

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Zentrum für Radiologie und Endoskopie

Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

**Vergleich der quantitativen T2*-Relaxometrie des tibiotalaren
Gelenkknorpels von professionellen Fußballspielern und gesunden
Vergleichsprobanden mithilfe von 3T MRT**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Kai-Jonathan Maas
aus Hamburg, Deutschland

Hamburg 2018

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.07.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Marc Regier

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Frank Oliver Henes

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Überblick.....	1
1.2	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	2
1.3	Ossäre Anatomie und Statik des oberen Sprunggelenks.....	4
1.4	Struktur und Funktion des Gelenkknorpels	8
1.5	Die Magnetresonanztomographie	11
2	Material und Methoden	19
2.1	Probanden und Untersuchungsmaterial	19
2.2	Magnetresonanztomographie	20
2.3	Messprotokoll	21
2.4	Datenakquisition	22
2.5	Morphologische Bildanalyse	23
2.6	Quantitative Analyse.....	24
2.7	Statistische Auswertung.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Morphologische Analyse	29
3.2	Quantitative Analyse.....	29
3.3	Zonale Analyse	32
3.4	Segmentale Analyse.....	33
4	Diskussion	36
5	Zusammenfassung.....	43
6	Englische Zusammenfassung.....	45
7	Anhang	46
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	46
7.2	Literaturverzeichnis	48
7.3	Danksagung.....	55
7.4	Lebenslauf.....	56
7.5	Eidesstattliche Versicherung.....	57

1 Einleitung

1.1 Überblick

Distorsionen des oberen Sprunggelenks zählen zu den häufigsten Verletzungen im Sport und repräsentieren ca. 25% aller Sportverletzungen (JG and RK 1988).

Die Wahrscheinlichkeit nach einem initialen Trauma eine erneute Distorsion des oberen Sprunggelenks zu erleiden, beträgt ca. 40-70%. Diese kann von unterschiedlichen klinischen Symptomen begleitet werden. Hierzu gehören beispielsweise Schmerzen, vermindertes oder erhöhtes Bewegungsmaß, Schwellung etc. (Anandacoomarasamy 2005).

Bandverletzungen zählen zu den häufigsten Begleiterscheinungen eines Sprunggelenktraumas. In der Folge kommt es häufig zu einer erhöhten Bandlaxizität und damit einhergehender persistierender Instabilität des Sprunggelenks. Eine direkte Konsequenz eines instabilen Knöchels, kann die ungleiche Verteilung einer Krafteinwirkung auf den Gelenkknorpel jenes Gelenks darstellen (Harrington 1979; Golditz et al. 2015).

Als Konsequenz einer Knöchelinstabilität kann eine frühzeitige Knorpeldegeneration des betroffenen Gelenks sowie eine irreversible Schädigung des Knorpels eintreten. Hier konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass bis zu 35% aller ehemaligen professionellen Sportler einen hochgradigen Knorpelschaden aufweisen und damit ein ca. 12 mal höheres Risiko besitzen, eine Arthrose in dem jeweilig betroffenen Gelenk zu entwickeln (Drawer 2001; FLANIGAN et al. 2010).

Als mögliches Resultat dieser Veränderungen konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine reduzierte Lebensqualität sowie Leistungsvermögen bei ehemaligen professionellen Fußballspielern resultieren kann (Arliani et al. 2014).

1.2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Bedeutung traumatischer Knorpelschäden im Profisport wird offensichtlich, wenn man die Rekonvaleszenzzeit betrachtet, die nach solcher Verletzung zu durchlaufen ist. Nach einer operativ behandelten, traumatischen Knorpelverletzung, beträgt diese Zeitspanne zwischen 7 bis 18 Monaten (Mithoefer et al. 2015).

Aktuell stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) das ideale Verfahren zur Untersuchung des Gelenkknorpels dar, da es die Visualisierung des Knorpels sowie des subchondralen Knochens ermöglicht. Im Rahmen der MRT - Auswertung lässt sich zudem eine Aussage bezüglich der Knorpeldicke und des intrinsischen Knorpelsignals treffen. Anders als die Röntgenbildgebung oder auch die moderne Computertomographie (CT), basiert die MRT auf einem nichtionisierenden Verfahren. Die mit Röntgenstrahlen einhergehenden gesundheitlichen Risiken können somit vermieden werden, was vor allem für junge Sportler von Bedeutung ist (Coleman et al. 2017).

Trotz des Umstandes, dass 3 Tesla (T) MRTs mit hochauflösenden Sequenzen in der heutigen Zeit in vielen Untersuchungszentren leicht verfügbar sind, stellt die Identifikation von Frühschäden im Gelenkknorpel immer noch eine schwierige Herausforderung dar. So konnte gezeigt werden, dass eine verhältnismäßig niedrige Reliabilität und Sensitivität des Untersuchers existieren (Ba-Ssalamah et al. 2002; Cha et al. 2012). Gründe für diesen Umstand sind z.B. eine schmale Knorpelschicht von wenigen Millimetern sowie ein schmaler Gelenkspalt.

In den letzten Jahren traten zunehmend verschiedene quantitative MRT-Techniken in den Vordergrund, welche die Möglichkeit aufweisen, die Intaktheit des Knorpels vor der Manifestation von Knorpelschäden feststellen zu können. Hier sind v.a. die T2-gewichteten MRT-Sequenzen oder auch die T1rho-Messungen zu nennen (Matzat et al. 2013).

Besonders im Kniegelenk berichteten Forschergruppen über Frühstufen der Arthrose bei aktiven Athleten, welche zu einer verlängerten T2 Relaxationszeit führten, verglichen mit den MRT-Aufnahmen von Patienten ohne Arthrose oder geringen, fokalen Knieverletzungen (Eckstein et al. 2006; Baum et al. 2013; Su et al. 2013; Guermazi et al. 2015).

In Bezug auf die früh eintretenden Kompositionsveränderungen im Gelenkknorpel von professionellen Sportathleten, verfügt die Wissenschaft derzeit hier noch über einen geringen Wissensstand. Auch existieren bisher nur sehr wenige Studien, welche quantitative Analysen bezüglich der Intaktheit des Knorpels des tibiotalaren Gelenks durchgeführt haben (Golditz et al. 2014; 2015).

Dies führte zu der Zielsetzung, in der hier präsentierten wissenschaftlichen Arbeit, die T2*-Relaxationszeiten in dieser speziellen Kohorte von professionellen Fußballspielern zu analysieren und diese Ergebnisse anschließend mit den Werten von gesunden männlichen Individuen (mit übereinstimmendem Alter sowie BMI) zu vergleichen.

Zusammenfassend sollten mit der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- Bestehen morphologische Unterschiede zwischen den MRT-Untersuchungen von professionellen Athleten und gesunden Vergleichsprobanden am tibiotalaren Gelenkknorpel?
- Bestehen quantifizierbare Unterschiede in den T2*-Relaxationszeiten zwischen professionellen Athleten und gesunden Vergleichsprobanden?
- Existieren regionale Unterschiede der Messwerte innerhalb des tibialen und/oder des talaren Knorpels zwischen den beiden Gruppen?
- Wie lassen sich die Ergebnisse der Studie im Kontext der derzeitigen Literatur einordnen und bewerten?

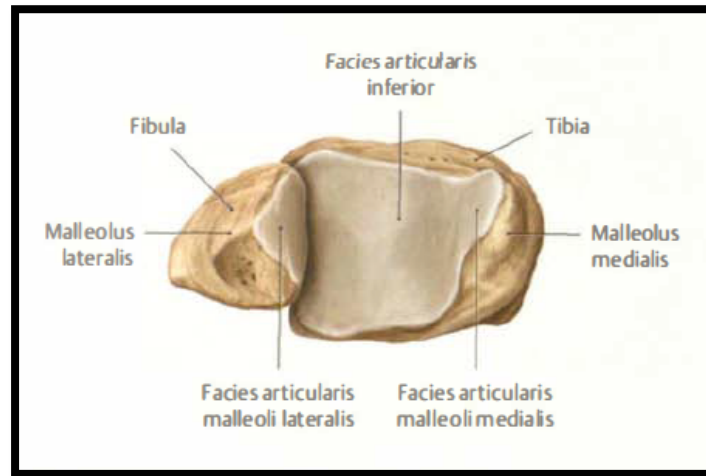
1.3 Ossäre Anatomie und Statik des oberen Sprunggelenks

Ossäre Anatomie

Das obere Sprunggelenk (OSG) muss bei Betrachtung der Gesamtkonstruktion des Fußes sowohl dynamischen als auch statischen Belastungen standhalten. Während des Bewegungszyklus wirken Kräfte, die ein Vielfaches des eigenen Körpergewichtes überschreiten können, auf das OSG ein. Eine spezielle Herausforderung der Sprunggelenke besteht zunächst, die auf sie wirkende, sich bewegende Masse des menschlichen Körpers auszubalancieren. Gleichzeitig muss es sich in seinem Bewegungsumfang an den jeweiligen Bodenuntergrund anpassen. Nach der Abrollbewegung eines Fußes während des Vorgangs der Gangbewegung, bei der jeweils ein Fuß in der Luft ist und damit keine auftretende Krafteinwirkung ausgleichen kann, balanciert das andere, stabilisierende Sprunggelenk die Masse des Körpers aus (Müller-Gerbl 2001; Valderrabano 2009).

Das OSG bildet zusammen mit dem unteren Sprunggelenk (USG) aufgrund der Verbundenheit über den Bandapparat und mehrerer (12), über die Gelenke verlaufenden Sehnen, eine integrierte funktionelle Einheit. Zusammen werden sie auch als sogenanntes Kardangelenke beschrieben (Müller-Gerbl 2001).

Der Gelenkkörper des OSG wird von den distalen Enden der Tibia und Fibula und der Trochlea tali gebildet. Als länglicher Röhrenknochen verbreitert sich die Tibia distal und bildet mit der Facies articularis inferior tibiae und der Facies articularis malleoli tibiae die zentralen und medialen Anteile der Malleolengabel (siehe Abb. 1). Die Facies articularis malleoli tibiae, mit einer Gesamtfläche von durchschnittlichen 172 mm^2 , verläuft in einem annähernd rechten Winkel (110°) von der unteren tibialen Gelenkfläche nach kaudal und befindet sich in der sagittalen Ebene (Dörenberg 1983).



(Abb. 1) Darstellung der Gelenkflächen einer Malleolengabel, Ansicht von unten.
Quelle: Schünke et al. (2014) Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, 458.

Die größte sagittale Ausdehnung der Facies articularis inferior weist eine Länge von ca. 28mm auf, die vordere Breite beträgt ca. 30mm und verschmälert sich nach dorsal. Im Durchschnitt beträgt die Größe der Facies articularis inferior 703 mm^2 und stellt somit die größte der miteinander kongruierenden Gelenkflächen im OSG dar (Dörenberg 1983).

Der umgangssprachlich als "Außenknöchel" bezeichnete Malleolus lateralis wird von dem distal auslaufenden Ende der Fibula geformt und bildet mit ihrer Facies articularis malleoli fibularis als laterale Stabilisierung den äußeren Anteil der Malleolengabel. (siehe Abb. 1) Die Facies articularis malleoli fibularis weist insgesamt eine in sich leicht konvexe Krümmung auf und besitzt, durch eine feine Linie getrennt, nach distal keinen direkten Kontakt mit der knöchernen Spitze der Fibula. Im Durchschnitt beträgt die Gesamtfläche der Facies articularis malleoli fibularis ca. 268 mm^2 (Dörenberg 1983).

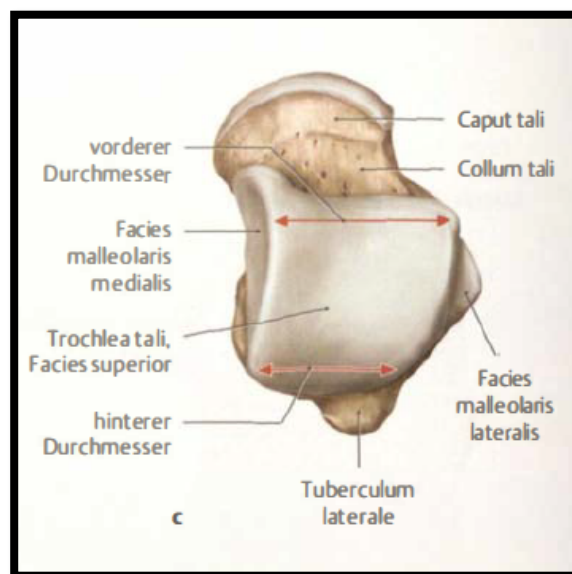
Die Fibula artikuliert mit der lateralen Seite der Tibia über die incisura fibularis. Die Stabilität im normalen Stand wird vor allem durch die Membrana interossea, welche die Fibula und Tibia verbindet, als auch durch die sich nach distal fortsetzenden Bänder Ligg. tibiofibularia anterior et posterior (vorderes und hinteres Syndesmosenband) gebildet (Valderrabano 2009).

Hierbei scheint vor allem die Syndesmose für die entscheidende Festigkeit der Malleolengabel von Bedeutung zu sein (Sora et al. 2004) (Lutz 1942).

Die Tibia überdeckt die trochlea tali in ihrer gesamten Breite und leitet das Körpergewicht somit ausschließlich auf die Trochlea weiter (2014).

Die obere Gelenkfläche des Talus wird durch die Facies articularis superior tali gebildet, welche den weitaus größten Flächenanteil der talaren Gelenkfläche ausmacht und mit der Facies articularis inferior tibiae artikuliert. Komplettiert wird sie lateral und medial durch die seitlich abgekippten Facies malleolares (siehe Abb. 2).

In sagittaler Länge misst die Facies superior tali etwa 34mm und die größte Breite mit 30mm findet sich im Mittelteil, in frontaler Ebene. Die Gesamtgröße beträgt ca. 1150mm² (AS et al. 1976; Dörenberg 1983; Bruns and Rosenbach 1990).



(Abb. 2) Darstellung der trochlea tali eines Sprungbeins, Ansicht von oben.

Quelle: Schünke et al. (2014) Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, 458.

Während der ventrale, vordere Durchmesser mit dem Mittelabschnitt vergleichbar ist, verjüngt sich der Talus im dorsalen Abschnitt auf ca. 21,5 mm (Schmidt 1981).

Bedingt durch eine keilartige Form der Trochlea tali mit verbreitertem ventralen Anteil ist die knöchernen Führung des OSG in Dorsalextensions- sowie Plantarflexionsstellung

unterschiedlich groß. Artikuliert der ventrale Anteil der Trochlea mit der Malleolengabel (z.B. in Hockstellung), ist diese erheblich größer als beispielsweise während der Plantarflexion (z. B. beim Zehenstand, hinterer Trochleabereich steht mit Malleolengabel in Kontakt) (Schünke et al. 2014).

Hier fehlt die knöcherne Führung des Talus, was erhebliche Auswirkung auf die Stabilität und darüber hinaus auch den Bewegungsumfang des OSG hat (Müller-Gerbl 2001).

Statik des oberen Sprunggelenks

Schon die Durchführung alltäglicher Aktivitäten, belastet das OSG in erheblichem Maße, wobei während der Gangbewegung zu Maximalwerten von bis zum Fünffachen des menschlichen Körpergewichtes kommen kann (Procter and Paul 1982; Calhoun et al. 2016).

