

Entwicklung eines multiparametrischen MRT- Protokolls zur Untersuchung altersbedingter Veränderungen der Bandscheibe

Jürgen R. Reichenbach

*Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR)
Universitätsklinikum Jena – Friedrich Schiller Universität Jena*

- Rund 75 bis 85 % aller Menschen leiden im Laufe ihres Lebens mindestens einmal an Rückenschmerzen ¹
- Die Degeneration der Bandscheiben gilt dabei als eigenständiger Risikofaktor ²
- Konventionelle MRT erkennt degenerative Veränderungen meist erst in fortgeschrittenen Stadien ³
- Multiparametrische MRT ermöglicht eine detaillierte und quantitative Beurteilung der Bandscheiben ³



Image: <https://avicenna-klinik.com/wirbelsauelenerkrankung/bandscheibenvorfall-in-der-lendenwirbelsaeule/>

¹ Vialle LR *et al.* AOSpine Master Series Volume 8 Back Pain, Thieme 2017

² Zielinska N *et al.* Risk Factors of Intervertebral Disc Pathology - A Point of View Formerly and Today - A Review. J Clin Med. 2021;10(3):409. doi: 10.3390/jcm10030409

³ Mallio CA *et al.* Novel Magnetic Resonance Imaging Tools for the Diagnosis of Degenerative Disc Disease: A Narrative Review. Diagnostics 2022, 12, 420. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020420>

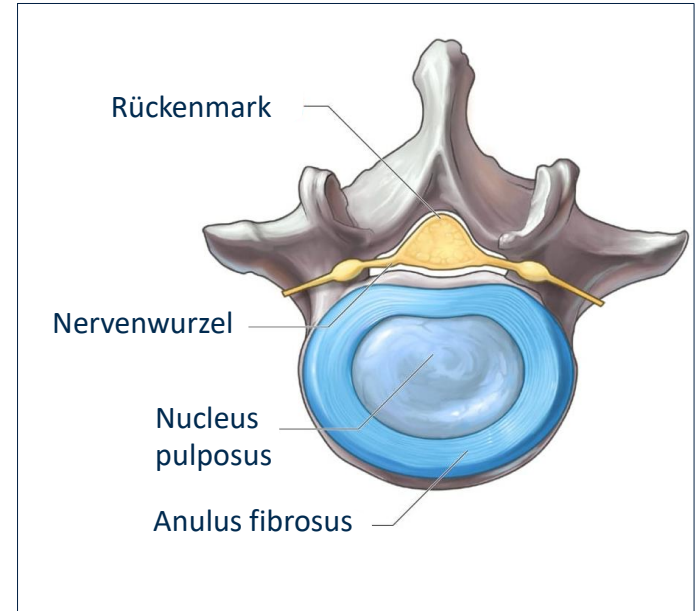
Die Bandscheibe besteht aus dem **Nucleus pulposus (NP)**, dem **Anulus fibrosus (AF)** und den **knorpeligen Endplatten**.

- Der **NP** enthält viele **Proteoglykane (PGs)**, die zahlreiche Glykosaminoglykan-Seitenketten (**GAGs**) besitzen, hauptsächlich **Chondroitinsulfat** und **Keratansulfat**
→ *PGs binden viel Wasser durch die negativ geladenen GAGs*
- Der **AF** besteht überwiegend aus Kollagen Typ I in schichtartigen Lamellen, etwas Wasser, kleinen Proteoglykanen und wenigen elastischen Fasern
→ *zugfestes, faserknorpeliges Gewebe*

Funktionelle Bedeutung der Proteoglykane:

- Aufrechterhaltung des **osmotischen Drucks**
- **Wasserbindung** und Hydratation (80–90 %)
- Mechanische **Druckresistenz** durch gelartige Matrix
- Verteilung axialer und tangentialer Belastungen

Die hohe PG-Konzentration im NP ermöglicht die typische visko-elastische Funktion der Bandscheibe.



<https://avicenna-klinik.com/wirbelsaeulenerkrankung/bandscheibenvorfall/>

Was passiert bei der Degeneration der Bandscheibe?

1. Verlust von Proteoglykanen → Wasserverlust

- Weniger Proteoglykane im NP → geringere Wasserbindung
- Bandscheibe trocknet aus, verliert Elastizität und Dämpfung

2. Risse im Annulus fibrosus

- Durch Überlastung + geringere Elastizität
- Schmerzempfindlich → Risiko für Protrusion/Prolaps + Entzündung

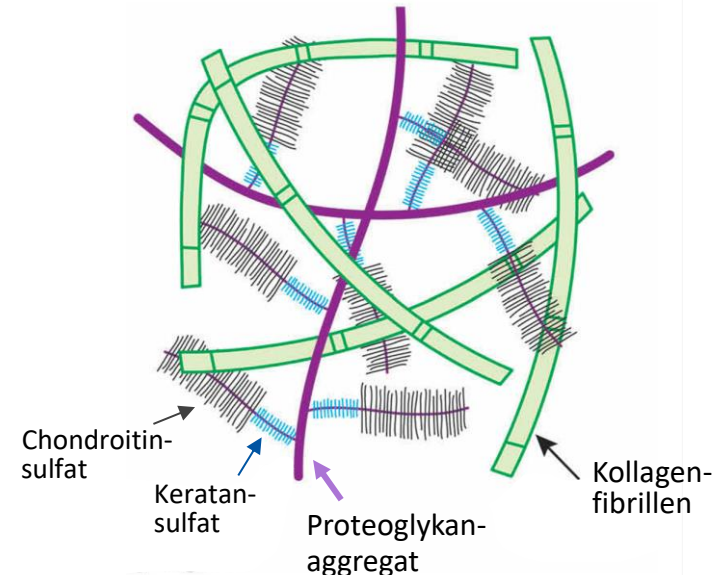
3. Verminderte Bandscheibenhöhe

- Wirbel nähern sich an
- Mehr Druck auf Facettengelenke → Arthrosegefahr

Proteoglykane sind die "**Wasser-Magnete**" der Bandscheibe. Sinkt ihr Anteil, verliert die Bandscheibe Wasser, Elastizität und Höhe

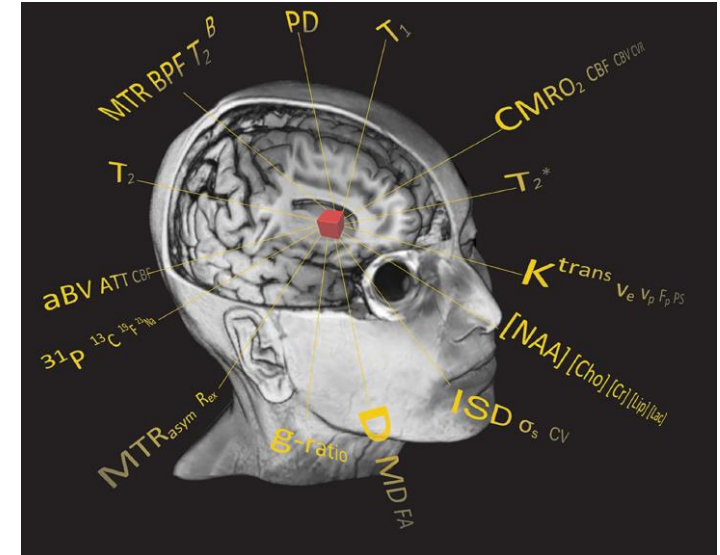
→ einer der wichtigsten Mechanismen der
Bandscheibendegeneration

Schematische Darstellung der Matrix des **Nucleus pulposus** (NP)



Die **konventionelle MRT** liefert nur qualitative Helligkeitsbilder, deren Kontrast stark von Geräteeinstellungen abhängt. Die **quantitative MRT (qMRT)** dagegen bestimmt physikalische Gewebeparameter (T_1 , T_2 , Diffusion, PD usw.) und bietet daher ...

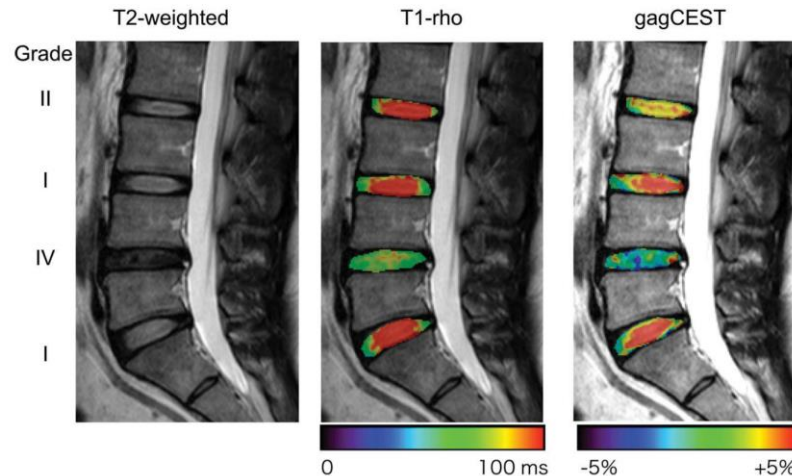
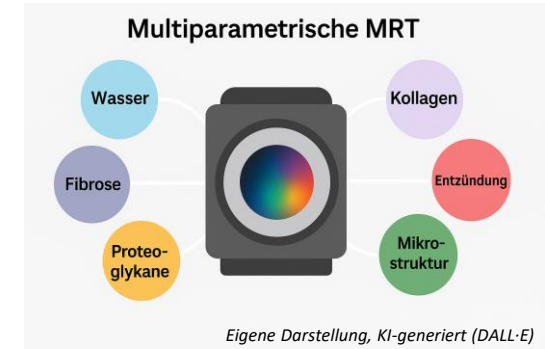
- **Objektive, reproduzierbare Messwerte** (unabhängig von Gerät & Beobachter)
- **Frühe Erkennung biochemischer Veränderungen** bevor morphologische Schäden sichtbar sind
- **Vergleichbarkeit über Zeit und zwischen Zentren** ideal für Verlaufsdagnostik & Forschung



Taken from book cover: Quantitative MRI of the Brain - Principles of Physical Measurement. Cercignani M, Dowell NG, Tofts PS (eds.), 2nd ed., CRC Press (2018)

Ermöglicht eine **umfassendere Gewebecharakterisierung**, da mehrere quantitative MRT-Parameter erfasst werden, die z.B. sensitiv sind für

- Wassergehalt
- Kollagen
- Proteoglykane
- Entzündung
- Fibrose
- Mikrostruktur
-

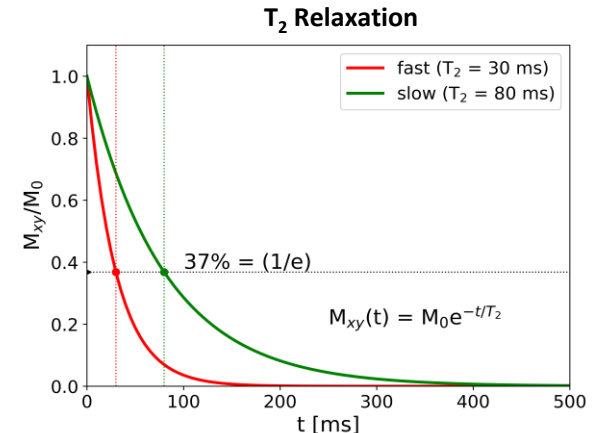
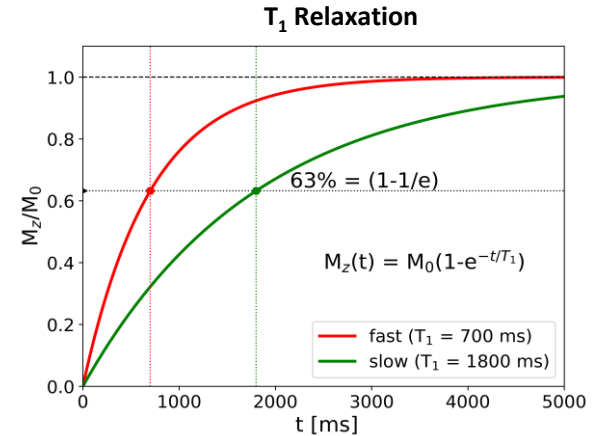


Degenerierte L4–5-Bandscheibe (Pfirrmann IV) mit verkürztem $T_{1\rho}$ und reduziertem gagCEST im Vergleich zu nicht degenerierten Segmenten (Pfirrmann I–II).

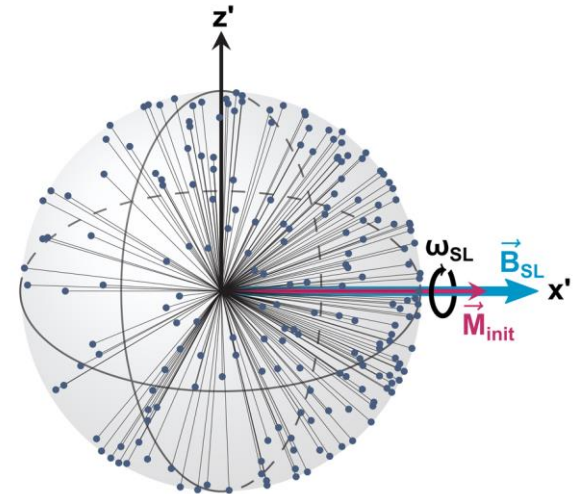
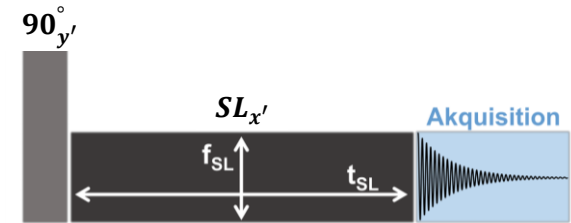
Tabellarische Übersicht moderner MRT-Methoden

Technik / Parameter	Erfasste biochemische Veränderungen	normale Bandscheibe	degenerierte Bandscheibe
$T_{1\rho}$ -Relaxationsmessung	PG- & Wassergehalt	Hoch	Niedrig
T_2 -Relaxationsmessung	PG- & Wassergehalt	Hoch	Niedrig
Quantitatives T_2^* -Mapping	Makromolekulare Architektur & Wassermobilität	Hoch	Niedrig
DWI mit ADC; DTI mit FA	Wasserdiffusion, Gewebezusammensetzung und -organisation	ADC hoch / FA niedrig	ADC niedrig / FA hoch
^{23}Na -MRT	Na^+ -Konzentration, indirekt: PG/GAG-Gehalt	Niedrig	Niedrig
GagCEST	Austausch von Hydroxylprotonen zwischen GAG und Wasser, GAG-Gehalt	Hoch	Niedrig
Ultrashort TE (UTE)	Gewebezusammensetzung und -organisation	Mittel/hoch; hoher GAG/Kollagengehalt	Niedrig; niedriger GAG/Kollagengehalt
MRS	Metabolitenlevel (Laktat, Alanin, GAG)	Hohes GAG/Kollagen hohes GAG/Laktat- niedriges Laktat/Kollagen-Verhältnis	niedriges GAG/Kollagen- niedriges GAG/Laktat- hohes Laktat/Kollagen-Verhältnis
dGEMRIC	Diffusionsrate, indirekter GAG-Gehalt	Hoch oder niedrig, widersprüchliche Ergebnisse	Niedrig oder hoch, widersprüchliche Ergebnisse

- **Bestimmung von T_1 , T_2 , $T_{1\rho}$ und ADC**
 - Anpassung bestehender Protokolle
 - Fokus: Entwicklung eines spezifischen Sequenzprotokolls für $T_{1\rho}$
- **Analyse der Parameter und ihrer altersabhängigen Veränderungen**
- **Vergleich von Gewebekompartimenten**
 - Differenzierung zwischen Nucleus pulposus und Annulus fibrosus



- **$T_{1\rho}$ bezeichnet die Relaxationszeit im rotierenden Bezugssystem**
 → “ T_1 in the rotating frame”
 → ρ steht für *rotierender Frame*, in dem die Magnetisierung betrachtet wird
- **Präparation der z-Magnetisierung**
 → 90° -RF-Puls kippt die Magnetisierung in die Transversalebene, in der der Spin-Lock wirken kann
- **Anlegen des resonanten Spin-Lock-Feldes $B_{1,SL}$**
 → kollinear zur transversalen Magnetisierung
 → erscheint im rotierenden System als quasi-statisches Magnetfeld
- **Messung unter Spin-Lock-Bedingungen**
 → resonantes B_1 -Feld hält die Magnetisierung im rotierenden Frame in einer festen Ausrichtung
 → Durchführung mehrerer Messungen mit unterschiedlichen Spin-Lock-Zeiten t_{SL}
- **$T_{1\rho}$ beschreibt die Relaxation entlang der Spin-Lock-Achse**
- **$T_{1\rho}$ ist besonders sensitiv für langsame molekulare Dynamiken**
 → typischer Frequenzbereich: ca 100 Hz – 1 kHz



T_1 – longitudinale Relaxationszeit (Spin-Gitter-Relaxation)

- Wiederherstellung der longitudinalen (z-)Magnetisierung
- Sensitiv für Gewebekomposition, v. a. Fett/Wasser-Verhältnis und Proteingehalt

$$S(TI) = |S_0 \cdot (1 - A \cdot e^{-TI/T_1})|$$

T_2 – transversale Relaxation

- Zerfall der kohärenten transversalen Magnetisierung
- Sensitiv für Wassergehalt und den Grad der Bewegungseinschränkung durch Makromoleküle

$$S(TE) = S_0 \cdot e^{-TE/T_2}$$

$T_{1\rho}$ – Relaxation im rotierenden Bezugssystem (Spin-Lock-Relaxation)

- Relaxationszeit unter resonantem Spin-Lock-Feld im rotierenden Frame
- Beschreibt die Relaxation entlang der Spin-Lock-Achse
- Besonders sensitiv für langsame molekulare Dynamiken und Protein–Wasser-Interaktionen (typisch im Frequenzbereich ca. 100–1000 Hz)

$$S(T_{SL}) = S_0 \cdot e^{-t_{SL}/T_{1\rho}}$$

ADC – Apparenter Diffusionskoeffizient

- Maß für die scheinbare mittlere Beweglichkeit von Wasser im Gewebe
- Charakterisiert **makroskopische Diffusionsphänomene** auf Voxel Ebene
→ sensitiv für Diffusionsrestriktion durch Zell- und Gewebestruktur

$$S(b) = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC}$$

- 3T Scanner (Siemens Prisma Magnetom)
- 32-Kanal Wirbelsäulenspule
- 20 asymptotische Proband:innen
(19 - 64 Jahre, 12 Männer, 8 Frauen)
Größe 175 ± 7 cm; Gewicht 75 ± 11 kg;
Messungen zwischen 12:00 und 19:00
- L3/L4-Bandscheibe



Sequenzen	Messzeit
$T_{1\rho}$ ($f_{SL} = 350$ Hz)	5:28 min
T_2	5:28 min
T_1	14:47 min
ADC	7:20 min

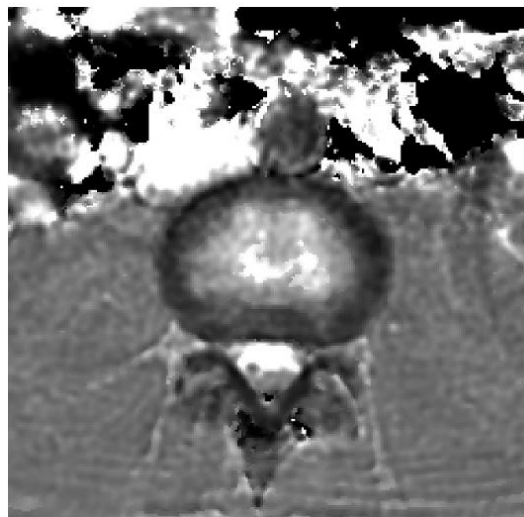
→ gesamte Scan-Dauer
ca. 33 Minuten

→ mit Localizer, Schichtauswahl
und Adjustierung:
ca. 40 Minuten

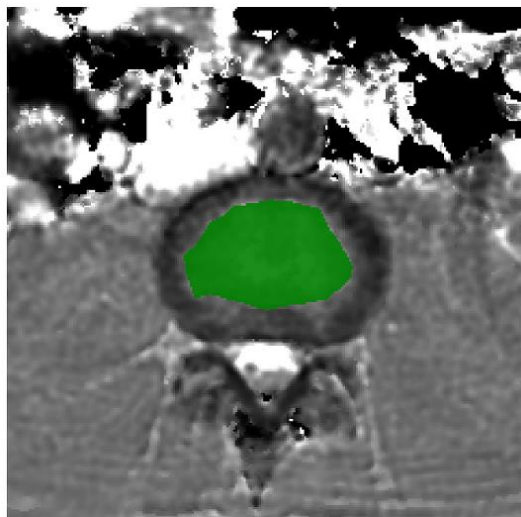
Parameter	T _{1p}	T ₂	T ₁	ADC
Schichtdicke [mm]	6	6	6	6
FoV [mm]	300 × 300	300 × 300	300 × 300	300 × 300
Matrix N _x , N _y	304	304	304	200
Räumliche Auflösung [mm]	0.99 × 0.99	0.99 × 0.99	0.99 × 0.99	1.5 × 1.5
Spinlock-Amplitude f _{SL} [Hz]	350 Hz	0 Hz	—	—
Spinlock-Zeiten t _{SL} [ms]	5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120	—	—	—
Echozeiten TE [ms]	—	5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120	—	—
Inversionszeiten TI [ms]	—	—	25, 100, 150, 275, 400, 600, 800, 1200, 1600, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000	—
b-Werte [mm ² /s]	—	—	—	0, 50, 200, 500, 750
Erholungszeit T _{rec} [s]	5	5	5	2
Scanzeit [min]	05:28	05:28	14:47	07:20



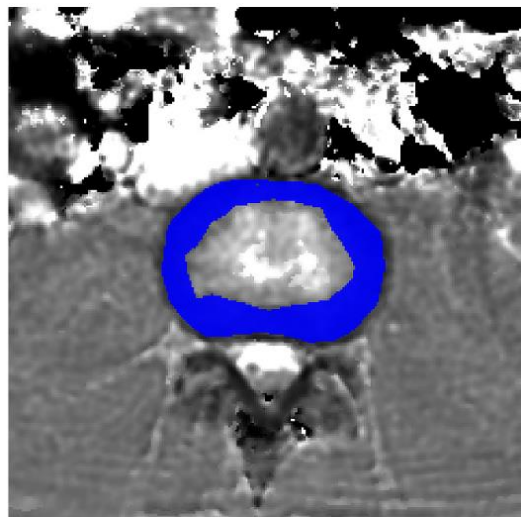
Repräsentative T_1 -Parameterkarten



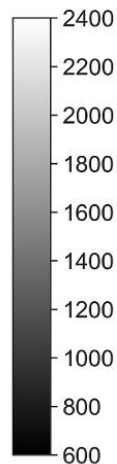
Quantitative T_1 -Karte



Segmentierung des Nucleus pulposus (NP)

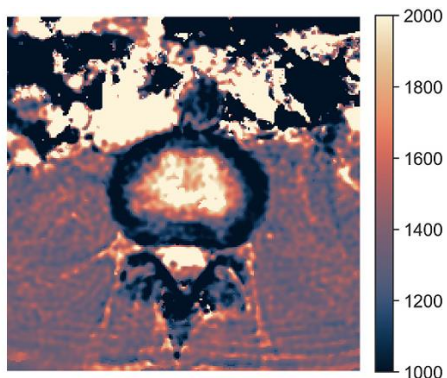


Segmentierung des Anulus fibrosus (AF)

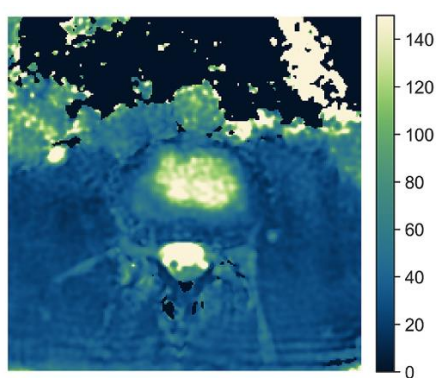


T_1 [ms]

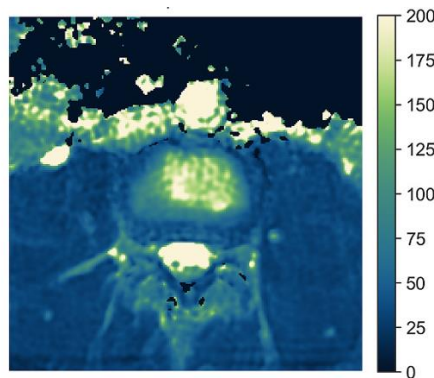
T_1 – Karte [ms]



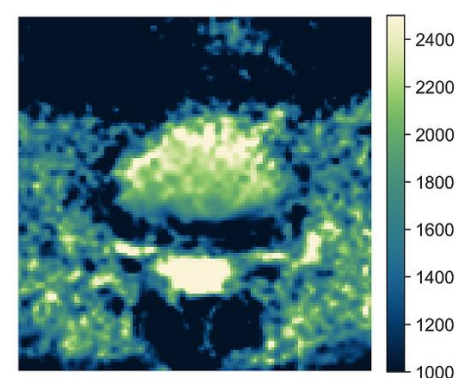
T_2 – Karte [ms]

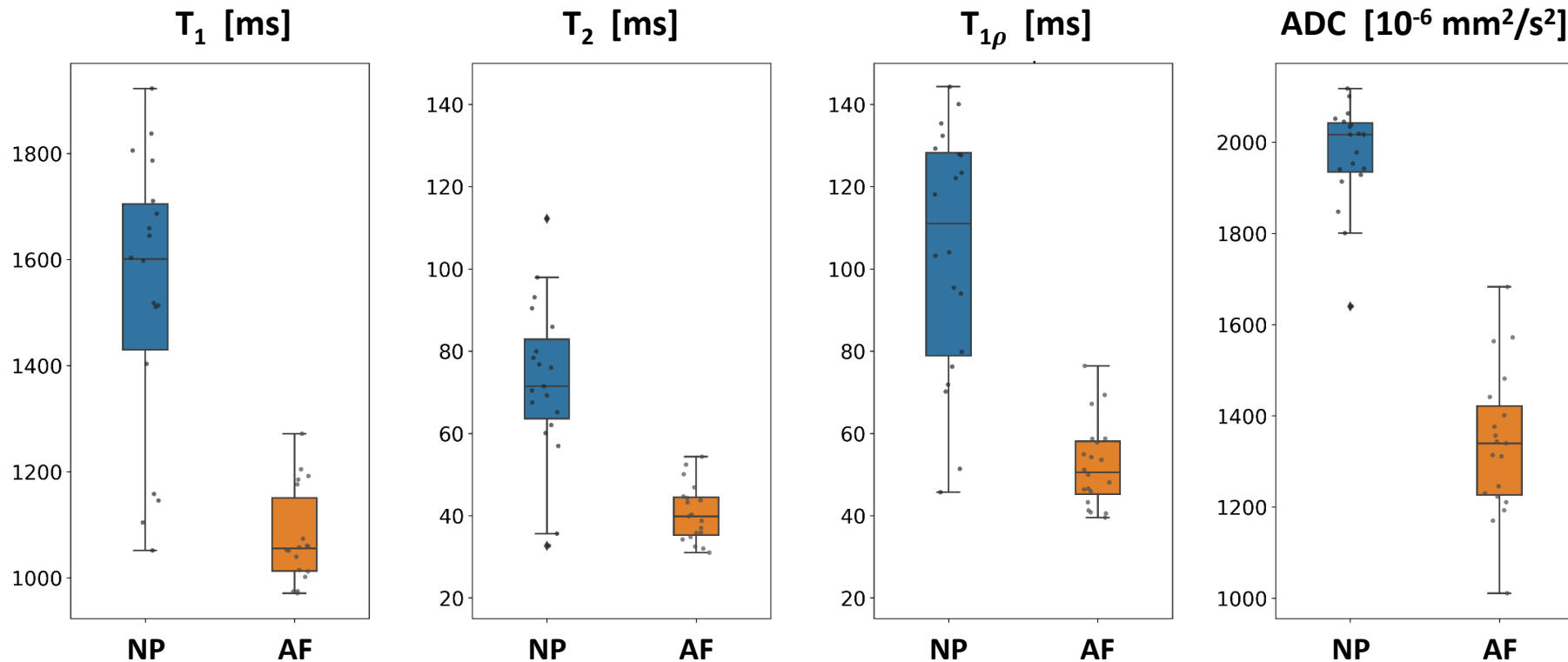


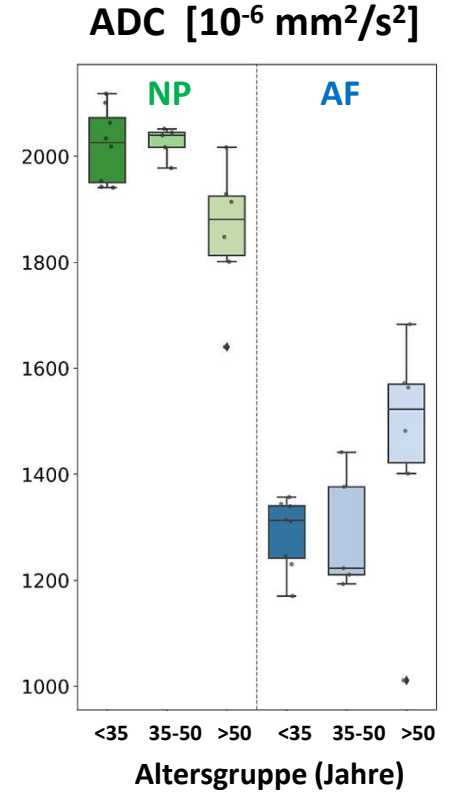
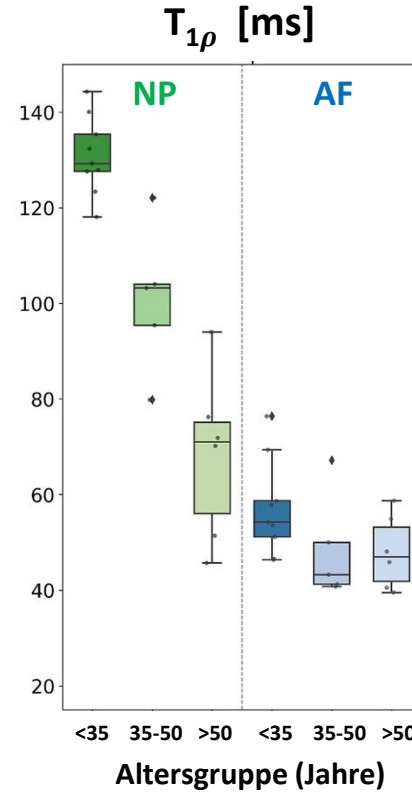
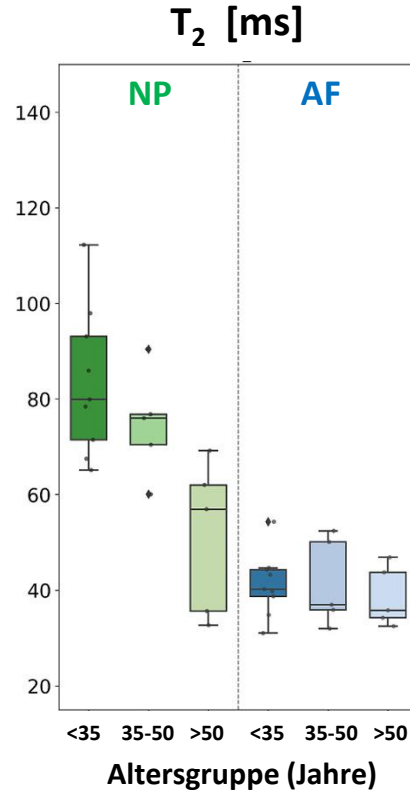
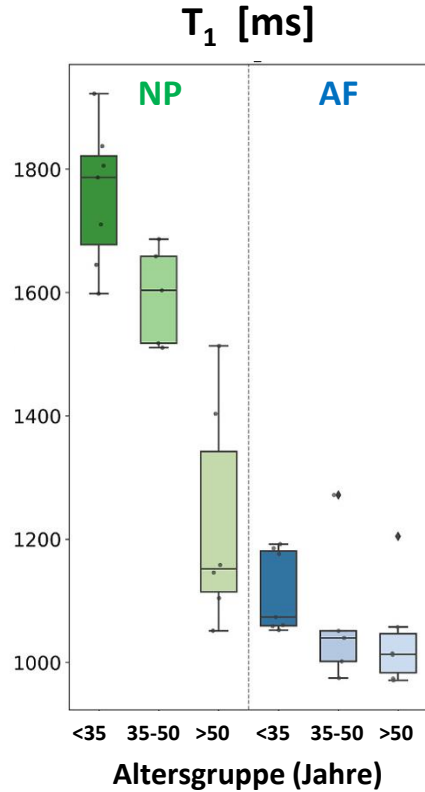
$T_{1\rho}$ – Karte [ms]



ADC – Karte [$10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}^2$]

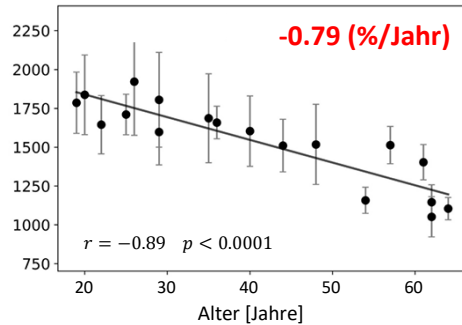




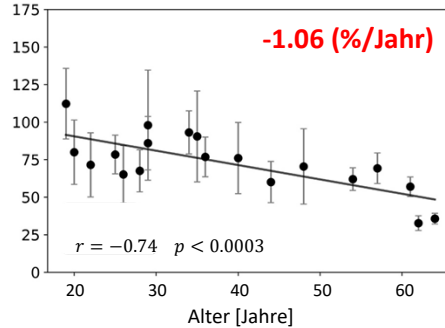


Nucleus Pulposus

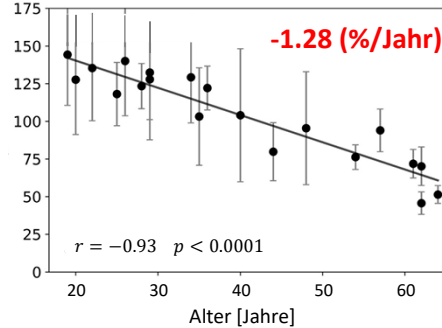
T_1 [ms]



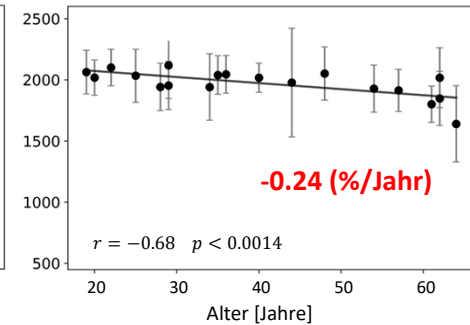
T_2 [ms]



$T_{1\rho}$ [ms]

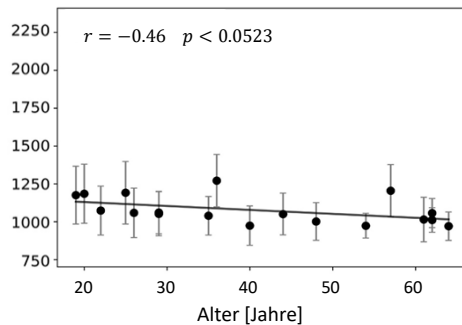


ADC [10^{-6} mm²/s]

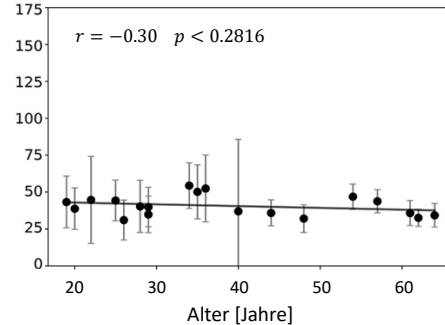


Anulus Fibrosus

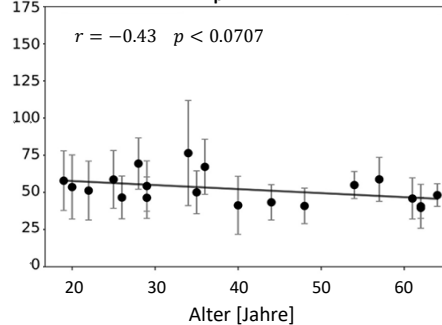
T_1 [ms]



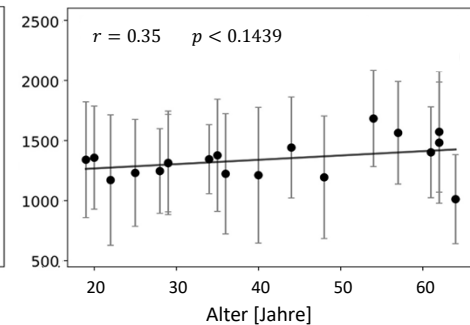
T_2 [ms]



$T_{1\rho}$ [ms]



ADC [10^{-6} mm²/s]



- Klare Unterschiede zwischen **NP** > **AF** für alle Parameter ($T_1, T_2, T_{1\rho}, ADC$)
- Nur im NP signifikante inverse Altersabhängigkeit
 $T_{1\rho}$ stärkste Korrelation ($r \approx -0.93$), dann T_1 ($r \approx -0.89$), T_2 ($r \approx -0.74$), ADC ($r \approx -0,68$)
- Im AF keine signifikante Altersabhängigkeit (Trend, aber $p > 0,05$)
- Bestätigung durch Arbeiten von Gübitz *et al.* (2018)¹
altersabhängiger Rückgang von $T_{1\rho}$, besonders im NP; AF schwach ausgeprägt
 & Wang *et al.* (2014)²
lineare Abnahme von $T_{1\rho}$ und T_2 mit dem Alter, NP deutlich stärker betroffen

Fazit: Ergebnisse im Einklang mit großen Querschnittsstudien

¹ Gübitz R *et al.* Influence of age, BMI, gender and lumbar level on $T_{1\rho}$ magnetic resonance imaging of lumbar discs in healthy asymptomatic adults. Fortschr Röntgenstr. 2018;190(2):144–151. doi: 10.1055/s-0043-115898

² Wang YXJ *et al.* Age related reduction of $T_{1\rho}$ and T_2 magnetic resonance relaxation times of lumbar intervertebral disc. Quant Imaging Med Surg. 2014;4(4):259–264. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.07.14

- Simultane Messung von T_1 , T_2 , $T_{1\rho}$, ADC bei Proband:innen
- Altersabhängige Daten für Nucleus pulposus (NP) und Anulus fibrosus (AF)
- Der stärker ausgeprägte $T_{1\rho}$ -Effekt und die fehlenden Signifikanzen im AF sind wahrscheinlich auf die kleine Stichprobe, nur ein Segment und protokollspezifische Unterschiede zurückzuführen.
- $T_{1\rho}$ zeigt das größte Potenzial als Marker für frühe, altersbedingte Matrixveränderungen
Aktuelle Reviews (Mallio *et al.* (2022)¹, Tamagawa *et al.* (2022)²) verweisen darauf, dass für die klinische Translation größere, symptomatische Kollektive und standardisierte multiparametrische Protokolle erforderlich sind.

¹ Mallio CA *et al.* Novel Magnetic Resonance Imaging Tools for the Diagnosis of Degenerative Disc Disease: A Narrative Review. *Diagnostics*. 2022; 12(2):420. doi: 10.3390/diagnostics12020420

² Tamagawa S *et al.* Imaging Evaluation of Intervertebral Disc Degeneration and Painful Discs—Advances and Challenges in Quantitative MRI. *Diagnostics*. 2022; 12(3):707. doi:10.3390/diagnostics12030707



- Querschnittsdesign → keine Verlaufsinformation
- Nur ein Segment (L3/L4) → eingeschränkte Übertragbarkeit
- Kleine Stichprobe (n = 20) → geringe Power v. a. für AF-Effekte
- Wenige ältere Proband:innen (> 60 J.)
- Manuelle ROIs → potenzielle Segmentierungsvariabilität
- Nur gesunde Proband:innen → keine klinischen Korrelationen
- Ein 3T-Scanner, ein Protokoll → eingeschränkte Generalisierbarkeit
- Mögliche diurnale Effekte (Messzeitfenster 12–19 Uhr)



- **Validierung an größerem Kollektiv**, insbesondere > 60 Jahre
- **Erweiterung auf mehrere LWS-Level**
- **Integration weiterer qMRT-Techniken**
 - gagCEST (direkte GAG-Quantifizierung)
 - T_2^* (fortgeschrittene Degeneration)
 - ggf. MTR oder Natrium-MRI (PG-Sensitivität)
- **Longitudinalstudien**

Abgrenzung „normale Alterung“ vs. „pathologische Degeneration“
- **Verbesserung der Methodik**

Sequenzoptimierung (z.B. Spin-Lock, weitere B_0 und B_1 Korrekturen)
automatische Segmentierung (ROI-Bias reduzieren)
beschleunigte multiparametrische Protokolle (z. B. MR Fingerprinting)

- Lennart Notni, M.Sc. & Maximilian Gram, PhD (Universität Würzburg)
- die Arbeitsgruppe Medizinische Physik
- die Teilnehmenden an der Pilotstudie
- das Kompetenzzentrum für Interdisziplinäre Prävention (KIP) an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und die Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gaststätten (BGN) (Projekt 1.1.88.24 & 1.1.88.25)

Danke für die Aufmerksamkeit!