

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Funktionelle MRT bei Probanden und Patienten mit
Mukoviszidose:
Messung von Lungenvolumina,
Einfluss des Volumens auf die Signalintensität und
Versuch der Quantifizierung von Airtrapping**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Barbara Maria Puhm
aus
Filderstadt**

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. F. Schäfer

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Stern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie und Charakterisierung der Mukoviszidose	7
1.2 Übliche Diagnostik und Verlaufskontrollen der Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose	10
1.3 Die Rolle der MRT bei Mukoviszidose	15
1.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie mit Schwerpunkt auf die Lungenbildgebung	15
1.4.1 Pulssequenzen	16
1.4.1.1 Spinecho-Sequenzen	17
1.4.1.2 T1-gewichtete Spinecho-Sequenz	18
1.4.1.3 T2-gewichtete Spinecho-Sequenz	19
1.4.1.4 Protonengewichtete Spinecho-Sequenzen	19
1.4.1.5 Inversions-Recovery-Sequenzen	20
1.4.1.6 Gradientenecho-Sequenzen	20
1.5 Bildgebung der Lunge mittels CT und MRT	22
1.5.1 Darstellung des Lungenparenchyms	22
1.5.1.1 CT des Lungenparenchyms	22
1.5.1.2 MRT des Lungenparenchyms	23
1.5.2 Darstellung des Lungenvolumens	26
1.5.2.1 Bestimmung von Lungenvolumina im CT	26
1.5.2.2 Bestimmung von Lungenvolumina in der MRT	27
1.5.3 Möglichkeiten zur Darstellung von Ventilation und Airtrapping	27
1.5.3.1 Darstellung und Quantifizierung von Airtrapping in der CT	29
1.5.3.2 Darstellung und Quantifizierung von Airtrapping in der MRT ...	30
1.6 Ziele der Studie	31
2. Material und Methodik	33
2.1 Studienteilnehmer	33
2.1.1 Patienten	33
2.1.2 Kontrollgruppe	34
2.1.3 Ethikantrag	35

2.2 Lungenfunktionsprüfung.....	35
2.3 Magnetresonanztomograph	37
2.3.1 Atemgurt.....	37
2.3.2 Ablauf der MRT und Sequenzparameter	38
2.3.2.1 Messung des Lungenvolumen und der Signalintensität	38
2.4 Auswertung der funktionellen Messungen.....	39
2.4.1 Lungenvolumen	39
2.4.2 Signalintensitäten	43
2.4.3 Relative Dispersion.....	45
2.4.4 Versuch der Quantifizierung von Airtrapping	45
2.5 Bilddokumentation und Umgang mit Daten	49
2.6 Statistik.....	50
3. Ergebnisse.....	51
3.1 Signalintensität.....	51
3.2 Volumen	56
3.3 Zusammenhang von Signal und Volumen.....	57
3.4 Relative Dispersion	60
3.5 Vergleich der Lungenvolumina.....	64
3.6 Vergleich von FEV1 (LFP) und der relativen Signalzunahme (MRT)	68
3.7 Versuch der Quantifizierung von Airtrapping.....	69
3.7.1 Abschätzung von Signalintensitäts - Schwellenwerten für Airtrapping	69
3.7.2 Bestimmung anhand von Summenkurven.....	72
3.7.2.1 Summenkurven der Erstuntersuchungen	72
3.7.2.2 Longitudinaler Vergleich der Summenkurven der Patienten	73
3.8 Longitudinaler Vergleich der MRT- und LFP-Parameter	75
4. Diskussion.....	78
4.1 Protonendichte, Zusammenhang von Signal und Volumen.....	78
4.2 Relative Dispersion	79
4.3 Vergleich der Lungenvolumina.....	80
4.4 Vergleich von FEV1 (LFP) und der relativen Signalzunahme (MRT)	83
4.5 Versuch der Quantifizierung von Airtrapping.....	84

4.5.1 Bestimmung anhand von Summenkurven.....	86
4.6 Longitudinaler Vergleich der MRT- und LFP- Parameter	87
5. Zusammenfassung	89
6. Anhang.....	92
6.1 Literaturverzeichnis	92
6.2 Abbildungsverzeichnis.....	99
6.3 Tabellenverzeichnis	102
6.4 Abkürzungsverzeichnis	103
7. Danksagung	105
8. Lebenslauf.....	106

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Charakterisierung der Mukoviszidose

Mit einer Häufigkeit von 1:2000 bis 1:2500 ist die Mukoviszidose (oder Cystische Fibrose; CF) die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung. Statistisch gesehen ist also jeder zwanzigste bis fünfundzwanzigste heterozygot, also gesunder Merkmalsträger. Afrikaner sind wesentlich seltener betroffen und bei Asiaten tritt Mukoviszidose nur sporadisch auf.

Das klinische Bild der Mukoviszidose wurde 1936 von Fanconi erstmals beschrieben (1). Da bei ca. einem Fünftel der Neugeborenen mit CF ein Mekoniumileus beobachtet wird, betrachtete er das Krankheitsbild zunächst als Ausdruck einer Zöliakie. Die erhöhte Salzkonzentration im Schweiß sowie deren Ursache wurde erst in den 1950er Jahren entdeckt. 1958 entwickelten Gibson und Cooke einen Schweißtest (2), der auch heute noch in der CF-Diagnostik eingesetzt wird. 1989 gelang Riordan, Rommens, Kerem et al. die Identifizierung des für das Krankheitsbild verantwortlichen Gens (3).

Die Grundlage der Krankheitsentstehung ist also die Expression und Funktion eines Gens (CF-Gen), das für das CFTR-Protein (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) kodiert. Dieses befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 7. Das CFTR-Protein stellt einen ATP-abhängigen Chloridkanal dar, der in der apikalen Membran von Epithelzellen der exokrinen Drüsen lokalisiert ist. Er dient dem Transport von Chloridionen aus der Epithelzelle ins Lumen der Drüse. Dem Chlorid folgen Wassermoleküle, sodass der Mukus die richtige Konsistenz erhält.

Der häufigste Defekt im CF-Gen ist eine Deletion des Phenylalanins an Position 508 des Gens („ Δ F508“; oder „F508del“) der zu einer veränderten Faltung des Proteins führt. Diese Deletion liegt bei über 70-75% der Mukoviszidosepatienten

vor. Es sind heutzutage über 1600 mukoviszidose-verursachende Mutationen im CF-Gen beschrieben, die in fünf Klassen eingeteilt werden, je nachdem welcher Schritt in der Proteinbiosynthese durch den Defekt gestört ist. Die Auswirkungen reichen von einem kompletten Fehlen des Proteins (Klasse I) über Fehlfaltungen und von der Zelle wieder abgebauten Proteinen (Klasse II; z.B. F508del) bis zu eingeschränkt funktionsfähigen Proteinen (Klasse III-V).

Die Folge der Elektrolyttransportstörungen sind Veränderungen der intraluminalen Sekrete – multiple Organsysteme sind davon betroffen, wie Lunge, exokrines Pankreas (Pankreasinsuffizienz), Galle (Cholestase mit biliärer Leberirrhose), Darm (Mekoniumileus) und Schweißdrüsen. Bei Männern besteht durch Obstruktion des Samenleiters eine Azoospermie, die bei 9% der Betroffenen zur Sterilität führt. Bei Frauen ist der Zervikalschleim zäh und die Konzeptionsfähigkeit um etwa 30% vermindert.

Entscheidend für die Prognose der Betroffenen ist die pulmonale Manifestation. Über 90% der Todesfälle sind respiratorisch bedingt (4).

Der Gendefekt wirkt sich im Respirationstrakt folgendermaßen aus: An der apikalen Membran der Epithelzellen kommt es durch die Chloridionentransportstörung gleichzeitig zu einer gesteigerten Natriumionenabsorption (über ENaC, epitheliale Natriumkanäle) und zu einem verstärkten intrazellulären Wassertransport. Es resultiert eine Viskositätszunahme des Bronchialsekrets.

Durch mangelnden Muzinabfluss in den kleinen Atemwegen kommt es bereits im ersten Lebensjahr zur Dilatation der Lumina submuköser Drüsen, sowie zu einer Hyperplasie dieser Drüsen und der Becherzellen. Schließlich werden die Bronchiallumina durch zähe Sekrete verlegt und die bakterielle Besiedelung wird begünstigt. Chronische Entzündungsprozesse führen allmählich zur Zerstörung und Destabilisierung der Bronchialwand. Die Folge dieser Instabilität sind Bronchiektasen (Ausweitungen der Bronchien), die bereits bei 80% der Patienten am Ende des zweiten Lebensjahres nachgewiesen werden können (5). Die Bronchiektasen begünstigen wiederum die Mukostase und die bakterielle Besiedelung. Es entsteht ein Teufelskreis aus Entzündung, Infektion und Destruktion der bronchialen Mukosa.

Die häufigsten Erreger einer akuten sowie chronischen Entzündung sind *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* und *Burkholderia cepacia*. Vor allem *B. cepacia* ist aufgrund multipler Resistenzen nur sehr schwer behandelbar.

Im Krankheitsverlauf bilden sich früh regional unterschiedliche Veränderungen wie mukoid-putride Pfröpfe (mucoid plugging), Atelektasen, Zysten, Bullae und lokale überblähte Bezirke (Airtrapping; AT) (5). Die zunehmende Überblähung der Lunge führt mit der Zeit zu einer Zwerchfelldepression sowie zu einer Kyphose der Brustwirbelsäule und einer Vorwölbung des Brustbeins. Mit Fortschreiten der Erkrankung wird durch die zystisch-fibrotische Zerstörung des Lungenparenchyms der Gasaustausch erheblich erschwert. Im Verlauf kommt es zu pulmonalen Komplikationen, wie ausgeprägte Atelektasen, Hämoptysen, Pneumothorax, Asthma, Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), atypische Mykobakterien, hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie, pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale sowie zu akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz.

Häufig ist der obere Respirationstrakt in Form einer Pansinusitis (in bis zu 90%) und einer Polyposis nasi (in 30%) mitbeteiligt (5).

Obwohl die Mukoviszidose eine frühletale Krankheit ist, haben sich Lebenserwartung und Lebensqualität in den letzten Jahren deutlich verbessert. Charakteristisch für die Mukoviszidose ist jedoch ein sehr heterogener Krankheitsverlauf, der vom Ausmaß der Lungenbeteiligung, von der CFTR-Mutation, von Ernährungszustand, Betreuung des Betroffenen und von Umwelteinflüssen abhängt (5).

Noch in den 1960er Jahren starben die meisten Kinder unter den damaligen therapeutischen Bedingungen bereits im Vorschulalter. Vor allem in den letzten zehn bis zwanzig Jahren hat sich die durchschnittliche Lebenserwartung deutlich verbessert. Eine im Jahr 2008 publizierte retrospektive Studie zeigt, dass das mittlere Alter von Mukoviszidosepatienten in Deutschland von 13,9 im Jahr 1995 auf 17,7 im Jahre 2005 anstieg. Der prozentuale Anteil erwachsener Patienten stieg im gleichen Zeitraum von 28,4 auf 43,4% an. Das mittlere Alter zum

Zeitpunkt des Todes stieg im selben Zeitraum von 18,5 auf 23,7 Jahre an. Das mittlere Überleben beträgt in Deutschland derzeit 37,4 Jahre. Diese in Deutschland erhobenen Daten sind mit den Daten anderer europäischer Länder sowie den USA vergleichbar (6). Eine britische prospektive Analyse kalkuliert die durchschnittliche Lebenserwartung heute geborener Kinder mit Mukoviszidose bereits auf über 50 Jahre (7).

Eine konsequente antimikrobielle Behandlung, vor allem gegen *Pseudomonas aeruginosa*, die Einführung mikroverkapselter, säurestabiler Pankreasenzyme, die eine hochkalorische Ernährung erlauben, eine bessere Betreuung in CF-Zentren, die Möglichkeit zur Lungentransplantation sowie die bereits verbesserte Diagnostik und die dadurch ermöglichte gezielte Therapie haben wesentlich zur Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität von Mukoviszidosepatienten beigetragen (5).

1.2 Übliche Diagnostik und Verlaufskontrollen der Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose

Wie bereits oben erwähnt sind eine frühe Diagnostik sowie eine bestmögliche Verlaufsbeurteilung pulmonaler Veränderungen entscheidend für die Optimierung der Therapie bei Patienten mit Mukoviszidose. Die übliche Diagnostik beinhaltet momentan folgende Methoden:

Die Diagnose der Mukoviszidose wird durch erhöhte Chloridwerte im Schweiß sowie den Nachweis spezifischer Genmutationen gesichert. Im Rahmen des Neugeborenen Screenings kann ein so genannter IRT-Test (immunreaktives Trypsin im Blut) durchgeführt werden. Kinder mit erhöhten Werten sollten den diagnostischen Schritten zur Sicherung der Diagnose zugeführt werden (5).

Mikrobiologische Untersuchungen des Sputums werden regelmäßig sowie bei klinischer Verschlechterung durchgeführt, um pathogene Keime nachzuwei-

sen. Das Sputum wird durch aktiv Induktion, tiefe Rachenabstriche oder die bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnen.

Neben den regelmäßigen bakteriologischen Untersuchungen des Sputums stellt das **Monitoring der Lungenfunktion** eine wichtige Verlaufsvariable dar. Routinemäßig sollten Lungenfunktionsuntersuchungen ab dem 5. Lebensjahr eingesetzt werden, aber auch für Säuglinge gibt es spezielle Techniken, die die Volumenverhältnisse (sogenannte Säuglings-Ganzkörperplethysmographie) und Strömungsbedingungen (Kompressionstechnik) erfassen.

Zur Lungenfunktionsdiagnostik stehen Spirometrie und Bodyplethysmographie zur Verfügung. Diese werden zur Objektivierung obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörungen eingesetzt. Die limitierenden Faktoren bei der Spirometrie sind folgende: Lungenvolumina, die nicht der Ein- und Ausatmung zugänglich sind, können grundsätzlich nicht bestimmt werden. Zudem ist diese Methode stärker von der Mitarbeit der Patienten abhängig, da der Grad der Obstruktion indirekt anhand der Einschränkung des Atemstroms bei forcierter Expiration bestimmt wird. Des Weiteren setzt die Spirometrie Atemmanöver voraus, die nicht den physiologischen Alltagsbedingungen entsprechen.

Mit der Bodyplethysmographie dagegen kann die gesamte Lungenkapazität bestimmt werden. Der Grad der Obstruktion wird direkt in Form des Atemwegswiderstands bestimmt und kann auch bei ungenügender Mitarbeit angegeben werden. Es kann die Atemwegsrhelage (intrathorakales Gasvolumen, ITGV) bestimmt werden, die dem in der Spirometrie durch Fremdgasmethode (Heliumeinwasch- oder Stickstoffauswaschmethode) gemessenen funktionellen Residualvolumen ($FRC = \text{Residualvolumen (RV)} + \text{Expiratorisches Reservevolumen (ERV)}$) entspricht (siehe auch: Kapitel 2.2). Die beiden Werte unterscheiden sich allein in der Bestimmungsmethode. Bei der Messung des ITGV erfolgt die Ein- und Ausatmung gegen ein verschlossenes Mundstück. Die Relation zwischen Munddruckänderung zur Kammerdruckänderung ist ein Maß für das ITGV.

Die Untersuchung im Bodyplethysmographen ist aufgrund der hohen Aussagekraft momentan der Goldstandard zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei

Mukoviszidosepatienten. Der in der Lungenfunktionsprüfung ermittelte FEV1-Wert ist der zur Zeit am häufigsten genutzte Wert um den klinischen Verlauf und den Schweregrad der Erkrankung abzuschätzen sowie zur Beurteilung des Effektes nach therapeutischen Maßnahmen (8, 9). Die durchschnittliche Verminderung des FEV1-Wertes beträgt jährlich etwa 1-3% und hat sich durch moderne Therapieformen kaum verringert (5). Frühe Zeichen einer Obstruktion sind Erhöhung von Residualvolumen (RV) und Intrathorakalvolumen (ITGV) sowie Verminderungen der Strömungsverhältnisse in den mittleren und kleinen Atemwegen. Eine Einschränkung bei der Bodyplethysmographie stellt die starke Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten (vor allem bei forcierten Manövern) dar, was vor allem bei jüngeren Kindern eine Rolle spielt.

Ein weiterer limitierender Faktor bei der Spirometrie ist, dass nur Veränderungen des Bronchialsystems etwa vor der 8. Verzweigung erfasst werden können (10). Daher liegen die FEV1-Werte von Kindern mit Mukoviszidose häufig im Normalbereich, auch wenn bereits Veränderungen vorhanden sind. Es besteht ein großer Überschneidungsbereich zwischen kranken und gesunden Kindern (11). Die Inert Gas Multiple Breath Washout Technik (MBW) stellt eine alternative Technik zur Verlaufskontrolle dar, die laut einiger Studien (11-13) pulmonale Veränderungen sensitiver erfasst als die Spirometrie. Bei der MBW wird über ein Mundstück ein inertes Tracergemisch (4% Schwefelhexafluorid, 21% Sauerstoff, 75% Stickstoff) in die Lungen ein- und ausgewaschen (14). Durch den Lung Clearance Index (LCI) wird beschrieben, wie oft das Lungenvolumen umgesetzt werden muss, bis ein vollständiger Gasaustausch erreicht ist. Er wird ausgedrückt als das Verhältnis von kumuliertem expiratorischem Volumen (CEV) zur funktionellen Vitalkapazität (FRC). Durch eine verlängerte Ein- oder Auswaschzeit durch einen verzögerten Gasaustausch erhöht sich der LCI. An der Aussagekraft der MBW für den Einsatz bei Patienten mit Mukoviszidose wird derzeit viel geforscht (12-16), möglicherweise wird die LCI in Zukunft der FEV1 vorgezogen.

Allerdings kann durch einen Lungenfunktionstest lediglich die Funktion beider Lungen beurteilt und keine Aussage über die Lokalisation der Veränderung getroffen werden (17).

Die **Blutgasanalyse** (BGA) erlaubt eine Aussage über den Gasaustausch und somit über den Grad der Hypoxie. Damit lässt sich eine beginnende respiratorische Insuffizienz diagnostizieren.

Zur Detektion von regionalen Belüftungs- und Durchblutungsstörungen wird die **Ventilations-Perfusions-Szintigraphie**, ein nuklearmedizinisches Verfahren, eingesetzt. Diese Methode kann als Goldstandard für regionale Perfusions- und Ventilationsmessungen angesehen werden, wird jedoch aufgrund der Strahlenexposition üblicherweise bei Kindern und Jugendlichen nicht in Routinekontrollen verwendet.

Die derzeit eingesetzte bildgebende Diagnostik zur Verlaufsbeobachtung der strukturellen Veränderungen ist die **Röntgenthoraxaufnahme** in zwei Ebenen. Die Untersuchung ist nur mit geringer Strahlenbelastung verbunden (ca. 0,08 mSv pro Aufnahme (18)), ist schnell durchführbar und nicht sehr teuer. Der individuellen Verlaufsbeurteilung dienen mehrer Scoring-Systeme: der 1974 von Chrispin und Norman entworfene **Chrispin-Norman-Score** (CNS) ist ein rein radiologischer Score (19). Hier wird das Thoraxbild in vier Zonen eingeteilt und jede dieser Zonen systematisch beurteilt. Je nach Ausprägung bestimmter radiologischer Befunde (streifige Zeichnung oder Linien Schatten, Fleckschatten, Ringschatten und Thoraxdeformitäten) werden Punkte von 0 (nicht vorhanden) bis 2 (ausgeprägt) vergeben. Der von Brasfield et al. entwickelte **Brasfield-Score** (20) wurde aus dem CNS heraus entwickelt und bezieht Komplikationen mit ein. Bereits 1958 wurde der **Shwachman-Kulczycki-Score** entwickelt, ein klinisch-radiologischer Score, der neben der radiologischen Beurteilung auch allgemeine Aktivität, klinischen Lungenstatus und Befunde der Ernährung und des Gedeihens mit einbezieht (21). Mit diesen Scoringsystemen kann der Verlauf der Erkrankung gut dokumentiert werden, jedoch bietet das Röntgenbild nur eine zweidimensionale Ansicht und feine Veränderungen der Bronchien können erst oft in späten Stadien erkannt werden. Eine Pilotstudie zeigte, dass die Beurteilung von Röntgenthoraxaufnahmen bei Erwachsenen wenig sensitiv für akute Veränderungen ist (22).

Eine gute Darstellung des Lungenparenchyms und der pathologischen Veränderungen gelingt mit der **Hochauflösenden Computertomographie** (high resolution computed tomography; HRCT). 1986 wurde erstmals der Einsatz der CT bei Mukoviszidose beschrieben (23), doch erst später kam sie routinemäßig zum Einsatz. Man erkannte, dass die im CT sichtbaren morphologischen Veränderungen häufig die durch die Lungenfunktionsprüfung detektierten funktionellen Veränderungen in der Aussagekraft übertreffen. Die 1991 von Bhalla et al. (24) und 1999 von Helbich et al. (25) entwickelten Scores charakterisieren die pulmonalen Veränderungen bei Mukoviszidose sensitiver und spezifischer als die Röntgenthoraxaufnahme. In mehreren Studien konnte gezeigt werden (25-28), dass die HRCT dem Röntgen überlegen ist, da pathologische Veränderungen früher detektiert werden. Zudem kann eher zwischen irreversiblen und reversiblen Läsionen unterschieden werden. Im Vergleich von CT und Lungenfunktion wurde gezeigt, dass Veränderungen im CT bereits auftreten, wenn der FEV1-Wert noch unverändert ist (29). Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten die Quantifizierung von Airtrapping (= bei Expiration in der Lunge verbleibende Luft) und es konnte gezeigt werden, dass es auf expiratorischen Aufnahmen schon früh als transparente Areale der Luftwege distal der Obstruktionen zu erkennen ist (30-34) (siehe auch 1.5.3.1). Mehreren Studien zufolge stellt CT also ein zuverlässiges Verfahren zur Verlaufskontrolle der Lungenbeteiligung und zur Einschätzung des Therapieerfolgs dar (25, 32, 35-37). Aufgrund der hohen Strahlenbelastung eignet die HRCT jedoch nicht zur regelmäßigen Verlaufskontrolle. Im Vergleich zu Röntgenthorax-Aufnahmen hat die Thorax-CT mit ca. 5,40 mSv eine 67,5-fach höhere Strahlendosis (18). Unter Verwendung von Dosis sparenden CT Protokollen kann die Strahlenexposition etwa um die Hälfte gesenkt werden, liegt aber immer noch deutlich über der einer Röntgenaufnahme. Die kindlichen Organe reagieren empfindlicher auf Strahlung, als die von Erwachsenen, zudem haben Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung noch eine größere Anzahl an Lebensjahren vor sich, in denen sich strahleninduzierte Schäden manifestieren können (38).

1.3 Die Rolle der MRT bei Mukoviszidose

In der Routinediagnostik der Mukoviszidose spielt die MRT bisher keine bedeutende Rolle. Vor allem im Falle von akuten Komplikationen wie Atelektasen oder Pneumonien sind jedoch Verlaufskontrollen in engen Abständen notwendig. Die pulmonalen Veränderungen sind sehr vielfältig und es bedarf einer regelmäßigen und genauen Beurteilung, um Therapieentscheidungen treffen zu können und somit die Prognose der Patienten zu verbessern. Hier ist eine strahlungsfreie diagnostische Methode gefragt, mit der sowohl Aussagen über morphologische als auch funktionelle Veränderungen gemacht werden können. Aufgrund der immer besseren Möglichkeit zur Darstellung des Lungenparenchyms (siehe 1.5.1.2) und der funktionellen Bildgebung der Lunge (siehe 1.5.2.2 und 1.5.3.2) gab es in der letzten Zeit eine Reihe von Publikationen zu den Themen MRT bei Mukoviszidose (17, 39-49). Die MRT hat großes Potential in Zukunft stärker für die Diagnostik der Lungenbeteiligung bei CF eingesetzt zu werden.

1.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie mit Schwerpunkt auf die Lungenbildgebung

Die Grundlagen der MRT und der dargestellten Sequenzen wurden hauptsächlich zwei Quellen entnommen (50, 51).

Seit den 80er Jahren wird die Magnetresonanztomographie zur klinischen Bildgebung eingesetzt. Zunächst wurde sie vor allem für die Bildgebung des Zentralnervensystems genutzt, inzwischen hat sich das Indikationsspektrum jedoch erweitert und auch auf die anderen Körperregionen ausgeweitet. Heute ist sie in der Diagnostik vieler verschiedener Erkrankungen nicht mehr wegzudenken.

Die physikalische Grundlage der Magnetresonanztomographie bildet die Kernspinnresonanz (nuclear magnetic resonance, NMR). Das Phänomen besteht aus

Absorption und Emission von Radiofrequenzwellen durch einen Atomkern. Die Radiofrequenzwellen liegen dabei im Hochfrequenzbereich (meist im Megahertzbereich).

Die Physiker Felix Bloch und Edward M. Purcell (52, 53) entdeckten das Phänomen der magnetischen Kernspinresonanz unabhängig voneinander im Jahre 1946 und erhielten beide für ihre Arbeiten zur NMR den Nobelpreis der Physik.