Wie bereits im Vorfeld erwähnt, stehen aufgrund der unterschiedlichen geometrischen Formen der Gelenkkörper, immer nur bestimmte Teile der Gelenkflächen während der Kraftübertragung miteinander in Kontakt. Dies ist vorrangig auf die physiologisch vorhandene Inkongruenz der miteinander artikulierenden Gelenkflächen im OSG zurückzuführen, wobei die exakte Auflagefläche und Druckverteilung auch im Besonderen von der momentanen Gelenkstellung abhängig ist (Müller-Gerbl 2001).

Während der ablaufenden Bewegung von der Plantarflexion in die Dorsalextension, (entsprechend der Abrollbewegung des Fußes und dem Aufsetzen der Ferse während des normalen Gangvorgangs) wandert die Kontaktfläche der trochlea tali vom hinteren, schmalen Anteil, (dorsale Begrenzung bildet als Keil die Malleolengabel) über ihre Neutralnullstellung in den vorderen, breiteren Bereich nach ventral, wobei gleichzeitig der auftretende Druck im Gelenk abnimmt. Bei Inversion (Supinationsbewegung) kommt es zu einer Medialverschiebung der beteiligten Kontaktflächen, entsprechend zu einer Lateralisierung bei der Eversion (Pronation) (Bruns and Rosenbach 1990; Calhoun et al. 2016).

1.4 Struktur und Funktion des Gelenkknorpels

Knorpelgewebe ist ein komplexes und funktionales Stützgewebe. Der hyaline Gelenkknorpel im Synovialgelenk (Diarthrose) überzieht die knöchernen Gelenkflächen und sorgt für ein reibungsarmes Gleiten der Gelenkanteile. Es ist ein sehr druckresistentes Gewebe und ermöglicht somit eine Minimierung und gleichmäßige Verteilung des Druckes und der Belastung, welche in Ruhelage oder dynamischer Bewegung auf das Gelenk einwirkt (Reginster et al. 2012; 2014).

Ebenso ist die biochemische sowie zelluläre Zusammensetzung des gesunden Knorpels optimal darauf ausgelegt, Reibungen zu reduzieren und das auf das Gelenk wirkende Gewicht gleichmäßig zu verteilen.

Die Hauptbestandteile des Gelenkknorpels sind zum einen Wasser (65%-85%) und zum anderen die sog. Extrazellulärmatrix (EZM), welche aus Kollagen Typ II und Proteoglykanen (PGs) aufgebaut ist (Venn and Maroudas 1977; 2014).

Das Knorpelgewebe besitzt insgesamt einen hypozellularen Aufbau und besteht nur zu ca. 4% aus Chondrozyten (Matzat et al. 2013).

Dies stellt einen Kontrast zu fetalem und unausgewachsenem Knorpel dar, bei denen laut Untersuchungen ein deutlich höheres Zellvolumen während des Wachstums vorhanden ist (Stockwell 1978; Mitrovic et al. 1983).

Proteoglykane verleihen dem Knorpel durch ihre hohe Wasserbindungsfähigkeit eine enorme Druck- und Biegeelastizität (Eckstein et al. 2001; 2014).

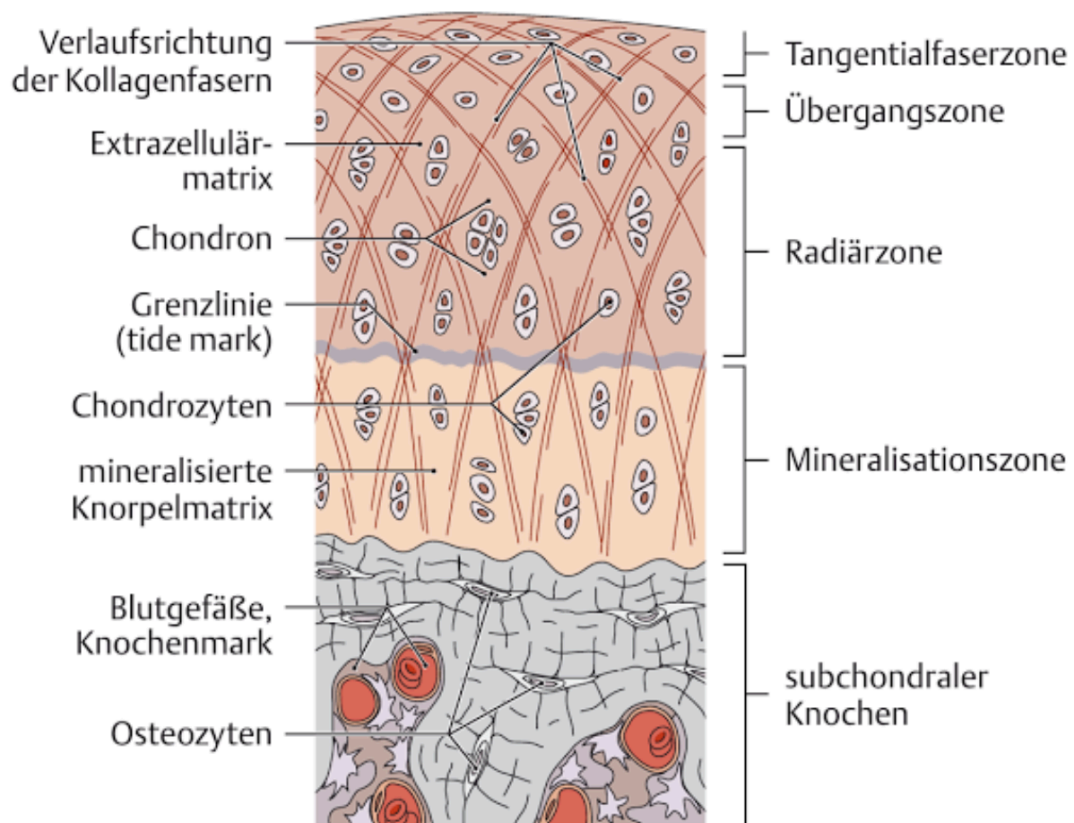
Diese Fähigkeit basiert auf elektrischen Wechselwirkungen. PGs sind in der EZM über kovalente Bindungen von Glykosaminoglykanen (GAGs) umgeben, welche aufgrund vieler Carboxyl- sowie Sulfatgruppen eine stark negative Ladung besitzen. Dies fixiert PGs zum einen in der EZM und zieht zum anderen Kationen wie z.B. Natrium an, welche wiederum Wasser mit sich ins Gewebe ziehen und damit letztendlich den Schwellungsdruck des Knorpels erzeugen. Der Knorpel wird durch einen hydrostatischen Druckaufbau in der flüssigen Phase vor übermäßiger Dehnung geschützt. Bei länger einwirkendem Druck wird die interstitielle Flüssigkeit gegen den

Reibungswiderstand langsam durch Poren der EZM gepresst, bis der hydrostatische Druck auf null absinkt, das System im Gleichgewicht ist und die gesamte Last von der Matrix getragen wird (Maroudas et al. 1980; Matzat et al. 2013; 2014).

Der laminare Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels spiegelt seine Funktionalität wider. Das grundlegende Strukturprinzip des reifen Gelenkknorpels besteht aus seiner charakteristischen Schichtung in vier Zonen (siehe Abb. 3).

Im Bereich der freien Gelenkoberfläche, welche mit der Synovialflüssigkeit in Kontakt steht, zeigen Zellen sowie die EZM eine andere Anordnung und Zusammensetzung als im restlichen Gewebe. Hier sind die Chondrozyten flach und parallel zur Oberfläche ausgerichtet (Poole et al. 2001).

Untersuchungen zeigten, dass nur die an der Gelenkoberfläche gelegenen Chondrozyten das sogenannte "superficial zone protein" oder auch "Lubricin" genanntes Protein synthetisieren. Auch Synovialzellen bilden dieses Molekül. Es wird angenommen, dass Lubricin eine bedeutende Rolle in der reibungsfreien Artikulation der beteiligten Gelenkkörper spielt (Warman 2000).



(Abb. 3) Schematische Zeichnung des Zonenbaus des menschlichen Gelenknorpels von tangentialer Zone (Kontakt zur Gelenkfläche) bis zum subchondralen Knochen: *Tangentialzone*; Beinhaltet Lubricin. *Übergangszonen*. *Radiärzone*; Höchste Rate an GAG's. *Mineralisationszone*; Übergang von verknöcherten zu nicht verknöcherten Chondrozyten.

Quelle: Gerhard Aumüller et. al. (2014) In: Duale Reihe Anatomie, Georg Thieme Verlag, 3. Auflage, Stuttgart, 74.

In der oberflächlichen, relativ schmalen Tangentialzone, folgt die zelluläre Anordnung weitestgehend dem Aufbau des Kollagenfasengerüsts. Im Rahmen des menschlichen Alterungsprozesses nimmt die Zelldichte in dieser Schicht kontinuierlich ab, während parallel dazu der Anteil der EZM antiproportional steigt. Der hohe Kollagengehalt der Tangentialzone erklärt zum Teil ihre gute Verformbarkeit. Zwar finden sich in allen Zonen des Gelenkknorpels Chondrozyten, jedoch können sich im Vergleich ultrastrukturelle und damit letztendlich auch funktionale Unterschiede ergeben. Während sie im Bereich der Tangential- oder Übergangzone eher fibroblastenähnlichen Charakter aufweisen, lassen sich in der radiären sowie der Mineralisationszone massive extrazelluläre Proteoglykanansammlungen beobachten (Poole et al. 2001; Erggelet and Steinwachs 2013; 2014).

Ultrastrukturelle Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass die Tangentialzone aufgrund ihrer verminderten Permeabilität einen überproportionalen Flüssigkeitsverlust des Knorpels verhindert und damit den hydrostatischen Druckaufbau unterstützt, was wiederum einen schonenden Effekt auf die Matrix bedingt. Dieser Mechanismus stellt somit einen elementaren Anteil an der grundlegenden Funktion des Knorpels dar (Setton et al. 1993; Herberhold et al. 1999).

Mit zunehmendem Alter lässt sich ein progressiver Rückgang des Zellgehalts beobachten (Poole et al. 2001).

1.5 Die Magnetresonanztomographie

Physikalische und technische Grundlagen

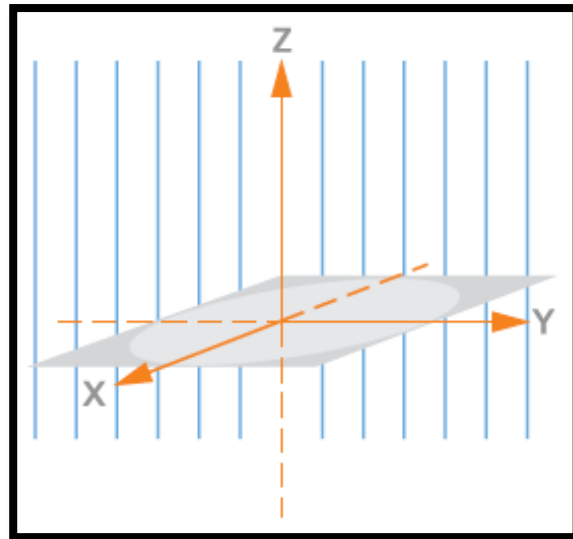
Die Grundlage der klinischen MRT beruht auf der Messung der Verteilung von Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper. Wasserstoff bildet als elementarer Bestandteil von Wasser und Fett das häufigste Element im menschlichen Körper und eignet sich somit perfekt zur Darstellung anatomischer Strukturen. Als Atom mit einer geraden Kernladungszahl (Wasserstoff = 1), verfügen Wasserstoffprotonen über einen als Kernspin bezeichneten Eigendrehimpuls. Dieser Spin der Kernladung erzeugt einen magnetischen Moment, womit der Kern auch als magnetischer Dipol aufgefasst werden kann. In einem externen Magnetfeld kann die Ausrichtung der Dipole somit zwei Zustände annehmen, welche einer parallelen bzw. antiparallelen Ausrichtung entsprechen (Hendrick et al. 1984).

Die einzelnen Kernspins präzedieren bei einer konstanten äußeren Magnetfeldstärke mit einer sogenannten charakteristischen Lamorfrequenz um die Richtung des Magnetfeldvektors des Hauptmagnetfeldes. Mithilfe einer, für jedes chemische Element bestimmten, Konstante (dem gyromagnetischem Verhältnis) lässt sich die jeweilige Lamorfrequenz proportional zur festgelegten Stärke des angelegten Magnetfeldes berechnen und wird durch folgende Formel wiedergeben:

$$\omega_0 = \gamma_0 * B_0$$

(Abb. 4) Formel der Lamorfrequenz/Präzessionsfrequenz der Spins in einem Magnetfeld. ω_0 = Die Lamorfrequenz in Megahertz. γ_0 = Das sogenannte gyromagnetische Verhältnis, eine Konstante, die für jedes Element einen typischen Wert besitzt. B_0 = Stärke des Magnetfeldes in Tesla (T).

Die Präzessionsbewegung mit der Lamorfrequenz entspricht hierbei einer elektromagnetischen Welle, deren Energie exakt der energetischen Differenz der beiden Spinzustände entspricht. Es kommt zur Bildung eines energetischen Gleichgewichts, bei dem der parallele Zustand aufgrund seines niedrigeren Energiezustandes überwiegt. Mithilfe von Vektoren lässt sich die magnetische Wirkung der Rotation oder auch Kreiselbewegung der Spins im dreidimensionalen Raum beschreiben. Historisch bedingt wird per Definition die Richtung des Magnetfeldes im Raum entlang der Z-Achse gewählt, wobei dies auch der Längsmagnetisierung der im Messvolumen befindlichen Kernspins entspricht. Die Quermagnetisierung wird durch die XY-Ebene wiedergegeben, welche jedoch bei einem nicht angeregten Zustand des Messvolumens innerhalb eines statischen Magnetfeldes nicht messbar ist, da die einzelnen Kernspins zueinander betrachtet „außer Phase“ um die eigene Achse kreiseln und sich deren Magnetfelder somit gegenseitig neutralisieren.



(Abb. 4) 3-Achsen Koordinatensystem mit Darstellung der Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse sowie der Quermagnetisierung in der XY-Ebene (graue Fläche). Blaue Linien = extern angelegtes Magnetfeld. Quelle: Siemens Medical Solutions Magnetresonanztomographie (2003) In: Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie, 42.

