht klein sind und somit etwaige Unterschiede nicht signifikant zur Geltung kommen könnten.

Bisher wurde in der Literatur von keiner Anisotropie im gesunden Wirbelkörper berichtet, jedoch gibt es Hinweise auf anisotropes Verhalten der Wasserstoffteilchen in pathologisch veränderten Wirbelkörpern. Raya et al. [2007] berichten von einer größeren Diffusion in kranio-kaudaler Richtung. Die ADC-Werte dieser Richtung ($1,33 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) sind signifikant höher ($p < 0,05$) als ADC-Werte in anterior-posteriorer und links-rechts Richtung, welche denselben ADC ($1,2 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) aufweisen. Die höhere Signalintensität in pathologischem Knochenmark ermöglicht eine verlässlichere Erforschung der Anisotropie. Jedoch bleibt zu bedenken, dass hier keine Rückschlüsse auf gesunde Wirbelkörper gezogen werden können, da die Integrität und der Wasseranteil der Wirbelkörper durch die Pathologien verändert sind.

Der klinische Nutzen der Beobachtung von Anisotropie-Effekten im Wirbelkörper bleibt unklar. Wichtig ist das Wissen um Anisotropie-Effekte v.a. für den Vergleich weiterer Studien, da sie hier eventuelle Abweichungen der ADC-Werte bei Messungen in verschiedenen Raumrichtungen erklären können. Für die Praxis würde das Fehlen bzw. Vernachlässigen von Anisotropie-Effekten durch die Anwendung von Diffusionsgradienten in nur einer Raumrichtung eine Zeitersparnis bezüglich der Messdauer bedeuten. Dies wäre für Patienten mit Wirbelsäulenproblemen von großem Vorteil, da ihnen das bewegungslose Liegen meist Schmerzen bereitet.

Wirbelkörperpathologien und deren Vergleich mit gesunden Wirbelkörpern

Über Mediatoren reagiert das Knochenmark auf Krankheit oft entzündlich. Vasoaktive Stoffe führen zu einer Diffusion von Wasser in das erkrankte Gebiet. Diese zusätzlichen Wasserstoffprotonen sind zusammen mit der oft zerstörten anatomischen Struktur verantwortlich für die erhöhten Diffusionseigenschaften.

Die ADC-Werte der dw-mRARE-Sequenz dieser Studie der Gruppe der verschiedenen Wirbelkörperpathologien wie erosive Osteochondrose, Spondylodiszitis, osteoporotische Fraktur, osteolytische und osteoplastische Metastasen lagen in einem Bereich zwischen $1,067 - 1,503 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Tabelle 11, S. 42). Für alle Pathologien gemeinsam ergab sich ein mittlerer ADC von $1,224 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Er war signifikant höher als der mittlere ADC-Wert gesunder Wirbelkörper ($0,226 \pm 0,097 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (Tabelle 12, $p \leq 0,001$). Abgesehen von technisch bedingten Abweichungen werden Unterschiede in den ADC-Werten von verschiedener Zellzusammensetzung und Krankheitsstadien zum Zeitpunkt der Untersuchung bedingt. Dies erklärt die breite Streuung der ADC-Werte in pathologisch veränderten Wirbelkörpern. Für eine quantitative Differenzierung innerhalb der Pathologien waren die Fallzahlen noch zu klein.

In folgenden Arbeiten wurden ebenfalls ADC-Werte für Wirbelkörperpathologien mit diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen aufgestellt:

Autor	Wk-Pathologie	n	dw-Sequenz	b-Wert	ADC
Bammer, 2003	benigne Wk-Fraktur	3	Line scan	5-650	1,02 - 1,97
Byun, 2002	Metastase	24	SS STE	0-650	$0,78 \pm 0,03$
Chan, 2002	benigne Wk-Fraktur	25	SS-EPI	200-1000	$1,94 \pm 0,35$
	maligne Wk-Fraktur	18	SS-EPI	200-1000	$0,82 \pm 0,20$
Herneth, 2002	benigne Wk-Fraktur	7	fat-sat. EPI	440-880	$1,61 \pm 0,37$
	maligne Wk-Fraktur	7	fat-sat. EPI	440-880	$0,71 \pm 0,27$
	Metastase	24	fat-sat. EPI	440-880	$0,69 \pm 0,24$
Maeda, 2003	benigne Wk-Fraktur	20	Line scan	5-1000	$1,21 \pm 0,17$
	maligne Wk-Fraktur	16	Line scan	5-1000	$0,92 \pm 0,20$
	Metastase	47	Line scan	5-1000	$0,83 \pm 0,17$
Pui, 2005	Maligne Läsion	50	SS-SE-EPI	0-1000	$1,02 \pm 0,36$

Tabelle 18: ADC-Werte in Literatur für diffusionsgewichteten Messungen von pathologischen Wirbelkörpern (b-Wert: s/mm², ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Bammer et al. [2003] untersuchten drei Patienten mit benignen Wirbelkörperfrakturen an der Wirbelsäule. Sie verwendeten eine Line-Scan-Diffusion-Imaging-Sequenz mit zwei b-Werten (5, 650 s/mm²). Die ADC-Werte hatten einen Wertebereich von $1,019 - 1,972 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Um die Therapieantwort von Metastasen in Wirbelkörpern mittels diffusionsgewichteter Messungen zu beurteilen untersuchten Byun et al. [2002] eine Gruppe von 24