In der Folgezeit und besonders mit der Einführung der Fourier-Transform-Technik durch R. Ernst (54), etablierte sich die NMR als spektroskopische Methode in der Chemie. Mittels NMR-Spektroskopie kann die elektronische Umgebung einzelner Atome und der Wechselwirkungen mit seinen Nachbaratomen untersucht und dadurch indirekt auf die Molekülstruktur geschlossen werden.

In den 1970er Jahren wurde durch R. Damadian, P. Lauterbur und P. Mansfield die Grundlage des klinischen Einsatzes der Magnetresonanztomographie gelegt (55-58).

Das Prinzip der MRT nutzt vor allem die magnetischen Eigenschaften der im Körper natürlich vorkommenden Wasserstoffprotonen (^1H). Nur Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl besitzen das magnetische Kernmoment μ , das Voraussetzung für die MR-Untersuchung ist. Zudem besitzt der Wasserstoffatomkern das größte magnetische Kernmoment und kommt mit einer natürlichen Häufigkeit von nahezu 100% im menschlichen Körper vor. Dies sind günstige Voraussetzungen um die magnetische Kernresonanz für die Bildgebung zu nutzen. Der Gewebekontrast beruht auf der unterschiedlichen Protonendichte und dem unterschiedlichen Relaxationsverhalten verschiedener Gewebe.

1.4.1 Pulssequenzen

Einen bedeutenden Beitrag zu der Fülle an diagnostischen sowie experimentellen Möglichkeiten in der MR-Bildgebung liefert die Variabilität der Pulssequenzen. Die Art der Signalerzeugung und der Datenerfassung kann variiert werden. Es können beispielsweise die zeitliche Abfolge und die Amplituden der HF-Impulse so gewählt werden, dass nur eine der Relaxationszeiten die Bildkon-

traste bestimmt. Die Gradientenpulse, die erzeugt werden, um MR-Signale aus dem Körper räumlich zuordnen zu können, können ebenfalls verschieden gesteuert werden. So ist es möglich, ein ganzes Volumen, nur eine einzelne Schicht oder mehrerer Schichten anzuregen. Die Amplitude der Gradientenpulse bestimmt unter anderem auch Schichtdicke und Messfeld. All diese Komponenten sind über einen Steuerrechner verbunden sodass der Anwender Zeitdauer, Zeitpunkt, Amplitude der HF-Impulse und der Gradientenpulse modifizieren kann. Durch die Wahl der Pulssequenz und die Anpassung der Parameter an das zu untersuchende Objekt wird eine optimale Bildqualität erreicht.

Die einfachste Pulssequenz stellt der freie Induktionszerfall (FID) dar. Hierbei wird ein kurzer HF-Impuls ins System geschickt und anschließend das Signal in der Empfängerspule gemessen. Das Signal „zerfällt“ mit einer Zeit $T2^*$ („ $T2$ Stern“), nicht $T2$. Dies liegt daran, dass das reale System nicht ganz perfekt ist: Das Magnetfeld ist nicht wie in experimentellen Überlegungen homogen über das Objekt verteilt. Aufgrund der linearen Beziehung zwischen Magnetfeld und Larmorfrequenz führen kleine Schwankungen der Magnetfelder im untersuchten Objekt dazu, dass an verschiedenen Orten kleine Differenzen der Präzessionsfrequenz herrschen. Die Phasenkohärenz geht schnell verloren und es kommt zu einem schnellen Signalverlust ($T2^* < 10$ ms).

Um den raschen Signalverlust zu verhindern, wurden die Spinecho-Sequenzen entwickelt.

1.4.1.1 Spinecho-Sequenzen

Bei der SE-Sequenz erfolgt die Anregung mit einem schichtselektiven 90° -RF-Impuls. Danach zerfällt die transversale Magnetisierung mit $T2^*$. Es erfolgt ein 180° -Impuls, wenn die Hälfte der TE verstrichen ist, der die Reihenfolge der Spins umkehrt, sodass nach der zweiten Hälfte der TE alle Spins wieder in Phase sind und es zum Echo kommt. Dieser Refokussierungseffekt ist nicht vollständig. Zur Bildgebung benötigt man viele SE-Sequenzen hintereinander, um genügend Informationen für den Bildaufbau zu erhalten.

In der klinischen Routine sind heute Spin-Echo- (SE-) und Turbo-Spinecho- (TSE-) Sequenzen die am häufigsten verwendeten Bildgebungssequenzen. Das hat vor allem zwei Gründe:

- Sie sind gegenüber den statischen Grundfeldinhomogenitäten und anderen Ungenauigkeiten des MR-Systems relativ unempfindlich.
- Sie ermöglichen durch geeignete Wahl der Aufnahmeparameter Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) die Akquisition von T1-gewichteten (T1w), T2-gewichteten (T2w) und protonendichtegewichteten (PDw) Aufnahmen mit hohem Weichteilkontrast.

Um die Messzeiten zu verkürzen, wurde die so genannte Turbo-Spinecho-Sequenz (oder auch Fast-Spinecho-Sequenz; FSE) eingeführt. Dabei werden mehrere 180°-Pulse pro TR appliziert und zwischen den einzelnen Echos der Phasenkodiergradient jedes Mal kurz eingeschaltet. Somit können mehrere Messungen mit unterschiedlichen Phasenkodierungen pro Anregung aufgenommen werden.

Kontrast und Bildqualität sind hierbei ähnlich einer konventionellen SE-Sequenz, sodass vor allem höhere Auflösungen in annehmbarer Messzeit möglich sind. Durch diese Technik ergeben sich zusätzliche Anwendungsmöglichkeiten, wie z.B. die Atemanhaltechnik bei Thoraxaufnahmen.

1.4.1.2 T1-gewichtete Spinecho-Sequenz

Der T1-Kontrast wird entscheidend von der Repetitionszeit TR beeinflusst. Bei einer kurzen TR (<600ms) relaxieren Gewebe mit kurzer T1 rasch und geben nach erneuter Anregung viel Signal. Sie erscheinen im Bild also hell. Gewebe mit langer T1 haben dagegen noch wenig relaxiert und stellen nur wenig Magnetisierung zur Verfügung. Sie erscheinen also im Bild dunkel. Würde die TR zu lang gewählt werden (>1500ms), so hätten alle Gewebe Zeit, zu relaxieren und würden ähnlich viel Signal geben: der Kontrast wäre geringer.

Eine T1-gewichtete SE-Sequenz erhält man also, wenn man $TR \ll T1$ ($\leq 600\text{ms}$) und $TE \ll T2$ ($\leq 30\text{ms}$) wählt. Die kurze TE unterdrückt den T2-Einfluss und die Signalintensität ist somit von T2 unabhängig.

1.4.1.3 T2-gewichtete Spinecho-Sequenz

Der T2-Kontrast wird von der Echozeit TE beeinflusst. T2 ist, wie oben erwähnt, viel kürzer als T1. Bei der Wahl einer kurzen TE ($< 30\text{ms}$) hat die Relaxation erst begonnen, es ist kein starker Kontrast vorhanden. Durch die Wahl einer langen TE ($> 60\text{ms}$) gelingt ein starker Kontrast: Gewebe mit kurzer T2 haben bereits die meiste Signalintensität verloren und geben wenig Signal, Gewebe mit langer T2, wie zum Beispiel Wasser weisen noch viel Signal auf und erscheinen hell.

Bei T2-gewichteten Aufnahmen wird also eine lange Echozeit ($TE \gg T1$, typischerweise $> 60\text{ms}$) und eine lange Repetitionszeit ($TR \gg T2$, typischerweise $> 2000\text{ms}$) gewählt. Die lange TR unterdrückt hierbei den T1-Einfluss. Die SAR-Werte (Spezifische Absorptionsrate) sind meist kleiner als bei T1-gewichteten Sequenzen, die erlaubte Schichtzahl ist dagegen größer. Ein T1-gewichtetes Bild hat jedoch ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) als ein T2-gewichtetes Bild.

1.4.1.4 Protonengewichtete Spinecho-Sequenzen

Bei der PD-SE-Sequenz wird das erste Spin-Echo zu einem eigenen Bild verarbeitet, dessen Kontrast vorwiegend von der unterschiedlichen Anzahl von Protonen (Wasserstoffatome) der verschiedenen Gewebe abhängt und daher als Protonendichtekontrast (PD) bezeichnet wird.

Bei PD-Sequenzen wird eine kurze Echozeit ($< 30\text{ms}$) und eine lange Repetitionszeit ($> 2000\text{ms}$) gewählt. Durch die lange Repetitionszeit wird der T1-Einfluss unterdrückt, durch eine kurze Echozeit der T2-Einfluss. Diese Sequen-

zen haben eine gute Auflösung und ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR).

Protonengewichtete Bilder sind besonders hilfreich zur Darstellung von Strukturen mit geringer Signalintensität, wie Knochen und bindegewebige Strukturen.

1.4.1.5 Inversions-Recovery-Sequenzen

Inversions-Recovery-Sequenzen (IR-Sequenzen) sind SE-Sequenzen, denen ein 180° -Impuls vorausgeht: die Längsmagnetisierung wird zunächst durch diesen 180° -Impuls (Inversionsimpuls) invertiert. Diesem Impuls folgt ein 90° -Impuls (Ausleseimpuls), der die teilweise relaxierte Längsmagnetisierung in die x-y-Ebene dreht. In diesem Moment wird das Signal aufgenommen. Die Inversionszeit („Inversion Time“; TI) ist die Zeit zwischen dem 180° - und dem 90° -Impuls. Durch Veränderung der TI kann der Bildkontrast verändert werden. Somit gelingt es, Signale eines bestimmten Gewebes zu unterdrücken.

1.4.1.6 Gradientenecho-Sequenzen

Schnellbildsequenzen, die auf dem Prinzip der Kleinwinkel Anregung beruhen und bei denen das Echosignal ausschließlich durch Gradientenumkehr generiert wird, nennt man Gradientenecho-(GRE-) Sequenzen.

Bei den konventionellen Sequenzen wird durch 90° -Ausleseimpulse die gesamte Längsmagnetisierung in der x-y-Ebene gedreht, sodass man mit der Wiederholung der Impulssequenzen warten muss, bis sich wieder eine z-Magnetisierung aufgebaut hat. Um ein akzeptables Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhalten muss jedoch die TR im Bereich der T1-Relaxationszeit liegen. Dieses Problem umgeht man bei der GRE-Technik durch Impulse mit einem Drehwinkel $\alpha < 90^\circ$, sodass nicht die ganze Längsmagnetisierung in die x-y-Ebene geklappt wird, sondern nur ein Bruchteil davon. Zur Erzeugung des Echos werden allein die Gradientenspulen verwendet: der Frequenzkodierungsgradient wird zunächst mit negativer Polarität eingeschaltet, was eine

Dephasierung der Spins zur Folge hat. Dann wird er auf positive Polarität umgeschaltet, es erfolgt die Rephasierung und es kommt zum Echo. Der 180° Impuls fällt also weg, sodass sehr kurze Repetitionszeiten erreicht werden können.

GR-Sequenzen haben also folgende Vorteile gegenüber Spinecho-Sequenzen:

- kürzere Messdauer
- besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis pro Zeiteinheit
- 3D-Bildgebung in akzeptabler Messzeit
- kleine SAR-Werte
- T1- und/oder T2*-gewichteter Kontrast

Gradientenecho-Sequenzen sind jedoch empfindlicher gegenüber:

- magnetischer Suszeptibilität
- Feldinhomogenitäten.

Seit 1985 ist eine sogenannte „gespoilte“ GRE-Sequenz SPGR („Spoiled Gradienten Echo“) oder FLASH („Fast Low Angle Shot“) bekannt, die von A. Haase et al. vorgestellt wurde (59). Durch die schnellen GRE-Sequenzen mit sehr kurzen Repetitionszeiten kann von der vorherigen Anregung noch Signal „übrig“ bleiben. Für einen T1-gewichteten Kontrast muss es vor der nächsten Messung zerstört werden. Nach der Datenaquisition wird also mithilfe eines Hochfrequenzimpulses oder so genannten „Gradientenspoilers“ die Quermagnetisierung zerstört und man kann einen T1- oder T1*-gewichteten Kontrast einstellen. Für eine FLASH-Sequenz in T1-Wichtung wird eine kurze TR und TE gewählt und ein mittlerer Winkel α , für eine T2*-gewichtete FLASH-Sequenz wählt man dagegen eine lange TR und TE und einen kleinen Winkel α .

In der klinischen Routine werden FLASH-Sequenzen vor allem in der Diagnostik von Knorpelläsionen oder für die Bildgebung in Atemanhaltetechnik eingesetzt.

Bei den gespoilten GRE-Sequenzen wird zwischen 2D- und 3D-Sequenzen unterschieden. 3D-gespoilte GRE-Sequenzen ermöglichen die Aufnahmen eines Datensatzes ohne Zwischenschichtabstand („Spacing between slices“; „Gap“),

sodass eine Reformation des Datensatzes in jeder beliebigen Richtung möglich ist.

1.5 Bildgebung der Lunge mittels CT und MRT

Bereits im Kapitel 1.2 wurden die bei der Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose eingesetzten bildgebenden Verfahren erläutert. Im Folgenden soll nun besonders auf die funktionellen Aspekte von CT und MRT und ganz besonders auf die Darstellung von Lungenvolumen und Airtrapping eingegangen werden. Das CT spielt in diesem Falle eine Rolle, weil es mit diesem Verfahren bereits gelungen ist, morphologische sowie funktionelle Parameter zu bestimmen und sich einige Ideen und Herangehensweisen auf das MRT übertragen lassen.

1.5.1 Darstellung des Lungenparenchyms

1.5.1.1 CT des Lungenparenchyms

Die Computertomographie war das erste Verfahren, mit dem es gelang, axiale überlagerungsfreie Schnittbilder des menschlichen Körpers anzufertigen. Aus vielen Röntgenbildern eines Objekts, die aus verschiedenen Richtungen aufgenommen wurden, wird eine Volumenstruktur rekonstruiert. Für jedes Volumenelement eines Objektes (Voxel entspricht einem dreidimensionalen Pixel) kann der Absorptionsgrad bestimmt werden.

Die Computertomographie ist nach wie vor das sensitivste Verfahren zur morphologischen Darstellung des Lungenparenchyms und des Mediastinums (60). Durch die Einführung der Mehrzeilen-CT (Multislice- oder Multidetektor-CT) hat sich die CT zu einem aussagekräftigen 3D-Verfahren entwickelt und seinen Status als axiales Querschnittsverfahren übertroffen. Zur Untersuchung der Lunge wird die hochauflösende CT (HRCT) eingesetzt, die sich durch die dünnen Schichten (1-2 mm) auszeichnet. Der Tischvorschub beträgt hierbei typi-

scherweise 10-15mm und die Aufnahmen werden bei Atemstopp angefertigt. Aufgrund der hohen Auflösung und der überlagerungsfreien Darstellung der Strukturen kann die CT Lungenveränderungen auch dann nachweisen, wenn sie im Röntgenthoraxbild nicht sicher erkennbar sind. Die Standarduntersuchung der Lunge erfolgt im Endinsprium. In dieser Position können strukturelle Veränderungen des Parenchyms bei den meisten Fragestellungen bestmöglich dargestellt werden. Aber auch Aufnahmen im Endexpirium sind möglich und bei Fragestellungen wie Airtrapping oder Emphysem indiziert.

1.5.1.2 MRT des Lungenparenchyms

Die MRT kam bei der Bildgebung der Lunge bisher kaum routinemäßig zum Einsatz. Zum einen steht mit der Spiral-CT ein hochwertiges Schnittbildverfahren des Thorax zur Verfügung und zum anderen spielen technische und physikalische Einschränkungen eine große Rolle. Erst mit der Einführung von Turbo-Spinecho-Sequenzen und Gradientecho-Sequenzen (siehe: 1.4.1.1 und 1.4.1.6) gelangte man zu aussagekräftigen Untersuchungen. In den letzten Jahren wurden auch durch den Einsatz von Kontrastmechanismen (Sauerstoff, polarisierte Gase) aussagekräftige Ergebnisse erzielt (42, 45).

Folgende Faktoren beeinflussen die technischen Lungen-MR-Parameter (61, 62):

- geringe Protonendichte:

Durch den hohen Luftgehalt hat die Lunge eine sehr geringe Protonen- und damit ist auch Spindichte. Dies führt zu einem geringen Messsignal.

- Suszeptibilitätsartefakte:

Das Signal wird durch suszeptibilitätsbedingte Feldinhomogenitäten gestört, die durch die vielen Luft-Gewebe-Grenzflächen im Lungenparenchym hervorgerufen werden (63, 64). Dies führt zu einer Verkürzung der T_2^* -Relaxationszeit, sodass bereits nach wenigen Millisekunden kein messbares Signal der normalen Lunge zu akquirieren ist (T_2^* von belüftetem Lungenge-

webe bei 1,5T: 2-5ms bei erheblicher Schwankungsbreite). Hierbei sind die Effekte proportional zur Magnetfeldstärke des Gerätes.

- Vulnerabilität gegenüber Bewegungsartefakten:

Periodische Bewegungen durch Atmung und Kontraktion des Herzens führen zu Bewegungsartefakten.

Die Wechselwirkung zwischen MR-Signal und Stärke des Rauschens wird als Signal-zu-Rausch-Verhältnis bezeichnet („Signal-to-Noise-Ratio“; SNR). Es besteht aus dem Quotienten zwischen der Signalintensität einer interessierenden Fläche geteilt durch die Standardabweichung der Signalintensität einer Fläche außerhalb des Gewebes (MR-Signal/Hintergrundrauschen). Das Ziel ist, ein möglichst hohes SNR zu erzielen.

Das SNR wird von verschiedenen Parametern, wie Schichtdicke, Gesichtsfeld (field of view), Größe der Matrix, Anzahl der Messungen, Bildparameter (TR, TE, Flip-Winkel), Magnetfeldstärke und Wahl der Sende- und Empfangspule (RF-Spule) bestimmt und müssen somit für ein bestmögliches Ergebnis berücksichtigt werden.

Bei der Bildgebung der Lunge ist das SNR insgesamt gering. Treten pathologische Prozesse in der Lunge auf, so ändert sich die lokale Protonendichte und die Suszeptibilitätsartefakte nehmen ab, da die Luft-Gewebe-Grenzflächen reduziert werden. Die Darstellungsqualität vieler pathologischer Lungenprozesse wird dadurch begünstigt (65, 66).

Um das Lungenparenchym bestmöglich darstellen zu können müssen die Artefakte, die durch Bewegung, Suszeptibilität und Diffusion entstehen, so gut wie möglich reduziert werden:

Eine effektive Unterdrückung von Atemartefakten ist durch schnelle (Gradientenecho-) Sequenzen in Atemstillstand möglich bei denen die Datenaquisition in weniger als 30s abgeschlossen ist.

Für Sequenzen, die nicht in Atemstillstand durchgeführt werden können, stehen verschiedene andere Techniken zur Verfügung, wie die Atemtriggerung mithilfe

eines Atemgurtes („Respiratory Gating“) (61) und Navigatortechniken, die die Position des Zwerchfells berücksichtigen (67). Um die Bewegungen des Herzens abzufangen, können EKG-gesteuerte Sequenzen verwendet werden („Cardiac Gating“). Als Startpunkt für die nächste Anregung wird hierbei die R-Zacke verwendet, d.h., TR ist gleich dem RR-Intervall oder einem Vielfachen davon.

Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wird versucht, die TE so kurz wie möglich zu halten. Dadurch spielt die rasche T2*- Relaxation eine geringere Rolle. Gradientenecho-Sequenzen leiden dabei stärker unter Suszeptibilitätsartefakten.

Die Verwendung von Geräte mit höheren Feldstärken scheint aufgrund eines besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses von Vorteil zu sein (68), und finden z.B. bei Abdomen- oder Schädelaufnahmen Anwendung. Auf der anderen Seite führen hohe Feldstärken aufgrund ihrer Proportionalität zur Suszeptibilität zu verstärkten Suszeptibilitätsartefakten (69), was vor allem bei der Lungenbildgebung nachteilig wäre.

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Sequenzen zur besseren Darstellung des Lungenparenchyms untersucht:

Beckmann et al. (70) (GRE-Sequenz mit ultrakurzer Echozeit) Bergin et al. (61, 64, 71) (Spinecho, projection-reconstruction- Sequenzen), Biederer et al. (72, 73) (T1w GRE- und T2w TSE-Sequenz, volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) 3D-GRE-Sequenz), Kauczor et al. (74) (T1w FLASH GRE-Sequenz), Mai et al. (75) (IR-HASTE- und IR-TSE-Sequenz), Schäfer et al. (76) (PDw GRE-Sequenz), Semelka et al. (77) (VIBE 3D GRE-Sequenz), Stock et al. (78) (PDw GRE-Sequenz mit ultrakurzer Echozeit) sowie Hatabu et al. (79) (PDw GRE-Sequenz mit ultra kurzer TE<1ms). Hatabu et al. nutzten eine 1,5T MRT, die Aquisition erfolgte mit Atemstopp und es wurden Echozeiten von 0,7 bis 2,5ms getestet. Sie konnten zeigen, dass das Signal des Lungenparenchyms exponentiell abnahm je länger die TE wurde. Zudem fiel eine ausgeprägte Zunahme des Signals bei maximaler Expiration auf. Diese Ergebnisse und Beobachtungen bezogen wir bei der Auswahl unserer Sequenzen ein.

Es zeigte sich, dass vor allem die PDw 3D-Sequenz wesentlich zur Verbesserung des messbaren Signals beiträgt. Eine T2-gewichtete Sequenz ist zusätzlich wichtig, da sich die beiden Sequenzen ergänzen.

1.5.2 Darstellung des Lungenvolumens

Um eine Therapieentscheidung treffen zu können, reicht die Darstellung struktureller und morphologischer Veränderungen des Lungenparenchyms häufig nicht aus. Vielmehr müssen funktionelle Aspekte berücksichtigt werden.

Bisher wurde die Funktion der Lunge durch verschiedene Lungenfunktionstests bestimmt, doch es gelingt zunehmend, auch mit bildgebenden Verfahren Informationen über die globale Lungenfunktion, aber auch über regionale Veränderungen (regionale Lungenfunktion) zu gewinnen (17).

1.5.2.1 Bestimmung von Lungenvolumina im CT

Hinsichtlich der Darstellung anatomischer Details ist die CT schon seit der Einführung der HRCT unübertroffen (60). Ihre Eignung zur funktionellen Bildgebung und damit auch zur Darstellung von Lungenvolumina wurde in mehreren Studien untersucht (80-86) und dargestellt. Kauczor et al. (86) konnten zeigen, dass hohe Korrelationen zwischen den im CT gemessenen Volumina und der Lungenfunktionstests bestehen.

Der Vorteil bei der Bestimmung von Lungenvolumina in der CT ist, dass für jedes Voxel ein bestimmter Absorptionsgrad bestimmt werden kann. So kann beispielsweise eine Schwelle von -992 bis -189 Hounsfieldeinheiten (HU) für die Lunge festgelegt werden (84) und mit Hilfe dieser Schwelle kann eine automatische Segmentation des vorhandenen Lungenvolumens vorgenommen werden.

1.5.2.2 Bestimmung von Lungenvolumina in der MRT

Dass auch die MRT eine aussagekräftige Methode zur Berechnung des Lungenvolumens darstellt, wurde erstmals 1987 von O'Callhagan beschrieben (87). Weitere Studien folgten (82, 88-93), in denen das Lungenvolumen in hochauflösenden 3D-Datensätzen aus schnellen GRE-Sequenzen berechnet wurde. Es zeigte sich durchweg eine hohe Korrelation zwischen den im Spirometer und im MRT gemessenen Lungenvolumina. Vor allem die im MRT gemessene Vitalkapazität (VC) scheint gut mit den Werten aus der Spirometrie zu korrelieren. Auffällig ist jedoch, dass die Werte zwar korrelieren, jedoch nicht identisch sind. Das Residualvolumen (RV) wurde im MRT überschätzt, während die Vitalkapazität unterschätzt wurde. Die Ursache des überschätzten Residualvolumens könnte ein Einschluss von Partialvolumen oder Gefäßen in das berechnete Volumen sein. Generell muss man bei der Interpretation der Werte berücksichtigen, dass die beiden Messmethoden von der Ausführung sehr verschieden sind: während im MRT die Volumina in Rückenlage und mit Atemstop gemessen werden, ist bei der Spirometrie/ Bodyplethysmographie eine sitzende Haltung und eine kräftige Ausatmung erforderlich.

Die verwendeten Sequenzen zur Bestimmung des Lungenvolumens sind vor allem 3D- oder 2D-GRE- Sequenzen.

1.5.3 Möglichkeiten zur Darstellung von Ventilation und Airtrapping

Zur Untersuchung der Ventilation der Lunge findet momentan die Lungenventilations- und -perfusionsszintigraphie mittels technetiummarkierter Albumin-Partikel eine breite Anwendung und wird aufgrund der zeitgleichen Information über Ort und Funktion als Goldstandard für die funktionellen Untersuchungen betrachtet. Nachteilig ist hierbei jedoch die begrenzte zeitliche und örtliche Auflösung. Auch mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) ist eine Darstellung der Lungenperfusion möglich, allerdings ist der limitierende Faktor hierbei die kurze Haltbarkeit des Tracers sowie die mangelnde Verfügbarkeit.

Die MRT bietet eine höhere zeitliche und örtliche Auflösung als nuklearmedizinische Verfahren (94) und es wurden mittlerweile Methoden entwickelt, um auch mit der MRT regionale Belüftungsstörungen (Ventilationsstörungen) sichtbar zu machen.