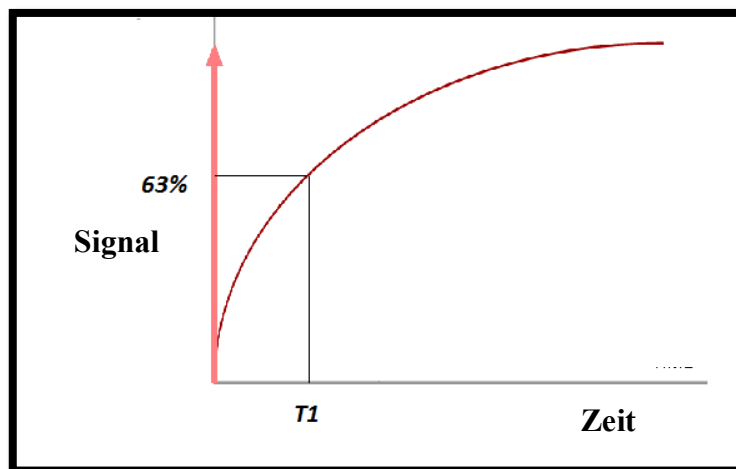
Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzpulses, welcher die Larmorfrequenz der anzuregenden Kernspins beinhalten muss, lässt sich das energetische Gleichgewicht des in einem statischen Magnetfeld befindlichen Messvolumens stören. Je stärker der Hochfrequenzpuls, desto mehr Protonen werden aus der Z-Achse gelenkt, wodurch sich die Magnetisierung ändert. Ein 90° -Impuls kippt die Längsmagnetisierung in die XY-Ebene, wodurch die Quermagnetisierung zunimmt. Zudem wird durch den Hochfrequenzpuls eine Phasenkohärenz zwischen den einzelnen Kernspins und folglich eine messbare Quermagnetisierung geschaffen. Die Quermagnetisierung ist die Summe aller Spinvektoren, die in gleicher Phase in der XY-Ebene kreiseln. Mithilfe einer eingebrachten Spule wird eine elektrische Spannung detektiert, deren Frequenz exakt mit der Larmorfrequenz übereinstimmt und allgemein als MRT-Signal bezeichnet wird.

Nach Beendigung der Anregung der Kernspins durch den Hochfrequenzpuls, kehren diese wieder in ihr energetisches Gleichgewicht zurück und die Längsmagnetisierung baut sich wieder auf. Diesen Vorgang bezeichnet man als Relaxation, wobei zwei wesentliche Vorgänge unterschieden und voneinander differenziert betrachtet werden müssen:

Die Spin-Gitter-Wechselwirkung und zum anderen die Spin-Spin-Wechselwirkung. Diese bewirken eine Abnahme der transversalen Magnetisierung und damit des MR-

Signals und gleichzeitig den Wiederaufbau des stabilen Ausgangszustands vor der Anregung. Diese beiden Vorgänge werden als T1- bzw. T2-Relaxation bezeichnet.

Die T1-Relaxationszeit bezeichnet den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung und damit die Rückkehr in den Ursprungszustand (s.o.). Dieser Vorgang wird durch eine Exponentialfunktion beschrieben. Hierbei entspricht die Zeitkonstante (T1) der Zeit, in der das Signal wieder 63% seiner Ausgangsstärke erlangt hat. Sie ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 sowie der inneren Bewegung der Moleküle und liegt bei 1,5 T im Bereich von einer halben bis mehreren Sekunden.

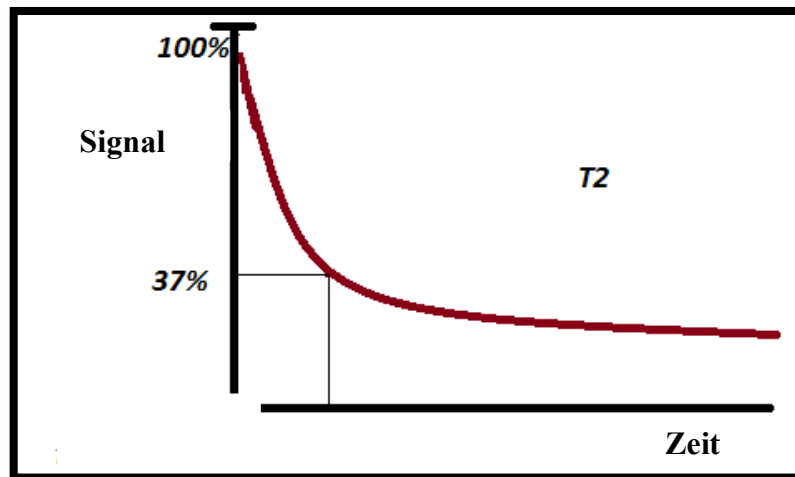


(Abb. 5) Darstellung der T1-Relaxation über die Zeit.
Quelle: <https://mrimaster.com/physics%20intro.html>

Die T2-Relaxationszeit hingegen beschreibt den Verlust der transversalen Quermagnetisierung und demnach das MR-Signal. Aufgrund der Dephasierung der Spins wird diese auch als Spin-Spin-Wechselwirkung bezeichnet. Die zuvor vom Hochfrequenzpuls geschaffene Phasenkohärenz zerfällt (s.o.). Die Querrelaxation folgt einer exponentiellen Abklingkurve, die durch die Zeitkonstante T2 charakterisiert wird. T2 entspricht der Zeit, nach der das Signal um 63% nachgelassen hat (Abb. 6). T1-

sowie T2-Relaxation verlaufen parallel, jedoch vollkommen unabhängig zueinander ab. Tatsächlich zerfällt die Quermagnetisierung schon während sich die Längsmagnetisierung wieder aufbaut. Die Quermagnetisierung nimmt demnach wesentlich rascher ab, als die Längsmagnetisierung anwächst.

T2 ist somit ein Maß für die Dephasierung der Kernspins. Durch das MRT-Gerät oder auch den menschlichen Körper selbst verursachte Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld tragen zusätzlich zum Verlust der Phasenkohärenz bei. Hierdurch entsteht eine nochmal verkürzte Zerfallszeit, die als T2*-Relaxationszeit bezeichnet wird. Das mit T2* abklingende MR-Signal wird auch als Free Induction Decay (FID) bezeichnet.



(Abb. 6) Darstellung der T2-Relaxation über die Zeit.
Quelle: <https://mrimaster.com/physics%20intro.html>

Der Bildkontrast in einem MRT-Bild ist auf die unterschiedlichen Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebearten zurückzuführen und ist in seiner Qualität von entscheidender Bedeutung für die diagnostische Aussagekraft eines medizinischen Bildes. Um den Bildkontrast zu optimieren wird aus einer Auswahl an verschiedenen Pulssequenzen in Kombination mit verschiedenen Messparametern gewählt. Protonendichte, als auch T1- und T2-Relaxationskonstanten sind spezifische Merkmale, anhand derer sich verschiedene Gewebe teilweise sehr stark voneinander unterscheiden lassen. Je nachdem, welcher Parameter in einer MR-Messesequenz betont wird, entstehen Bilder mit unterschiedlichen Gewebe-zu-Gewebe-Kontrast. Die Hervorhebung eines Kontrastes wird als Gewichtung bezeichnet. Sowohl die Echozeit

(TE; Zeitintervall zwischen Anregung und Messung des MR-Signals), als auch die Repititionszeit (TR; Zeit zwischen zwei Anregungspulsen) sind mit die wichtigsten Parameter zur Kontraststeuerung grundlegender MRT-Sequenzen.

Bilder, deren Kontrast vor allem von T1 bestimmt wird, (T1w) werden entscheidend durch die TR beeinflusst. Bilder, deren Kontrast hauptsächlich auf T2 beruht, (T2w) werden in erster Linie von der TE beeinflusst. Zugunsten einer starken T1-Gewichtung wird eine kurze TE sowie eine kurze TR (unter ca. 600ms) bevorzugt. Im Umkehrschluss beruht eine starke T2-Gewichtung auf einer langen TE sowie einer langen TR. Gewebe mit kurzer T1-Zeit relaxieren rasch und geben nach einer erneuten Anregung viel Signal ab, sie erscheinen demnach im Bild hell bzw. „signalreich“ (z.B. Fett). Bei einer T2w Aufnahme wiederum erscheinen Gewebe mit langer T2-Zeit signalreich (z.B. Wasser). Die folgende Tabelle (Tabelle 1) gibt einen grundlegenden Überblick über gewebespezifische T1- sowie T2-Zeiten.

Gewebe	T1 (ms)	T2(ms)
Fett	260	84
Skelettmuskel	863	47
Weißer Hirnschicht	783	92
Graue Hirnschicht	917	101
Liquor	3000	1400

(Tabelle 1): T1- sowie T2-Relaxationszeiten verschiedener biologischer Gewebetypen bei 1.5 Tesla nach Siemens Medical Solutions Magnetresonanztomographie (2003) In: Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie: 72-80.

Zur Erzeugung des diagnostischen MRT-Bildes ist zusätzlich eine sogenannte Ortskodierung notwendig, um eine örtliche Zuordnung zwischen empfangenen MR-Signal und der zu gemessenen Probe zu ermöglichen.

Zur Lokalisierung der jeweiligen ortsbezogenen Daten werden sowohl eine Schicht-, Phasen-, als auch eine Frequenzkodierung, unter der Zuhilfenahme von geschalteten Gradienten, vorgenommen. Durch Abstimmung von Larmofrequenz und Hochfrequenzpuls lassen sich auf diese Weise bestimmte Bereiche innerhalb des Messvolumens gezielt anregen. Mithilfe dieser Vorgänge wird schlussendlich kein direktes Bild „gemessen“, sondern eine Schicht, als sogenannte zweidimensionale Messmatrix mit Rohdaten gefüllt. Entlang der X-Achse wird sie durch die Frequenzkodierung in Spalten und durch die Phasenkodierung entlang der Y-Achse in Zeilen unterteilt. Eine Standardbildauflösung von 256 x 256 hat entsprechend zur Folge, dass 256 Aufnahmen mit unterschiedlicher Phasen- und Frequenzkodierung nötig sind,

um 256 einzelne MR-Signale zu generieren. Durch die Anwendung einer mathematischen Operation, der sogenannten Fouriertransformation, lässt sich schließlich die räumliche Signalverteilung des Messvolumens in ein verwertbares Bild umrechnen (Hendrick et al. 1984; Thurn et al. 1998; Weishaupt et al. 2000; Hendrix and Krempe 2003).

Zwischen den wiederholten Messungen verstreicht jedes Mal eine bestimmte Zeitspanne, die Repititionszeit (s.o.), die maßgeblich von der Anzahl der gewählten Phasenkodierungen abhängt. So enthalten 256 fein abgestufte Phasenkodierungen mehr Informationen und ergeben folglich eine schärfere Bildqualität, als beispielsweise ein Bild mit 128 Phasenkodierungen. Eine kürzere Repititionszeit hat somit eine Abnahme der Bildqualität zur Folge, spart zugleich aber auch Untersuchungszeit ein und stellt somit in jede Richtung einen limitierenden Faktor in der MRT-Untersuchung dar. Zur Veranschaulichung sind die Parameter, welche die Messzeit maßgeblich beeinflussen, in folgender Formel zusammengefasst:

$$\text{Messzeit} = N_p (\text{Phasenkodierungen}) * TR$$

Untersuchungssequenzen:

Anhand der Generierung des MR-Signals, lassen sich verschiedene Techniken unterscheiden (z.B. Spin-Echo-, Gradienten-Echo-Technik). Im Folgenden wird die Gradienten-Echo-Technik als Basis der T2*-Relaxometrie kurz vorgestellt:

Gradienten-Echo-Technik:

Bei der Gradienten-Echo (GRE)-Technik erfolgt die Erzeugung des MR-Signals nicht mithilfe eines Refokussierungspulses wie bei der klassischen Spin-Echo-Technik, sondern durch die Verwendung von Gradientenechos, die eine Änderung des Kippwinkels α des HF-Pulses bewirken. Diese Technik erlaubt einen deutlich schnelleren Wiederaufbau der Längsmagnetisierung und eine damit einhergehende Verkürzung der Messzeit.

T2*-gewichtete Magnetresonanztomographie:

Die T2*-gewichtete Relaxation basiert auf einer Detektion der, aus einer Kombination aus Spin-Spin-Relaxation und einer Inhomogenität des umgebenen Magnetfeldes resultierenden, Quermagnetisierung. Die T2*-Relaxation ist nur unter Zuhilfenahme

von Gradienten-Echo-Sequenzen (GRE) sichtbar zu machen. Die durch die Inhomogenität des angelegten Magnetfeldes verursachte Quermagnetisierung wird bei der Spin-Echo-Technik durch den angelegten 180°-Refokussierungspuls eliminiert. Somit stellt die T2*-Relaxation in einer GRE-Sequenz eine Kombination aus "wahrer" T2-Relaxation und einer von Magnetfeldinhomogenitäten verursachten Relaxation dar. Bei genauerer Betrachtung wird deutlich, dass die T2*-Relaxation ein wesentlicher Faktor für eine Vielzahl von MRT-Untersuchungstechniken ist, welche auf dem Bildkontrast durch Gradienten-Echo-Sequenzen beruht. Hierzu zählen beispielsweise die Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI), sowie die MR-Perfusionsbildgebung und die funktionelle MRT-Untersuchung, welche vor allem in der Neuroradiologie verwendet werden (Chavhan et al. 2009).

GRE- Sequenzen mit T2*-gewichtetem Kontrast finden vor allem Anwendung bei der Suche nach Hämorrhagien, Kalzifikationen und Eisenablagerungen in verschiedenen Gewebetypen als auch in verschiedenen Tumorgeweben (Myokard, Gelenkknorpel, Prostatakarzinom)(Ghugre et al. 2006; Tosaka et al. 2007; Thamburaj et al. 2008; Wu et al. 2017).

Weiterhin finden T2*-gewichtete Sequenzen vermehrt Anwendung im Bereich der Analyse des Gelenkknorpels. Knochen erscheinen hierbei dunkel, aufgrund von auftretenden Suszeptibilitätseffekten, während die Synovia wegen ihrer langen T2-Relaxationszeit hell abgebildet wird. Dies macht diese Sequenz besonders nützlich für die Analyse des Gelenkknorpels, welcher als eine Struktur intermediärer Signalintensität zwischen jener des Knochens und der Synovia abgegrenzt werden kann (Chavhan et al. 2009). Der medizinische Nutzen dieser T2*-Untersuchungssequenz wurde bereits erfolgreich in mehreren Gelenken (u.a. Knie, Hüfte, Facettengelenke der Wirbelsäule) des menschlichen Körpers untersucht (Zhang et al. 2013; Behzadi et al. 2017; Hu et al. 2017).

2 Material und Methoden

2.1 Probanden und Untersuchungsmaterial

Vor Beginn der ersten Messung lag das positive Votum der Ethikkommission vor. Zusätzlich wurde das Ziel sowie die Absicht der Studie allen Teilnehmern vor Beginn der Untersuchungen detailliert erläutert und eine schriftliche Aufklärungs- sowie Einverständniserklärung eingeholt.

Zur Durchführung der Studie wurden zunächst 22 professionelle männliche Fußballspieler einer Mannschaft der ersten Deutschen Fußball-Bundesliga ausgewählt (Durchschnittsalter 24.3 ± 3.8 Jahre; BMI 22.8 ± 1.2). Es erfolgten MRT-Aufnahmen aller Spieler als Teil des medizinischen Tauglichkeitstests während der Saisonvorbereitung. Hierbei wurde ein besonderer Fokus daraufgelegt, die Spieler morgens und nach einer körperlichen Ruhephase von zumindest 24 Stunden zu untersuchen. Bei jedem Teilnehmer wurde der exakte Untersuchungszeitpunkt individuell bestimmt, um jegliche Effekte hoher Knorpelbelastung wie Trainingseinheiten oder Saisonvorbereitungsspiele auszuschließen.

Als Vergleichskohorte wurde eine Gruppe von 20 gesunden, männlichen Teilnehmern mit vergleichbarem Alter und BMI (Durchschnittsalter 25.6 ± 2.4 Jahre; BMI 23.4 ± 2.0) ausgewählt. Die Teilnehmer der Vergleichskohorte wurden aus Medizinstudenten des Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf rekrutiert, welche freiwillig an dieser Studie teilnahmen.

