



Diane Haake (Autor)

Evaluation der Magnetresonanztomographie zur longitudinalen Untersuchung degradierbarer Magnesiumimplantate *in vivo*



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7378>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



Einleitung

Das Skelettsystem des Körpers stellt das anatomische Grundgerüst dar, um die von der Muskulatur ausgeführten Bewegungen zu ermöglichen (McGAVIN et al. 2009). Nur bei vollständiger Intaktheit sind die Grundvoraussetzungen für ein normales und uneingeschränktes Leben gegeben. Zur chirurgischen Frakturversorgung werden sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin derzeit nicht resorbierbare Implantate aus Titan oder chirurgischem Stahl verwendet (CAYA et al. 2015). Diese Materialien sind jedoch deutlich steifer und stabiler als der kortikale Knochen des Skelettsystems, weshalb es zu einer Lastenübertragung - dem so genannten „stress shielding“-Phänomen – kommen kann. Nicht der Knochen, sondern das eingesetzte Implantat trägt die Hauptlast; der nicht belastete Knochen wird im Zuge von Remodelingprozessen abgebaut, wodurch eine regelgerechte Heilung deutlich verzögert ist (HOFFMANN 1995; NAGELS et al. 2003). Neben diesem Phänomen wird auch häufig das Auftreten von Fremdkörperreaktionen wie Entzündungen, Allergien und Abstoßungsreaktionen berichtet (WITTE et al. 2008; FRYDMANN u. SIMONIAN, 2014). Diese Nachteile machen häufig eine Revisionsoperation zur Entfernung der verwendeten Implantatmaterialien nötig. Durch diese zweite Operation erhöht sich das Risiko für den Patienten, da erneut Knochen-, Binde- und Nervengewebe sowie Muskulatur zerstört werden (KRETTEK u. MOMMSEN 2012; FISCHERAUER et al. 2013). Studien der Krankenkassen zeigen, dass Verletzungen des Muskuloskelettalen Systems großen Anteil an den Gründen für Fehltage von Arbeitnehmern und auch für Krankenhausaufenthalte haben. Der dritthöchste Kostenanteil für Krankenhausaufenthalte resultiert aus notwendigen Therapien des Muskuloskelettalen Systems, weshalb eine Kostenreduktion in diesem Erkrankungsbereich wünschenswert wäre (NÖTHEN u. BÖHM, 2009; B. GEK 2015; D. FORSCHUNG 2012).

Ein großes Ziel der gegenwärtigen orthopädischen Forschung ist die Entwicklung resorbierbarer Implantatmaterialien, wodurch eine Revisionsoperation vermieden werden kann (CHAYA 2015). Seit Beginn des 20. Jahrhunderts konzentriert sich diese Forschung auf Magnesium als Basismaterial resorbierbarer Implantate. Als essentielles Spurenelement des Organismus ist Magnesium an über 300 Enzymreaktionen unmittelbar beteiligt. Aufgrund der hohen Ausscheidungskapazität über die Niere wird Magnesium als nicht toxisches Element mit großer Biokompatibilität angesehen (McLEAN 1993; SWAMINATHAN 2003; WOLF u. CITTASINI 2003). Weiterhin ähnelt das Elastizitätsmodul von Magnesium dem des kortikalen Knochens, wodurch das „stress shielding“ Phänomen verhindert werden kann (WINDHAGEN u. HURSCHLER 2013).

Die größte Schwierigkeit bei der Entwicklung resorbierbarer Implantate auf Magnesiumbasis ist die teils unkontrolliert hohe Degradationsrate, die einen zu raschen Stabilitätsverlust impliziert (MYRISSA et al. 2015). Zur Evaluation geeigneter Legierungen werden vielfältige Testverfahren *in vitro* durchgeführt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen korreliert jedoch nur unzureichend mit den Ergebnissen der *in vivo* Studien, so dass eine Prüfung der Materialien im Tiermodell derzeit unerlässlich ist (WITTE et al. 2006; SANCHEZ et al. 2015). Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Evaluierung der Magnetresonanztomographie