Eine Möglichkeit stellt der Einsatz der hochpolarisierten Edelgase Helium (^3He) und Xenon (^{129}Xe) dar. 1994 wurde erstmals Xenon zur Ventilationsbeurteilung verwendet (95). Inzwischen hat Helium aufgrund eines höheren SNR sowie wegen seiner besseren pharmakologischen Eigenschaften einen höheren Stellenwert erlangt. Beim Einsatz dieser Methode wird die Verteilung des Gases an sich visualisiert (96, 97). Bei gesunden Personen stellt sich die Ventilation als homogenes MR-Signal dar. Eine Studie mit jungen Mukoviszidosepatienten aus dem Jahr 2004 zeigte eine hohe Akzeptanz der Methode, eine Überlegenheit gegenüber Röntgenthoraxbildern und eine gute Übereinstimmung von Ventilationsdefekten mit Werten der Spirometrie (94). Eine andere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sich durch den intrapulmonalen Verbleib des Gases nach Expiration Airtrapping darstellen ließ (98). Der Nachteil dieser aussichtsreichen Methode ist die Herstellung, der Transport und die Aufbewahrung der Gase sowie die spezielle Scannerausstattung (99). Aufgrund des technischen Aufwands, der hohen Kosten und der geringen Verfügbarkeit ist die klinische Anwendung im Augenblick jedoch limitiert und bisher wenigen Zentren vorbehalten.

Der Einsatz von molekularem Sauerstoff stellt eine weitere Möglichkeit dar. Er führt durch seine paramagnetischen Eigenschaften bei direktem Kontakt mit Lungenparenchym und Blut zu einer T1-Verkürzung und dadurch zu einer dosisabhängigen Steigerung der Signalintensität auf T1-gewichteten Bildern (100). Um einen bestmöglichen Kontrast zu erhalten, wird über eine Atemmaske 100% Sauerstoff inhaliert. 2004 konnte von Jakob et al. (42) gezeigt werden, dass bei Patienten mit CF Lungenareale mit reduziertem Sauerstofftransfer gut mit den Arealen gestörter Lungenperfusion korrelierten. Diese Methode verlangt eine Triggerung der Atem- und Herzaktion sowie eine hohe Anzahl von Messungen einer Schicht. Dadurch verlängern sich die Messzeiten enorm. Ein zusätzlicher Nachteil ist das Verwenden einer dicht abschließenden Atemmaske

(non rebreathing), die zwischen Raumluf- und Sauerstoffzufuhr wechselt (101). Unter den Untersuchungsbedingungen einer MRT wird dies als sehr störend empfunden.

Als eine weitere Möglichkeit wurde die Inhalation von aerosolisierten Gadoliniumchelaten untersucht, wodurch die Kontrastierung erhöht wird und gleichzeitig die Verteilung des Kontrastmittels dargestellt werden kann (102, 103). Aufgrund von schädlichen Ablagerungen des Gadoliniums ist diese Methode jedoch nicht zugelassen.

Zur Beurteilung der Ventilation ohne Einsatz von Gasen sondern nur mithilfe der Protonendichte sind verschiedene Ansätze in Erprobung. Eine Möglichkeit besteht in der Ermittlung von Differenzbildern nach Trennung inspiratorischer und expiratorischer Bilder und damit Darstellung nicht belüfteter Areale (92). Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens besteht in der Registrierung nicht nur der respiratorischen Aufnahmen sondern auch der Perfusionsbilder nach spektraler Frequenzanalyse (104). Ein limitierender Faktor ist bei dieser Methode die momentan noch fehlerhafte Registrierung zur deckungsgleichen Überlagerung der Ventilationsphasen sowie der Verlust quantitativer Daten nach der Frequenztransformation.

Einen neuen Ansatz bietet die MRT mit ultrakurzen Echozeiten und damit der direkten Visualisierung der Lungendichte, bei der ein Zusammenhang von Volumen- und Signaländerung ausgewertet werden kann und darüber hinaus Aussagen zur Homogenität der Lunge möglich sind. Diese Möglichkeit, die ganz ohne Einsatz von Gasen auskommt, wurde in dieser Studie untersucht (79, 105) (siehe 1.5.3.2).

1.5.3.1 Darstellung und Quantifizierung von Airtrapping in der CT

Im Röntgenbild ist vor allem beginnendes Airtrapping nur schlecht darstellbar, es kann jedoch mit der CT und HRCT dargestellt werden (31, 33, 34).

Da aufgrund des Auflösungsvermögens der HRCT Strukturen nur bis zu einem Durchmesser von etwa 1-2 mm dargestellt werden können, müssen die kleinen Atemwege indirekt visualisiert und bewertet werden (31). Arakawa et al. (30) zeigten in einer HRCT-Studie, dass bei Patienten mit unauffälligen inspiratorischen Aufnahmen bei Expiration Airtrapping durch eine unregelmäßige und geringere Dichtezunahme sichtbar wurde. Die Dichtezunahme einer normalen Lunge kann 100 Hounsfieldeinheiten (HU) höher sein als die Dichte in Regionen mit Airtrapping (34, 106).

In letzter Zeit gab es einige Studien, in denen versucht wurde, Airtrapping zu quantifizieren. Goris et al. (33) führten bei 25 Kindern mit Mukoviszidose atemgetriggerte HRCT-Scans durch und definierten das Airtrapping anhand der Dichte der jeweiligen Voxel. Das quantifizierte AT korrelierte lediglich mit dem Quotienten aus Residualvolumens (RV) und Totaler Lungenkapazität (RV/TLC). Allerdings zeigte sich, dass das AT-Volumen der sensitivste Parameter zur Unterscheidung zwischen Patienten und gesunden Probanden war. 2004 zeigten Bonnel et al. (31), dass expiratorische HRCT-Aufnahmen mit Volumina nahe am Residualvolumen aufgrund der größeren Dichteunterschiede am besten zur Darstellung von AT geeignet sind. In der Studie mit 10 CF-Patienten konnten starke Korrelationen zwischen quantifiziertem Airtrapping und dem Quotienten RV/TLC sowie Forciertem Expirationsfluss (FEF 25-75%) festgestellt werden.

1.5.3.2 Darstellung und Quantifizierung von Airtrapping in der MRT

Eine Schwierigkeit beim Einsatz der MRT gegenüber der CT ist, dass die Signalintensität der Lunge mit beliebigen Skalen gemessen wird, die sich nicht auf festgelegte Standardintensitäten beziehen (107-110). Die Höhe der Signalintensitäten hängt mit technischen Faktoren zusammen, die je nach Scanner-/Spulentypen und Abstand der Spulen vom Objekt differieren. Es ist also nicht, wie bei der CT, möglich, einen bestimmten Intensitätsbereich zu deklarieren und auch ein Interindividueller Vergleich ist schwieriger realisierbar.

Dass ein Zusammenhang zwischen Signal und Volumen in der MRT besteht, konnten Hatabu et al. (79) in einer MRT-Studie (PDw GRE-Sequenz mit ultrakurzer TE) zeigen: Sie zeigten, dass die Protonendichte in Expiration zunimmt. 2004 wurde von Bankier et al. (111) ein linearer Zusammenhang reziproker bei der Untersuchung von Gesunden feststellen. Je niedriger das Volumen, desto höher die Signalintensität. Wesentliche Voraussetzung ist hierbei die Verwendung von kurzen Echozeiten mit schnellen Sequenzen, die das Signal der Lunge noch aufnehmen können, da z. B. bei 1,5 Tesla nach etwa 1 ms der größte Anteil des Signals bereits dephasiert und somit zerstört ist (79).

Aus dem Zusammenhang zwischen Volumen und Signalintensität ergeben sich Möglichkeiten der Visualisierung und Quantifizierung von Airtrapping.

Die direkte Visualisierung der Lungendichte ist aus unserer Sicht vielversprechend (105). Zur direkten Visualisierung der Protonendichte der Lunge ist unter Hochfeldbedingung eine Messung mittels ultrakurzen Echozeiten (<1ms) notwendig.

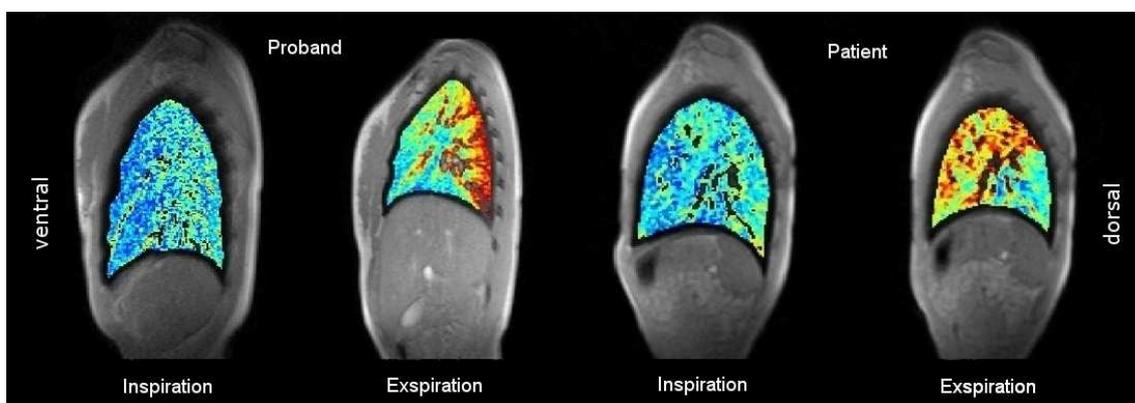


Abbildung 1: Dichtezunahme in Expiration

1.6 Ziele der Studie

In der Pilotstudie aus dem Jahr 2007 (112) gelang es, Airtrapping zu visualisieren, sodass die Idee entstand mit Hilfe dieser Sequenz eine Quantifizierung von

Signal- und Volumenänderung zwischen In- und Expiration zu untersuchen
Daraus ergaben sich folgende Ziele und Fragestellungen:

- Ist ein linearer Zusammenhang von Volumen und Signaländerung festzustellen?
- Korrelieren die ausgemessenen MR-Volumina mit den Lungenfunktionswerten?
- Ist eine direkte Quantifizierung von Airtrapping durch unseren Ansatz möglich?

2. Material und Methodik

2.1 Studienteilnehmer

2.1.1 Patienten

Die MRT-Untersuchungen von 53 Patienten wurden retrospektiv eingeschlossen, Davon stammten 20 aus der Piltosstudie (112) mit dem Ethikvotum vom 19.04.2002 sowie 33 aus konsekutiven MRT-Untersuchungen aus klinischer Indikation. Bereits vor den Auswertungen wurden die Daten von 16 Patienten ausgeschlossen, da aus organisatorischen Gründen MRT und Lungenfunktionsprüfung nicht am selben Tag stattfinden konnten. Bei drei Patienten lagen statt einer Lungenfunktionsprüfung nur die Werte eines Asthmonitors vor und bei einem Patienten war aufgrund von Klaustrophobie die Untersuchung unvollständig.

Bei einer Erst- und bei einer Zweituntersuchung konnte aufgrund eines Datenfehlers die Auswertung nicht durchgeführt werden: Bei einem Patienten war der expiratorische Mean SI (s.u.) ungewöhnlich hoch, sodass hier von einem Messfehler ausgegangen werden musste. Das Patientenkollektiv bestand somit aus 32 Patienten (20 weiblich, 12 männlich). Bei 25 Patienten lagen eine, bei 5 Patienten 2, bei einem Patienten 3 und bei einem Patienten 8 MRT Untersuchungen vor. Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 8 bis 39 Jahre (Median 13,6 Jahre).

Die Einschlusskriterien beinhalteten:

- Patienten mit diagnostizierter Mukoviszidose
- MRT der Lunge
- Standardisiert durchgeführte Messung des Lungenparenchyms in In- und Expiration
- Patienten ab 7 Jahren
- Ganzkörperplethysmographie am Untersuchungstag der MRT

Die Ausschlusskriterien beinhalten:

- Unvollständige Datensätze
- Datenfehler
- Ganzkörperplethysmographie nicht am Untersuchungstag der MRT

2.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 10 gesunden Probanden (7 weiblich, 3 männlich) im Alter von 22-36 Jahren (Median 24,3). Ausschlusskriterien waren schon vorher bekannte Lungenerkrankungen, Rauchen und Kontraindikationen für eine MRT.

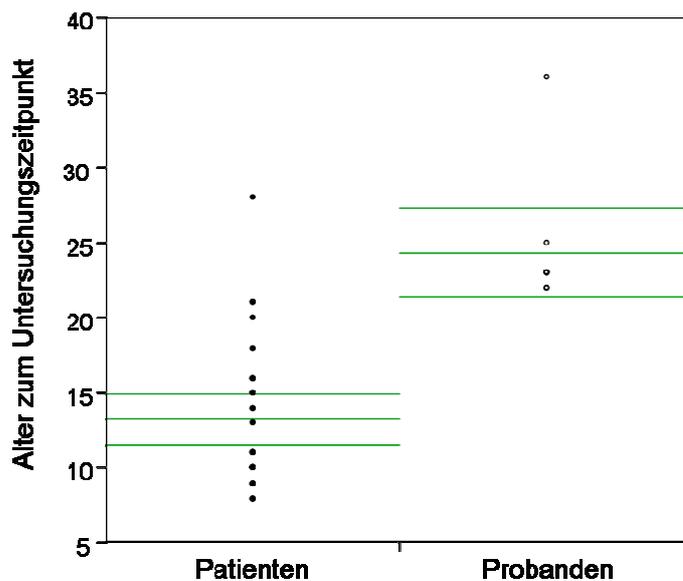


Abbildung 2: Alter der Patienten und Probanden zum Untersuchungszeitpunkt. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10)

Bei der Auswertung der Daten gingen wir nach folgendem Schema vor:

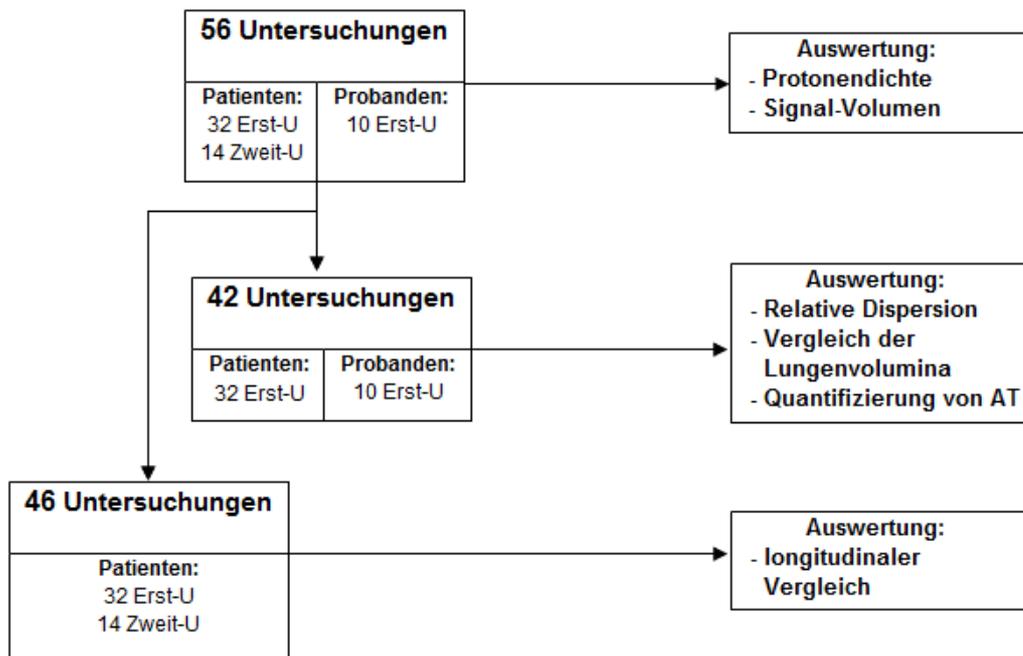


Abbildung 3: Flussdiagramm der Selektion der Daten für die Auswertung

2.1.3 Ethikantrag

Die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität hat die Durchführung der Studie am 19.04.2002 genehmigt und der Rekrutierung von Patienten und Probanden zugestimmt.

2.2 Lungenfunktionsprüfung

Die Patienten und Probanden nahmen an einer Lungenfunktionsprüfung (LFP) in einem Ganzkörper-Bodyplethysmographen teil (Masterlab-Body, Jaeger, Würzburg 1992).

Die Untersuchungen wurden von zwei in der Methode erfahrenen medizinisch technischen Assistenten durchgeführt. Bei allen Messungen der Patienten fand am Tag der MRT auch die LFP statt. Die Messungen der 10 Probanden fanden aus terminlichen Gründen innerhalb einer Woche statt.

Jedem Teilnehmer wurde erklärt, wie der Test funktioniert und jeder hatte zwei Versuche. Die jeweils besten Werte wurden in die Datenbank übernommen.

Es wurden folgende Werte übernommen: die inspiratorische Vitalkapazität (VC In) [l], die maximale Vitalkapazität (VC max) [l], das Residualvolumen (RV) [l], die totale Lungkapazität (TLC) [l], das forcierte expiratorische Volumen (FEV₁) [l], sowie FEV₁ als prozentualer Anteil des Sollwertes (FEV₁%) [%] und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) [l]. Es wurden sowohl die absoluten, als auch relativen Werte dieser Parameter in die Datenbank übernommen, sodass ein Vergleich zu den in der MRT ermittelten absoluten und relativen Werten möglich ist.

Das FEV₁ gilt als Indikator für obstruktive Lungenerkrankungen. Eine Abnahme spiegelt den endexpiratorischen Verschluss der Atemwege wider und kann auch als prozentualer Anteil der Vitalkapazität angegeben werden FEV₁ [%VC] (113). Bei Patienten mit Mukoviszidose können jedoch sowohl obstruktive als auch restriktive Lungenveränderungen bestehen, sodass die häufig verminderte Vitalkapazität wieder zu besseren FEV₁ [%VC]-Werten führen könnte. Aus diesem Grund verwendeten wir den FEV₁-Wert als prozentualen Anteil des Sollwertes (FEV₁%) [%].

Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) beschreibt das funktionelle Reservevolumen (FRC), das im Ganzkörperplethysmographen bestimmt wird. Das FRC ergibt sich aus Residualvolumen (RV) und expiratorischem Reservevolumen (ERV). Beim Gesunden ohne Überblähung sind die Werte für FRC und ITGV identisch. Diese beiden Werte beschreiben die am Ende eines normalen Ausatmens im bronchopulmonalen System befindliche Luft und unterscheiden sich lediglich durch die Bestimmungsmethode. Das FRC wird durch Einwaschen eines Fremdgases (z.B. Helium) bestimmt, das ITGV wird durch die Druckvolumen-Änderung am Mundstück und in der Kammer berechnet. Die Messung geht folgendermaßen vor sich: Nach normaler Ausatmung wird das Mundstück durch ein Verschlussventil (Shutter) verschlossen und der zu Untersuchende

führt mit Nasenklemme und nun verschlossenem Mund Atembewegungen durch. Dadurch wird eine Druck-Volumen-Kurve erzeugt. Aus dem Verhältnis von Alveolardruck- und Lungenvolumenänderung lässt sich das ITGV berechnen:

$$ITGV = k_{\alpha} \times \frac{P_K}{P_M} [l] \quad \text{Gl. 2-1}$$

Wobei k_{α} die Eichkonstante darstellt ($k_{\alpha} = \text{const}$), P_K den Kammerdruck [hPa] und P_M den Munddruck [hPa] (114). Aus messtechnischen Gründen wird hierbei der Munddruck verwendet, da angenommen wird, dass er dem Alveolardruck entspricht, da sich dieser widerstandslos bis in den Mund fortsetzt. Bei obstruktiven Erkrankungen muss dies jedoch bedacht werden, da in dem Fall der alveoläre Druck höher ist als der Druck im Mund. Bei diesen Patienten kann die Bodyplethysmographie rechnerisch das ITGV um bis zu einem Liter überschätzen (115). Je größer der Strömungswiderstand in den Atemwegen ist, desto größer ist auch das ITGV. Nimmt das ITGV zu, so nimmt auch der Prozentsatz an „gefesselter Luft“ zu (116). Bis zu 30% der ITGV können als Trapped Air vorliegen.

2.3 Magnetresonanztomograph

Alle Patienten und Probanden wurden in dem Ganzkörperkernspintomographen Magnetom Vision Sonata (Siemens, Erlangen, Deutschland), mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T), untersucht. Die Messung erfolgte in submaximaler In- und Expiration. Für die Untersuchung des Thorax wurde eine 6-Kanal phased-array Spule anterior und posterior so angelegt, dass die Lungen vollständig aufgenommen wurden.

2.3.1 Atemgurt

Allen Studienteilnehmern wurde vor der Untersuchung ein Atemgurt unterhalb des Rippenbogens angelegt und ermöglichten der MTRA, die Atembewegun-

gen zu verfolgen und somit zu überprüfen, ob die Teilnehmer das Atemkommando befolgen konnten.

2.3.2 Ablauf der MRT und Sequenzparameter

Die Kernspinuntersuchungen wurden im Zeitraum von März 2004 bis Dezember 2008 von immer der gleichen MTRA mit einer Berufserfahrung von mehr als 15 Jahren durchgeführt. Studienteilnehmer bzw. Patienten aus der klinischen Routine wurden durch einen Arzt aufgeklärt und schließlich in Rückenlage auf der Liege des MR-Tomographens gelagert. Atemgurt, Spule und EKG wurden angelegt.

Eine Einzeluntersuchung zur morphologischen und funktionellen MRT dauerte insgesamt etwa 40 Minuten. Hiervon entfielen auf die in dieser Arbeit ausgewertete Sequenz zur Messung des Lungenvolumens und der Lungensignalintensität des Parenchyms etwa 5 Minuten. Diese Sequenz wurde für die rein visuelle Beurteilung von Airtrapping entwickelt.

2.3.2.1 Messung des Lungenvolumen und der Signalintensität

Zur Messung des Lungenparenchyms wurde eine PDw FLASH 2D GE-Sequenz mit sehr kurzer TE etabliert (TR=2,9ms, TE=0,8ms, Flip=5°, Voxelgröße=1,6 x1,6 x15mm³). Es wurden vier Serien mit je fünf Schichten aufgenommen (bzw. sechs Schichten bei 8 Patienten), jeweils zwei Serien des rechten und linken Lungenflügels in maximal möglicher In- und Expiration. Für diese Messungen mussten Patienten und Probanden jeweils maximal acht Sekunden lang den Atem anhalten. Bei ungenügender Mitarbeit, welche anhand der fehlenden Akzeleration bzw. Dezeleration der Atem-Kurve erkannt wurde, wurden die Aufnahmen wiederholt.

Tabelle 1: Sequenzparameter PDw FLASH 2D GRE

Parameter	PDw FLASH 2D GRE
TR (ms)	2,9
TE (ms)	0,8
Flip angle, Anregungswinkel (°)	5
Field of view; FOV (mm)	360
Pixelgröße (mm)	1,6 x 1,6
Schichtdicke (mm)	15
Schichten	5
Spacing between slices; Gap (mm)	18,75
Aquisitionszeit (s)	0,32
Schichtorientierung	sagittal
Atmung	Atemanhalttechnik Inspiration/ Expiration

2.4 Auswertung der funktionellen Messungen

Lungenvolumen und Signalintensität wurden in einem Schritt bestimmt. Die Bestimmung erfolgte mithilfe eines Computerprogramms, das mit Matlab® geschrieben wurde (Autor: M. Fenchel).

Zu Beginn der Auswertungen wurden sämtliche Bilder der Studienteilnehmer von der MRT-Workstation im DICOM-Format (Digital imaging and Communications in Medicine) auf einen PC übertragen.

2.4.1 Lungenvolumen

Die Vorgehensweise bei der Auswertung des Lungenvolumens gliederte sich in ROI-Legung (ROI= region of interest), Segmentierung und Volumenberechnung.

Bei der **ROI-Legung** wurde in jedes der 20 Bilder (5 Bilder jedes Lungenflügels in In- und Expiration) eine ROI von immer der gleichen Person manuell so in

die Lunge eingezeichnet, dass möglichst wenig Partialvolumen mit eingeschlossen wurde. Dabei war eine einheitliche Vorgehensweise notwendig. Es musste darauf geachtet werden, dass keine Thoraxwand und kein Zwerchfell miteinbezogen wurde, sondern ausschließlich Lungengewebe. Die folgende Abbildung (Abbildung 4: Benutzeroberfläche Bearbeitungsprogramm Matlab® (Autor M. Fenchel)) zeigt die Benutzeroberfläche des Programms. Es sind alle 5 Bilder einer Atemphase geladen. In der Leiste links kann bei „Gap“ der Schichtabstand eingegeben werden und über „select“ wird dann das jeweilige Bild ausgewählt und ausgewertet. Abbildung 5 zeigt die ausgewählte Schicht, in die die ROI eingezeichnet wurde (linkes Bild).