Der jeweilige BMI, als Maßzahl zur Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße, wurde mit folgender international standardisierten Formel errechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

Ein- und Ausschlusskriterien:

Als Ausschlusskriterium durfte keiner der freiwilligen Vergleichsprobanden regelmäßig an intensiven Sportevents (z.B. lange Distanzläufe oder (semi)-professionelle Trainingsgemeinschaften/Sportclubs) teilnehmen. Als Einschlusskriterium wiederum, war eine sportliche Betätigung auf amateurhaftem Niveau für maximal 120 Minuten pro Woche vorgeschrieben.

Weibliche Teilnehmer wurden in dieser Studie nicht aufgenommen, um etwaige geschlechterspezifische Effekte (z.B.: hormonelle Ursachen) auf die Messergebnisse auszuschließen (Lim et al. 2015).

Weitere Ausschlusskriterien waren: Akute Verletzung oder in der Vorgeschichte bekannte schwerwiegende Verletzung am Knöchel (z.B. Fraktur, Operation), systemische inflammatorische Erkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis) oder ein belastendes Sportereignis in der Woche vor der MRT-Untersuchung. Zusätzlich mussten alle Studienteilnehmer eine freie physiologische Beweglichkeit im Sprunggelenk aufweisen und keinerlei Schmerzen im Bereich des Fußknöchels zum Zeitpunkt der Untersuchung äußern. Alle Scans wurden im Zeitraum zwischen Januar 2015 und Januar 2016 vorgenommen.

2.2 Magnetresonanztomographie

MRT-Gerät

Die MRT-Messungen wurden an einem 3-Tesla MR-System (Ingenia, Philips, Best, die Niederlande) in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die zu untersuchenden Sprunggelenke der Probanden wurden in einer 8-Kanal OSG-Spule examiniert. (Philips, Best, die Niederlande).

2.3 Messprotokoll

Die Localizer-Sequenz wurde zur groben anatomischen Erfassung des OSG sowie zur anschließenden Planung der T2*-, T1- und Protonengewichteten Sequenz verwendet.

Zum Zwecke der morphologischen Bildinterpretation wurde eine 3D fett-gesättigte (FS) Protonengewichtete (Pdw) Fast Spin Echo (FSE) Sequenz in sagittaler Orientierung verwendet. Eine T1 gewichtete Fast-Spin-Echo Sequenz wurde zur radiologischen Beurteilung der ossären Strukturen des Knöchels in coronarer Schichtführung angewandt.

Die Quantitative Analyse bestand aus einer 3D – T2* gewichteten Gradienten-Echo (GRE) Sequenz in sagittaler Ausrichtung.

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	FOV (mm)	Matrix	FA (°)	ST (mm)	NSA	TA (min)
Localizer	1058.6	27	260x260	400x400	90	3.3	5	0:07
3D FS Pdw FSE	1300	3.7	185x185	320x320	90	0.6	330	8:24
T1w FSE	818	10.8	180x180	672x672	90	2.2	60	1:50
3D T2*w GRE	150	4.6 – 53.6	160x160	320x320	25	2	880	6:58

(Tabelle 2) TR: Repititionszeit; TE: Echozeit; FOV: Blickfeld; FA: Flipwinkel; ST: Schichtdicke; NSA: Schichtanzahl; TA: Aufnahmezeit.

2.4 Datenakquisition

Vor dem Zeitpunkt der Bildakquisition wurde von allen Studienteilnehmern eine konstante Ruhephase von 30 Minuten eingehalten, um eventuelle Einflüsse täglicher physischer Aktivität oder Belastung auf die quantitativen Messungen ausschließen zu können.

Alle MR-Aufnahmen wurden mithilfe eines 3T MR-Gerätes (s.o.) getätigt. Das Signal wurde von einer Fuß- und Knöchelspule erfasst, mit einer maximalen Dorsalflexion des Fußes von 10°. Der zu untersuchende Knöchel wurde fest fixiert und mithilfe eines Schaumstoffkeils und eines Sandsacks in Position gehalten, um mögliche Bewegungen während des Scans zu unterbinden.

Für die morphologische Bildinterpretation wurde eine 3D-fett-gesättigte Protonengewichtete Fast Spin Echo (FSE) Sequenz in sagittaler Schichtführung angewandt. Anschließend wurden multiplanare Reformationen konstruiert. Für die 3D Protonengewichtete Sequenz wurden folgende Parameter gewählt: TR 1300 ms, TE 3.7 ms, Flipwinkel 90°, Schichtdicke 0.6 mm, Matrix 320 x 320, Field of view (FOV) 185 x 185. Die Scanzeit für jeden Patienten betrug 8 Minuten und 24 Sekunden.

Im Anschluss erfolgte eine T1-gewichtete FSE Sequenz in koronarer Schichtführung um die ossären Strukturen des Knöchels darzustellen (TR 818 ms, TE 10.8 ms, Flipwinkel 90°, Schichtdicke 2.2 mm, Matrix 672 x 672, FOV: 180 x 180 mm, Scanzeit 1 Minute und 50 Sekunden).

Die quantitative Analyse bestand aus einer Multi Echo 3D T2*-gewichteten Gradienten Echo (GRE) Sequenz in sagittaler Schichtführung und folgenden Parametern: TR 150 ms, 22 Echos (TE) zwischen 4.6 bis 53.6 ms, Flipwinkel 35°, Schichtdicke 2 mm, Matrix 320 x 320, FOV 160 x 160 und einer Scanzeit von 6 Minuten und 58 Sekunden. Die gesamte Scanzeit eines jeden Patienten betrug in der Summe 17 Minuten und 13 Sekunden. Es wurde kein Kontrastmittel während der Untersuchung verabreicht.

2.5 Morphologische Bildanalyse

Morphologische Bildinterpretation

Alle Datensätze wurden vom studienbetreuenden Doktoranden, mit vorangegangener Schulung im muskuloskelettalen Schwerpunktbereich in MRT-Bildgebung, aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf, analysiert und ausgewertet. Alle zur Verfügung gestellten Daten wurden für den finalen Auswertungsprozess pseudonymisiert. Zur Kontrolle der Validität der erhobenen Daten, wurden jeweils 5 Probanden aus beiden Kohorten zufällig ausgewählt und re-evaluiert. Anschließend wurden die Messungen mit den vorangegangenen Daten verglichen.

Weiterhin geschah eine separierte Untersuchung hinsichtlich der Analyse von morphologischen Anomalien des Knochens, Knorpels und des umgebenden Weichteilgewebes. Folgende morphologische Anomalien wurden hierbei unterschieden: a) Knochenmarksödem, b) Osteochondrale Läsionen, c) os trigonum, d) chondrale Läsionen größer als Grad II nach der modifizierten Noyes Klassifikation (Noyes and Stabler 1989), e) anteriores und posteriores Impingement Syndrom, f) Ruptur der vorderen sowie hinteren Syndesmose, g) Tendosynovitis der Sehne des Musculus Flexor hallucis longus.

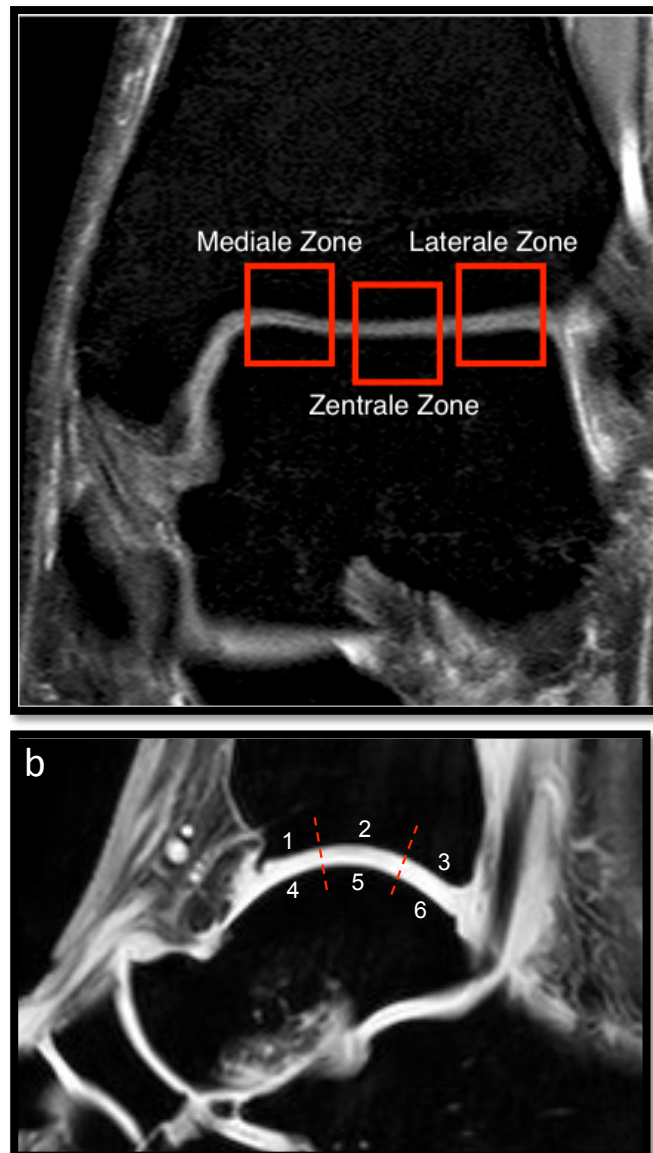
Für die morphologische Analyse wurde eine Standard Post-Processing Arbeitsstation für alle Probanden der Studie genutzt (Extended Brilliance Workspace, Version 2.0, Philips Healthcare, Best, Niederlande).

Im Falle von divergenten Ergebnissen wurden die betroffenen Aufnahmen im Konsens mit zwei Radiologen (spezielle Fachkenntnis in der Knorpelbildgebung, jeweils 5 und 12 Jahre Erfahrung) re-evaluiert, bis eine gemeinsame Einigung erzielt wurde.

2.6 Quantitative Analyse

Mindestens neun Schichten der generierten T2*-Sequenz beinhalteten die gesamte Knorpelschicht des tibiotalaren Gelenks in jedem Studienteilnehmer. Die Schichten wurden gleichmäßig in eine mediale (MZ), centrale (CZ) und laterale (LZ) Zone (Zonale-Analyse, siehe Abb. 7a) unterteilt. In jeder Zone wurde die jeweils zentrale Schicht zur quantitativen Analyse der Knorpel-Relaxationszeit genutzt.

Zusätzlich wurde in jeder Zone der tibiale sowie talare Knorpel in 3 Regionen segmentiert, die alle einer sagittalen Schichtführung entsprachen. Hierbei wurden jeweils eine anteriore (AR), zentrale (CR) sowie eine posteriore (PR) Region (Regionen-Analyse, siehe Abb. 7b) definiert.



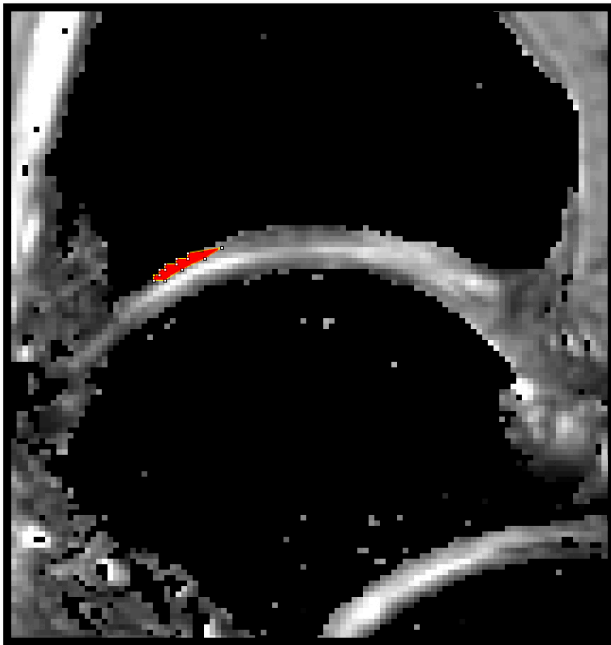
(Abb. 7a und b) Abbildung 7a zeigt eine MRT-Aufnahme eines menschlichen Knöchels, in coronaler Ebene. Zur regionalen Analyse wurde das tibiotalare Gelenk in drei Zonen (mediale, zentrale und laterale Zone) unterteilt. In Abb. 7b wird die Zonen-Analyse dargestellt, wobei im tibialen als auch im talaren Knorpel drei Segmente (anterior, zentral und posterior) in sagittaler Schichtführung festgelegt wurden.

Insgesamt wurden somit bei jedem Teilnehmer 18 Knorpelsegmente analysiert. In jedem Knorpelsegment erfolgte die manuelle Erstellung einer *region-of-interest* (ROI), hierbei wurde jeweils die vollständige Knorpelschicht des tibialen und talaren Knorpels miteingeschlossen. Eine weitergehende Unterteilung des Knorpels in eine superficiale und eine tiefe Schicht wurde nicht vorgenommen, mit der Intention, reproduzierbare ROIs zu generieren, welche robuste Ergebnisse gewährleisten sollten. Insbesondere wurde der Fokus daraufgelegt, eine exakte Inkludierung der gesamten Knorpelschicht zu erreichen und gleichzeitig intraartikulären Gelenkerguss und subchondrales Knochengewebe auszuschließen. Für jede platzierte ROI wurde die durchschnittliche T2*-Relaxationszeit (ms) und ein Konfidenzintervall (CI, 95% Basis) definiert. Die ROI-Datensätze wurden mithilfe einer ImageJ basierten, inhäusig entwickelten Software (qMapIt) analysiert. Um Messfehler zwischen verschiedenen Auswertern zu verhindern, wurden sämtliche ROI-Platzierungen innerhalb der Studie von einer Einzelperson vorgenommen.

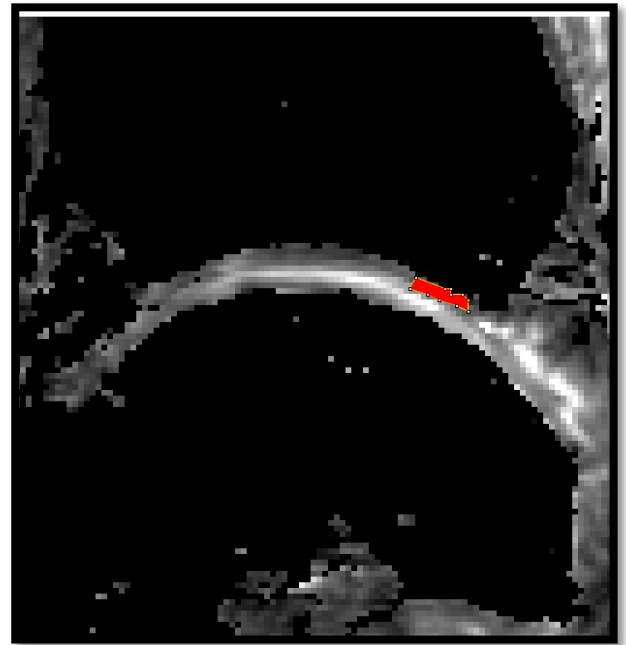
Zur Sicherstellung und höheren Validität der Studienergebnisse, wurden die ROI-Platzierungen bei 5 zufällig ausgewählten Profiathleten sowie den gesunden Vergleichsprobanden an zwei separaten Zeitpunkten innerhalb eines sechswöchigen Intervalls wiederholt. Der Untersucher wurde bezüglich jeglicher Patienteninformationen zu beiden Zeitpunkten verblindet. Für alle 18 Knorpelregionen wurde ein separater *Interclass Korrelationskoeffizient* (ICC) berechnet, um die Ergebnisse zwischen beiden Erhebungszeitpunkten zu vergleichen.

