

Aus dem Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der  
Frühdiagnostik der neuropathischen Osteoarthropathie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tina Mioc-Curic

aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus-Jürgen Pfeifer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Gernot Schulte-Altendorneburg  
Priv. Doz. Dr. Wolfgang Böcker

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Thomas Schloßbauer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Definition der neuropathischen Osteoarthropathie	5
1.2	Klassifikationen	5
1.3	Ätiologie und Epidemiologie	7
1.4	Pathophysiologie des diabetischen Fußsyndroms	9
1.5	Symptomatik in Klinik und Bildgebung	12
1.6	Differentialdiagnosen	19
1.7	Problemstellung	20
1.8	Ziel	21
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1	Studienkollektiv	22
2.2	Untersuchungsmethoden	23
2.2.1	Klinische Untersuchung und Therapie	23
2.2.2	MRT-Untersuchung	24
2.2.2.1	Funktionsweise der MRT	24
	Kernspin und magnetisches Moment	24
	Atomkern im Magnetfeld	24
	Der Hochfrequenz-Impuls	26
	Relaxation	28
	T <sub>1</sub> -Relaxation	28
	T <sub>2</sub> -Relaxation	29
	Kontrastmittel	29
	Bildaufbau	30
	Pulssequenzen	32
2.2.2.2	Studienspezifische Anwendung der MRT und standardisierte Bildinterpretation	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
3.1	Knochenmarködem und klinische Parameter	35
3.2	Nebenbefunde	37
3.3	Knochenmarködem und Kontrastmittelanreicherung	39

3.4	Fallbeispiele	39
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>43</b>
4.1	Knochenmarködem und klinische Symptome	43
4.2	Bildgebung und Pathophysiologie	44
4.3	Knochenmarködem und Kontrastmittelanreicherung	46
4.4	Stellungnahme zum klinischen Nutzen der Studie	47
4.5	Kritische Beurteilung der Studie	48
4.6	Klassifikation	49
4.7	Fallbeispiel	50
4.8	Schlussfolgerung	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>69</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition der neuropathischen Osteoarthropathie**

Im Jahr 1868 beschreibt Jean Marie Charcot eine nicht infektiöse Zerstörung einzelner oder multipler Knochen- und Gelenkstrukturen des Fußskelettes in Zusammenhang mit einer Neuropathie bei Tabes dorsalis [36]. Das Krankheitsbild wird wenig später nach ihm benannt. Neuropathische Osteoarthropathie ist die moderne Bezeichnung der Charcot-Arthropathie.

Laut Rajbhandari ist die Charcot-Arthropathie eine chronische und progressive Erkrankung von Knochen und Gelenken, die durch schmerzvolle oder schmerzlose Knochen- und Gelenkdestruktionen charakterisiert ist [61]. Armstrong beschreibt die neuropathische Arthropathie als eine Komplikation des Diabetes mellitus, die in Frakturen, Dislokationen, Subluxationen und möglichen progressiven Fuß- und Gelenkdeformitäten resultiert [35]. Der Zusammenbruch des Fußgewölbes führt zu Druckstellen am Fuß mit der Gefahr von Ulzerationen, Infektionen und nicht beherrschbaren septischen Verläufen, die nicht zuletzt häufig mit einer Amputation enden.

## **1.2 Klassifikationen**

Im Laufe der Zeit haben mehrere Autoren versucht das Krankheitsbild der neuropathischen Osteoarthropathie in Stadien und Typen einzuteilen. Die Klassifikationen beruhen auf anatomischen und pathophysiologischen Kriterien, die überwiegend anhand von klinischen Befunden und der Projektionsradiografie erhoben werden. Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie spielen bisher eine untergeordnete Rolle. Folgende Klassifikationen sind heutzutage am weitesten in der klinischen Routine verbreitet.

1966 Eichenholtz [22, 27, 42]

Eichenholtz beschreibt 3 Stadien der Osteoarthropathie, die er aus klinischen Beobachtungen und dem radiologischen Verlauf klassifizieren konnte:

1) Das Stadium I der Auflösung zeigt Knochen- und Knorpeldetritus, intraartikuläre Frakturen, Dislokationen, osteochondrale Fragmentierung und eine Entmineralisierung.

Klinisch finden sich typische Anzeichen einer akuten Entzündung mit Schwellung, Rötung und Überwärmung.

2) Das Stadium II der Koaleszenz ist charakterisiert durch Resorption der Nekrosen, Fusion von Knochenfragmenten, Sklerosierung der Knochenenden und die gelenknahe Osteoporose. Die klinischen Anzeichen sind rückläufig.

3) Das Stadium III der Restitution ist gekennzeichnet durch Revaskularisierung, Remodelling der Knochenenden und eine Verminderung der Sklerosierung. Die klinischen Parameter normalisieren sich.

Im Jahr 1990 wurde die Klassifikation nach Eichenholtz durch Shibata et al modifiziert. Sie fügten ein Stadium 0 hinzu, das klinisch eine Schwellung, Rötung und Überwärmung des Fußes zeigt ohne gleichzeitige röntgenographische Anzeichen [67, 73, 83].

#### 1993 Sanders und Frykberg [22, 25, 47]

Sanders und Frykberg stellten eine anatomische Klassifikation nach radiologischen Kriterien auf. Sie beschreiben 5 anatomische Befallsmuster:

- 1) Lokalisation an Metatarsophalangeal- und Interphalangealgelenken im Vorfuß
- 2) Lokalisation an Lisfranc-Gelenklinie mit Tarsometatarsalgelenken
- 3) Lokalisation an Chopart-Gelenklinie mit Naviculocuneiforme-, Talonaviculare- und Calcaneocuboid-Gelenken
- 4) Lokalisation am oberen Sprunggelenk
- 5) Lokalisation am Calcaneus

#### 1999 Sella und Barrette [71]

Sella und Barrette untersuchten 40 Patienten mit 51 neuropathischen Füßen in Bezug auf ihre klinischen und bildmorphologischen Befunde. Mit Hilfe von Projektionsradiographie, Tc99 Szintigraphie und Indium/Gallium Szintigraphie versuchten sie speziell das Frühstadium des Krankheitsprozesses zu identifizieren. Sie unterscheiden folgende Stadien:

- 1) Im Stadium 0 präsentiert der Patient einen lokal geschwellenen, überwärmten und schmerzhaften Fuß. Die Projektionsradiographie zeigt keine Veränderungen, die Tc99 Szintigraphie dagegen ist positiv. Indium und Gallium Szintigramme sind normal.

- 2) Im Stadium 1 finden sich zusätzlich zu den klinischen Befunden röntgenographisch periartikuläre Zysten, Erosionen, lokalisierte Osteopenien und eine Diastasis.
- 3) Das Stadium 2 zeigt in der Projektionsradiographie Gelenkssubluxationen, bevorzugt am Os cuneiforme intermedium und Os metatarsi II beginnend, mit lateraler Ausdehnung.
- 4) Das Stadium 3 präsentiert röntgenographisch Gelenksdislokationen und einen Einbruch des Fußlängsgewölbes.
- 5) Das Stadium 4 stellt den ausgeheilten und stabilen Fuß dar. Klinisch zeigt sich kein Temperaturunterschied zwischen dem betroffenen und gesunden Fuß. In der Projektionsradiographie sieht man sklerosierte Areale und Knochenfusionen mit reifen Trabekeln.

### **1.3 Ätiologie und Epidemiologie**

Es gibt eine Vielzahl an Faktoren, die ursächlich für die Entstehung einer Osteoarthropathie sind. Allen gemeinsam ist eine zentrale oder periphere Neuropathie [9]. Sie bewirkt eine Verminderung der Schmerzsensibilität mit Ausfall der schmerzvermittelten Schutzreflexe. Traumatische Einwirkungen können nicht mehr direkt wahrgenommen werden, ebensowenig Belastungen bzw. Überlastungen von Bändern, Gelenken, Sehnen und Knochen [17].

Diabetes mellitus ist heutzutage die häufigste Ursache der Osteoarthropathie. In den USA sind geschätzte 15-16 Millionen Einwohner Diabetiker und rund 800000 neue Patienten kommen jedes Jahr hinzu mit einer Inzidenz von ca. 16000 Fällen einer neuropathischen Osteoarthropathie [1, 22, 65, 85]. Die aktuelle Zahl der Diabetiker in Deutschland wird auf 6 bis 8 Millionen geschätzt [49]. Rund ein Viertel davon wird im Laufe des Lebens ein diabetisches Fußsyndrom erleiden [28, 49]. Eine periphere Neuropathie wird sich bei 6 bis 42 Prozent der Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln [50]. Chantelau berichtet von bis zu 70 Prozent der Fälle mit klinisch nachweisbarer Neuropathie [17]. Eine Osteoarthropathie entwickeln je nach Studie 0,1- 0,4% [61], 2,5% [50], 0,1- 5% [6], 0,16% aller diabetischen Patienten, darunter bis zu 13% der Patienten von Fußambulanzen für Diabetiker [2, 3, 43, 67]. Lee et al. gehen von 7,5% der Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus aus. Dieser Prozentsatz erhöht sich bis auf 29% bei diabetischen Patienten mit einer peripheren Neuropathie [47]. Die neuropathische Osteoarthropathie tritt bevorzugt in der fünften bis siebten Lebensdekade auf [29, 34, 61]. Die Patienten haben bis dahin seit 10 bis 20 Jahren

einen fortschreitenden Diabetes mit Folgeerkrankungen [29, 34, 40, 61, 67, 74], Myerson und Schon berichten sogar von einer Osteoarthropathie als Erstmanifestation [27] des Diabetes mellitus. Die Tarsometatarsalgelenke (Lisfranc-Linie) am medialen Fußgewölbe sind zu 60% bevorzugt betroffen, gefolgt von den Metatarsophalangealgelenken mit 30%, dem Knöchel und den subtalaren Gelenken zu 10% [29]. Die Gelenkschädigung manifestiert sich zu 70% am Mittelfuß und zu 15% am Vor- und Rückfuß [74]. Die häufigste Lokalisation der neuropathischen Osteoarthropathie liegt damit im Mittelfuß [40, 61, 77] und an den Tarsometatarsalgelenken [7, 29, 61, 77]. Laut Tan et al. führt die Affektion im Mittelfuß oder an den Tarsometatarsalgelenken (Lisfranc-Linie) zu einem Kollaps im Längsgewölbe des Fußes und zu einem erhöhten Druck auf das Cuboid, sodass eine ``rocker-bottom`` Deformität entsteht [77]. Die Wahrscheinlichkeit eines bilateralen Auftretens der Erkrankung reicht von 9 bis 35% der Fälle [22, 27, 34, 67, 74]. Griffith berichtet in seiner Studie an 22 Patienten, deren Füße er mittels CT untersucht hat, von sogar 75% der bilateralen neuroarthropathischen Veränderungen [31]. Es sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen [34, 67].

Heutzutage zählen neben Diabetes mellitus Syphilis mit Tabes dorsalis [9, 25, 37, 47, 69] Lepra [9, 17, 25, 37, 38, 47, 61, 69, 74], Alkoholabusus [9, 37, 38, 47, 61, 67, 69, 74] Syringomyelie [9, 25, 38, 47, 61, 67] und Schädigungen des Rückenmarks [25, 37, 47, 67] zu den häufigeren ätiologischen Faktoren, die eine neuropathische Gelenkzerstörung hervorrufen [25, 61]. Beim Alkoholabusus besteht eine häufige Komorbidität mit Diabetes mellitus. Eine Osteoarthropathie lässt sich hierbei weder dem Einen noch dem Anderen direkt zuordnen. Bjorkengren beschreibt 1988 in seiner Studie 5 Patienten, deren Osteoarthropathie eindeutig auf den Alkoholabusus zurückzuführen ist [9]. Weitere Faktoren wie periphere Nervenverletzungen [47, 67], angeborene Sensibilitätsstörungen [37, 67, 69, 74], Nierentransplantation verschiedener Genese [75] und renale Dialyse [69], Myelomeningozele [25, 61, 69], zerebrale Insulte [61, 67, 74], hereditäre Charcot-Marie-Tooth-Krankheit [17, 47, 67], Friedreich-Ataxie [67], Multiple Sklerose [9, 37], Polio [37, 47], Spina bifida [17, 25, 61], funikuläre Myelose [17] und perniziöse Anämie [47] führen in einer geringeren Zahl zu neuropathischen Gelenkveränderungen. Prädisponierende Faktoren sind daneben die Einnahme von Steroiden [37, 69, 75] und Immunsuppressiva [69], die eine Osteoporose und weitere Veränderungen im Knochenstoffwechsel bewirken.

Brodsky korreliert das Ausmaß der neuropathischen Gelenkveränderungen nicht unbedingt mit der Schwere des Diabetes, d.h. seiner Dauer, der Höhe der Blutzuckerwerte oder der

Insulinabhängigkeit des Patienten [13]. Laut Foltz et al. entwickeln Patienten, die einer Insulin-Therapie zugeführt sind, leichter eine Osteoarthropathie [24]. Insgesamt werden 10-15% der diabetischen Bevölkerung eine Gliedmaßen-Amputation im Laufe des Lebens erleiden [69, 82]. Dies entspricht einem 15-40fach erhöhten Risiko einer Gliedmaßen-Amputation im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [24, 69]. Die neuropathische Arthropathie ist ein entscheidender Faktor, der zu dieser hohen Amputationsrate beiträgt [24].

#### **1.4 Pathophysiologie des diabetischen Fußsyndroms**

Bis heute sind die zugrundeliegenden Pathomechanismen und die Bedeutung verschiedener Einflussfaktoren der Charcot-Arthropathie nicht hinreichend geklärt. Es scheinen aber mehrere Faktoren für die Entwicklung des Krankheitsbildes notwendig zu sein: die periphere sensorische und motorische Neuropathie, unbemerkte Verletzungen, repetitiver Stress an verletzten Strukturen mit biomechanischen Veränderungen sowie ein erhöhter lokaler Blutfluss infolge einer autonomen Neuropathie [27, 28, 75].

Das Zusammenspiel dieser Faktoren ist bis heute Mittelpunkt einer kontroversen Diskussion. Es haben sich zwei Theorien zur Entstehung der Osteoarthropathie im Laufe der Zeit etabliert, die im Lauf der letzten Jahrzehnte häufig zitiert worden sind. Hierbei gibt es einen neurotraumatischen und einen neurovaskulären Ansatz.

Die neurotraumatische Theorie nach Volkmann und Virchow führt die Gelenkzerstörung auf repetitiven Stress und mechanische Traumata des neuropathischen Fußes zurück. Der Verlust an Tiefensensibilität und Schmerzempfindung lässt die Verletzungen meist unbemerkt bleiben, wodurch es zu einer kontinuierlichen Fehlbelastung des Fußes kommt. Letztlich führen Lockerungen des Bandapparates, Subluxationen und Frakturen zu einer Zerstörung des Gelenkes [25, 28, 47, 83]. Die neurotraumatische Theorie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt am weitesten akzeptiert und propagiert [14].

Die neurovaskuläre Theorie nach Mitchell und Charcot stellt die autonome Neuropathie in den Vordergrund: demnach bewirkt ein Verlust der sympathischen Regulation eine Vasodilatation an Knochen-versorgenden Gefäßen, sodass es zu einem vermehrten peripheren Blutfluss kommt. Diese erhöhte lokale Perfusion wird dabei durch die Öffnung von arteriovenösen Shunts ausgelöst [25, 40, 47, 61]. Zirkulierende Osteoklasten führen

schließlich zur Knochenresorption und Osteopenie. Die so geschwächte Knochenstruktur ist prädisponiert für Bandinstabilität, Frakturen und Gelenkzerstörung [25, 28, 40, 47, 66].

Charcot erklärte die zunehmende Demineralisierung des Fußskeletts durch eine Dysregulation des Knochenstoffwechsels, hervorgerufen durch eine eingeschränkte Funktionalität von Neuronen im Bereich des Vorderhorns. Die Destruktion von Neuronen beruhte nach seiner Theorie auf einem spinalen Befall im Rahmen der Neurosyphilis [40, 83]. 1927 konnte Leriche experimentell nachweisen, dass die Läsion sympathischer Nerven zur Hyperämie und Knochenatrophie führt [14, 40]. Im selben Jahr versuchte Eloesser diese Theorie zu widerlegen. In einem Tierversuch durchtrennte er unilateral den Hinterstrang bei 38 Katzen. Er maß die Anzahl der pathologischen Frakturen und neuropathischen Gelenke in der empfindungslosen Extremität und verglich die mechanische Festigkeit der Knochen mit der Kontrollseite. 27 Katzen entwickelten Läsionen an Knochen und Gelenken. Es zeigte sich kein Unterschied in der Knochenfestigkeit der zwei Extremitätenseiten. Bei drei Katzen wurden nach unilateraler Durchtrennung der Hinterstränge zusätzlich mehrere Gelenke der unteren Extremität mit einem Elektrokauter beschädigt. Alle drei Katzen entwickelten daraufhin ein neuropathisches Gelenk. Er folgerte daraus, dass eine Kombination aus Trauma und Denervation am ehesten für die Entwicklung eines Charcot-Gelenkes verantwortlich ist [14, 32, 83]. Andererseits führten Beobachtungen von Brower und Allman im Jahr 1980 zu der Annahme, dass ein neural bedingter Gefäßreflex zu einer aktiven Knochenresorption durch Osteoklasten führt. Bei einer kleinen Gruppe (n=4) von bettlägerigen Patienten konnte nachweislich die Entstehung einer Charcot-Arthropathie ohne assoziiertes Trauma beobachtet werden [14]. Ähnliche Berichte finden sich auch bei Feldman und Norman [23, 55]. In diesem Zusammenhang führt der Verlust der sympathischen Aktivität an Gefäßen zu einer Vasodilatation. Es folgen eine zunehmende Demineralisierung und Knochenresorption. Finsterbush und Friedman berichten hierbei über eine erhöhte Ruheperfusion in neuropathischen Füßen, die für die Osteopenie verantwortlich ist [3]. Sie wiederholten das Experiment von Eloesser, legten den Tieren jedoch einen Gipsverband an, nachdem sie die Hinterstränge durchtrennt hatten. Es zeigte sich eine unterschiedliche Reaktion auf die Immobilisation auf beiden Seiten. In späteren Studien ließ sich dann mittels der Erythrozytenszintigraphie eine erhöhte Perfusion bei gleichzeitig bestehender Neuropathie beweisen [3].

Dennoch gibt es Zweifel, ob die diabetische Neuropathie in der Tat zu einer Erhöhung der Perfusionsrate führt. Einige Studien haben die Perfusion in osteoarthropathisch erkrankten Füßen mit solchen ohne osteoarthropathische Veränderungen verglichen. Die kapilläre Perfusion und die Shunt-Perfusion sind allgemein in Füßen mit peripherer Neuropathie erhöht. Bei Patienten mit Charcot-Arthropathie lässt sich die erhöhte Perfusion aus Kapillaren und arteriovenösen Shunts jedoch nicht in gleicher Ausprägung nachweisen. Charcot-Füße zeigen im Gegensatz zu diabetischen Füßen mit isolierten Weichteilulzerationen eine stärker ausgeprägte Neuropathie, aber nur eine geringe Erhöhung der Ruheperfusion [18]. Manche Autoren berichten sogar, dass die Ruheperfusion nahezu nicht von der Neuropathie beeinflusst wird [61].

Die Osteopenie als Folge einer erhöhten Ruheperfusion wurde in diesem Zusammenhang ebenfalls angezweifelt. Piaggese et al. konnten nachweisen, dass die Knochendichte bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und ausgeheiltem Charcot-Fuß normal ist [16]. Petrova et al. konnten zeigen, dass keine Osteopenie in Füßen vorbesteht, die zu einer Charcot-Arthropathie beim Typ II Diabetes prädisponiert [16]. Allgemein sind im Rahmen des Diabetes mellitus die Serummarker des Knochenmetabolismus nicht signifikant verändert. In der Akutphase des Charcot-Fußes verändern sich die Serummarker und erholen sich nach dem Heilungsprozess wieder [16]. Diese klinischen und laborchemischen Befunde sprechen für die traumatische Genese der neuropathischen Osteoarthropathie und erklären den Entstehungsprozess der Krankheit einem natürlichen Entzündungsverlauf folgend [16].

Vieles spricht dafür, dass die Entwicklung der Charcot-Arthropathie aus einer Kombination von Ereignissen entsteht, die neurotraumatischer und neurovaskulärer Ätiologie sind [3, 47, 61]. Der Prozess wird anfangs in der Mehrzahl der Fälle durch ein Trauma ausgelöst, welches dem Patienten nicht bewusst ist. Infolgedessen kommt es durch die autonome Dysregulation am neuropathischen Fuß zu einem abnormen Reflex an den Gefäßen, der zu einem Anstieg in der Perfusion führt. Diese Hyperperfusion schwemmt eine große Zahl an Osteoklasten in das geschädigte Gebiet an. Die daraus resultierende Osteopenie schwächt die Knochenintegrität und ist somit Voraussetzung für weitere Mikrofrakturen. Zudem verstärkt die sensomotorische Neuropathie an den Flexoren und Extensoren des Fußes eine Gewichtsfehlverteilung und damit eine weitere Knochenschädigung. Der gesamte Prozess kann in sehr kurzer Zeit in einer kompletten Fußdeformität enden.