Abbildung 4: Benutzeroberfläche Bearbeitungsprogramm Matlab® (Autor M. Fenchel)

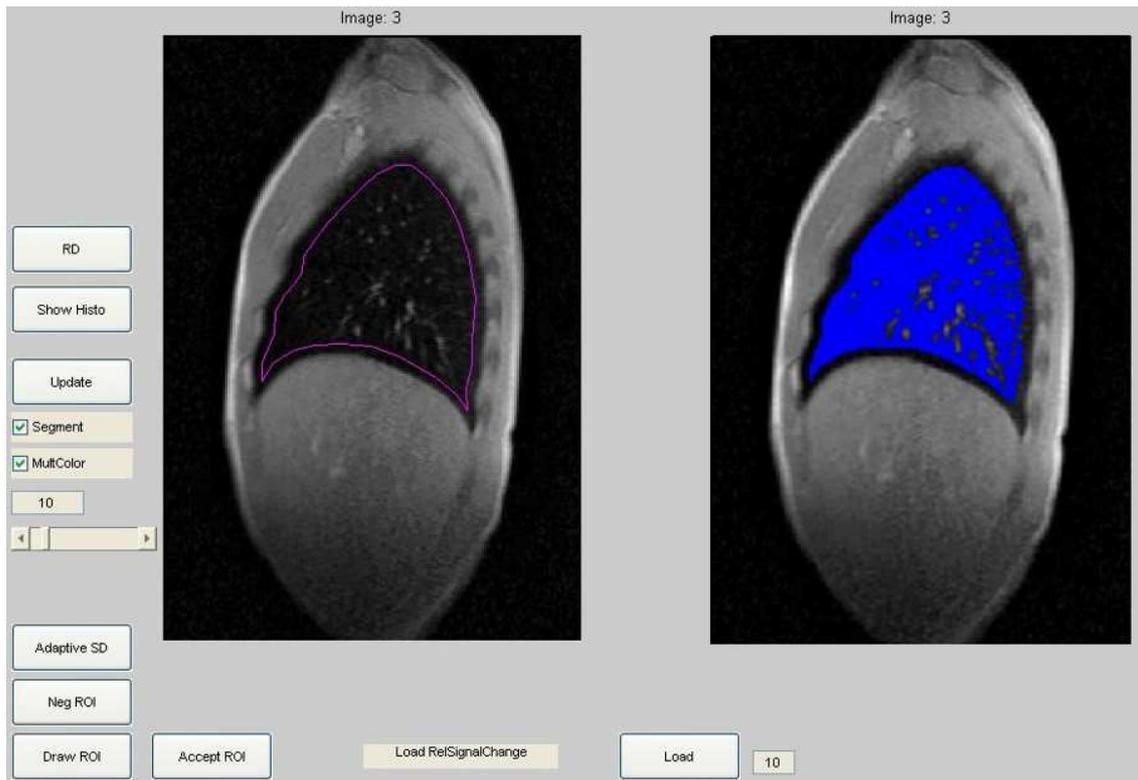


Abbildung 5: Auswertungsprogramm zur Berechnung des Lungenvolumens und der Protonendichte

Die **Segmentierung** konnte mithilfe eines Schwellenwertreglers (zu sehen ganz links in Abbildung 5) folgendermaßen vorgenommen werden: es wurde ein Schwellenwert durch manuelles Verschieben des Reglers so festgelegt, dass nur die Pixel erfasst wurden, die visuell zur luftgefüllten Lunge gehören. Sichtbare Gefäße, Infiltrate oder Atelektasen wurden nicht erfasst, da diese eine höhere Signalintensität aufweisen. Es wurden somit nur die Pixel in der eingezeichneten ROI, deren Signalintensität unterhalb des Schwellenwerts lag, in die Berechnungen des Lungenvolumens und der Darstellung der Signalintensitäten mit einbezogen. Abbildung 6 zeigt die Segmentierung der Lunge: In beiden Bildern sind nur die Pixel farblich markiert, die unterhalb des Schwellenwerts liegen. Im linken Bild sind diese blau eingefärbt, im rechten Bild farblich kodiert.

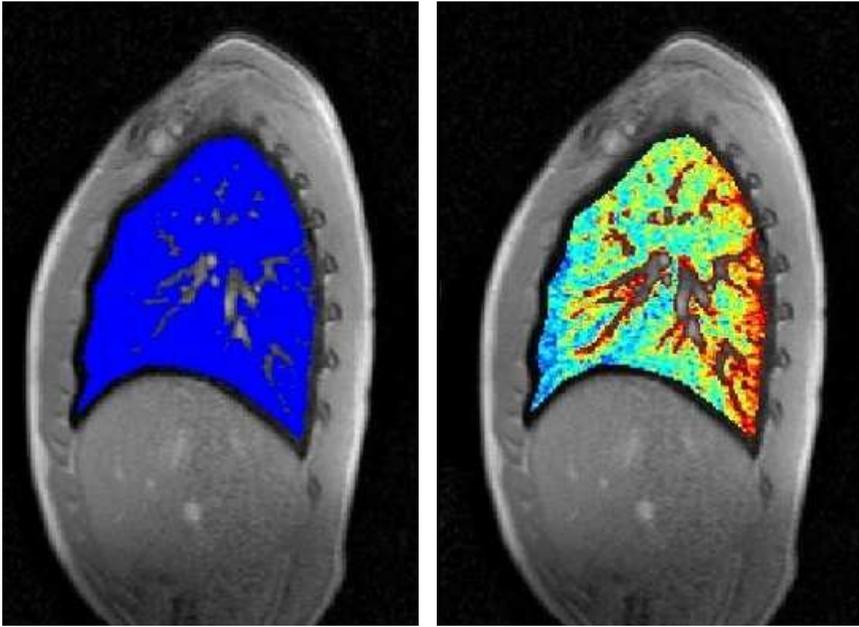


Abbildung 6: schwellenwertbasierte Segmentierung der Lunge, links alle Pixel einfarbig, rechts farblich codiert (blau= niedere, rot= hohe Signalintensitäten)

Nachdem die ROIs eingezeichnet und der Schwellenwert jedes Bildes festgelegt wurde, wurde mit Hilfe des Programms anhand der Anzahl an eingeschlossenen Pixeln die **Volumenberechnung** jedes Lungenflügels durchgeführt. Dabei wurden die Schichtdicke und der Abstand zwischen den Bildern mit eingerechnet.

Das somit erhaltene Volumen beider Lungenflügel bei maximaler Inspiration entspricht der totalen Lungenkapazität (Volume in (MRT) entspricht TLC), das Volumen beider Lungenflügel bei maximaler Expiration entspricht dem Residualvolumen (Volume ex (MRT) entspricht RV). Beide Werte wurden in einer Tabelle notiert. Um die Vitalkapazität (VC (MRT)) zu erhalten, wurde das Residualvolumen von der totalen Lungenkapazität abgezogen und auch dieser Wert in der Tabelle notiert. Anschließend wurde daraus noch die relative Volumenabnahme in Expiration (relative VC) berechnet, indem die VC (MRT) auf das inspiratorische Volumen bezogen wurde.

2.4.2 Signalintensitäten

Anhand des Schwellenwertreglers wurde wie oben erwähnt die Segmentierung vorgenommen und dadurch entschieden, welche Pixel mit welcher Signalintensität zur Lunge gehören und welche nicht. Daraus entstand für jede Schicht ein Histogramm der Pixelverteilung (siehe Abbildung 7: Histogramm der Pixelverteilung), wobei die Signalintensität auf der x-Achse und die Anzahl der Pixel auf der y-Achse aufgetragen ist. Das Histogramm auf der linken Seite der Abbildung 7 zeigt die Pixelverteilung in der gesamten ROI einer Schicht, das Histogramm auf der rechten Seite schließt nur die Pixel mit ein, die anhand des Schwellenwertreglers zum Lungenparenchym gezählt wurden.

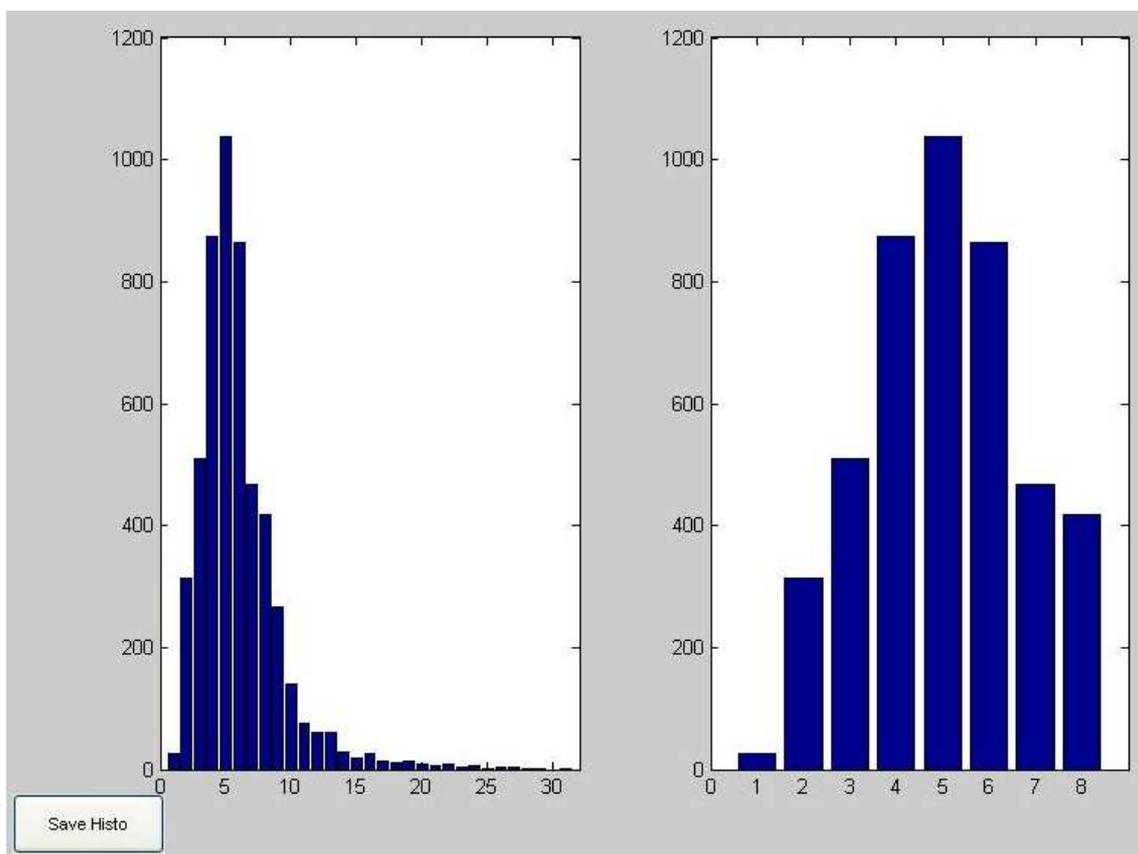


Abbildung 7: Histogramm der Pixelverteilung

Neben den Histogrammen und dem Lungenvolumen berechnete das Programm zusätzlich für jede Schicht das arithmetische Mittel der Signalintensität, den Zentralwert (Median) und die Standardabweichung der Signalintensität, die

ebenfalls in die Tabelle übernommen wurden (Darstellung der Werte siehe Abbildung 8: Anzeige der Berechnungen von 5 Bildern eines Lungenflügels einer Atemlage).

ROI 01	-----	Median SI: 4	--	Mean SI: 3.618	--	Std dev SI: 1.298	--	Volume: 129.941
ROI 02	-----	Median SI: 5	--	Mean SI: 4.684	--	Std dev SI: 1.683	--	Volume: 310.556
ROI 03	-----	Median SI: 5	--	Mean SI: 5.469	--	Std dev SI: 2.100	--	Volume: 411.163
ROI 04	-----	Median SI: 6	--	Mean SI: 6.131	--	Std dev SI: 2.390	--	Volume: 474.527
ROI 05	-----	Median SI: 6	--	Mean SI: 6.804	--	Std dev SI: 2.383	--	Volume: 441.733
ROI 06	-----	No ROI defined						
ROI 07	-----	No ROI defined						
ROI 08	-----	No ROI defined						
ROI 09	-----	No ROI defined						
ROI 10	-----	No ROI defined						

ROIs Total	---	Median SI: 5	--	Mean SI: 5.706	--	Std dev SI: 2.338	--	Volume: 1767.920
<input type="button" value="Export ROIs"/>								

Abbildung 8: Anzeige der Berechnungen von 5 Bildern eines Lungenflügels einer Atemlage

Zur Berechnung der mittleren Signalintensität der Lunge wurde die mittlere Signalintensität einer Schicht auf das prozentuale Volumen der Schicht normalisiert und die Summe aller Schichten gebildet. (Beispiel dieser Berechnung für eine Schicht siehe Gl. 2-2: $korMeanSI_ROI1.re.ex =$ normalisierte mittlere Signalintensität in ROI1 der rechten Lunge in Expiration; $MeanSI_ROI1.re.ex =$ mittlere Signalintensität in ROI1 der rechten Lunge in Expiration; $Volume\ ROI1.re.ex =$ Volumen in ROI1 der rechten Lunge in Expiration; $Volume\ ROIs\ total.re.ex =$ Volumen aller ROIs der rechten Lunge in Expiration).

$$korMeanSI_ROI1.re.ex = MeanSI_ROI1.re.ex \times \frac{Volume_ROI1.re.ex}{Volume_ROIs.total.re.ex} \quad \text{Gl. 2-2}$$

Aus dem normalisierten Mittel der Signalintensitäten in Inspiration und Expiration wurde für die gesamte Lunge die relative Signalzunahme berechnet:

$$relative_Signalzunahme = \frac{MeanSI(exsp.) - MeanSI(insp.)}{MeanSI(insp.)} \times 100 \quad \text{Gl. 2-3}$$

(MeanSI= mittlere Signalintensität in Expiration; exp.= expiratorisch; insp.= inspiratorisch).

2.4.3 Relative Dispersion

Bei gesunden Menschen nimmt die Signalintensität in Expiration in der gesamten Lunge zu. Aufgrund der Rückenlagerung ist dorsal eine stärkere SI-Zunahme zu beobachten, die jedoch gleichmäßig erscheint (siehe Abbildung 1). Im Falle von obstruktiven Erkrankungen der kleinen Atemwege kommt es dagegen zu einer heterogenen SI-Zunahme mit Bereichen niedrigerer Signalintensität (=Airtrapping) (33). Um solch eine Heterogenität quantifizieren zu können, wurde 2007 von einer Arbeitsgruppe der Begriff der „relativen Dispersion“ (RD) geprägt (117).

Als Index der relativen Heterogenität wurde schließlich aus den in Matlab erlangten Werten das Ausmaß der relativen Dispersion (RD) bestimmt. Hierzu wurde der Quotient aus Standardabweichung und korrigiertem arithmetischem Mittel gebildet. Es wurde eine inspiratorische RD sowie eine expiratorische RD berechnet.

Um den Einfluss der Mitarbeit auf die Ergebnisse zu bestimmen, wurde zusätzlich eine „partielle Korrelation“ durchgeführt. Die partielle Korrelation ist ein Verfahren, mit dem die Korrelation zweier Variablen unter Ausschluss einer dritten Variablen durchgeführt werden kann. Der Einfluss des dritten Wertes wird dadurch eliminiert. Wir verwendeten hierbei als Index für die Mitarbeit das prozentuale Verhältnis der Vitalkapazität gemessen im MRT und in der LFP.

2.4.4 Versuch der Quantifizierung von Airtrapping

Airtrapping tritt durch eine heterogene SI-Zunahme, also durch Bereiche geringerer SI in expiratorischen Aufnahmen in Erscheinung. Visuell lässt es sich gut darstellen (siehe Abbildung 1: hier ist beim Patienten dorsales Airtrapping zu

sehen). Um Airtrapping zu quantifizieren und um einen Vergleich zwischen verschiedenen Patienten herstellen zu können, genügt die visuelle Darstellung jedoch nicht.

Wie bereits im Kapitel 1.5.3.2 beschrieben, liegt die Schwierigkeit des interindividuellen Vergleichs darin, dass die Signalintensität der Lunge nicht auf festgelegte Standardintensitäten bezieht wie beim CT, sondern bei jedem Patient differieren kann.

Um diesen Vergleich zu ermöglichen, berechneten wir für das expiratorische Histogramm jedes Patienten und Probanden die relative Signalintensität (relative SI) bezogen auf das normalisierte Mittel der SI in Inspiration:

$$relativeSI = \frac{SI(pixel)}{korMeanSI(insp)} \times 100 \quad \text{Gl. 2-4}$$

(relative SI= relative Signalintensität; SI(pixel)= Signalintensität der jeweiligen Pixel; korMeanSI(insp)= normalisierte mittlere Signalintensität in Inspiration).

Dadurch wurde die Änderung der SI in Expiration auf die mittlere SI in Inspiration bezogen.

Indem die Anzahl der Pixel für die jeweilige absolute SI addiert und gegen die relative SI aufgetragen wurden entstand eine Summenkurve (siehe Abbildung 9). Anhand des Kurvenverlaufs konnten im Programm JMP[®] mithilfe eines von Herrn Dr. Vonthein erstellten Skriptes durch Parameterschätzungen die Werte für die relativen Signalintensitäten 25 bis 300 in 25er-Schritten interpoliert (siehe Abbildung 10) und somit die Anzahl der Pixel bei diesen Signalintensitäten bestimmt werden, womit ein interindividueller Vergleich möglich wurde.

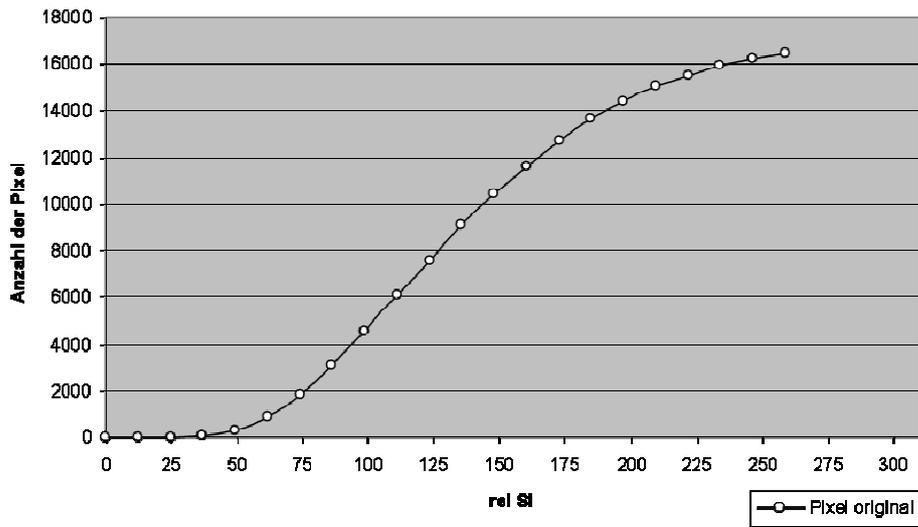


Abbildung 9: Summenkurve der gemessenen Pixel

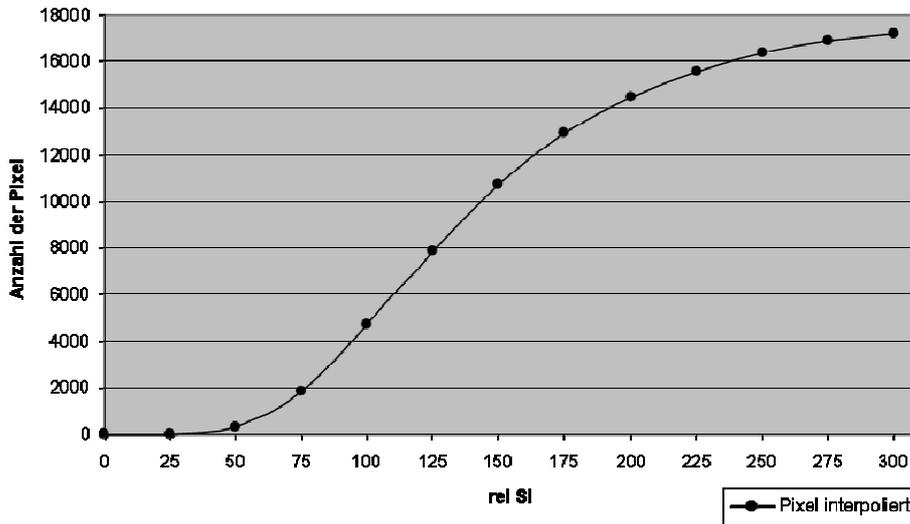


Abbildung 10: Summenkurve der interpolierten Pixel

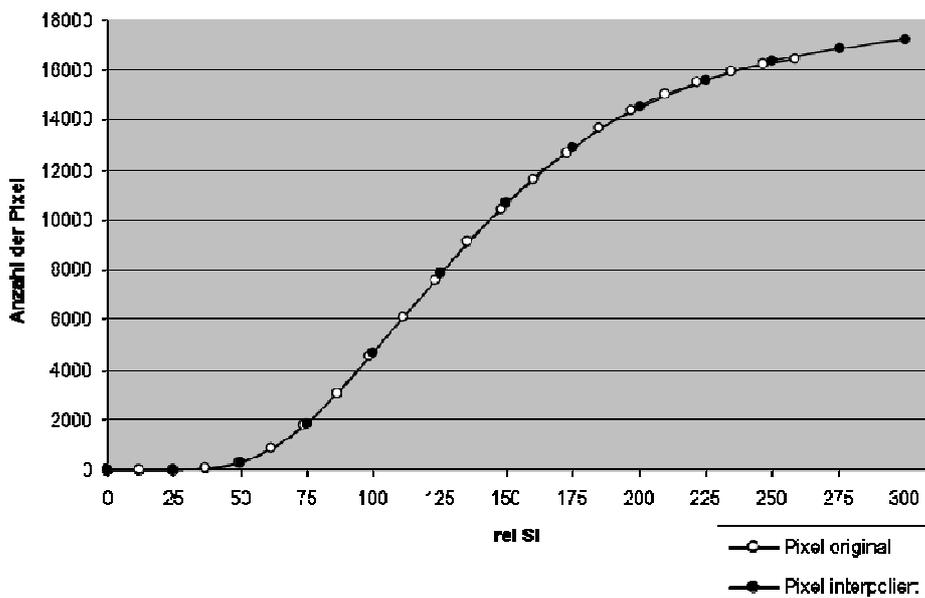


Abbildung 11: beide Summenkurven überlagert

Um das absolute Volumen bei der jeweiligen Signalintensität zu berechnen wurde die Anzahl der Pixel bis zu der jeweiligen relativen SI auf die Gesamtpixel in Exspiration bezogen und das Ganze mit dem expiratorischen Volumen (gemessen in der MRT [ml]) multipliziert. Anschließend wurden die relativen Werte für die Pixel bei der jeweilige Signalintensität berechnet, indem die Anzahl der Pixel durch die Gesamtpixelzahl dividiert wurde [%]. Somit ist nun ein Vergleich mit absoluten sowie mit relativen Werten aus der Lungenfunktion möglich.

Um einen Schwellenwert abzuschätzen zu können ab dem das Volumen als Airtrapping bezeichnet werden kann, wurden die Volumina der schrittweise interpolierten Signalintensitäten mit dem ITGV korreliert (ITGV: siehe Kapitel 2.2). Es wurden für die Patienten die absoluten Volumina [l] mit der zugehörigen relativen Signalintensität von 25 bis maximal 225 [relative SI] verwendet, da höhere relative Signalwerte nicht bei allen Patienten vorhanden waren. Bei den Probanden fand ein weiterer Vergleich bis zum Volumen bei einer relativen Signalintensität von 300 statt.

Folgende Darstellung (Abbildung 12) zeigt nochmals bildlich den Bezug der Summenkurve zu den Schwellenwerten.

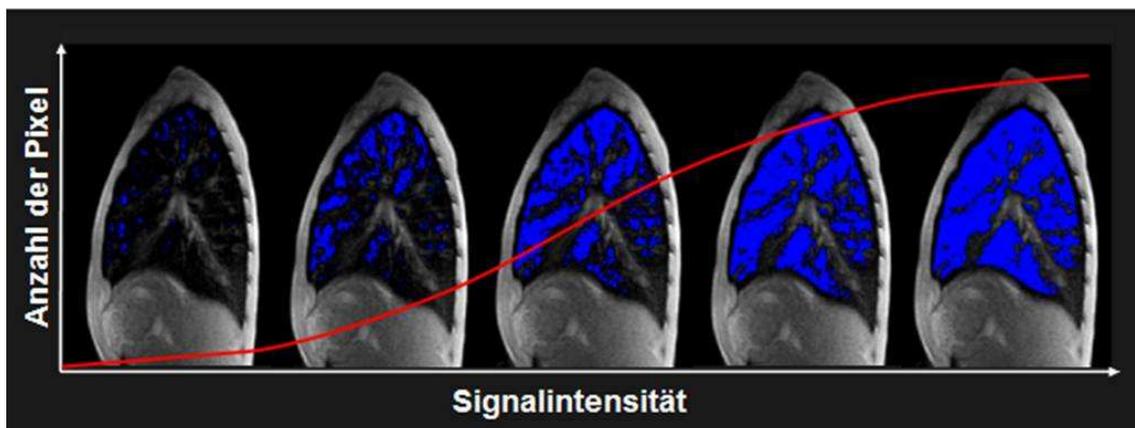


Abbildung 12: Beziehung der Summenkurven zur schwellenwertbasierten Auswertung

Eine weitere Herangehensweise um das Vorhandensein von Airtrapping festzustellen, könnte ein charakteristischer „Verlauf“ der Summenkurve sein.

Es wurde zu diesem Zweck im letzten Schritt der Auswertung eine Grafik erstellt, in der das Volumen bei der jeweiligen relativen Signalintensität für alle Probanden und Patienten dargestellt wurde.