Sowohl die Planung zur Unterteilung der tibiotalaren Gelenkoberfläche in insgesamt 18 Regionen pro Proband, als auch die jeweils manuell für jede Knorpelregion platzierte ROI und die Reevaluierung von 5 zufällig ausgewählten Probanden wurden ebenfalls vom Doktoranden dieser Studie vorgenommen.

a)



b)



(Abb. 8a und b) Darstellung der platzierten ROI's in T2*-gewichteten Aufnahmen mithilfe des radiologischen Analyse- und Auswertungsprogram ImageJ. Abbildung 8 zeigt die exemplarischen Regionen 1(a) sowie 9(b) des tibiotalaren Knorpels (rot).

2.7 Statistische Auswertung

Zur Durchführung der morphologischen Analyse und der Herausarbeitung von Unterschieden zwischen den Relaxationszeiten von Profisportlern und Vergleichsprobanden, führten wir einen “Exakten Test nach Fisher“ durch.

Aufgrund der Verletzung der Unabhängigkeitsannahme der einzelnen Messungen wurden die Differenzen und Konfidenzintervalle der Differenzen mit einem Random-Effects - Model berechnet. Hierbei wurden als die beiden fixierten Effekte professionelle Fußballspieler versus gesunde Vergleichsprobanden ebenso wie die untersuchten Areale definiert. Als Random – Effect wird der Personencluster der verschiedenen Individuen beschrieben.

Insgesamt wurden die Daten von 10 Individuen unabhängig voneinander zu einem zweiten Zeitpunkt erneut gemessen. Um die Ergebnisse zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten der 10 Individuen vergleichen zu können, wurde für alle 18 Knorpelregionen ein separater Interclass – Korrelations – Koeffizient (ICC) berechnet.

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit dem Software Packet R, Version 3.2.2 durchgeführt. Der Standardlevel für Signifikanz, zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte, wurde mit 0.05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Morphologische Analyse

Bei der Auswertung der PD- sowie der T1-gewichteten Datensätze wurden insgesamt zwölf Knochenmarkläsionen in der Subgruppe der professionellen Fußballspieler diagnostiziert, wohingegen bei der gesunden männlichen Vergleichsgruppe lediglich eine Knochenmarkläsion gefunden wurde ($p < 0.001$).

Eine Tendosynovitis wurde bei sieben Fußballspielern und einem Vergleichsprobanden festgestellt ($p < 0.001$).

Weitere radiologische Befunde bei den professionellen Athleten waren einzig und allein folgende: 2 Knorpelläsionen (Grad 4 nach Noyes Klassifikation), 7 ossa trigonum und 3 verheilte und vernarbte vordere Syndesmosenrupturen ($p < 0.001$). Es konnten keine vorderen oder hinteren Impingement-Syndrome detektiert werden, unabhängig von der jeweiligen Subgruppierung.

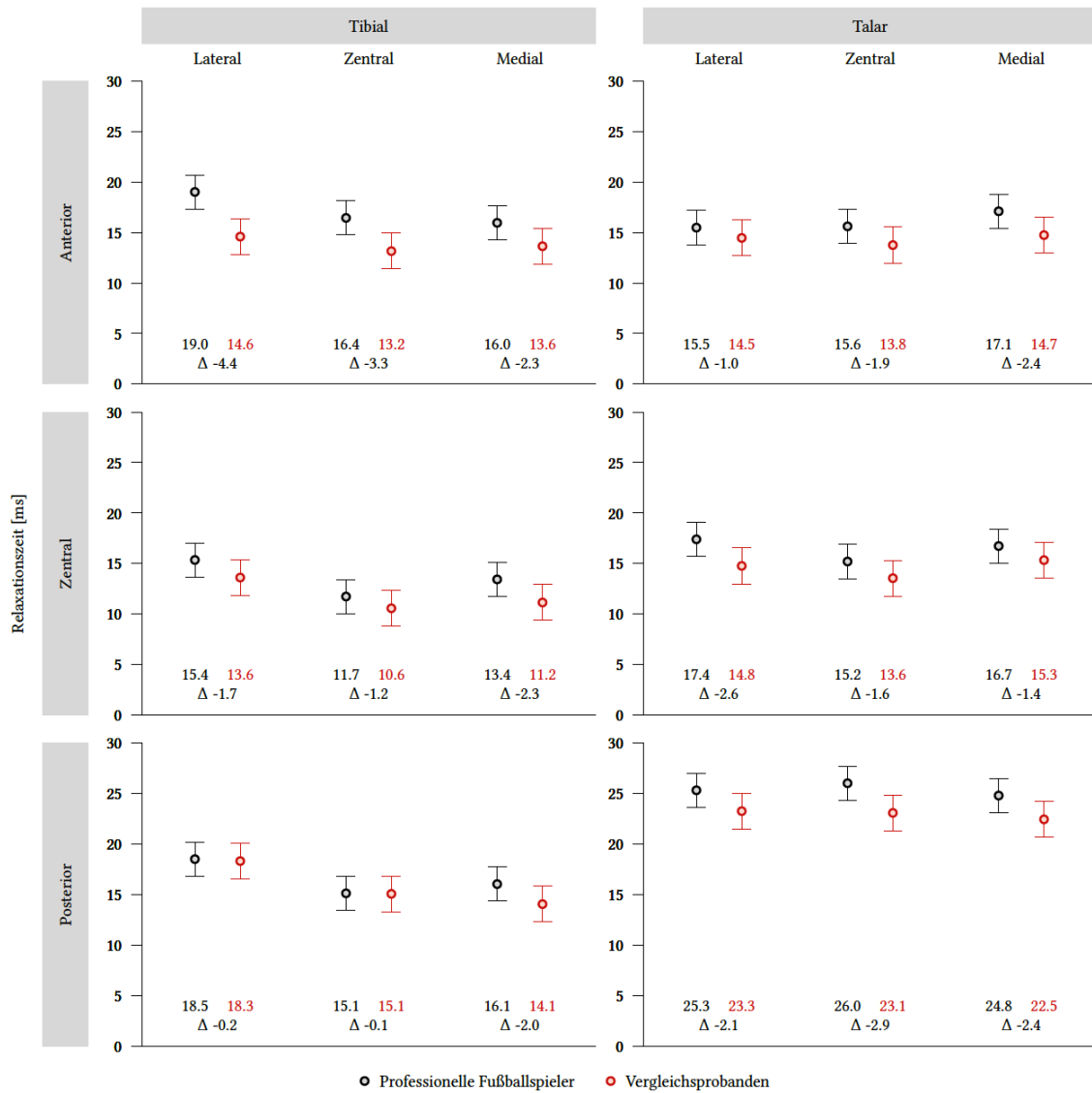
3.2 Quantitative Analyse

Die Auswertung der Untersuchungen der professionellen Fußballspieler ergab eine mittlere Relaxationszeit von 17.5 ms (CI: 16.8 – 18.2 ms), gemittelt auf alle Zonen und Segmente des tibiotalaren Knorpels. Für den tibialen Knorpel betrug die mittlere Relaxationszeit 15.7 ms (CI: 15.0 – 16.5 ms), wohingegen die Relaxationszeiten des talaren Knorpels im Mittel 19.3 ms aufzeigten (CI: 18.5 – 20.0 ms).

Hinsichtlich der gesunden Vergleichsprobanden wurde eine mittlere Relaxationszeit von 15.5 ms im tibiotalaren Knorpel festgestellt (CI: 14.8 – 16.2 ms). Die mittlere Relaxationszeit des tibialen Knorpels wurde mit 13.8 ms (13.0 – 14.6 ms) und die des talaren Knorpels mit 17.3 ms (CI: 16.5 – 18.1 ms) gemessen.

Die gemittelte Abweichung bezüglich des tibialen Knorpels zwischen professionellen Athleten und gesunden Vergleichsprobanden betrug 1.94 ms (CI: 1.03 – 2.84 ms; $p < 0.001$). Bei Betrachtung der Unterscheidung im talaren Knorpel, zeigte die mittlere Relaxationszeit bei professionellen Fußballspielern eine um 2.03 ms längere

Relaxationszeit im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe (CI: 0.62 – 3.44; $p=0.005$; siehe Tabelle 1)



(Abb. 9) Ein Überblick über die T2*-Relaxationszeiten (ms) für professionelle Fußballspieler und gesunde Vergleichsprobanden bezüglich des tibiotalaren Gelenks in 18 prädefinierten Knorpelsegmenten und Zonen (lateral, zentral, medial) sowie einer regionalen Zusammenfassung (anterior, zentral, posterior).

3.3 Zonale Analyse

Die Zonenanalyse bei professionellen Fußballspielern erbrachte eine Relaxationszeit von 18.5 ms (LZ; CI: 17.6 – 19.4 ms), 16.8 ms (CZ; CI: 15.9 – 17.6 ms) and 17.3 ms (MZ; CI: 16.4 – 18.1 ms).

Die Abweichungen zwischen der lateralen und zentralen Zone bei den Athleten war signifikant (\square 1.82 ms, $p=0.001$), wohingegen die Unterschiede zwischen der lateralen und medialen (\square 1.17 ms, $p=0.083$) und der zentralen versus medialen Zone (\square 0.65 ms, $p=0.35$) sich als nicht statistisch signifikant erwiesen.

Im Vergleich wurden in der gesunden Vergleichsgruppe mittlere Relaxationszeiten von 16.5 ms (LZ; CI: 15.6 – 17.4 ms), 14.8 ms (CZ, CI: 13.9 – 15.7 ms) und 15.2 ms (MZ; CI: 14.4 – 16.2 ms) gemessen.

Signifikante Unterschiede wurden im Vergleich zwischen der lateralen versus zentralen Zone (\square 1.64 ms, $p=0.012$) sowie in der lateralen versus medialen Zone (\square 1.27 ms, $p=0.05$) hinsichtlich des Vergleichs professionelle Fußballspieler versus Vergleichsgruppe festgestellt. Trotz allem zeigte der Vergleich zwischen der zentralen und der medialen Zone statistisch insignifikante Unterschiede (\square 0.36 ms, $p=0.575$). Die Relaxationszeiten zwischen professionellen Athleten und gesunder Vergleichsgruppe hinsichtlich jeder Zone erwiesen sich im Vergleich alle als statistisch signifikant unterschiedlich wie in Tabelle 2 hervorgehoben.

	Durchschnittliche Relaxationszeit (ms)	Unterer CI	Oberer CI	p-Wert
Laterale Zone				
Fußballspieler	18.5	17.6	19.4	=0.003
Vergleichsprobanden	16.5	14.3	18.8	
Zentrale Zone				
Fußballspieler	16.7	15.7	17.7	=0.01
Vergleichsprobanden	14.9	12.5	17.2	
Mediale Zone				
Fußballspieler	17.29	16.44	18.13	=0.001
Vergleichsprobanden	15.3	14.44	16.17	

(Tabelle 3) Die Zonenanalyse erbrachte statistisch signifikante Unterschiede in jeder Zone hinsichtlich der mittleren Relaxationszeit für professionelle Fußballspieler und die gesunde Vergleichsgruppe.

3.4 Segmentale Analyse

Statistisch signifikante Abweichungen zeigten sich zwischen professionellen Fußballspielern und gesunden Vergleichsprobanden in der anterioren, zentralen und der posterioren Region des tibiotalaren Knorpels in Bezug auf T2*-gewichteten Relaxationszeiten, wie Tabelle 3 veranschaulicht.

Für professionelle Fußballspieler betragen die gemittelten T2*-gewichteten Relaxationszeiten in der AR (anteriore Region) 16.3 ms (CI: 15.5 – 17.1 ms), in der CR (zentrale Zone) 15.1 ms (CI: 14.3 – 15.9 ms) und in der PR (posteriore Region) 21.2 ms (CI: 20.4 – 21.9 ms). Die Abweichungen zwischen allen 3 Regionen erwiesen sich als statistisch signifikant ($p < 0.001$).

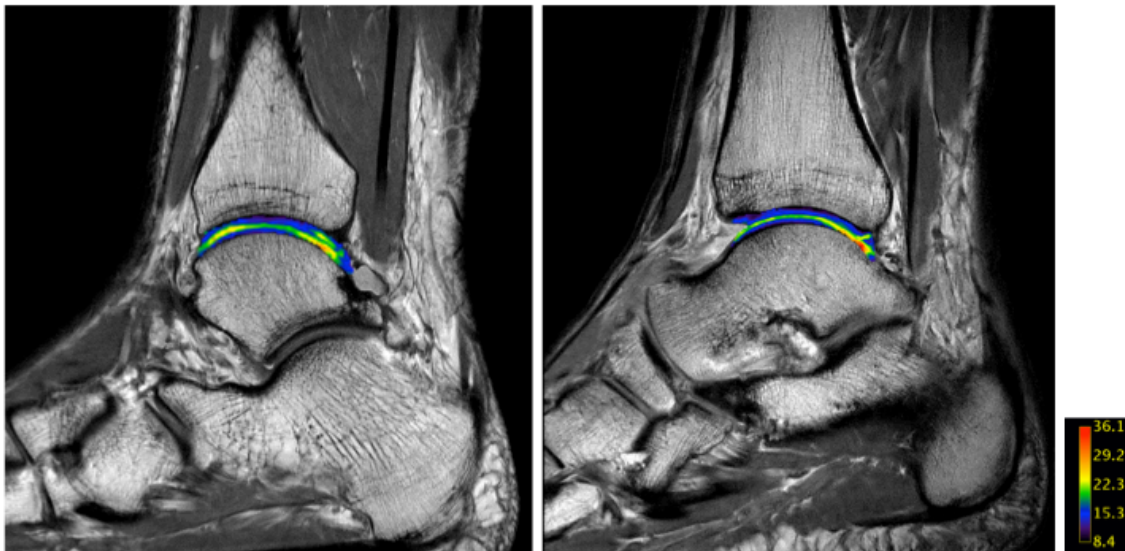
Bei Betrachtung der T2*-Relaxationszeiten der einzelnen Regionen in der gesunden Vergleichsgruppe ergaben sich folgende Werte: AR 14.4 ms (CI: 13.5 – 15.2 ms), CR 13.1 ms (CI: 12.3 – 13.9 ms) und PR 19.2 ms (CI: 18.4 – 20.0 ms). Die Unterschiede zwischen der AR und CR zeigten sich statistisch signifikant mit einem p-Wert von

0.038, wohingegen die Unterschiede zwischen der AR und der PR sowie CR versus PR sich als statistisch hoch signifikant zueinander erwiesen ($p < 0.001$). Dieser signifikante Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen wird mithilfe von Abb. 8 deutlich hervorgehoben (s.u.).