Patienten mit einer SS-STE-Sequenz vor und nach Therapie. Die prätherapeutischen Messungen ergaben einen ADC von $0,78 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für die metastatisch befallenen Wirbelkörper. In der Studie von Chan et al. [2002] untersuchten die Autoren 32 Patienten mit einer diffusionsgewichteten Singe-Shot-EPI-Sequenz mit vier b-Werten (200, 500, 800, 1000 s/mm²). Alle Patienten litten unter Kompressionsfrakturen, welche die Autoren mithilfe von T1- und STIR-Sequenzen sowie histopathologischen Untersuchungen in 25 benigne Frakturen (ADC= $1,94 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und 18 maligne Frakturen (ADC= $0,82 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) einteilten. Benigne Wirbelkörperfrakturen hatten signifikant ($p \leq 0,001$) höhere ADC-Werte. Bei Herneth et al. [2002] wurde bei 22 Patienten der ADC von Wirbelkörper-Pathologien mit einer fettgesättigten dw-EPI-Sequenz ermittelt. Für 24 Wirbelkörper-Metastasen an 15 Patienten mit bekanntem Primärtumor (Mammakarzinom $n = 11$, Bronchialkarzinom $n = 2$, Schilddrüsenkarzinom $n = 1$, Nierenkarzinom $n = 1$) stellten die Autoren einen ADC von $0,69 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ fest. Sieben pathologische Wirbelkörperfrakturen bei Metastasierung ($0,71 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) wurden in einer Untergruppe sieben benignen Wirbelkörperfrakturen bei Osteoporose oder nach Trauma ($1,61 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) gegenübergestellt. Auch hier hatten die frischen osteoporotischen oder posttraumatischen Frakturen einen signifikant höheren ADC ($p \leq 0,03$). Ebenso stellten Maeda et al. [2003] in ihrer Arbeit einen signifikant höheren ADC ($p < 0,01$) für akute benigne Kompressionsfrakturen ($1,21 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) fest gegenüber akuten malignen Kompressionsfrakturen ($0,92 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Maeda et al. berichten jedoch von Überlappungen der beiden Pathologien im ADC-Wert-Bereich. In der Studie von Pui et al. [2005] wurden unbehandelte maligne Läsionen in Wirbelkörpern gesunden Wirbelkörpern statistisch gegenübergestellt. Von den 50 Läsionen waren 16 multiple Myelome, vier Lymphome und 30 Metastasen. Diese wurden zusammengefasst und ergaben einen mittleren ADC von $1,02 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die ADC-Wertbereiche dieser sechs Arbeitsgruppen lagen innerhalb der Bereiche der in der vorliegenden Arbeit erhobenen ADC-Werte.

Wie in einigen dieser Studien schon vielversprechend begonnen, wird die Forschung mit der diffusionsgewichteten MRT zukünftig unter anderem das Ziel haben einzelne Wirbelkörperpathologien zu differenzieren. Dies war mit den bisher

klinisch angewandten MRT-Sequenzen aufgrund des gleichen Signalverhaltens schwierig und so konnten nur MRT-Verlaufskontrollen und Biopsien eine spezifische Diagnose erhärten. Die Unterscheidung ist jedoch bedeutend für die weitere Behandlung der Patienten. Andere Arbeitsgruppen [Baur, 1998, 2001, 2002; Chan, 2002; Herneth, 2002; Maeda, 2003; Nakagawa, 2000; Park, 2004; Spuentrup, 2001; Tasaly, 2000] haben beispielsweise bereits die Kapazität der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung mit unterschiedlichen Sequenztechniken erforscht um benigne und maligne Wirbelkörperfrakturen zu differenzieren. Obwohl eine eindeutig stärkere Diffusion bei benignen Frakturen beobachtet wurde, differiert die Spezifität zwischen den Autoren. Dies ist wohl durch Unterschiede in den Diffusionssequenzen, den b-Werten, den Einschlusskriterien der Patienten und v.a. des zeitlichen Intervalls zwischen Ereignis und Messung der Fraktur (14 Tage vs. mehrere Monate) begründet. Der ADC von benignen Kompressionsfrakturen kann im Lauf der Zeit abnehmen, da diese normales Knochenmarkfettgewebe rekrutieren.

Zu dem Ergebnis, dass sich pathologisch veränderte Wirbelkörper signifikant in ihrem ADC-Wert von gesunden Wirbelkörpern unterscheiden kamen auch andere Autoren in Studien mit diffusionsgewichtete Sequenztechniken. So stellten Bammer et al. [2003] mit einer Line-Scan-Diffusion-Imaging-Methode ADC-Werte für gesunde Wirbelkörper ($0,230 \pm 0,083 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und benigne Wirbelkörperfrakturen ($1,019 - 1,972 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) auf. Da das Patientenkollektiv ($n = 3$) sehr klein war, konnte keine statistische Auswertung der Daten erfolgen. Es bestätigt sich aber die Tendenz der höheren Diffusionseigenschaft für frakturierte Wirbelkörper. Chan et al. [2002] beschrieben mit einer diffusionsgewichteten Single-shot EPI-Sequenz ADC-Werte für normale Wirbelkörper ($0,23 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), benigne Wirbelkörperfrakturen ($1,94 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und maligne Wirbelkörperfrakturen ($0,82 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Im Vergleich zu gesunden Wirbelkörpern erschienen akute benigne Wirbelkörperfrakturen in den diffusionsgewichteten Bildern hypointens, wohingegen akute maligne Wirbelkörperfrakturen hyperintens erschienen. Die ADC-Werte zeigten eine hoch signifikante Differenz zwischen gesunden und pathologischen Wirbelkörpern ($p \leq 0,001$). In einer Arbeit von Herneth et al. [2002] konnten 24 Wirbelkörpermetastasen von 15 Patienten mit einem ADC von

$0,69 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ von 22 gesunden Wirbelkörpern mit einem ADC von $1,66 \pm 0,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ signifikant abgegrenzt werden ($p \leq 0,001$). Pui et al. [2005] stellten unbehandelte maligne Läsionen in Wirbelkörpern (16 multiple Myelome, vier Lymphome und 30 Metastasen) gesunden Wirbelkörpern gegenüber. Die Pathologien zusammen hatten einen signifikant höheren ADC ($1,02 \pm 0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) als gesunde Wirbelkörper ($0,30 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($p < 0,05$).

Intraindividuelle Reproduzierbarkeit der dw-mRARE-Sequenz in Wirbelkörperpathologien

Meist erstrecken sich Wirbelkörperläsionen über mehrere Schichten einer MR-Messung und es bleibt dem Untersucher überlassen, welche Schicht er für die Auswertung auswählt. Dies erscheint willkürlich und subjektiv. Um die Zuverlässigkeit der diffusionsgewichteten Methode zu überprüfen wurden in dieser Studie erstmalig Läsionen (je drei Bildreihen mit erosiver Osteochondrose, Spondylodiszitis, osteoporotischer Fraktur und osteolytischer Metastase) in jeweils zwei benachbarten Schichten analysiert. Die gemittelten ADC-Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Schichten ($1,208 \pm 0,229$ bzw. $1,192 \pm 0,229 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Die diffusionsgewichteten Messungen mit Aufstellung der quantitativen ADC-Werte sind daher weitgehend unabhängig vom Untersucher reproduzierbar und objektiv vergleichbar, solange eine genügend große homogene ROI ausgewählt wurde.