Gruppiert nach Patienten und Probanden wurden zwei „Splines“ mit einem Lambda-Wert von 1 in die Grafik eingezeichnet. Diese Methode verwendet mehrere segmentweise definierte Polynome 3. Grades, die so miteinander verbunden sind, dass eine kontinuierliche und weiche Kurve entsteht. Je niedriger der Wert für Lambda gewählt wird, desto weicher passt sich der Spline den Werten an, je höher der Wert für Lambda, desto linearer wird die Linie. Diese Funktion dient dazu, eine Vorstellung von der Form der Kurve zu bekommen.

2.5 Bilddokumentation und Umgang mit Daten

Für die Auswertung wurden die MRT-Bilder von der MRT-Workstation auf CD-R Discs (CD-R80, Verbatim) gespeichert, ins DICOM-Format (Digital imaging and Communications in Medicine) konvertiert und auf einen PC übertragen. Sämtliche Daten wurden anonymisiert in eine selbst erstellte *Microsoft Excel® 2003* Datenbank sowie *SAS JMP-Tabelle 7.0.1* eingegeben und nicht an Dritte wei-

tergegeben. Einige MRT-Bilder der Patienten waren im PACS-Archiv des Magic Web (Intranet der Universitätsklinik Tübingen) gespeichert.

Für jeden Patienten und Probanden wurden alle Parameter der Lungenfunktionsprüfung (LFP) aus dem Speicher des Lungenfunktionsgerätes geladen und anonymisiert in eine *Microsoft Excel® 2003*-Tabelle übertragen.

2.6 Statistik

Nach einer Beratung bei Herrn Dr. C. Meisner vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen wurde die statistische Auswertung der Ergebnisse mit der Software JMP® (Version 7.0.1 SAS Institute Inc.) durchgeführt.

Die Anwendung von statistischen Verfahren und Tests erfolgte nach den Grundsätzen für biometrische Auswertungen. Um das richtige Verfahren anzuwenden, wurde darauf geachtet, welcher Verteilung die Messergebnisse unterliegen. Es lag eine Normalverteilung der Messwerte vor (Shapiro-Wilk-Test). Aus diesem Grund kam mit dem t-Test für verbundene und nicht verbundene Stichproben ein parametrisches Testverfahren zum Einsatz. Das deskriptive Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

Die Interpolation der Summenkurven (siehe Kapitel 2.4.4) wurde mit Hilfe von Herrn Dr. R. Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Signalintensität

Die inspiratorische Signalintensität (SI in) betrug bei den Patienten im Mittel 5,81 (KI 5,32 bis 6,29), bei den Probanden 3,99 (KI 3,47 bis 4,51). Die expiratorische Signalintensität (SI ex) betrug bei den Patienten im Mittel 9,73 (KI 8,78 bis 10,67), bei den Probanden 9,31 (KI 8,11 bis 10,52).

Im Vergleich dieser beiden Parameter zwischen Patienten und Probanden zeigte sich, dass sich die Werte für die inspiratorische Signalintensität signifikant unterschieden. Die Werte für die expiratorische Signalintensität zeigten keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14).

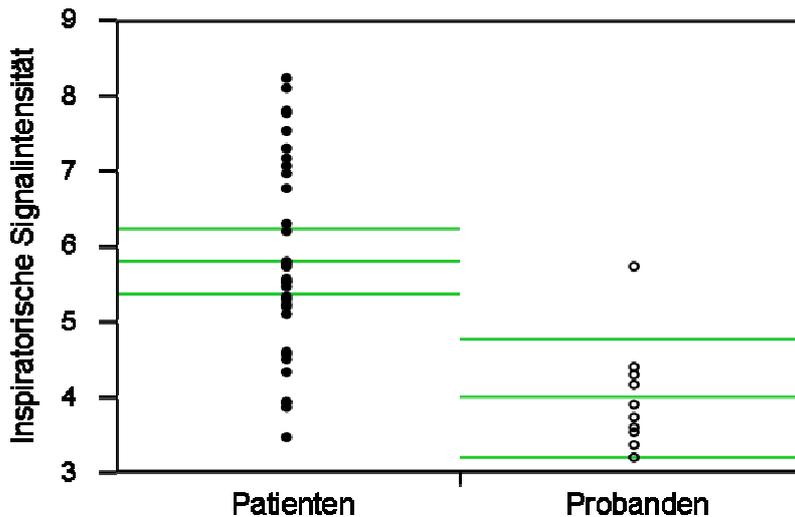


Abbildung 13: Inspiratorische Signalintensität bei Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46; Probanden: n=10)

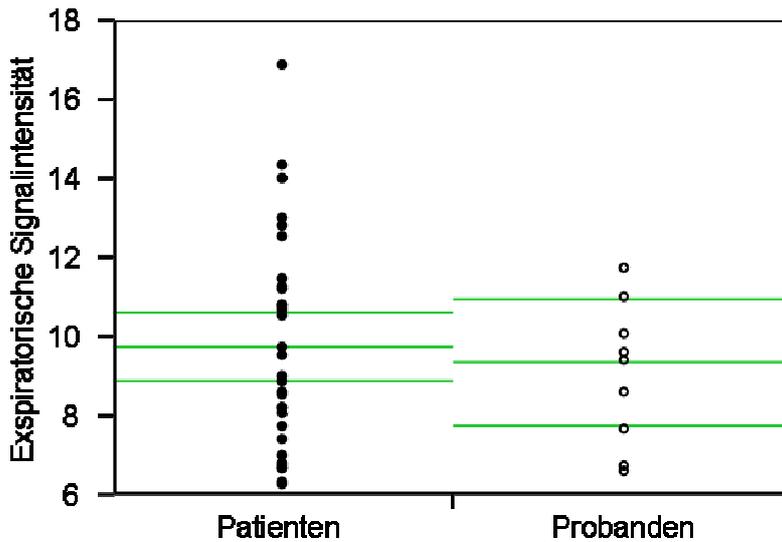


Abbildung 14: Expiratorische Signalintensität bei Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46; Probanden: n=10)

Die expiratorische Signalintensität war in beiden Fällen (bei Patienten und bei Probanden) signifikant höher als die inspiratorische Signalintensität: Die mittlere Differenz betrug bei den Patienten 3,92, bei den Probanden 5,32 (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16).

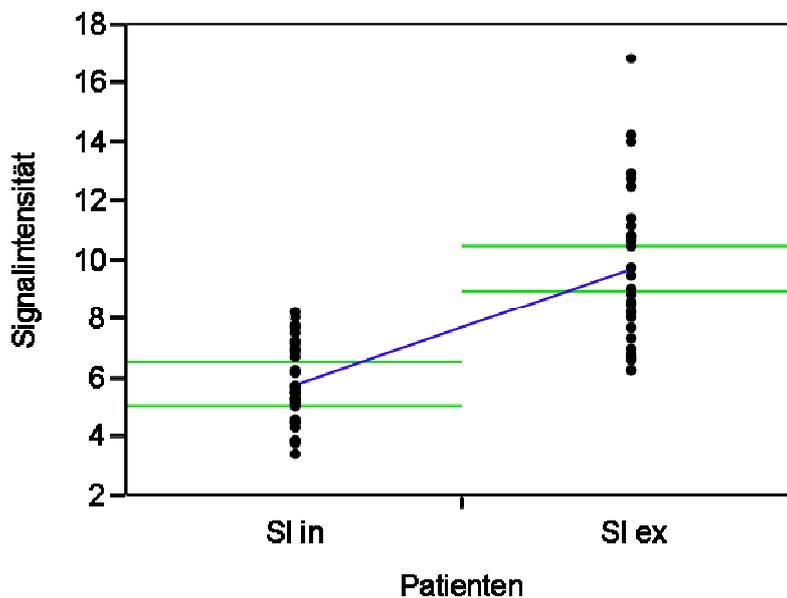


Abbildung 15: Anstieg der Signalintensität bei den Patienten von In- zu Expiration. Die Linie zwischen in- (SI in) und expiratorische Signalintensität (SI ex) verbindet die Mittelwerte. Die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46)

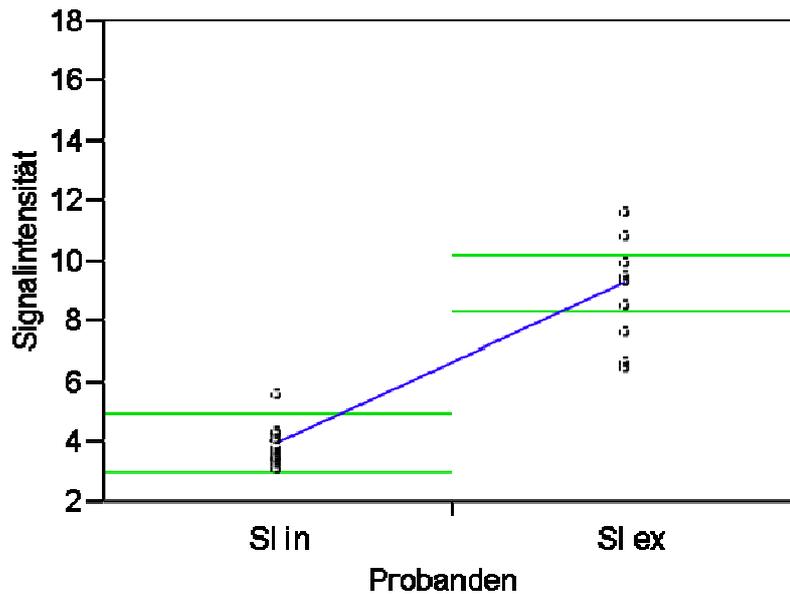


Abbildung 16: Anstieg der Signalintensität bei den Probanden in In- und Exspiration. Die Linie zwischen in- (SI in) und expiratorische Signalintensität (SI ex) verbindet die Mittelwerte. Die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Probanden: n=10)

Es folgte ein Vergleich der Signalintensitäten bei Patienten unter sowie über einem Alter von 16 Jahren: Die inspiratorische Signalintensität (SI in) der jüngeren Patienten betrug im Mittel 6,23 (KI 5,76 bis 6,69), bei den älteren Patienten 4,98 (KI 4,49 bis 5,47). Die expiratorische Signalintensität (SI ex) betrug bei den jüngeren Patienten im Mittel 10,18 (KI 9,26 bis 11,09), bei den älteren Patienten 8,06 (KI 6,82 bis 9,30).

Im Vergleich dieser beiden Parameter zwischen jüngeren und älteren Patienten zeigte sich, dass sich sowohl die Werte für die inspiratorische wie auch für die expiratorische Signalintensität signifikant unterschieden (siehe Abbildung 17 und Abbildung 18).

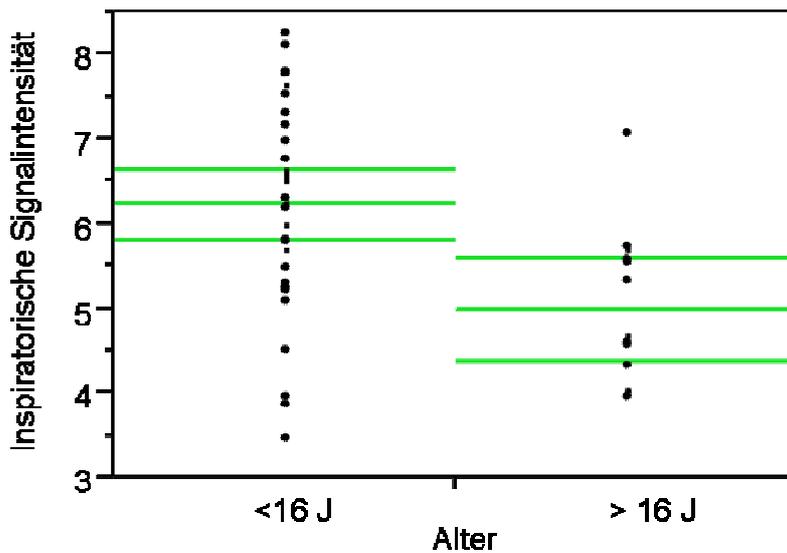


Abbildung 17: Inspiratorische Signalintensität bei Patienten unter bzw. über 16 Jahren. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15)

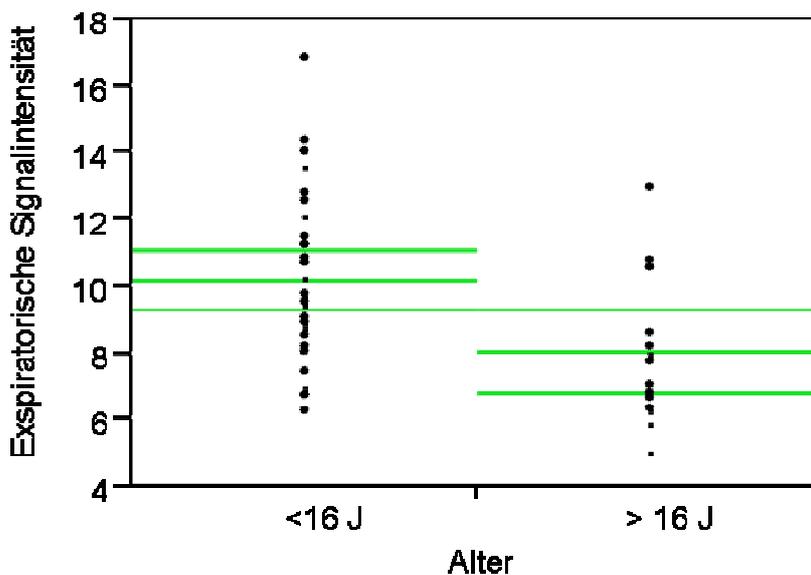


Abbildung 18: Expiratorische Signalintensität bei Patienten unter bzw. über 16 Jahren. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15)

Graphische Darstellung der inspiratorischen und expiratorischen Signalintensität bei jüngeren und älteren Patienten sowie bei Probanden siehe Abbildung 19 und Abbildung 20.

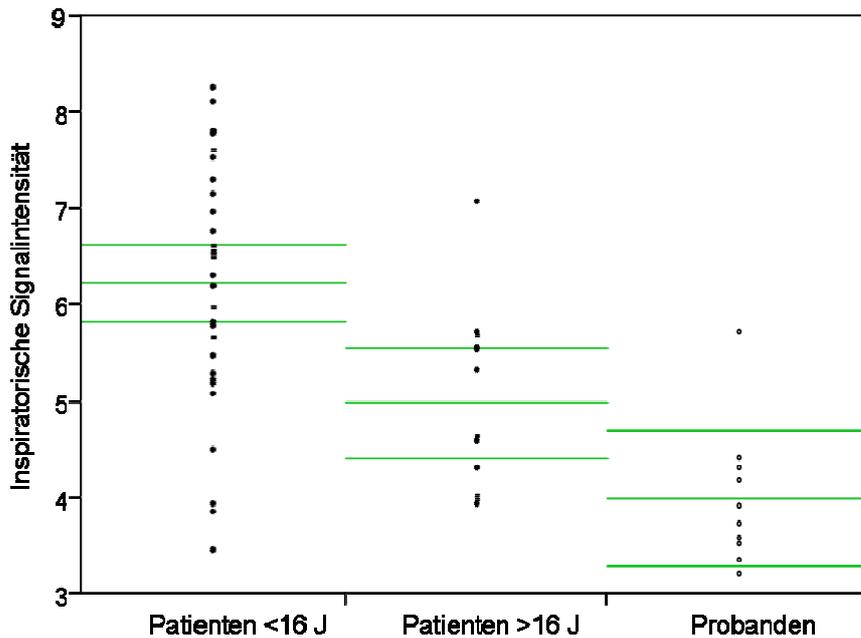


Abbildung 19: Inspiratorische Signalintensität bei den Patienten unter bzw. über 16 Jahren sowie bei den Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15, Probanden: n=10)

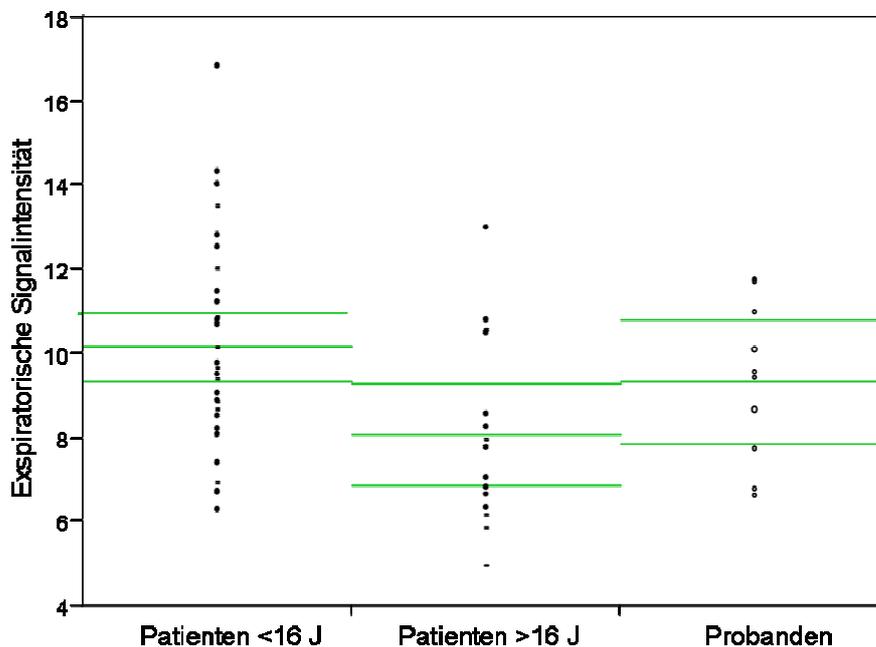


Abbildung 20: Expiratorische Signalintensität bei den Patienten unter bzw. über 16 Jahren sowie bei den Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15, Probanden: n=10)

3.2 Volumen

Das in der MRT gemessene inspiratorische Volumen betrug bei den Patienten im Mittel 3388,44 ml (KI 2876,4 ml bis 3900,5 ml). Das expiratorische Volumen war im Vergleich zum inspiratorischen Volumen mit einem Mittelwert von 2052,3 ml (KI 1666,5 ml bis 2437,6 ml) signifikant niedriger (siehe Abbildung 21). Die mittlere Differenz betrug 1336,4 ml.

Das inspiratorische Volumen bei den Probanden betrug im Mittel 5368,13 ml (KI 4527,4 ml bis 5900,5 ml) und war signifikant höher als das expiratorische Volumen mit einem Mittelwert von 2233,07 ml (KI 1773,9 bis 2692,2 ml) (siehe Abbildung 22). Die mittlere Differenz betrug 3135,1 ml.

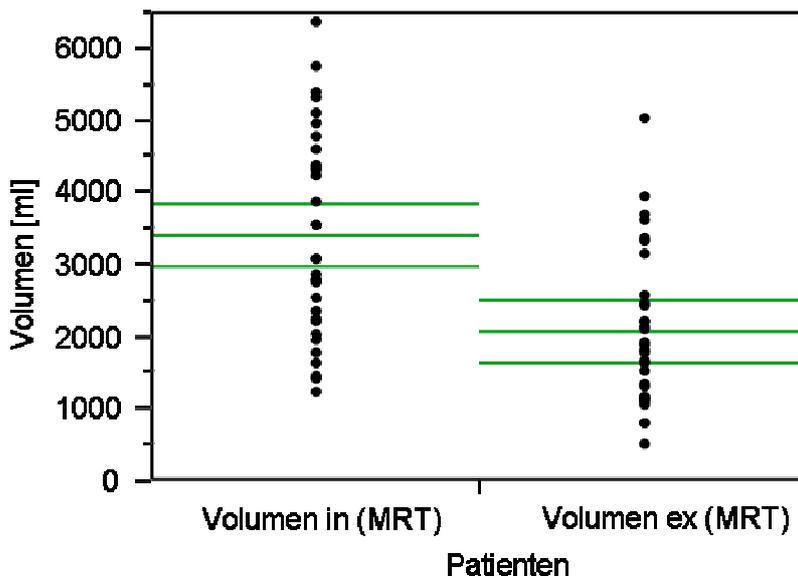


Abbildung 21: Volumen (MRT) [ml] bei den Patienten in In- und Expiration. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46)

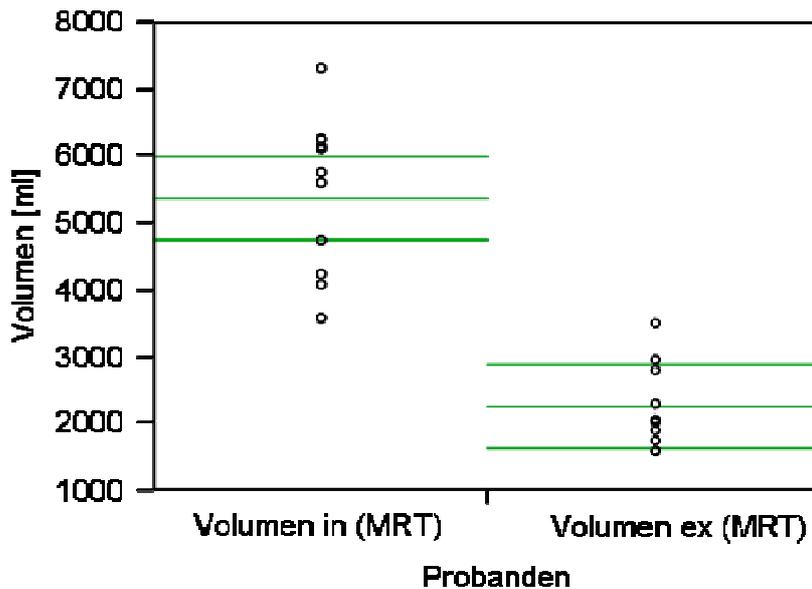


Abbildung 22: Volumen (MRT) [ml] bei den Probanden in In- und Expiration. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Probanden: n=10)

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Alter und Signalintensität bzw. Volumen festzustellen, wurden diese Werte miteinander verglichen:

Bei den Patienten zeigte das Alter mit der inspiratorischen und expiratorischen Signalintensität eine moderate Korrelation ($r= 0,42$ ($p= 0,01$) bzw. $r= 0,40$ ($p= 0,02$)), je jünger der Patient, desto höher die Signalintensität. Das in- und expiratorische Volumen zeigte ebenfalls eine Korrelation ($r= 0,70$ ($p< 0,001$) bzw. $0,61$ ($p< 0,001$)). Je jünger der Patient, desto niedriger die Volumina. Bei den Probanden war in beiden Fällen keine Korrelation vorhanden.

3.3 Zusammenhang von Signal und Volumen

Die **absoluten Werte von Signalintensitäten und Volumina** (Signalintensität aufgetragen gegen das absolute Volumen in ml) zeigten für Patienten und Probanden gemeinsam eine signifikante reziproke Korrelation ($1/x$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r= 0,84$ ($p< 0,01$) (zum Vergleich: lineare Korrelation: $r= 0,78$ ($p< 0,01$)) (siehe Abbildung 23 und Abbildung 24).

Für die Werte der Patienten allein ergab sich eine signifikante reziproke Korrelation von $r = 0,74$ ($p < 0,01$) (linear: $r = 0,72$ ($p < 0,01$)), für die Werte der Probanden von $r = 0,97$ ($p < 0,01$) (linear: $r = 0,92$ ($p < 0,01$)).

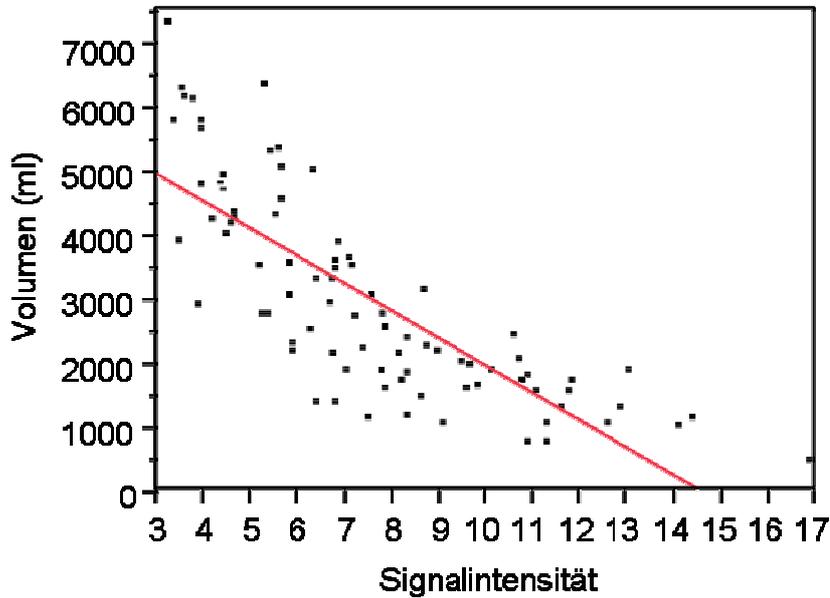


Abbildung 23: Beziehung zwischen Volumen (ml) und Signalintensität (absolute Werte) bei Patienten und Probanden. Die Linie zeigt die lineare Anpassung der Werte an. (Patienten: $n=32$, Probanden: $n=10$)

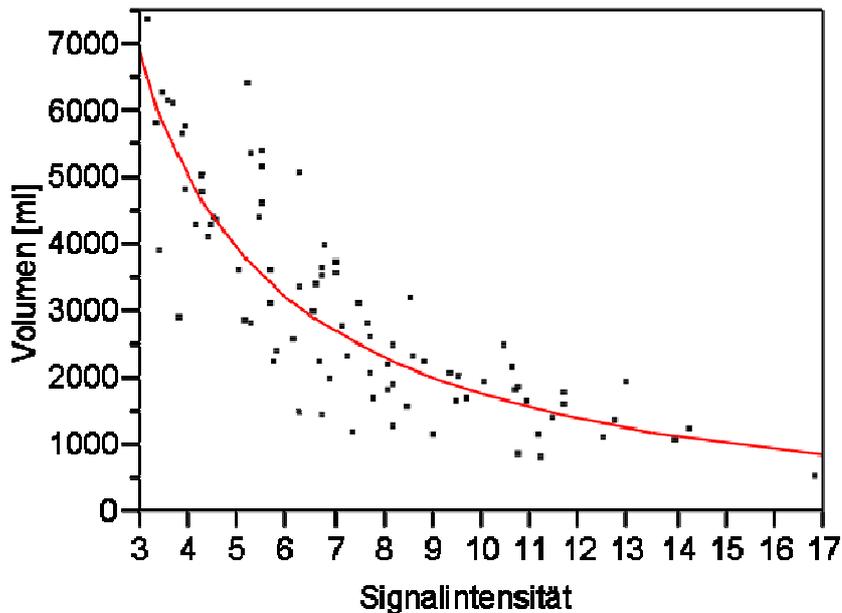


Abbildung 24: Beziehung zwischen Volumen (ml) und Signalintensität (absolute Werte) bei Patienten und Probanden. Die Linie zeigt die reziproke Anpassung der Werte an. (Patienten: $n=32$, Probanden: $n=10$)

Die **relativen Werte von Signalintensität und Volumina** (relative Signalzunahme in Expiration aufgetragen gegen die relative Volumenabnahme in Expiration) zeigten für Patienten und Probanden gemeinsam eine signifikante quadratische Korrelation (x^2) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,94$ ($p < 0,01$) (linear: $r = 0,93$ ($p < 0,01$)) (siehe Abbildung 25 und Abbildung 26).

