

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Radiologie und Endoskopie

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

## **Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie - Beurteilung der Differenzierungsmöglichkeiten zwischen gesundem erwachsenen und juvenilen blutbildendem Knochenmark**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nina Krstin  
aus Lindau (B)

Hamburg 2012

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.05.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Habermann**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. M. Binder**

Für

Meine Eltern:  
Irmela und Zlatomir Krstin

Und

Die Familie Vogel:  
Lena, Christian, Jarmo, Oscar und ?

Danke für Eure Unterstützung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	5
1.1. Überblick	5
1.2. Zielsetzung und Fragestellung	6
1.3. Histologischer Aufbau des Knochenmarks	7
1.4. Blutbildung im Kindes- und im Erwachsenenalter	9
1.5. Grundlagen der diffusionsgewichteten MRT	12
1.6. Merkmale von Knochenmark in konventioneller und diffusionsgewichteter MRT	16
<b>2. Material und Methoden</b>	19
2.1. Probanden	19
2.2. Sequenzen und Bildanalyse	20
2.3. Statistische Analyse	22
<b>3. Ergebnisse</b>	23
<b>4. Diskussion</b>	25
<b>5. Zusammenfassung</b>	42
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	44
<b>7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	48
<b>8. Danksagung</b>	49
<b>9. Lebenslauf</b>	50
<b>10. Eidesstattliche Versicherung</b>	52

**Anhang:** Age-related distribution of vertebral bone-marrow diffusivity

# 1. Einleitung

## 1.1 Überblick

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT) basiert auf dem Prinzip der freien Beweglichkeit von Wasserprotonen innerhalb eines Gewebes, der Brownschen Molekularbewegung. Der „diffusion apparent coefficient“ (ADC) ermöglicht die Quantifizierung dieser Molekularbewegung beziehungsweise der Diffusionskapazität für ein bestimmtes Gewebe (1). Unter Kenntnis der physiologischen molekularbiologischen Struktur eines Gewebes erlauben Alterationen des ADC Rückschlüsse auf die Art einer stattgehabten Veränderung dessen Struktur.

Die physikalischen und technischen Grundlagen der heute angewandten DW-MRT lieferten Stejskal und Tanner bereits mit ihren Arbeiten von 1965 und 1968 (2,3). Technisch erfolgt die Diffusionswichtung einer MRT Sequenz durch Applizierung eines Gradientenpaares vor der Signalauslesung. Damit liefert die DW-MRT einen zusätzlichen Bildkontrast, welcher sich besonders gut zur Differenzierung von normalem und verändertem Gewebe eignet (4).

In der neuroradiologischen Diagnostik stellt die DW-MRT heute ein etabliertes Verfahren zur Differenzierung von gesundem und ischämischem Gewebe in der Frühdiagnostik nach Insult dar. Obwohl die DW-MRT bislang noch für keine weitere organspezifische Radiodiagnostik im klinischen Alltag eingesetzt wird, erwies sie sich in aktuellen Untersuchungen als nützliches Instrument zur Differenzierung von malignen und benignen Gewebeveränderungen sowie von Frakturen in Wirbelkörpern (1).

Es ist zu postulieren, dass die Diffusionskapazität und damit auch der ADC-Wert von normalem vertebralem Knochenmark abhängig vom Verteilungsmuster der molekularen Hauptbestandteile des Knochenmarks ist. Dieses Verteilungsmuster verschiebt sich innerhalb des Lebens aufgrund der physiologischen Konversion von hämatopoetischem Knochenmark zu Fettmark.

Während die Differenzierung pathologischer Veränderungen des vertebralem Knochenmarks anhand von alterierenden ADC-Werten bereits Thema einiger Untersuchungen war, soll in der folgenden Studie der physiologische Umbau des Knochenmarks im Verlauf des Lebens mit Hilfe der DW-MRT untersucht werden.

## 1.2 Zielsetzung und Fragestellung

In dieser prospektiven Arbeit sollte gesundes vertebrales Knochenmark eines Probandenkollektivs mittels diffusionsgewichteter MRT untersucht werden. Es sollte der ADC-Wert für thorakolumbales Wirbelkörperknochenmark von Probanden aller Altersstufen - von frühem Kindesalter (< 1 Jahr) bis spätem Erwachsenenalter (> 80 Jahre) - gemessen werden.

Ziel der Studie war die Differenzierung zwischen gesundem juvenilen und gesundem adulten Wirbelkörperknochenmark anhand des gemessenen ADC-Wertes. Außerdem sollte im Rahmen dieser Differenzierung das Vorliegen einer Korrelation des gemessenen ADC-Wertes mit dem Alter der Probanden überprüft werden.

Folgende Fragen sollten demnach mit Hilfe dieser Untersuchung beantwortet werden:

1. Unterscheidet sich der ADC-Wert für gesundes juveniles Wirbelkörperknochenmark vom ADC-Wert für gesundes adultes Wirbelkörperknochenmark?
2. Korreliert der gemessene ADC-Wert für vertebrales Knochenmark mit dem Alter der Probanden?

### 1.3 Histologischer Aufbau des Knochenmarks

Der menschliche Knochen wird außen von der Substantia compacta bzw. Kortikalis umgeben, während im Inneren des Knochens die Knochensubstanz in Form von Bälkchen, der Substantia spongiosa, strukturiert ist (5,6). Die Räume zwischen den Knochenbälkchen der Spongiosa beherbergen das Knochenmark, welches neben proliferierenden und ausgereiften Blutzellen vor allem Retikulumzellen (Supportzellen), Sinusoide und Fettzellen enthält (7-9).

Das gesamte Knochenmark eines Erwachsenen wiegt im Mittel ca. 2600g was etwa 3-5% des Körpergewichts entspricht (7).

Man unterscheidet rotes, hämatopoetisches Knochenmark von gelbem, nicht hämatopoetisch aktivem Fettmark. Während im Säuglingsalter noch in allen Knochen ausschließlich rotes Knochenmark vorliegt, metaplastiert dieses mit zunehmendem Alter zu gelbem Fettmark bis im Erwachsenenalter nur noch in folgenden Knochen rotes Knochenmark bestehen bleibt: Beckenknochen, Sternum, Rippen, Wirbelkörper, Clavicula, Scapula, Schädelknochen und proximale Enden von Femur und Humerus (5).

Das rote Knochenmark erfüllt die Funktion der Bereitstellung und Wahrung eines optimalen Milieus für die Hämatopoese (5). Die hämatopoetischen Herde liegen im Interstitium eines Stützgerüsts aus retikulären Supportzellen. Diese bilden eine regelmäßige schwammähnliche Matrix, die sich schützend um die Zellen der Hämatopoese legt. Im Verlauf der Konversion von rotem Knochenmark zu gelbem Fettmark metaplastieren die retikulären Supportzellen der extrazellulären Matrix durch Lipideinlagerung zu Fettzellen (9).

Durch in der Kortikalis des Knochens gelegene Foramina nutricia gelangen Äste der Arteria nutrica in die Spongiosa. Diese speisen gemeinsam mit Gefäßen des Periostes das Endstromgebiet des Knochens, welches ein Kapillarbett im Mark bildet. Dieses Kapillarbett setzt sich in mehrere dünnwandigen Knochenmarksinsusoiden fort, die in einen gemeinsamen, großen Zentralsinus abfließen. Von hier verlässt das Blut den Knochen über die Venae emissariae. Die einzelnen Gefäße des Knochenmarksinsusoiden erreichen Durchmesser von 50-75 µm. Die sinusoidale Anordnung bewirkt durch Vergrößerung des Gesamtgefäßdurchmessers eine Senkung der Flussgeschwindigkeit und damit die Optimierung des Diffusionsaustausches. Die Sinus werden von Endothelzellen ausgekleidet, die einer diskontinuierlichen Basalmembran aufliegen. Eine Fenestrierung der Endothelzellen besteht nicht. Der Übertritt von reifen Blutzellen in die Zirkulation erfolgt durch Anlagerung von Blutzellen an das Endothel der Marksinsusoiden. Wahrscheinlich kommt es hierdurch zur Bildung

von Öffnungen durch Fusion von Endothelmembranen, sodass reife Blutzellen durch die Lücken der diskontinuierlichen Basalmembran entweichen können (5-7).

Schwammartig angelegte Retikulumzellen bilden gemeinsam mit retikulären Fibrillen zwischen den Gefäßmaschen der Marksinus das Markstroma, welches den Zellen der Hämatopoese ein ideales Milieu zur Proliferation bietet. Ein Teil der Retikulumzellen bildet auch innerhalb der Sinusgefäße eine adventitielle Schicht auf dem Gefäßendothel und deckt so 40-60% des Sinusendothels ab. Als fibroblastische Retikulumzellen produzieren sie extrazelluläre Bindegewebsanteile, haben zum Teil phagozytäre Eigenschaften und sind durch Bildung von Wachstumsfaktoren auch an der Hämatopoese beteiligt (7,9).

Im Zuge der Konversion zu gelbem Fettmark metaplasieren die Retikulumzellen durch Einlagerung von Lipiden zu Fettzellen. Auch die Marksinus bilden sich im Verlauf der Konversion zurück, was zu einer geringeren Durchblutung des Fettmarks führt (7-9).

Das Markparenchym wird von den in das Markstroma eingebetteten Zellen der Hämatopoese, von Makrophagen und von fest angesiedelten Fettzellen gebildet. Es ist Träger der Hämatopoese. Der Vorgang der Hämatopoese ist innerhalb des Markparenchyms auf vier Speicherareale aufgeteilt. Im Stammzellspeicher finden Proliferation und erste Differenzierungsschritte der Stammzellen statt. Im Produktionsspeicher erfolgt weitere Proliferation und Differenzierung der verschiedenen Blastenformen. Der Reifungsspeicher ist Ort der abschließenden Ausreifung, wo keine mitotischen Teilungen mehr stattfinden. Der Reservespeicher dient der Bereitstellung reifer Blutzellen, welche von hier aus über die Marksinus, direkt in den Kreislauf übertreten können (7).

## 1.4 Blutbildung im Kindes- und Erwachsenenalter

Das rote Knochenmark produziert täglich 200-250 Milliarden rote und ca. 15 Milliarden weiße Blutkörperchen, sowie 500 Milliarden Thrombozyten (7).

Die embryonale Blutbildung beginnt in der zweiten Schwangerschaftswoche im Mesenchym des Dottersacks und Körperstiels. Zu diesem Zeitpunkt spricht man von der megaloblastischen (mesoblastischen) Phase der Hämatopoese. Das Mesenchym enthält sogenannte Blutinseln, in deren Milieu Erythrozytenvorstufen entstehen, aus welchen sich unreife rote Blutkörperchen mit noch vorhandenem Zellkern entwickeln. Sie werden Megaloblasten genannt.

Ab der sechsten Schwangerschaftswoche beteiligen sich auch Leber und Milz an der Blutbildung. Man spricht von der hepatolienalen Phase der Hämatopoese, hier werden erstmals kernlose Erythrozyten produziert.

Im Knochenmark beginnt die Blutzellbildung im vierten Schwangerschaftsmonat. Gleichzeitig setzt die Bildung von Leukozyten ein. Die dritte Phase der Hämatopoese wird medulläre Phase genannt (10,11).

Obwohl die Blutzellbildung in Leber und Milz von diesem Zeitpunkt an langsam zurückgeht, kann sie beim Auftreten von Knochenmarkerkrankungen, die mit verminderter Blutbildung einhergehen, in jedem Alter reaktiviert werden (10,11).

<i>Embryonalentwicklung</i>	<i>Ort der Blutbildung</i>	<i>Blutbildungsphase</i>
bis 3. SSM	Mesenchym des Dottersacks und Körperstiels	megaloblastische Phase
2. bis 7. SSM	Leber und Milz	hepatolienale Phase
ab 4. SSM	rotes Knochenmark	medulläre Phase

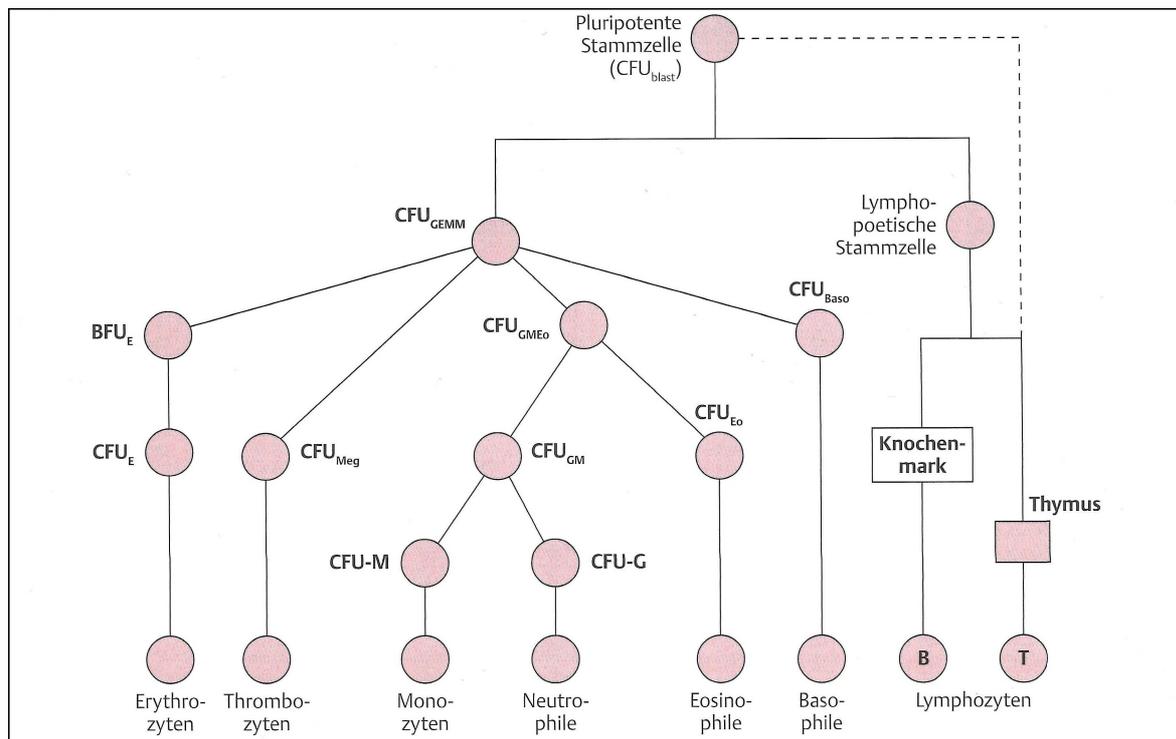
**Tabelle 1:** Embryonale Blutbildung. SSM = Schwangerschaftsmonat (10)

Alle im Knochenmark gebildeten Blutzellen stammen von pluripotenten Stammzellen ab, die auch als colony-forming unit blast (CFU<sub>blast</sub>) bezeichnet werden. Jede Stammzelle besitzt die Fähigkeit zur Selbsterneuerung (Proliferation) und zur Ausdifferenzierung zu den zellulären Bestandteilen des Blutes. Durch Zellteilung von pluripotenten Stammzellen entstehen sowohl weitere pluripotente Stammzellen, als auch sogenannte oligopotente Stammzellen, deren

weitere Differenzierungsmöglichkeiten bereits eingeschränkt sind (siehe unten). Die verschiedenen Entwicklungsstadien der Stammzellen werden auch als colony-forming unit (CFU) bezeichnet, da sich experimentell aus einer einzelnen Stammzelle eine Kolonie heranzüchten lässt. Im Falle der Hämatopoese entsteht aus der pluripotenten Stammzelle entweder eine myelo-poetische oligopotente Stammzelle ( $CFU_{GEMM}$ ), welche die gemeinsame Vorstufe von Granulozyten, Erythrozyten, Monozyten und Thrombozyten darstellt, oder eine lymphopoetische oligopotente Stammzelle (vgl. Abbildung 01) (10,12,13).