als diagnostisches Instrument, das es ermöglicht, den Einheilungsprozess des Implantates, aber auch die Eigenschaften des getesteten Materials longitudinal *in vivo* zu untersuchen. Die Durchführung einer longitudinalen *in vivo* Studie hat den Vorteil, dass interindividuelle Schwankungen durch die Betrachtung desselben Tieres gering gehalten werden können. Dadurch können die notwendigen Tierzahlen reduziert werden. Bisher durchgeführte longitudinale *in vivo* Studien nutzten die Computertomographie und die Histologie als etablierte, diagnostische Untersuchungsmethoden (WITTE et al. 2007; KRAUS et al. 2012; SANCHEZ et al. 2015). Die Anwendung einer funktionellen Bildgebung ist jedoch nur mittels Magnetresonanztomographie möglich. In der vorliegenden Arbeit soll die Anwendung dieser funktionellen Diagnostik für die Untersuchung resorbierbarer Magnesiumimplantate geprüft werden. Weiterhin wird erstmals die Legierung Magnesium 5% Gadolinium im Rattenmodell untersucht.



Literaturübersicht

Aufbau des Knochens

Das Skelettsystem des Körpers ist aus Knochen und Gelenken zusammengesetzt, die das anatomische Grundgerüst darstellen und die von der Muskulatur ausgeführten Bewegungen ermöglichen (McGAVIN et al. 2009). Neben der mechanischen Stützfunktion für die Muskelaktivität und dem Schutz innerer Organe, hat der Knochen zudem als Speicherorgan des Mineralhaushaltes eine metabolische Funktion (NICKEL et al. 2003; BREVES u. VON ENGELHARD 2005). Diese vielfältigen Funktionen erfordern einen speziellen Aufbau, der lebenslang eine dynamische Adaptation an variable Belastungen ermöglicht (BREVES u. VON ENGELHARD 2005). Der vitale Knochen besteht zu etwa 46% aus anorganischer Substanz, zu 22% aus organischer Substanz und zu 32% aus Wasser. Die genaue Zusammensetzung variiert je nach Art des Knochens und Alter des Organismus (LOEFFLER 2002). Knochengewebe (Textus osseus) entwickelt sich aus dem mesenchymalen Bindegewebe und besteht aus den Zellen des Knochens sowie der Knochenmatrix (LIEBICH 2004).

Die Knochenformen werden in kurze und platte Knochen, sowie die langen Röhrenknochen unterteilt. Nur im Schaft der langen Röhrenknochen bildet sich eine Markhöhle aus, während die kurzen platten Knochen nur aus geflechtartigem Knochen (Spongiosa) und der sie bedeckenden Knochenrinde (Kortikalis) bestehen (LOEFFLER 2002).

Os femoris

Der Femur (Oberschenkelbein) stellt das Stylopodium der Gliedmaßensäule der freien Beckengliedmaße dar. Das os femoris ist der stärkste Knochen des Skelettes, der neben der Stützfunktion auch dem Vorwärtsschub des Körpers dient. Dieser lange Röhrenknochen wird in das Caput, den Korpus und die Kondylen (Gelenkknollen) unterteilt, die mit der Tibia unter Einschiebung der Menisken artikulieren (NICKEL et al. 2003).

Makroskopisch bestehen die langen Röhrenknochen aus dem mittleren Knochenschaft, der Diaphyse, die über die Metaphyse an den beiden Endstücken mit den Gelenkflächen bildenden Epiphysen verbunden ist. Die Diaphyse besteht aus kompaktem kortikalem Knochen, die Epiphyse aus spongiösem trabekulären Knochen, der im Bereich der Gelenkflächen mit hyalinem Knorpel überzogen ist (NICKEL et al. 2003; McGAVIN et al. 2009). Mikroskopisch kann der kortikale Knochen der Diaphyse in die äußere Substantia compacta und die darauffolgende Substantia spongiosa, ein schwammartiges Gerüst aus Knochenbälkchen, untergliedert werden. Beide umschließen als Kortikalis die Markhöhle des Knochens, von dessen Inhalt sie durch das Endost, einer dünnen bindegewebigen Membran, die tapetenartig den Knochenbälkchen anliegt, abgegrenzt sind (LIEBICH 2004; McGAVIN et al. 2009). In einem jugendlichen Organismus enthält die Markhöhle das aktive, rote Knochenmark; nach Abschluss des Körperwachstums wird dieses durch das Fettmark ersetzt (NICKEL et al. 2003). Die Epiphysen werden von der Substantia corticalis als dünne, kompakte Knochenrinde umgeben. Darunter liegend findet sich im Unterschied zur Diaphyse nur eine feine Substantia spongiosa, deren Hohlraumssystem kleine sekundäre Markhöhlen



enthält (NICKEL et al. 2003). Außen ist der gesamte Knochen mit Ausnahme der Gelenkflächen von der Knochenhaut, dem Periost, umgeben. Diese bindegewebige Hülle schließt sensible Nervenfasern sowie ein dichtes Netz aus Blut- und Lymphgefäßen zur metabolischen Versorgung ein (LIEBICH 2004).

Chemisch betrachtet besteht die Knochematrix zu einem Drittel aus organischem und zu zwei Dritteln aus anorganischem Material. Der organische Anteil – auch als Osteoid bezeichnet – beinhaltet überwiegend Kollagenfasern Typ I und die glykosaminreiche Grundsubstanz; der anorganische Anteil die Mineralstoffe, überwiegend Calcium und Phosphor, die in Form von Hydroxylapatit vorliegen $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ (LIEBICH 2004; BREVES u. VON ENGELHARD 2005).

Histologisch sind zwei Arten von Knochengewebe zu unterscheiden: Der Geflecht- bzw. Faserknochen und der Lamellenknochen. Als Geflechtknochen wird verknöchertes Bindegewebe bezeichnet, bei dem die Kollagenfasern ungeordnet im Knochengewebe abgelagert sind. Diese Knochenform wird während der embryonalen Entwicklung angelegt, nach der Geburt aber rasch durch den weiter differenzierten und stabileren Lamellenknochen ersetzt. Weiterhin wird Geflechtknochen als Reaktion auf dauerhaften Druck oder Zug mechanischer Kräfte, sowie zu Beginn der Frakturheilung gebildet. Zeitlebens bleibt der Geflechtknochen nur unter anderem im knöchernen Labyrinth des Ohrs, im äußeren Gehörgang und an der Ansatzstelle größerer Sehnen am Knochen bestehen (LIEBICH 2004; BREVES u. VON ENGELHARD 2005).

Lamellenknochen ist durch die, nach statisch-funktionellen Gesichtspunkten angeordneten, parallelen Kollagenfaserbündel gekennzeichnet. Dieser sperrholzartige Aufbau mit der strukturellen Grundlage der Osteone garantiert die hohe Festigkeit bei geringem Gewicht (LIEBICH 2004; BREVES u. VON ENGELHARD 2005).

Zellen des Knochens

Neben der Matrix sind die Zellen ein zweiter Bestandteil des Knochens, wobei drei Zelltypen unterschieden werden können: Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten (LIEBICH 2004). Osteoblasten finden sich überwiegend auf der inneren und äußeren Knochenoberfläche und initiieren die Synthese der Knochenmatrix, die Mineralisation der Knochengrundsubstanz und auch die physiologische Resorption (McGAVIN et al 2009; LIEBICH 2004). Durch Modulierung der Bildung von Hydroxylapatitkristallen sind die Osteoblasten bald vollständig von verkalkter Knochengrundsubstanz umgeben und reifen innerhalb von drei Tagen zu Osteozyten, die überwiegend zwischen den Lamellen der Osteone liegen. Die Osteozyten fungieren als mechanosensorische Zellen, die als Reaktion auf äußere Stimuli das Remodeling initiieren können. Mit ihren Zellausläufern stehen sie untereinander in direktem Kontakt, was den Transport von Nähr- und Abbaustoffen ermöglicht (LIEBICH 2004; BREVES u. VON ENGELHARD 2005). Osteoblasten sind vielkernige Riesenzellen, die sich aus monozytären Stammzellen entwickeln und in Lakunen des resorbierten Knochens liegen. Sie sind für die Resorption der mineralisierten Knorpelmatrix verantwortlich (LIEBICH 2004; McGAVIN et al. 2009).



Osteoblasten entwickeln sich aus pluripotenten Progenitorzellen, den Präosteoblasten. Sie synthetisieren die organischen Bestandteile der Knochenmatrix, weshalb sie auch als knochenbildende Zellen bezeichnet werden. Osteoblasten sind im Gegensatz zu den Präosteoblasten nicht mehr in der Lage, sich zu teilen. Nach der Mineralisation der von ihnen synthetisierten Grundsubstanz wandeln sie sich in die Osteozyten (ruhende Knochenzellen) um. Ebenso wie auch als Osteoblasten stehen sie durch Gap junctions miteinander oder mit den Endothelzellen der Havers-Kanäle in Verbindung. Eine Funktion dieser Zellen bei Remodeling, Mechanotransduktion und funktionaler Adaptation wird diskutiert. Die Aktivität der Osteoblasten und -ozyten ist mit der Aktivität der Knochenformation verbunden (WALSH u. GUZELSU 1994; LIEBICH 2004).

Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, die für die Resorption mineralisierter Knochenmatrix entscheidend sind. Sie entstehen durch die Fusion mononukleärer Progenitorzellen der Monozyten- und Makrophagenfamilie. Osteoklasten sind polar orientiert. So finden sich zur Oberflächenvergrößerung auf der zur Knochenoberfläche gewandten Seite Zellausstülpungen, die als Resorptionsstrukturen („ruffled border“) bezeichnet werden. An dieser Seite läuft der Knochenabbau durch die Sekretion proteolytischer Enzyme ab. Die der Knochenoberfläche abgewandte Seite dieser Zellen wird als „clear zone“ bezeichnet und ermöglicht die Adhäsion der Zellen an der extrazellulären Matrix (WALSH u. GUZELSU 1994; AN u. MARTIN 2003; LIEBICH 2004).

Biomechanik des Knochens

Zwischen Form und Funktion des Knochens besteht eine enge Beziehung, da nur so die dynamische Adaptation an äußere Einflüsse möglich ist (NICKEL et al. 2003; BREVES u. VON ENGELHARD 2005). Die Anordnung der Spongiosabälkchen von Epi- und Metaphyse entspricht den jeweiligen Zug- und Druckkräften, die während der Belastung auf den Knochen einwirken. Durch diesen trajektoriiellen Aufbau der Spongiosastruktur setzt die Struktur des Knochens den einwirkenden Kräften eine ideale Stabilität entgegen, so dass mit einem Minimum an Material ein Maximum an Leistung erzielt werden kann. Dieser zeitlebens ablaufende Anpassungsprozess erfolgt nach dem Wolff'schen Gesetz. Da das Knochengewebe ein zeitlebens formbares Substrat darstellt, gelingt eine Adaptation an veränderte Belastungen (NAGELS et al. 2003). Stimulus für diese Adaptation ist die Verformung durch äußere Belastung, die von den Osteozyten registriert wird. Liegt diese Belastung im physiologischen Rahmen, so erfolgt kein Umbau des Knochens. Wird der physiologische Rahmen überschritten, wird die Knochenstruktur durch Modeling-Aktivitäten verstärkt; bei zu geringer Belastung erfolgt die Stimulation des Knochenabbaus durch die Osteoklasten (LOEFFLER 2002; NICKEL et al. 2003; BREVES u. VON ENGELHARD 2005; McGAVIN et al. 2009).

Die Steifigkeit des Knochens wird durch das Elastizitätsmodul beschrieben, das auch die Duktilität des Knochens bezeichnet. Der Yield-Point begrenzt die Elastizität des Knochengewebes; ab diesem Punkt werden die einwirkenden Kräfte auf den Knochen so groß, dass sie nicht mehr neutralisiert werden können. Dadurch kommt es zu einer



Schädigung der Knochenstruktur in Form von Mikrofrakturen bis hin zur totalen Fraktur des Knochens (BREVES u. VON ENGELHARD 2005; McGAVIN et al. 2009).

Remodeling

Der Begriff Remodeling beschreibt die zyklisch ablaufenden Auf- und Abbauprozesse des Knochens, die eine jahrzehntelange mechanische Integrität garantieren. In regelmäßigen Abständen wird ein bestimmtes Quantum an knöchernem Material durch Osteoklasten abgebaut und an gleicher Stelle durch Osteoblasten neu gebildet, wodurch eine regelmäßige Neubildung des Gewebes ohne Stabilitätsverlust möglich wird (BREVES u. VON ENGELHARD 2005; McGAVIN et al. 2009).

Das Modeling bezeichnet die Adaptation an Veränderungen der biomechanischen Belastung und hat immer eine makroskopische oder mikroskopische Formänderung des Knochens zur Folge (BREVES u. VON ENGELHARD 2005)

Knochenregeneration

Die Heilung des Knochengewebes lässt sich in fünf Phasen unterteilen: Durch Gewalteinwirkung auf den Knochen entsteht eine Verletzung des Gewebes, die durch eine Hämatombildung im Frakturspalt gekennzeichnet ist. Auf diese Verletzungsphase folgt unmittelbar die Inflammatorische Phase, während der nekrotisches Gewebe abgebaut wird und hämatopoetische sowie mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark mobilisiert werden. Die hämatopoetischen Stammzellen differenzieren rasch zu Entzündungszellen; aus den mesenchymalen Stammzellen entwickeln sich Matrix produzierende Osteo-, Fibro- und Chondroblasten. Nach drei bis vier Tagen beginnt die Granulationsphase, die etwa drei Wochen andauert. Während dieser Zeit wird das Hämatom mit einem fibroblastenreichen Granulationsgewebe durchbaut, in das Kollagen und Mineralien eingelagert werden. Dieses Gewebe, das nun den Frakturspalt ausfüllt, wird als weicher Kallus bezeichnet; in dessen Inneren beginnt die enchondrale Ossifikation. Während der drei bis vier Monate andauernden Phase der Kallushärtung wird das Kallusgewebe weiter mineralisiert, zudem sprossen Blutgefäße zur optimalen Versorgung ein. Durch die erhöhte Aktivität der Osteoblasten kann nun ein belastbarer Geflechtknochen entstehen, der den physiologischen Belastungen Stand halten kann. Um die Regeneration des Knochens endgültig abzuschließen und auch die frühere Stabilität zu gewährleisten, folgt die Umbauphase, in der für ungefähr ein Jahr Modeling und Remodeling Prozesse ablaufen. Die im Geflechtknochen ungeordnet abgelagerten Kollagenfaserbündel werden longitudinal entsprechend der einwirkenden Druck- und Zugkräfte ausgerichtet, so dass der ursprüngliche Lamellenknochen wieder hergestellt ist. Neben dem Markraum wird auch das Haversche System wieder rekonstruiert (McGAVIN et al. 2009; EINHORN u. GERSTENFELD 2015).



Osteogenese

Es werden zwei Arten der Knochenbildung unterschieden: Die desmale und die chondrale Ossifikation. Bei der desmalen Ossifikation entwickelt sich das Knochengewebe direkt aus dem mesenchymalen Bindegewebe ohne knorpelige Zwischenstufen, weshalb man auch von der primären Ossifikation spricht. Es entsteht ein gefäßreicher Geflechtknochen, der nur in Form von Deckenknochen des Angesichtsschädels erhalten bleibt, da bei allen anderen Knochen des Säugetierskelettes auf die desmale Ossifikation die chondrale folgt. Diese ermöglicht den Umbau zum stabilen Lamellenknochen. Während der chondralen Ossifikation entwickelt sich zunächst hyaliner Knorpel als Platzhalter. Während der chondralen Ossifikation kann zwischen einer peri- und enchondralen Ossifikation differenziert werden. Im Zuge der perichondralen Ossifikation wandeln sich die Chondroblasten der Knorpelmatrix unmittelbar in Osteoblasten um, dieser Prozess beginnt in der Mitte der späteren Diaphyse. Aus dem Perichondrium entwickelt sich das Periost, die Ossifikation der Diaphyse schreitet weiter fort. Nach Abbau des vorhandenen Knorpels beginnt die enchondrale Ossifikation; durch ständigen Auf- und Abbau der Matrix entwickelt sich die Spongiosa enthaltende primäre Markhöhle. Das Bindegewebe wird nun nach und nach über hämoretikuläres Gewebe zum sekundären Knochenmark umgewandelt (LIEBICH 2004; SCHNORR u. KRESSIN 2006).

Die Ratte als Tiermodell

In der präklinischen Forschung wird die Ratte unter anderem als Modell für Brustkrebs, Diabetes und für die humane Reproduktionsmedizin verwendet. Zudem werden Ratten auch für Verhaltensstudien eingesetzt (INNACCONE u. JACOB 2009). Auch in der orthopädischen Forschung ist die Ratte ein etabliertes Modell. So konnte erstmalig im Rattenmodell gezeigt werden, dass Osteoklasten Knochenmineralien auflösen und hämatogenen Ursprungs sind (AN u. FRIEDMAN 1999). Weiterhin ist der Rattenfemur als der für biomechanische Testung im Kleintier am besten geeignete Knochen beschrieben (AURÉGAN et al. 2013). Als Frakturmodell wurde die Ratte erstmals in den frühen 1940er Jahren verwendet. Bis 1980 wurden die beim Menschen angewandten Operationstechniken und Implantatmaterialien bevorzugt im Großtiermodell erforscht, da die Übertragung auf annähernd gleichgroße Tiere einfacher erschien. Kleintiermodelle wie Ratten und Mäuse bieten jedoch den Vorteil, dass Zucht und Haltung mit deutlich geringeren Kosten einhergehen, zudem sind diese Tiere einfacher zu handhaben. Weiterhin können im Ratten- oder Mausmodell molekulare Aspekte der Frakturheilung besser untersucht werden, da für diese Tierarten eine Vielzahl genetisch modifizierter Stämme verfügbar ist und auch eine deutlich größere Auswahl biomedizinischer diagnostischer Methoden etabliert worden ist. Aus diesen Gründen werden aktuell etwa 45% aller orthopädischen Studien im Ratten- oder Mausmodell durchgeführt (HISTING et al. 2011; GARCIA et al. 2013). Das Rattenmodell einer geschlossenen Femurfraktur und deren Versorgung mittels intramedullärer Pins wurde erstmals durch BONNARES und EINHORN 1984 beschrieben. Bis heute ist es eines der am weitesten verbreiteten Proof-of-concept Modelle in der Traumaforschung. Aufgrund des



einfacheren Knochenaufbaus besitzt der Rattenknochen kein Havers-System, wodurch eine Beurteilung des Havers-Remodelings nicht möglich ist. Dennoch sind die ablaufenden Prozesse vergleichbar, da der Rattenknochen Resorptions Hohlräume mit ähnlicher Funktion aufweist (LELOVAS et al. 2008; HISTING et al. 2011; AURÉGAN et al. 2013).

Für die Testung resorbierbarer magnesiumbasierter Materialien wurden als Tiermodell zunächst Schweine, Kaninchen und Meerschweinchen gewählt, da die Herstellung sehr kleiner magnesiumbasierter Implantate zunächst eine große Herausforderung darstellte. Die erste Implantation dieser Materialien im Rattenmodell wurde 2006 durch XU et al beschrieben. In dieser Studie wurden Pins aus einer Magnesium-Mangan-Zink Legierung in Rattenfemura implantiert (XU et al 2006).

Aufgrund der oben genannten Vorteile wurde in der vorliegenden Arbeit die Ratte als Tiermodell für die intramedulläre Marknagelung gewählt, da die Methodik der *in vivo* μ -CT und auch die Bildgebung mittels präklinischer Magnetresonanztomographen limitierend für die Wahl des Tiermodells ist. Die Gantry-Durchmesser und auch die für die Bildgebung notwendigen Tierhalter sind maximal für die Größe einer adulten Ratte ausgelegt.

Untersuchungsmethoden des Knochenremodelings

Computertomographie

Bereits 1961 wurde erstmals die Grundidee der Computertomographie (CT) von OLDENDORF entwickelt. Eine erste praktische Umsetzung wurde von dem Elektrotechniker Godfrey N. HOUNSFIELD im Jahre 1972 vorgestellt, wofür er 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt wurde (HOUNSFIELD 1973). Ziel dieser Entwicklung war eine bessere Nutzung der Röntgentechnik, um auch Strukturen der Weichgewebe beurteilen zu können. Bei einem Röntgenbild wird die Gesamtabsorption der Strahlung bei linearer Durchdringung des inhomogen zusammengesetzten Körpers abgebildet. Alle Strukturen, die sich im Strahlengang befinden, sind überlagert, wodurch eine Differenzierung der Gewebetypen nicht möglich ist. Es können nur die Dichtegruppen Luft, Fett, Wasser und Knochen unterschieden werden. (KALENDER 2006; LÜPKE 2010; KAUFFMANN et al. 2001). Wird Gewebe, das Röntgenstrahlen nur sehr schwach absorbiert von stark absorbierendem Gewebe umschlossen (z.B. das Gehirn im Schädel), können aufgrund der Überlagerung nur die stark absorbierenden Gewebe beurteilt werden (LÜPKE 2010). Die Bildgebung mittels CT erlaubt eine überlagerungsfreie Darstellung des inhomogen zusammengesetzten Körpers. Durch eine bessere Bildauflösung werden über 2000 verschiedene Dichtewerte unterschieden, sodass auch Strukturen der Weichgewebe beurteilt werden können. Möglich wird dies durch das tomographische Verfahren. Durch die Rotation von Röntgenquelle und Detektor wird das Untersuchungsobjekt in einzelne Schichten „geschnitten“, diese Einzelbilder werden dann durch computergestützte Rekonstruktion in einem zwei- bzw. dreidimensionalen Bild zusammengefügt (KAUFFMANN et al. 2001; BÜCHELER et al. 2006).

Physikalische Grundlagen

Das Prinzip der CT beruht wie bei der Röntgentechnik auf der physikalischen Eigenschaft von Gewebe, Röntgenstrahlen abzuschwächen. Mit einem Detektor wird die Strahlenintensität



nach der Durchdringung des Untersuchungsobjektes gemessen. Diese Intensität wird beim Röntgen als mehr oder weniger starke Schwärzung des Röntgenfilmes abgebildet. Bei der CT wird in einer Ebene eine hohe Anzahl von Messungen über einen Winkelbereich von 360° durchgeführt. Bei jedem Scan wird ein Intensitätsprofil, also die Stärke der Röntgenstrahlung nach Durchdringung des Objektes, gemessen. Aus diesem Intensitätsprofil wird nun ein Schwächungsprofil berechnet, was als Projektion bezeichnet wird (LÜPKE 2010). Durch Weiterleitung dieses Schwächungsprofils an den COBRA-Server wird über den Rekonstruktionsprozess ein Schichtbild erstellt. Über eine Rücktransformation der Projektionswerte wird der lineare Schwächungskoeffizient bestimmt. Der COBRA-Server verwendet hierfür den mathematischen Algorithmus nach Feldkamp (KALENDER et al. 2001; PAULUS et al. 2000; HEIN et al. 2003). Für die Berechnung des Bildes stellt man sich vor, dass jede Schicht aus vielen kleinen Würfeln oder Quadern zusammengesetzt ist. Diese Volumeneinheiten werden als Voxel bezeichnet. Für jedes dieser Voxel liegt nun ein Schwächungswert μ vor. Dieser wird durch Skalierung und Kalibrierung zum μ Wasser in Bezug gesetzt und als CT-Zahl als Hounsfield-Einheit (HE) angegeben (BÜCHELER et al. 2006; LÜPKE 2010). Diesen HEs wird ein Grauwert zugeordnet, damit eine Befundung des Bildes möglich ist. Die Graustufenskala der HEs wurde anhand von Fixpunkten festgelegt: Die Dichte von Wasser entspricht 0 HE, Luft -1000HE und kompakter Knochen +2000HE. Die meisten Gewebe liegen zwischen -100 und +100 HE; Ausnahme hiervon ist der Knochen. Da das menschliche Auge nur etwa 20 Graustufenwerte differenzieren kann, muss vor jeder Untersuchung der Intensitätsbereich über die Fensterbreite der HEs festgelegt werden. So wird nur der diagnostisch relevante Wertbereich der CT-Zahlen dargestellt. Je schmaler die Fensterbreite gewählt wird, umso kontrastreicher ist das erhaltene Bild (KAUFFMANN et al. 2001).

Mikro-Computertomographie

Die ersten Mikro-Computertomographen (μ CT) wurden Anfang der 80er Jahre mit dem Ziel einer höheren Bildauflösung entwickelt, ihr Einsatz beschränkte sich auf die präklinische Forschung. Zunächst handelte es sich um *in vitro* μ -CTs, bei denen nur kleinere Gewebeproben untersucht werden konnten. Erste Versuche wurden von KUJOORY et al. 1980 beschrieben; sie erstellten Aufnahmen einer Rattenniere (KUJOORY et al. 1980; CLARK et al. 2014). Bei den μ CTs werden zwei Typen unterschieden: Für die Bildgebung *in vitro* wird auch heute noch eine stationäre Gantry mit rotierendem Objektstisch verwendet. Durch weitere Entwicklung der Technik wurde es möglich, in präklinischen Studien auch lebende kleine Labortiere zu untersuchen. Moderne μ CTs für die Bildgebung *in vivo* gleichen in ihrem Aufbau den klinischen Tomographen mit einem stationären Untersuchungstisch und rotierendem Röntgenquelle-Detektor-System (PAULUS et al. 2000).

***In vivo* μ -Computertomographie**

Das μ -CT wurde erstmals durch FELDCAMP 1989 als geeignete bildgebende Methode zur dreidimensionalen Untersuchung der Knochenstruktur *in vivo* beschrieben. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine quantitative Beurteilung spongiöser Knochenstrukturen