Der mittlere ICC für alle 18 Regionen des tibiotalaren Knorpels wurde mit einer exzellenten Übereinstimmung von 97.1 errechnet.

	Durchschnittliche Relaxationszeit (ms)	Unterer CI	Oberer CI	p-Wert
Anteriore Region				
Fußballspieler	16.6	15.7	17.5	<0.001
Vergleichsprobanden	14.1	11.8	16.3	
Zentrale Region				
Fußballspieler	15.0	14.3	15.7	<0.001
Vergleichsprobanden	13.2	11.4	14.9	
Posteriore Region				
Fußballspieler	21.0	19.8	22.2	=0.064
Vergleichsprobanden	19.4	16.5	22.2	

(Tabelle 4) Die Regionale Analyse des tibiotalaren Knorpels zeigt statistisch signifikante Unterschiede der mittleren Relaxationszeiten in allen Regionen zwischen professionellen Fußballspielern und gesunden Vergleichsprobanden.



(Abb.10) Vergleich von T2* Relaxationszeiten im tibiotalaren Gelenk zwischen einem 21 jährigen, gesunden Vergleichsprobanden (links) und einem 25 jährigem Profifußballer (rechts). Die Auswertung der quantitativen Aufnahmen zeigte erhöhte Relaxationszeiten (rot) im posterioren Segment des talaren Knorpels von Athleten im Vergleich zum gesunden Probanden (gelb).

4 Diskussion

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit bestand in der quantitativen Analyse der T2*-gewichteten Relaxationszeiten des tibiotalaren Gelenkknorpels bei professionellen Fußballspielern und dem anschließenden Vergleich der Ergebnisse mit einer Vergleichskohorte von männlichen, gesunden Probanden.

In unserer Kohortenstudie zeigte sich, dass die T2*-gewichteten Relaxationszeiten des tibiotalaren Knorpels bei professionellen Athleten konstant verlängert sind, im Vergleich zu der Alter- und BMI-gematchten Kontrollgruppe ($p < 0.001$).

In den Ergebnissen stellte sich weiterhin heraus, dass sich beide miteinander verglichenen Kohorten bezüglich morphologischer, als auch quantitativer MRT-Aufnahmen statistisch unterschieden. Bei alleiniger Betrachtung der morphologischen Datensätze zeigten sich eindeutig mehr pathologische Bildbefunde bei professionellen Fußballspielern als bei gesunden männlichen Vergleichsprobanden. Herauszustellen sind hierbei besonders die 11 Knochenmarksödeme (11 vs. 1) und 2 Knorpeldefekte (2 vs. 0) mit einer deutlichen Signifikanz innerhalb der Athleten ($p < 0.001$).

In der letzten Dekade sind mehrere quantitative Untersuchungstechniken wie T2, T2* oder T1rho zur Durchführung nichtinvasiver Messungen des Gelenkknorpels (Mamisch et al. 2011; Matzat et al. 2013) in wissenschaftlichem Kontext untersucht worden.

Aktuelle Publikationen bestätigen den Vorteil dieser Techniken, initiale Stadien der Degeneration von Gelenkknorpel frühzeitig zu detektieren, als konventionelle MR-Bildgebungsverfahren (Balamoody et al. 2012; Matzat et al. 2013).

Allgemein wird die quantitative T2-Wichtung in der MR-Bildgebung als beste Methode zur indirekten Messung des Kollagengehalts (Messung durch Intensität) und Orientierung (Bestimmung durch Anisotropie) im Knorpel angesehen (David-Vaudey et al. 2004; Mosher and Dardzinski 2004).

In den Frühstadien einer Arthrose degeneriert die Knorpelmatrix und wird zunehmend porös und damit permeabel für freie, extrazelluläre Wassermoleküle, was in erhöhten T2-Relaxationszeiten resultiert (Dardzinski et al. 1997; David-Vaudey et al. 2004). Diese Methode erlaubt somit eine indirekte Aussage über den Kollagengehalt sowie –

orientierung, welche beide wichtige Indikatoren für Frühstadien von Arthrose darstellen.

Diese messbaren Unterschiede innerhalb initialer Stadien der Arthrose wurden bereits im Vorfeld ausführlich in Untersuchungen zur Analyse des Gelenkknorpels im Knie festgestellt (Newbould et al. 2012; Baum et al. 2013; Liebl et al. 2014).

Bereits in der Vergangenheit erwies sich die T2*-gewichtete Bildgebung als ein zuverlässiges und aussagekräftiges Untersuchungstool im Kniegelenk, besonders hinsichtlich der Wassereinlagerung im Gelenkknorpel (Newbould et al. 2012; Bittersohl et al. 2015).

Weiterhin wurde in den letzten Jahren erfolgreich die Bewertung von Arthrose im Kniegelenk beschrieben und eine Gegenüberstellung der MRT-Untersuchungssequenzen T2, T2* sowie T1p und ihrer jeweiligen funktionalen Biomarker vorgenommen (Pai et al. 2008; Kumar et al. 2014).

Anders als T2*, welche in erster Linie sensitiv auf freie Wassermoleküle im Zusammenhang mit der Degeneration der Kollagenmatrix reagiert, reagiert T1p vor allem auf den Gehalt an GAGs im Knorpel (Pachowsky et al. 2013; Schooler et al. 2014; Souza et al. 2014).

In der Vergangenheit implizierten einige durchgeführte Studien die Annahme, dass der Verlust von GAGs zu einem früheren Zeitpunkt detektierbar sei, als die Degeneration der Kollagenmatrix im Progress der Arthrose, was die Vermutung zuließe, dass T1p möglicherweise eine zuverlässigere Technik zur Detektion von frühen Veränderungen im Gelenkknorpel darstellen könnte als T2 oder auch T2* (Pearle et al. 2005; Wheaton et al. 2005; Regatte et al. 2006; Wheaton et al. 2006).

Neuere Forschungsergebnisse legen jedoch die Erkenntnis nahe, dass T2 und T2* ebenfalls sensitiv in der Darstellung von GAG-Verlusten sind, indem auf die negative Ladung von GAGs hingewiesen wurde und ihren Einfluss auf die Interaktion auf Wasserstoffprotonen innerhalb des Knorpels (Keenan et al. 2011; Nishioka et al. 2012; Wong et al. 2013).

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie lagen nur sehr wenige Publikationen vor, welche sich schwerpunktmäßig mit quantitativen Messungen im Gelenkknorpel vom Knöchel beschäftigten (Lee et al. 2013; Cha et al. 2015; Lim et al. 2015).

Trotz allem geraten quantitative Messungen am Knöchel immer mehr in den Fokus derzeitiger Forschungen und bei genauerer Betrachtung wird offensichtlich, dass diese Untersuchungstechniken von großem Nutzen und Vorteil für Patienten und/oder Athleten sein können. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass sogar höhergradige Knorpelläsionen (Grad 3 oder 4) des Knöchels nur mit einer mäßig akzeptablen Rate diagnostiziert werden, im Vergleich zu Knie-MRT-Untersuchungen, so wird die potentiell klinische Bedeutung quantitativer Messverfahren nochmals hervorgehoben (Gatlin et al. 2015).

Die sichere Diagnosestellung solcher, vor allem subtilen Veränderungen, erscheint durch die heutige medizinische, sowie ökonomische Relevanz der Erkennung von Arthrose in seinen Frühstadien, von extremer Bedeutung. Arthrose entwickelt sich immer mehr zu einer effektiven Belastung der Gesellschaft, besonders in Ländern mit einer alternden Population und steigendem BMI (Woolf and Pfleger 2003; Buckwalter et al. 2004).

5-10 Jahre zurückliegende Datenerhebungen beziffern die entstehenden Gesamtkosten durch Arthrose auf 1 - 2,5% des jeweiligen Bruttosozialproduktes westlicher Industriestaaten (March and Bachmeier 1997; Reginster 2002; Dunlop et al. 2003).

Hinzukommend leiden laut der EPOSA-Studie (European Project Of OSTeoArthritis) in Europa zwischen 10-30% aller 65-jährigen Menschen an Arthrose eines oder mehrerer Gelenke, Tendenz steigend (van der Pas et al. 2013; van Schoor et al. 2016).

Angesichts dieser Entwicklung von steigenden Arthrose-Patientenzahlen in der Zukunft, ist es nur wahrscheinlich, dass die finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme von Staaten ebenfalls weiter zunehmen wird (Hermans et al. 2012).

Mit besonderem Fokus auf den Profisport beschrieben *Levy et al* schon 1996 ein höheres Risiko für das Erleiden von Knorpelschäden bei hochprofessionellen Fußballspielern und damit einhergehende, berufliche Konsequenzen (Levy et al. 1996).

Knorpelverletzungen sind heutzutage im Profifußball keine Seltenheit mehr und können bei entsprechender nicht gestellter Diagnose, sogar das Karriereende bedeuten. *Drawer und Fuller* zufolge, leiden 32% von professionellen englischen Fußballspielern nach dem Karriereende an Arthrose (Drawer 2001).

Literaturangaben zufolge finden sich sogar vermehrte Begleitverletzungen im Zuge von Knorpelschäden wie beispielsweise Meniskusschäden oder Kreuzbandrupturen im Kniegelenk (Noyes et al. 1980; 1983; Peterson and Ernest 2006).

Im Hinblick auf die diagnostische Relevanz degenerativer Knorpelveränderungen kann zusammenfassend die T2*- Relaxation als ein realistisches Untersuchungs-Tool angesehen werden, welches ohne höheren Aufwand in MRT-Routineprotokolle integriert werden kann. Die T2*-Sequenz zeichnet sich durch eine deutlich kürzere Aqquisitionszeit im Vergleich zu anderen quantitativen Techniken aus und gleichzeitig hoher Bildauflösung ohne die invasive Applikation von Kontrastmitteln (Mamisch et al. 2011).

Nach bestem Wissenstand und Gewissen der Forschungsgruppe der vorliegenden Arbeit, existierte zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie lediglich eine weitere Publikation, welche T2 - Relaxationszeiten des Sprunggelenks bei professionellen Athleten untersuchte (Cha et al. 2015).

Die Autoren besagter Publikation stellten einen Trend hinsichtlich verlängerter Relaxationszeiten bei professionellen, weiblichen Balletttänzerinnen im Vergleich zu gesunden Vergleichsprobandinnen fest, mit dem Hinweis, quantitative T2-Messungen zukünftig möglicherweise als nichtinvasives Bildgebungstool für Frühdetektionen von Knorpelläsionen im tibiotalaren Gelenk einsetzen zu können.

In genereller Übereinstimmung zu den Ergebnissen der hier verfassten wissenschaftlichen Arbeit und früheren biochemischen Untersuchungen mit Fokus auf Kontaktareale sowie Druckverteilung im Knöchelgelenk, konnten verlängerte Relaxationszeiten mit einem anterior – posterioren Gradienten innerhalb des oberen Sprunggelenks dokumentiert werden (Calhoun et al. 2016).

Erst vor Kurzem bestätigte eine topographische Studie des Knöchels von *Lim et al* den Gradienten in Knorpelregionen innerhalb des tibiotalaren Knorpels (Lim et al. 2015).

Beide Autoren stimmen überein, dass der anterior – posteriore Gradient möglicherweise auf den “magic angle effect“ innerhalb der posterioren Zone des tibiotalaren Gelenks zurückzuführen ist, bei etwa einem 55°- Winkel des Knöchels zum magnetischen Hauptfeld. Grund hierfür ist der Aufbau der Kollagenmatrix. Kollagenfasern in einer bestimmten Ausrichtung zum B₀-Magnetfeld, beeinflussen die Berechnung der T2-

Relaxation und resultieren letztendlich in ungenauen T2-Werten für diese Region des Knorpels (Pearle et al. 2005).

Die quantitativen Analysen dieser wissenschaftlichen Arbeit (siehe Ergebnisse), zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der professionellen Fußballspieler und den gesunden, männlichen Vergleichsprobanden, hinsichtlich des Vergleichs der anterioren zur zentralen Region des tibiotalaren Knorpels ($p < 0.001$). Zwar konnten Unterschiede zwischen der posterioren Region des tibiotalaren Knorpels mit den Daten der anderen Regionen um 1.6 ms gezeigt werden, erwiesen sich schlussendlich aber als nicht statistisch signifikant ($p = 0.0064$). Aus diesem Grund wäre es ratsam, besonderen Wert auf die Untersuchung und die Auswertung des posterioren Anteils des tibiotalaren Gelenks, bei T2*- gewichteten Sequenzen zu legen. Des Weiteren kann sich der "magic angle effect" als Störfaktor bei quantitativen Messungen des posterioren tibiotalaren Knorpels erweisen und folglich sollte besondere Vorsicht bei der Interpretation und der Ergebnisse in dieser Region erfolgen.

Hinzukommend sollte die in dieser wissenschaftlichen Arbeit durchgeführte zonale Analyse betrachtet werden, in welcher die längsten Relaxationszeiten im lateralen Bereich des tibiotalaren Gelenks mit 18.5 ms bei professionellen Fußballspielern gegenüber 16.5 ms bei gesunden Vergleichsprobanden gemessen werden konnten ($p = 0.003$). Diese Ergebnisse können möglicherweise auf die erhöhte Anzahl von Knöchelverstauchungen während einer Profikarriere zurückgeführt werden, die im weiteren Verlauf zu einer früh einsetzenden Knorpeldegeneration führen können.

Anders als eine eventuelle Gelenkknorpeldegeneration ist es jedoch auch möglich, dass verlängerte T2*-Relaxationszeiten bei professionellen Athleten als funktionale Adaptation des Gelenkknorpels auf wiederholende, hochintensive Belastungen zurückzuführen sind. In der Tat wird letztere Annahme durch die Tatsache unterstützt, dass z.B. der Gelenkknorpel im Knie bei sportlich aktiven Individuen, aufgrund von repetitiver Belastung, Adaptationsprozesse vollziehen kann. Als Konsequenz führt dies anschließend zu einer Zunahme der Knorpeldicke und des Volumens (Lohmander et al. 2004).

Schlussendlich sollte jedoch bedacht werden, dass chronischer Gelenkstress aufgrund von professioneller sportlicher Belastung, die Belastungskapazität eines jeden Gelenkknorpels übersteigen kann. Unter dieser Annahme könnten sich erhöhte T2*-Relaxationszeiten bei professionellen Athleten durch das Vorhandensein integrierter

biochemischer Mediatoren in der Gelenkflüssigkeit erklären lassen, welche den Beginn einer Knorpeldegeneration, Apoptose von Chondrozyten und den Verlust von GAG's anzeigen (Behzadi et al. 2017).

Ob diese konstanten Veränderungen in den Relaxationszeiten des Knorpelgewebes definitiv als Frühstadien einer Degeneration des Gelenkknorpels aufgefasst werden können, oder vielmehr eine temporäre Folge von Adaptation des Gewebes auf chronisch hochintensive Druckbelastung sind, lässt sich zu diesem Zeitpunkt nicht mit absoluter Sicherheit beantworten. Diese klinisch hochinteressante Fragestellung sollte in nachfolgenden longitudinalen Studien weiter untersucht werden, beispielsweise mit repetitiven MRT-Untersuchungen, um Veränderungen der Relaxationszeiten über eine gesamte Saison oder sogar bis nach der Beendigung der aktiven Karriere eines Profisportlers verfolgen zu können.