Gesunde Bandscheiben

In der vorliegenden Arbeit wurde für gesunde Bandscheiben ein ADC-Wert von $1,873 \pm 0,216 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermittelt. Dieses Ergebnis liegt im Bereich der ADC-Werte, welche bereits in anderen Studien publiziert wurden:

Autor	n	dw-Sequenz	b-Werte	ED	ADC
Bammer, 2003	6	Line scan	5-3005	o.A.	$1,65 \pm 0,21$
Dietrich, 2001	6	SE	50-350	R	$1,59 \pm 0,08$
	6	SE	50-500	P	$1,53 \pm 0,05$
Kealey, 2005	5	SE-EPI	0, 400	R,P,S	$2,27 \pm 0,58$
Kerttula, 2000	18	SE-SS-EPI	250-500	R,P,S	$1,70 \pm 0,20$
Newitt, 2005	11	LSDI	5-505	R,P,S	1,62

Tabelle 19: ADC-Werte in Literatur für diffusionsgewichteten Messungen von gesunden Bandscheiben (b-Wert: s/mm^2 , ADC: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

Um den diagnostischen Wert der Diffusionsbildgebung bei Krankheitsprozessen der Wirbelsäule zu testen untersuchten Bammer et al. [2003] mit einer Line-Scan-Diffusion-Imagig-Sequenz und zehn linear größer werdenden b-Werten von 5, 338, 672, ..., 2672 bis 3005 s/mm² sechs Probanden unter anderem an der Bandscheibe. Die Sequenz stellte sich als robust und zuverlässig dar. Die Autoren konnten in ihrer Studie zeigen, dass die ADC-Werte innerhalb einer Bandscheibe zwischen dem Nucleus pulposus ($1,65 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und dem Anulus fibrosus ($0,837 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) differierten. Der zentrale gallertartige Nucleus pulposus wies höhere Diffusionseigenschaften auf als der faserreiche und in gerichteten Bahnen verlaufende Anulus pulposus. Dies war durch den anatomischen und geweblichen Aufbau beider Strukturen gut zu begründen. Da die ROI in der vorliegenden Studie immer mittig in die Bandscheibe eingezeichnet wurde, wurde der ADC-Wert der vorliegenden Studie mit dem mittleren ADC für den Nucleus pulposus der Studie von Bammer et al. verglichen. Sie lagen in einem sich entsprechenden Bereich. Bei Dietrich et al. [2001] ergaben sich bei Bandscheiben-Messungen gesunder Probanden (Alter: 26-35 Jahre) mit der radial k-space Spin-Echo-Sequenz in Readout-Richtung ein mittlerer ADC von $1,59 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und in Phase-Richtung ein mittlerer ADC von $1,53 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Auch diese Sequenz erfüllte die Anforderungen an Robustheit und Bildqualität. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Raumrichtungen. Der Wertebereich war mit den Daten dieser Studie vergleichbar. Kealey et al. [2005] verwendeten eine multishot Spin-Echo Echo-Planar Sequenz um Unterschiede zwischen gesunden und degenerierten Bandscheiben im Lendenwirbelbereich an fünf Probanden und 39 Patienten zu untersuchen. Eine Besonderheit dieser Studie war, dass die Arbeitsgruppe jeweils die Bandscheiben der gesamten Lendenwirbelsäule auswerteten und diese niveaubhängig aufführten. Gesunde Bandscheiben der Probanden hatten im Mittel einen ADC von $2,27 \pm 0,58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nach kaudal nahm der ADC signifikant ab (L1/2 vs. L5/S1: $2,35 \pm 0,59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,97 \pm 0,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p = 0,02$). Die Autoren erklärten dieses Phänomen damit, dass lumbale Bandscheiben höherem biomechanischen Stress ausgesetzt waren. Auch wenn sie in T₂-gewichteten Bildern noch als gesund galten wiesen diese Bandscheiben gegenüber weiter kranial liegenden Bandscheiben einen verminderten Gehalt an Wasser auf. Die Autoren nehmen an, dass niedrige ADC-Werte in gesunden Bandscheiben ein

relatives Risiko an Degeneration widerspiegeln. Die signifikanten Unterschiede abhängig von dem anatomischen Niveau der Bandscheiben ist ein interessanter Punkt, welcher bislang in Studien diffusionsgewichteter Bandscheiben-Messungen nicht berücksichtigt wurde und weitere Studien erfordert. Falls sich das Ergebnis bestätigt, würde dies eine einfache pauschale ADC-Wert-Quantifizierung für Bandscheiben erschweren. Insgesamt liegen die ADC-Werte für gesunde Bandscheiben bei Kealey et al. in einem höheren Wertebereich. Zum Teil wurde dies wohl durch die niedrigeren b-Werte bedingt. Weiter führen die Autoren die sagittale Diffusionsrichtung als mögliche Erklärung an. Eine Studie von Kerttula et al. [2000] testete eine SE-SS-EPI-Sequenz mit zwei b-Werten (250, 500 s/mm²) an Bandscheiben von 18 gesunden Probanden (mittleres Alter: 15,8 Jahre). Der mittlere ADC der Bandscheiben im Lendenwirbel-Bereich betrug $1,7 \pm 0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Der etwas höhere ADC in dieser und der vorliegenden Studie ist auf das Alter der Probanden zurückzuführen. Es nahmen jüngere Probanden an diesen Studien teil, welche einen noch hohen Flüssigkeitsgehalt der Bandscheiben aufwiesen. Mit dem Alter nimmt der Flüssigkeitsanteil in den Bandscheiben ab. Newitt et al. [2005] untersuchten die Reproduzierbarkeit einer Line Scan Diffusion Imaging Sequenz an Bandscheiben der Lendenwirbelsäule von elf gesunden Probanden. Sie verwendeten unterschiedliche Anzahlen von b-Werten mit einem Minimum von 5 s/mm² bis zu einem Maximum von 1005 s/mm². Sie hatten gute qualitative und quantitative Ergebnisse. Der mittlere ADC von $1,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ berechnete sich aus den zwei b-Werten 5 und 505 s/mm². Sie kamen dem Studienaufbau der entsprechenden vorliegenden Arbeit und oben aufgeführten Arbeiten am nächsten und die ADC-Werte konnten somit verglichen werden. Der von Newitt et al. ermittelte ADC lag innerhalb der Wertebereiche von Bammer et al., Dietrich et al., Kerttula et al. und auch der vorliegenden Studie.