Für die Werte der Patienten allein ergab sich eine signifikante quadratische Korrelation von $r = 0,93$ ($p < 0,01$) (linear: $r = 0,92$ ($p < 0,01$)), für die Werte der Probanden von $r = 0,86$ ($p < 0,01$) (linear: $r = 0,86$ ($p < 0,01$)).

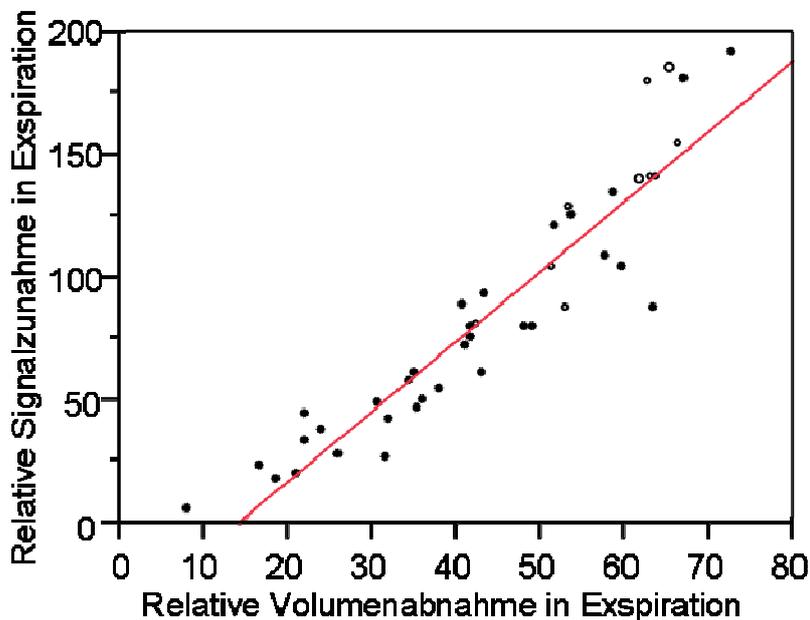


Abbildung 25: Beziehung zwischen Volumen und Signal (relative Werte) bei Patienten (gefüllte Kreise) und Probanden (nicht gefüllte Kreise). Die Linie zeigt die lineare Anpassung der Werte an. (Patienten: $n=32$, Probanden: $n=10$)

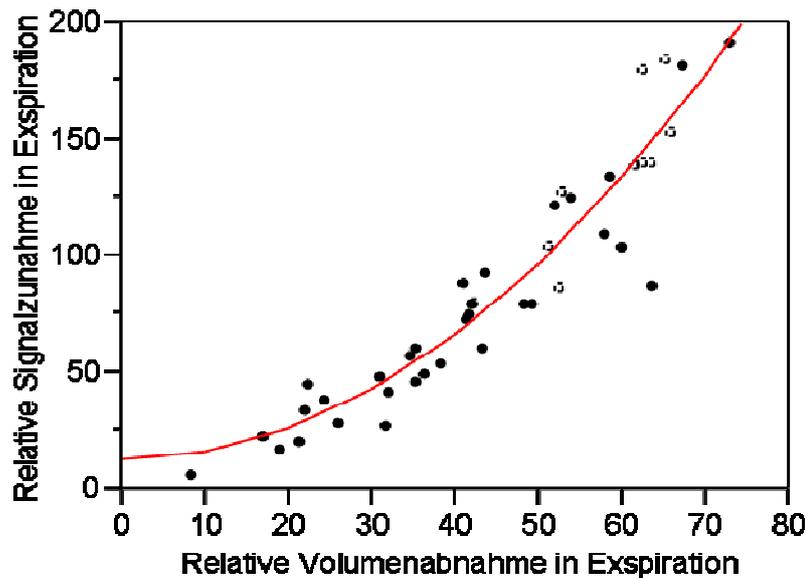


Abbildung 26: Beziehung zwischen Volumen und Signal (relative Werte) bei Patienten (gefüllte Kreise) und Probanden (nicht gefüllte Kreise). Die Linie zeigt die quadratische Anpassung der Werte an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10)

3.4 Relative Dispersion

Die relative Dispersion (RD) wurde bei allen 32 Patienten und 10 Probanden mit dem in 2.4.3 beschriebenen Verfahren berechnet.

Die inspiratorische Standardabweichung war bei den Patienten mit einem Mittelwert von 2,02 (KI 1,90 bis 2,14) höher als bei den Probanden (Mittelwert: 1,62 (KI 1,40 bis 1,83)), die expiratorische Standardabweichung war bei Probanden und Patienten gleich hoch (Patienten: Mittelwert: 2,84 (KI 2,65 bis 3,04), Probanden: Mittelwert: 2,79 (KI 2,45 bis 3,14)).

Die Standardabweichung nahm bei Patienten und Probanden gemeinsam in Expiration signifikant zu. Der Mittelwert in Inspiration betrug 1,89 (KI 1,79 bis 1,99) (bei den Patienten: Mittelwert: 1,97 (KI 1,88 bis 2,06), bei den Probanden: Mittelwert: 1,63 (KI 1,56 bis 1,70)), der Mittelwert in Expiration betrug 2,91 (KI 2,81 bis 3,02), und war somit signifikant höher ($p < 0,05$) als das inspiratori-

sche Mittel (bei Patienten: Mittelwert: 2,92 (KI 2,77 bis 3,06), bei Probanden: Mittelwert: 2,91 (KI 2,70 bis 3,12) (siehe Abbildung 27).

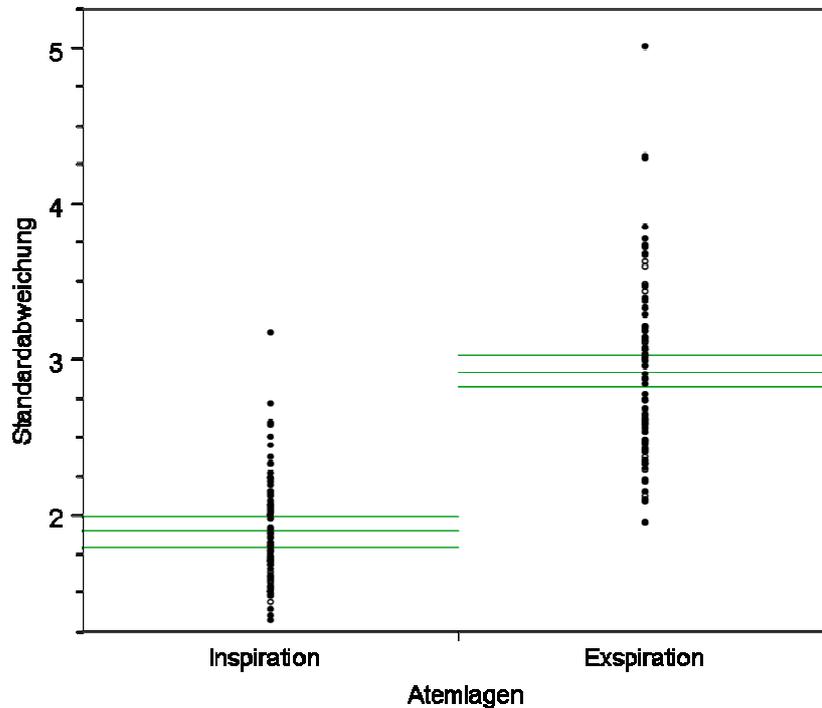


Abbildung 27: Standardabweichung in In- und Expiration bei Patienten (gefüllte Kreise) und Probanden (nicht gefüllte Kreise). Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10)

Die Werte für die relative Dispersion bei Patienten in Inspiration betragen im Mittel 0,34 (KI 0,33 bis 0,36), bei den Probanden im Mittel 0,41 (KI 0,38 bis 0,44) und waren bei den Probanden signifikant höher ($p < 0,05$). Für die Expiration betrug der Mittelwert bei den Patienten 0,31 (KI 0,29 bis 0,33), bei den Probanden 0,32 (KI 0,29 bis 0,34) und zeigte keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 28 und Abbildung 29).

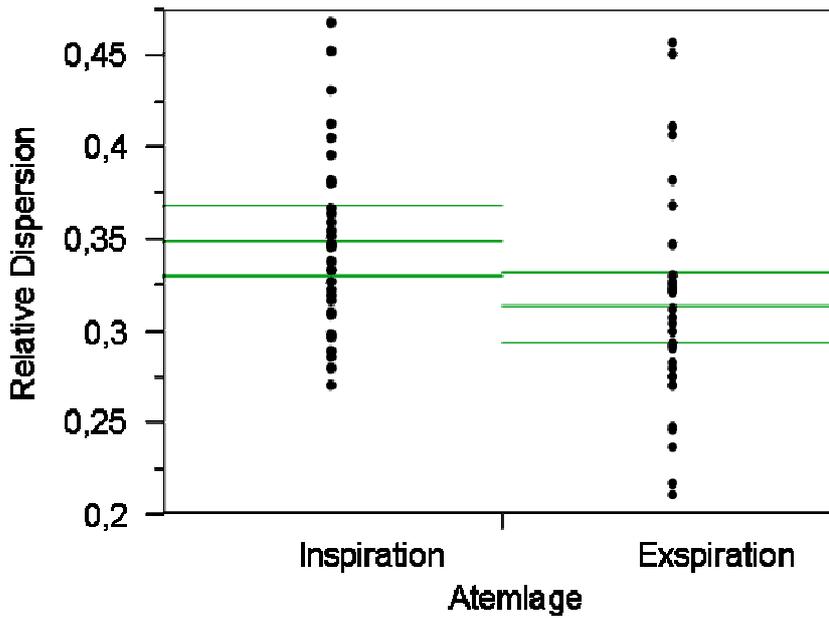


Abbildung 28: Relative Dispersion (RD) in In- und Expiration bei den Patienten. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32)

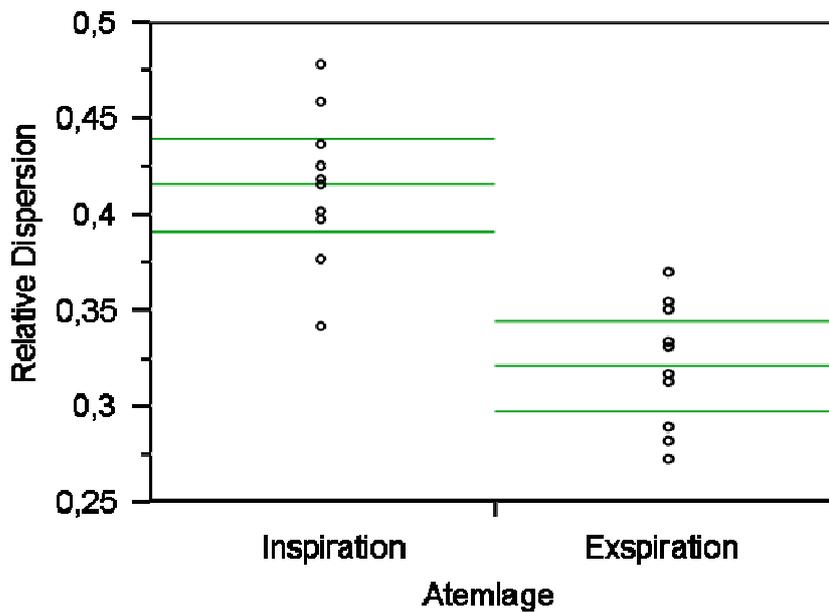


Abbildung 29: Relative Dispersion (RD) in In- und Expiration bei den Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10)

Die Werte für die relative Dispersion als Inhomogenitäts-Parameter wurden mit FEV1% (relative Einsekundenkapazität) korreliert.

Für Probanden und Patienten gemeinsam zeigten die Werte für FEV1% und relative Dispersion in Inspiration (RD in) keine Korrelation (Korrelationskoeffizient: $r = 0,18$ ($p = 0,24$)), für FEV1% und relative Dispersion in Expiration (RD ex) eine schwache negative Korrelation (Korrelationskoeffizient: $r = -0,25$ ($p = 0,10$)).

Für die Werte der Probanden zeigten sich in In- und Expiration ähnlich schwache Korrelationen (Inspiratorisch: Korrelationskoeffizient $r = -0,35$ ($p = 0,31$); Expiratorisch: Korrelationskoeffizient $r = -0,23$ ($p = 0,51$)), bei den Werten der Patienten nahm die Korrelation in Expiration zu (Inspiratorisch: Korrelationskoeffizient $r = -0,165$ ($p = 0,36$); Expiratorisch: Korrelationskoeffizient $r = -0,36$ ($p = 0,03$)). (siehe Abbildung 30 und Abbildung 31)

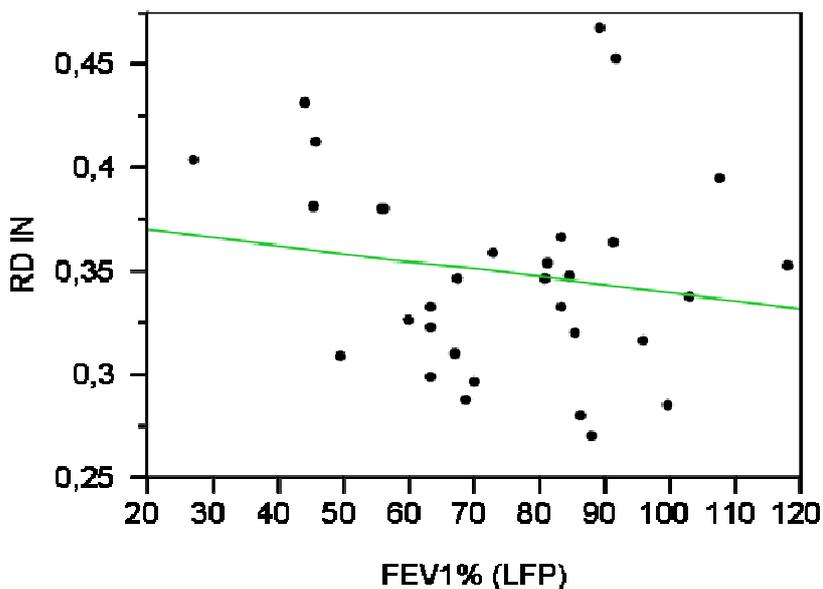


Abbildung 30: Beziehung zwischen relativer Dispersion in Inspiration (RD in) und FEV1% bei den Patienten. Die Linie zeigt die lineare Anpassung. (Patienten: $n = 32$)

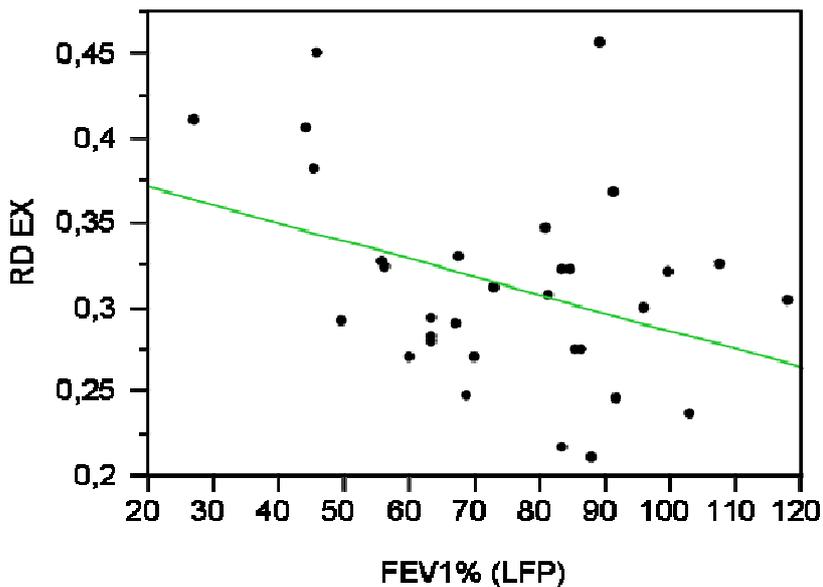


Abbildung 31: Beziehung zwischen relativer Dispersion in Expiration (RD ex) und FEV1% bei den Patienten. Die Linie zeigt die lineare Anpassung. (Patienten: n=32)

3.5 Vergleich der Lungenvolumina

In der MRT konnten die totale Lungkapazität (Vol in bzw. TLC (MRT)), die Vitalkapazität (Differenz Vol in- ex bzw. VC (MRT)) und das Residualvolumen (Vol ex bzw. RV (MRT)) bei allen 32 Patienten und 10 Probanden mit dem in 2.4.1 beschriebenen Verfahren berechnet werden.

Tabelle 2: MRT- Volumina von Patienten und Probanden

MRT- Volumina		Mittelwert (ml)	95%KI unten (ml)	95%KI oben (ml)
Vol in	Probanden	5368,13	4427,4	6208,9
	Patienten	3388,14	2876,4	3900,5
Differenz Vol in- ex	Probanden	3135,07	2541,6	3728,5
	Patienten	1336,41	1062,9	1609,9
Vol ex	Probanden	2233,07	1773,9	2629,2
	Patienten	2052,03	1666,5	2437,6

Graphische Darstellung der Werte in Abbildung 32, Abbildung 33 und Abbildung 34.

Die Werte von Probanden und Patienten wurden verglichen. Hierbei zeigten die Patienten signifikant niedrigere Werte der TLC (MRT) (mittlere Differenz: 2214,6 ml) und der VC (MRT) (mittlere Differenz: 1931,7 ml). Das RV (MRT) von Patienten und Probanden unterschied sich nicht signifikant.

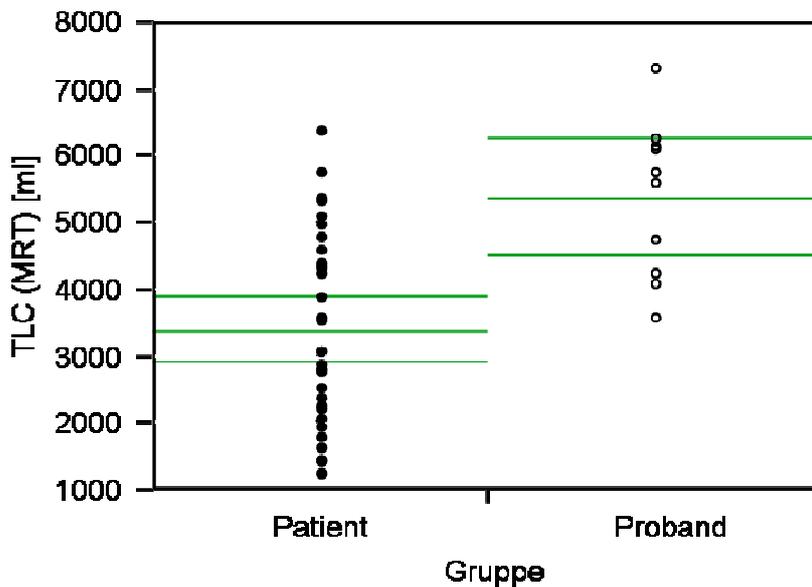


Abbildung 32: Totale Lungenkapazität (TLC (MRT)) von Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10)

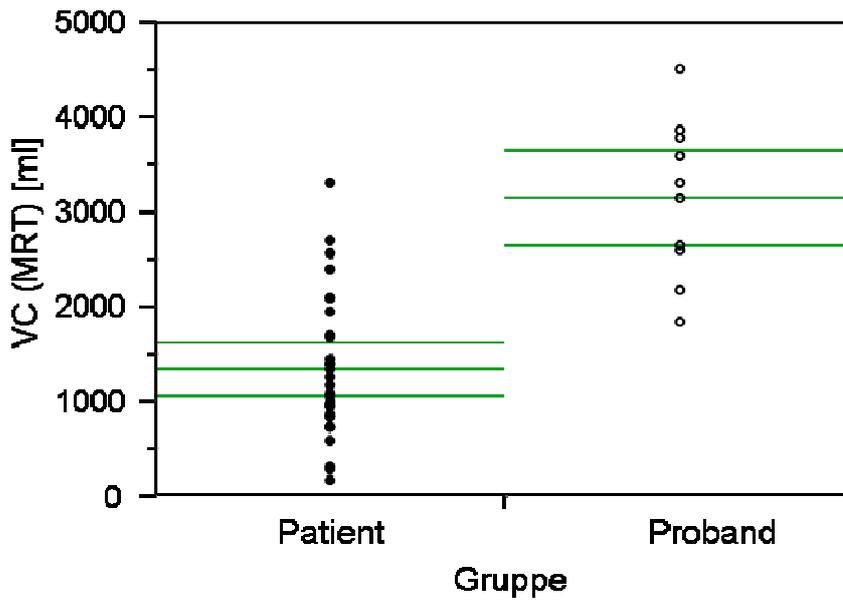


Abbildung 33: Vitalkapazität (VC (MRT)) von Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10)

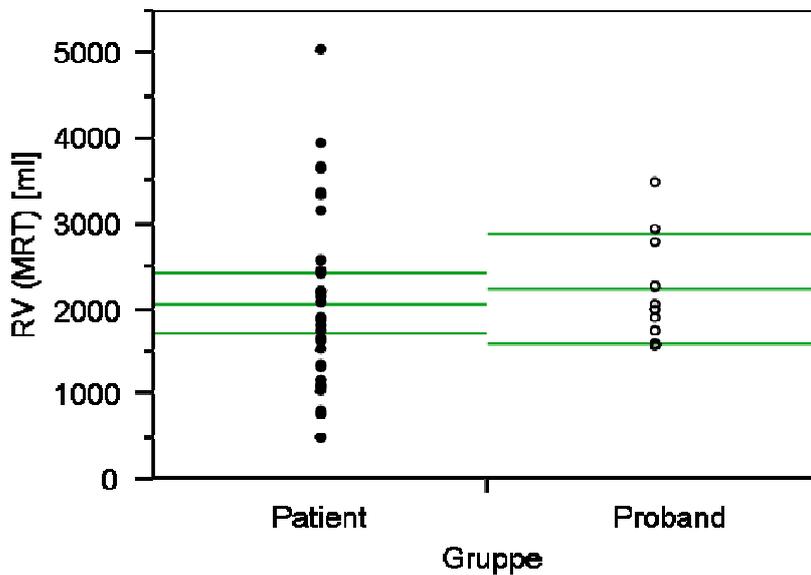


Abbildung 34: Residualvolumen (RV (MRT)) von Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10)

Die Werte aus der LFP werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 3: LFP- Volumina von Patienten und Probanden

Volumina		Mittelwert [ml]	95%KI unten [ml]	95%KI oben [ml]
TLC	Probanden	5912	5223,5	6600,5
	Patienten	3765	3308,8	4221,2
VC	Probanden	3979,2	4556	5132,8
	Patienten	2300,31	1929,8	2670,8
RV	Probanden	1565	1199,6	1930,4
	Patienten	1417,33	1185,3	1649,3
ITGV	Probanden	3157	2597	3716,8
	Patienten	2115,33	1846	2384,7

Die Beziehung zwischen den Werten aus der Lungenfunktionsprüfung und der MRT wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4: Pearson-Korrelationskoeffizienten, p-Werte, Werte für die mittlere Differenz sowie für die Konfidenzintervalle (=KI) der Beziehung zwischen den Volumen- Parametern aus LFP und der MRT

Korrelation (MRT vs. LFP)		Pearson	p-Wert	mittlere Diffe- renz (ml)	95% KI oben	95% KI unten
Vol in vs. TLC	Prob+Pat	0,87	<0,01	-408,73	-163,35	-654,11
	Patienten	0,84	<0,01	-363,69	-83,87	-643,49
	Probanden	0,70	<0,01	-543,87	60,84	-1148,6
Differenz Vol in - ex vs. VC	Prob+Pat	0,79	<0,01	-1072,7	-811,8	-1333,7
	Patienten	0,65	<0,01	-963,9	-653,5	-1244,3
	Probanden	0,30	0,05	-1420,9	-729,3	-2112,6
Vol ex vs. RV	Prob+Pat	0,78	<0,01	652,16	857,55	446,76
	Patienten	0,81	<0,01	646,86	900,8	392,91
	Probanden	0,75	<0,01	668,06	1057,74	278,39
Vol ex vs.ITGV	Prob+Pat	0,75	<0,01	269,339	57,165	481,511
	Patienten	0,89	<0,01	51,14	-151,79	254,071
	Probanden	0,70	0,02	923,93	518,797	1329,07

3.6 Vergleich von FEV1 (LFP) und der relativen Signalzunahme (MRT)

Die Werte für die relative Signalzunahme wurden mit der in der Lungenfunktion als Krankheitswert geltenden FEV1% (relative Einsekundenkapazität) verglichen.