Diese weiterführenden Ergebnisse von verlängerten Relaxationszeiten, könnten von klinischer Relevanz für einen primär präventiven Therapieansatz sein. Sportmannschaften, genauso wie individuelle Athleten, könnten großes Interesse an dem Erhalt von Parametern mit zusätzlichem präventivem Nutzen haben, um beispielsweise Trainingsintensitäten regulieren zu können und somit Knorpelüberbelastungen zu minimieren und anschließende Knorpelverletzungen vermeiden zu können.

Weiterhin von Bedeutung ist der mögliche Nutzen quantitativer Techniken als Teil einer sekundären Prävention zur Überwachung des Therapieansprechens von Athleten, bei denen verschiedene Knorpel-Knochen-Transplantationen angewendet wurden ((Shetty et al. 2013).

Die für diese Dissertation dienende wissenschaftliche Arbeit zeigte im Verlauf einige Limitationen. Erstens muss berücksichtigt werden, dass alle in dieser Arbeit angefertigten MRT-Untersuchungen exklusiv an einem einzigen, singulären Zeitpunkt erhoben wurden. Jedoch konnte anhand von jeweils 5 zufällig ausgewählten ROI Platzierungen bei professionellen Fußballspielern und gesunden Vergleichsprobanden in einem Intervall von 6 Wochen gezeigt werden, dass es sich um valide Messungen handelt. Bei diesem Vorgang wurde ein hervorragender Interclass-Koeffizient erreicht (mean ICC: 97,1%), welcher die erhobenen Daten nochmals bestätigte. In dieser Studie sollten die T2*-Grundwerte zwischen gesunden Vergleichsprobanden und professionellen Athleten verglichen werden. Aus diesem Grund wurden alle Scans

während der Saisonvorbereitung erhoben und nicht während der Saison, um Alterationen der Relaxationszeiten aufgrund täglicher physikalischer Aktivität zu vermeiden. Als weitere Limitation kann der Umstand erwogen werden, nur männliche Individuen in diese wissenschaftliche Studie aufgenommen zu haben. Es zeigte sich bereits in vorangegangenen Studien (Lim et al. 2015), dass signifikante Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung in der Knorpel-Relaxationszeit im Knöchel existieren. Auf dieser Grundlage wurden nur männliche Probanden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen (Lim et al. 2015).

Trotz allem wäre es interessant zu beobachten, ob und wie sich die festgestellten Veränderungen der Relaxationszeiten in männlichen und weiblichen Athleten unterscheiden. Zum Schluss sollte angemerkt werden, dass keine horizontale Unterteilung des Knorpels in eine tiefe und oberflächliche Schicht vorgenommen wurde. Dies erfolgte unter Berücksichtigung auf zuvor bereits veröffentlichte Studien, in denen mehrheitlich keine horizontale Evaluation des tibiotalaren Gelenks vorgenommen werden konnte. Gründe hierfür stellen in erster Linie die sehr dünne Schicht des Gelenkknorpels im tibiotalaren Gelenk dar, als auch die bisherige, geringe räumliche Auflösung (Schütz et al. 2014; Cha et al. 2015; Lim et al. 2015).

In der Gesamtheit zeigten die initialen Ergebnisse dieser Arbeit, dass in naher Zukunft die T2*-gewichtete MRT-Bildgebung durchaus das Potential besitzt, als ergänzende, nicht invasive Maßnahme zur Detektion von frühzeitigen Knorpelläsionen eingesetzt zu werden und die Progression von Knorpeldegeneration zu überwachen.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit die regionalen Unterschiede von T2*- Relaxationszeiten des tibiotalaren Gelenkknorpels, im Vergleich zwischen professionellen Fußballspielern und gesunden Vergleichsprobanden untersucht. Ob diese hervorgehobenen Ergebnisse Tendenzen in der tibiotalaren Region Initialstadien einer Knorpeldegeneration, oder doch vielmehr nur einer temporären Adaptation bei Athleten entsprechen, bleibt zu diesem Stadium der Forschung auf diesem Gebiet der quantitativen Messverfahren noch offen. Diese Fragestellung wird möglicherweise im Zuge zukünftiger Studien beantwortet werden können, welche eine Notwendigkeit darstellen, longitudinale Veränderungen in Relaxationszeiten bei professionellen Athleten während und nach Beendigung ihrer aktiven Karriere zu erheben und analysieren zu können.

5 Zusammenfassung

Sowohl traumatische Verletzungen als auch chronische Degenerationen des Gelenkknorpels sind heutzutage eine bekannte und nicht selten formulierte Diagnose im professionellen Fußballsport. Diese können im schlimmsten Fall sogar das Karriereende eines Athleten bedeuten, wenn diese nicht rechtzeitig erkannt und folgerichtig behandelt werden. Demzufolge besteht im Bereich des heutigen modernen Profisports ein gesteigertes Interesse daran, Initialstadien einer Knorpeldegeneration frühzeitig zu erkennen. Ziel der durchgeführten Arbeit war daher, T2* - Relaxationszeiten des tibiotalaren Gelenkknorpels von männlichen professionellen Fußballspielern und gesunden Vergleichsprobanden unter Verwendung von 3T MRT zu vergleichen und diese zu analysieren. Im Rahmen der Studie wurden quantitative Untersuchungen von 22 professionellen Fußballspielern einer Mannschaft der Deutschen Fußball Bundesliga sowie 20 Vergleichsprobanden, unter Berücksichtigung des Alters sowie des BMIs, durchgeführt. Alle Studienteilnehmer erhielten eine T1w- sowie eine fettgesättigte PDw (Protonen-Density-Gewichtung) sequenzbasierende MRT-Untersuchung. Für die quantitative Analyse wurde eine 3D multi-echo T2* Sequenz mit 22 Echozeiten von 4.6 bis 53.6 ms in sagittaler Ebene erstellt. Der tibiotalare Gelenkknorpel wurde in 6 Areale, innerhalb jeweils 3 Zonen (lateral, zentral und medial) unterteilt. Mithilfe einer Auswertungs-Software (ImageJ), wurden sogenannte "Regions-of-interest" (ROI) manuell in somit insgesamt 18 Regionen des tibiotalaren Knorpels erstellt. Für die statistische Aufbereitung der Studiendaten wurden der „Exakte Test Nach Fischer“ sowie zufällige „Effekt – Modelle“, auf Grundlage eines 95% Konfidenzintervalls angewendet. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die T2*-Werte in der Gruppe der professionellen Fußballspieler in allen prädefinierten Knorpelsegmenten signifikant höher ausfielen im Vergleich zu der gesunden Vergleichskohorte (mean, 17.5 vs. 15.5 ms; $p < 0.001$). In beiden Vergleichsgruppen zeigte die zonale Analyse die höchsten Relaxationszeiten innerhalb der lateralen Zone des tibiotalaren Knorpels. Eine separate Auswertung jeder prädefinierten Knorpelzone ergab die längste Relaxationszeit im posterioren tibiotalaren Knorpel. Basierend auf diesen primären Ergebnissen scheinen die T2* - Werte bei professionellen Fußballspielern erhöht zu sein im Vergleich zu gematchten, gesunden Vergleichsprobanden. Diesbezüglich scheinen die erbrachten Daten mit den Ergebnissen bisheriger, auf diesem Gebiet durchgeführten Studien

übereinzustimmen. Die hier vorgestellten Ergebnisse sollten anhand von prospektiven Longitudinalstudien auf diesem Forschungsgebiet verifiziert werden. Hierdurch können genauere Rückschlüsse darüber gezogen werden, ob die Resultate dieser Arbeit frühe subtile Knorpelläsionen vor Beginn einer klinischen Manifestation darstellen, oder als mögliche Adaptation aufgrund von hoher Belastungsintensität zu interpretieren sind.

6 Englische Zusammenfassung

Traumatic injuries as well as chronic degeneration of the articular cartilage are nowadays well known diagnoses and as the worst scenario can end the career of a professional football athlete. Therefore the detection of early changes in the articular cartilage is one of the primary goals to achieve in modern sports medicine. The purpose of the presented study was to perform quantitative analysis of T2* relaxation times of the tibiotalar joint in professional football players and to compare the results to healthy male volunteers. The ankles of 22 professional football players from the highest international level and 20 age- and BMI-matched healthy individuals were investigated. After resting in supine position for 30 minutes, all individuals underwent multiplanar T1w and fat-saturated PdW MRI. For quantitative analysis a 3D multi-echo T2* sequence with 22 echo times from 4.6 to 53.6 ms was performed in sagittal orientation. The articular cartilage was subdivided into 6 areas. Regions-of-interest (ROI) were manually drawn in three zones (lateral, central, medial) of the tibiotalar cartilage encovering the full cartilage layer using a dedicated software tool (ImageJ). In our comparative study design, T2* relaxation times of the ankle cartilage in professional athletes seem to be consistently prolonged compared to those of an age- and BMI-matched control group ($p < 0.001$). T2* values were significantly higher in professional football players compared to the group of non-athletic male volunteers in all predefined cartilage segments (mean, 17.5 vs. 15.5 ms; $p < 0.001$). In each group, the zonal analysis showed the highest relaxation times in the lateral zone of the tibiotalar cartilage with statistically higher relaxation times in professional football players (18.5 vs. 16.5 ms, $p = 0.003$). Separate evaluation of each predefined cartilage zone revealed the longest relaxation times in the posterior tibiotalar cartilage with 21.0 ms for professional football players compared to 19.4 ms for the healthy volunteers ($p = 0.064$). Based on these initial results, T2* values of the tibiotalar cartilage seem to be elevated in professional football players compared to age-matched healthy volunteers. Prospective longitudinal studies should be encouraged to show if these results represent early subtle cartilage lesions prior to clinical manifestation or rather possible adaption related to repetitive high-level loading.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
%	Prozent
°	Winkel
Abb.	Abbildung
AR	Anteriore Region
B ₀	Stärke
BMI	body mass index
CI	Konfidenzintervall
CR	Zentrale Region
CT	Computertomographie
CZ	Zentrale Zone
EZM	Extrazellulärmatix
FA	Flipwinkel
FOV	Blickfeld
FSE	Fast Spin Echo
FID	Free Induction Decay
FS	fettgesättigt
GAGs	Glykosaminoglykane
GRE	Gradienten – Echo
HF	Hochfrequenz
ICC	Interclass-Korrelations-Koeffizient
LZ	Laterale Zone
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MZ	Mediale Zone
NSA	Schichtanzahl
OSG	oberes Sprunggelenk
Pdw	Protonengewichtet
PGs	Proteoglykane

ROI	Region Of Interest
PR	Posteriore Region
ST	Schichtdicke
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung
T	Tesla
T1w	T1 gewichtet
T2w	T2 gewichtet
TA	Aufnahmezeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionzeit
USG	unteres Sprunggelenk

7.2 Literaturverzeichnis

- Anandacoomarasamy A. Long term outcomes of inversion ankle injuries *
Commentary. *British Journal of Sports Medicine*. 2005 Mar 1;39(3):e14–e14.
- Arliani GG, Astur DC, Yamada RK, Yamada AF, Miyashita GK, Mandelbaum B, et al.
Early osteoarthritis and reduced quality of life after retirement in former
professional soccer players. *Clinics*. 2014 Oct 10;69(9):589–94.
- Greenwald AS et al. Preliminary observations on the weight-bearing surfaces of the
human ankle joint. *Surg Forum*; 1976;27(62):505–6.
- Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al., editors. *Duale
Reihe Anatomie*. 3rd ed. Anatomie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2014.
- Ba-Ssalamah A, Schibany N, Puig S, Herneth AM, Noebauer-Huhmann IM, Trattnig S.
Imaging articular cartilage defects in the ankle joint with 3D fat-suppressed echo
planar imaging: Comparison with conventional 3D fat-suppressed gradient echo
imaging. *J Magn Reson Imaging*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley
Company; 2002 Jul 23;16(2):209–16.
- Balamoody S, Williams TG, Wolstenholme C, Waterton JC, Bowes M, Hodgson R, et
al. Magnetic resonance transverse relaxation time T2 of knee cartilage in
osteoarthritis at 3-T: a cross-sectional multicentre, multivendor reproducibility
study. *Skeletal Radiology*. Springer-Verlag; 2012 Sep 28;42(4):511–20.
- Baum T, Joseph GB, Karampinos DC, Jungmann PM, Link TM, Bauer JS. Cartilage
and meniscal T2 relaxation time as non-invasive biomarker for knee osteoarthritis
and cartilage repair procedures. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013
Oct;21(10):1474–84.
- Behzadi C, Welsch GH, Laqmani A, Henes FO, Kaul MG, Schoen G, et al. Comparison
of T2* relaxation times of articular cartilage of the knee in elite professional
football players and age-and BMI-matched amateur athletes. *Eur J Radiol*. 2017
Jan;86:105–11.
- Bittersohl B, Hosalkar HS, Miese FR, Schibensky J, König DP, Herten M, et al. Zonal
T2* and T1Gd assessment of knee joint cartilage in various histological grades of
cartilage degeneration: an observational in vitro study. *BMJ Open*. 2015 Feb
3;5(2):e006895–5.
- Bruns J, Rosenbach B. Pressure distribution at the ankle joint. *Clinical Biomechanics*.
1990 Aug;5(3):153–61.
- Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for
research. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004 Oct;(427 Suppl):S6–
15.
- Calhoun JH, Li F, Ledbetter BR, Viegas SF. A Comprehensive Study of Pressure
Distribution in the Ankle Joint with Inversion and Eversion. *Foot & Ankle
International*. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2016 Jun
28;15(3):125–33.

- Cha JG, Yi JS, Han JK, Lee YK. Comparison of Quantitative Cartilage T2 Measurements and Qualitative MR Imaging between Professional Ballet Dancers and Healthy Volunteers. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):199–206.
- Cha SD, Kim HS, Chung ST, Yoo JH, Park JH, Kim JH, et al. Intra-articular Lesions in Chronic Lateral Ankle Instability: Comparison of Arthroscopy with Magnetic Resonance Imaging Findings. *Clinics in Orthopedic Surgery*. 2012;4(4):293.
- Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. *RadioGraphics*. Radiological Society of North America; 2009 Sep 1;29(5):1433–49.
- Coleman CM, Flug JA, Major N. Imaging of Cartilage in the Athlete. *Clin Sports Med*. 2017 Jul;36(3):427–45.
- Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology*. 1997 Nov;205(2):546–50.
- David-Vaudey E, Ghosh S, Ries M, Majumdar S. T2 relaxation time measurements in osteoarthritis. *Magnetic Resonance Imaging*. 2004 Jun;22(5):673–82.
- Dörenberg KO. Contact surfaces and anatomical joint surfaces of the upper ankle joint—methods for the determination of facet size and case representation. *Morphol Med*. 1983 Sep;3(2):97–108.
- Drawer S. Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players. *British Journal of Sports Medicine*. 2001 Dec 1;35(6):402–8.
- Dunlop DD, Manheim LM, Yelin EH, Song J, Chang RW. The costs of arthritis. *Arthritis Rheum*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2003 Feb 7;49(1):101–13.
- Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, Waterton JC, Peterfy C. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006;14:46–75.
- Eckstein F, Reiser M, Englmeier KH, Putz R. In vivo morphometry and functional analysis of human articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging—from image to data, from data to theory. *Anat Embryol*. 2001 Mar;203(3):147–73.
- Erggelet C, Steinwachs M. *Gelenkknorpeldefekte*. Erggelet C, Steinwachs M, editors. Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
- Flanigan DC et al. Prevalence of Chondral Defects in Athletes' Knees. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010 Oct;42(10):1795–801.
- Gatlin CC, Matheny LM, Ho CP, Johnson NS, Clanton TO. Diagnostic Accuracy of 3.0 Tesla Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Articular Cartilage Lesions of the Talus. *Foot & Ankle International*. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2015 Mar;36(3):288–92.

- Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD, Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2006 Jan 1;23(1):9–16.
- Golditz T, Steib S, Pfeifer K, Uder M, Gelse K, Janka R, et al. Functional ankle instability as a risk factor for osteoarthritis: using T2-mapping to analyze early cartilage degeneration in the ankle joint of young athletes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014 Oct;22(10):1377–85.
- Golditz T, Welsch GH, Pachowsky M, Hennig FF, Pfeifer K, Steib S. A multimodal approach to ankle instability: Interrelations between subjective and objective assessments of ankle status in athletes. *Journal of Orthopaedic Research*. 2015 Sep 4;34(3):525–32.
- Guermazi A, Alizai H, Crema MD, Trattinig S, Regatte RR, Roemer FW. Compositional MRI techniques for evaluation of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015 Oct;23(10):1639–53.
- Harrington KD. Degenerative arthritis of the ankle secondary to long-standing lateral ligament instability. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1979 Apr;61(3):354–61.
- Hendrick RE, Nelson TR, Hendee WR. Optimizing tissue contrast in magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. Elsevier; 1984 Jan 1;2(3):193–204.
- Hendrix A, Krempe J. *Magnete, Spins und Resonanzen – Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Erlangen: Siemens AG; 2003.
- Herberhold C, Faber S, Stammberger T, Steinlechner M, Putz R, Englmeier KH, et al. In situ measurement of articular cartilage deformation in intact femoropatellar joints under static loading. *J Biomech*. 1999 Dec;32(12):1287–95.
- Hermans J, Koopmanschap MA, Bierma Zeinstra SMA, van Linge JH, Verhaar JAN, Reijman M, et al. Productivity costs and medical costs among working patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. John Wiley & Sons, Inc; 2012 Jun 1;64(6):853–61.
- Hu J, Zhang Y, Duan C, Peng X, Hu P, Lu H. Feasibility study for evaluating early lumbar facet joint degeneration using axial T1 ρ , T2, and T2* mapping in cartilage. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Feb 2;(19):96.
- Garrick JG and Requa RK. The epidemiology of foot and ankle injuries in sports. *Clin Sports Med*. 1988 Jan 1;7(1):29–36.
- Keenan KE, Besier TF, Pauly JM, Han E, Rosenberg J, Smith RL, et al. Prediction of glycosaminoglycan content in human cartilage by age, T1 ρ and T2 MRI. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011 Feb;19(2):171–9.
- Kumar D, Souza RB, Singh J, Calixto NE, Nardo L, Link TM, et al. Physical Activity and Spatial Differences in Medial Knee T1 ρ and T2 Relaxation Times in Knee Osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014 Dec;44(12):964–72.

- Lee S, Yoon YC, Kim JH. T2 mapping of the articular cartilage in the ankle: Correlation to the status of anterior talofibular ligament. *Clinical Radiology*. 2013 Jul;68(7):e355–61.
- Levy AS, Lohnes J, Sculley S, LeCroy M, Garrett W. Chondral Delamination of the Knee in Soccer Players. *The American Journal of Sports Medicine*. SAGE Publications; 1996 Sep;24(5):634–9.
- Liebl H, Joseph G, Nevitt MC, Singh N, Heilmeier U, Subburaj K, et al. Early T2 changes predict onset of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1353-59.
- Lim Y, Cha JG, Yi J, Kang SJ, Lee YK, Lee SJ, et al. Topographical and sex variations in the T2 relaxation times of articular cartilage in the ankle joints of healthy young adults using 3.0T MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Jul 28;43(2):455–62.
- Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2004 Oct;50(10):3145–52.
- Lutz W. Zur Struktur der unteren Tibiofibularverbindung und der Membrana interossea cruris. *Z Anat Entwickl Gesch*. Springer-Verlag; 1942;111(1):315–21.
- Mamisch TC, Hughes T, Mosher TJ, Mueller C, Trattnig S, Boesch C, et al. T2 star relaxation times for assessment of articular cartilage at 3 T: a feasibility study. *Skeletal Radiology*. Springer-Verlag; 2011 Apr 19;41(3):287–92.
- March LM, Bachmeier CJM. 10 Economics of osteoarthritis: a global perspective. *Baillière's Clinical Rheumatology*. 1997 Nov;11(4):817–34.
- Maroudas A, Bayliss MT, Venn MF. Further studies on the composition of human femoral head cartilage. *Ann Rheum Dis*. BMJ Group; 1980 Oct;39(5):514–23.
- Matzat SJ, van Tiel J, Gold GE, Oei EHG. Quantitative MRI techniques of cartilage composition. *Quant Imaging Med Surg*. 2013 Jun;3(3):162–74.
- Mithoefer K, Peterson L, Zenobi-Wong M, Mandelbaum BR. Cartilage issues in football - today's problems and tomorrow's solutions. *British Journal of Sports Medicine*. 2015 Apr 15;49(9):590–6.
- Mitrovic D, Quintero M, Stankovic A, Ryckewaert A. Cell density of adult human femoral condylar articular cartilage. Joints with normal and fibrillated surfaces. *Lab Invest*. 1983 Sep;49(3):309–16.
- Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. Karasick D, Schweitzer ME, Peterfy CG, editors. *Semin Musculoskelet Radiol*. Copyright © 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001 USA; 2004 Dec;8(4):355–68.
- Müller-Gerbl M. Anatomie und Biomechanik des oberen Sprunggelenks. *Orthopäde*. Springer-Verlag; 2001;30(1):3–11.

- Newbould RD, Miller SR, Toms LD, Swann P, Tielbeek JAW, Gold GE, et al. T2* measurement of the knee articular cartilage in osteoarthritis at 3T. *J Magn Reson Imaging*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2012 Feb 7;35(6):1422–9.
- Nishioka H, Hirose J, Nakamura E, Oniki Y, Takada K, Yamashita Y, et al. T1 ρ and T2 mapping reveal the in vivo extracellular matrix of articular cartilage. *J Magn Reson Imaging*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2012 Jan 1;35(1):147–55.
- Noyes FR, Bassett RW, Grood ES, Butler DL. Arthroscopy in acute traumatic hemarthrosis of the knee. Incidence of anterior cruciate tears and other injuries. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1980 Jul;62(5):687–95.
- Noyes FR, Mooar PA, Matthews DS, Butler DL. The symptomatic anterior cruciate-deficient knee. Part I. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1983 Feb;65(2):154–62.
- Noyes FR, Stabler CL. A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *The American Journal of Sports Medicine*. SAGE Publications; 1989 Jul 1;17(4):505–13.
- Pachowsky ML, Trattnig S, Apprich S, Mauerer A, Zbyn S, Welsch GH. Impact of different coils on biochemical T2 and T2* relaxation time mapping of articular patella cartilage. *Skeletal Radiology*. Springer Berlin Heidelberg; 2013 Aug 23;42(11):1565–72.
- Pai A, Li X, Majumdar S. A comparative study at 3 T of sequence dependence of T2 quantitation in the knee. *Magnetic Resonance Imaging*. 2008 Nov;26(9):1215–20.
- Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2005 Jan;24(1):1–12.
- Peterson L, Ernest C. Articular Cartilage Lesions in Football Players. *Football Traumatology*. Springer Milan; 2006. pp. 255–61.
- Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Laverty S. Composition and Structure of Articular Cartilage: A Template for Tissue Repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001 Oct 1;391: 26.
- Procter P, Paul JP. Ankle joint biomechanics. *J Biomech*. Elsevier; 1982 Jan 1;15(9):627–34.
- Regatte RR, Akella SVS, Lonner JH, Kneeland JB, Reddy R. T1 ρ relaxation mapping in human osteoarthritis (OA) cartilage: Comparison of T1 ρ with T2. *J Magn Reson Imaging*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2006 Apr 1;23(4):547–53.
- Reginster JY. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology*. 2002 Apr 1;41(90001):3–6.
- Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y. Osteoarthritis. Berlin, Heidelberg: Springer Science & Business Media; 2012:1-19.

- Schmidt H-M. Die Artikulationsflächen der menschlichen Sprunggelenke. Vol. 66. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1981:1-70.
- Schooler J, Kumar D, Nardo L, McCulloch C, Li X, Link TM, et al. Longitudinal evaluation of T1 ρ and T2 spatial distribution in osteoarthritic and healthy medial knee cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014 Jan;22(1):51–62.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 2014:452.
- Schütz UHW, Ellermann J, Schoss D, Wiedelbach H, Beer M, Billich C. Biochemical cartilage alteration and unexpected signal recovery in T2* mapping observed in ankle joints with mobile MRI during a transcontinental multistage footrace over 4486 km. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014 Nov;22(11):1840–50.
- Setton LA, Zhu W, Mow VC. The biphasic poroviscoelastic behavior of articular cartilage: role of the surface zone in governing the compressive behavior. *J Biomech*. 1993 Apr;26(4-5):581–92.
- Shetty AA, Kim SJ, Bilagi P, Stelzeneder D. Autologous Collagen-induced Chondrogenesis: Single-stage Arthroscopic Cartilage Repair Technique. *Orthopedics*. 2013 May 1;36(5):e648–52.
- Sora MC, Strobl B, Staykov D, Förster Streffleur S. Evaluation of the ankle syndesmosis: A plastination slices study. *Clinical Anatomy*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2004 Jan 1;17(6):513–7.
- Souza RB, Kumar D, Calixto N, Singh J, Schooler J, Subburaj K, et al. Response of knee cartilage T1 ρ and T2 relaxation times to in vivo mechanical loading in individuals with and without knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014 Oct;22(10):1367–76.
- Stockwell RA. Chondrocytes. *J Clin Pathol*. BMJ Publishing Group Ltd and Association of Clinical Pathologists; 1978 Jan 1;3-12(1):7–13.
- Su F, Hilton JF, Nardo L, Wu S, Liang F, Link TM, et al. Cartilage morphology and T1 ρ and T2 quantification in ACL-reconstructed knees: a 2-year follow-up. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013 Aug;21(8):1058–67.
- Thamburaj K, Radhakrishnan VV, Thomas B, Nair S, Menon G. Intratumoral Microhemorrhages on T2*-Weighted Gradient-Echo Imaging Helps Differentiate Vestibular Schwannoma From Meningioma. *American Journal of Neuroradiology*. American Society of Neuroradiology; 2008 Mar 1;29(3):552–7.
- Thurn P, Buecheler E, Thelen M, Leicher-Dueber A, Keulers A, Koester O, et al. An introduction to diagnostic radiology. 10. tot. new and rev. ed. 1998: 25-8.
- Tosaka M, Sato N, Hirato J, Fujimaki H, Yamaguchi R, Kohga H, et al. Assessment of Hemorrhage in Pituitary Macroadenoma by T2*-Weighted Gradient-Echo MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2007 Nov 1;28(10):2023–9.
- Valderrabano V. Fuß & Sprunggelenk und Sport. Deutscher Ärzteverlag; 2009:1-5.

- van der Pas S, Castell MV, Cooper C, Denkiner M, Dennison EM, Edwards MH, et al. European project on osteoarthritis: design of a six-cohort study on the personal and societal burden of osteoarthritis in an older European population. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013 14:1. BioMed Central; 2013 Apr 18;14(1):138.
- van Schoor NM, Zambon S, Castell MV, Cooper C, Denkiner M, Dennison EM, et al. Impact of clinical osteoarthritis of the hip, knee and hand on self-rated health in six European countries: the European Project on OsteoArthritis. *Qual Life Res*. Springer International Publishing; 2016 Jun;25(6):1423–32.
- Venn M, Maroudas A. Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. I. Chemical composition. *Ann Rheum Dis*. BMJ Group; 1977 Apr;36(2):121–9.
- Warman ML. Human Genetic Insights Into Skeletal Development, Growth, and Homeostasis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2000 Oct 1;379:40–54.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie Funktioniert Mri?. 2000:1-22.
- Wheaton AJ, Dodge GR, Borthakur A, Kneeland JB, Schumacher HR, Reddy R. Detection of changes in articular cartilage proteoglycan by T1 ρ magnetic resonance imaging. *Journal of Orthopaedic Research*. 2006;23(1):102–8.
- Wheaton AJ, Dodge GR, Elliott DM, Nicoll SB, Reddy R. Quantification of cartilage biomechanical and biochemical properties via T1 ρ magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2005 Nov 1;54(5):1087–93.
- Wong CS, Yan CH, Gong NJ, Li T, Chan Q, Chu YC. Imaging biomarker with T1 ρ and T2 mappings in osteoarthritis – In vivo human articular cartilage study. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):647–50.
- Wolf AD, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization; 2003;81(9):646–56.
- Wu L-M, Yao Q-Y, Zhu J, Lu Q, Suo S-T, Liu Q, et al. T2* mapping combined with conventional T2-weighted image for prostate cancer detection at 3.0T MRI: a multi-observer study. *Acta Radiol*. 2017 Jan;58(1):114–20.
- Zhang M, Min Z, Rana N, Liu H. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Grading Knee Chondral Defects. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2013 Feb;29(2):349–56.

7.3 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Marc Regier sowie Prof. Dr. med. Gerhard Adam, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin am UKE, für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Ganz besondere Dankesworte richte ich an den Betreuer dieser Arbeit Dr. med. Cyrus Behzadi, ohne dessen nie endende Unterstützung, Geduld und Hilfsbereitschaft der erfolgreiche Abschluss dieser Arbeit niemals möglich gewesen wäre. Ich darf mich sehr glücklich schätzen mit Dir nicht nur einen großartigen Mentor, sondern auch über die Jahre einen guten Freund gewonnen zu haben! Nicht zu vergessen meine Freunde und Familie, die mich immer in den entscheidenden Momenten motiviert haben niemals aufzugeben und eine aufopferungsvolle Hingabe bei der Korrektur dieser Arbeit an den Tag legten.

Abschließend möchte ich mich von ganzen Herzen bei meiner Frau und Tochter für den wundervollen Rückhalt sowie den unerschütterlichen Glauben an mich bedanken.

7.4 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Kai-Jonathan Maas

Geburtsdatum: 25.03.1992

Geburtsort: Hamburg

Ausbildung:

1998-2011
Grundschule in Schleswig-Holstein, Gymnasiale
Oberstufe in Hamburg

2011-2017
Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

02.11.2017
Erteilung der Approbation als Arzt

05/2015-05/2018
Promotion am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
„Vergleich der quantitativen T2*-Relaxometrie des
tibiotalaren Gelenkknorpels von professionellen
Fußballspielern und gesunden Vergleichsprobanden
mithilfe von 3T MRT“

11/2017-
Assistenzarzt am Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf; Abteilung: Klinik und Poliklinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin

Zentrum für Radiologie und Endoskopie

7.5 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: