

Julia Lucia Kupfer
Dr. med. dent

Funktionelle Knorpelbildung am Knie: Vergleich dreier Magnetresonanz Techniken bei 3 Tesla

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Marc-André Weber, M.Sc.

Fragestellung:

Die frühzeitige Detektion chondraler Veränderungen mittels funktioneller MR Bildgebung ist von hoher Relevanz, um bestenfalls noch in einem Stadium der Reversibilität einzugreifen und eine mögliche Knorpeltherapie (medikamentös, chirurgisch) hinsichtlich des Therapieerfolgs zu überwachen.

Bisher finden sich in der Literatur noch keine Studien, die die dGEMRIC Bildgebung, das T2 mapping und die CEST Methodik miteinander verglichen haben. In keiner Studie wurde bis dato sowohl gesundes Knorpelgewebe, Gewebe im Knorpeldefekt als auch Knorpelregenerat nach Mikrofrakturierung mit allen drei Untersuchungssequenzen evaluiert. Studien zur CEST Bildgebung wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt im Wesentlichen an 7 Tesla MR Tomographen durchgeführt. Bei einer Feldstärke von 3 Tesla konnte bisher nur die Machbarkeit gezeigt werden. CEST wurde bis dato in noch keiner klinischen Studie an einer größeren Patientenkohorte implementiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei einer Feldstärke von 3 Tesla die dGEMRIC Technik, das T2 mapping und die CEST Methode im Hinblick auf Detektion biochemischer Veränderungen im gesunden und kranken Knorpel zu vergleichen. Dabei sollte zum einen untersucht werden, ob sich mit allen drei Sequenzen Knorpelveränderungen visualisieren lassen und zum anderen, ob eine der drei bildgebenden Methoden in der biochemischen Knorpelbeurteilung überlegen ist. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob sich unsere Hypothesen, dass CEST mit dGEMRIC positiv sowie CEST und dGEMRIC mit dem T2 mapping negativ korrelieren, bestätigen lässt.

Methodik:

MRT Daten unter Einschluss funktioneller Knorpelsequenzen von insgesamt 69 Patienten konnten prospektiv in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 46% männlichen und 54% weiblichen Geschlechts. Das Alter der untersuchten Personen lag zwischen 12.0 und 76.0 Jahren bei einem medianen Alter von 42.0 Jahren. Die Studienpopulation umfasste 3 Gruppen: 10 gesunde, asymptotische Probanden, 40 Patienten mit einer klinisch vermuteten Knorpelläsion und 19 Patienten mit Knorpelregenerat circa 1 Jahr nach Mikrofrakturierung. DGEMRIC, T2 mapping und CEST wurden am gleichen 3 Tesla MR Tomographen durchgeführt.

Unterschiedliche Gewebsparameter wurden mittels ROI Analyse von gesundem Knorpel, von Knorpelläsionen sowie von Knorpelregenerat evaluiert. Eine Differenzierung zwischen pathologischem und gesundem Knorpelgewebe erfolgte durch ROC Analyse.

Ergebnisse:

Chondromalazie Grad II-III hatte signifikant niedrigere dGEMRIC Werte ($p < 0.001$), erhöhte T2 Werte ($p < 0.001$) sowie erhöhte CEST Werte ($p = 0.001$) im Vergleich zu normal erscheinendem Knorpel. DGEMRIC und T2 mapping korrelierten negativ (Spearman Koeffizient $r = -0.56$, $p = 0.0018$) und T2 mapping und CEST positiv ($r = 0.5$, $p = 0.007$), wohingegen dGEMRIC und CEST nicht korrelierten ($r = -0.311$, $p = 0.07$). Areale mit Knorpelersatzgewebe (Gruppe 3) hatten signifikant erniedrigte T1 Signalintensitäten ($p < 0.001$) sowie erhöhte CEST Werte ($p < 0.001$) mit einer signifikant negativen Korrelation ($r = -0.589$, $p = 0.01$), die T2 Werte unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0.54$). Bei gesunden, jungen Probanden korrelierten CEST und dGEMRIC moderat positiv ($r = 0.56$, $p = 0.09$).