Für die Werte von Patienten und Probanden gemeinsam zeigte sich eine signifikante lineare Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,64$ ($p < 0,01$), für die Werte der Patienten allein eine signifikante Korrelation von $r = 0,50$ ($p < 0,01$) und für die Werte der Probanden allein eine moderate Korrelation von $r = 0,32$ ($p = 0,35$) (siehe Abbildung 35 und Abbildung 36).

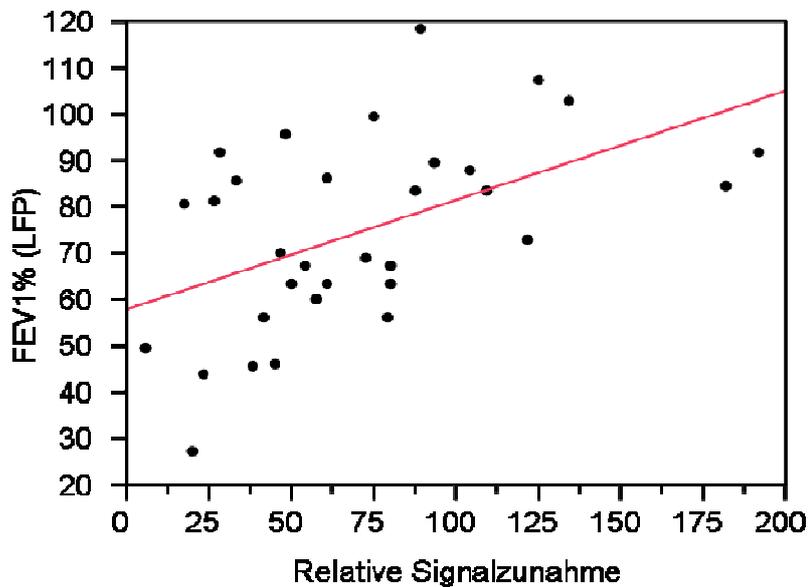


Abbildung 35: Beziehung zwischen FEV1% (LFP) und relativer Signalzunahme (MRT) bei den Patienten. Die Linie zeigt die lineare Anpassung. (Patienten: $n=32$)

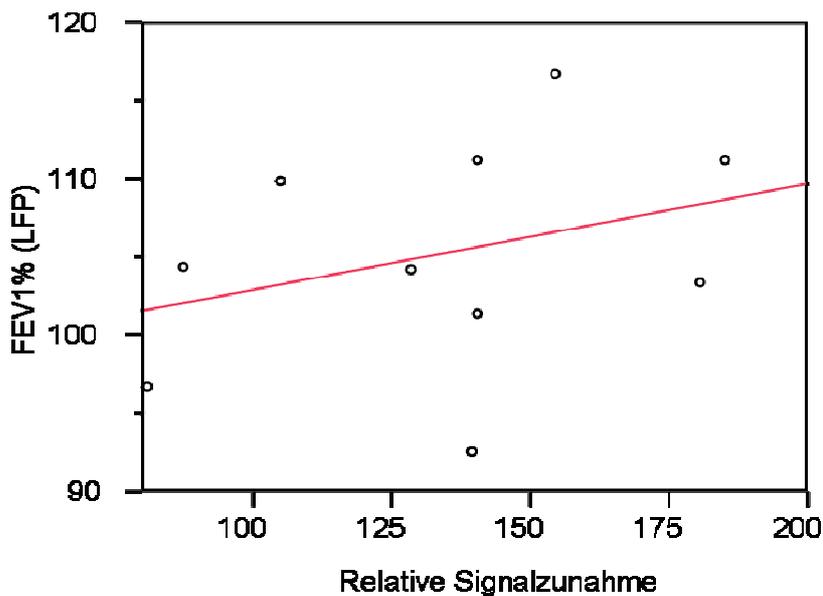


Abbildung 36: Beziehung zwischen FEV1% (LFP) und relativer Signalzunahme (MRT) bei den Probanden. Die Linie zeigt den linearen Zusammenhang. (Probanden: n=10)

Um den Einfluss der Mitarbeit auf die Ergebnisse zu bestimmen, wurde zusätzlich eine partielle Korrelation (siehe 2.4.3) durchgeführt.

Durch die partielle Korrelation stiegen die Korrelationskoeffizienten durchweg an: Für die Werte von Patienten und Probanden gemeinsam zeigte sich eine signifikante lineare partielle Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,76$, für die Werte der Patienten eine signifikante partielle Korrelation von $r = 0,67$ und für die Werte der Probanden allein eine Korrelation von $r = 0,45$.

3.7 Versuch der Quantifizierung von Airtrapping

3.7.1 Abschätzung von Signalintensitäts - Schwellenwerten für Airtrapping

Wie im Kapitel 2.4.4 beschrieben wurde für die schrittweise - in 25%-Schritten skalierte, relative Signalintensität in Expiration (im weiteren Text als „rel SI 25-

225“ bezeichnet) das entsprechende absolute und relative Lungenvolumen kalkuliert.

Bei Patienten zeigte sich bis zu einer rel SI von 200 (rel SI 200) eine zunehmend bessere Korrelation (siehe Tabelle 5) zwischen absolutem MRT-Volumen und ITGV, Die stärkste Korrelation mit $r= 0,83$ ($p< 0,01$) zeigte sich bei der rel SI von 200. Danach zeigte sich keine weitere Zunahme in der Stärke der Korrelation.

Bei den Werten der Probanden zeigte sich die stärkste lineare Korrelation bei dem Volumen bei der rel SI 225 mit einem Korrelationskoeffizienten von $r= 0,76$ ($p< 0,01$) (alle Werte: siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Pearson-Korrelationskoeffizienten und p-Werte für die Beziehung zwischen ITGV ist (LFP) und den absoluten Volumina bei den jeweiligen relativen Signalintensitäten (rel SI) von Patienten (=Pat.) und Probanden (=Prob.)

rel SI	Pearson Pat.+Prob.	p-Wert Pat.+Prob.	Pearson Patienten	p-Wert Patienten	Pearson Probanden	p-Wert Probanden
25	0,35	0,02	0,64	<0,01	0,61	0,05
50	0,40	0,01	0,71	<0,01	0,65	0,03
75	0,37	0,01	0,72	<0,01	0,68	0,03
100	0,47	<0,01	0,78	<0,01	0,69	0,02
125	0,52	<0,01	0,80	<0,01	0,71	0,02
150	0,58	<0,01	0,81	<0,01	0,75	0,01
175	0,63	<0,01	0,82	<0,01	0,75	0,01
200	0,64	<0,01	0,83	<0,01	0,75	0,01
225	0,66	<0,01	0,83	<0,01	0,76	<0,01
250					0,68	0,02
275					0,68	0,02
300					0,69	0,02

Die stärkste Korrelation der relativen Volumina und FEV1% zeigte sich für die Werte der Patienten und Probanden bei rel SI 50 mit einem Korrelationskoeffizienten von $r= 0,67$ ($p< 0,01$). Bei den relativen Volumina der höheren Signalin-

tensitäten zeigte sich kein weiterer Anstieg. Für die Patienten allein lag die höchste Korrelation ebenfalls bei rel SI 50 mit $r = 0,64$ ($p < 0,02$)

Für die Beziehung zwischen FEV1% und relativem Volumen zeigte sich bei den Werten der Probanden keine starke Korrelation (alle Werte: siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Pearson-Korrelationskoeffizienten und p-Werte für die Beziehung zwischen FEV1% (LFP) und den relativen Volumina bei den jeweiligen relativen Signalintensitäten (rel SI) von Patienten (=Pat.) und Probanden (=Prob.)

rel SI	Pearson Pat.+Prob.	p-Wert Pat.+Prob.	Pearson Patienten	p-Wert Patienten	Pearson Probanden	p-Wert Probanden
25	0,53	<0,01	0,52	<0,01	0,04	0,91
50	0,67	<0,01	0,64	<0,02	0,18	0,60
75	0,67	<0,01	0,60	<0,03	0,26	0,45
100	0,66	<0,01	0,57	<0,04	0,30	0,39
125	0,66	<0,01	0,55	<0,05	0,31	0,37
150	0,65	<0,01	0,53	<0,06	0,31	0,37
175	0,64	<0,01	0,51	<0,07	0,30	0,38
200	0,63	<0,01	0,49	<0,08	0,29	0,40
225	0,61	<0,01	0,46	<0,09	0,29	0,40
250					0,29	0,41
275					0,29	0,40
300					0,30	0,39

Um auch bei dieser Auswertung den Einfluss der Mitarbeit auf die Ergebnisse zu bestimmen, wurde exemplarisch bei den Werten bei rel SI50 eine partielle Korrelation durchgeführt.

Es zeigte sich für die Beziehung zwischen FEV1% und dem relative Volumen bei der relativen Signalintensität von 50 bei Patienten und Probanden gemeinsam eine partielle Korrelation von $r = 0,62$, bei den Patienten allein eine Korrelation von $r = 0,63$, bei den Probanden $r = 0,25$. Die Mitarbeit scheint hier also keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben.

3.7.2 Bestimmung anhand von Summenkurven

3.7.2.1 Summenkurven der Erstuntersuchungen

Eine weitere Herangehensweise um das Vorhandensein von Airtrapping festzustellen, könnte ein charakteristischer Verlauf der Summenkurve sein. Die Kurven für Patienten und Probanden entstanden wie in 2.4.4 beschrieben.

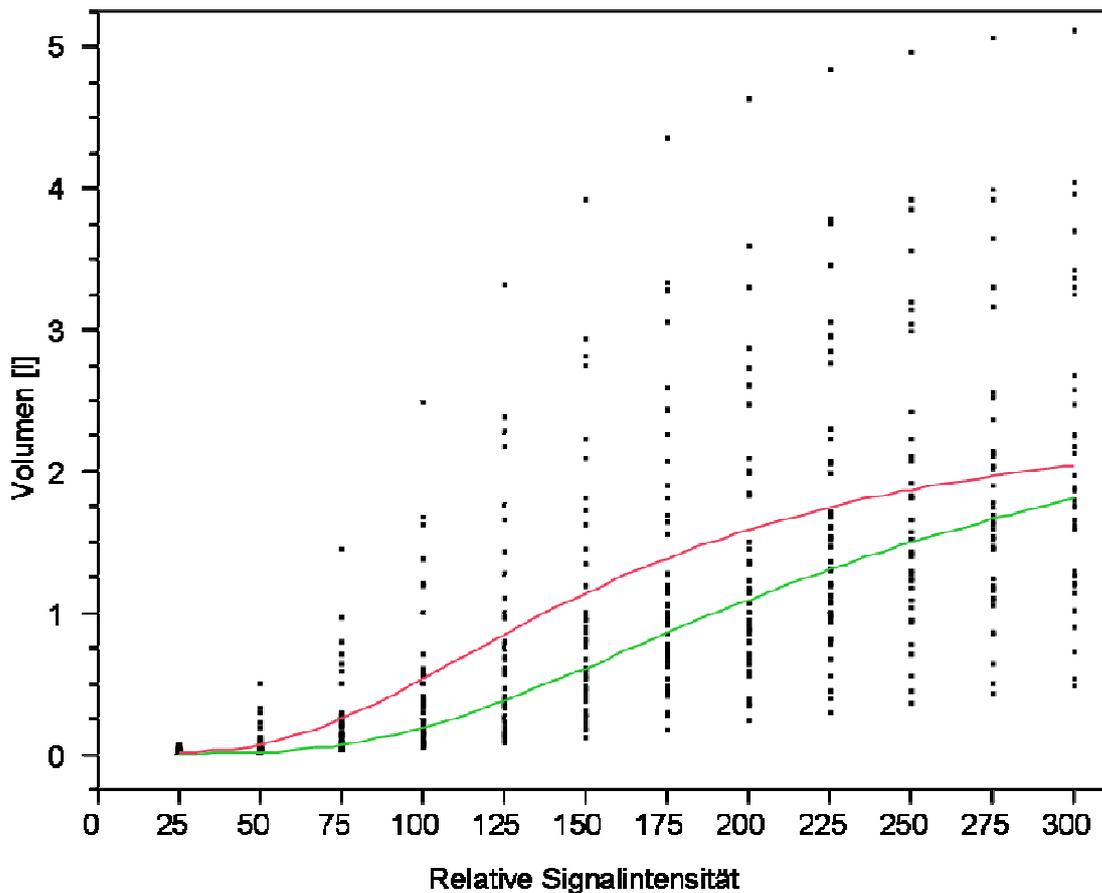


Abbildung 37: Volumen [l] bei der jeweiligen relativen Signalintensität bei Patienten und Probanden. Die obere (rote) Linie zeigt den Spline ($\lambda=1$) für die Werte der Patienten, der untere (grüne) Linie zeigt den Spline ($\lambda=1$) für die Probanden. (Patienten: $n=32$; Probanden: $n=10$)

Die Summenkurven sind in Abbildung 37 dargestellt. Der Spline der Werte der Patienten zeigt einen früheren und stärkeren Anstieg, flacht ab rel SI 175 allmählich ab und scheint dann ein Plateau zu bilden. Der Spline der Werte der

Probanden zeigt zu Beginn einen flacheren Verlauf, dann einen nahezu linearen Anstieg und zeigt bis zu den höchsten Werten der verwendeten rel SI keine Abflachung.

3.7.2.2 Longitudinaler Vergleich der Summenkurven der Patienten

Von den Werten der Patienten, bei denen mehrere Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten vorlagen, wurden in der gleichen Weise die Summenkurven zu den verschiedenen Zeitpunkten grafisch dargestellt. Hier werden nun beispielhaft die Summenkurven zweier Patienten dargestellt (Summenkurven zweier Patienten siehe Abbildung 38 und Abbildung 39).

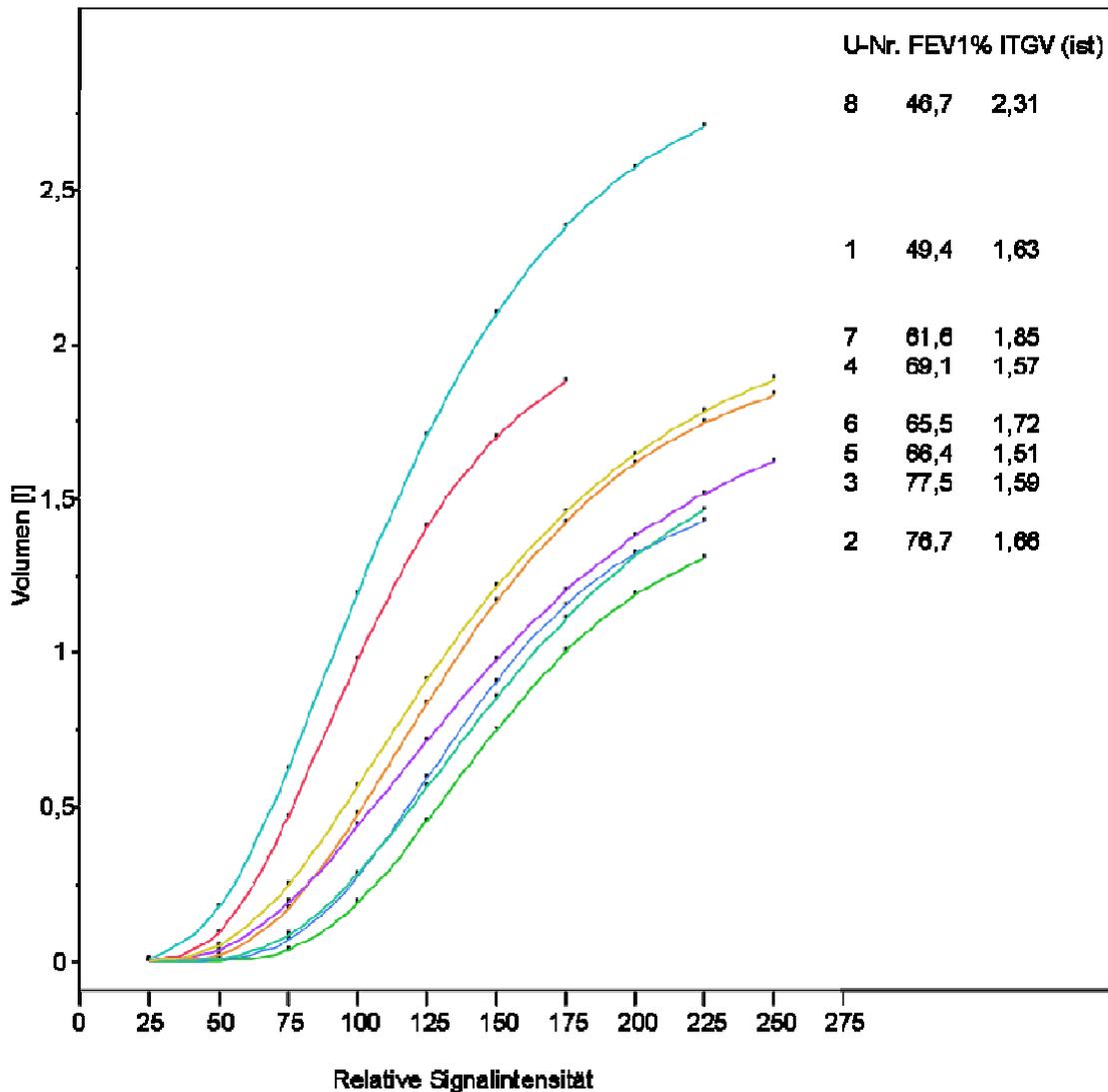


Abbildung 38: Summenkurven eines Patienten mit 8 Untersuchungen. Neben der jeweiligen Kurve ist die Nummer der Untersuchung (nach Untersuchungszeitpunkt nummeriert von 1-8), der Wert der FEV1% sowie des ITGV (ist) [l] aufgetragen.

Es fällt bei dem ersten Beispiel ein steilerer Anstieg der Kurvenverläufen mit niedrigeren FEV1%-Werten auf, bei höheren FEV1%-Werten steigt die Kurve erst später, bei einer höheren relativen Signalintensität an. Ebenso ist bei höheren Werten von ITGV ein steilerer Anstieg zu sehen, die niedrigen Werte liegen clusterartig zusammen.

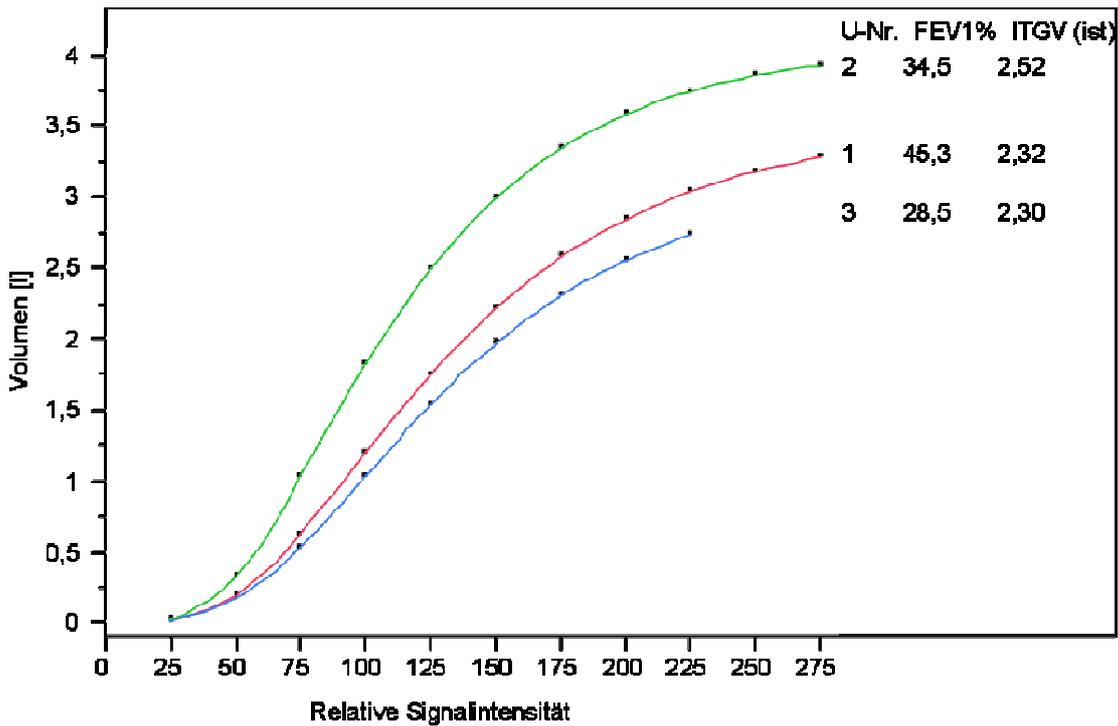


Abbildung 39: Summenkurven eines Patienten mit 3 Untersuchungen. Neben der jeweiligen Kurve ist die Nummer der Untersuchung (nach Untersuchungszeitpunkt nummeriert von 1-3), der Wert der FEV1% sowie des ITGV (ist) [l] aufgetragen.

In Abbildung 39 fällt ebenfalls ein steilerer Anstieg einer Kurve auf. Jedoch steigen die Kurvenverläufe der Kurven mit dem höchsten Wert für FEV1% und dem niedersten Wert gleich steil an. Auch hier hat die steilste Kurve den höchsten Wert der ITGV und die flachste Kurve den niedrigsten Wert.

Insgesamt zeigte sich bei 5 von 7 Patienten mit zwei oder mehreren Untersuchungen, dass die Summenkurven bei niedrigem FEV1% tendenziell früher und steiler anstiegen. Das ITGV verhielt sich in 3 von 6 Fällen (steilste versus flachste Summenkurve) umgekehrt proportional zur FEV1%.

3.8 Longitudinaler Vergleich der MRT- und LFP-Parameter

Bei 7 Patienten lagen Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten vor, die eine Verlaufsbeobachtung erlauben (siehe auch 2.1.1).

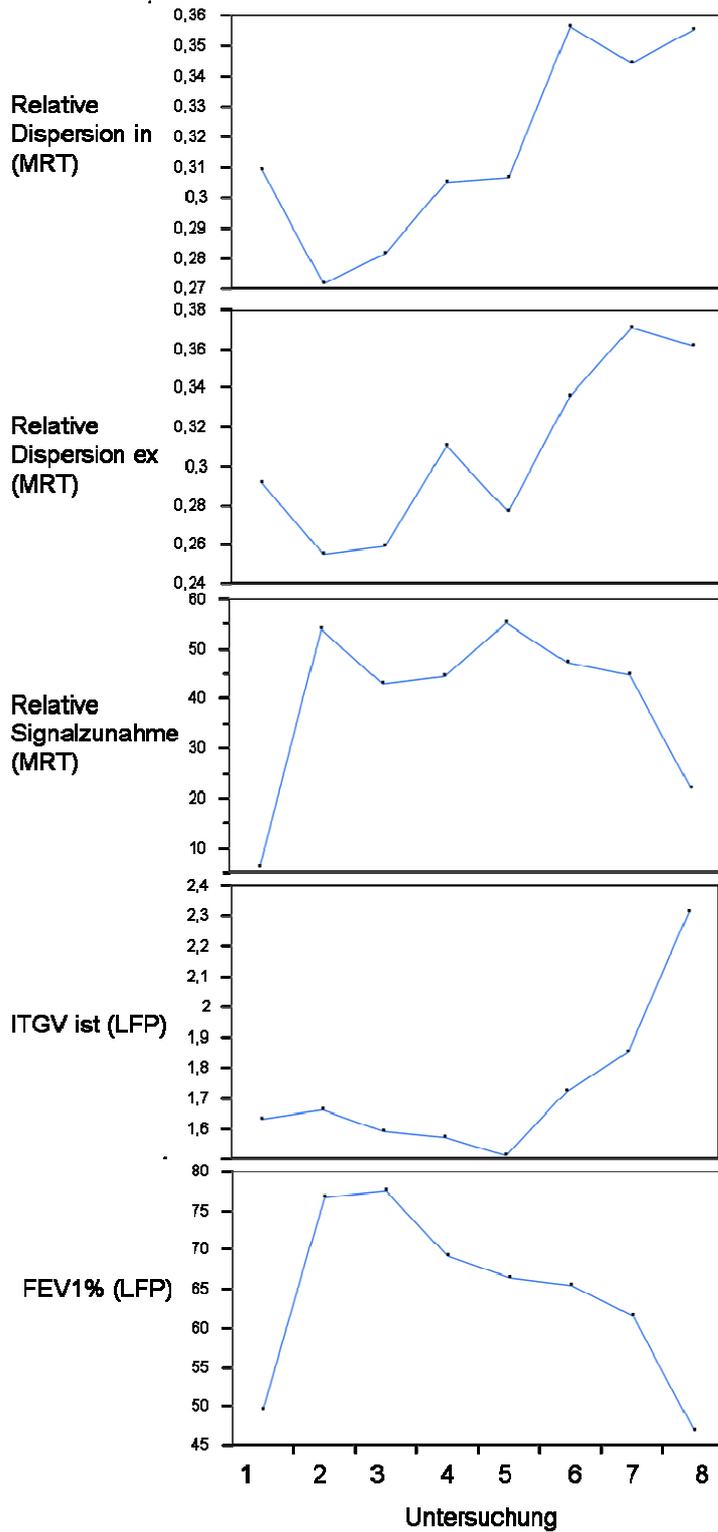


Abbildung 40: Verläufe der MRT-Parameter Relative Dispersion (in und ex) und Relative Signalzunahme, sowie der LFP-Parameter ITGV (ist) [I] und FEV1% bei einem Patienten mit 8 Untersuchungen.