Die  $CFU_{GEMM}$  kann sich auf drei verschiedenen Differenzierungspfaden weiterentwickeln. Aus ihr kann eine burst forming unit erythrozyt ( $BFU_E$ ) entstehen, die sich über colony forming unit erythrozyt ( $CFU_E$ ) schließlich zu reifen Erythrozyten ausdifferenziert. Über  $CFU_{Meg}$  entstehen Thrombozyten. Die  $CFU_{GMEo}$  differenziert sich über weitere Zwischenstufen zu Monozyten sowie neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Aus der colony forming unit basophile ( $CFU_{Baso}$ ) entstehen basophile Granulozyten.

Die lymphopoetische Stammzelle differenziert sich über Zwischenstufen zu B- und T-Lymphozyten (10-13).



**Abbildung 1:** Stammbaum der Blutzellen ausgehend von der pluripotenten Stammzelle ( $CFU_{blast}$ ) (10)

Das Knochenmark, bietet ein ideales Milieu für die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen. Der Stammzellefaktor (SCF) sichert das Langzeitüberleben von ruhenden, sich

nicht teilenden pluripotenten Stammzellen und wird von den Stromazellen des Knochenmarks gebildet (11,12).

Qualität und Quantität der Stammzelldifferenzierung innerhalb der Hämatopoese wird von Zytokinen bestimmt. Zytokine sind Proteine, die sowohl im Knochenmark als auch außerhalb des Knochenmarks gebildet werden und unter anderem der Steuerung der Hämatopoese dienen. Sie können autokrin, parakrin oder endokrin wirksam werden. Für die Hämatopoese spielen Interleukine (ILs), colony-stimulating factor (CSF) und Tumornekrosefaktor (TNF) eine bedeutende Rolle (10,11,13).

CSF steuert die Proliferation und weitere Differenzierung der verschiedenen CFU. IL-1 und TNF regen Stromazellen zur Produktion von CSF<sub>GM</sub> an, welche ihrerseits parakrin die Differenzierung von Granulozyten und Monozyten fördern. Erythropoetin (EPO) ist der wohl bekannteste CSF. Es handelt sich um ein Glykoprotein, das in Niere und Leber gebildet wird und endokrin als CSF die Proliferation von BFU<sub>E</sub> und CFU<sub>E</sub> fördert und damit die Zahl der neu gebildeten Erythrozyten erhöht (10,11,13).

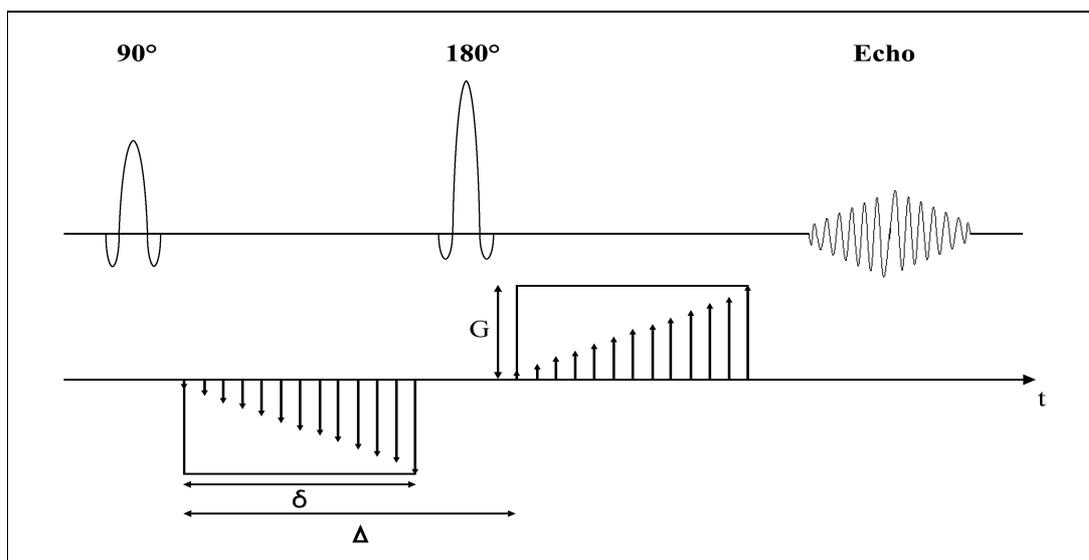
Im Kindesalter ist auf Grund des ständigen Wachstums der Bedarf an neu gebildeten Blutzellen am höchsten. Deshalb steht dem Körper in jungen Jahren noch das gesamte Knochenmark als blutbildendes Mark zur Verfügung. Mit dem Älterwerden geht der Bedarf an frischen Blutzellen zurück und das rote Knochenmark wird mehr und mehr durch gelbes Fettmark ersetzt, in dem keine Blutbildung mehr stattfindet. Im Erwachsenenalter findet man rotes Knochenmark lediglich noch in Beckenknochen, Sternum, Rippen, Wirbelkörper, Clavicula, Scapula, Schädelknochen und proximale Enden von Femur und Humerus. Im Falle einer Erkrankung mit Blutbildungsstörung kann sich das rote Knochenmark jedoch wieder entlang der großen Röhrenknochen ausbreiten und auch Leber und Milz sind in der Lage die Blutbildung zu reaktivieren. Man spricht dann von extramedullärer Hämatopoese (10-13).

## 1.5 Grundlagen der diffusionsgewichteten MRT

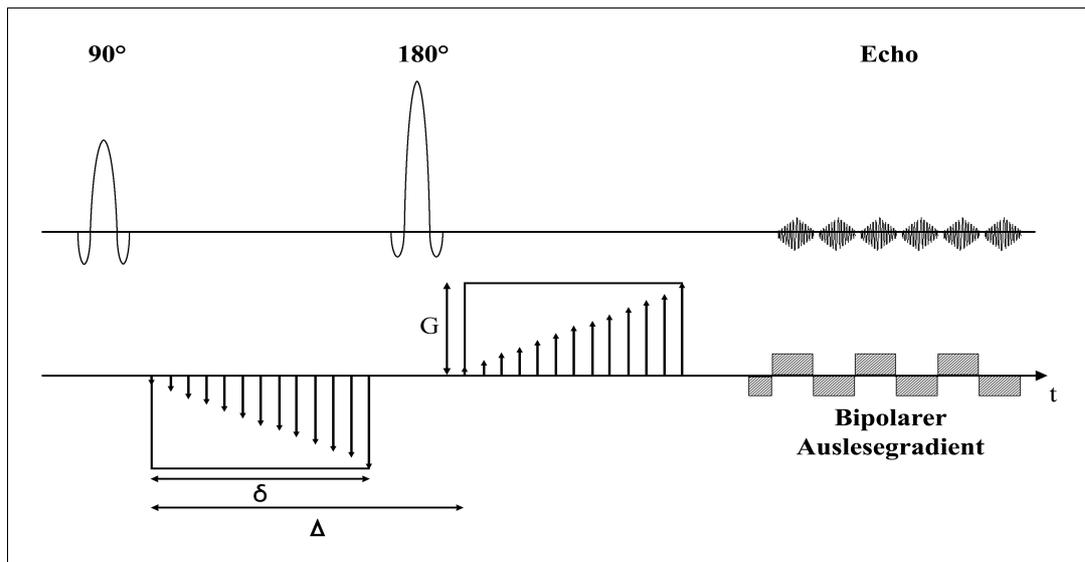
Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT) ist ein etabliertes Verfahren in der neuroradiologischen Bildgebung zur frühzeitigen Erkennung von Veränderungen der Hirnstruktur nach einem Infarkt. Die Messung diffusionsgewichteter Sequenzen war bereits in den 80er Jahren möglich, wegen sehr langer Untersuchungszeit im Akutgeschehen der Schlaganfalldiagnostik jedoch nicht einsetzbar. Erst mit der Umsetzung von schnellen und ultraschnellen Sequenzen, zum Beispiel diffusionsgewichtete Fast Spin Echo Sequenzen (FSE) oder diffusionsgewichtete Echo Planare Sequenzen (EPI), wurde die DW-MRT in der Routinediagnostik praktikabel (2,3,14,15).

Die DW-MRT ist ein bildgebendes Verfahren, das die Brownsche Molekularbewegung von Wassermolekülen in Körpergewebe darstellt. Das Ausmaß der Molekularbewegung hängt von der umgebenden Temperatur und von Diffusionsbarrieren ab. Im menschlichen Körper werden diese Barrieren hauptsächlich von semipermeablen Membranen gebildet, die als Zellwände fungieren. Gemessen wird die Diffusion von Wassermolekülen in einer bestimmten Raumrichtung.

Die folgenden Grafiken stellen Schaltmuster einer diffusionsgewichteten Spin Echo (SE) Sequenz, sowie einer diffusionsgewichteten EPI dar.



**Abbildung 2:** Stejskal-Tanner Spin Echo Sequenz. Dem 90° Hochfrequenzpuls folgt der erste Gradientenpuls. Ein weiterer Gradientenpuls wird nach dem 180° Hochfrequenzpuls eingestrahlt, bevor das Echo ausgelesen wird (Abbildung erstellt von Herrn Dr. P. Großbrau und Herrn Prof. Dr. med. C. R. Habermann).



**Abbildung 3:** Diffusionsgewichtete EPI Sequenz. Dem 90° Hochfrequenzpuls folgt der erste Gradientenpuls. Ein weiterer Gradientenpuls wird nach dem 180° Hochfrequenzpuls eingestrahlt, bevor die Echos mit Hilfe eines bipolaren Gradienten ausgelesen werden (Abbildung erstellt von Herrn Dr. P. Großbrau und Herrn Prof. Dr. med. C. R. Habermann).

Dem anfänglichen 90° Hochfrequenzpuls wird ein so genannter Dephasierungsgradientenpuls mit genau bestimmter Länge ( $\delta$ ), Amplitude ( $G$ ) und Richtung nachgeschaltet. Dieser Gradientenpuls stört das homogene Magnetfeld des Tomographen und bewirkt eine ortsabhängige Änderung der Larmorfrequenz der Protonenspins, wodurch deren Phasenkohärenz aufgehoben wird (2,3,14,16-18).

Dem folgenden 180° Hochfrequenzpuls wird der Rephasierungsgradientenpuls nachgeschaltet, der in Länge ( $\delta$ ) und Amplitude ( $G$ ) dem Dephasierungsgradientenpuls entspricht, jedoch die umgekehrte Richtung aufweist. Findet im Zeitintervall zwischen Dephasierungs- und Rephasierungsgradientenpuls ( $\Delta$ ) keine Diffusionsbewegung statt, wird die Dephasierung vollständig aufgehoben und die ursprüngliche Phasenkohärenz der Protonenspins wieder hergestellt. In diesem Fall ist kein Signal messbar. Kommt es jedoch zwischen den Gradientenpuls zu Diffusionsbewegungen, wird die Dephasierung durch den Rephasierungsgradientenpuls nicht vollständig aufgehoben und es bleibt eine geringere Dephasierung bestehen. Diese lässt sich als Signalabfall messen. Aufgrund der Brownschen Molekularbewegung von Wassermolekülen kommt es im Körpergewebe immer zu Diffusionsbewegungen zwischen den Gradientenpuls, die sich als Echo auslesen lassen (16-18).

Folgende Faktoren beeinflussen dabei maßgeblich den Signalabfall:

Der Diffusionskoeffizient  $D$  ( $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) gibt das spezifische Ausmaß der möglichen Diffusion im untersuchten Gewebe an. Der Diffusionswichtungsfaktor  $\beta$  ( $\text{s}/\text{mm}^2$ ), auch  $b$ -Wert ( $b$ ) genannt bringt die Sensitivität der verwendeten Sequenz für Diffusionseffekte zum Ausdruck. Ein hoch gewählter  $b$ -Wert erzeugt dabei einen hohen Diffusionsanteil am Bildkontrast. Außerdem besitzt der  $b$ -Wert als Vektor eine Richtung (15).

Der  $b$ -Wert wird bestimmt vom gyromagnetischen Verhältnis ( $\gamma$ ), der Amplitude ( $G$ ) und der Länge ( $\delta$ ) der Gradientenpulse, sowie des Zeitintervalls ( $\Delta$ ) zwischen den beiden Gradientenpulsen.

Berechnen lässt sich der  $b$ -Wert mit der Formel:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (16)$$

Zusammenfassend gilt: In einem Gewebe mit einem großen Diffusionskoeffizienten  $D$  lässt sich mit einem hoch gewählten  $b$ -Wert ein starker Signalabfall messen.

Der eigentliche Signalabfall lässt sich anhand des gemessenen Signals ohne eingestrahlte Diffusionsgradienten ( $S_0$ ), des Signals mit eingestrahlt Diffusionsgradienten ( $S_b$ ) und der Eulerschen Zahl ( $e$ ) berechnen:

$$S_0/S_b = e^{-bD} \quad (16)$$

Der Bildkontrast wird mit einem hoch gewählten  $b$ -Wert hauptsächlich von den Diffusionseigenschaften des Gewebes bestimmt. Dennoch nehmen auch T1- und T2-Relaxationszeiteffekte Einfluss auf den Bildkontrast. So wird in Geweben mit langer T2-Relaxationszeit eine Diffusionseinschränkung („T2-shine-through“-Phänomen) vorgetäuscht. Dieser Störfaktor kann eliminiert werden, indem man anhand von Messungen mit verschiedenen  $b$ -Werten den Apparent Diffusion Coefficient (ADC) in  $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  berechnet. Der ADC, der von T1- und T2-Relaxationszeiteffekten unabhängig ist, stellt das gewebe- und funktionspezifische Ausmaß der möglichen Diffusionsbewegung entlang eines applizierten Gradientenpulses dar. In die Formel zur Berechnung des relativen Signalabfalls lässt er sich wie folgt einsetzen:

$$S_0/S_b = e^{-bADC} \quad (14-16,18)$$

Demnach liegt bei einer hohen Diffusionsgeschwindigkeit, also bei einem hohen ADC ein großer Signalabfall vor. Dieser Signalabfall, der im DW-MRT Bild als Intensitätsminderung sichtbar wird, bildet sich in einer ADC-Bildgebung als Intensitätssteigerung ab. Der ADC-

Wert des Liquors wird in der Literatur häufig als Referenzwert angegeben. Er befindet sich im Bereich von 2,1 bis  $3,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (19-22).