Reproduzierbarkeit der dw-mRARE-Sequenz an gesunden Bandscheiben

In vorliegender Studie wurde eine diffusionsgewichtete MRT-Sequenz auf ihre Reproduzierbarkeit geprüft. Weil die ADC-Werte für gesundes Knochenmark im Wirbelkörper sehr klein sind, wurde die Reproduzierbarkeit in den Bandscheiben analysiert. Hohe ADC-Werte sind genauer, da hierfür die b-Werte optimiert wurden ($\exp(-b_{\text{max}} \times D) \approx 1$) und daher das Bildrauschen einen geringeren Einfluss nimmt. Die Daten der wiederholten Bandscheiben-Messungen bei zwölf Probanden

zeigten, dass beide Messungen nicht signifikant voneinander abwichen ($p = 0,875$ mit Wilcoxon-Test, $p < 0,01$ mit Korrelation nach Pearson). Sie beweisen eine gute Reproduzierbarkeit und Stabilität der getesteten diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenzen im ADC-Wert für Messungen an gesunden Bandscheiben. Dies ist eine unabdingbare Voraussetzung für klinische Anwendungen.

Newitt et al. [2005] testeten ebenfalls die Reproduzierbarkeit einer diffusionsgewichteten Sequenz an Bandscheiben der Lendenwirbelsäule. Sie verwendeten eine Line Scan Diffusion Imaging Sequenz in drei orthogonalen Raumrichtungen mit vier b-Werten von 5 bis 755 s/mm² mit oder ohne Fettsättigung (FS). Jeweils drei Untersuchungsreihen fanden an zehn Probanden mit einem non-FS-Sequenzprotokoll und an sechs Probanden mit einem FS-Sequenzprotokoll statt. Die errechneten Variations-Koeffizienten lagen bei den Daten ohne Fettsättigung unter 3%, mit Fettsättigung sogar unter 0,5%. Auch diese Studie zeigte eine gute Reproduzierbarkeit der diffusionsgewichteten Sequenz.

Bandscheibenpathologien und deren Vergleich mit gesunden Bandscheiben

In dieser Studie zeigten die degenerierten Bandscheiben von zwölf Patienten einen mittleren ADC von $0,557 \pm 0,321 \times 10^{-3}$ mm²/s. Der ADC war niedrig, was durch den hohen Wasserverlust der degenerierten Bandscheiben mit Einschränkung der Wasserstoffprotonenmobilität bedingt war. Degenerierte Bandscheiben hatten einen hoch signifikant kleineren ADC ($p \leq 0,001$) als gesunde Bandscheiben, welche ein hohes Signal mit einem deutlichen Signalintensitätsverlust in der diffusionsgewichteten MR-Sequenz aufwiesen (ADC= $1,873 \pm 0,216 \times 10^{-3}$ mm²/s).

Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In einem in-vitro-Experiment an zwölf Bandscheiben im Lendenwirbel-Bereich (Alter der Spender: 16 -69 Jahre) untersuchten Chiu et al. [2001] mit einer dw-Spin-Echo-Sequenz die Diffusion von Wasserstoffmolekülen vor und während angewandter Kompression (700 N). Es wurde sowohl im Anulus fibrosus als auch im Nucleus pulposus gemessen.

Der Degenerationsgrad wurde histopathologisch nach Thompson (Grad 1 – 5) eingeteilt.

	Nucleus	Anulus	End Plate	Vertebral Body
1	Bulging gel	Discrete fibrous lamellas	Hyaline, uniformly thick	Margins rounded
2	White fibrous tissue peripherally	Mucinous material between lamella	Thickness irregular	Margins pointed
3	Consolidated fibrous tissue	Extensive mucinous infiltration; loss of anular-nuclear demarcation	Focal defects in cartilage	Early chondrophytes or osteophytes at margin
4	Horizontal clefts parallel to end plate	Focal disruption	Fibrocartilage extending from subchondral bone; irregularity and focal sclerosis in subchondral bone	Osteophytes < 2 mm
5	Clefts extend through nucleus and anulus		Diffuse sclerosis	Osteophytes > 2 mm

Tabelle 20: Thompson Grading Scheme for Human Intervertebral Disc Degeneration

Die Diffusion war im Nucleus pulposus signifikant höher als im Anulus fibrosus ($p = 0,04$). Die stärkste Diffusion fanden die Autoren in kranio-kaudaler Richtung. Sie unterschied sich jedoch nicht signifikant von den anderen zwei Raumrichtungen ($p = 0,074$). Der ADC des Nucleus pulposus von flüssigkeitsreichen Bandscheiben Grad 1 nach Thompson unterschied sich signifikant von dem ADC von degenerierten Bandscheiben Grad 4 nach Thompson ($p = 0,006$). Bei Chiu et al. zeigte sich eine höhere Diffusion während Kompression der Bandscheiben ($p = 0,018$). Die Autoren erklärten dies mit der Art der Kompression: durch die dynamisch angewandte Kompression konnte sich zum Zeitpunkt der MRT-Messung kein Gleichgewicht einstellen und so beinhaltete das Signal einen unnatürlichen erzeugten Wasserfluss. Mit einer diffusionsgewichteten SE-Sequenz untersuchten Drew et al. [2004] Bandscheiben von Schafen vor, während und nach Kompression (1000 bzw. 250 N). Auch hier zeigte sich ein signifikant höherer ADC für den Nucleus pulposus im Vergleich zu dem Anulus fibrosus. Die drei Raumrichtungen unterschieden sich nicht signifikant. Unter steigender Kompression (250 – 1000N) nahm die Diffusion in allen Raumrichtungen signifikant ab. Antoniou et al. [2004] untersuchten degenerative Veränderungen der Bandscheibe und deren Stadien. Dazu untersuchten sie Lendenwirbelsäulen von 14 Leichen (11 - 77 Jahre, mittleres Alter: 48 Jahre), nicht länger als 18 Stunden postmortem. Als diffusionsgewichtete

Sequenz verwendeten sie eine STE-Sequenz mit einem maximalen b-Wert von 250 s/mm² in den drei Raumrichtungen. Abweichungen in der Matrix des Nucleus pulposus, v.a. des Wasser- und Glycosaminglycangehalts, wie sie mit dem Alter und der Bandscheibendegeneration auftreten spiegelten sich direkt in korrelierenden Veränderungen des ADC wider. So zeigte sich eine Abnahme des Glycosaminglycan- und Wassergehalts in einer gleichzeitigen Abnahme des ADC-Wertes. Der ADC des Nucleus pulposus von gesunden Bandscheiben (bis Grad 2 nach Thompson) unterschied sich signifikant von dem ADC stark degenerierter Bandscheiben (Grad 5 nach Thompson): $1,30 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ versus $0,96 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Diese Information aus den ADC-Werten kann einer nicht-invasiven quantitativen Einschätzung der Bandscheibenintegrität und Stadieneinteilung des Degenerationsgrades dienen. Kealey et al. [2005] unterschieden in ihrem Studiendesign zwischen „leicht“ ($n = 25$) und „schwer“ ($n = 74$) degenerierten Bandscheiben. Die Einteilung erfolgte nach drei Kriterien auf T₂-gewichteten MR-Bildern: Höhenverlust, Signalverlust oder Verlust der intranukleären Zerklüftung. Als Kriterium für „leicht“ degeneriert durften die Bandscheiben nur eine der drei Eigenschaften aufweisen. Waren mindestens zwei Kriterien erfüllt galt die Bandscheibe als „schwer“ degeneriert. Zwischen diesen beiden Gruppen konnten sie keinen signifikanten Unterschied feststellen. Die „schwer“ degenerierten Bandscheiben setzten sich signifikant ($p = 0,01$) von den normalen Bandscheiben ab, nicht jedoch die „leicht“ degenerierten. Diese Eigenschaften finden sich bei vielen Bandscheiben, welche meist noch nicht als pathologisch deklariert werden. Die meisten Studien verwenden z.B. STIR-Sequenzen um den Flüssigkeitsgehalt und somit den Grad der Degeneration von Bandscheiben abzuschätzen. Somit erscheint der Vergleich anderer Studien mit den Werten der „schwer“ degenerierten Bandscheiben sinnvoll. Vor allem mechanischer Stress und eingeschränkte Ernährung spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Bandscheibenschäden. Die Diffusionseigenschaften von Wasserstoffprotonen spiegeln den Wasserhaushalt wider. Die Quantifizierung von ADC-Werten in den Bandscheiben könnte den Zusammenhang zwischen nutritiver Vitalität und Degeneration mit Gradeinteilung bestimmen. Durch die quantitative Bestimmung des ADC steht ein objektiv vergleichbarer Parameter zur Verfügung, der die Stadieneinteilung und Verlaufskontrollen vereinfacht.

6 Zusammenfassung

Die MRT hat als bildgebendes Verfahren seit den 80er Jahren einen festen Platz im klinischen Alltag der medizinischen Diagnostik gefunden. Wesentliche Vorteile sind die hochauflösenden Bildkontraste und die Möglichkeit Schnittbilder in allen Raumebenen zu erzeugen. Sie ist eine nichtinvasive und strahlenfreie Alternative zu vielen radiologischen Diagnoseverfahren, da sie das magnetische Moment der Atomkerne, meist des Wasserstoffs, nutzt. Die gewebespezifische Diffusion von Wasserstoffprotonen ist ein wichtiger physikalischer Parameter der MRT und wird über den so genannten ADC in diffusionsgewichteten MRT-Bildern verschiedener Sequenzen quantifiziert.

In dieser Arbeit wurden Diffusionsgradienten in eine TSE-Sequenz (mRARE) und in eine EPI-Sequenz eingebaut. Diese diffusionsgewichteten mRARE- und EPI-Sequenzen wurden an einem speziellen Phantom sowie an muskuloskelettalen Strukturen und deren Pathologien an 35 Probanden und 65 Patienten getestet. Jede Bilderserie bestand aus vier Bildern je Raumrichtung (Readout, Phase, Slice) mit vier b-Werten von 50, 250, 500 und 750 mm²/s. Bei der Auswertung wurde die Bildqualität beurteilt und der entsprechende ADC über die manuelle ROI-Methode berechnet. In den ADC-Maps konnte der ADC-Wert direkt pixel-by-pixel ausgelesen werden.

Bei den Phantom-Messungen zeigte sich mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz eine gute Bildqualität trotz des geringen Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der mRARE-typischen Unschärfe. Bei Messungen mit der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz verzerrten Suszeptibilitätsartefakte geringfügig das Bild. Sowohl in den mRARE- als auch in den EPI-Bildern waren Ghosting-Artefakte zu sehen, besonders in den ADC-Maps. Der Vergleich der zwei Sequenztypen bei Phantommessungen ergaben Unterschiede der ADC-Werte von nur 2% in Wasser, 3% in Aceton, 1% in PEG und 4% in DMSO. Die Reproduzierbarkeit der beiden diffusionsgewichteten Sequenzen wurde ebenfalls über die relative Abweichung definiert. Bei den Phantommessungen lag sie zwischen 0,5% und 3% für beide Sequenztypen, außer in Aceton, das bei der

diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz eine Abweichung von 11% zeigte. Der relativ große Unterschied in Aceton war durch die hohe Diffusionseigenschaft und das geringe Signal zu erklären.

Die Bildqualität diffusionsgewichteter Messungen an muskuloskelettalen Strukturen und deren Pathologien wurde bei der mRARE-Sequenz durch das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis und die typischen Unschärfeartefakte beeinträchtigt, war aber dennoch ausreichend gut. Die Bilder der EPI-Sequenz zeigten ebenfalls eine gute Bildqualität ohne Bewegungsartefakte, jedoch wurden sie durch Suszeptibilitätsartefakte teilweise stark verzerrt. Diese beeinflussten die MR-Bilder spinaler Strukturen so deutlich, dass die EPI-Sequenz bei Messungen an der Wirbelsäule nicht weiter angewandt wurde.

Für die ADC-Wert-Quantifizierung muskulärer Strukturen bildete gesundes Muskelgewebe durch den geringen Gehalt an Wasserstoffprotonen und bei dem geringen Signal-zu-Rausch-Verhältnis der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz zu wenig Kontrast. Auch bei Messungen mit der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz, die mit Fettunterdrückung arbeitete, war das Signal der gesunden Muskelmasse für die genaue anatomische Orientierung und die Berechnung von ADC-Werten zu gering.

Im Gegensatz dazu hoben sich Weichteilpathologien (solide und nekrotische Tumoranteile bei Sarkomen, Weichteilödem) mit stärkerem Signal in beiden diffusionsgewichteten Sequenzen gut von dem umgebenden Gewebe ab. Die Daten der diffusionsgewichteten Messungen wurden mit der mRARE-Sequenz in Readout-Richtung und mit der EPI-Sequenz in drei Raumrichtungen durchgeführt. Nekrotische Tumoranteile ($ADC_{mRARE} = 2,744 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $ADC_{EPI} = 2,655 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) wiesen signifikant höhere ADC-Werte als solide Tumoranteile ($ADC_{mRARE} = 1,267 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $ADC_{EPI} = 1,245 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) auf ($p = 0,004$ für die dw-mRARE- und $p = 0,004$ für die dw-EPI-Sequenz). Dies kann durch die uneingeschränkte freie und zufällige Bewegung von Wasserstoffprotonen in den zerstörten nekrotischen Gewebe- und Zellstrukturen und der somit sehr guten Diffusionseigenschaft erklärt werden. Aufgrund der unterschiedlichen zellulären Zusammensetzung der soliden Tumoren erklärt sich die breite Varianz der ADC-

Werte. Die Diffusion in Weichteilödemen ($ADC_{mRARE} = 1,996 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $ADC_{EPI} = 2,038 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) war signifikant höher als in solidem Weichteiltumoren ($p = 0,019$ für die dw-mRARE- und $p = 0,009$ für die dw-EPI-Sequenz). Die relativ freie Beweglichkeit von Wasserstoffprotonen in Weichteilödem im Gegensatz zu solidem kompaktem Tumorgewebe mit eingeschränkter Wasserstoffprotonenmobilität erklärt die höhere Diffusion und den höheren ADC. Die Diffusion in nekrotischem Gewebe mit zerstörter Zellstruktur lag signifikant höher als in Weichteilödemen mit veränderter, jedoch erhaltener Zellstruktur und Gewebeverband ($p = 0,011$ für die dw-mRARE- und $p = 0,033$ für die dw-EPI-Sequenz).

Die ADC-Wert-Quantifizierung spinaler Strukturen mit der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz ergab einen Wert von $0,226 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für gesunde Wirbelkörper. Innerhalb dieser Wirbelkörper wurde keine signifikante Anisotropie in den drei Raumrichtungen gefunden ($p = 0,247$). Pathologisch veränderte Wirbelkörper mit Spondylodiszitis, osteoporotischen Frakturen, erosiver Osteochondrose sowie osteoplastischen und osteolytischen Metastasen (in Reihenfolge nach abnehmendem ADC) hatten einen gemittelten ADC-Wert von $1,224 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Er war signifikant größer als in gesunden Wirbelkörpern ($p \leq 0,001$).

Um die örtliche intraindividuelle Reproduzierbarkeit (Stelle der Messung innerhalb der Pathologie) zu überprüfen, wurden in dieser Studie Wirbelkörperpathologien in jeweils zwei benachbarten Schichten analysiert und der ADC-Wert bestimmt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied der Messwerte und damit eine gute Reproduzierbarkeit ($p = 0,937$ mit Wilcoxon-Test, $p < 0,01$ mit Korrelation nach Pearson). Die zeitliche Reproduzierbarkeit der Meßmethoden wurde über die wiederholte Messung an Bandscheiben ermittelt. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im Ergebnis der ADC-Werte ($p = 0,875$ mit Wilcoxon-Test, $p < 0,01$ mit Korrelation nach Pearson).

Für gesunde Bandscheiben konnte bei der diffusionsgewichteten mRARE-Sequenz mittels ADC-Wert-Quantifizierung ein ADC-Wert von $1,873 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermittelt werden. Degenerierte Bandscheiben ($ADC_{mRARE} = 0,557 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

zeigten einen hoch signifikant niedrigeren ADC als gesunde flüssigkeitsreiche Bandscheiben ($p \leq 0,001$).

In dieser Doktorarbeit konnten die Vor- und Nachteile der diffusionsgewichteten mRARE- und EPI- Sequenzen bei der Anwendung an muskuloskelettalen Strukturen aufgezeigt und ADC-Werte quantifiziert werden. Es sollte Aufgabe zukünftiger Studien sein diese Sequenzen sinnvoll an größeren Patientengruppen zu testen und verschiedene Weichteil- und Wirbelkörperpathologien mit Hilfe der ADC-Werte zu differenzieren.

7 Abkürzungsverzeichnis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden in dieser Arbeit ausschließlich männliche Formen verwendet. Es sind damit sowohl Personen weiblichen als auch männlichen Geschlechts gemeint.

α	Irrtumswahrscheinlichkeit
A>>P	Anterior-Posterior
AC	gemittelte Akquisitionen
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
Bs	Bandscheibe
CT	Computertomographie
d	Abweichung
δ	Delta (klein)
Δ	Delta (groß)
DMSO	Dimethylsulfoxid
dw	diffusion-weighted, diffusionsgewichtet
DWI	Diffusion-weighted Imaging
ED	Encoding Direction, Raumrichtung
EPI	Echo-Planar-Imaging
FoV	Field of View
γ	gyromagnetisches Verhältnis
k-Raum	Ortsfrequenz in Fourier-transformierter Form (Rohdaten)
M	Messung
ADC _{max}	größter ADC
ADC _{min}	kleinster ADC
mRARE	modified Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NMR	Nukleare Magnetresonanz
o.A.	ohne Angabe
R	Readout-Raumrichtung
RARE	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement

ROI	Region of Interest
ρ	Fehlerwahrscheinlichkeit
P	Phase-Raumrichtung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
S	Slice-Raumrichtung
S(b)	Signaldämpfung, abhängig vom b-Wert
SE	Spin-Echo
SI	Signalintensität
SP	Slice Position
SPSS	Superior Performance Software System
STE	Stimulierte Echos
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
T	Tesla
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
Wk	Wirbelkörper

8 Literaturverzeichnis

in alphabetischer Reihenfolge:

Andrew ER, Bottomley PA, Hinshaw WS, Holland GN, Moore WS, Simaroy C. NMR images by the multiple sensitive point method: Application to larger biological specimens. *Phys Med Biol* 1977; 5:971–974

Antoniou J, Demers CN, Beaudoin G, Goswami T, et al. Apparent diffusion coefficient of intervertebral discs related matrix composition and integrity. *Magn Reson Imaging* 2004; 22:963-972

Bammer R, Keeling SL, Augustin M, Pruessmann KP, Wolf R, Stollberger R, Hartung HP, Fazekas F. Improved diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging (EPI) in stroke using sensitivity encoding (SENSE). *Magn Reson Med* 2001;3:548-54

Bammer R, Herneth AM, Maier S, Butts K, et al. Line Scan diffusion imaging of the spine. *Am J Neuroradiol* 2003;24:5-12

Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiol* 2003;3:169-184

Bammer R, Herneth AM, Maier SE, Butts K, Prokesch RW, Do HM, Atlas SW, Moseley ME. Line scan diffusion imaging of the spine. *Am J Neuroradiol*. 2003; 24:5–12