Mittels ROC Analyse konnte gezeigt werden, dass ein nicht signifikanter Unterschied zwischen T2 mapping vs. CEST ($p=0.14$), CEST vs. dGEMRIC ($p=0.89$) und T2 mapping vs. dGEMRIC ($p=0.12$) bestand.

Schlussfolgerung:

Einerseits bestätigen hier vorgelegte Ergebnisse, wie die positive Korrelation von dGEMRIC und CEST in der Gruppe der Probanden, dass CEST ein potentieller Biomarker zur Bestimmung des GAG-Gehalts ist. In Übereinstimmung mit der Literatur konnten wir nun auch bei einer Feldstärke von 3 Tesla die GAG Spezifität für gesundes Knorpelgewebe junger Probanden zeigen.

Andererseits belegen die durch diese Studie erbrachten Ergebnisse, dass wir diese Hypothese für alle anderen Patienten-Gruppen nicht bestätigen konnten. Entgegen unserer Erwartung und den Ergebnissen der bisherigen Veröffentlichungen, dass eigentlich auch im pathologischen Knorpelgewebe CEST mit der dGEMRIC Technik korrelieren müsste, fanden wir stattdessen eine Korrelation mit dem T2 mapping. Es ist wahrscheinlich der T2 Effekt, der mit dem CEST Signal bei dieser Feldstärke interferiert. Dadurch wird möglicherweise die eigentliche Spezifität der CEST Sequenz für GAG maskiert. Es stellt sich die Frage, ob der CEST Effekt bei dieser Feldstärke selektiv genug für ein spezifisches Molekül ist, oder ob wir neben dem T2 Effekt eine ganze Reihe an komplexen Effekten aus einer Kombination verschiedener Moleküle detektieren. In Zukunft sollte der T2 Effekt als weiterer Forschungsschwerpunkt in Betracht gezogen werden, um diese Problematik zu überwinden und die CEST Sequenz erfolgreich in ein MR Standardprotokoll bei 3 Tesla zu implementieren.

Unsere Ergebnisse unterstreichen, dass sich bei 3 Tesla mit allen drei Untersuchungsmethoden der gesunde Knorpel zuverlässig visualisieren sowie der geschädigte Knorpel bzw. das Knorpelregenerat als pathologisch differenzieren lässt.

Anhand der ROC-Analyse konnte gezeigt werden, dass keine der drei bildgebenden Techniken der anderen überlegen ist.

Durch die in dieser Studie erbrachten Ergebnisse kann das **T2 mapping** empfohlen werden, um **Chondromalazie** frühzeitig zu detektieren oder auszuschließen. Die T2 Bildgebung ist einfach durchzuführen und auszuwerten und kann problemlos in ein MR Standardprotokoll integriert werden.

Die **dGEMRIC** Bildgebung eignet sich sowohl zur Darstellung von **Knorpeldefekten** als auch von **Ersatzknorpel** nach MFX, allerdings sollte der Zeitaufwand und die Kontrastmittelgabe berücksichtigt werden.

Die **CEST** Bildgebung verfügt über ein großes Potential als nützliches klinisches Werkzeug zur Bestimmung des GAG-Gehalts, welches keiner Kontrastmittelgabe bedarf. Sie scheint genauso gut zu sein wie die anderen Methoden im Hinblick auf Detektion pathologischen Knorpels und zur Messung des GAG-Gehalts zumindest in vollständig gesundem Knorpelgewebe bei 3 Tesla. CEST könnte möglicherweise auch einen frühen GAG-Verlust in älterem, aber morphologisch normal aussehendem Knorpel anzeigen und ist in einem klinischen Umfeld bei einer akzeptablen Untersuchungszeit einsetzbar. Allerdings ist CEST bis dato nicht GAG-spezifisch in pathologischem Knorpelgewebe. Vor allem im Ersatzknorpel nach Mikrofrakturierung scheint der T2 Effekt bei der CEST Sequenz eine entscheidende Rolle zu spielen.

So könnte die **CEST** Bildgebung zukünftig eine Rolle sowohl in der Detektion von **Chondromalazie** als auch in der Evaluation von **Knorpelersatzgewebe** spielen, bedarf allerdings einer weiteren Entwicklung im Hinblick auf die Überwindung möglicher T2 Effekte, um das Potential bei 3 Tesla voll auszuschöpfen.