Die DW-MRT bleibt jedoch auch unter der Anwendung des ADC anfällig für Artefakte. Zu den bedeutendsten Faktoren, die in der DW-MRT für Artefakte bis hin zur Signalauslöschung sorgen, zählen Bewegungsartefakte in Form von makroskopischen Bewegungen des Patienten und kohärenten Bewegungen des Gewebes. Kohärente Bewegungen können beispielsweise durch Gefäßpulsationen ausgelöst werden. Die Anwendung von drei Verfahren trägt dazu bei, diese Artefakte zu minimieren:

- Puls-/EKG-Triggerung: Eliminierung von Artefakten aufgrund von Gefäßpulsationen durch Synchronisierung der Bilddaten mit dem Pulszyklus.
- Navigator-Echo-Verfahren: Verrechnung von parallel zur Aufnahme der Bilddaten gewonnenen Informationen über die Phasenlage der Spins mit der Bildinformation.
- Schnelle MR-Sequenzen: Verwendung von ultraschnellen EPI-Sequenzen zur „Einfrierung“ makroskopischer Patientenbewegung (14).

In länglichen Zellverbänden wie im Axon einer Nervenzelle findet in Längsrichtung des Axons eine ausgedehntere Diffusionsbewegung statt als senkrecht dazu. Der ADC ist hier also abhängig von der Richtung des Diffusionsgradienten. Dieses Phänomen wird als Anisotrope Diffusion bezeichnet. In Geweben mit deutlicher Faserstruktur wie beispielsweise Nervengewebe ist dies zu berücksichtigen. Hier muss ein repräsentativer ADC-Wert aus mehreren Messungen mit unterschiedlich ausgerichteten Diffusionsgradienten ermittelt werden (14,23,24).

Außerdem spielt die Wahl eines geeigneten b-Wertes eine wichtige Rolle zur Artefaktvermeidung in der DW-MRT. Ein hoher b-Wert (ca.  $800 \text{ s}/\text{mm}^2$ ), also eine hohe Diffusionswichtung, ermöglicht eine hohe diagnostische Sensitivität für Diffusionseffekte. Jedoch müssen bei Verwendung von niedrigen b-Werten auch T2-shine-through-Phänomene berücksichtigt werden. Bei der Berechnung des ADC-Wertes in liquorbenachbarten Regionen unter der Anwendung von niedrigen b-Werten, beeinflussen das hohe Liquorsignal und kohärente Bewegungseffekte den Bildkontrast. Zur Berechnung eines repräsentativen ADCs sollte daher die Auswahl der b-Werte stetes unter Berücksichtigung der zu untersuchenden Gewebecharakteristika erfolgen (14).

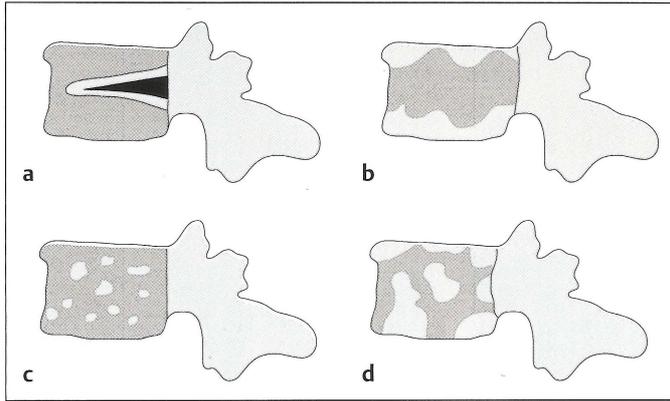
## **1.6 Merkmale von Knochenmark in konventioneller und diffusionsgewichteter MRT**

Das MR-tomographische Signal von gesundem Knochenmark wird von drei Komponenten maßgeblich bestimmt. Diese sind Wasser, Fett und zu einem geringeren Anteil auch die mineralisierte knöcherne Matrix (Trabekelwerk). Dabei stellt Fett sowohl in gelbem Fettmark, als auch in rotem hämatopoetischen Mark den dominierenden Anteil am Signalintensitätsmuster dar (25-28).

Die Anordnung des Fetts in schwere Molekülkomplexe aus Kohlenwasserstoffgruppen bewirkt eine sehr effiziente Spin-Gitter Relaxation und folglich eine relativ kurze T1-Relaxationszeit. Die Spin-Spin Relaxation von Fettprotonen ist weniger effizient, was sich in einer relativ langen T2-Relaxationszeit widerspiegelt, die jedoch kürzer ist, als die T2-Relaxationszeit von Wassermolekülen (28).

Die mineralisierte Matrix beinhaltet nur wenige Wasserstoffprotonen, welche zusätzlich in ihrer Bewegungsmöglichkeit innerhalb des Knochen trabekelwerks eingeschränkt sind. Daraus resultiert eine sehr lange T1- und kurze T2-Relaxationszeit mit niedriger Signalintensität sowohl in T1- als auch in T2-gewichteten Spin-Echo (SE) Sequenzen (28).

Darüber hinaus wurde auch die altersbedingte Verteilung von Fettmark und blutbildendem Mark innerhalb des Wirbelkörpers in MR-Bildgebung bereits im Detail beschrieben. Sie ist von eher fokalem Charakter und wird in vier altersabhängige Muster unterteilt. Muster a (Abb. 04a) zeigt ein homogen rotes Knochenmark mit einem Saum aus gelbem Fettmark um die zentralen Venenplexus. In Muster b (Abb. 04b) liegt Fettmark in relativ regelmäßiger, bandförmiger Anordnung in der Nähe der Grenzplatten des Wirbelkörpers vor. Muster 3c (Abb. 04c) liefert das Bild von fokalen Fettmarkansammlungen  $< 5$  mm diffus im Wirbelkörper. Muster 3d (Abb. 04d) zeigt fokale Fettmarkansammlungen  $> 5$  mm, die sich diffus im Wirbelkörper verteilen (26).



**Abbildung 4:** Altersbedingte Verteilung von Fettmark und blutbildendem Mark (grau: blutbildendes Mark, weiß: Fettmark, schwarz: Venenplexus) (26)

Ricci et al. untersuchten die altersabhängige Verteilung dieser vier Muster in Wirbelkörpern (29). In cervikalen Wirbelkörpern konnte dabei das Muster a in der Mehrheit bei Patienten jünger als 40 Jahre beobachtet werden und Muster b und c mehrheitlich bei Patienten älter als 40 Jahre. Die thorakalen Wirbelkörper zeigten das Muster a mehrheitlich bei Patienten jünger als 30 Jahre, Muster b zeigte sich hauptsächlich bei Patienten älter als 50 Jahre und Muster c verteilte sich relativ gleichmäßig über alle Altersgruppen. Eine reine Darstellung von Muster b konnte in thorakalen Wirbelkörpern nicht beobachtet werden. Lumbale Wirbelkörper zeigten ebenfalls Muster a dominierend bei Patienten jünger als 30 Jahre. Das Vorkommen von Muster b und c in lumbalen Wirbelkörpern zeigte einen stetigen Anstieg mit zunehmendem Alter (29).

Eine qualitative und quantitative Beurteilung des Fettgehalts eines Wirbelkörpers ist mit Hilfe der konventionellen MR-Tomographie nicht möglich. Dies ist die Domäne der diffusionsgewichteten MRT.

Laut Long et al. stellen sich Wirbelkörper in verschiedenen diffusionsgewichteten Sequenzen folgendermaßen dar.

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>STIR/fetsupprimierende T2 FSE</b>
Trabekelwerk	hypointens	mittelintens	hypointens
Rotes Knochenmark	hyperintens	mittelintens	mittelintens
Gelbes Knochenmark	hyperintens	mittelintens	hypointens

**Tabelle 2:** Erscheinung von Trabekelwerk, rotem Knochenmark und gelbem Knochenmark in Relation zu Diskusknorpel und Skelettmuskel in verschiedenen DW-Sequenzen (1)

T1-gewichtete DW-MRT Sequenzen bilden gelbes Knochenmark gegenüber Diskusknochen und Skelettmuskel hyperintens ab. Rotes Knochenmark wird gegenüber gelbem Knochenmark hypointens abgebildet, gegenüber Diskusknochen und Skelettmuskel jedoch hyperintens. Trabekelwerk wird, in Relation zu allen genannten Komponenten des Wirbelkörpers, in T1-gewichteten DW-MRT Sequenzen hypointens abgebildet (1).

T2-gewichtete DW-MRT Sequenzen stellen Trabekelwerk, rotes Knochenmark und gelbes Knochenmark gegenüber Diskusknochen und Skelettmuskel gleichermaßen mittlintens dar (1).

Short Tau-Inversion Recovery (STIR) und fettsupprimierende T2-gewichtete Fast Spin-Echo (FSE) Sequenzen bilden Trabekelwerk und gelbes Knochenmark gegenüber Diskusknochen und Skelettmuskel hypointens ab. Rotes Knochenmark wird gegenüber Diskusknochen und Skelettmuskel mittlintens abgebildet, gegenüber gelbem Knochenmark und Trabekelwerk jedoch hyperintens (1).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

In dieser Studie wurde mittels DW-MRT das Knochenmark aus je 2 verschiedenen thorakolumbalen Wirbelkörpern (12. Brustwirbelkörper bis 2. Lendenwirbelkörper) von 89 Personen (48♀, 41♂) im Alter von 0 bis 84 Jahren (Mittleres Alter 35,7 Jahre) untersucht. Anamnestisch wurde vor Durchführung der Untersuchung bei allen Teilnehmern eine Erkrankung des Knochenmarks oder eine anderweitige Einschränkung der Blutbildungskompetenz ausgeschlossen. Neben den anamnestischen Kriterien war ein normwertiges Differentialblutbild Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie. Alle Probanden wurden vor der Untersuchung im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs über die Studie informiert und stimmten der Teilnahme zu. Bei Patienten unter 18 Jahren wurde das schriftliche Einverständnis von mindestens einem Elternteil eingeholt.

## 2.2 Sequenzen und Bildanalyse

Die Untersuchung wurde mittels einer phased-array Oberflächenspule bei 1,5T im Magnetresonanztomographen durchgeführt. Dabei wurde eine DW-EPI Sequenz mit folgenden Parametern eingesetzt.

<b>DW-EPI Sequenz</b>	<b>1,5 Tesla</b>
<b>Gerät</b>	Symphony (Siemens, Erlangen, Deutschland)
<b>Spule</b>	phased-array-Spule
<b>TR / TE</b>	3000 ms / 69 ms
<b>Matrix</b>	128
<b>Field of view (Pixelgröße)</b>	400 mm (2,1 x 1,95 mm)
<b>Schichtdicke / Schichtabstand</b>	7 mm / 2,1 mm
<b>NSA</b>	10
<b>b-Wert</b>	50 / 400 / 800 s/mm <sup>2</sup>
<b>Time of Acquisition</b>	4 : 39 min

**Tabelle 3:** Sequenzparameter der in dieser Studie verwendeten DW-EPI Sequenz

Die ermittelten ADC Sequenzen wurden gemäß Wang et al. anhand einer Pixel-für-Pixel Kalkulation nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$ADC = [\ln (SI_1 / SI_2)] / (b_2 - b_1) \quad (20)$$

Dabei stellen  $b_1$  und  $b_2$  die b-Werte der einzelnen diffusionsgewichteten Sequenzen  $S_1$  und  $S_2$  dar.  $SI_1$  und  $SI_2$  stehen für die Signalintensitäten der Sequenzen  $S_1$  und  $S_2$ .

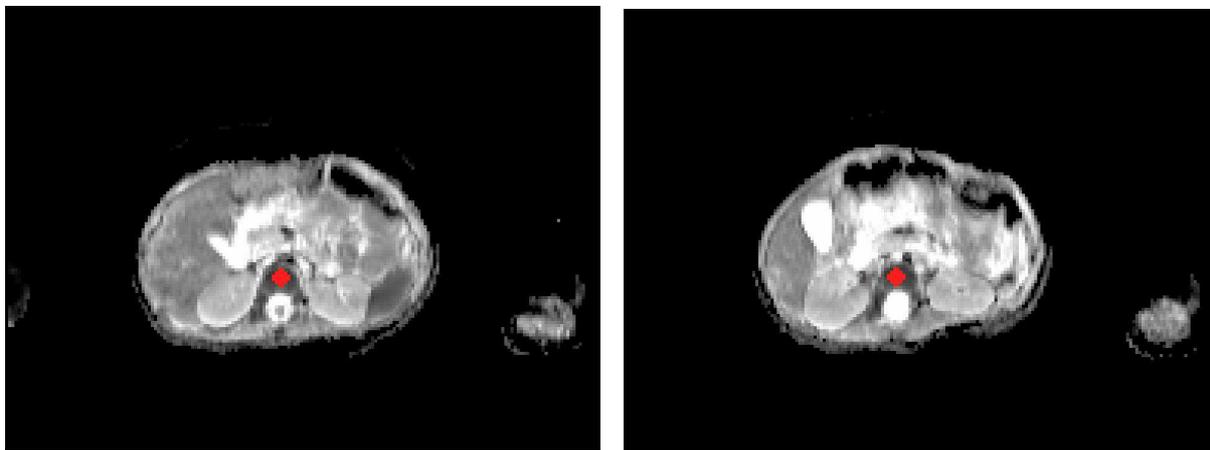
Jede ADC-Sequenz wurde zunächst mit Hilfe des PC-Programms eFilm Workstation 1.8.3 (<http://www.efilm.ca/>) separat extrahiert und anschließend digital in eine MRICro-Datei (Chris Rorden, University of Nottingham, Great Britain, <http://www.cla.sc.edu/psyc/faculty/rorden/>) konvertiert. MRICro ist ein Programm, welches die schnelle digitale Bearbeitung einer markierten Region of Interest (ROI) ermöglicht.