Bastin ME, Armitage PA, Marshall I. A theoretical study of the effect of experimental noise on the measurement of anisotropy in diffusion imaging. *Mag Reson Imaging* 1998; 16:773-785

Baur A, Stähler A, Brüning R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow. Differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207:349-356

Baur A, Huber A, Arbogast S, Durr HR, Zysk S, Wendtner C, Deimling M, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of tumor recurrences and posttherapeutical soft-tissue changes in humans. *Eur Radiol*. 2001; 11:828–833

Baur A, Huber A, Ertl-Wagner B, Dürr HR, Zysk SP, Arbogast S, Deimling M, Reiser M. Diagnostic value of increased diffusion-weighting of a steady-state free precession sequence for the differentiation of acute benign osteoporotic versus pathologic vertebral compression fractures. *Am J Neuroradiol* 2001;22:366-372

Baur A, Huber A, Dürr HR, et al. Differenzierung osteoporotischer und tumoröser Wirbelkörperfrakturen mit einer diffusionsgewichteten Steady-state free precession-sequenz. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174:70-75

Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radiol.* 2003; 13:1699–1708

Bloch F. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946; 70:460–474

Bloch F, Hansen W, Packard M. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946; 69:127

Buxton RB. The diffusion sensitivity of fast steady-state free precession imaging. *Magn Reson Imaging* 1993; 29:235-243

Byun WM Shin SO, Chang Y, Lee SJ, Finsterbusch J, Frahm J. Diffusion-weighted MR Imaging of metastatic disease of the spine: Assessment of response to therapy. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:906-912

Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev* 1954; 94:630-638

Chan J, Peh W, Tsui E, Chau L, et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *British Jour of Radiol* 2002; 75:207-214

Chien D, Kwong KK, Gress DR, et al. MR Diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *Am J Neuroradiol* 1992; 13:197-1102

Chiu EJ, Newitt DC, Segal MR, Hu SS, Lotz JC, Majumdar S. Magnetic resonance imaging measurement of relaxation and water diffusion in the human lumbar intervertebral disc under compression in vitro. *Spine* 2001; 26:437-444

Clark CA, Barker GJ, Tofts PS. Magnetic resonance diffusion imaging of the human cervical spinal cord in vivo. *Magn Reson Med* 1999; 41:1269-1273

Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol Chem Phys* 1977; 9:97–100

Deimling M, Heid O. High resolution SSFP diffusion imaging In: *Proc. Intl Magn Reson Med* 1994:1033

Dietrich O, Herlihy A, Dannels WR, Fiebach J, Heiland S, Hajnal JV, Sartor K. Diffusion-weighted imaging of the spine using radial k-space trajectories. *MAGMA* 2001; 12:23–31

Dietrich O, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Flatz W, Nittka M, Petsch R, Kiefer B, Schoenberg SO. iPAT: Applications for fast and cardiovascular MR imaging. *Electromedica* 2002; 70:133-146

Drew SC, Silva P, Crozier S, Percy MJ. A diffusion and T_2 relaxation MRI study of the ovine lumbar intervertebral disc under compression in vitro. *Phys Med Biol* 2004; 49:3585-3592

Einarsdottir H, Karlsson M, Wejde J, Bauer HC. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumors. *Eur Radiol.* 2004; 14:959–963

Eustace S, DiMasi M, Adams J, Ward R, Caruthers S, McAlindon T. In vitro and in vivo spin echo diffusion imaging characteristics of synovial fluid: potential non-invasive differentiation of inflammatory and degenerative arthritis. *Skeletal Radiol* 2000; 29:320–323

Feydy A, Drape JL, Argaud C, Diche T, Revelon G, Costes J, Chevrot A. Diffusion-weighted MRI and ADC measurements of tumoral bone marrow. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2001; 9:2117

Hahn EL. Spin Echoes. *Physiol Rev* 1950; 80:580-594

Heidemann RM, Ozsarlak O, Parizel PM, Michiels J, Kiefer B, Jellus V, Muller M, Breuer F, Blaimer M, Grieswold MA, Jakob PM. A brief review of parallel magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2003; 13:2323-2337

Herneth AM, Naude J, Philipp M, Beichel R, Trattnig S, Imhof H. Wertigkeit der diffusionsgewichteten MRT in der Beurteilung von Knochenmarksveränderungen bei Wirbelkörpermetastasen. *Radiologe* 2000; 40:731-736

Herneth AM, Philipp M, Naude J, Funovics M et al. Vertebral metastases: Assessment with Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology* 2002; 225:889-894

Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent Diffusion Coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *European Journal of Radiol* 2003; 45:208-213

Karczmar GS, River JN, Goldman Z, Li J, Weisenberg E, Lewis MZ, Liu K. Magnetic resonance imaging of rodent tumors using radiofrequency gradient echoes. *Magn Reson Imag* 1994;12:881-893

Kealey Sm, Aho T, Delong D, Barboriak DP, Provenzale JM, Eastwood JD. Assessment of Apparent Diffusion Coefficient in normal and degenerated intervertebral lumbar disks: Initial experience. *Radiology* 2005; 235:569-574

Kerttula L, Jauhiainen J, Tervonen O et al. Apparent diffusion coefficient in thoracolumbar intervertebral discs of healthy young volunteers. *J Magn Reson Imag* 2000; 12:255-260

Kim YJ, Chang KH, Song IC, et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *Am J Roentgenol* 1998; 171:1487-1490

Lang P, Wendland MF, Saeed M, Gindele A, Rosenau W, Mathur A et al. Osteogenic Sarcoma: Noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1998; 206:227-235

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161:401-407

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505

Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession. *Magn Reson Med* 1988;7:346-351

Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Roentgenol* 1992;159:591-599

Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, et al. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000; 31:1081-1089

Maeda M, Sakuma H, Maier SE, et al. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures by line scan diffusion-weighted imaging. *Am J Roentgenol* 2003; 181:1203-1209

Maier CF, Paran Y, Bendel P, Rutt BK, Degani H. Quantitative diffusion imaging in implanted human breast tumors. *Magn Reson Med* 1997; 37:576-581

Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin-echoes. *J Phys C* 1977; 10:55-58

Merboldt KD, Hänicke W, Gyngell ML, Frahm J, Bruhn H. Rapid NMR imaging of molecular self-diffusion using a modified CE-FAST sequence. *J Magn Reson* 1989; 82:115-121

Merboldt KD, Hänicke W, Bruhn H, Gyngell ML, Frahm J. Diffusion imaging of the human brain in vivo using high speed STEAM MRI. *Magn Reson Med* 1992; 23:179-192

Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, et al. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med* 1991; 18:39-50

Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats. Comparison of diffusion and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14:330-346

Moteki T, Ishizaka H, Evaluation of cystic ovarian lesions using apparent diffusion coefficient calculated from reordered turboflash MR Images. *Magn Reson Imaging* 1999; 17:955-963

Nakagawa K, Sakuma H, Ichikawa Y. Vertebral compression fractures: Differentiation between benign and malignant lesions with diffusion-weighted single-shot echo planar MR imaging. *Eur Radiol* 2000; 10:154

Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204:739-744

Newitt DC, Majumdar S. Reproducibility and dependence on diffusion weighting of Line Scan Diffusion in the lumbar intervertebral discs. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:482-488

Norris DG, Bornert P, Reese T, Leibfritz D. On the application of ultra-fast RARE experiments. *Magn Reson Med*. 1992; 27:142–164

Nygren AT, Kaijser L. Water exchange induced by unilateral exercise in active and inactive skeletal muscles. *J Appl Physiol*. 2002; 93:1716–1722

Olsen OE, Sebire NJ. Apparent diffusion coefficient maps of pediatric mass lesions with free-breathing diffusion-weighted magnetic resonance: feasibility study. *Acta Radiol*. 2006; 47:198-204

Park SW, Lee JH, Ehara S, Park YB, Sung SO, Choi JA, Joo YE. Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine. Is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *Clin Imaging* 2004; 28:102-108

Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di-Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637-648

Pui MH, Mitha A, Rae WID, Corr P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of spinal infection and malignancy. *J Neuroimaging* 2005;15:164-170

Purcell EM; Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69:37–38

Raya JG, Dietrich O, Birkenmaier C, Sommer J, Reiser M, Baur-Melnyk A. Feasibility of a RARE-based sequence for quantitative diffusion-weighted MRI of the spine *Eur Radiology*, 2007, online first

Reese TG, Heid O, Weisskoff RM, Wedeen VJ. Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med.* 2003; 49:177–182

Sinha U, Yao L. In vivo diffusion tensor imaging of human calf muscle. *J Magn Reson Imaging.* 2002; 15:87–95

Spuentrup E, Buecker A, Adam G, van Vaals JJ, Guenther RW. Diffusion-weighted MR imaging for differentiation of benign fracture edema and tumor infiltration of the vertebral body. *Am J Roentgenol* 2001; 176:351-358

Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurement: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42:288-292

Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:53-60

Tasaly N, Ünlü E, Cokal N, et al. Can we differentiate benign versus malignant vertebral fractures with diffusion-weighted MR imaging? *Radiology* 2000; 217:683

Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:1491-1499

Tofts PS. Novel MR image contrast mechanisms in epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995; 13:1099-1106

Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extra axial cysts and epidermoid tumors. *Am J Neuroradiol* 1990; 11:925-931

Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1999; 177:407-414

Uhl M, Saueressig U, van Buijen M, Kontny U, Niemeyer C, Kohler G, Ilyasov K, Langer M. Osteosarcoma: Preliminary Results of in vivo assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2006;41:618-623

Van Rijswijk CS, Kunz P, Hogendoorn PC, Taminau AH, Doornbos J, Bloem JL. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 15:302–307

Warach S, Gaa J, Siewert B, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37:231-241

Weber J, Mattle HP, Heid O, et al. Diffusion-weighted imaging in ischemic stroke: a follow-up study. *Neuroradiology* 2000; 42:184-191

Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, et al. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52:1626-1632

Woessner DE. Effects of diffusion in nuclear magnetic resonance spin-echo experiments. *J Chem Phys* 1961; 6: 2057–2061

Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999; 210:617-623

Yeung DKW, Wong SYS, Griffith JF, Lau EMC. Bone marrow diffusion in osteoporosis: Evaluation with quantitative MR diffusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19:222-228

Zhou XJ, Leeds NE, McKinnon GC, Kumar AJ. Characterization of benign and metastatic vertebral compression fractures with quantitative diffusion MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2002; 23:165–170

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. F. Reiser für die Möglichkeit in einer so hervorragend strukturierten und modernen Abteilung zu arbeiten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau OÄ PD Dr. med. Andrea Baur-Melnyk. Mit der Vergabe dieses Themas hat sie mich an die interessante Thematik der diffusionsgewichteten MRT herangeführt. Die Erstellung einer solchen Arbeit bedarf nicht nur eigener Anstrengungen sondern auch einer engagierten Betreuung und kritischen Begleitung, die ich von ihr in fachkundiger Weise erfuhr.

In der Projektgruppe für diffusionsgewichtete MRT waren mir Herr Dr. Olaf Dietrich und Herr José Raya stets kompetente, aufmerksame und freundliche Ansprechpartner. Ich danke ihnen herzlich für die Bereitstellung der technischen Mittel und die konstruktive Betreuung.

Für die histologischen Diagnosen möchte ich mich bei dem Pathologischen Institut der Universität München, besonders bei Frau Dr. Christine Thymner und Herrn Dr. Georg Barbaryka bedanken. Für die überaus freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen bedanke ich mich bei Frau Susanne Raic, Frau Maria Langer, Frau Chirata Rinea, Frau Sabine Linder und allen Mitarbeitern der MRT-Abteilung von Röntgen A.

Ohne den Patienten und Probanden wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich möchte mich hiermit bei allen ganz herzlich bedanken, die sich die Zeit nahmen um für die MRT-Messungen zur Verfügung zu stehen. Vor allem den Patienten möchte ich danken, da sie trotz ihrer oftmals belastenden Krankheit mit viel Engagement und Vertrauen bereitwillig bei dieser Studie mitmachten.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie, die mich stets ermutigt hat und mir mit ihrer Geduld und Großzügigkeit immer eine große Stütze ist.

10 Lebenslauf

Name Julia Katrin Adrian
geb. Sommer

Anschrift Aegertenstrasse 48
CH – 8003 Zürich

Geburtstag, -ort 20. Dezember 1977 in München

Staatsangehörigkeit deutsch

Ausbildung

1984-1997 Schulausbildung mit Abschluss Abitur am Ignaz-Taschner-Gymnasium Dachau

1997-1999 Berufsausbildung an der Siemens Technik Akademie München mit Abschluss zur staatlich geprüften Industrietechnologin, Fachrichtung Datentechnik Schwerpunkt Kommunikationstechnik

1999-2006 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Beruf

seit 2006 Assistenzärztin für Anästhesiologie am Universitätsspital Zürich

Fremdsprachen Englisch, Französisch, Spanisch