Neue biochemische Studien kommen zu einem anderen Ansatzpunkt in der Pathogenese der Osteoarthropathie. Sie gehen von einer überschießenden Entzündungsreaktion auf der Ebene der Osteoklastogenese aus. Zugrundeliegend sind Mediatoren wie IL-1 $\beta$ , IL-6 oder TNF- $\alpha$ , die durch verschiedene Faktoren wie Traumata, frühere chirurgische Eingriffe oder lokale Infektionen verstärkt exprimiert werden. Diese Faktoren führen wiederum zu einer erhöhten Expression von RANKL (Rezeptor-Aktivator des NF- $\kappa$ B Liganden). Die Aktivierung von NF- $\kappa$ B induziert die Produktion und Reifung von Osteoklasten. Diese verursachen eine fortschreitende Demineralisierung des Knochens und prädisponieren damit für weitere Frakturen. Der Entzündungsprozess verstärkt sich durch immer wiederkehrende Traumata (z.B. Mikrofrakturen) wie in einem Circulus vitiosus. Mehrere Studien zum Rezeptor-Aktivator RANKL deuten darauf hin, dass dessen Serumkonzentration durch verschiedene Faktoren wie freie Radikale, eine Hyperlipidämie, eine erhöhte Glukose-Konzentration und glykosylierte Endprodukte, sowie durch eine vorhandene Neuropathie steigt [6, 39, 56]. Es stehen noch weitere Studien aus, die eine direkte Verknüpfung zwischen Diabetes und der Expression von RANKL herstellen.

## **1.5 Symptomatik in Klinik und Bildgebung**

In der Frühphase der neuropathischen Osteoarthropathie zeigen sich typische Anzeichen einer Entzündung mit Rötung, Schwellung und Überwärmung im Bereich des betroffenen Gelenkes. Schmerzen treten in Abhängigkeit der Ausprägung der sensiblen Neuropathie mehr oder weniger stark auf [25, 49]. Die Projektionsradiografie zeigt in dieser Phase keine wesentlichen Veränderungen an Knochen und Weichteilen. In der MRT wird jedoch in der Mehrzahl der Fälle ein Knochen- und Weichteilödem beobachtet [19, 20, 67, 83].

Im weiteren Verlauf der Osteoarthropathie kommt es zu einem Mineralsalzverlust des Knochens. Dieser stellt sich im Röntgenbild als eine fleckförmige Demineralisierung der betroffenen Knochenstrukturen dar. Nach einer variablen Zeitspanne kommt es zu einer Remineralisierung des Knochens. Diese zeigt sich im Röntgenbild in Form von flächig sklerosierten Arealen in der Spongiosa (Abbildungen 1a, b).

**Abbildungen 1a, b:** 68-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 15 Jahren. Im Verlauf (6 Monate) erkennt man eine Remineralisierung insbesondere im Os cuboideum und im Os cuneiforme laterale.



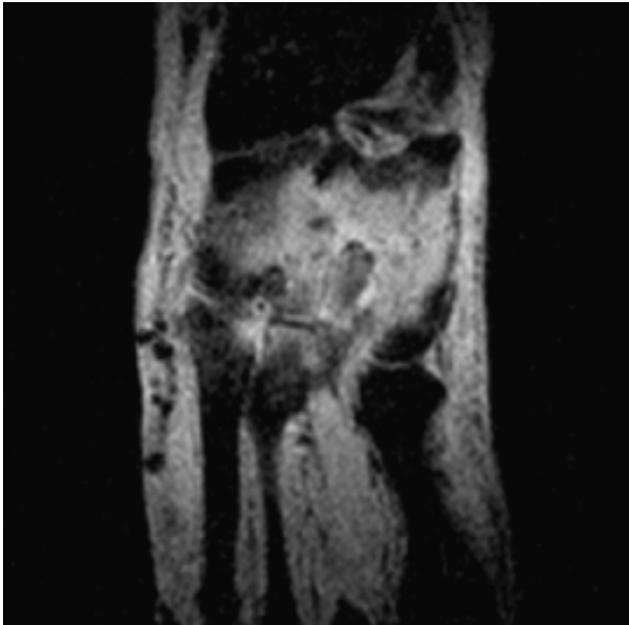
Der fortschreitende Knochenabbau gewährleistet keine suffiziente Knochenneubildung. Die vorbestehende Bälkchenstruktur wird nicht wieder hergestellt. Die Osteopenie führt zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit. Kompressionsfrakturen induzieren durch die begleitende Lockerung des Bandapparats Gelenkinstabilitäten in mehreren Lokalisationen. Im fortgeschrittenen Stadium kann man radiologisch Subluxationen vermehrt im oberen Sprunggelenk, sowie in den Subtalargelenken und in anderen Gelenkverbindungen der Fußwurzel und des Mittelfußes nachweisen. In diesem Stadium sind die klinischen Anzeichen mit Rötung, Schwellung und Überwärmung bereits wieder rückläufig [19, 22, 83].

Frühveränderungen beim diabetischen Fußsyndrom lassen sich sehr gut mittels der MRT abbilden. Dies konnte bereits anhand einzelner Fallberichte gezeigt werden [16, 19, 20].

#### Knochenmarködem:

Ein umschriebenes Knochenmarködem ist eines der häufigsten Befunde in der Frühphase der neuropathischen Osteoarthropathie [19, 20, 21, 67, 83]. Da neuropathische Veränderungen am häufigsten im Mittelfuß auftreten [21, 60], findet sich hier in der Mehrzahl der Fälle das Knochenmarködem (Abbildung 2). Dieses lässt sich gut mit einer Short TI Inversion Recovery-(STIR)-Sequenz darstellen.

**Abbildung 2:** Knochenmarködem im Mittelfuß in der STIR-Sequenz mit Beteiligung des Os naviculare, Os cuboideum, der Ossa mediale, intermedium und laterale



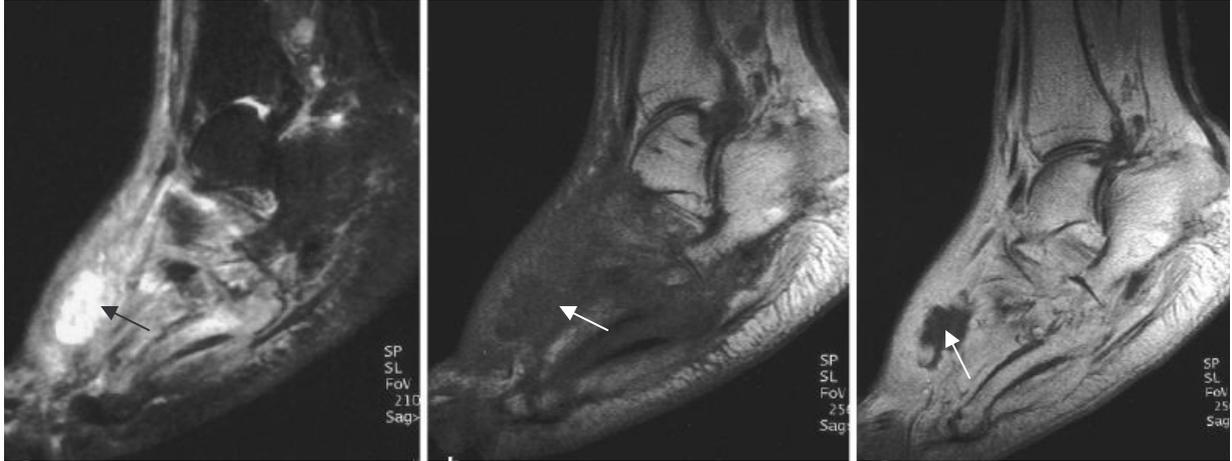
#### Weichteilödem:

Ein umgebendes Weichteilödem lässt sich in Nachbarschaft zu betroffenen knöchernen Strukturen in verschiedenen Phasen der Erkrankung lokalisieren. Ein weiterer Weichteilbefund findet sich speziell in den plantaren Abschnitten zwischen der Aponeurose und dem Metatarsus. Die erhöhte Signalanhebung in Weichteilen stellt einen unspezifischen Befund dar, der schwierig von einer Infektion zu unterscheiden ist [53].

#### Lokalisierte Flüssigkeitsansammlungen in Weichteilen:

Lokalisierte Flüssigkeitsansammlungen stellen entweder eine umschriebene Zellgewebsentzündung, einen Abszess oder Flüssigkeit innerhalb von Sehnenscheiden dar. In kontrastverstärkten T1-gewichteten Bildern ist im Randbereich von Abszessen ein Enhancement erkennbar. Die zentrale Eiterhöhle ist flüssigkeitsisointens und nimmt kein Kontrastmittel auf [53] (Abbildungen 3a-c). Diffuse Flüssigkeitseinlagerungen, z.B. als Begleitreaktion bei entzündlichen knöchernen Veränderungen stellen sich als diffuse Signalanhebungen im T2-gewichteten Bild dar und zeigen in der Regel ein diffuses Enhancement nach KM-Gabe.

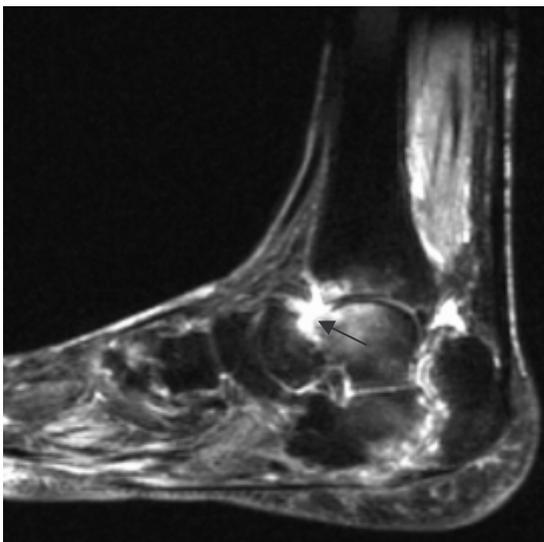
**Abbildungen 3a-c:** 73-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 18 Jahren. T1- und T2-gewichtete Sequenzen zeigen eine unspezifische Signaländerung im Bereich des Vorfußrückens (Bilder Mitte und rechts). Die STIR-Sequenz demarkiert einen ausgeprägten Weichteilabszess (Bild links).



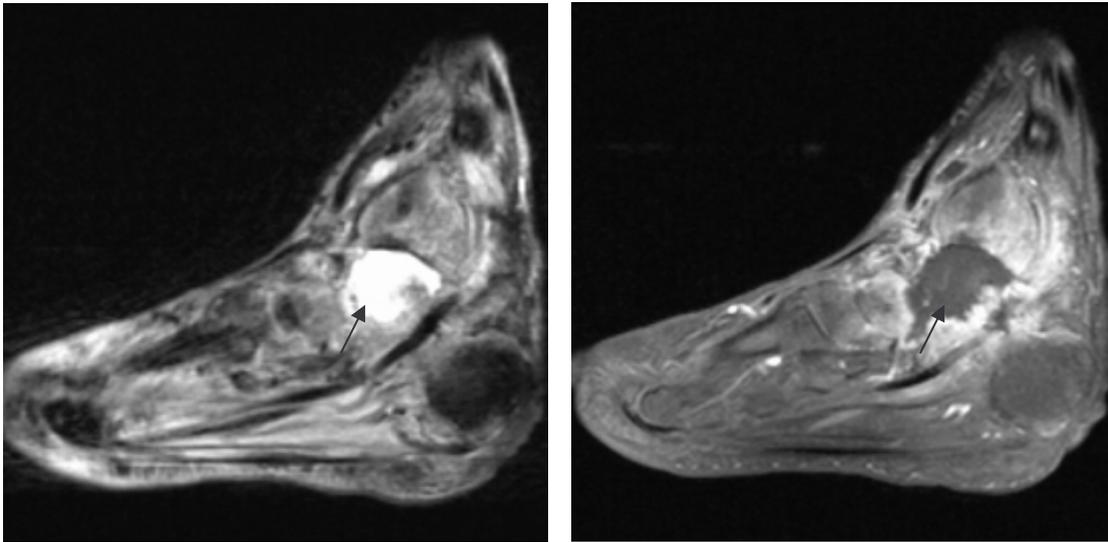
#### Gelenkergüsse:

Häufig lassen sich auch intraartikuläre Flüssigkeitsansammlungen (Gelenkergüsse) nachweisen, häufig assoziiert zu den entzündlich veränderten Knochen. Diese betreffen vor allem das obere (OSG) und untere Sprunggelenk (USG). Bei einer angrenzenden Osteomyelitis oder einem Ulkus kann sich ein septisches Gelenk entwickeln [53] (Abbildungen 4 und 5a, b).

**Abbildung 4:** Gelenkerguss im Bereich des OSG in der STIR-Sequenz, Nebenbefund mit Calcaneusfraktur



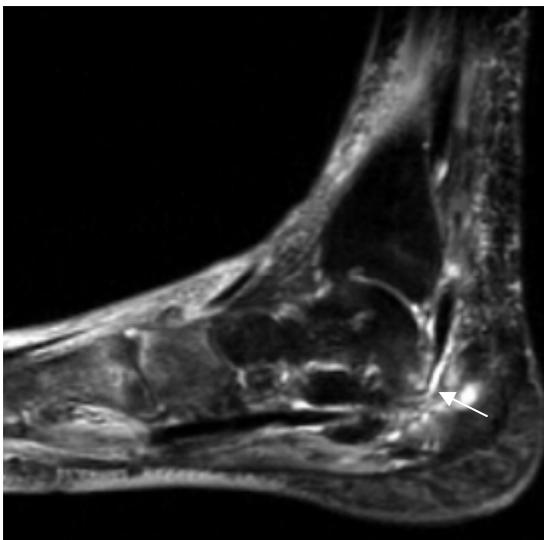
**Abbildungen 5a, b:** Knochenabszess im Talus mit septischer Infiltration des OSG und USG in der STIR-Sequenz (links) und T1-gewichteten Sequenz nach KM-Aufnahme (rechts)



#### Tendosynovitiden:

Flüssigkeitsansammlungen in Sehnenscheiden von Fußflexoren- und extensoren sind häufige Befunde in diabetischen Füßen. Eine infizierte Tendosynovitis wird angenommen, wenn die Sehne derb aufgetrieben und in der Nähe eines Ulkus oder einer anderen Infektionsquelle lokalisiert ist [53] (Abbildung 6).

**Abbildung 6:** Lokalisierte Flüssigkeitsansammlung mit Signalanhebung um die Sehne des M. flexor hallucis longus in der STIR-Sequenz als Zeichen einer Tendosynovitis. Eine verdickte Sehne im Sinne eines infektiösen Geschehens stellt sich nicht dar.



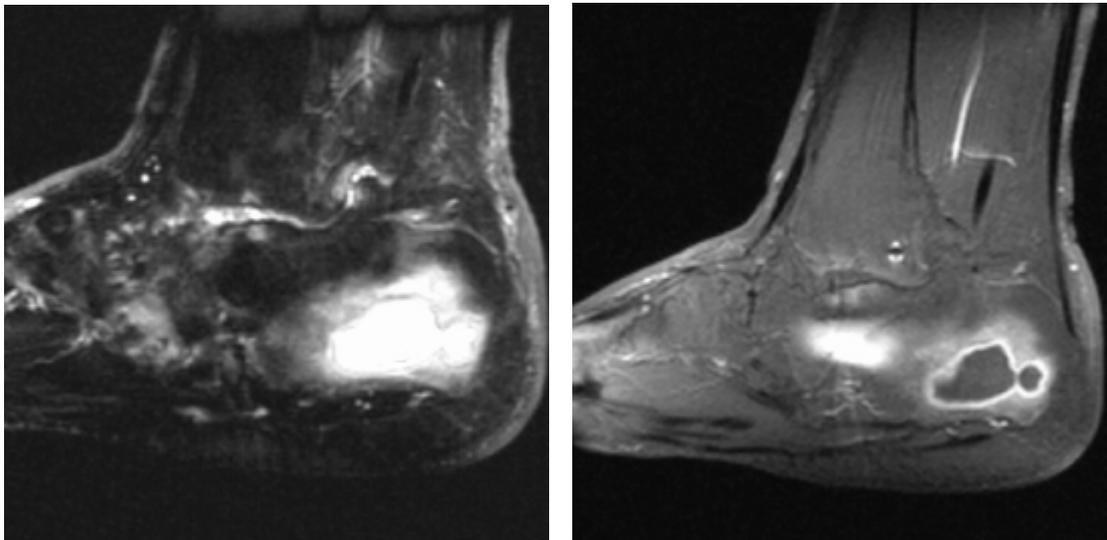
### Ulzera:

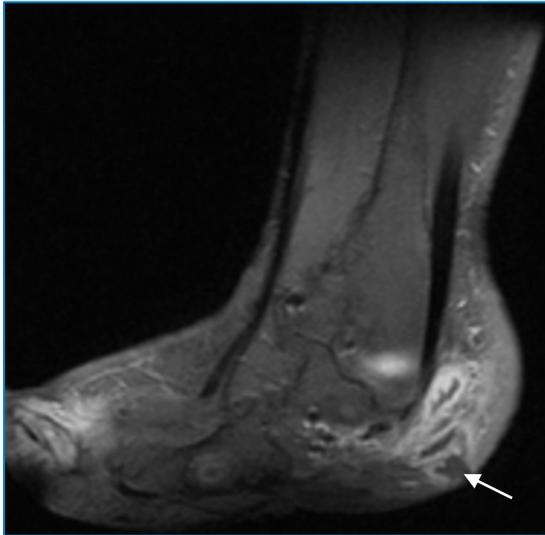
Ulzera entstehen meistens im Bereich der höchsten Druckbelastung, beispielsweise an den Metatarsalköpfchen, dem Tuber calcanei oder dem Os cuboideum, wenn die Fußwölbung kollabiert ist (Abbildungen 7a-c). Diese sind eine häufige Eintrittspforte für Weichteilinfektionen. Die MRT gibt häufig detaillierte Informationen über die Lokalisation und Ausdehnung der Infekte [53].

### Osteomyelitis:

Eine aktive Osteomyelitis zeigt ein schwaches Knochenmarksignal in T1-gewichteten Aufnahmen und ein erhöhtes Knochenmarksignal in T2-gewichteten oder STIR-Sequenzen. Das Knochenmarködem lässt sich auch in neuropathischen Frakturen sehen, sodass die Abgrenzung zur Osteomyelitis schwerfällt. Eine Osteomyelitis hat häufig einen räumlichen Bezug zu einem benachbarten Ulkus und geht mit einer ausgeprägten Weichteilentzündung einher [53] (Abbildungen 7a-c).

**Abbildungen 7a-c:** Vollbild einer Osteomyelitis im Calcaneus infolge eines Weichteildefektes am Tuber calcanei mit Signalanhebung in der STIR-Sequenz (links) und randständiger KM-Aufnahme in der T1-gewichteten Sequenz (rechts). Eintrittspforte (↑)

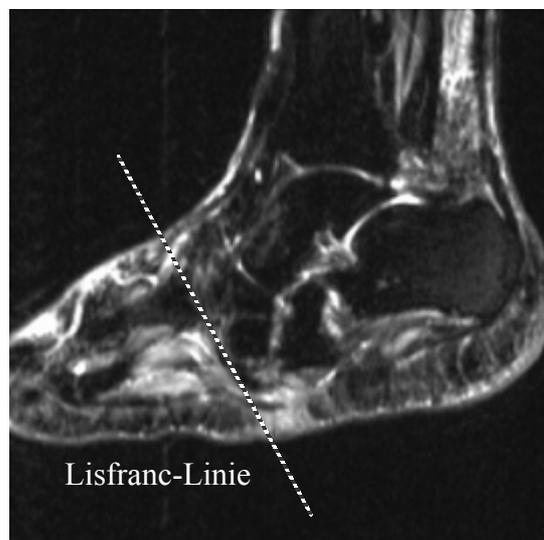
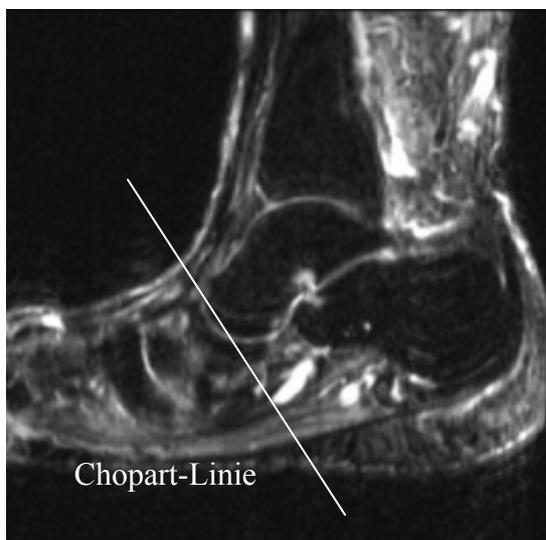




Osteoarthropathie:

Die neuropathische Osteoarthropathie entwickelt im fortgeschrittenen Stadium Knochenfragmentationen, Subluxationen und Dislokationen sowie Fehlstellungen der Fußknochen in Form von Hammerzehen und einer ``rocker-bottom`` Deformität [53, 70]. Diese entsteht infolge eines eingebrochenen Fußlängsgewölbes entlang des gewichtstragenden Segments unterhalb der Tibia [53]. Daneben wird von Flüssigkeitsansammlungen vorzugsweise in plantaren Fußmuskeln berichtet, diese treten am häufigsten während der chronischen Phase der Osteoarthropathie auf [21] (Abbildungen 8a, b).

**Abbildungen 8a, b:** Einbruch des Fußgewölbes in der Chopart-Linie (links) und in der Lisfranc-Linie (rechts), sog. ``rocker-bottom`` Deformität in der STIR-Sequenz



## 1.6 Differentialdiagnosen

Allgemein spielt die MRT in der Frühdiagnostik von entzündlichen Skeletterkrankungen eine wichtige Rolle. Bei Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis wie rheumatoide Arthritis [58, 76, 78] seronegative Spondylarthropathien [5, 12, 57] und avaskuläre Nekrosen [33, 41, 52] ist die MRT-Frühdiagnostik Bestandteil der klinischen Routine. Daraus ergibt sich möglicherweise auch in der frühen Diagnostik der neuropathischen Osteoarthropathie ein klinisch relevantes Einsatzgebiet für die MRT.

Zu den Differentialdiagnosen der neuropathischen Osteoarthropathie zählen Osteomyelitis [43, 44, 61, 71, 72, 80], aktivierte Arthrose [43], rheumatoide Arthritis [43, 80], Gicht [61, 72, 80], Thrombose [16, 43, 61], Lymphödem [43], Morbus Sudeck [16], Knochenbefall bei Tuberkulose [44], traumatische Fußskelettfrakturen [61] und Pes planus [71, 72] (Tabelle 1). Eine Fehldiagnose in diesem Zusammenhang führt möglicherweise zu einem prolongierten oder falschen Behandlungsablauf.

**Tabelle 1:** Differentialdiagnosen der neuropathischen Osteoarthropathie in der MRT-Bildgebung [15, 64]

Erkrankung	MRT-Befund
Neuropathische Arthropathie	Hämorrhagische Gelenkergüsse, ausgeheilte Frakturen mit Kortikalisverdickung und Sklerose, Subluxationen, Knochenresorptionen $\Rightarrow$ Signalminderungen in der subkortikalen Spongiosa in T1w und T2w
Osteomyelitis	Hypointenses Signal in T1w und hyperintenses Signal in T2w und STIR; weitere Befunde mit kortikalen Erosionen, periostalen Knochenneubildungen und Weichteilkomponenten
Aktivierte Arthrose	Inhomogene Signalerhöhung des Knorpels in T2w, verschmätigter Knorpel in Druckaufnahmezonen, subchondrale Sklerosierungen mit Signalabfall in allen Sequenzen als Frühzeichen, subchondrale Zysten mit sklerotischem Rand, Osteophyten, Abflachungen und Deformitäten der Gelenkfläche, geringer Gelenkerguss
Rheumatoide Arthritis	Pannus leicht hypointens in T2w und hyperintens in T1w mit deutlichem und kräftigen KM-Enhancement; Gelenkerguss, Randerosionen, Knorpeldestruktionen, Knochenerosionen, subchondrale Zysten, Knochendeformitäten, Bursitis, Synovialzysten, Tendosynovitis, Bandläsionen
Gicht	Gichttophi mit signalarmen Charakter in T1w und gemischt signalarmer bis signalreicher Intensität in T2w
Thrombose	In Abhängigkeit vom Alter der Thrombusformation bei subakuten Thromben

---

	intermediäres bis hohes Signal in T1w bzw. in T2w TSE-Sequenzen; mit zunehmenden Alter und Organisation der Thromben Signalminderung in beiden Wichtungen; Kontrastmittelenhancement in peripheren, frischeren Thrombusanteilen
Lymphödem	In T1w mit signalarmen Charakter, in T2w und STIR hohe Signalintensität
Morbus Sudeck (Reflexdystrophie)	Markraumödem mit fleckigen bis uniformen Signalabfall in T1w und korrespondierendem Signalanstieg in T2w; Markraumödem in paraartikulären Region am auffälligsten; angrenzende Weichteile mit Zeichen eines Ödems bzw. einer Entzündung
Tuberkulöse Arthritis	Monoartikuläre Erkrankung mit erheblichem Gelenkerguss und entzündlich proliferierter Synovia, die ein kräftiges Enhancement nach i.v.-Applikation von Gd-DTPA zeigt; Verschmälerung des Gelenkspaltes, später Arrosion und Destruktion des subchondralen Knochens; Spongiosaödem hypointens in T1w und hyperintens in T2w; periartikuläre Infiltration und Abzessformationen in paraartikulären Weichteilen
Traumatische Frakturen	Frakturlinie in T1w-Sequenzen und wassersensitiven T2w-Sequenzen (STIR- oder fettgesättigte T2w-Sequenz) signalreich; Mikrofrakturen der Spongiosa mit Einblutungen
Pes planus	Klinische Diagnose

---

## 1.7 Problemstellung

Die Zahl der Patienten mit Typ 2-Diabetes und damit auch die Häufigkeit der neuropathischen Osteoarthropathie steigen beständig [43, 63, 65]. Die Patienten haben eine hohe Morbidität, werden von verschiedenen Fachrichtungen (Innere Medizin, Chirurgie und Dermatologie) gleichzeitig betreut und müssen häufig stationär behandelt werden [60]. Trotzdem wird die Diagnose der Charcot-Arthropathie häufig verkannt oder zu spät gestellt [43, 60]. In der gegenwärtigen Lage stellen das erhöhte Morbiditätsrisiko und die vermehrte Nutzung der medizinischen Ressourcen eine hohe finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar [43, 60]. Für die behandelnden Ärzte entsteht ein hoher Therapieaufwand. Eine frühe Diagnosestellung und rechtzeitige Therapie sind von grundlegender Bedeutung für die Vermeidung von Komplikationen und deren Behandlung.

Verschiedene bildgebende Verfahren stehen zur Diagnostik des diabetischen Fußsyndroms zur Verfügung. Bisher gab es zahlreiche Studien [1, 7, 8, 11, 21, 29, 31, 46, 48, 53, 70, 72, 77, 79, 81, 84] über den Einsatz von Projektionsradiographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und nuklearmedizinischen Verfahren hauptsächlich zur

Unterscheidung von Osteoarthropathie und Osteomyelitis. Die verschiedenen Verfahren wurden in Bezug auf Sensitivität und Spezifität miteinander verglichen.

Speziell in der Frühdiagnostik der Charcot-Arthropathie gibt es bisher nur einzelne Fallbeschreibungen, die morphologische Phänomene der Erkrankung im Frühstadium in der MRT beschreiben. Bisherige Untersuchungen beziehen sich sehr häufig auf das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung bei dem Veränderungen wie Subluxationen, Dislokationen, Frakturen und Deformierungen des Fußskeletts dominieren. Wesentliche Aspekte wie Knochenmarködem und Weichteilbeteiligung wurden bisher nicht in Zusammenhang mit klinischen Beobachtungen untersucht.

Die Voraussetzung für eine rechtzeitige Intervention ist die Früherkennung der Osteoarthropathie. Die Projektionsradiographie zeigt im Frühstadium keine wesentlichen Veränderungen an Knochen und Weichteilen. In der MRT lässt sich dagegen ein umschriebenes Knochenmarködem in den betroffenen Skelettabschnitten beobachten [19, 20, 43, 83].

## **1.8 Ziel**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Korrelation von MRT-Befunden und klinischen Untersuchungen im Frühstadium der neuropathischen Osteoarthropathie in einem definierten Patientengut. Die Veränderungen sollen initial beschrieben und im kurzfristigen Therapieverlauf verglichen werden. Der Nutzen der MRT in der klinischen Bewertung der Erkrankung soll untersucht werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienkollektiv

Im Zeitraum von 1998 bis 2007 wurden in der Chirurgischen Klinik Innenstadt der LMU München annähernd 450 Patienten mit einer neuropathischen Osteoarthropathie untersucht und behandelt. Patienten mit einer bekannten Polyneuropathie und klinischen Symptomen einer Osteoarthropathie (n=18) im Stadium 0 wurden in die Studie eingeschlossen. Demografische Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2:** Demografische Daten des Studienkollektivs

<b>Mittleres Alter</b>	59.89 Jahre	
<b>M:W</b>	8:10	
<b>Grunderkrankung</b>	DM Typ I	5
	DM Typ II	11
	Alkoholabusus	1
	idiopathisch	1
<b>Mittlere Diabetesdauer</b>	DM Typ I	43.6 Jahre
	DM Typ II	10.0 Jahre
<b>Therapieform</b>	Orthese	8
	Bettruhe	1
	Gehstütze	5
	Immobilisierung/Gips	5
	Sonstiges, Vit-D, Ca <sup>2+</sup> , Bisphosphonate	5

Patienten mit Fußulzera, vorausgegangenen fußchirurgischen Eingriffen, Frakturen oder klinisch nachweisbaren Fußdeformitäten, die auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung hinweisen, wurden ausgeschlossen. Probanden mit einer unvollständigen Dokumentation der klinischen Befunde wurden ebenfalls nicht untersucht. Darüber hinaus gelten die allgemeinen Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung wie Platzangst, bekannte Kontrastmittel-Allergie, Schrittmacherpatienten und Schwangerschaft. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung zur MRT-Untersuchung.

## **2.2 Untersuchungsmethoden**

### **2.2.1 Klinische Untersuchung und Therapie**

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Fußambulanz (Prof. Dr. med. S. Keßler). Bisher nicht veröffentlichte Daten aus dieser Arbeitsgruppe wurden für die Korrelation mit den MRT-Ergebnissen verwendet.

Die Erhebung der klinischen Parameter erfolgte bei Erstvorstellung der Patienten mit einer akuten neuropathischen Osteoarthropathie und im Rahmen der ersten Verlaufsuntersuchung. Die Patienten wurden hinsichtlich klinischer Anzeichen einer Entzündung wie Schmerzen, Rötung, Schwellung und Überwärmung befragt. Es wurde erfasst, ob eine klinische Besserung oder Verschlechterung der Beschwerden im Therapieverlauf aufgetreten ist (Beschwerden besser/rückläufig=0, Beschwerden schlechter/zunehmend=1). Die Daten wurden in einem klinischen Untersuchungsprotokoll zusammengefasst. Die klinische Kontrolle wurde im Mittel nach einem Zeitraum von 4 Monaten durchgeführt. In der Zeit bis zur Wiedervorstellung wurden die Patienten angewiesen, eine strenge Entlastung des betroffenen Fußes einzuhalten. In diesem Rahmen erhielten die Patienten vorwiegend Orthesen oder einen Vollkontaktgips (Total Contact Cast) in Verbindung mit Unterarm-Gehstützen.

Da es sich bei dieser Arbeit um ein Kooperationsprojekt aus Chirurgie und Radiologie handelt, werden in diesem Teil der Untersuchung lediglich klinische Basisdaten verwendet. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Bildanalyse.

## 2.2.2 MRT-Untersuchung

### 2.2.2.1 Funktionsweise der MRT

#### Kernspin und magnetisches Moment

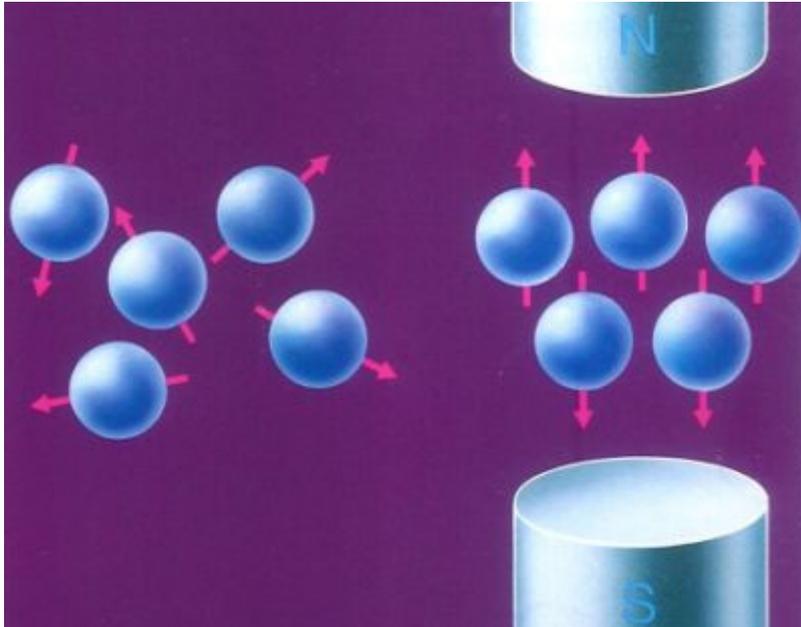
Grundlage für die Nuklearmagnetresonanz bilden Atome, die aus einer ungeraden Zahl von Kernbausteinen, den positiv geladenen Protonen und elektrisch neutralen Neutronen, bestehen. Diese Kerne besitzen einen eigenen von Null verschiedenen Kerndrehimpuls, den Kernspin. Die nach außen positiv geladenen Atomkerne rotieren um die eigene Achse und erzeugen einen elektrischen Strom, der wiederum ein Magnetfeld mit einem magnetischen Dipolmoment im Atomkern generiert. Im menschlichen Körper sind es die Elemente Wasserstoff ( $^1\text{H}$ ), Stickstoff ( $^{14}\text{N}$ ), Fluor ( $^{19}\text{F}$ ), Natrium ( $^{23}\text{Na}$ ) und Phosphor ( $^{31}\text{P}$ ) die am häufigsten vorkommen und diese grundlegenden Eigenschaften erfüllen. Der Wasserstoffkern, bestehend aus einem einzelnen Proton, eignet sich am besten für die Magnetresonanztomographie, da er in gebundener Form, z. B. Zellwasser, den größten Anteil in biologischen Geweben bildet. Zugleich besitzt das solitäre Proton das größte gyromagnetische Verhältnis und somit das größte magnetische Moment [62].

#### Atomkern im Magnetfeld

In einem magnetfeldfreien Raum ordnen sich die Protonen willkürlich in allen Ausrichtungen an. Dies ist insofern möglich, da jede Position energetisch gleichwertig ist. Folglich können sich die magnetischen Kräfte gegenseitig neutralisieren und das gesamte System wirkt nach außen hin nicht magnetisch (Abbildung 9).

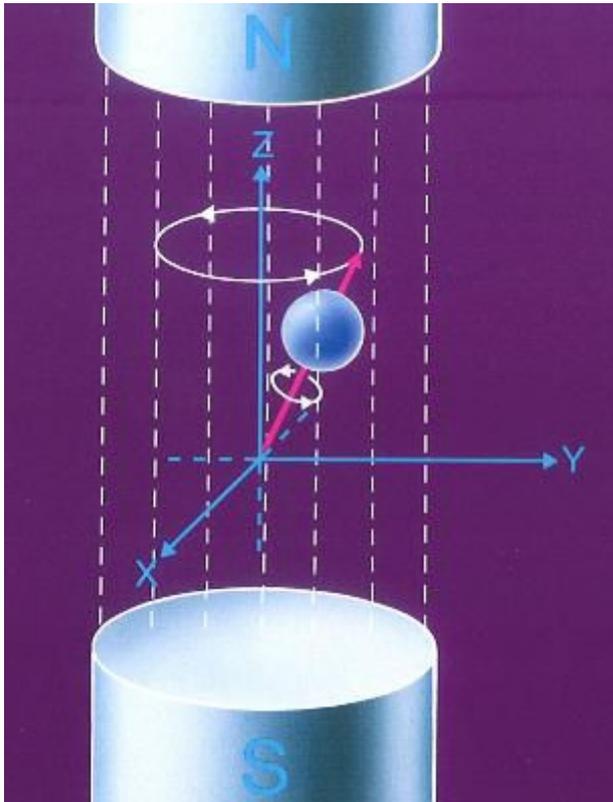
Nach Anlegen eines externen Magnetfeldes mit der magnetischen Induktion  $B_0$  (Einheit: Tesla) richten sich die Kernmomente entlang der äußeren Magnetfeldlinien im Sinne eines Gleichgewichtszustandes an. Hierbei kann sich der magnetische Dipol in zwei verschiedene Richtungen orientieren, entweder parallel oder antiparallel zum externen Magnetfeld  $B_0$  (Abbildung 9).

**Abbildung 9:** Anordnung der Atomkerne mit magnetischem Moment ohne äußeres Magnetfeld. Es kommt zur Neutralisation der magnetischen Momente der einzelnen Kernspins. Nach Anlegen eines externen Magnetfeldes  $B_0$ : die magnetischen Dipole ordnen sich parallel oder antiparallel zum externen Magnetfeld an. Die parallele Ausrichtung erfordert weniger Energie und wird häufiger eingenommen. Es entsteht eine Nettomagnetisierung  $M$  in Richtung des äußeren Magnetfeldes [68].



Da die parallele Ausrichtung wesentlich weniger Energie erfordert, befinden sich mehr Protonen auf niedrigerem Energieniveau, sodass eine Nettomagnetisierung  $M$  entsteht (Boltzmann-Verteilung, temperaturabhängiger Gleichgewichtszustand). Das externe Magnetfeld bewirkt zusätzlich, dass die Kernspins um einen konstanten Winkel zur äußeren Magnetfeldachse ausgelenkt werden. Dies führt zu einer Kreisbewegung des magnetischen Moments um die Achse des Magnetfeldes  $B_0$  (Abbildung 10). Diese Kreisbewegung wird als Präzession bezeichnet.

**Abbildung 10:** Atomkern im äußeren Magnetfeld  $B_0$ . Das Proton rotiert dabei um die Feldlinien des Magnetfeldes. Diese Art der Bewegung wird als Präzession bezeichnet [68].



Ihre Frequenz ist unabhängig von der Kerneigendrehung, sie hängt vielmehr von der Größe  $B_0$  des externen Magnetfeldes ab. Dieser Zusammenhang wird über die Larmorgleichung definiert:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Dabei steht  $\omega_0$  für die Präzessionsfrequenz,  $\gamma$  für das gyromagnetische Verhältnis und  $B_0$  für die magnetische Induktion.

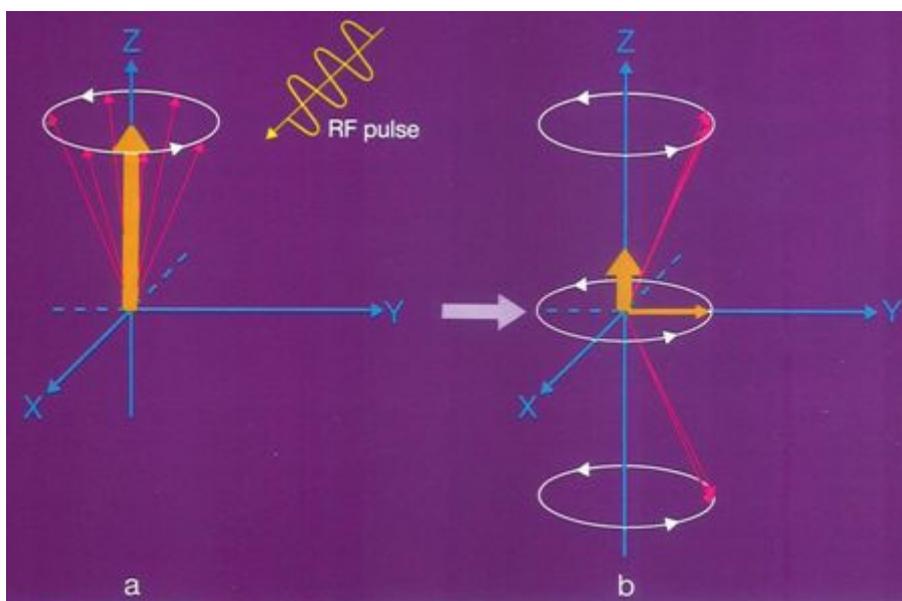
### Der Hochfrequenz-Impuls

Nach Anlegen eines externen Magnetfeldes mit der Stärke  $B_0$  entsteht in biologischen Geweben, die reich an Wasserstoffkernen sind, unter den beschriebenen Gleichgewichtsbedingungen eine zeitlich konstante Nettomagnetisierung in Längsrichtung des äußeren Magnetfeldes. Dabei rotiert der Magnetisierungsvektor zunächst nur um die Magnetfeldachse von  $B_0$  ohne zu präzedieren. In diesem Zustand lässt sich die Magnetisierung, die längs des externen Magnetfeldes entsteht, nicht messen. Zur Generation

eines MR-Signals ist es notwendig, zusätzliche Wasserstoffkerne, die sich bislang in der energetisch günstigeren parallelen Position befinden, in die höherenergetische antiparallele Ausrichtung zu bringen, um eine Magnetisierung quer zum äußeren Magnetfeld für eine Messung zu erzeugen. Energie in Form von einem magnetischen Hochfrequenz-Impuls (HF-(Im)Puls) wird eingestrahlt, die in Wechselwirkung mit den Protonen tritt. Der HF-Puls entsteht, indem ein rotierendes Magnetfeld  $B_1$  für kurze Zeit senkrecht zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  aufgebaut wird und die Ausrichtung der Protonen stört. Damit es zum Austausch von Energie mit den magnetischen Momenten der Protonen kommen kann, sog. Phänomen der Resonanz, muss der HF-Puls dieselbe Larmorfrequenz wie die Protonen aufweisen. In einem 1-Tesla-Magnetfeld liegt diese Larmorfrequenz für Wasserstoffkerne bei 42,58 MHz, in einem 1,5-Tesla-Feld bei 63,87 MHz.

Der Hochfrequenz-Puls bewirkt zwei Änderungen im System: die Kernspins, die bisher längs der Achse des äußeren Magnetfeldes unkoordiniert präzedieren, werden durch die einstrahlende Radiowelle synchronisiert, d.h. die einzelnen magnetischen Momente rotieren in einer gemeinsamen Phase auf der Kreisbahn um die Hauptmagnetfeldachse (Präzessionsebene). Der Magnetisierungsvektor bewegt sich jetzt quer zum äußeren Magnetfeld. Zusätzlich werden die magnetischen Momente auf das höhere Energieniveau, die antiparallele Ausrichtung versetzt. Dies bewirkt eine Abnahme des Magnetisierungsvektors  $M$  längs der externen Magnetfeldachse (Abbildung 11).

**Abbildung 11:** Ein HF-Puls mit definierter Frequenz stört die Ausrichtung der Protonen. Der Summenvektor kippt aus der z-Achse des externen Magnetfeldes in die xy-Ebene und kann gemessen werden [68].



Der ausgelenkte Magnetisierungsvektor präzediert mit der Larmorfrequenz um die Hauptmagnetfeldachse. Sein Winkel  $\alpha$ , sog. Flip-Winkel, wird mit zunehmender Stärke und Applikationsdauer des Magnetfeldes  $B_1$  größer:

$$\alpha = \gamma B_1 t.$$

Der HF-Impuls liegt in der Größenordnung von  $10 \mu\text{T}$ . Die größte Quermagnetisierung wird durch einen HF-Impuls erreicht, der den Magnetisierungsvektor  $M$  um  $90^\circ$  kippt, und wird  $90^\circ$ -HF-Puls genannt. Mit Flip-Winkeln von  $90^\circ$  und  $180^\circ$  lassen sich sog. Spinechos erzeugen.

### Relaxation

Nach Abschalten des HF-Pulses kehrt der Magnetvektor in die Ausgangsposition parallel zur Hauptmagnetfeldachse zurück. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet. Das Signal, das hiervon ausgeht, wird in Form einer exponentiell abnehmenden Hochfrequenzwelle freigegeben. Das Resonanzsignal kann dann von elektromagnetischen Spulen empfangen und in ein elektrisches Signal umgesetzt werden. Die Relaxation setzt sich aus zwei unabhängigen Komponenten zusammen: einer Zunahme der Longitudinalmagnetisierung und andererseits einer Abnahme der Transversalmagnetisierung. Beide Vorgänge entwickeln je nach Gewebezusammensetzung ihre Charakteristika und lassen sich durch Zeitkonstanten beschreiben. Die Longitudinalrelaxation, sinngemäß die Zunahme der Längsmagnetisierung, definiert die Konstante  $T_1$ . Die Konstante  $T_2$  beschreibt die transversale Relaxation, entsprechend der Abnahme der Quermagnetisierung.

### $T_1$ -Relaxation

Die  $T_1$ -Relaxation wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Das Gitter umschreibt die Protonenumgebung, deren Zusammensetzung und Struktur letztlich die Geschwindigkeit des Energietransfers bestimmt. Entspricht die Geschwindigkeit der Umgebungsmoleküle derjenigen der Larmorfrequenz der Protonen, so vollzieht sich der Energietransfer rasch. Damit bestimmt auch die Stärke  $B_0$  des äußeren Magnetfeldes die Schnelligkeit des Energieaustausches. Wassermoleküle bewegen sich vergleichsmäßig zu schnell, sodass die Protonen ihre Energie nur langsam an das Gitter abgeben können und der Aufbau des Longitudinalvektors wird entsprechend länger dauern. Flüssigkeiten und Wasser weisen somit eine lange  $T_1$  auf, bei 1 Tesla in der Größenordnung von 2-3 Sekunden. Bei Festkörpern wie Knochen, deren Moleküle sich zu langsam bewegen, wird sich der Energieaustausch ebenfalls

langsam vollziehen, der  $T_1$ -Wert beträgt 1-3 Sekunden. Im Gegensatz dazu verhält es sich mit den Magnetfeldern von Fett- und Weichteilgeweben anders: da deren Molekülbewegung nahe der Larmorfrequenz der präzedierenden Protonen liegt, erfolgt der Energietransfer rasch, die  $T_1$ -Zeiten sind mit ca. 0,25 Sekunden relativ kurz.

### $T_2$ -Relaxation

Die  $T_2$ -Relaxation wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Diese vollzieht sich ohne Energieabgabe. Der Verlust der Phasenkohärenz in der Transversalebene steht hier im Vordergrund. Anders als bei der Spin-Gitter-Relaxation hängt der Wert nicht von Gewebecharakteristika und dem äußeren Magnetfeld ab, vielmehr spielen Inhomogenitäten im externen Magnetfeld und im Magnetfeld des umgebenden Gewebes eine Rolle.

Da sich die kleinen Moleküle von Flüssigkeiten sehr schnell bewegen können, lassen sich die Unterschiede im lokalen Magnetfeld schnell ausgleichen. Die Protonen werden ihre Phasenkohärenz länger behalten, der  $T_2$ -Wert ist entsprechend lang. Dagegen ist die Molekülbewegung von Mischgeweben verhältnismäßig langsam, lokale Magnetfeldunterschiede werden stärker ins Gewicht fallen, sodass die Protonen leichter und schneller aus ihrem Gleichgewicht geraten, dementsprechend ist deren  $T_2$ -Wert mit ca. 10-100 ms kurz.

### Kontrastmittel

Anders als bei den klassischen Kontrastmitteln der Röntgendiagnostik, ist bei der MRT nicht die Kontrastmittelanreicherung selbst, sondern seine Wechselwirkung mit den Protonen und damit die Kontrastmitteldynamik entscheidend [10, 51]. Lauterbur zeigte erstmals im Tierversuch, dass die Injektion einer geeigneten Substanz das magnetische Verhalten von Geweben beeinflussen kann [45]. Die Relaxationszeit des Myokards nach in-vivo-Injektion von Manganchlorid konnte verkürzt werden. Seither wurde eine Reihe von Kontrastmitteln entwickelt und erprobt.

Paramagnetische Substanzen haben sich bisher als intravenöse Kontrastmittel bewährt. Verantwortlich für deren Wirkung sind ungepaarte Elektronen, die ein magnetisches Moment induzieren, das im Vergleich zu dem Summationsmoment der Protonen stärker ist. Die Bewegung der Elektronen verursacht ein sich veränderndes Magnetfeld, welches mit denjenigen Frequenzanteilen interagieren kann, die mit der Präzessionsfrequenz der Protonen in der Umgebung übereinstimmen. Diese Interaktion bewirkt letztlich Übergänge in den Spinzuständen und führt zu einer Verkürzung der Längs-Relaxationszeit  $T_1$ .

Lanthaniden sind seltene Erdmetalle, welche als Kontrastmittel für die MRT beste Bedingungen bieten. Sie sind Elemente mit den stärksten paramagnetischen Eigenschaften. Das dreiwertige Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ), mit 7 ungepaarten Elektronen im 4f-Orbital, verkürzt am stärksten die Relaxationszeiten.

KM-Konzentrationen und Signalintensität zeigen keine einfache Linearität. Vielmehr kann die Signalintensität, je nach angewandter Pulssequenz, mit der  $T_1$ -Verkürzung zunehmen oder synchron der  $T_2$ -Verkürzung abnehmen. Durch Wahl unterschiedlicher Kontrastmittel-Konzentrationen lässt sich die Signalintensität in den einzelnen Sequenzen beeinflussen: mittlere Konzentrationen von 0,01 bis 1 mmol/kg Körpergewicht an paramagnetischem Gadolinium bewirken eine Zunahme der Signalintensität im  $T_1$ -gewichteten Bild. Dagegen beobachtet man bei hohen Konzentrationen an Gadolinium eine Signalabnahme in der  $T_1$ -gewichteten Sequenz, da die Verkürzung der  $T_2$ -Zeit überwiegt.

Bezüglich der in-vivo-Anwendung von Gadolinium ist zu beachten, dass paramagnetische Ionen in freier Form hochtoxisch sind. Als Kalziumantagonisten beeinträchtigen sie die Myokardkontraktilität und hemmen das Gerinnungssystem. Die LD50 für  $Gd^{3+}$  beträgt etwa 0,05 mmol/kg Körpergewicht. Um die Toxizität zu vermeiden wird Gadolinium an Komplexbildner wie DTPA, DOTA und EDTA gebunden. Diese Chelate verändern die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von paramagnetischen Ionen und machen sie biologisch inaktiv. Die neu entstandenen Gd-Chelate sind gut wasserlöslich und besitzen die gleichen pharmakokinetischen Eigenschaften. Einzig die Stabilität der Chelate macht einen Unterschied, was letztlich ihre Toxizität bestimmt. Das Dimegluminsalz des Gd-DTPA ( Magnevist<sup>®</sup>, Schering ) war das erste Kontrastmittel für die MRT und wurde 1988 von der Deutschen Gesundheitsbehörde zugelassen. Es ist gut wasserlöslich, nierengängig und wird mit einer Halbwertszeit im Blut von etwa 20 Minuten innerhalb 24 Stunden fast vollständig aus dem Körper ausgeschieden. Da das Gd-DTPA nur ein schwacher Aktivator des Komplementsystems ist und anaphylaktische Reaktionen im Vergleich zu jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln relativ selten sind, überzeugt es auch mit seiner Verträglichkeit.

### Bildaufbau

Zur Bildrekonstruktion wird ein Körper in einzelne Volumenelemente, sog. Voxel, unterteilt. Nach Einstrahlen eines HF-Pulses, sendet ein angeregter Körper ein Resonanzsignal, das in der Empfangsspule des MR-Tomographen registriert wird. Dieses Signal ist vorerst nur die Summe aller Signale aus den einzelnen Volumenelementen des Körpers. Damit jedes Voxel

die entsprechende Signalstärke im späteren Bild erhält, muss dieses Summensignal in Einzelkomponenten zerlegt und mathematisch transformiert werden. Dazu dient die Fourier-Analyse. Dieses mathematische Verfahren zerlegt ein beliebiges Frequenzgemisch in periodische Grundschwingungen einschließlich der Signalamplituden und der Phasenbeziehung der einzelnen Frequenzanteile zueinander. Im nächsten Schritt müssen Resonanzsignal und Signalstärke räumlich zugeordnet werden. Hierzu werden drei weitere lineare Magnetfeldgradienten in allen drei Raumachsen in das Hauptmagnetfeld  $B_0$  eingebracht. Diese zusätzlichen Feldgradienten sind wesentlich kleiner als das statische Magnetfeld. Sie werden erzeugt, indem Ströme von einigen hundert Ampere in speziellen Gradientenspulen geschaltet werden. Nach Wahl entsprechender Gradientenfeldstärken lässt sich über die resultierende Larmorfrequenz das Resonanzsignal einem bestimmten Ort zuordnen. Bei dieser Gradientenfeldschaltung entstehen starke Zugkräfte an den Verankerungen der Gradientenspulen, sog. Lorenz-Kräfte, die zu erheblichen Geräuschbelastungen beim Patienten führen. Daher muss während der Untersuchung ein Gehörschutz getragen werden.

Die Ortskodierung nach der 2D-Fourier-Methode erfolgt in zwei Schritten. Zunächst wird die zu untersuchende Schicht mittels des sog. Schichtselektionsgradienten ausgewählt. Dazu wird der Gradient senkrecht zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  eingebracht und bewirkt eine Fluktuation der magnetischen Momente entlang der Richtung des Gradienten. Mit der Wahl eines entsprechenden HF-Pulses werden dann nur diejenigen Protonen in der interessierenden Schicht angeregt. Der zweite Schritt zur räumlichen Auflösung in einer Schichtebene beinhaltet die Frequenz- und Phasenkodierung. Der Frequenzkodiergradient wird in transversaler Ebene angelegt und bewirkt unterschiedliche Präzessionsfrequenzen und damit unterschiedliche Frequenzen der gesendeten Signale. Mit dem Phasenkodiergradienten in sagittaler Orientierung präzedieren die Protonen zwar mit unterschiedlicher Frequenz aber in Phase, um nach Abschalten des Gradienten außer Gleichschritt ein zeitlich versetztes Signal abzugeben. Die so verschiedenen Resonanzsignale werden in einer festen Reihenfolge in eine virtuelle Zahlenmatrix umgewandelt. Durch 2D-Fourier-Transformation der Zahlenmatrix in der Frequenz- und Phasenkodierrichtung lässt sich jedem Voxel innerhalb der Schicht seine definierte Signalintensität zuordnen und ein anatomisch interpretierbares Bild rekonstruieren. Im Unterschied zur 2D-Fourier-Methode wird bei der 3D-Fourier-Analyse statt dem Schichtauswahlgradienten ein zweiter Phasenkodiergradient geschaltet.

## Pulssequenzen

Die Messprogramme für MRT-Untersuchungen werden als Pulssequenzen bezeichnet. Die für die diagnostische Bildgebung am häufigsten benutzten Sequenzen sind die Spinecho-Sequenz und die Gradientenecho-Sequenz. Das Prinzip dieser und der Mehrzahl anderer Pulssequenzen stellt ein sog. Signalecho dar, welches durch eine Umpolung der Magnetisierung zum Zeitpunkt des Empfangs zustande kommt.

Die Spinecho-Sequenz bildet die Grundlage für die klassische Bildgebungstechnik. Das Spinecho wird durch ein Paar von hochfrequenten Impulsen erzeugt. Zunächst wird der Magnetvektor durch einen  $90^\circ$ -Puls gekippt. Nach der Zeit  $TE/2$  folgt dann ein  $180^\circ$ -Puls, der die außer Phase geratenen Protonen wieder rephasiert und damit ein stärkeres Signal bewirkt. Um dieses Signal länger zu erhalten, wird gleich eine Serie an  $180^\circ$ -Pulsen, ein sog. Echozug dahintergeschaltet. Bei derartigen Fast- oder Turbospinechosequenzen wird nach jedem  $180^\circ$ -Puls der Phasenkodiergradient geändert und das MR-Signal ausgelesen. Letztlich lässt sich so die Messzeit erheblich verkürzen.

Eine Abwandlung der Spinecho-Sequenz stellen fettgesättigte und Inversion-Recovery-Sequenzen dar. Da Fett und Wasser unterschiedliche Präzessionsfrequenzen und T1-Relaxationszeiten aufweisen, ist es bei einer Spinechosequenz möglich die Fettanteile zu unterdrücken und vorzugsweise die Wasserprotonen hervorzuheben. Bei fettgesättigten Sequenzen wird das Fettsignal durch einen Vorsättigungsimpuls so abgeschwächt, dass es im Bild dunkel erscheint. So ist es möglich in T1- und in T2-gewichteten Sequenzen pathologische Prozesse, die mit einem erhöhten Wassergehalt einhergehen, besser darzustellen. Bei der Inversion-Recovery-Sequenz wird zunächst ein  $180^\circ$ -Puls eingestrahlt, der die Nettomagnetisierung umkehrt. Nach einer Pause von TI, in der die verschiedenen Gewebe im unterschiedlichen Ausmaß relaxieren, wird eine Spinecho-Sequenz geschaltet. Über die Auswahl dieser Inversionszeit TI lässt sich das Gewebe besser kontrastieren. Wählt man eine entsprechend kurze Inversionszeit TI, haben sich fetthaltige Gewebe aufgrund ihrer kurzen T1-Zeit soweit erholt, dass ihr Magnetvektor bei Beginn der Spinechosequenz vollständig unterdrückt ist. Mit dieser Short TI Inversion Recovery (STIR) Technik lassen sich fetthaltige Gewebe komplett ausblenden. Im Gegenzug erreicht man bei flüssigkeitsreichen Gewebsveränderungen, wie z.B. Zysten und Ödemen eine bessere Signalintensität. In der Bildgebung der neuropathischen Osteoarthropathie wird diese Technik einen entscheidenden Beitrag zur Auswertung leisten.

### 2.2.2.2 Studienspezifische Anwendung der MRT und standardisierte Bildinterpretation

Die Durchführung einer kontrastverstärkten MRT erfolgte einerseits zum Zeitpunkt der klinischen Erstuntersuchung, andererseits bei der ersten klinischen Verlaufsuntersuchung. Dabei wurde festgelegt, dass die körperliche Untersuchung und die MRT am selben Tag durchgeführt werden müssen. Das Untersuchungsprotokoll ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Messzeit beträgt bei jeder Untersuchung maximal 20 Minuten.

**Tabelle 3:** MRT-Protokoll zur Evaluation des Frühstadiums der Charcot-Arthropathie

<b>Charcot-Arthropathie: MRT-Protokoll</b>					
	<b>SO</b>	<b>TR *</b>	<b>TE</b>	<b>FA</b>	<b>ST</b>
<b>STIR</b>	sagittal	6300	29	180	3.6 mm
<b>T1w</b>	sagittal	572	12	90	3.6 mm
<b>T2w</b>	axial	4000	90	180	3.6 mm
<b>CE T1w fat sat</b>	sagittal	620	17	90	3.6 mm
<b>CE T1w fat sat</b>	axial	620	17	90	3.6 mm

\*variabel entsprechend der Anzahl der Schichten. SO=slice orientation/Schichtführung, TR=relaxation time/Repetitionsszeit, TE=echo time/Echozeit, FA=flip angle/Flip-Winkel, ST=slice thickness/Schichtdicke.

Die Untersuchungen wurden an einem Magnetom Harmony (Feldstärke 1.0 Tesla, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Patienten wurden in Rückenlage mit den Füßen voraus in dem Gerät positioniert. Eine handelsübliche Oberflächenspule zur Untersuchung von Sprunggelenk und Fußskelett wurde verwendet. Im Anschluss an die Nativesequenzen wurde MRT-Kontrastmittel gewichtsadaptiert appliziert (Gadopentetat Dimeglumin, 0,1 mmol/kg, Magnevist®, Schering, Deutschland). Nachfolgend wurden die kontrastverstärkten, fettsupprimierten T1-gewichteten Sequenzen durchgeführt. Die Bilddaten wurden zur klinischen Dokumentation sowie zur standardisierten Auswertung in einem elektronischen Archivierungsprogramm gespeichert.

Eine manuelle region of interest (ROI) wurde zur Messung der Signalintensität an den Umriss jedes einzelnen Knochens der Fusswurzel angepasst. In knöchernen Strukturen ohne sichtbares Ödem, wurde die ROI standardmäßig in der zentralen Schichtposition des jeweiligen Knochens platziert. Im Falle eines sichtbaren Ödems wurde die ROI in der Schicht mit der größten relativen Signalintensität und in der Schicht mit der größten

Flächenausdehnung des Ödems eingezeichnet. Die Grauwerte wurden in einer Tabelle zusammengefasst. Für die Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung wurden nur diejenigen Knochen berücksichtigt, die primär ein sichtbares Ödem aufwiesen oder im zeitlichen Verlauf ein sichtbares Ödem entwickelt haben. Die Einschätzung ob ein Ödem vorhanden war oder nicht, erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen im Konsensverfahren. Zur nachfolgenden Korrelationsanalyse mit den klinischen Parametern wurde der Mittelwert der Grauwerte aus den betroffenen Knochen für jedes Fußskelett ermittelt. Der errechnete Mittelwert der Signalintensitätsänderung in Prozent zwischen Erst- und Folgeuntersuchung diente als Grundlage für die longitudinale statistische Analyse.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Beurteilung der kontrastverstärkten Aufnahmen. Die Evaluierung erfolgte unabhängig von den Ergebnissen der STIR-Sequenz. Es wurde wiederum in einem Konsensverfahren festgelegt, ob eine Kontrastmittelaufnahme in der knöchernen Spongiosa vorliegt oder nicht. Die Übereinstimmung von Knochenmarködem aus der flüssigkeitssensitiven STIR-Sequenz und einer gleichzeitig vorhandenen Signalsteigerung in der kontrastverstärkten Sequenz wurde ermittelt.

Die relativen Signalintensitäten zur Beschreibung des Knochenmarködems wurden aus den Bildern der STIR-Sequenz ermittelt. Dabei wurden die Grauwerte von distaler Tibia, Talus, Calcaneus, Os naviculare, Os cuboideum und den Ossa cuneiformia ermittelt. Die Mittelfußknochen und Phalangen wurden nicht ausgewertet um einen systematischen Fehler aufgrund von Signalinhomogenitäten am distalen Ende des Field of View zu vermeiden.

Abschließend wurde die Häufigkeit von verschiedenen Nebenbefunden ermittelt. Weichteilödeme, Gelenkergüsse am oberen und unteren Sprunggelenk, Synovialitiden, Tendovaginitiden und eine mögliche Begleitvarikosis wurden erfasst.

Für jeden Patienten wurde die Änderung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf ermittelt und mit der Änderung der klinischen Symptomatik verglichen. Die statistische Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben geprüft. Die Übereinstimmung einer fokalen Kontrastmittelaufnahme im T1-gewichteten Bild und dem Knochenmarködem in der STIR-Sequenz wurde mit dem Cohen-Kappa-Koeffizient ( $\kappa$ ) beschrieben. Die Häufigkeit der oben genannten Nebenbefunde wurde in einer deskriptiven Analyse, auch unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs, zusammengefasst.

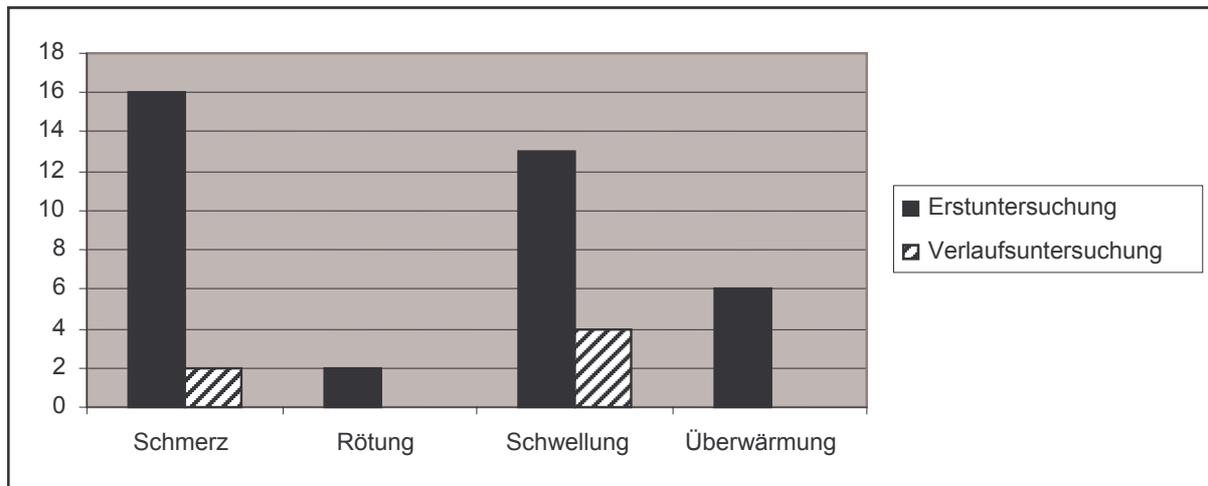
## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Knochenmarködem und klinische Parameter**

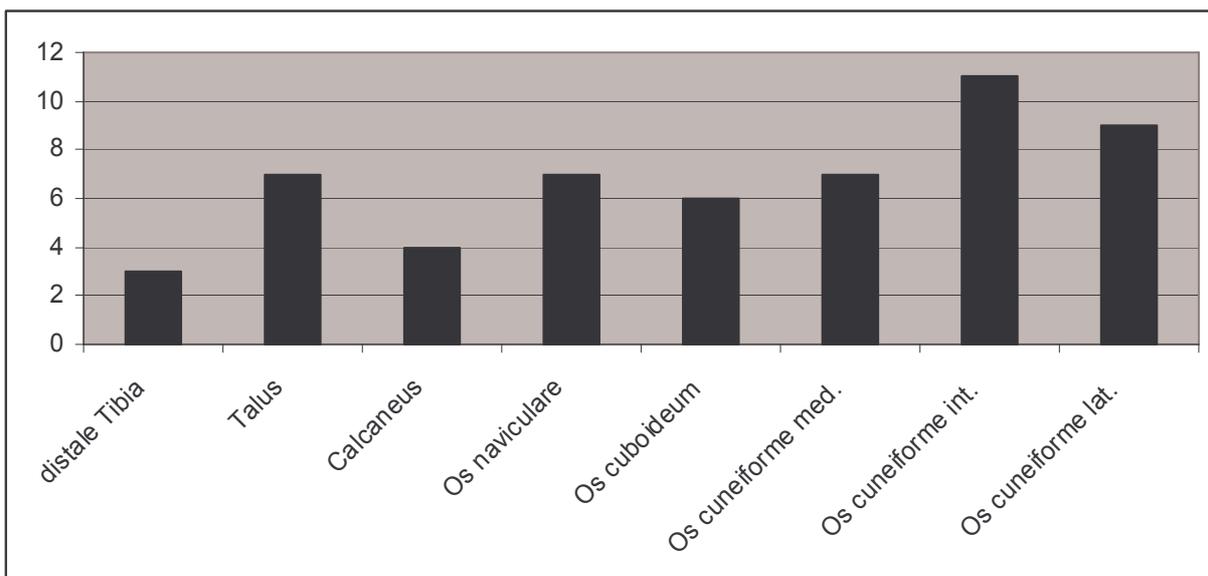
Die klinischen Parameter Schmerzen, Rötung, Schwellung (Weichteilödem) und Überwärmung wurden initial bei insgesamt 18 Patienten erhoben und mit den klinischen Befunden bei der ersten Verlaufsuntersuchung im Durchschnitt nach vier Monaten verglichen. Die Häufigkeiten der klinischen Symptome zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und ersten Verlaufsuntersuchung der Patienten sind in Abbildung 12 zusammengefasst.

Im Verlauf der druckentlastenden Therapie ging die Anzahl der klinischen Symptome insgesamt zurück. 16 Patienten gaben bei Erstvorstellung Schmerzen im betroffenen Fuß an. Bei der Verlaufsuntersuchung berichteten nur noch 2 Patienten über Schmerzen. 2 Patienten wurden mit einer Rötung des betroffenen Fußes vorgestellt. Die Rötung bildete sich in beiden Fällen vollständig bis zur ersten Verlaufskontrolle zurück. 13 Patienten stellten sich mit einem klinisch ausgeprägten Weichteilödem vor. In der Verlaufsuntersuchung war dieses Weichteilödem nur noch bei 4 der 13 Patienten klinisch nachvollziehbar. Eine Überwärmung zeigten 6 Patienten in der Erstuntersuchung. In der Verlaufsuntersuchung war bei keinem der Patienten eine Überwärmung des betroffenen Fußes nachweisbar. Schmerzen und Weichteilödeme waren die häufigsten klinischen Befunde bei Erstvorstellung und Verlaufsuntersuchung. Es wurden die häufigsten Lokalisationen des Knochenmarködems erfasst. Von den acht Knochen der Fusswurzel zeigte sich das Knochenmarködem am häufigsten im Os cuneiforme intermedium (n=11). Insgesamt war der Entzündungsprozess an den Knochen der Lisfranc-Linie (Os cuneiforme mediale/intermedium/laterale, Os cuboideum) konzentriert (Abbildung 13).

**Abbildung 12:** Häufigkeiten der klinischen Symptome (n=18) bei Erstvorstellung und Verlaufsuntersuchung



**Abbildung 13:** Häufigkeit des Knochenmarködems in den einzelnen Fußwurzelknochen (n=18)



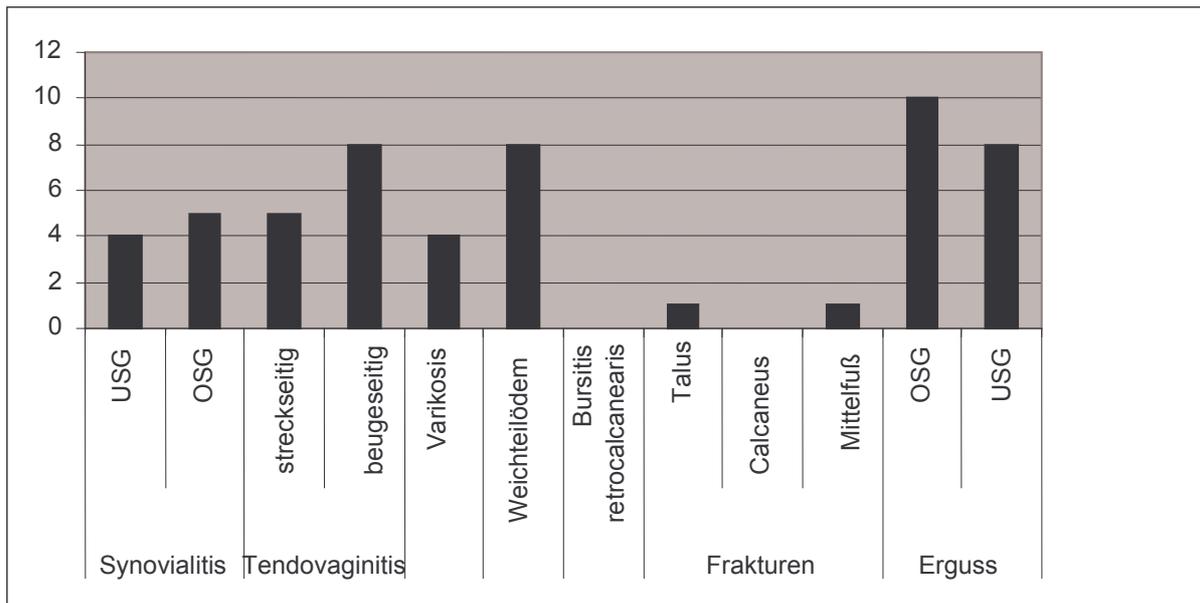
Das Knochenmarködem wurde in Zusammenhang mit der Ausprägung des Weichteilödems untersucht. Das Weichteilödem konnte klinisch und bildmorphologisch beurteilt werden. Das Knochenmarködem wurde ausschließlich anhand der MRT-Aufnahmen beurteilt. Dazu lagen von insgesamt 13 der 18 Patienten auch Verlaufskontrollen zu den initialen MRT-Aufnahmen vor. Die Ausdehnung des Weichteilödems wurde in der STIR-Sequenz genau erfasst. Es zeigte sich klinisch und bildmorphologisch ein signifikanter Rückgang während des Beobachtungszeitraumes ( $p < 0.001$ ). Die Signalintensität des Knochenmarködems in der STIR-Sequenz zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Vorhandensein eines

Weichteilödems bei der klinischen Untersuchung ( $p < 0.05$ ). Die weiteren klinischen Parameter (Schmerz, Rötung, Überwärmung) zeigten keine signifikante Korrelation zu der Intensität des Knochenmarködems. 85% der Patienten ( $n=11$ ) zeigten gleichsinnige Veränderungen in Bezug auf das Knochenmarködem und die Intensität der klinischen Symptome. 9 Patienten zeigten einen Rückgang des Knochenmarködems unter der Entlastungstherapie zusammen mit einer Verbesserung der klinischen Symptome. Bei 2 Patienten zeigte sich bildmorphologisch eine Zunahme des Knochenmarködems, die mit einer Zunahme der klinischen Symptome belegt wurde. Bei einem Patienten mit einem Anstieg des Knochenmarködems (+45% Signalintensität), waren die initial beschriebenen Schmerzen im Verlauf nicht mehr zu beobachten. Ein Patient mit Rückgang des Knochenmarködems (-74% Signalintensität) berichtete über eine Zunahme der Schmerzen und eine persistierende Weichteilschwellung bei der Verlaufsuntersuchung. Bei 5 Patienten ohne bildmorphologische Verlaufskontrolle zur Erstuntersuchung konnte der klinische Verlauf weiter evaluiert werden. 4 Patienten berichteten zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung über eine deutliche Besserung der Beschwerden. Bei einem Patienten gab es weder klinische noch MRT-Verlaufskontrollen.

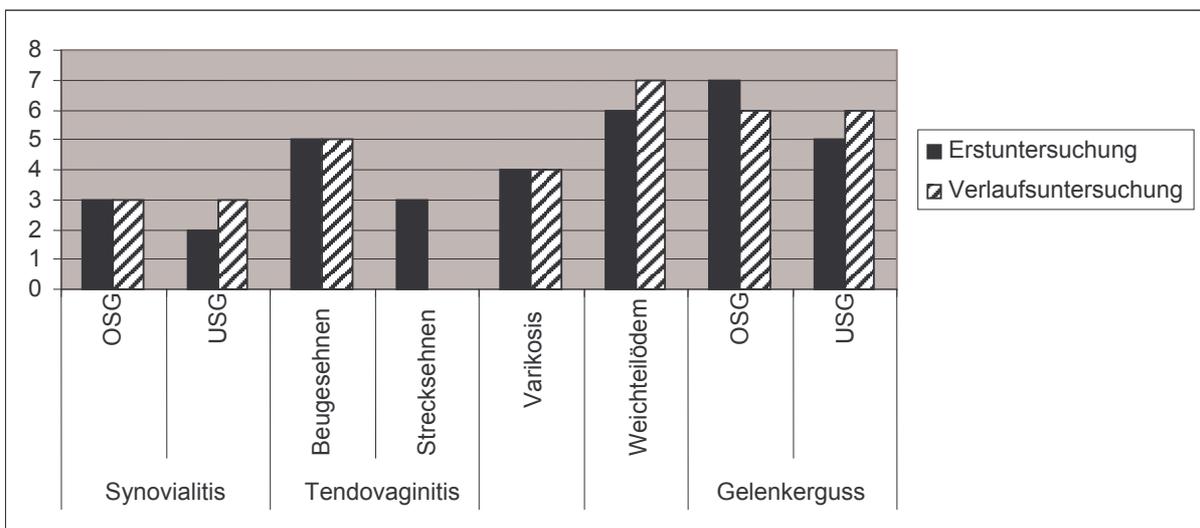
### **3.2 Nebenbefunde**

Als wichtigster MRT-Befund im Rahmen eines Frühstadiums bei neuropathischer Osteoarthropathie wurde das Knochenmarködem in verschiedenen Abschnitten des Fußskeletts beobachtet. Darüber hinaus wurden einige häufige Nebenbefunde erhoben (Abbildung 14). Gelenkergüsse im oberen und unteren Sprunggelenk, Weichteilödeme und Tendovaginitiden waren am häufigsten nachweisbar. Die Tendovaginitis mit Kontrastmittelanreicherung in der Sehnenscheide und Flüssigkeitsansammlungen in der Sehnenscheide waren vorwiegend in den Beugesehnen anzutreffen. Anreicherungen an der Gelenkhaut waren gehäuft im OSG und USG nachweisbar. Diese Nebenbefunde zeigten keine wesentliche Veränderung zwischen Erstuntersuchung und Verlaufskontrolle (Abbildung 15).

**Abbildung 14:** Nebenbefunde in der MRT bei Erstvorstellung (n=18)



**Abbildung 15:** Nebenbefunde in der MRT bei Verlaufskontrolle (n=13)



### 3.3 Knochenmarködem und Kontrastmittelanreicherung

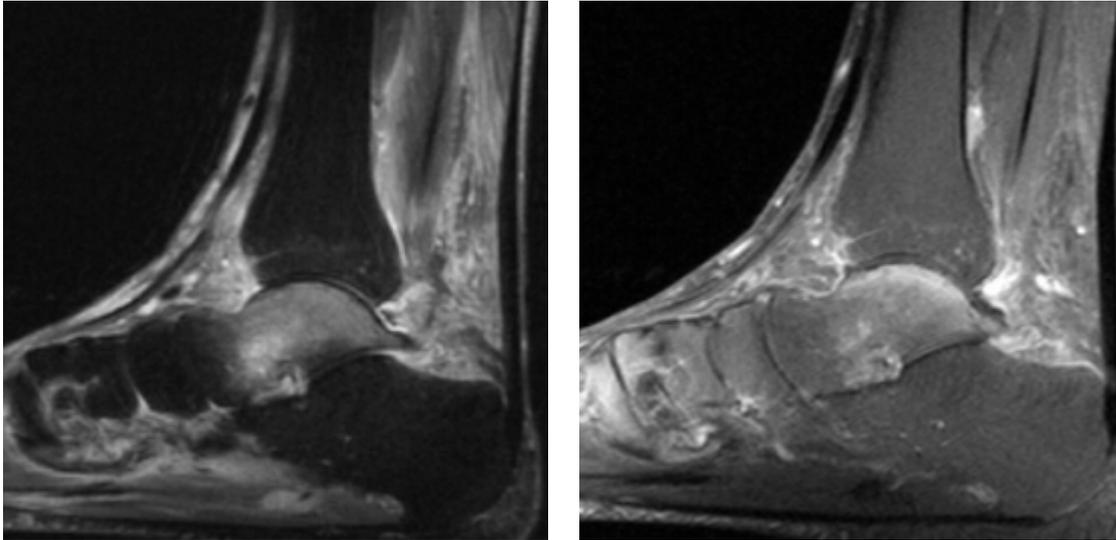
Die Intensität des Knochenmarködems in den betroffenen knöchernen Strukturen (STIR-Sequenz) wurde mit der Intensität der Kontrastmittelanreicherung (fettgesättigte T1-Sequenz) verglichen. Dazu wurden alle acht Knochen der Fußwurzel hinsichtlich eines sichtbaren Knochenmarködems und einer fokalen Kontrastmittelaufnahme in der Spongiosa mit einer Zahlenskala versehen (STIR-Sequenz: Ödem sichtbar=1, Ödem nicht sichtbar=0; fettgesättigte T1-Sequenz: Knochen mit KM-Aufnahme=1, Knochen ohne KM-Aufnahme=0). Die Beurteilung erfolgte im Konsensverfahren durch zwei erfahrene Radiologen. Knochenmarködem und Kontrastmittelanreicherung zeigten eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0.0001$ ), was bedeutet, dass die KM-Gabe zumindest in den hier untersuchten Frühstadien keine relevante diagnostische Zusatzinformation liefern konnte. Die Auswertung der Daten von 13 Patienten mit initialer Untersuchung und Verlaufskontrolle ergab bezüglich der Korrelation von Ödem und assoziierter KM-Aufnahme einen Cohen-Kappa-Koeffizienten von  $\kappa = 0.976$  in den initialen Aufnahmen und  $\kappa = 0.953$  bei den Verlaufsbildern.

### 3.4 Fallbeispiele

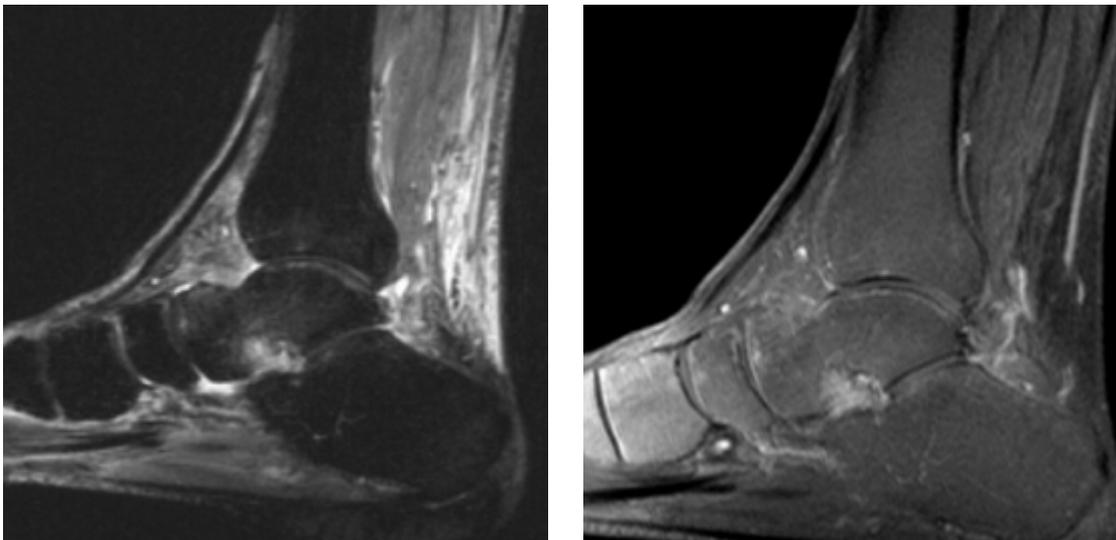
Abbildungen 16a und b zeigen MRT-Aufnahmen bei Erstvorstellung eines 76-jährigen Patienten mit idiopathischer Neuropathie, der sich mit Weichteilödem, Schmerzen und einem überwärmten linken Fuß vorstellt. In den Aufnahmebildern zeigt sich ein ausgeprägtes Knochenmarködem des Talus und eine hohe Signalintensität in den das Sprunggelenk umgebenden Weichteilen. Die Kontrastmittelanreicherung umfasst den gesamten Talus, wobei sich ein ausgeprägtes Enhancement in den subchondralen knöchernen Abschnitten darstellt. Bei der Verlaufskontrolle nach vier Monaten ist das Knochenmarködem deutlich zurückgegangen und es zeigt sich in der STIR-Sequenz nur eine geringe Signalanhebung im Sinus tarsi und der angrenzenden Spongiosa. Eine geringe residuelle Signalanhebung ist auch im subchondralen Bereich des Talus, vorwiegend an den Gelenkflächen des OSG und USG, sowie am Talonaviculargelenk nachweisbar (Abbildung 17a). Die fettgesättigten T1-Aufnahmen zeigen gleichzeitig eine geringe Kontrastmittelanreicherung in den genannten Bereichen (Abbildung 17b). Das Weichteilödem ist sowohl in den MRT-Aufnahmen als auch in der klinischen Untersuchung rückläufig. Der Patient berichtet im Verlauf über eine

deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik. Die vorbestehende Temperaturdifferenz beider Füße ist im Verlauf nicht mehr nachweisbar.

**Abbildungen 16a und b:** MRT-Aufnahmen bei Erstvorstellung eines 76-jährigen Patienten mit Symptomen einer neuropathischen Osteoarthropathie

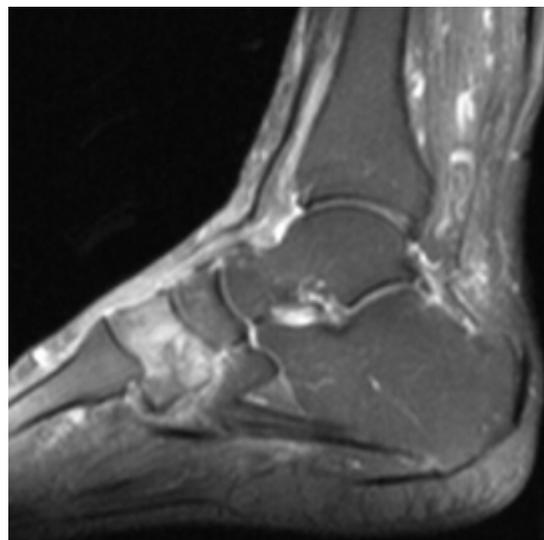
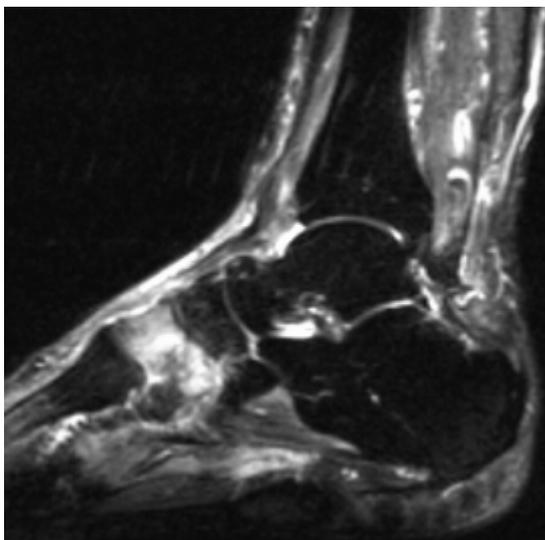


**Abbildungen 17a und b:** 4 Monate nach Entlastungstherapie. MRT zeigt einen signifikanten Rückgang des Knochenmarködems im Talus und des umgebenden Weichteilödems.

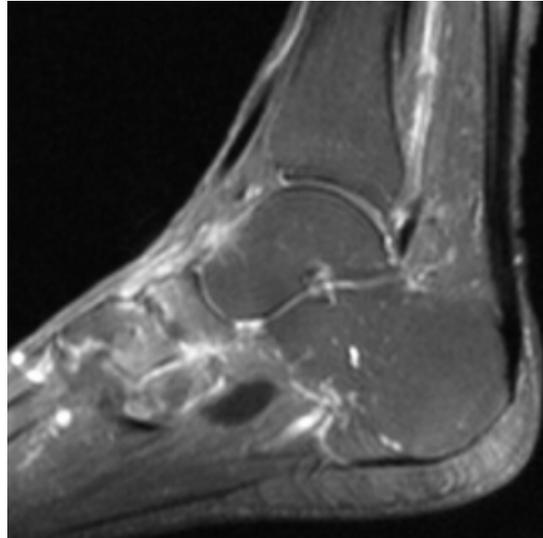
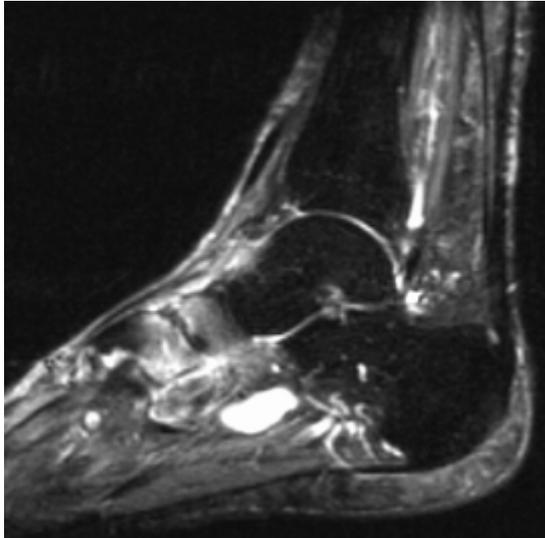


Abbildungen 18a und b zeigen MRT-Aufnahmen bei Erstvorstellung einer 61-jährigen Patientin mit diabetischer Neuropathie bei einem Diabetes mellitus Typ 1. Die Patientin berichtet über Schmerzen und eine Schwellung mit Überwärmung im linken Fuß. In den Aufnahmebildern zeigt sich ein ausgeprägtes Knochenmarködem im Bereich des Os cuneiforme intermedium und in der dorsalen Fläche des Os cuneiforme laterale. Zu diesem Zeitpunkt stellt sich eine leichte Signalanhebung im Os naviculare und in der ventralen Fläche des Os cuneiforme laterale dar. Daneben zeigt sich ein Weichteilödem mit ausgeprägtem Kontrast-Enhancement im Bereich des Fußrückens und des Knöchels. Weitere Nebenergebnisse sind ein Gelenkerguss im oberen und unteren Sprunggelenk, eine Tendovaginitis des M. flexor digitorum longus und eine Varikosis (Abbildung 18a). Eine Kontrastmittelanreicherung stellt sich in den entsprechenden Knochen- und Weichteilarealen dar (Abbildung 18b). Bei der Verlaufskontrolle nach drei Monaten hat sich das Knochenmarködem in der STIR-Sequenz deutlich ausgedehnt und es zeigt sich ein erhöhtes Signal im gesamten Os cuneiforme laterale, im Os naviculare und in der dorsalen Spitze des Os cuboideum. Das Signal im Os cuneiforme intermedium zeigt sich bis auf eine kleine Fläche mit Signalanhebung an der ventralen Spitze des Knochens unverändert (Abbildung 19a). Die fettgesättigte T1-Sequenz stellt ebenfalls die Befundprogredienz in den genannten Knochenarealen dar (Abbildung 19b). Das umgebende Weichteilödem, der Gelenkerguss im OSG und USG sowie die Tendovaginitis im M. flexor digitorum longus zeigen sich sowohl in der STIR-Sequenz als auch in der T1-Sequenz diskret rückläufig. Die Schwellung am linken Fuß der Patientin stellt sich klinisch unverändert dar. Sie berichtet weiterhin über Schmerzen und eine Überwärmung im betroffenen Fuß.

**Abbildungen 18a und b:** MRT-Aufnahmen bei Erstvorstellung einer 61-jährigen Patientin mit Symptomen einer neuropathischen Osteoarthropathie



**Abbildungen 19a und b:** 3 Monate nach Entlastungstherapie. MRT-Aufnahmen zeigen eine deutliche Befundprogredienz mit Ausdehnung des Knochenmarködems auf das gesamte Os cuneiforme laterale, das Os naviculare und die dorsale Spitze des Os cuboideum. Weichteilödem, Gelenkerguss im Sprunggelenk und Tendovaginitis des M. flexor digitorum longus sind diskret rückläufig.



## 4 Diskussion

### 4.1 Knochenmarködem und klinische Symptome

Die MRT ist eine hochempfindliche Methode zur Detektion von aktiven Prozessen im Knochenmark [4, 59]. Speziell mit der Short TI Inversion Recovery (STIR) Sequenz lassen sich entzündliche Vorgänge des Knochenmarks darstellen. Fettreiche Gewebe werden unterdrückt und flüssigkeitsreiche Gewebsveränderungen wie z.B. Ödeme kommen besser zur Darstellung. Diese Methode ermöglicht in der Frühphase der neuropathischen Osteoarthropathie die Detektion von entzündlichen Prozessen im Knochenmark der Fußknochen. Die Frühphase der Osteoarthropathie zeigt die typischen Anzeichen einer Entzündung mit Rötung, Schwellung und Überwärmung im Bereich des betroffenen Gelenkes. Schmerzen treten in Abhängigkeit der Ausprägung der sensiblen Neuropathie mehr oder weniger stark auf [25, 49]. Während Sella [72] und Garapati [27] von einer schmerzlosen Gelenkdestruktion berichten, treten bei Rumenapf [63] zu 60% diffuse Schmerzen trotz Polyneuropathie auf. Die Temperaturerhöhung sieht er als wichtigsten klinischen Parameter zur Beurteilung der Aktivität der neuropathischen Osteoarthropathie an. Laut Chantelau ist neben der Temperaturerhöhung, der Rückgang der Schwellung ein wichtiges Kriterium einer erfolgreichen Therapie [19]. In der vorliegenden Studie ging im Verlauf der druckentlastenden Therapie das Knochenmarködem zwischen Erstuntersuchung und Verlaufskontrolle im MRT signifikant zurück. Mit Ausnahme von Weichteilödem und Schmerz zeigte kein weiterer klinischer Parameter eine signifikante Korrelation mit den Knochenmarkveränderungen im MRT. 16 der insgesamt 18 Patienten wurden mit Schmerzen im betroffenen Fuß vorstellig. Bei 13 der 18 Patienten war ein Weichteilödem über der betroffenen Fußregion nachweisbar. Beide klinische Parameter waren wegweisend für das mittels MRT nachgewiesene Knochenmarködem. Lediglich bei 6 Patienten zeigte sich eine Überwärmung im betroffenen Fuß, nur 2 Patienten präsentierten eine sichtbare Rötung über den vom Knochenmarködem betroffenen Knochen. Dennoch stellt der Schmerz keinen verlässlichen klinischen Parameter dar, da Patienten mit einer peripheren Neuropathie häufig an Schmerzempfindungen leiden ohne gleichzeitig an einer Osteoarthropathie erkrankt zu sein.

## 4.2 Bildgebung und Pathophysiologie

Die Osteoarthropathie ist ein chronisch destruktiver Prozess, der die Knochenstruktur und Gelenkkongruenz schädigt. Verschiedene pathophysiologische Ansätze wurden in den letzten Jahrzehnten diskutiert. Die neurotraumatische Theorie führt die Gelenkzerstörung auf repetitiven Stress und mechanische Traumata des neuropathischen Fußes zurück. Der Verlust an Tiefensensibilität und Schmerzempfindung lässt die Verletzungen meist unbemerkt bleiben, wodurch es zu einer kontinuierlichen Fehlbelastung des Fußes kommt. Diese Theorie erklärt nicht die Tatsache, dass vorzugsweise Knochen befallen sind, an denen unter normalen Umständen selten Frakturen geschehen und gleichzeitig mehrere Knochen betroffen sein können. Außerdem ist die Reaktion des Körpers auf einen Knochenbruch nicht der Abbau des Knochens, sondern eine reaktive Knochenneubildung. Von den 18 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, konnten lediglich 2 Patienten ein vorangegangenes Trauma angeben. Bei einer Patientin, die über ein vorangegangenes Umknicken berichtet hat, konnte ein bildmorphologisches Korrelat für eine Fraktur in der initialen MRT-Aufnahme nachgewiesen werden. Die MRT-Aufnahmen der restlichen Patienten zeigten keinen Anhalt für ein vorausgegangenes Trauma.

Die neurovaskuläre Theorie beruht auf der Annahme, dass der Verlust der sympathischen Regulation zu einer Vasodilatation an knochenversorgenden Gefäßen führt, sodass es zu einem vermehrten peripheren Blutfluss mit Auswaschen der Knochensubstanz kommt. Mit dieser Theorie lässt sich nicht erklären, dass immer nur einzelne bzw. wenige Knochen von den Abbauvorgängen, nie aber der gesamte Fuß betroffen ist. Bei Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus geht man von einer verminderten Durchblutung aufgrund von einer Makroangiopathie, vor allem aber der peripheren Mikroangiopathie aus. Demnach wäre eine neuropathische Osteoarthropathie bei Patienten mit pAVK ausgeschlossen. 16 von 18 Patienten in unserer Studie haben einen Diabetes mellitus als Grunderkrankung, 2 Patienten haben eine erwiesene pAVK. Ein ausgedehntes Weichteilödem, welches sowohl klinisch als auch in der MRT-Bildgebung beobachtet wird, könnte wiederum auch aus einer fehlerhaften Gefäßregulation resultieren und zeigt dann wahrscheinlich eine erhöhte Menge an Lymphflüssigkeit im aktiven Stadium einer Osteoarthropathie. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die neurovaskuläre, als auch die neurotraumatische Theorie der Osteoarthropathie mehrere Punkte nicht berücksichtigen: Der Entzündungsprozess ist selbstlimitierend, asymmetrisch, tritt vorzugsweise an einzelnen wenig belasteten Knochen auf und führt zu einer spontanen Remineralisierung [34, 40].

Neue Studien beschreiben einen biochemischen Ansatz der neuropathischen Osteoarthropathie auf der Ebene der Osteoklastogenese. Die Entzündungsreaktion spielt sich vorwiegend in den resorptiven Knochenlakunen der Osteoarthropathie ab. Es findet sich dort eine erhöhte Anzahl an Osteoklasten [6]. Diese bewirken einen erheblichen Anstieg des Osteoklasten-zu-Osteoblasten-Verhältnisses in dem reaktiv veränderten osteoarthropathischen Knochen. Osteoklasten zeigen eine mehr oder weniger starke Immunantwort auf Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$ . Das ausgedehnte Knochenmarködem im aktiven Stadium einer Osteoarthropathie, welches in der gegenwärtigen Studie bei allen Patienten mit klinischen Symptomen einer Osteoarthropathie vorhanden war, könnte eine makroskopische Korrelation zu der lokalisierten entzündlichen Reaktion darstellen. Es wurde über ein Mikrotrauma als initialen Trigger dieser inflammatorischen Kaskade berichtet, welches über die erhöhte Expression der genannten proinflammatorischen Zytokine zu einer Knochenresorption führt. Diese Kaskade ist womöglich für die erhöhte Expression von nukleärem Transkriptionsfaktor, NF- $\kappa$ B verantwortlich, welche in einer erhöhten Osteoklastogenese resultiert [39]. In der gegenwärtigen Studie, zeigen sich keine Anzeichen einer lokalisierten Mikrofraktur im MRT, jedoch könnten diese durch das entzündliche Knochenmarködem im Rahmen der Osteoarthropathie überlagert werden. Als weitere Trigger der inflammatorischen Kaskade werden Faktoren wie frühere chirurgische Eingriffe und Infektionen angegeben [39]. Bei Durchsicht der Patientenakten konnte bei insgesamt 10 der 18 Patienten ein pathophysiologischer Trigger für das Knochenmarködem des jeweils betroffenen Fußes zurückverfolgt werden. Mehrere Studien zum Rezeptor-Aktivator RANKL (Rezeptor-Aktivator des NF- $\kappa$ B Liganden) haben gezeigt, dass dessen Serumkonzentration durch verschiedene Faktoren wie freie Radikale, Hyperlipidämie, erhöhte Glukose-Konzentrationen und glykosylierte Endprodukte, sowie durch eine Neuropathie steigt [6, 39, 56]. Es stehen noch weitere Studien aus, die eine direkte Verknüpfung zwischen Diabetes und der Expression von RANKL herstellen. Ein Diabetes mellitus war bei 16 von 18 Patienten in dieser Studie die Ursache der Neuropathie. Weitere Zytokine wie das Calcitonin Gen-spezifische Peptid und Substanz P wirken proinflammatorisch und vasodilatativ. Vieles deutet darauf hin, dass diese Zytokine die Expression von TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  steigern [39]. In diesem Zusammenhang könnte die bei neuropathischer Osteoarthropathie erhöhte Ruheperfusion neben der sympathischen Dysregulation, auch Folge einer erhöhten Expression der genannten Zytokine sein. Ein ausgedehntes Weichteilödem, welches sowohl klinisch als auch in der MRT-Bildgebung beobachtet wird, könnte auch aus einer fehlerhaften Gefäßregulation resultieren und zeigt dann wahrscheinlich eine erhöhte Menge an Lymphflüssigkeit im

aktiven Stadium der Osteoarthropathie. Insgesamt könnte der biochemische Ansatz zur Pathogenese der neuropathischen Osteoarthropathie die Tatsache erklären, dass der Prozess lokal begrenzt, asymmetrisch und selbstlimitierend ist, sowie an einzelnen im Normalfall wenig belasteten Knochen auftritt.

Therapeutische Versuchsansätze mit einer systemischen Hochdosis-Therapie mit Glukokortikoiden und Kombinationen mit und ohne TNF- $\alpha$ -Antagonisten sind derzeit in Erprobung. Das Ziel der medikamentösen Behandlung ist die Unterbrechung der inflammatorischen Aktivierung der Kaskade, die zur Knochenresorption führt. Das MRT könnte helfen, den richtigen Zeitpunkt zum Einsatz einer Medikation in der künftigen klinischen Praxis zu erkennen.

### **4.3 Knochenmarködem und Kontrastmittelanreicherung**

Trepman et al. stellten die Frage, ob die Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel den Nutzen der MRT in der Diagnostik der Charcot-Arthropathie verbessern könnte [80]. In der Fragestellung der Differentialdiagnose zwischen einer Osteoarthropathie und einer Osteomyelitis, zeigt die Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel keinen direkten Anhalt für eine der beiden Entitäten. In beiden Fällen zeigt sich ein deutlich erhöhtes Enhancement. Die Unterscheidung geschieht hier allenfalls dadurch, dass eine floride Osteomyelitis immer mit einer ausgeprägten Weichteilentzündung als Eintrittspforte einhergeht [59]. In der vorliegenden Studie zeigen alle Patienten mit einer Kontrastmittelanreicherung im Knochenmark in der fettgesättigten T1-Sequenz ein entsprechendes Korrelat in der STIR-Sequenz. In unserem Patientenkollektiv (alle Patienten im Eichenholz-Stadium 0) gab es keine klinischen Anzeichen (z.B. Fußulzerationen) für eine Weichteilinfektion oder eine Osteomyelitis. Eine Kontrastmittelanreicherung mit Gadolinium-DTPA ergab keine zusätzlichen Informationen zum Aktivitätsstadium der Osteoarthropathie. Eine aktive osteoarthropathische Entzündung des Knochens konnte sowohl in der Erstuntersuchung als auch in der Verlaufskontrolle allein mit der STIR-Sequenz erfasst werden. Somit könnte die STIR-Darstellung in der MRT-Bildgebung der frühen Osteoarthropathie sensitiv genug für den Nachweis eines Knochenmarködems und einer entsprechenden entzündlichen Reaktion sein. Eine Kontrastmittelanreicherung in fettgesättigten T1-Sequenzen erbrachte keine zusätzlichen Informationen zum Status der inflammatorischen Reaktion. Auf die Gabe von

Gadolinium könnte daher bei Untersuchungen im Frühstadium möglicherweise verzichtet werden. Dieses Vorgehen würde auch zu einer Kostensenkung der Untersuchung beitragen.

#### **4.4 Stellungnahme zum klinische Nutzen der Studie**

In der gegenwärtigen klinischen Praxis entscheidet sich der weitere Therapieverlauf einer neuropathischen Osteoarthropathie über eine rein visuelle Beurteilung des Rückgangs des Fußödems und der Überwärmung in Kombination mit der konventionellen Röntgendiagnostik [19]. In unserem Patientenkollektiv war die Hauttemperatur der betroffenen Extremität kein sehr sensitiver klinischer Parameter. Temperaturerhöhungen in der betroffenen Extremität konnten lediglich bei 33% (n=6) der Patienten im Verlauf der Untersuchung beobachtet werden. Chantelau et al. berichten, dass die MRT-Bildgebung eine Überwachung über den Erfolg der Therapie ermöglichen könnte [19]. In ihrer Studie zur Evaluation des diabetischen Charcot-Fußes mittels MRT-Bildgebung und konventionellem Röntgen, sehen sie eine deutliche Überlegenheit der MRT, speziell für die Untersuchung der Frühstadien des diabetischen Charcot-Fußes. Sie berichten über einen völligen Rückgang des Knochenmark- und Weichteilödems in der MRT, nachdem eine Behandlung der betroffenen Füße im Total Contact Cast über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt wurde. Morrison et al. sprechen ebenfalls von einer Verbesserung der konservativen Therapie bzw. genaueren Operationsplanung durch kernspintomographische Befunde [54, 81]. Rajbhandari et al. berichten, dass die MRT helfen kann, eine neuropathische Osteoarthropathie zu diagnostizieren, sowie die Progression und den Therapieverlauf der Erkrankung zu überwachen [61]. Die semiquantitative Analyse, wie in unserer Studie durchgeführt, stimmt mit diesen Beobachtungen überein. In der gegenwärtigen Studie zeigten 85% der Patienten (n=11) gleichsinnige Veränderungen in Bezug auf das Knochenmarködem und die Intensität der klinischen Symptome. Neun Patienten zeigten einen signifikanten Rückgang des Knochenmarködems unter der Entlastungstherapie zusammen mit einer Verbesserung der klinischen Symptome. Bei zwei Patienten zeigte sich bildmorphologisch eine Zunahme des Knochenmarködems, die mit einer Zunahme der klinischen Symptome belegt wurde. Da die MRT-Bildgebung die Möglichkeit eröffnet, eine entzündliche Restaktivität im Stadium 0 der neuropathischen Osteoarthropathie zu ermitteln, könnte das MRT dazu beitragen den richtigen Zeitpunkt zur Beendigung der Entlastungstherapie festzulegen. Zusätzlich könnte das MRT helfen, das Toleranzspektrum eines ausgeheilten osteoarthropathischen Fußes für

die Druckbelastung beim Gehen zu beurteilen. Patienten, die eine strikte druckentlastende Therapie nicht befolgen, könnten im Vergleich zur alleinigen klinischen Evaluation früher identifiziert werden. Darüber hinaus könnte das MRT dazu beitragen, einen isolierten neuropathischen Schmerz von einem Schmerz im akuten Stadium einer Osteoarthropathie zu unterscheiden. In Zusammenschau der Ergebnisse, sollte eine MRT-Untersuchung in das gegenwärtige Diagnostik-Schema der neuropathischen Osteoarthropathie eingeschlossen werden. Speziell im Frühstadium der Erkrankung sollte die MRT-Bildgebung ergänzend zu der konventionellen Röntgenuntersuchung durchgeführt werden.

#### **4.5 Kritische Beurteilung der Studie**

In der vorliegenden Studie wurden die klinischen Parameter Schmerz, Schwellung, Rötung und Überwärmung anhand der klinischen Untersuchung erhoben. Die Beurteilung der Hauttemperatur im jeweils betroffenen Fuß wurde subjektiv vom Untersucher abhängig durchgeführt. Eine standardisierte Untersuchung, einschließlich einer quantitativen Messung der Hauttemperatur, würde besser reproduzierbare Ergebnisse liefern und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Eine geringe Anzahl an Patienten (n=18) wurde in dieser Studie untersucht. Dennoch zeigt diese Untersuchung einen erstmaligen Vergleich von klinischen Befunden und quantitativen MRT-Daten, die bis zum jetzigen Zeitpunkt im Rahmen des Frühstadiums der neuropathischen Osteoarthropathie (Stadium 0) publiziert wurden. Patienten im Stadium 0 der Erkrankung sind selten unter solchen klinischen Rahmenbedingungen zu finden. Das Problem wird meist nicht erkannt, unterbewertet und oftmals unzureichend behandelt. Die große Zahl an Patienten mit ausgebrannten Charcot-Plattfüßen, die in diabetischen Fußambulanzen oder bei einem auf das diabetische Fußsyndrom spezialisierten Gefäßchirurgen vorstellig werden, beweist dieses generelle Unwissen. Diese Patienten befinden sich bereits im eigentlich vermeidbaren Endstadium der Erkrankung [63]. Im Verlauf dieser Studie haben sowohl chirurgisch tätige Kliniker als auch Radiologen mehr Aufmerksamkeit für das Stadium 0 der Osteoarthropathie gewonnen. Unter Einbezug der Abteilung für Diabetologie könnte möglicherweise ein noch größeres Patientenkollektiv gewonnen werden. Letztlich funktioniert eine suffiziente Versorgung der Patienten mit diabetischem Fußsyndrom nur, wenn verschiedene Fachrichtungen wie Diabetologie, Chirurgie, Dermatologie und Radiologie zusammenarbeiten.

## 4.6 Klassifikation

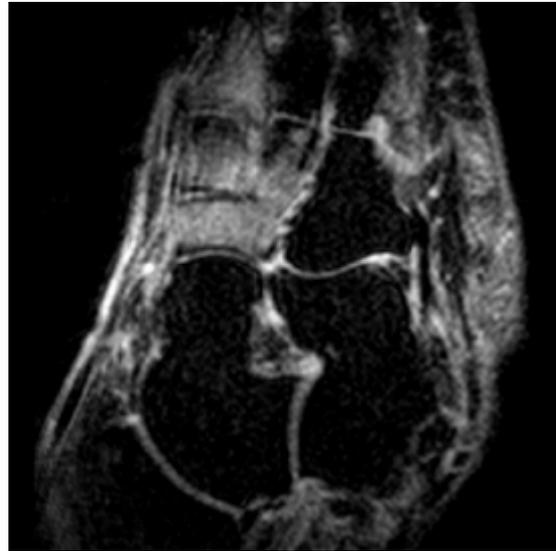
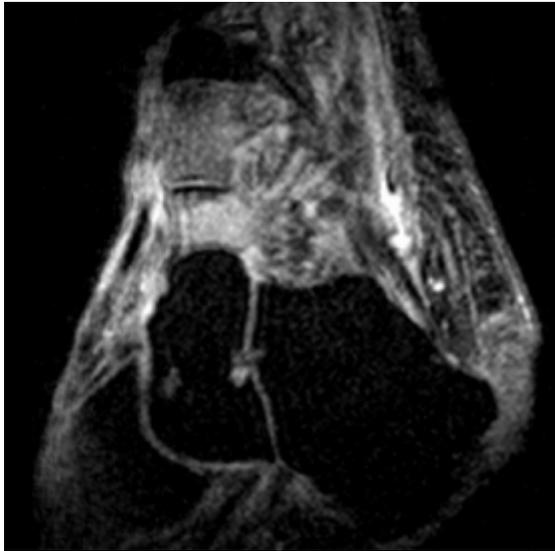
Wenn ein Patient mit Diabetes mellitus und Polyneuropathie mit einem geschwellenen, geröteten und überwärmten Fußes vorstellig wird, stellt sich primär die Differentialdiagnose einer neuropathischen Osteoarthropathie oder einer Osteomyelitis. Die initiale Diagnose der neuropathischen Osteoarthropathie wird oft anhand des klinischen Befundes gestellt [26, 28, 61]. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt umfasst die Basisdiagnostik konventionelle Röntgenaufnahmen (a.p., schräg und seitlich bei Belastung im Stehen) [26, 27, 59, 72], obwohl es die Methode mit der niedrigsten Sensitivität bezüglich dieser Fragestellung darstellt [72]. Die MRT ist im Frühstadium der neuropathischen Osteoarthropathie in der Basisdiagnostik nicht etabliert. Im Frühstadium der Erkrankung zeigt das konventionelle Röntgen keine Abnormalitäten im Knochen und an Gelenken, allenfalls stellt sich eine Weichteilschwellung dar [3, 19, 36, 47, 63, 80]. Eine Diagnose mittels konventionellen Röntgenaufnahmen basiert auf der Präsenz von Knochendestruktionen, Subluxationen und Dislokationen, die im Spätstadium der Erkrankung zu finden sind [3]. Eine regionale Demineralisation und periartikuläre Fragmentation, wie im Stadium 1 nach Eichenholtz, zeigt schon einen Progress der Erkrankung [83]. Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen zeigt die MRT in diesem Frühstadium der Erkrankung bereits ein Knochenmarködem [19, 20, 43, 83] und gibt eine detaillierte Beurteilung zum Ausmaß der Weichteilbeteiligung [59]. Unsere Ergebnisse und jene von anderen Autoren zeigen, dass die MRT-Bildgebung hilfreich in der Differenzierung der entzündlichen Stadien mit Knochenmarködem (Stadium 0-II nach Eichenholtz) ist. Anhand der Beurteilung der Ausprägung des Knochenmarködems kann der Therapieerfolg und die Compliance des Patienten im Verlauf verifiziert werden [19]. In diesem Zusammenhang sollte eine MRT-Untersuchung in das gegenwärtige Diagnostik-Schema des Frühstadiums der neuropathischen Osteoarthropathie eingeschlossen werden. In den vergangenen Jahren hat die Bedeutung der MRT-Bildgebung in der Fragestellung bezüglich des Frühstadiums der neuropathischen Osteoarthropathie und der allgemeinen Diagnostik des diabetischen Fußsyndroms immer weiter zugenommen. Klinisch tätige Kollegen akzeptieren zunehmend den frühzeitigen Einsatz der MRT im Frühstadium der Erkrankung [19, 61, 77].

## 4.7 Fallbeispiel

Im Folgenden wird die Krankengeschichte einer Patientin im Frühstadium einer neuropathischen Osteoarthropathie von der Erstvorstellung bis zum Abschluss der Therapie dargestellt.

Abbildungen 20a-c zeigen MRT-Aufnahmen bei Erstvorstellung einer 63-jährigen Patientin mit diabetischer Neuropathie bei einem Diabetes mellitus Typ I, der seit 47 Jahren besteht. Die Patientin berichtet über Schmerzen im rechten Fuß. Sie kann sich an kein unmittelbar auslösendes Ereignis erinnern. Klinisch findet sich eine Rötung, Schwellung und Überwärmung. In den initialen Aufnahmen zeigt sich ein ausgeprägtes Knochenmarködem im Bereich des Os naviculare, der Ossa cuneiformia und des Os metatarsi II in der STIR-Sequenz. Als Nebenbefund stellt sich eine Tendovaginitis im Bereich der Sehnen des M. extensor hallucis longus und der Mm. peronei dar. Als weiteres Procedere wird mit der Patientin eine strikte Entlastung des betroffenen Fußes im Total Contact Cast und mittels Unterarmgehstützen für 3 Monate vereinbart. Zur weiteren Entlastung wird ihr ein Rezept für einen Leihrollstuhl für 12 Wochen ausgestellt. Bis zur Wiedervorstellung in 6 Wochen soll sie das Bisphosphonat Fosavance einmal wöchentlich nehmen und Mono-Embolex zur Thromboseprophylaxe spritzen. Bei Zunahme der Beschwerden soll sich die Patientin ggf. früher vorstellen.

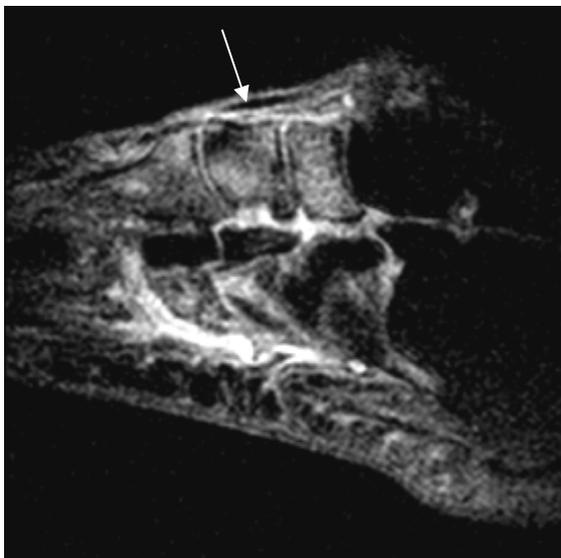
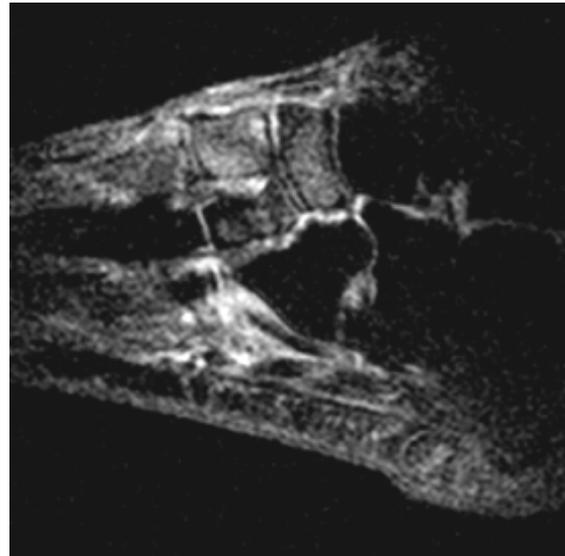
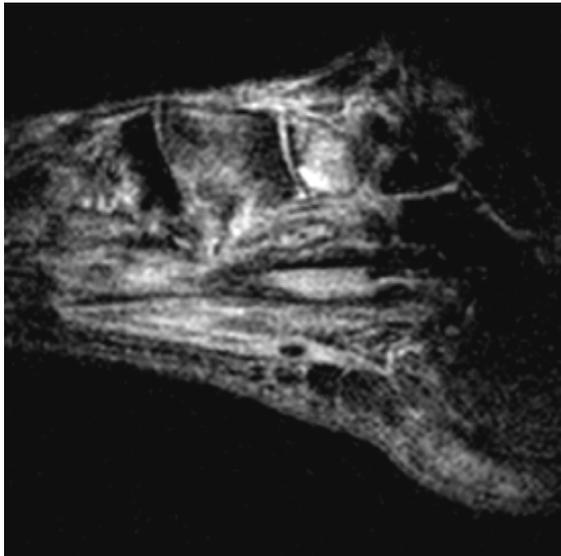
**Abbildungen 20a-c:** MRT-Aufnahmen bei Erstvorstellung einer 63-jährigen Patientin mit Symptomen einer neuropathischen Osteoarthropathie. Es zeigen sich ein Knochenmarködem im Os naviculare, den Ossa cuneiformia und dem Os metatarsi II mit dem Nebenbefund einer Tendovaginitis der Sehnen des M. extensor hallucis longus (Pfeil links) und der Mm. peronei (Pfeil rechts).



Bei der MRT-Verlaufskontrolle nach 6 Wochen ist das Knochenmarködem in allen betroffenen Arealen rückläufig. Die Tendovaginitis der Sehnen des M. extensor hallucis longus und der Mm. peronei zeigt sich noch diskret vorhanden (Abbildungen 21a-c). Die Patientin berichtet über einen deutlichen Rückgang der Schmerzen. Die Rötung, Schwellung und Überwärmung des betroffenen Fußes stellen sich klinisch ebenfalls rückläufig dar. Bis zur Wiedervorstellung in 6 Wochen wird die Patientin angewiesen, weiterhin den Fuß im

Total Contact Cast und mittels Unterarmgehstützen zu entlasten. Die Medikation mit Fosavance wird beibehalten.

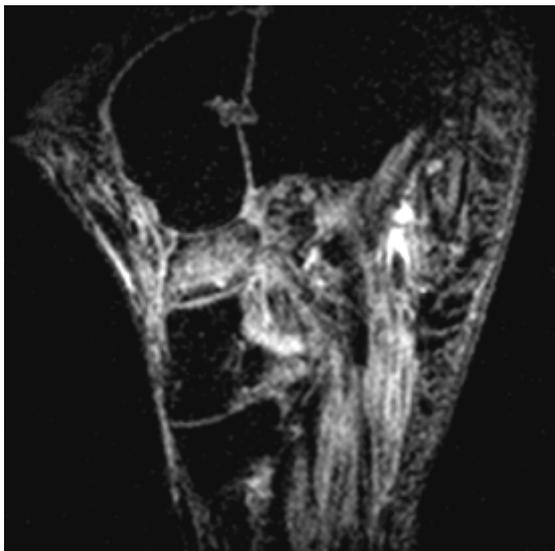
**Abbildungen 21a-c:** 6 Wochen nach Entlastungstherapie. Die MRT-Aufnahmen zeigen einen Rückgang des Knochenmarködems in den betroffenen Knochen. Die Tendovaginitis der Sehne des M. extensor hallucis longus (↑) zeigt sich rückläufig.

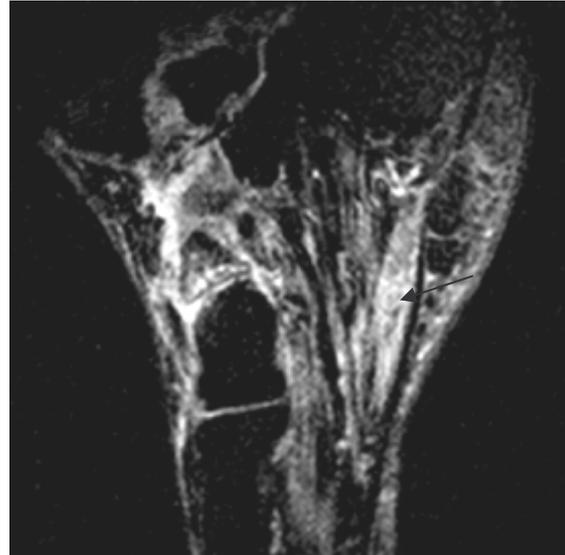


In den Abbildungen 22a-d werden die MRT-Aufnahmen bei der zweiten Verlaufskontrolle nach 3 Monaten Entlastungstherapie gezeigt. Das Knochenmarködem in den Ossa cuneiformia mediale und laterale und dem Os metatarsi II hat sich vollständig zurückgebildet. Im ventralen Anteil des Os naviculare und im proximalen Anteil des Os cuneiforme intermedium zeigt sich noch eine erhöhte Signalintensität. Die Tendovaginitis der Sehne des

M. extensor hallucis longus zeigt sich unverändert mit diskret erhöhter Signalintensität zum Vorbefund. Eine erhöhte Signalintensität im Muskelbauch des M. quadratus plantae ist neu aufgetreten. Die Patientin berichtet über einen deutlichen Rückgang der Schmerzen. Die Schwellung und Rötung sind klinisch nicht mehr nachweisbar. Eine schrittweise Belastung des Fußes habe sie bereits begonnen, schon aber den Fuß soweit möglich. Den Total Contact Cast benutze sie nur noch gelegentlich. Die Medikation mit Bisphosphonaten, Vitamin D und Calcium habe sie fortgeführt. Eine Verlaufskontrolle wird in 3 Monaten vereinbart. Bis dahin soll die Patientin den betroffenen Fuß zunehmend belasten und die bisherige Medikation fortführen.

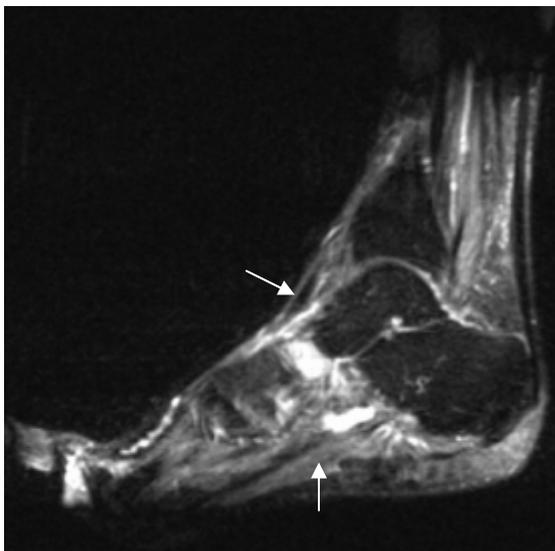
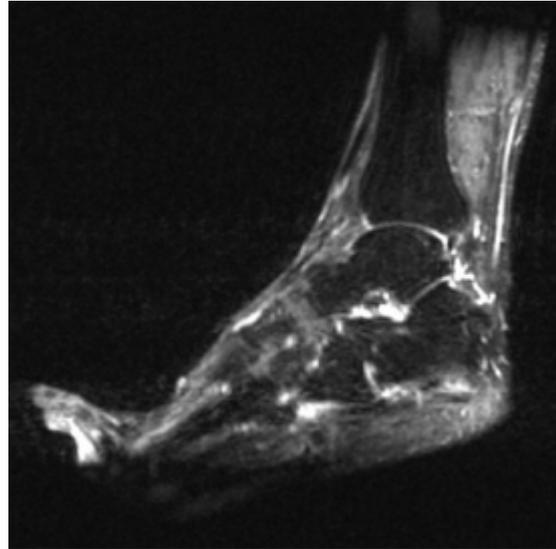
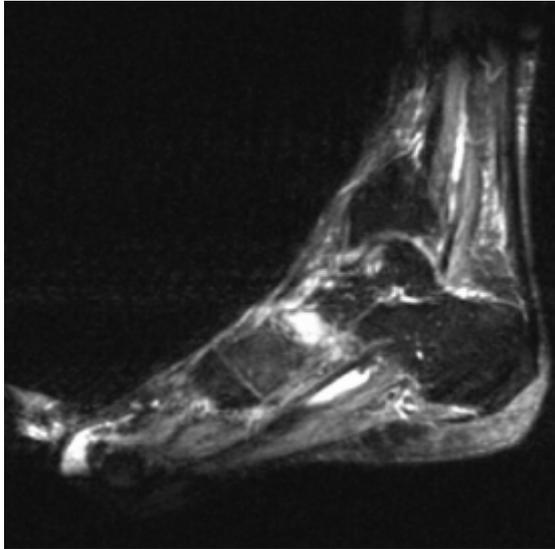
**Abbildungen 22a-d:** 3 Monate nach Entlastungstherapie. Das Knochenmarködem in den Ossa cuneiformia mediale und laterale und dem Os metatarsi II hat sich vollständig zurückgebildet, eine erhöhte Signalintensität besteht noch im Os naviculare und Os cuneiforme intermedium. Die Tendovaginitis der Sehne des M. extensor hallucis longus zeigt sich unverändert (Pfeil linkes Bild). Der M. quadratus plantae zeigt eine neu aufgetretene Erhöhung der Signalintensität (Pfeil rechtes Bild).





Abbildungen 23a-c zeigen die MRT-Aufnahmen der Patientin nach 3 Monaten mit zunehmender Belastung des rechten Fußes. Das Knochenmarködem in den Ossa cuneiformia und dem Os metatarsi II zeigt noch eine diskrete Restaktivität. Im Os naviculare zeigt sich weiterhin eine Erhöhung der Signalintensität, die im Vergleich zum Vorbefund wesentlich zurückgegangen ist. Die Sehne des M. extensor hallucis longus stellt sich unauffällig dar. Die Signalanhebung im M. quadratus plantae zeigt sich zum Vorbefund rückläufig. Die Patientin berichtet weiterhin über eine Besserung der Schmerzen. Sie belastet den Fuß vermehrt ohne Unterarmgehstützen. Bis auf einen geringen Druckschmerz über dem Os naviculare zeigen sich keine weiteren klinischen Anzeichen einer progredienten Entzündung. Die schrittweise Belastung des Fußes soll weiter unter zunehmenden Verzicht der Hilfsmittel fortgeführt werden. Die Medikation mit Bisphosphonaten, Kalzium und Vitamin D soll beibehalten werden. Die Patientin ist angewiesen sich bei Beschwerden umgehend wieder vorzustellen.

**Abbildungen 23a-c:** MRT-Aufnahmen nach 3 Monaten zunehmender Belastung des Fußes. Das Knochenmarködem stellt sich in allen betroffenen Knochen rückläufig dar. Das Os naviculare zeigt im Vergleich zu den anderen betroffenen Knochen eine protrahierte Heilungstendenz. Die Tendovaginitis des M. extensor hallucis longus ist nicht mehr nachweisbar (Pfeil oben). Die Signalanhebung im M. quadratus plantae ist im Vergleich zum Vorbefund rückläufig (Pfeil unten).



## **4.8 Schlussfolgerung**

Die MRT-Bildgebung bietet im Frühstadium der neuropathischen Osteoarthropathie wertvolle diagnostische Informationen bezüglich des Aktivitätsstadiums der Erkrankung. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen der Intensität des Knochenmarködems und der Intensität des klinischen Befundes. Der Effekt der druckentlastenden Therapie kann in diesem Zusammenhang überwacht werden. Die Rolle der MRT für die Klassifikation des Frühstadiums der Osteoarthropathie sollte in einem weiteren interdisziplinären Ansatz beurteilt werden. Der Einsatz von paramagnetischen Kontrastmitteln zeigt keine zusätzlichen diagnostischen Informationen im Frühstadium der Erkrankung. Anzustreben ist eine frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung unter Berücksichtigung des MRT-Befundes. Die Früherkennung des diabetischen Fußsyndroms kann mittels der MRT deutlich unterstützt werden und eine standardisierte Verlaufskontrolle des Krankheitsbildes während der Anwendung von therapeutischen Maßnahmen ist möglich.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die STIR-Sequenz in der MRT-Bildgebung ist eine hochempfindliche Methode zum Nachweis von flüssigkeitsreichen Gewebsveränderungen. Bei Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis wie rheumatoide Arthritis, seronegative Spondylarthropathien und avaskuläre Nekrosen ist die MRT-Frühdagnostik Bestandteil der klinischen Routine. In der Frühdagnostik der neuropathischen Osteoarthropathie hat die MRT noch keinen festen Stellenwert. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt umfasst die Basisdiagnostik konventionelle Röntgenaufnahmen, welche im Frühstadium der Erkrankung keine diagnostischen Informationen bieten.

**Ziel** der Arbeit war die Korrelation von MRT-Befunden und klinischen Untersuchungen im Frühstadium der neuropathischen Osteoarthropathie in einem definierten Patientengut. Die Veränderungen sollten initial beschrieben und im kurzfristigen Therapieverlauf verglichen werden. Der Nutzen der MRT in der klinischen Bewertung der neuropathischen Osteoarthropathie wurde untersucht.

**Material und Methoden:** Die klinische Daten von 18 Patienten (mittleres Alter=59.89 Jahre) mit einer neuropathischen Osteoarthropathie (Eichenholtz-Stadium 0) wurden mit Befunden aus der nativen und kontrastmittelverstärkten MRT-Bildgebung verglichen. 16 Patienten hatten als Grunderkrankung einen Diabetes mellitus (11 Typ II, 5 Typ I). Ein Patient entwickelte eine neuropathische Osteoarthropathie aufgrund von Alkoholabusus. Ein Patient zeigte eine idiopathische Genese der Erkrankung. Die Erhebung der MRT-Befunde und klinischen Daten erfolgte im akuten Stadium der Erkrankung bei Erstvorstellung und in einer Verlaufsuntersuchung nach durchschnittlich 4 Monaten. In der Zeit bis zur Wiedervorstellung wurden die Patienten angewiesen, eine strenge Entlastung des betroffenen Fußes einzuhalten mit Hilfe von Orthesen, einem Vollkontaktgips (Total Contact Cast) und Unterarm-Gehstützen. Bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde eine manuelle region of interest (ROI) zur Messung der Signalintensität in der STIR-Sequenz an den Umriss jedes einzelnen Knochens der Fußwurzel angepasst. Zur nachfolgenden Korrelationsanalyse mit den klinischen Parametern wurde der Mittelwert der Grauwerte aus den betroffenen Knochen für jedes Fußskelett ermittelt. Der errechnete Mittelwert der Signalintensitätsänderung in Prozent zwischen Erst- und Folgeuntersuchung diente als Grundlage für die longitudinale statistische Analyse. In einem weiteren Schritt erfolgte die Beurteilung der kontrastverstärkten

Aufnahmen. Die Übereinstimmung von Knochenmarködem aus der flüssigkeitssensitiven STIR-Sequenz und einer gleichzeitig vorhandenen Signalsteigerung in der kontrastverstärkten Sequenz wurde ermittelt. Die MRT-Bilder wurden auf Nebenbefunde (Weichteilödem, Tendovaginitis, Gelenkerguss, Varikosis) analysiert. Die Befunde aus der MRT-Bildgebung und klinischen Untersuchung (Schmerz, Rötung, Schwellung, Überwärmung) wurden korreliert.

**Ergebnisse:** Das Knochenmarködem in den betroffenen Knochen bildete sich im Verlauf der druckentlastenden Therapie im MRT signifikant zurück ( $p < 0.001$ ). Weichteilödem und Schmerz waren die einzigen klinischen Parameter, die eine signifikante Korrelation mit der Intensität des Knochenmarködems zeigten ( $p < 0.05$ ). Das Vorhandensein eines Knochenmarködems in der STIR-Sequenz war streng assoziiert mit einer entsprechenden Kontrastaufnahme in den betroffenen Knochenbereichen ( $p < 0.0001$ , Cohen-Kappa-Koeffizient  $\kappa = 0.976$  in der initialen Untersuchung,  $\kappa = 0.953$  in der Verlaufskontrolle).

**Schlussfolgerung:** Das MRT bietet im Frühstadium der neuropathischen Osteoarthropathie wertvolle diagnostische Informationen über die Aktivität der Erkrankung. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Intensität des Knochenmarködems in der MRT und einigen klinischen Parametern (Weichteilödem und Schmerz). Die Gabe von paramagnetischem Kontrastmittel liefert keine zusätzlichen diagnostischen Informationen im Frühstadium der Erkrankung. Diese Studie zeigt erstmals Daten über die semiquantitative Erfassung der Signalveränderungen im Stadium 0 der neuropathischen Osteoarthropathie vor und nach einer Behandlung.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ahmadi ME, Morrison WB, Carrino JA, Schweitzer ME, Raikin SM, Ledermann HP: Neuropathic arthropathy of the foot with and without superimposed osteomyelitis: MR imaging characteristics. *Radiology*. 2006;238(2):622-31
2. Armstrong DG, Lavery LA: Elevated peak plantar pressures in patients who have Charcot arthropathy. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(3):365-9
3. Armstrong DG, Peters EJ: Charcot's arthropathy of the foot. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(7):390-4
4. Atlan H, Sigal R, Hadar H, Chisin R, Cohen I, Lanir A, Soudry M, Machtey Y, Schreiber R Benmair J: Nuclear magnetic resonance proton imaging of bone pathology. *J Nucl Med*. 1986;27(2):207-215
5. Backhaus M, Sandrock D, Schmidt WA: Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(37):1897-903
6. Baumhauer JF, O'Keefe RJ, Schon LC, Pinzur MS: Cytokine-induced bone resorption in charcot arthropathy: an immunohistochemical study. *Foot Ankle Int*. 2006;27(10):797-800
7. Beltran J, Campanini DS, Knight C, McCalla M: The diabetic foot: magnetic resonance imaging evaluation. *Skeletal Radiol*. 1990;19(1):37-41
8. Berendt AR, Lipsky B: Is this bone infected or not? Differentiating neuroosteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep*. 2004;4(6):424-9
9. Bjorkengren AG, Weisman M, Pathria MN, Zlatkin MB, Pate D, Resnick D: Neuroarthropathy associated with chronic alcoholism. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151(4):743-5
10. Blombergen N (1986): *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 1986 (51)

11. Boc SF, Brazzo K, Lavian D, Landino T: Acute Charcot foot changes versus osteomyelitis: does Tc-99m HMPAO labeled leukocytes scan differentiate? J Am Podiatr Med Assoc. 2001;91(7):365-8
12. Bollow M: Magnetresonanztomographie bei ankylosierender Spondylitis (Morbus Strümpell-Marie-Bechterew ). Rofo. 2002;174(12):1489-99
13. Brodsky JW: The Diabetic Foot, in Mann RA, Coughlin M: Surgery of the Foot and Ankle, St. Louis, CV Mosby 1994, 925-953
14. Brower AC, Allman RM: Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs. neurovascular. Radiology. 1981;139(2):349-54
15. Burgener FA, Meyers SP, Tan RK, Zaunbauer W: Differenzialdiagnostik in der MRT. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2002, 334-446
16. Chantelau E: The perils of procrastination: effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. Diabet Med. 2005;22(12):1707-12
17. Chantelau E, Lasana G: Der diabeteskranke Fuß-Pathogenese, Behandlung und Prävention der diabetischen Podopathie. Ther Umsch. 2004;61(7):421-7
18. Chantelau E, Onvlee GJ: Charcot foot in diabetes: farewell to the neurotrophic theory. Horm Metab Res. 2006;38(6):361-7
19. Chantelau E, Poll LW: Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography--an observational study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114(8):428-31
20. Chantelau E, Richter A, Schmidt-Grigoriadis P, Scherbaum WA: The diabetic charcot foot: MRI discloses bone stress injury as a trigger mechanism of neuroarthropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114(3):118-23
21. Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME: MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges. Radiol Clin North Am. 2005;43(4):747-59

22. Eckardt A, Schollner C, Decking J, Ritter S, Schadmand-Fischer S, Kraus O, Kustner E: The impact of Syme amputation in surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome and Charcot-neuro-osteoarthropathy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004;124(3):145- 50
23. Feldman F, Johnson AM, Walter JF: Acute axial neuroarthropathy. *Radiology.* 1974; 111(1):1-16
24. Foltz KD, Fallat LM, Schwartz S: Usefulness of a brief assessment battery for early detection of Charcot foot deformity in patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg.* 2004;43(2):87-92
25. Frykberg RG, Mendeszoon E: Management of the diabetic Charcot foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16 Suppl 1:59-65
26. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, Landsman AS, Lavery LA, Moore JC, Schuberth JM, Wukich DK, Andersen C, Vanore JV: Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg.* 2006; 45(5 Suppl):1-66
27. Garapati R, Weinfeld SB: Complex reconstruction of the diabetic foot and ankle. *Am J Surg.* 2004;187(5A):81-86
28. Giurato L, Uccioli L: The diabetic foot: Charcot joint and osteomyelitis. *Nucl Med Commun.* 2006;27(9):745-749
29. Gold RH, Tong DJ, Crim JR, Seeger LL: Imaging the diabetic foot. *Skeletal Radiol.* 1995;24(8):563-71
30. Goldman, F: Identification, treatment, and prognosis of charcot joint in diabetes mellitus. *J Am Podiatry Assoc.* 1982;72(10):485-90
31. Griffith J, Davies AM, Close CF, Natrass M: Organized chaos? Computed tomographic evaluation of the neuropathic diabetic foot. *Br J Radiol.* 1995;68(805):27-33

32. Gupta R: A short history of neuropathic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(296):43-9
33. Halland AM, Klemp P, Botes D, Van Heerden BB, Loxton A, Scher AT: Avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus: the role of magnetic resonance imaging. *Br J Rheumatol.* 1993;32(11):972-6
34. Hartemann-Heurtier A, Van GH, Grimaldi A: The Charcot foot. *Lancet.* 2002;360(9347):1776-9
35. Hastings MK, Sinacore DR, Fielder FA, Johnson JE: Bone mineral density during total contact cast immobilization for a patient with neuropathic (Charcot) arthropathy. *Phys Ther.* 2005;85(3):249-56
36. Höpfner S, Krolak C, Kessler S, Tiling R: Präoperative Bildgebung bei diabetisch-neuropathischer Osteoarthropathie: Ist der zusätzliche Einsatz von <sup>18</sup>F-FDG-PET sinnvoll? *Nuklearmedizin.* 2006;45(1):15-20
37. Houston DS, Curran J: Charcot foot. *Orthop Nurs.* 2001;20(1):11-5
38. Jeffcoate WJ: Abnormalities of vasomotor regulation in the pathogenesis of the acute Charcot foot of diabetes mellitus. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4(3):133-7
39. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR: The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet.* 2005;366(9502):2058-61
40. Jeffcoate W, Lima J, Nobrega L: The Charcot foot. *Diabet Med.* 2000;17(4):253-8
41. Kalunian KC, Hahn BH, Bassett L: Magnetic resonance imaging identifies early femoral head ischemic necrosis in patients receiving systemic glucocorticoid therapy. *J Rheumatol.* 1989;16(7):959-63
42. Koller A, Fuhner J, Wetz HH: Radiologische und klinische Aspekte der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie. *Orthopäde.* 2004;33(9):972-82

43. Koller A, Hafkemeyer U, Fiedler R, Wetz HH: Rekonstruktive Fußchirurgie bei diabetisch-neuropathischer Osteoarthropathie. *Orthopäde*. 2004;33(9):983-91
44. Kraft E, Spyropoulos E, Finby N: neurogenic disorders of the foot in diabetes mellitus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975;124(1):17-24
45. Lauterbur PC (1973): Image formations by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973 (242):190-191
46. Ledermann HP, Morrison WB: Differential diagnosis of pedal osteomyelitis and diabetic neuroarthropathy: MR imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2005;9(3):272-83
47. Lee L, Blume PA, Sumpio B: Charcot joint disease in diabetes mellitus. *Ann Vasc Surg*. 2003;17(5):571- 80.
48. Lipman BT, Collier BD, Carrera GF, Timins ME, Erickson SJ, Johnson JE, Mitchell JR, Hoffmann RG, Finger WA, Krasnow AZ, Hellman RS: Detection of osteomyelitis in the neuropathic foot: nuclear medicine, MRI and conventional radiography. *Clin Nucl Med*. 1998;23(2):77-82
49. Lorenzen HP, Schunkert H: Das diabetische Fußsyndrom-Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(14):748-50
50. Marks RM: Complications of foot and ankle surgery in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(391):153-61
51. Mendonca-Dias MH, Gaggelli E, Lauterbur PC (1983): Paramagnetic contrast agents in nuclear magnetic resonance medical imaging. *Semin Nucl Med*. 1983 (13;4):364-376
52. Mitchell DG, Kressel HY, Arger PH, Dalinka M, Spritzer CE, Steinberg ME: Avascular necrosis of the femoral head: morphologic assessment by MR imaging, with CT correlation. *Radiology*. 1986;161(3):739-42

53. Moore TE, Yuh WT, Kathol MH, el-Khoury GY, Corson JD: Abnormalities of the foot in patients with diabetes mellitus: findings on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(4):813-6
54. Morrison WB, Ledermann HP, Schweitzer ME: MR imaging of the diabetic foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2001;9(3):603-13
55. Norman A, Robbins H, Milgram JE: The acute neuropathic arthropathy--a rapid, severely disorganizing form of arthritis. *Radiology.* 1968;90(6):1159-64
56. O'Keefe RJ, Teot LA, Singh D, Puzas JE, Rosier RN, Hicks DG: Osteoclasts constitutively express regulators of bone resorption: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Lab Invest.* 1997;76(4):457-65
57. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M: Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26(9):1953-8
58. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M: Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(1):91-116
59. Pfeifer KJ, Krotz M, Kessler SB: Die bildgebende Diagnostik des diabetischen Fußsyndroms unter besonderer Berücksichtigung der radiologisch-interventionellen Therapiemöglichkeiten. *Internist (Berl).* 1999;40(10):1042-50
60. Pinzur MS: Benchmark analysis of diabetic patients with neuropathic (Charcot) foot deformity. *Foot Ankle Int.* 1999;20(9):564-7
61. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S: Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2002;45(8):1085-96
62. Reiser M, Semmler W: *Magnetresonanztomographie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2002

63. Rumenapf G, Lang W: Diabetische neuropathische Osteoarthropathie (Charcot-Fuß). Zentralbl Chir. 2003;128(9):734-9
64. Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W: Ganzkörper-MR-Tomographie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2002, 112-579
65. Saltzman CL, Hagy ML, Zimmerman B, Estin M, Cooper R: How effective is intensive nonoperative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? Clin Orthop Relat Res. 2005;(435):185-90
66. Sanders LJ: The Charcot foot: historical perspective 1827- 2003. Diabetes Metab Res Rev. 2004;20 Suppl 1:4-8
67. Sayner LR, Rosenblum BI: External fixation for Charcot foot reconstruction. Curr Surg. 2005;62(6):618-23
68. Schild HH: MRI made easy. Schering Aktiengesellschaft 1990
69. Schon LC, Easley ME, Weinfeld SB: Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. Clin Orthop Relat Res. 1998;(349):116-31
70. Schweitzer ME, Morrison WB: MR imaging of the diabetic foot. Radiol Clin North Am. 2004;42(1):61-71
71. Sella EJ, Barrette C: Staging of Charcot neuroarthropathy along the medial column of the foot in the diabetic patient. J Foot Ankle Surg. 1999;38(1):34-40
72. Sella EJ, Grosser DM: Imaging modalities of the diabetic foot. Clin Podiatr Med Surg. 2003;20(4):729-40
73. Shibata T, Tada K, Hashizume C: The result of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthropathy. J Bone Joint Surg Am. 1990;72(5):749-756
74. Sommer TC, Lee TH: Charcot foot: the diagnostic dilemma. Am Fam Physician. 2001;64(9):1591-8

75. Stefansky SA, Rosenblum BI: The Charcot foot: a clinical challenge. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(3):183-7
76. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K: Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology*. 2000;216(2):569-75
77. Tan PL, Teh J: MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change. *Br J Radiol*. 2006
78. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Dascalos J: Magnetic resonance imaging in early detection of rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2003;7(2):79-94
79. Tomas MB, Patel M, Marwin SE, Palestro CJ: The diabetic foot. *Br J Radiol*. 2000;73(868):443-50
80. Trepman E, Nihal A, Pinzur MS: Current topics review: Charcot arthropathy of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2005;26(1):46-63
81. Vesco L, Boulahdour H, Hamissa S, Kretz S, Montazel JL, Perlemuter L, Meignan M, Rahmouni A: The value of combined radionuclide and magnetic resonance imaging in the diagnosis and conservative management of minimal or localized osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Metabolism*. 1999;48(7):922-7
82. Wang JC, Le AW, Tsukuda RK: A new technique for Charcot's foot reconstruction. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(8):429-36
83. Yu GV, Hudson JR: Evaluation and treatment of stage 0 Charcot's neuroarthropathy of the foot and ankle. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(4):210-20
84. Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, Rezai K, Shamma AR, Kathol MH, Sato Y, el-Khoury GY, Hawes DR, Platz CE: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152(4):795-800

85. Zwipp H, Rammelt S, Dahlen C, Reichmann H: Das Charcot-Gelenk. Orthopäde.  
1999;28(6):550-8

## 7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Klaus-Jürgen Pfeifer danke ich sehr herzlich für die Möglichkeit diese Doktorarbeit am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Schloßbauer für seine ständige Hilfsbereitschaft und die vielen Anregungen, die für die Realisierung dieser Doktorarbeit von großer Bedeutung waren.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Sigurd Keßler, Frau Dr. Sandra Sommerey und Frau Dr. med. Eva Modricker für die gute Zusammenarbeit und Bereitstellung der klinischen Daten.

## 8 Lebenslauf

Name: Mioc-Curic  
Vorname: Tina  
Geburtsdatum: 19.05.1981  
Geburtsort: München  
Staatsangehörigkeit: kroatisch  
Familienstand: verheiratet

### Schullaufbahn

1987-1988: Grundschule in Ploce, Kroatien  
1988-1991: Grundschule an der Plinganserstraße, München  
1991-1992: Hauptschule an der Implerstraße, München  
1992-2001: Dante-Gymnasium, München  
06/2001: Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

### Akademische Ausbildung

10/2001: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
09/2003: Ärztliche Vorprüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität  
12/2008: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität

### Famulaturen

03/2004 Allgemeinchirurgie, Anästhesiologie an der Paracelsus-Klinik, München  
09/2004 Visceral- und Thoraxchirurgie an der Chirurgischen Klinik  
Dr. Rinecker, München  
03/2005 Kardiologie am Klinikum der Universität München-Großhadern  
09/2005 Kardiologie, Gastroenterologie in der Praxis Dr. med. Hans-Georg Krezdorn,  
München

### Praktisches Jahr

02-06/2007 Chirurgie am Städtischen Klinikum München Schwabing  
06-10/2007 Innere Medizin am Klinikum Dritter Orden, München  
10/2007-01/2008 Anästhesiologie am Städtischen Klinikum München Harlaching

### Wissenschaftliche Tätigkeit

2006-2008 Doktorarbeit am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Arbeitstitel: Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der Frühdiagnostik der neuropathischen Osteoarthropathie