Für jeden Patienten wurden in zwei verschiedenen Wirbelkörperschnittbildern jeweils eine kreisförmige ROI aus 24 Pixel manuell im Knochenmark platziert (Abb. 05 und 06). Im

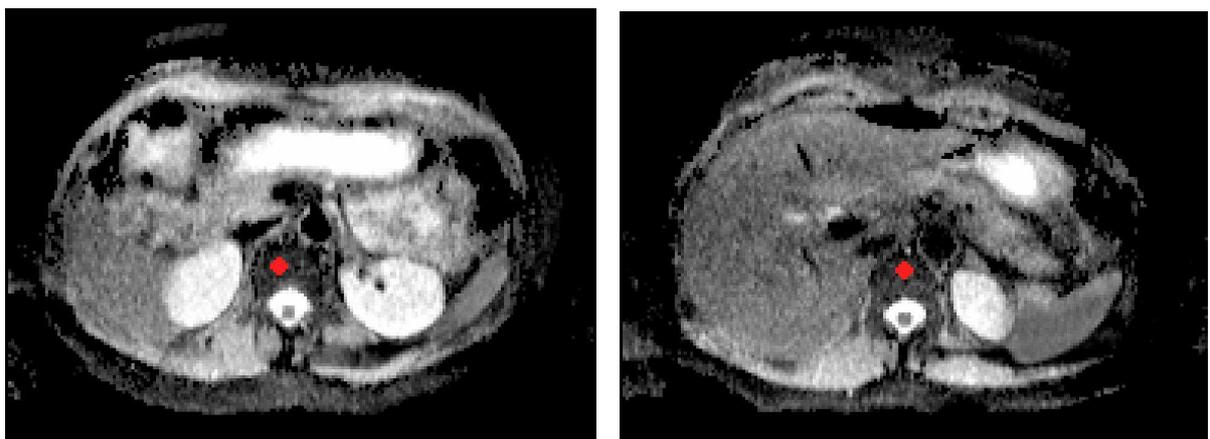
nächsten Arbeitsschritt wurden die einzelnen Intensitätswerte pro Pixel digital in eine Txt-Datei umgewandelt, um anschließend mit dem MICROSOFT Statistik-Programm EXCEL ausgewertet werden zu können.

Mit 2 ROIs aus jeweils 24 Pixel wurden pro Patient 48 Intensitätswerte berechnet, aus welchen der Median für beide ROIs ermittelt wurde. Dieser Mittelwert, der ADC-Wert diente als Ausgangswert für alle weiteren Berechnungen und für die statistische Analyse.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen diffusionsgewichtete Schnittbilder mit platzierter ROI im Knochenmark zweier verschiedener Wirbelkörper, welche zur Berechnung des ADC-Wertes verwendet wurden.



**Abbildung 5:** Wirbelkörperschnittbilder eines 1-jähriger Jungen, berechneter ADC-Wert:  $0,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .



**Abbildung 6:** Wirbelkörperschnittbilder einer 64-jährigen Frau, berechneter ADC-Wert:  $0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

## 2.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der akquirierten Daten wurden die Patienten ihrem Alter gemäß in folgende Gruppen unterteilt:

<i>Gruppe</i>	<i>Altersgrenzen (in Jahren)</i>	<i>Mittleres Alter ± SD (in Jahren)</i>	<i>Anzahl der Patienten (N)</i>
<b>A</b>	0-19	5,57 (± 4,98)	14
<b>B</b>	20-39	27,05 (± 4,52)	28
<b>C</b>	40-59	49,38 (± 4,37)	22
<b>D</b>	>59	66,67 (± 5,36)	24
<b>Gesamt</b>	0-84	35,72 (± 20,08)	88

**Tabelle 4:** Unterteilung der Probanden in altersbezogene Gruppen. SD = Standardabweichung.

Unter Einsatz der Scheffé-Prozedur wurde ein Mehrfachvergleich der mittleren ADC-Werte der Gruppen A-D angestellt. Zuvor wurde zum Nachweis einer signifikanten ADC-Mittelwertdifferenz mittels eines gepaarten Student's t-Test ein p-Wert von  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant definiert. Zusätzlich wurde zur graphischen Darstellung das 95%-Konfidenzintervall berechnet.

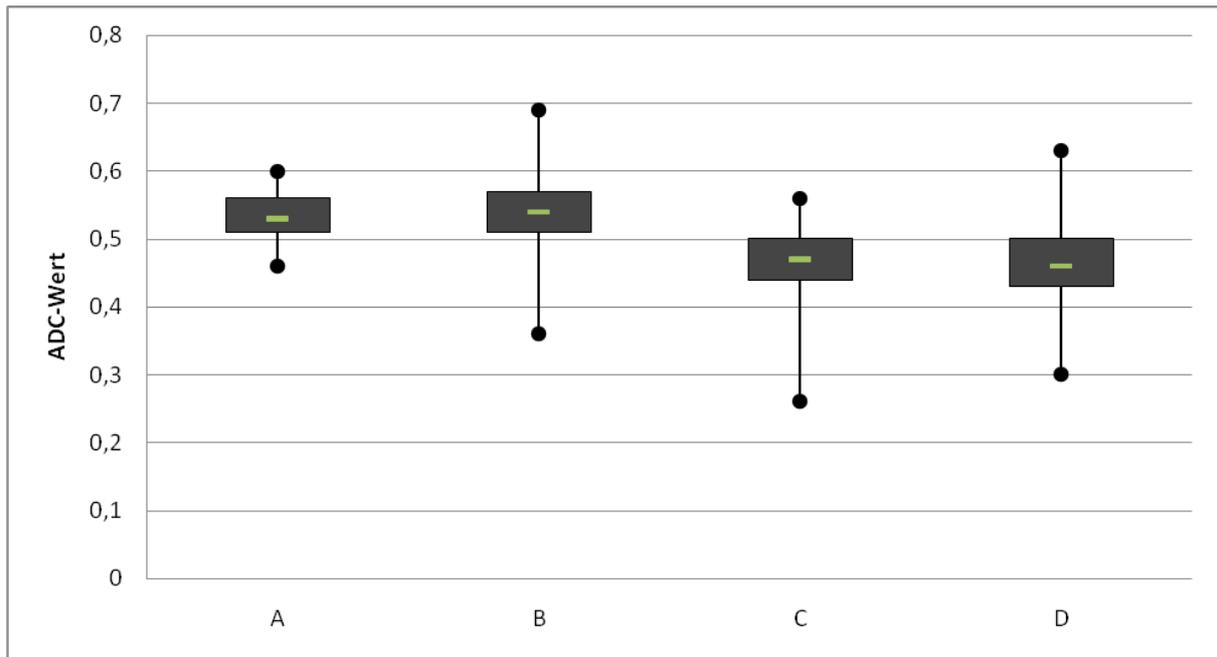
### 3. Ergebnisse

Nach Durchführung der Messreihe musste ein einjähriger Proband aufgrund von starken Bewegungsartefakten des Bildmaterials von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Letztendlich wurden 88 Personen in die Studie aufgenommen. Diese wurde gemäß ihres Alters in 4 Gruppen (A-D) aufgeteilt: Gruppe A (0-19 Jahre, n = 14), Gruppe B (20-39 Jahre, n = 28), Gruppe C (40-59 Jahre, n= 22) und Gruppe D (> 59 Jahre, n = 24).

Die Auswertung der 48 Pixel ROI-Messungen ergaben für die einzelnen Gruppen folgende mittlere ADC-Werte: Gruppe A (0-19 Jahre) wies einen mittleren ADC-Wert von  $0,53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) auf. Gruppe B (20-39 Jahre) zeigte einen mittleren ADC-Wert von  $0,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). Für Gruppe C (40-59 Jahre) wurde ein mittlerer ADC-Wert von  $0,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) gemessen. Schließlich für Gruppe D (>59 Jahre) ließ sich ein mittlerer ADC-Wert von  $0,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) messen. Für das Kollektiv aus allen 88 Patienten ergab sich ein mittlerer ADC-Wert von  $0,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ).

<i>Gruppe</i>	<i>ADC-Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>95%-CI Untergrenze</i>	<i>95%-CI Obergrenze</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<b>A</b>	0,53	0,04	0,51	0,56	0,46	0,60
<b>B</b>	0,54	0,08	0,51	0,57	0,36	0,69
<b>C</b>	0,47	0,07	0,44	0,50	0,26	0,56
<b>D</b>	0,46	0,09	0,43	0,50	0,30	0,63
<b>Gesamt</b>	0,50	0,08	0,48	0,52	0,26	0,69

**Tabelle 5:** ADC-Mittelwert mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall (95%-CI), sowie minimaler und maximaler ADC-Wert der Gruppen A-D und des gesamten Probandenkollektivs. Alle Angaben in  $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .



**Abbildung 7:** Darstellung der gemessenen ADC-Werte für die Gruppen A-D in Boxplot-Graphik. Hierbei zeigt der Balken innerhalb einer Box dem mittleren ADC-Wert der jeweiligen Gruppe, die Box zeigt das 95%-Konfidenzintervall und die Punkte zeigen das Minimum und das Maximum der innerhalb einer Gruppe gemessenen ADC-Werte.

Ein Mehrfachvergleich der einzelnen Gruppen mit Hilfe der Scheffé-Prozedur wies hochsignifikante Mittelwertdifferenzen nach. Die Post hoc-Tests zeigen für Gruppe D (> 59 Jahre) signifikant geringere ADC-Werte im Vergleich zu Gruppe B (20-39 Jahre) und signifikant geringere ADC-Werte im Vergleich zu Gruppe A (0-19 Jahre). Gruppe C (40-59 Jahre) weist ebenfalls signifikant geringere ADC-Werte im Vergleich zu Gruppe B auf.

Die Signifikanz dieser ADC-Mittelwertdifferenzen wurde mittels eines gepaarten Student's t-Test auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  bestätigt.

Weiterhin konnte eine signifikante negative Korrelation von Probandenalter und gemessenem ADC-Wert ( $\rho = -39$ ;  $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden.

Der Vergleich von Gruppe A (0-19 Jahre) und Gruppe B (20-39 Jahre), sowie der Vergleich von Gruppe C (40-59 Jahre) und Gruppe D (>59 Jahre) erbrachte keine signifikante ADC-Mittelwertdifferenz.

## 4. Diskussion

Die Technik der diffusionsgewichteten MRT basiert auf der gewebeabhängigen Signalabschwächung aufgrund von inkohärenter thermischer Bewegung von Wassermolekülen (Brownsche Molekularbewegung). Ursprünglich wurde die DW-MRT in der neuroradiologischen Diagnostik zur Detektion von akuten Infarkten in den ersten Minuten eingesetzt. In den letzten Jahren allerdings erwies sie sich als nützliches Instrument zur Differenzierung von osteoporotischen und pathologischen Wirbelkörperveränderungen und -frakturen (31).

Die Diffusionswichtung erfolgt durch die Applizierung von Diffusionsgradienten auf MRT Sequenzen. Nach Diffusionswichtung einer Schnittebene mit mindestens 2 verschiedenen b-Werten kann der ADC-Wert für eine beliebige Region dieser Schnittebene (ROI, region of interest) berechnet werden. In einigen Untersuchungen zur Diffusionswichtung von Wirbelsäulenstrukturen wird über eine möglichen Abhängigkeit des ADC-Wertes von den verwendeten Sequenztypen und Sequenzparametern berichtet. Insbesondere die Wahl der verwendeten b-Werte scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen. (14,34,36,37).

Die altersabhängige Konversion von Knochenmark nimmt Einfluss auf dessen Komposition aus hämatopoetisch aktivem Mark, Fettmark, Trabekelwerk und den Grad der Perfusion innerhalb einer Knochenmarkhöhle. Da die Diffusionskapazität des Knochenmarks im Wesentlichen durch das Verteilungsmuster dieser Komponenten bestimmt wird, müsste der ADC-Wert für normales Knochenmark in Abhängigkeit des Alters variieren (31,38).

Ziel dieser Arbeit war es, diese Varianz des ADC-Wertes für normales Knochenmark in Abhängigkeit des Alters zu beweisen und juveniles Knochenmark mit Hilfe der quantitativen DW-MRT von erwachsenem Knochenmark zu unterscheiden.

Hierfür wurde der ADC für normales Knochenmark von 88 Probanden im Alter von 0 bis 84 Jahren mit Hilfe der DW-MRT gemessen. Zur Berechnung des ADC wurde eine diffusionsgewichtete Echo-Planar Sequenz ohne Fettsuppression verwendet. Für jeden Patienten wurde je eine ROI in Schnittbildern von 2 verschiedenen thorakolumbalen Wirbelkörpern (12. Brustwirbelkörper bis 2. Lendenwirbelkörper) im Knochenmark platziert und der ADC unter Verwendung von 3 b-Werten (50, 400 und 800 s/mm<sup>2</sup>) berechnet. Bei 2 ROIs je Probanden aus jeweils 24 Pixeln wurde der ADC jedes Probanden aus 48 Intensitätswerten gemittelt. Die Probanden wurden gemäß ihres Alters in 4 Gruppe aufgeteilt:

Gruppe A im Alter von 0-19 Jahren (n = 14), Gruppe B im Alter von 20-39 Jahren (n = 28), Gruppe C im Alter von 40-59 Jahren (n = 22) und Gruppe D älter als 59 Jahre (n = 24).

Die qualitative und quantitative Beurteilung von normalem und pathologisch verändertem Knochenmark mit Hilfe der DW-MRT war bereits Thema einiger Studien. Große Aufmerksamkeit erhielt dabei die Untersuchung von benignen und malignen Wirbelkörperfrakturen, sowie Knochenmarkveränderungen im Rahmen degenerativer und maligner Prozesse.

DW-MRT ist ein Bildgebungsverfahren zur Darstellung der biologischen Struktur eines Gewebes. Der Bildkontrast, den diese Untersuchung erzeugt, wird als gewebespezifisch angesehen und kann als nicht-invasive Methode zur Charakterisierung der molekularen Zusammensetzung angewandt werden. Damit ermöglicht die DW-MRT eine Verbesserung der Spezifität der MRT-Diagnostik bezüglich der qualitativen Beurteilung von verändertem Knochenmark (30).

Die Hauptkomponenten des humanen Knochenmarks; hämatopoetisches Knochenmark, Fettmark und Trabekelwerk, stellen sich in der DW-MRT wie folgt dar (1).

In Wirbelkörpern erscheint Fettmark in T1-gewichteter DW-MRT relativ zu Bandscheibe und Skelettmuskel hyperintens. Rotes Knochenmark erscheint hypointens zu Fettmark, in Relation zu Muskel und Bandscheibe jedoch hyperintens. Trabekelwerk zeigt sich in Relation zu Bandscheibe und Muskel, sowie in Relation zu rotem und gelbem Mark hypointens (1,30,31).

T2-gewichtete DW-MRT lässt Fettmark, rotes Mark und Trabekelwerk mittelintens und schlecht differenzierbar erscheinen (1,30,31).

Short Tau-Inversion Recovery (STIR) und fettsupprimierende T2-gewichtete Fast Spin-Echo (FSE) Sequenzen zeigen Fettmark und Trabekelwerk hypointens. Rotes Mark erscheint mittelintens in Relation zu Muskel und Bandscheibe, verglichen mit Fettmark und Trabekelwerk jedoch hyperintens (1).

T1-gewichtete Sequenzen eignen sich besonders gut zur Differenzierung von normalem und verändertem Knochenmark. Sowohl normales gelbes, als auch normales rotes Knochenmark besitzt einen deutlich größeren Fettanteil als Skelettmuskel und erscheint deshalb in T1-Wichtung in Relation zu diesem hyperintens. Im Rahmen eines pathologischen Umbauprozesses des Knochenmarks kommt es zum Verlust des normalen Fettsignals und damit zur Absenkung der Signalintensität von gelbem und rotem Knochenmark (1,31).

T2-FSE Sequenzen ohne Fettsuppression eignen sich nicht zur Darstellung von Knochenmarkveränderungen, da in diesen Sequenzen sowohl Fett, als auch Flüssigkeit hyperintens erscheint. Eine Differenzierung zwischen normalem Fettsignal und pathologischer Läsion ist somit nicht möglich (1).

STIR- und T2-FSE Sequenzen mit Fettsuppression detektieren Flüssigkeiten mit großer Sensibilität. Knochenmarködeme erscheinen in diesen Sequenzen hyperintens vor dem Hintergrund aus unterdrücktem Fettsignal (1,31).

Chemical-Shift, beziehungsweise Opposed-Phase MRT wird zur Differenzierung von neoplastischen und nicht neoplastischen Läsionen in Knochenmark angewandt (1,31).

Degenerative Erkrankungen der Bandscheiben sind häufig die Ursache für Signalveränderungen des Knochenmarks in DW-MRT von Wirbelkörpern. Modic et al. entwarfen ein Klassifikationssystem zur Einteilung von Knochenmarkveränderungen der Wirbelsäule aufgrund von degenerativen Erkrankungen der Bandscheiben. Unterschieden werden Modic Typ I-III (1,32):

Modic Typ I weist ein Knochenmarködem auf, meist in Zusammenhang mit akuten oder traumatischen Ereignissen. Dabei kommt es zum Signalabfall in vertebralem Knochenmark in T1-Wichtung und zur Signalanhebung in T2-Wichtung, in STIR und in fettsupprimierenden T2-Sequenzen (1,32,33).

Modic Typ II beschreibt progressiv degenerative Veränderungen mit weitreichendem Ersatz von blutbildendem Knochenmark durch Fettmark. Der hohe Fettanteil führt zur Anhebung der Signalintensität in T1- und T2-Wichtung und zum Signalabfall in STIR und fettsupprimierenden T2-Sequenzen. (1,32,33).

Modic Typ III liegt vor, wenn durch chronische degenerative Prozesse bereits eine Sklerosierung des Knochenmarks stattgefunden hat. In diesem Fall kommt es zum Signalabfall in allen Sequenzen (13,32,33).

Infektionen der Wirbelsäule zeigen sich in der DW-MRT Diagnostik typischerweise als Abweichungen der Signalintensität des vertebralem Knochenmarks. Bei Entzündung des Knochenmarks kommt es zur Ansammlung extrazellulärer Flüssigkeit, welche in Form einer Signalabschwächung in T1-Wichtung und einer Signalanhebung in T2- und STIR Sequenzen sichtbar wird (1,31).

Die DW-MRT Kennzeichen für Wirbelkörperfrakturen sind abhängig von Dauer (akut versus chronisch) und Art (osteoporotisch versus pathologisch versus traumatisch) des zugrunde

liegenden Prozesses. Entscheidende Faktoren für die Beurteilung der Ursache einer Fraktur stellen Grad und Muster der Veränderungen des Knochenmarks dar (1).

Pathologische Frakturen, beispielsweise im Rahmen eines degenerativen Prozesses, zeichnen sich durch den Abbau eines, die Knochenmarkhöhle auskleidenden Bindegewebes, des Endostiums aus. Der Abbau dieses Bindegewebes führt zur Vergrößerung der Knochenmarkhöhle mit begleitendem Knochenmarködem, welches ein diffus abgeschwächtes Signal in T1-Wichtung und ein diffus angehobenes Signal in T2-Wichtung und STIR Sequenzen erzeugt (1,31).

Auch bei traumatischen Frakturen und bei akuten benignen Kompressionsfrakturen kommt es zur Bildung eines Knochenmarködems, und damit zur Signalabschwächung in T1- Wichtung und zu Signalanhebung in T2-Wichtung und in STIR Sequenzen (1).

Bei chronischen benignen Kompressionsfrakturen wurde das Knochenmarködem bereits resorbiert, wodurch das Knochenmark im Bereich der Fraktur nahezu isointens zum Knochenmark der umliegenden Wirbelkörper erscheint (1).

Die qualitative Analyse mittels DW-MRT bietet mit diesen Informationen über Signalalterationen des Knochenmarks Hinweise auf die mögliche Ursache einer Veränderung des Knochenmarks. Das genaue Ausmaß der Signalabweichung kann mit bloßem Auge jedoch nicht bestimmt werden. Hierfür wird ein Mittel zur quantitativen Beurteilung der Signalalteration benötigt.

Die Berechnung des ADC ermöglicht die quantitative Analyse der Molekularbewegung von Wasserprotonen, welche die gewebespezifische Diffusionskapazität reflektiert. Demnach gilt: je höher die Diffusionskapazität eines Gewebes, desto stärker ist der Signalabfall in DW-MRT, und desto höher der gemessene ADC. Dabei zeigt die Signalintensität eines Gewebes laut Raya et al. in DWI eine exponentielle Abhängigkeit vom ADC-Wert des Gewebes. Ein Gewebe mit hoher Diffusionskapazität erzeugt folglich hohe ADC-Werte, ein Gewebe mit geringer Diffusionskapazität niedrige ADC-Werte (31).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass in DW-MRT Trabekelwerk höhere ADC-Werte erzielen müsste als rotes Knochenmark und rotes Knochenmark höhere als Fettmark (1,30,34,35).

Drei wesentliche Faktoren beeinflussen den ADC-Wert von Knochenmark: Diffusion, Perfusion und Fettgehalt (30,34,35).

Diffusion findet innerhalb eines Gewebes auf intrazellulärer, extrazellulärer und interzellulärer Ebene statt. Sie verhält sich indirekt proportional zur Anzahl von Diffusionsbarrieren, wie semipermeable Membranen, tight junctions, Fasern, Makromoleküle und Zellorganellen. Eine erhöhte Anzahl von Diffusionsbarrieren, wie beispielsweise in zellreichem, tumorösen Gewebe, führt laut Nonomura et al. daher zur Senkung der Diffusionskapazität und des ADC (34). Die Bildung eines Knochenmarködems, beispielsweise als Folge einer traumatischen Fraktur, führt hingegen zu erhöhter Mobilität von Wasserteilchen und damit zu erhöhter Diffusionskapazität mit folglich höherem ADC (1,30,31,34).

Die Perfusion eines Gewebes ist abhängig von Ausmaß und Verzweigung des versorgenden Gefäßnetzwerks. Gut perfundiertes Gewebe zeichnet sich durch einen höheren ADC-Wert aus, als gering perfundiertes Gewebe. Rotes Knochenmark besitzt ein sehr ausgeprägtes Gefäßnetzwerk, welches sich mit zunehmender Konversion zu Fettmark zurückbildet. Fettmark weist hingegen eine geringere Perfusion auf, als rotes Knochenmark. Die Perfusion des Knochenmarks ist somit stark vom jeweiligen Verteilungsmuster von rotem und gelbem Knochenmark abhängig. (4,34,35).

Der physiologisch hohe Fettgehalt von rotem und gelbem Knochenmark limitiert die Diffusionskapazität, weshalb der ADC-Wert für normales Knochenmark deutlich niedriger liegt als der ADC- Wert für andere benigne Gewebe mit physiologisch geringerem Fettanteil, wie beispielsweise Leber oder Muskel. (34,35).

Aktuelle Studien berichten außerdem von Hinweisen auf das Vorliegen einer Abhängigkeit des ADC von verwendeten Sequenztypen und Sequenzparametern.

So berichten Raya et al. von einer deutlichen ADC Varianz für das gleiche Gewebe unter Verwendung von Steady State Free Precession (SSFP) Sequenzen. Hier reichen laut Raya et al. minimale Abweichungen im Zeitintervall zwischen Gradientenapplikation und Signalauslesung, um deutlich abweichende Kontraste zu erhalten (31).

Zhao et al. verglichen MR Bildqualität und die Differenzierbarkeit von normalem und maligne verändertem Wirbelkörperknochenmark bei 3 T und bei 1,5 T. Sie benutzten eine T1-gewichtete Fast Spin-Echo (FSE) Sequenz und fanden eine signifikant höhere Bildqualität bei 3 T, verglichen mit der bei 1,5 T. Der Bildkontrast von normalem und pathologischem Knochenmark wurde mit Hilfe eines Scores beurteilt, wobei ein Score von 4 ein sehr gutes Ergebnis und ein Score von 1 ein schlechtes Ergebnis darstellt. Bei 3 T maßen Zhao et al. mit einem Score von  $0,33 \pm 0,13$  einen signifikant höheren Bildkontrast als bei 1,5 T mit

einem Score von  $0,27 \pm 0,11$ . DW-MRT Darstellung von Wirbelkörperstrukturen bei 3 T ist demnach laut Zhao et al. der Darstellung bei 1,5 T überlegen (4,37).

Mulkern et al. untersuchten die Diffusionskapazität von Kopfhaut. Sie stellten die Hypothese einer biexponentiellen ADC Senkung bei Anwendung einer erweiterten b-Wert Spanne bis zu  $3000 \text{ s/mm}^2$  auf und fanden Hinweise auf eine Abhängigkeit des ADC von 2 Komponenten des Signalabfalls bei verschiedenen b-Werten, der Fettkomponente und der Wasserkomponente. Der Signalabfall im niedrigen b-Wert Bereich (bis zu  $300 \text{ s/mm}^2$ ) leitet sich laut Mulkern et al. von der Wasserkomponente ab, während sich der Signalabfall im hohen b-Wert Bereich von der Fettkomponente ableitet (30,36).

Nonomura et al. untersuchten den Einfluss der Perfusion von Knochenmark auf den ADC-Wert und stellten fest, der Einfluss der Perfusion auf die gemessenen ADC-Werte ist umso gravierender, je niedriger die b-Werte gewählt werden. ADC-Werte, die aus Messungen mit b-Werten zwischen  $30\text{-}300 \text{ s/mm}^2$  ermittelt wurden, werden laut Nonomura et al. stärker von Perfusion beeinflusst als von Diffusion (34).

Ob die ADC-Wert Varianzen unter der Verwendung unterschiedlicher Sequenzparameter die Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener Studien einschränkt, konnte bisher noch nicht im Detail geklärt werden.

Biffar et al. untersuchten den Nutzen von kombinierter quantitativer DW-MRT und hochauflösender kontrastmittelunterstützter MRT bei Patienten mit akuter osteoporotischer Wirbelkörperkompressionsfraktur. Es wurden 20 Patienten im mittleren Alter von 73 Jahren (28-87 Jahre) untersucht. Für die quantitative Messung der Diffusionskapazität wurde eine fettunterdrückende diffusionsgewichtete Single-Shot Turbo Spin-Echo Sequenz mit 4 b-Werten ( $100, 250, 400, 600 \text{ s/mm}^2$ ) bei 1,5 T verwendet. Anschließend wurde zur ADC Messung eine ROI manuell im Bereich der Fraktur platziert und eine ROI in das Knochenmark eines angrenzenden, normal erscheinenden Wirbelkörpers. Anhand der zweiten ROI wurde der ADC für normales Knochenmark bestimmt. Gemessen wurde hier ein mittlerer ADC-Wert für normales Knochenmark von  $0,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Für Knochenmark innerhalb der Kompressionsfraktur erhielten Biffar et al. einen ADC-Wert von  $1,71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (39).

Die Gruppe der von Biffar et al. untersuchten Patienten überspannt, bezogen auf das Alter, die Gruppen B, C und D der vorliegenden Untersuchung. Der mittlere ADC für normales Knochenmark von Gruppe B, C und D gemeinsam beträgt  $0,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und liegt damit

deutlich niedriger als das Ergebnis von Biffar et al. für normales Knochenmark. Hier drängt sich allerdings die Frage auf, ob das Knochenmark der Probanden von Biffar et al. in Wirbelkörpern, angrenzend an Wirbelkörper mit osteoporotischer Fraktur, tatsächlich eine normale Struktur aufweisen kann. Eine osteoporotisch degenerative Veränderung von Wirbelkörpern geht laut Modic et al. mit einem weitgehendem pathologischen Ersatz von rotem Knochenmark durch Fettmark einher (32). Dieser hohe Fettanteil würde sich in normalen T1-gewichteten Sequenzen, wie in der vorliegenden Studie verwendet, hyperintens darstellen. Biffar et al. verwendeten jedoch eine fettunterdrückende diffusionsgewichtete Single-Shot Turbo Spin-Echo Sequenz, in welcher laut Long et al. der hohe Anteil an Fettmark hypointens und der sehr gering anzunehmende Anteil an rotem Mark hyperintens erscheint (1). Die Verwendung dieser unterschiedlichen Sequenztypen könnten zur deutlichen Differenz der gemessenen ADC-Werte von Biffar et al. zu denen dieser Studie beigetragen haben.

Eine Aussage über die Korrelation von Alter und ADC-Wert treffen Biffar et al. nicht.

Laut Nonomura et al. steigt der ADC-Wert proportional zur Zelldichte des Knochenmarks im Os ileum. Untersucht wurde eine Gruppe von 37 Erwachsenen (mittleres Alter 58 Jahre) mit malignem Lymphom, welche gemäß ihrer Zelldichte im Knochenmark des Os ileum in drei Untergruppen aufgeteilt wurde. Diese drei Untergruppen waren: Erwachsene mit normalem zellarmen Mark (28-86 Jahre, mittleres Alter 61 Jahre), Erwachsene mit normalem Mark von normaler Zelldichte (43-78 Jahre, mittleres Alter 62,5 Jahre) und Erwachsene mit Zellüberschwemmtem Mark aufgrund eines Lymphoms (39-64 Jahre, mittleres Alter 51 Jahre). Diese Gruppen wurden mit einer Kontrollgruppe aus 5 gesunden Kleinkindern (0-3 Jahre, mittleres Alter 1,6 Jahre) mit physiologisch zellreichem Knochenmark verglichen (32). Zur Messung des ADC-Wertes wurde auch hier eine fettunterdrückende T1-gewichtete DW-EPI Sequenz bei 1,5 T mit zwei b-Werten von 30 und 300 s/mm<sup>2</sup> herangezogen. Dabei wurde ein mittlerer ADC-Wert für Erwachsene mit normalem Mark von niedriger Zelldichte von 0,362 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,312), für Erwachsene mit normalem Mark von normaler Zelldichte von 0,827 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,708), für Erwachsene mit Tumor bedingt Zell überschwemmtem Mark von 1,31 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,330) und für Kinder von 1,29 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,591) gemessen (32). Es zeigte sich ein signifikant höherer ADC in kindlichem zellreichen Knochenmark, als in adultem, physiologisch zellärmeren Knochenmark (Erwachsene mit normalem Knochenmark von normaler Zelldichte). Auch zwischen den Untergruppen der Erwachsenen konnte jeweils eine signifikante Erhöhung des ADC mit steigender Zelldichte beobachtet werden. Zwischen adultem normalem zellreichen Knochenmark und adultem

Tumor bedingt Zell-überschwemmtem Mark ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied messen (32).

Der ADC-Wert für die Kontrollgruppe aus 5 Kindern (0-3 Jahre) lässt sich aufgrund der großen Altersunterschiede nicht ohne weiteres mit dem ADC-Wert der Gruppe A (0-19 Jahre) dieser Untersuchung vergleichen, dennoch ist die Diskrepanz sehr hoch. Die Gruppe Erwachsener mit normalem Knochenmark von normaler Zelldichte (43-78 Jahre) deckt, bezogen auf das Alter, die Gruppen C und D dieser Studie ab. Doch auch im Vergleich der Gruppe Erwachsener mit normalem Knochenmark von normaler Zelldichte (mittlerer ADC:  $0,827 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (+/- 0,708)) von Nonomura et al. mit den Gruppen C und D dieser Studie (gemeinsamer mittlerer ADC:  $0,465 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) liegt der gemessene Wert von Nonomura et al. deutlich höher als der hier vorliegende Wert.

Die Probanden beider Studien unterscheiden sich vor allem darin, dass alle erwachsenen Teilnehmer der Untersuchung von Nonomura et al. an einem malignen Lymphom erkrankt waren, während bei den Mitgliedern der Gruppen A bis D dieser Studie Erkrankungen, die das Knochenmark beeinflussen könnten, ausgeschlossen wurden. Die Annahme, dass bei den Probanden von Nonomura et al. von gesundem Knochenmark auszugehen ist, wie bei den Probanden dieser Studie, ist demnach kritisch zu beurteilen. Ein direkter Vergleich beider Ergebnisse scheint auf dieser Grundlage nicht möglich.

Zusätzlich unterscheiden sich jedoch auch die verwendeten Sequenztypen und Sequenzparameter beider Untersuchungen deutlich. Nonomura et al. verwendeten fettsupprimierende DW-EPI Sequenzen, während die hier verwendeten EPI Sequenzen keiner Fettsuppression unterlagen. Außerdem verwenden Nonomura et al. b-Werte, die mit 30 und  $300 \text{ s}/\text{mm}^2$  in eher niedrigem Bereich liegen, wohingegen in dieser Untersuchung b-Werte (50, 400 und  $800 \text{ s}/\text{mm}^2$ ) sowohl aus dem niedrigen, als auch aus dem hohen Bereich verwendet wurden.

Durch die signifikante Senkung des ADC von kindlichem zu adultem Knochenmark bestätigt die Untersuchung von Nonomura et al. indirekt die These einer negativen Korrelation zwischen Alter und ADC-Wert des Knochenmarks.

Zhang et al. maßen den ADC-Wert für normales Knochenmark in einem lumbalen Wirbelkörper, im linken Femur und im linken Ilium von 15 gesunden männlichen Freiwilligen und 38 männlichen Patienten mit benigner Prostatahyperplasie oder normaler Prostata im mittleren Alter von 55 Jahren (28-82 Jahre). Hierfür wurde eine T1-gewichtete

STIR-EPI Sequenz mit einem b-Wert von  $800 \text{ s/mm}^2$  bei 3 T verwendet. Wie bei Nonomura et al. und Biffar et al. unterlagen die Sequenzen demnach einer Fettsuppression (40).

Sie erhielten für normales Knochenmark von allen 55 Probanden einen mittleren ADC-Wert von  $0,671 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $\pm 0,177$ ) im lumbalen Wirbelkörper, von  $0,404 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $\pm 0,112$ ) im linken Ilium und von  $0,362 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $\pm 0,092$ ) im linken Femur. Der mittlere ADC in lumbalen Wirbelkörpern war signifikant höher als in Femur und Ilium, während sich die ADC-Werte von Femur und Ilium nicht signifikant unterschieden. Insgesamt beobachteten Zhang et al. keine Korrelation der ADC-Werte in Wirbelkörpern, Femur und Ilium mit dem Alter der Probanden (40).

Bezogen auf das Alter überspannt die Probandengruppe von Zhang et al. die Gruppen B, C und D unserer Studie. Der mittlere ADC für die Gruppen B, C und D gemeinsam beträgt  $0,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und ist damit deutlich niedriger als der von Zhang et al. gemessene ADC für normales Wirbelkörperknochenmark. Die verwendeten STIR Sequenzen eignen sich laut Long et al. im Normalfall zur Differenzierung von rotem Knochenmark und Fettmark (1). Inwiefern die Tatsache, dass Zhang et al. zur Berechnung des ADC nur Messungen mit einem einzigen b-Wert verwendeten, der zudem mit  $800 \text{ s/mm}^2$  relativ hoch gewählt ist, in Zusammenhang mit der fehlenden Alterskorrelation gebracht werden kann, ist unklar.

Die gemessenen ADC-Werte für normales Knochenmark der drei oben genannten Untersuchungen lagen deutlich höher als die Ergebnisse dieser Studie. Alle drei Untersuchungen verwendeten im Gegensatz zu dieser Untersuchung Sequenzen mit Fettsuppression, die das Kontrastmuster von Knochenmark in DW-MRT stark beeinflussen. Die Frage, ob Fettsuppression in DW-MRT grundsätzlich zu erhöhten ADC-Werten für vertebrales Knochenmark führt, kann an dieser Stelle jedoch nicht geklärt werden. Die Tatsache, dass die im Folgenden beschriebene Studie von Eguchi et al. unter Verwendung von STIR-EPI Sequenzen zu nahezu identischen Ergebnissen gekommen ist wie in dieser Studie, spricht jedoch gegen eine solche These. Erwähnenswert bleibt, dass sich die Sequenzparameter, insbesondere die verwendeten b-Werte von Nonomura et al. und von Zhang et al. deutlich von den in dieser Studie verwendeten Parametern unterscheiden. Dabei verwendeten Zhang et al. zur Berechnung des ADC nur einen einzigen b-Wert, wofür korrekterweise Messungen mit mindestens 2 verschiedenen b-Werten zur Verfügung stehen müssten.

Eguchi et al. untersuchten die Differenzierbarkeit von infektiösen Knochenmarkveränderungen und degenerativen Veränderungen von

Wirbelkörperbodenplatten, klassifiziert nach Modic (Typ I-III), mit Hilfe der DW-MRT. Untersucht wurden 5 Patienten (44-77 Jahre) mit spinaler Infektion und 11 Patienten (40-76 Jahre) mit Bodenplattenveränderungen der lumbalen Wirbelkörper. Letztere wurden gemäß Modic in Typ I (Knochenmarködem), Typ II (Ersatz von blutbildendem Knochenmark zu Fettmark) und Typ III (Sklerosierungen) eingeteilt. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe von 15 gesunden Freiwilligen im mittleren Alter von 60 Jahren (37-71 Jahre) untersucht (32,33).

Eguchi et al. verwendeten STIR-EPI Sequenzen bei 1,5 T mit einem b-Wert von 1000 s/mm<sup>2</sup>. Zur Ermittlung des ADC-Wertes für normales Knochenmark wurde der mittlere ADC-Wert des Knochenmarks von allen 5 Lendenwirbeln (L1-L5) der Kontrollgruppe gemessen (33). Für normales vertebrales Knochenmark wurde in L1 ein mittlerer ADC von 0,503 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,095) gemessen, in L2 von 0,479 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,107), in L3 von 0,487 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,118), in L4 von 0,426 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,125) und in L5 von 0,379 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,122). Der mittlere ADC aus allen 5 Lendenwirbeln ergibt damit 0,453 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,121) (33).

Der mittlere ADC-Wert bei Infektion betrug 1,067 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,122) und war damit signifikant höher als normales Knochenmark. Modic Typ I zeigte dabei einen mittleren ADC-Wert von 0,624 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,316), Modic Typ II von 0,500 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,146) und Modic Typ III von 0,756 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,123) (33).

Ein direkter Vergleich der gemessenen ADC-Werte für normales Knochenmark von Eguchi et al. und der ADC-Werte dieser Studie ist nicht möglich, da die Kontrollgruppe von Eguchi et al. bezüglich des Alters die Gruppen B, C und D dieser Studie abdeckt. Der mittlere ADC-Wert für Gruppe B, C und D zusammen liegt allerdings bei 0,49 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, und bestätigt damit die Ergebnisse von Eguchi et al. für normales vertebrales Knochenmark in L1-L4. Die deutliche Differenz zwischen den mittleren ADC-Werten in L5 und den übrigen 4 gemessenen Wirbelkörpern bei Eguchi et al. bleibt unklar.

Vergleicht man die Gruppe Modic Typ II (Ersatz von blutbildendem Knochenmark zu Fettmark) (40-60 Jahre) mit den Gruppen C und D dieser Studie, erweist sich der mittlere ADC-Wert von Gruppe C und D gemeinsam mit 0,465 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s deutlich niedriger als Eguchis Gruppe Modic Typ II (0,500 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (+/- 0,146)). Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass Eguchi et al., im Gegensatz zu dieser Studie, Patienten mit degenerativ veränderten Wirbelkörpern untersucht haben. Diese degenerativen Veränderungen führen laut Long et al. zum Abbau der das Knochenmark auskleidenden Bindegewebsschicht mit Vergrößerung der Knochenmarkshöhle und daraus resultierend zu höherer

Diffusionskapazität des Knochenmarks sowie zur Zunahme des ADC (1). Die physiologische altersbedingte Konversion von rotem Mark zu Fettmark hingegen führt zur Abnahme der Diffusionskapazität und damit zur Senkung des ADC.

Irritierend bleibt, dass bei Eguchi et al., wie auch schon bei Zhang et al. die Berechnung der ADC-Werte anhand von Messungen mit nur einem b-Wert erfolgte. State of the art wären Messungen mit mindestens zwei verschiedenen b-Werten erforderlich. Dieser Umstand erschwert den direkten Vergleich mit der vorliegenden Studie erheblich. Eine Altersabhängigkeit des ADC von normalem Knochenmark untersuchten Eguchi et al. nicht.

Ward et al. untersuchten das Knochenmark der Tibia von 50 Patienten (mittleres Alter 42 Jahre) mit Knieschmerzen nach Trauma. Von diesen 50 Patienten zeigten 35 Patienten im MRT ein normales unverletztes Knochenmark und 15 Patienten zeigten Stauchungsverletzungen mit Beschädigung der Trabekelstruktur. Zur Ermittlung des ADC-Wertes wurde eine T2-gewichtete Spin-Echo (SE) Sequenz mit b-Werten zwischen 0 und 980 s/mm<sup>2</sup> herangezogen, wobei nicht erwähnt wird wie viele und welche b-Werte verwendet wurden. Es wurde ein mittlerer ADC-Wert für normales Knochenmark von  $0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und ein mittlerer ADC-Wert für traumatisiertes Knochenmark von  $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  gemessen. Ward et al. verwendeten eine T2-gewichtete SE Sequenz ohne Fettsuppression. Dieser Sequenztyp ist laut Long et al. nicht geeignet zur diffusionsgewichteten Darstellung von Wirbelsäulenstrukturen, da die entscheidenden Komponenten (rotes Mark, Fettmark und Trabekelwerk) mit nahezu gleicher Signalintensität dargestellt werden. Dies könnte die deutliche Abweichung der ADC-Werte von den Werten dieser Studie aber auch von den Ergebnissen anderer hier erwähnter Untersuchungen erklären (1). Die Erhöhung des ADC von traumatisiertem Knochenmark erklären Ward et al. durch erhöhte Diffusionskapazität bei Ödembildung im Rahmen eines Traumas (31).

Li et al. untersuchten normales kraniales Knochenmark bezüglich des spezifischen Erscheinungsbildes in DW-MRT und bezüglich einer altersabhängigen Verteilung von ADC-Werten. Mit Hilfe der Ergebnisse erstellten sie ein Klassifikationssystem zur Einteilung von kranialem Knochenmark in Hinblick auf den Grad der Konversion. Hierfür wurden 500 Probanden ihrem Alter gemäß in 7 Gruppen (<1 Jahr, 1-2, 2-5, 6-14, 15-29, 30-49 und > 50 Jahre) unterteilt. Für jeden Probanden wurden ADC-Werte für frontales, parietales, temporales und occipitales Knochenmark gemessen und die Korrelation von Alter und ADC-Wert untersucht. Verwendet wurde eine T1-gewichtete Single-Shot Echo-Planar (SS-EPI)

Sequenz bei 3,0 T. Der ADC-Wert wurde anhand zweier b-Werten von 0 und 750 s/mm<sup>2</sup> berechnet (41).

Wie in der hier vorliegenden Untersuchung sanken auch bei Li et al. die ADC-Werte für normales parietales und occipitales Knochenmark signifikant mit zunehmendem Alter und zunehmender Konversion des Knochenmarks. Die ADC-Werte für frontales und temporales Knochenmark hingegen zeigten keine Korrelation mit dem Alter der Patienten oder dem vorliegendem Konversionsstadium. Insgesamt liegen die ADC-Werte von Li et al. mit  $1,3000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  für < 1-jährige und  $0,5990 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  für > 50-jährige höher als die hier vorliegenden Ergebnisse (41).

Die Diskrepanz zwischen den gemessenen ADC-Werten von Li et al. und denen dieser Studie könnte eventuell mit der Messung in unterschiedlichen Knochenmarkkompartimenten (Schädelknochen versus Wirbelkörper) erklärt werden. Warum jedoch nur in zwei der vier untersuchten Schädelknochen eine Korrelation zwischen gemessenem ADC-Wert und Alter der Patienten nachgewiesen werden konnte, bleibt an dieser Stelle unklar.

Griffith et al. maßen Knochendichte, Knochenmarkfettgehalt und ADC-Werte in Wirbelkörpern von postmenopausalen Frauen. Obwohl sie eine signifikante Senkung der maximalen Signalintensität in DW-MRT von postmenopausalen Frauen mit normaler Knochendichte zu postmenopausalen Frauen mit Osteopenie zu postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose feststellten, unterschieden sich die ADC-Werte in den drei Gruppen nicht signifikant. Griffith et al. fanden insgesamt keine Korrelation zwischen Knochendichte und Knochenmarkdiffusion (35).

Untersucht wurden 103 postmenopausale Frauen (> 65 Jahre, mittleres Alter 72 Jahre). Zur Diffusionswichtung wurden Spin-Echo Single-Shot Echo-Planar (SE-SS-EPI) Sequenzen verwendet, wobei der ADC-Wert aus sechs Messungen mit verschiedenen b-Werten (20, 100, 200, 300, 400, 600 s/mm<sup>2</sup>) gemittelt wurde. Sie erhielten einen mittleren ADC-Wert für postmenopausale Frauen mit normaler Knochendichte von  $0,46 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , für postmenopausale Frauen mit Osteopenie von  $0,41 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose von  $0,43 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (35).

Im Vergleich der Gruppe postmenopausaler Frauen mit normaler Knochendichte (> 65 Jahre, ADC =  $0,46 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) mit der Gruppe D (> 59 Jahre, ADC =  $0,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) dieser Studie, bestätigen sich die Ergebnisse beider Studien exakt. Bedeutsam erscheint dabei, dass in beiden Studien zur Diffusionswichtung sehr ähnliche Sequenztypen und

Sequenzparameter verwendet wurden. Insbesondere die verwendeten b-Werte decken sich weitgehend.

Griffith et al. stellten zwar eine milde negative Korrelation zwischen Fettgehalt des Wirbelkörperknochenmarks und ADC-Wert fest, eine signifikante Korrelation zwischen ADC-Wert und Knochendichte konnte jedoch nicht festgestellt werden. Während der ADC von postmenopausalen Frauen mit normaler Knochendichte zu postmenopausalen Frauen mit Osteopenie sinkt, zeigt jedoch die Gruppe der Frauen mit manifester Osteoporose wiederum einen leichten ADC-Anstieg. Dies mag auf den ersten Blick in Widerspruch zur These des steigenden Fettgehalts bei zunehmender Knochenmarkdegeneration stehen, lässt sich jedoch laut Long et al. mit dem pathologischen Abbau der Bindegewebsschicht, welche die Knochenmarkshöhle auskleidet, erklären. Der Abbau dieser Bindegewebsschicht im Rahmen pathologisch degenerativer Prozesse führt zur Vergrößerung der Knochenmarkshöhle und damit zu erhöhter Diffusionskapazität (1).

Eine Studie von Ueda et al. untersuchte ADC, Fettanteil und fraktionelle Anisotropie in Wirbelkörperknochenmark von 11 gesunden Freiwilligen im Alter von 10 bis 75 Jahren. Der ADC-Wert wurde auch hier aus zwei Messungen mit SS-EPI Sequenzen und b-Werten von 0 und 1000 s/mm<sup>2</sup> gemittelt. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine negative Korrelation zwischen ADC und Knochendichte bei niedrigem bis moderatem Fettanteil. Mit abnehmender Knochendichte steigt demnach der ADC. Außerdem konnte eine positive Korrelation zwischen Fettanteil und ADC beobachtet werden. Der ADC steigt folglich mit zunehmendem Fettanteil. Auch zwischen Knochendichte und fraktioneller Anisotropie zeigte sich eine positive Korrelation, wobei mit Abnahme der Knochendichte auch die fraktionelle Anisotropie sank (42).

Ueda et al. führen ihre Beobachtung einer negativen Korrelation zwischen Knochendichte und ADC auf ein größeres Ausmaß der möglichen Diffusion von Wassermolekülen bei geringer Knochendichte und damit bei geringerem Gehalt an Knochen trabekeln zurück (42). Gemessen wurde ein mittlerer ADC-Wert von  $0,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  für alle Probanden (10-75 Jahre). Die Probandengruppe von Ueda et al. deckt, bezogen auf das Alter, die Gruppen A, B, C und D dieser Studie ab. Der mittlere ADC von Gruppe A, B, C und D zusammen beträgt  $0,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  und bestätigt damit das Ergebnis von Ueda et al. Auch bei Ueda et al. wurden nahezu identische Sequenztypen und Sequenzparameter verwendet wie in dieser Studie.

Eine Aussage über eine Korrelation von ADC mit dem Alter der Patienten lässt sich aus der Untersuchung von Ueda et al. nicht ableiten. Die beobachtete positive Korrelation zwischen

Fettgehalt und ADC, im Sinne eines Anstiegs des ADC mit zunehmendem Fettgehalt, steht jedoch in eindeutigem Widerspruch mit der Annahme der sinkenden Diffusionskapazität bei steigendem Fettgehalt mit zunehmendem Alter. Der Grund für diese kontroverse Beobachtung von Ueda et al. bleibt hier unklar.

Yeung et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem ADC-Wert von Knochenmark und der Knochenmineralisierung in Wirbelkörpern. Vierundvierzig postmenopausale Frauen (> 60 Jahre, mittleres Alter 70 Jahre) wurden gemäß ihrer Knochendichte in zwei Gruppen unterteilt: postmenopausale Frauen mit normaler Knochendichte und postmenopausale Frauen mit verminderter Knochendichte. Diese wurden verglichen mit einer Kontrollgruppe aus 22 gesunden prämenopausalen Frauen im mittleren Alter von 28 Jahren (19-42 Jahre) (43).

Zur ADC-Wert Messung wurde, wie auch bei Griffith et al. und Ueda et al., eine SE-SS-EPI Sequenz mit 10 b-Werten (0, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 400 und 500 s/mm<sup>2</sup>) bei 1,5 T verwendet.

Für normales Knochenmark der Kontrollgruppe wurde ein ADC-Wert von  $0,49 \pm 0,07 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s gemessen, für postmenopausales Knochenmark mit normaler Knochendichte ein ADC-Wert von  $0,43 \pm 0,08 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s und für postmenopausales Knochenmark mit verminderter Knochendichte ein ADC-Wert von  $0,41 \pm 0,10 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s (43).

Die untersuchte Kontrollgruppe von Yeung et al. deckt, bezogen auf das Alter der Probanden, die Gruppen A, B und C dieser Studie ab. Der mittlere ADC-Wert für Gruppe A, B und C gemeinsam beträgt  $0,51 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s und bestätigt damit das Ergebnis von Yeung et al. für normales Knochenmark.

Laut einer früheren Studie von Yeung et al. steigt der Fettgehalt des Knochenmarks von Patienten mit normalem Knochenmark zu Patienten mit Osteopenie zu Patienten mit Osteoporose (44). Dementsprechend müsste das Knochenmark der Gruppe postmenopausaler Frauen mit normaler Knochendichte (> 60 Jahre) im Rahmen der Konversion einen höheren Fettgehalt aufweisen als die Kontrollgruppe aus prämenopausalen Frauen (19-42 Jahre). Diese These wird durch die Ergebnisse der ADC Messung bestätigt, denn die Gruppe der postmenopausalen Frauen mit normaler Knochendichte zeigt einen signifikant niedrigeren mittleren ADC als die Kontrollgruppe.

Damit bestätigt die Untersuchung von Yeung et al. die These einer indirekten Korrelation von Alter und ADC-Wert des vertebrale Knochenmarks, unter der Annahme, dass der Fettgehalt mit zunehmendem Alter steigt. Mit zunehmendem Alter sinkt demnach der ADC-Wert im vertebrale Knochenmark während der Fettgehalt steigt.

Auch in diesem Punkt entsprechen die Ergebnisse von Yeung et al. den in dieser Studie erzielten Ergebnissen.

In den drei beschriebenen Untersuchungen von Griffith et al., Ueda et al. und Yeung et al. wurden, wie auch in dieser Untersuchung EPI Sequenzen ohne Fettsuppression verwendet. Die ADC-Werte der jeweils untersuchten Altersgruppen stimmen mit den Ergebnissen dieser Studien und untereinander überein. Dabei wurde in diesen Untersuchungen nicht nur der gleiche Sequenztyp (EPI) verwendet, auch die verwendeten b-Werte liegen in sehr ähnlichen Bereichen. In dieser Studie wurden 3 b-Werte im Bereich von 50-800 s/mm<sup>2</sup> verwendet. Griffith et al. maßen mit 6 b-Werten im Bereich von 20 -600 s/mm<sup>2</sup>, Ueda et al. mit 2 b-Werten von 0-1000 s/mm<sup>2</sup> und Yeung et al. mit 10 b-Werten von 0-500 s/mm<sup>2</sup>.

Zusammengefasst zeigt sich im Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen zunächst eine Inhomogenität der in verschiedenen Studien gemessenen ADC-Werte für vertebrales Knochenmark. Die Übereinstimmung der Ergebnisse für normales vertebrales Knochenmark unter Verwendung von nahezu gleichen Sequenztypen und Sequenzparametern bestätigt jedoch die bereits in anderen Studien beschriebenen Hinweise auf eine Abhängigkeit des ADC-Wertes von Sequenztyp und Parametern. Eine besonders bedeutende Rolle scheint hier die Wahl der b-Werte zu spielen.

Viele der hier vorgestellten Untersuchungsergebnisse bestätigen die These einer Alterskorrelation des ADC von Wirbelkörperknochenmark. Nur wenige Untersuchungen verneinen eine solche Korrelation, wie die hier vorgestellten Untersuchungen von Zhang et al. und von Li et al.. Zhang et al. konnten keine Korrelation von Alter und ADC in lumbalen Wirbelkörpern, im Ilium und im Femur nachweisen. Sie verwendeten in ihrer Untersuchung zur ADC Berechnung jedoch DW-MRT Messungen mit nur einem einzigen b-Wert. Diese nicht korrekte Vorgehensweise könnte eventuell die Ergebnisse von Zhang et al. verfälscht haben. Li et al. konnten mit ihren Ergebnissen für Knochenmark aus parietalen und occipitalen Schädelknochen eine signifikante Alterskorrelation des ADC nachweisen, für Knochenmark aus frontalen und temporalen Schädelknochen jedoch nicht. Diese fehlende Alterskorrelation kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen mit eindeutiger Signifikanz ( $\rho = -39$ ,  $p < 0,001$ ) eine negative Korrelation des ADC-Wertes zwischen gesundem vertebralem Knochenmark und dem Alter der Probanden. Im Rahmen dieser Korrelation unterschieden sich die mittleren ADC-Werte der Gruppe D (> 59 Jahre) signifikant von Gruppe B (20-39 Jahre) und

signifikant von Gruppe A (0-19 Jahre). Außerdem unterschied sich die Gruppe C (40-59 Jahre) signifikant von der Gruppe B. Zurückgeführt wird dies auf die physiologische Konversion des vertebrealen Knochenmarks von vorwiegend hämatopoetischem Knochenmark zu Fettmark mit zunehmendem Alter. Die physiologische altersabhängige Zunahme des Fettanteils im Knochenmark mit daraus resultierender Verminderung der Perfusion bewirkt eine Abnahme der Diffusionskapazität des vertebrealen Knochenmarks und damit eine Senkung des ADC.

Die nicht signifikante Unterscheidung sowohl von Gruppe A und B, als auch von Gruppe C und D könnte möglicherweise Hinweise auf altersabhängige Konversionsgipfel beziehungsweise Konversionsgeschwindigkeiten in bestimmten Altersgruppen liefern. Könnte beispielsweise innerhalb der Altersgruppe C eine signifikant schnellere Konversionsrate gemessen werden als innerhalb der Altersgruppen A und B, so könnte dies die Erklärung für eine signifikante ADC-Mittelwertdifferenz zwischen B und C sein, während A und B nicht signifikant voneinander unterschieden werden können. Die aktuelle Datenlage erlaubt jedoch keinen Beweis dieser These.

Zusätzlich könnte die nicht signifikante Unterscheidung der Gruppen A und B Folge einer relativ geringen Probandenzahl in Gruppe A sein. Daher sollte die Unterscheidung von Altersgruppe A und B in einer weiteren Studie mit größerem Probandenkollektiv erneut untersucht werden.

Weiterhin fällt bei Betrachtung der Ergebnisse eine deutlich geringere ADC-Schwankungsbreite innerhalb der Gruppe A (Minimum  $0,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  , Maximum  $0,60 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) im Vergleich zu Gruppe B (Minimum  $0,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  , Maximum  $0,69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), C (Minimum  $0,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  , Maximum  $0,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) und D (Minimum  $0,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  , Maximum  $0,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) auf. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das Knochenmark innerhalb der jugendlichen Altersspanne von Gruppe A insgesamt ein relativ homogenes Verteilungsmuster von hämatopoetisch aktivem Mark, Fettmark und Trabekelwerk aufweist, während dieses Verteilungsmuster mit Einsetzen der Konversion des Knochenmarks, mit zunehmendem Alter, größeren individuellen Schwankungen unterliegt. Hier stellt sich die Frage, ob äußere Faktoren, die Konversionsgeschwindigkeit des Knochenmarks beeinflussen. Spielen beispielsweise Geschlecht und Lebenswandel eine Rolle? Diese Fragen können anhand der Messungen dieser Studie nicht beantwortet werden.

Zur quantitativen Beurteilung der zellulären Bestandteile des Knochenmarks stehen derzeit nur invasive, zum Teil nebenwirkungs- und komplikationsreiche Verfahren zur Verfügung.

Die diffusionsgewichtete MRT bietet die Möglichkeit zur Beurteilung der biologischen Struktur eines Gewebes, ohne die Belastung einer invasiven oder bestrahlenden Untersuchung. Der Kontrast, der hierbei zum Ausdruck kommt, spiegelt die gewebespezifische Diffusionskapazität wider und kann zur nichtinvasiven, objektiven Differenzierung von Gewebeveränderungen eingesetzt werden. Damit scheint die quantitative Analyse mittels DW-MRT das Potential zur Verbesserung der Spezifität von MRT bezüglich der Differenzierung von Knochenmarkveränderungen zu haben (30).

## 5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden mit Hilfe der diffusionsgewichteten MRT (DW-MRT) thorakolumbale Wirbelkörper von 88 Probanden im Alter von 0-84 Jahren untersucht. Die Berechnung des ADC-Wertes für normales vertebrales Knochenmark erfolgte unter Verwendung diffusionsgewichteter Echo-Planar (DW-EPI) Sequenzen mit 3 b-Werten (50, 400 und 800 s/mm<sup>2</sup>). Zur statistischen Analyse wurden die Probanden gemäß ihres Alters in 4 Gruppen unterteilt: Gruppe A (0-19 Jahre), Gruppe B (20 -39 Jahre), Gruppe C (40-59 Jahre) und Gruppe D (> 59 Jahre).

Die DW-MRT erwies sich in einigen aktuellen Untersuchungen als nützliches Instrument zur Beurteilung von Wirbelkörpern hinsichtlich maligner und benigner Veränderungen bzw. Frakturen. Einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag hat die DW-MRT jedoch außerhalb der Neuroradiologie bislang nicht erreicht.

Ziel dieser Arbeit war der Beweis einer altersabhängigen Varianz des Wirbelkörperknochenmarks mit Hilfe der DW-MRT und die Differenzierung von normalem juvenilen Knochenmark von normalem adulten Knochenmark in Wirbelkörpern anhand des ADC-Wertes.

Das Ergebnis des mittleren ADC-Wertes für normales vertebrales Knochenmark beträgt für Gruppe A  $0,53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), für Gruppe B  $0,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , für Gruppe C  $0,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) und für Gruppe D  $0,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (95% Konfidenzintervall  $0,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $0,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ).

Die statistische Analyse dieser Ergebnisse ergab eine signifikante negative Korrelation ( $\rho = -0,39$ ;  $p < 0,001$ ) von Alter und gemessenem ADC-Wert. Dabei wies Gruppe D signifikant geringere ADC-Werte im Vergleich zu Gruppe B und signifikant geringere ADC-Werte im Vergleich zu Gruppe A auf. Gruppe C zeigte ebenfalls signifikant geringere ADC-Werte im Vergleich zu Gruppe B. Im Vergleich der Gruppen A und B, sowie im Vergleich der Gruppen C und D ergaben sich keine signifikanten ADC-Mittelwertdifferenzen.

Diese Ergebnisse beweisen eine negative Korrelation von Alter und ADC-Wert des vertebrales Knochenmarks. Weiterhin konnte juveniles Knochenmark mit Hilfe der quantitativen DW-MRT signifikant von adultem Knochenmark unterschieden werden.

Bei eindeutiger Reproduzierbarkeit dieser Daten und eventuell Festlegung von ADC-Referenzwerten sowie einer Standardisierung von geeigneten Sequenztypen und Parametern zur Datenerhebung, könnte sich die DW-MRT zur Beurteilung der Knochenmarkstruktur im klinischen Alltag etablieren. Damit würden sich Möglichkeiten eröffnen herkömmliche invasive Methoden zur quantitativen Beurteilung der Zellzusammensetzung des Knochenmarks, wie die Beckenkammpunktion, durch diese nicht invasive Methode zu ersetzen.

Um dies zu erreichen, muss zunächst die eindeutige Reproduzierbarkeit dieser Daten in weiteren Studien belegt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Long SS, Yablon CM, Eisenberg RL. Bone Marrow Signal Alterations in the Spine and Sacrum. *AJR* 2010; 195:W178–W200
2. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 1965; 42:288-292
3. Tanner J, Stejskal E. Restricted and self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin-echo method. *J. Chem. Phys.* 1968; 49:1768-1777
4. Biffar A, Sourbron S, Dietrich O, Schmidt G, Ingrisich M, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Diffusion and perfusion imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2010;76;323-328
5. Linß W, Fanghänel J. Kapitel 5.5 Knochenmark aus: *Histologie*. Walter de Gruyter Berlin New York, 1999; 113-114
6. Bucher O, Wartenberg H. Kapitel E.2. Bau des Knochengewebes aus: *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, 12. Auflage. Verlag Hans Huber Bern Göttingen Toronto Seattle. 1997; 136-140
7. Bucher O, Wartenberg H. Kapitel B.1. Knochenmark aus: *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, 12. Auflage. Verlag Hans Huber Bern Göttingen Toronto Seattle. 1997; 202-203
8. Welsch U. Kapitel Blut – Rotes Knochenmark aus: *Sobotta – Atlas Histologie*, 7. Auflage. Urban und Fischer München Jena. 2005; 118-119
9. Stevens A, Lowe J. Kapitel 7. Blutzellen – Knochenmark aus: *Histologie des Menschen*, 2. Auflage. Chapman and Hall GmbH Weinheim. 1997; 112-116
10. Hallbach. Kapitel 29.1.2 Blutbildung aus: *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg* 2. Auflage. Georg Thieme. 2006; 396-401
11. Welsch, Sobotta. Kapitel 4.5 Blutzellbildung aus: *Lehrbuch Histologie*, 2. Auflage. Elsevier Urban und Fischer. 2006; 224-233
12. Ausmüller, Aust, Doll, Engele, Kirsch, Mense, Reißig, Salvetter, Schmidt, Schmitz, Schulte, Spanel-Borowski, Wolff, Wurzinger, Zilch. Kapitel 2.2.2 Blutbildung aus: *Anatomie*. Georg Thieme. 2007; 144-146
13. Junqueira, Carneiro, Gratzl. Kapitel 12 Blutbildung aus *Histologie*, 6. Auflage. Springer. 2005; 207-220

14. Heiland S, Sartor K. Magnetic resonance tomography in stroke-its methodological bases and clinical use. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999;171:3-14
15. Reiser M, Semmler W. Kapitel 3.4.6.3. Diffusionsbildgebung beim Hirninfarkt aus: *Magnetresonanztomographie*. Springer, 2002: 259-261
16. van Bruggen N, Roberts T. Chapter 3: MRI Measurement of Cerebral Water Diffusion and its Application to Experimental Research in: *Biomedical Imaging in Experimental Neuroscience*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2002:56-85.
17. Cardoza J.D., Herfkens R.J. Kapitel 1: Bildaufbau und Bildanalyse aus: *MRT Basiskurs*. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999: 1-16
18. Mori S, Barker P. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. *The Anatomical Record ( New Anat. )* 257. 1999:102-109
19. Yoshino N, Yamada I, Ohbayashi N, et al. Salivary glands and lesions: evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 2001; 221:837-842
20. Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001; 220:621-630
21. Raffin LS, Bacheschi LA, Machado LR, Nobrega JP, Coelho C, Leite CC. Diffusionweighted MR imaging of cystic lesions of neurocysticercosis: a preliminary study. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59:839-842
22. Orrison W, Lewine J, Sanders J, Hartshorne M. *Functional Brain Imaging*. Mosby-Year Book, St Louis, USA 1995:255-258
23. Connelly A, Calamante F, Porter D, Gadian D. Diffusion- und Perfusions-Magnetresonanztomographie bei Schlaganfall im Kindesalter. *electromedica* 68-neuro 2000:2-8
24. Zimmerman RA, Gibby WA, Carmody RF. *Neuroimaging: Clinical and Physical Principles*. Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg 2000:209-212
25. Reiser M, Semmler W. Kapitel 8.4. Knochenmark aus: *Magnetresonanztomographie*. Springer, 2002: 828-835

26. Burgener FA, Meyers SP, Raymond KT, Zaunbauer W. Kapitel 11. Generalisierte Knochen- und Knochenmarkserkrankungen aus: Differenzialdiagnostik in der MRT. Thieme, 2002: 411-422
27. Burgener FA, Meyers SP, Raymond KT, Zaunbauer W. Kapitel 12. Lokalisierte Knochen- und Knochenmarkserkrankungen aus: Differenzialdiagnostik in der MRT. Thieme, 2002: 423-449
28. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiol* 1998;27:471–483
29. Ricci C., Cova M., Kang Y. S., Yang A., Rahmouni A., Scott W. W., Zerhouni E. A.. Normal age related pattern of Cellular and Fatty Bone Marrow Distribution in the Axial Skeleton: MR Imaging Study. *Radiology* 1990; 177:83-88
30. Herneth AM, Friedrich K, Weidekamm C, schibany N, Krestan C, Czerny C, Kainberger F. Diffusion weighted imaging of bone marrow pathologies. *Eur J Radiol* 2005;55:74–83
31. Raya JG, Dietrich O, Reiser FM, Baur-Melnyk A. Methods and Applicationa of Diffusion Imaging of Vertebral Bown Marrow. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:1207-1220
32. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carer JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988; 166:193–199
33. Eguchi Y, Yamashita M, Yamauchi K, Suzuki M, Orita S, Kamoda H, Arai G, Ishikawa T, Miyagi M, Ochiai N, Kishida S, Masuda Y, Ochi S, Kikawa T, Takaso M, Aoki Y, Inoue G, Toyone T, Takahashi K. Diffusion Magnetc Resonance Imaging to Differentiate Degenerative from Infectious Endplate Abnormalities in the Lumbar Spine. *Spine* 2011;36:198-202
34. Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, Haraguchi K, Ito S, Akashi T, Ohashi I. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:757–760
35. Griffith JF, Yeung DKW, Antonio GE, Wong SYS, Kwok TCY, Woo J, Leung PC. Vertebral Marrow Fat Content and Diffusion and Perfusion Indexes in Women with Varying Bone Density: MR Evaluation. *Radiologie*. 2006 Dec;241(3):831-838

36. Mulkern RV, et al. Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain. *NMR Biomed* 1999;12(1):51–62
37. Zhao J, Krug R, Xu D, Lu Y, Link TM. MRI of the spine: Image Quality and Normal-neoplastic Bone Marrow Contrast at 3T Versus 1.5T. *AJR* 2009;192:873-880
38. Verstraete KL, Huysse WCL. Health technology assessment of magnetic resonance imaging of the spine and bone marrow. *EJR* 2880; 65:201-210
39. Biffar A, Sourbron S, Dietrich O, Schmidt G, Ingrisich M, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging of patients with acute osteoporotic vertebral fractures. *Eur J Radiol* 2010;76:298-303
40. Zhang C, Rong R, Wang X. Age-related changes of bone marrow of normal adult man on Diffusion Weighted Imaging. *Chin Med Sci J* 2008;23(3):162-165
41. Li Q, Pan S, Yin Y, Li W, Chen Z, Liu Y, Wu Z, Guo Q. Normal cranial bone marrow MR imaging pattern with age-related ADC value distribution. *Eur J Radiol* 2010, doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.010
42. Ueda Y, Miyati T, Ohno N, Motono Y, Hara M, Shibamoto Y, Kasai H, Kawamitsu H, Matsubara K. Apparent Diffusion Coefficient and Fractional Anisotropy in the Vertebral Bone Marrow. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:632–635
43. Yeung DK, Wong SY, Griffith JF, Lau EM. Bone marrow diffusion in osteoporosis: evaluation with quantitative MR diffusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:222–22
44. Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK, Woo J, Leung PC 2005 Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 22:279–285

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Stammbaum der Blutzellen ausgehend von der pluripotenten Stammzelle CFU <sub>blast</sub>
Abbildung 2:	Stejskal-Tanner Spin Echo Sequenz
Abbildung 3:	Diffusionsgewichtete EPI Sequenz
Abbildung 4:	Altersbedingte Verteilung von Fettmark und blutbildendem Mark
Abbildung 5:	Wirbelkörperschnittbilder eines 1-jährigen Jungen
Abbildung 6:	Wirbelkörperschnittbilder einer 64-jährigen Frau
Abbildung 7:	Boxplot-Graphik der Ergebnisse
Tabelle 1:	Embryonale Blutbildung
Tabelle 2:	Erscheinung von Trabekelwerk, rotem und gelbem Knochenmark in verschiedenen DW-Sequenzen
Tabelle 3:	Sequenzparameter der DW-EPI Sequenz
Tabelle 4:	Unterteilung der Probanden in altersbezogene Gruppen
Tabelle 5:	ADC-Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall

## **8. Danksagung**

Allen voran danke ich meinen beiden Betreuern, Prof. Dr. med. Christian R. Habermann und Dr. med. Jochen Herrmann.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. med. Christian R. Habermann für die zuverlässige und herzliche Betreuung und Beratung in allen fachlichen und methodischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. med. G. Adam, Direktor der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, danke ich für die Ermöglichung der Promotion.

Last but not least danke ich meinem Freund Dr. med. Christian Tast, ohne den ich oft an den kleinen Details der Durchführung verzweifelt wäre.

## 8. Lebenslauf

### ■ Persönliche Daten

Name: Nina Krstin  
Geburtsdaten: geb. 15.09.1982 in Wangen im Allgäu  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Beruf: Assistenzärztin im 1. Jahr der Facharztausbildung  
Kinderheilkunde

### ■ Praktische Erfahrung

01.03.12 – Assistenzärztin der Kinderheilkunde im Diakoniekrankenhaus  
Rotenburg (Wümme) GmbH

28.03.11 – 17.07.11 3. PJ Tertial in der Schön Klinik Hamburg Eilbek auf dem Ge-  
biet der Chirurgie

06.12.10 – 27.03.11 2. PJ Tertial in der Schön Klinik Hamburg Eilbek auf dem Ge-  
biet der Inneren Medizin

16.08.10 – 05.12.10 1. PJ Tertial in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des  
Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf auf dem Gebiet der  
Pädiatrie, Neonatologie, Kinderkardiologie und  
Kinderneurologie

11.01.10 – 01.04.10 Wahl-Tertial im Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg auf dem  
Gebiet der Pädiatrie, Kinderurologie, Neonatologie und  
Intensivmedizin

02.11.09 – 03.12.09 Famulatur im Mercy Suburban Hospital in Norristown, PA,  
USA auf dem Gebiet der Allgemeinchirurgie, Kardiologie,  
Nephrologie, Gynäkologie / Geburtshilfe und Familienmedizin

03.08.09 – 02.09.09 Famulatur in der III. Medizinischen Klinik und Polyklinik  
Nephrologie / Rheumatologie Nierentransplantation des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf auf dem Gebiet der  
Nephrologie und Rheumatologie

20.01.09 – 21.01.09 Erfolgreiche Teilnahme am Kurs: Basic Life Support (BLS) und  
Advanced Cardiac Life Support (ACLS)

21.07.08 – 22.09.08 Famulatur in der Ärztegemeinschaft Münsterstraße in Greven  
auf dem Gebiet der Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren und  
Palliativmedizin

12.06.08 – 14.07.08 Famulatur im Diakonie Klinikum Hamburg Krankenhaus  
Bethanien auf dem Gebiet der Geriatrischen Medizin

## ■ Studium

WS 2007/08 – WS 2011/12	Universität Hamburg am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Fach: Humanmedizin (aktuell im PJ, 11. FS) 2. Ärztliche Prüfung im November 2011
SS 2006 – SS 2007	Ludwig-Maximilians-Universität München im Fach: Humanmedizin (2.-4. FS) 1. Ärztliche Prüfung im August 2007
WS 2005/06	Westfälische Wilhelms-Universität Münster im Fach: Zahnmedizin (5. FS)
SS 2004 – SS 2005	Medizinische Hochschule Hannover im Fach: Zahnmedizin (2.-4. FS)
WS 2003/04	Universität zu Köln im Fach: Mineralogie (1. FS)
WS 2002 – SS2003	Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg im Fach: Biologie (1.-2. FS)

## ■ Schulbildung

1993 – 2002	Valentin-Heider-Gymnasium Lindau / Bodensee (Bayern) Abschluss: Abitur am 28.06.2002
1989 – 1993	Grundschule Bad Schachen Lindau / Bodensee (Bayern)

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....