Tabelle 7: Vergleich der Verläufe der LFP- und MRT-Parameter bei 7 Patienten mit mehreren Untersuchungen. In den obersten Spalten sind jeweils die Parameter aufgeführt, die miteinander verglichen wurden.

Pat-Nr.	FEV1%				ITGV							
	FEV1% RD in		FEV1% RD ex		rel SI- Zunahme		ITGV RD in		ITGV RD ex		rel SI- Zunahme	
	gegen- läufig	Werte insg.	gegen- läufig	Werte insg.	gleich- läufig	Werte insg.	gleich- läufig	Werte insg.	gleich- läufig	Werte insg.	gegen- läufig	Werte insg.
A120	5	7	4	7	4	7	2	7	3	7	5	7
A090	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2
A030	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
A160	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
A180	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
A200	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
A240	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
Summe	9	14	8	14	7	14	8	13	7	13	9	13

4. Diskussion

4.1 Protonendichte, Zusammenhang von Signal und Volumen

Die Messung der Protonendichte in In- und Expiration erfolgte mit einer PDw FLASH 2D GRE- Sequenz ähnlich der von Hatabu et al. (79) mit einer sehr kurzen TE (siehe 2.3.2).

Da diese Methode unter anderem von der Mitarbeit des Patienten abhing, wurde zur Beurteilung der Mitarbeit ein Atemgurt angelegt und bei unzureichender Atemexkursion die Messung wiederholt. Zur vollständigen Überwachung der Kooperation wäre eine zeitgleiche Spirometrie wünschenswert und ideal. Ein solches Setting wurde bereits in der einer Studie in der HRCT durchgeführt (31) sowie 2007 auch in der MRT (118). Diese Durchführung verlangt jedoch eine besondere Scannerausstattung, die im Rahmen dieser Studie nicht vorhanden war. Zudem liefert diese Form der Lungenfunktionsprüfung kein Residualvolumen und kein ITGV, sodass es für die Zwecke dieser Studie nicht geeignet wäre.

Beim Erstellen der Bilder war es vor allem wichtig, den Punkt der maximalen Expiration abzubilden, da expiratorische Aufnahmen nahe am Residualvolumen gemessen am besten geeignet sind um Airtapping darzustellen (31).

Die Patienten wiesen bei den Aufnahmen in Inspiration insgesamt eine höhere SI auf als die Probanden. Diese Tatsache könnte durch pathologische Veränderungen der Patientenlungen erklärbar sein (siehe auch Kapitel 1.1), die eine größere Dichte aufweisen als das gesunde Lungenparenchym der Probanden. Wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme, dass Kinder prinzipiell eine höhere SI aufweisen als Erwachsene (105). Der Vergleich zwischen den Patienten unter und über 16 Jahren sowie den Probanden zeigte, dass sowohl in In- als auch in Expiration die Signalintensität bei den jüngeren Patienten am höchsten ist, während in Inspiration die Werte der über 16 jährigen Patienten unter den Werten der Probanden lagen, die die niedrigste SI aufwiesen. In Expiration wiesen die über 16 jährigen Patienten dagegen die niedrigste Signalintensität auf, was

wiederum im Vergleich zu den Werten der Probanden als Hinweis auf vorhandenes Airtrapping gewertet werden kann. Um hier genauere Aussagen treffen zu können, wäre eine Vergleichsgruppe mit jüngeren Probanden wünschenswert und sinnvoll.

Ähnlich wie von Hatabu et al. (79) beschrieben, konnte auch hier bei Patienten und Probanden eine deutliche Zunahme der SI in Expiration beobachtet werden. Gleichzeitig zeigte sich eine deutliche Abnahme des Lungenvolumens in Expiration. Signalintensität und Volumen zeigten signifikante Zusammenhänge: beim Vergleich der absoluten Werte zeigte sich eine signifikante reziproke Korrelation ($r= 0,78$; $p< 0,01$), beim Vergleich der relativen Werte eine noch höhere quadratische Korrelation ($r= 0,93$; $p< 0,01$). Die lineare Korrelation dieser Werte war nur minimal schwächer ($r= 0,92$; $p< 0,01$). Grundsätzlich gehen wir von einem linearen Zusammenhang aus. Dass hier die quadratische Korrelation über dem linearen Zusammenhang liegt könnte, bedingt sein durch die Tatsache, dass in der MRT die Lungendichte nicht direkt gemessen wird, wie es in der CT der Fall ist, sondern die Bildentstehung unter anderem vom T2*- Zerfall abhängt, welcher bei hohem Luftgehalt schneller ist, wodurch die Signalintensität zu niedrig gemessen wird. Wir konnten mit unserer Methode einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen Signal- und Volumenänderung feststellen, der bereits 2004 durch Bankier et al. (111) in einer Studie mit 10 Probanden für die MRT beschrieben wurde.

4.2 Relative Dispersion

2007 wurde von einer Arbeitsgruppe (117) der Begriff der relativen Dispersion (RD) als Inhomogenitätsparameter geprägt. Wie in 2.4.2 beschrieben werden Standardabweichung und arithmetisches Mittel bei der Berechnung benötigt. Ist eine Lunge von Airtrapping betroffen, so nehmen wir an, dass die Inhomogenität vor allem in Expiration höher ist, da anders als bei der Inspiration, bei der die ganze Lunge luftgefüllt ist, luftgefüllte neben luftleeren Bereichen bestehen.

Die Auswertung zeigte, dass die inspiratorische RD bei den Patienten signifikant niedriger war, als bei den Probanden. Die RD sank in Expiration ab, hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden. Aufgrund der offensichtlich bereits in Inspiration stärkeren Inhomogenität bei CF Patienten z.B. durch Mucus oder Bronchialwandverdickungen, die durch die Segmentation miterfasst wurden, war der erwartete Unterschied der beiden Gruppen der RD in Expiration durch Airtrapping nicht nachzuweisen. Darüber hinaus sei erneut auf den Unterschied der Signalintensität in den verschiedenen Altersgruppen hingewiesen, wodurch sich die Ratio SD/Mittelwert verschiebt. In dieser Arbeit erfolgte zudem keine Graduierung der morphologischen Veränderungen, so dass überlagernde Effekte nicht ausgeschlossen werden konnten. Dennoch konnte in Expiration eine schwach negative, signifikante Korrelation zwischen RD und FEV1% bei Patienten ($r = -0,36$; $p = 0,03$) gefunden werden. Dies könnte auf vorhandenes Airtrapping hinweisen. Limitierend ist hierbei die Tatsache, dass - wie bereits erwähnt - mit der Einsekundenkapazität kein idealer Vergleichswert vorliegt.

4.3 Vergleich der Lungenvolumina

Aufgrund der schnellen Sequenz konnten die Bilder in Atemanhaltetechnik erstellt werden. Maximal 8 Sekunden dauerte die Akquisition in der jeweiligen Atemlage, was auch für die jüngsten Patienten (8 Jahre alt) möglich war.

Einen nicht unerheblichen Faktor, der auch bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden muss, stellen die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen bei MRT und LFP dar. Wie bereits im Kapitel 1.5.2.2 erwähnt, wurde die Lungenfunktionsprüfung in sitzender Position sowie in direktem Sichtkontakt zur MTA durchgeführt. Die MRT-Untersuchung wurde dagegen in Rückenlage durchgeführt. Zur Überprüfung der Mitarbeit diente ein Atemgurt.

Geeigneter wäre sicher ein Vergleich zu einer LFP in liegender Position (wie schon in 4.1 erwähnt), da sich in diesem Falle die Untersuchungsbedingungen eher entsprechen würden. In unserer Studie verwendeten wir jedoch die zur

Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei Mukoviszidose geltenden Werte aus der Lungenfunktion um sie mit unseren möglicherweise ebenso aussagekräftigen Werten aus der MRT zu korrelieren. Wenn man die „Fehler“ kennt und beachtet, die durch die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen entstehen (siehe unten), so ist durchaus ein Vergleich möglich.

Auch in anderen Studien wurden die Werte aus MRT und LFP bereits verglichen und zeigten durchweg gute Korrelationen (siehe auch Kapitel 1.5.2.2). Plathow et al. (90) führten im Jahr 2004 Lungenfunktionsprüfungen in liegender und sitzender Position durch und verglichen diese Werte mit im MRT ermittelten Lungenvolumina. Es zeigte sich, dass die VC und die FEV1 im Sitzen signifikant höher waren, was darauf schließen lässt, dass in liegender Position eine maximale In- und Expiration schwieriger ist und nur eine submaximale Atmung erreicht wird. Das RV dagegen war in liegender Position höher- möglicherweise ein Anhalt für ungenügende Ausatmung. Auch die in der MRT gemessenen Werte für das RV waren höher, was einerseits durch die liegende Position, andererseits jedoch auch durch den Einschluss von Partialvolumen oder Gefäßen bei der Berechnung des Volumens entstanden sein könnte.

Auch zur Messung des Lungenvolumens in der CT wurden Studien durchgeführt. In einer Studie (86) wurden bei 72 Patienten Messungen des Lungenvolumens bei einem 20 Sekunden dauernden Atemstop durchgeführt. Mithilfe einer speziellen Software wurden die Lungen halbautomatisch nach einem bestimmten Absorptionsgrad der Voxel segmentiert. Trachea und Hauptbronchien wurden nicht in die Volumenberechnungen mit einbezogen. Das gemessene Volumen bei Inspiration wurde mit der TLC verglichen. Die Volumina korrelierten gut, die TLC wurde jedoch unterschätzt. Das Volumen nach normaler Ausatmung wurde mit ITGV verglichen- diese korrelierten gut. Mit dem Residualvolumen (RV) wurde das Volumen nach maximaler Ausatmung verglichen. Das RV wurde im CT, genau wie in den Studien in der MRT überschätzt.

Unsere Werte verhielten sich vergleichbar zu den genannten Arbeitsgruppen. Im Vergleich der in der MRT ermittelten Volumina zwischen Patienten und Pro-

banden zeigten sich bei den Patienten signifikant niedrigere Werte für TLC und VC. Das RV unterschied sich bei beiden Gruppen nicht signifikant, die Streuung war aufgrund von Altersspanne und Erkrankung bei Patienten größer. Die Probanden waren im Durchschnitt 24,3 Jahre alt, die Patienten deutlich jünger (13,6 Jahre).

Der Vergleich der Werte aus der LFP und der MRT zeigten sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden signifikante Korrelationen. Die Werte der Patienten korrelierten besser, als die der Probanden (TLC Patienten: 0,84 ($p < 0,01$), Probanden: 0,7 ($p < 0,01$); VC Patienten: 0,65 ($p < 0,01$), Probanden 0,3 ($p < 0,01$); RV Patienten: 0,81 ($p < 0,01$), Probanden: 0,57 ($p < 0,01$). Insgesamt wurde wie bei den oben erwähnten Studien die VC im MRT unterschätzt und das RV überschätzt.

Das ITGV (LFP) wurde zusätzlich mit dem expiratorischen Volumen in der MRT verglichen, da es sich beim Ausatmen im Liegen um submaximales Ausatmen handeln könnte (vor allem bei ungenügender Mitarbeit) und dieses funktionelle Reservevolumen, das sich aus ERV und RV ergibt, bei gesunden Menschen dem ITGV entsprechen würde (siehe auch 2.2).

Hier zeigten sich hochsignifikante Korrelationen in der Patientengruppe (ITGV Patienten 0,89 ($p < 0,01$), Probanden 0,7 ($p < 0,01$)). Ein Erklärungsansatz für dieses Ergebnis könnte sein, dass Patienten im MRT bedingt durch Airtrapping in unterschiedlichem Ausmaß nicht vollständig ausatmen konnten und dadurch das in der LFP gemessene ITGV nicht viel größer war als das in der MRT gemessene expiratorische Volumen (das in dem Fall dann mehr der funktionellen Residualkapazität entsprach als dem Residualvolumen). Die gesunden Probanden dagegen atmeten komplett aus und das gemessene Volumen entsprach tatsächlich nur dem Residualvolumen.

Dass die Werte aus LFP und MRT so gut korrelieren spricht für unsere Auswertung. Es ist uns gelungen, die in anderen Studien durch andere Methoden erlangten Ergebnisse zu reproduzieren. Trotz der geringen Schichtanzahl (5 pro Lunge), der relativ großen Schichtdicke (15mm) und Schichtlücke (18,75mm)

(siehe auch Kapitel 2.3.2) erreichten wir bei der Berechnung der Volumina hohe Korrelationen. Optimal für die Volumenberechnung wären geringere Schichtdicken und mehr Schichten pro Seite bzw. ein noch genaueres Auswertungsprogramm, durch das noch weniger Partialvolumen bei der Volumenberechnung mit eingeschlossen wird. Mehr Schichten oder geringere Schichtdicken würden jedoch wiederum die Aufnahmezeit verlängern. Wird wie in dieser Studie die Akquisition in Atemanhaltetechnik durchgeführt, so kann die Aufnahmezeit nicht beliebig verlängert werden.

4.4 Vergleich von FEV1 (LFP) und der relativen Signalzunahme (MRT)

Die Einsekundenkapazität (FEV1) gilt in der LFP momentan noch als aussagekräftigster Wert um Verlauf und Schweregrad bei CF abzuschätzen (siehe auch Kapitel 1.2) und wird im klinischen Alltag als Verlaufsparemeter verwendet. Wir verglichen die FEV1 mit der relativen Signalzunahme in Expiration (Berechnung siehe Kapitel 2.4.2) um den Zusammenhang und die Aussagekraft des Wertes zu untersuchen. Die relative Signalzunahme wird auf die intraindividuelle Signalintensität in Inspiration bezogen und ist damit unabhängiger von den MRT-typischen, bereits mehrfach genannten Einschränkungen der Quantifizierung von Signalen, wodurch ein intra- und interindividueller Vergleich möglich wird. Ein ähnliches Vorgehen wird z.B. auch bei der Quantifizierung von Kontrastmittel-Enhancement in der MRT genutzt. Hierbei ist eine wesentliche Einflussgröße die arterielle Inputfunktion. In der vorliegenden Arbeit ist diese vergleichbar mit der Mitarbeit der Atemmanöver (siehe unten).

Es zeigten sich signifikante Korrelationen für die Werte der Patienten und Probanden gemeinsam sowie für die Werte der Patienten. Die Werte der Probanden korrelierten nur schwach. Durch das Einbeziehen der Mitarbeit durch eine partielle Korrelation stiegen die Korrelationskoeffizienten weiter an. Dies zeigt, dass durch relative Signalzunahme durchaus ähnliche Veränderungen gemessen werden können wie mit der FEV1 und dass dieser Wert als Krankheitspara-

meter in Frage kommen könnte. Die Mitarbeit, die wir durch das prozentuale Verhältnis der VC in MRT und LFP definierten, spielt bei der Beurteilung der relativen Signalzunahme eine wichtige Rolle und sollte für weitere Berechnungen möglichst noch standardisiert werden. So ist z.B. denkbar, grundsätzlich von jedem Atemmanöver 3 Versuche durchzuführen, sodass der „beste“ Versuch zu Auswertung genutzt werden kann. Die Gesamtmesszeit wird aufgrund der kurzen Messzeit dadurch nicht wesentlich beeinflusst.

4.5 Versuch der Quantifizierung von Airtrapping

Bereits viele Arbeitsgruppen untersuchten die Darstellung und Quantifizierung von Airtrapping in der HRCT (30-34) (siehe auch Kapitel 1.2, sowie 1.5.3.1) und konnten valide Ergebnisse erzielen.

Ob auch in der MRT als alternatives und ohne Strahlenbelastung auskommendes Verfahren die Quantifizierung von Airtrapping möglich ist, wollten wir mit unserem Ansatz untersuchen. In der MRT ist ein limitierender Faktor das Nichtvorhandensein festgelegter Skalen. Je nach Scanner-, Spulentyp, Sequenz, Abstand der Spule und anderen technischen Faktoren differieren die Signalintensitäten, sodass wir einen Ansatz entwickeln wollten, der wiederholbare Messungen ermöglicht, die einen intra- und interindividuellen Vergleich und für die Auswertung in Frage kommen.

Die heterogene SI-Zunahme in Expiration konnten wir durch unsere Messung mittels ultrakurzen Echozeiten ($<1\text{ms}$) und die darauffolgende Auswertung visuell gut darstellen (siehe auch Abbildung 1). Für Verlaufskontrollen wäre eine Quantifizierung sinnvoll, da hierdurch auch geringe Änderungen messbar wären. Daher wurden anhand des Kurvenverlaufs der Summationskurven der Volumina korrespondierende relative Signalintensitäten (in diesem Fall von SI 25-300 in 25er-Schritten) interpoliert (siehe Kapitel 2.4.4), womit ein interindividueller (und falls möglich ein intraindividueller) Vergleich machbar war.

Anhand der Bestimmung von Schwellenwerten (siehe 2.4.4) versuchten wir einen Schwellenwert der Signalintensität, ab der in der Lunge verbleibende Luft als Airtrapping bezeichnet werden kann, zu generieren. Ein direkt entsprechender Parameter zum Vergleich des Airtrapping ist in der LFP nicht vorhanden, daher verwendeten wir ITGV (als Maß der Überblähung) für den Vergleich mit den absoluten Volumina und FEV1% für den Vergleich mit den relativen Volumina.

Die absoluten Volumina und das ITGV zeigten eine zunehmend höhere Korrelation bei zunehmender Signalintensität bis zu rel SI 200 bei Patienten und rel SI 225 bei Patienten. Da aber Airtrapping in unterschiedlichem Maß zum ITGV beiträgt, ließ sich aus diesen Korrelationen keine eindeutige Schwelle ableiten. Ein Vergleich mit der Differenz aus ITGV (FRC plethysmographisch) und der FRC durch Einwaschen eines Fremdgases würde einen Absolutwert für Airtrapping liefern, der dann eine Schwellebestimmung ermöglichen könnte. Dies soll in einer Folgestudie durchgeführt werden.

Beim Vergleich der relativen Volumina traten die höchsten Korrelationen mit FEV1% bei rel SI 50 auf. Bei den Probanden allein waren die Korrelationen jedoch nicht signifikant, was dadurch erklärbar sein könnte, dass die Probanden gesund waren und somit kein oder nur sehr wenig Airtrapping aufwiesen. Die Werte der Patienten zeigten eine signifikante Korrelation bei rel SI 50. Mittels partieller Korrelation konnten wir den Einfluss der Mitarbeit auf die Ergebnisse ausschließen. Dennoch erfasst FEV1 nicht die Obstruktion der kleinen Atemwege und daher ist auch hier der Vergleich der Parameter aus LFP und MRT limitiert. Als Vergleichsparameterwert wäre beispielsweise der Lung Clearance Index (LCI), der durch die Multiple-Breath-Washout-Messung bestimmt wird, erforderlich. Für die Quantifizierung von Airtrapping durch unseren Ansatz wäre darüber hinaus eine größere Grauskala, das heißt mehr Abstufungen wünschenswert. Dies könnte durch „Scaling“ (FFT-Scale) am MRT vor dem Erstellen der Bilder erfolgen.

Obwohl unsere Ergebnisse lediglich einen prinzipiellen Zusammenhang zum Ausmaß von Airtapping aufzeigen, ist methodisch eine schrittweise Volumensegmentation anhand der Signalintensität in der MRT machbar und steht damit für weitere Untersuchungen unter prospektiven Bedingungen zu Verfügung.

4.5.1 Bestimmung anhand von Summenkurven

Beim Betrachten der Summenkurven, bei denen die rel SI gegen die Anzahl der Pixel aufgetragen wurden, fielen unterschiedliche Kurvenverläufe bei Probanden und Patienten auf. (Abbildung 37) Die Kurve der Patienten zeigt einen steileren und früheren Anstieg und eine schnellere Abflachung. Möglicherweise könnte der Anfangsbereich, an dem vorhandenes AT zu erwarten wäre, krankheitstypisch sein. Um diesen neuen Parameter zunächst qualitativ weiter zu untersuchen wurden die longitudinale Beobachtungen angestellt.

Bei 7 Patienten lagen zwei oder mehrere Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten vor. Hier wurden die verschiedenen Summenkurven betrachtet und mit FEV1% und ITGV verglichen.

Bei 70% (5 von 7) der Patienten stiegen die Kurven bei relativ zur Vergleichsmessung niedrigen FEV1%-Werten konkordant früher und steiler an. Diese Beobachtungen decken sich mit dem Unterschied der Kurvencharakteristik zwischen Probanden und Patienten.

Diese Beobachtung der Kurvenverläufe zeigt, dass zwischen Summenkurven und den Lungenfunktionsparametern ein Zusammenhang bestehen könnte. Um genauere Aussagen über die Charakteristika der Kurvenverläufe treffen zu können, sollte eine größere Anzahl von Messungen analysiert werden.

4.6 Longitudinaler Vergleich der MRT- und LFP- Parameter

Durch unsere Berechnungen aus denen in der MRT gewonnenen Daten konnten wir neue Parameter erheben. Zum einen die relative Dispersion (RD), zum anderen die relative Signalzunahme (siehe auch 2.4.2). Die relative Dispersion stellt einen Inhomogenitätsparameter dar, die relative Signalzunahme könnte möglicherweise als Krankheitsparameter betrachtet werden.

Bei den Patienten, von denen mehrere Untersuchungen vorlagen (siehe auch 2.1.1), wurde nun ein longitudinaler Vergleich vorgenommen. Die Verläufe wurden graphisch dargestellt und das Verhalten der „neuen“ Parameter gegenüber den LFP-Parametern betrachtet. Es wurde ein An- oder Abstieg der Werte dokumentiert.

In- und expiratorische RD verhielt sich umgekehrt proportional zu FEV1% in 9 von 14 bzw. 7 von 14 Fällen. Dies passt zu den theoretischen Überlegungen, dass bei einer verminderten Lungenfunktion der FEV1%-Wert absinkt, die Inhomogenität jedoch ansteigt. Inspiratorisch ist die Tendenz deutlicher zu sehen, was wiederum nicht zu den theoretischen Überlegungen passt, da bei AT die Inhomogenität in Expiration eher zunehmen sollte. Hier sind die bereits in 4.2. diskutierten Effekte zu konstatieren.

Die relative Signalzunahme verhielt sich in 7 von 14 Fällen proportional zu FEV1%. Dieses Ergebnis lässt leider keine Aussage zu. Aufgrund der theoretischen Überlegungen und der vorherigen Ergebnisse (siehe 4.4) hätten wir gleichläufige Veränderungen der beiden Werte erwartet, falls AT der entscheidende Faktor für die Funktionseinschränkung wäre.

In- und expiratorische RD verhielten sich proportional zu ITGV in 8 von 13 bzw. in 7 von 13 Fällen. Auch das passt zu den Überlegungen, da beide Parameter bei eingeschränkter Lungenfunktion bzw. beginnendem Airtrapping ansteigen. Die relative Signalzunahme verhielt sich in 9 von 13 Fällen umgekehrt proportional zum ITGV und auch hier deckt sich das Ergebnis mit den theoretischen Überlegungen.

Die Ergebnisse des longitudinalen Vergleichs können nur einen Eindruck vom Verhalten der Werte vermitteln. Die Beobachtungen stimmen zum Teil gut mit unseren Erwartungen und Überlegungen überein, um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können, liegen hier jedoch zu wenige und vor allem Verläufe über eine zu kurze Zeitspanne vor. Verläufe mit mehreren Untersuchungen, wie es bei dem Patienten in Abbildung 40 mit hoher Konkordanz der Parameter der Fall ist, wären optimal und würden möglicherweise eine valide Aussage erlauben.

5. Zusammenfassung

Mukoviszidose ist die häufigste angeborene und frühletale Stoffwechselkrankheit in Europa. Multiple Organsysteme sind von der Erkrankung betroffen. Morbidität und Mortalität werden jedoch am stärksten von der Lungenbeteiligung beeinflusst: immer wiederkehrende Exazerbationen und chronische Entzündungsprozesse der großen und kleinen Luftwege führen zu Gewebeerstörung und zur Verschlechterung der pulmonalen Symptome.

Den Goldstandard zur Verlaufskontrolle der Lungenbeteiligung stellt momentan die Bodyplethysmographie dar. Limitierend bei dieser Methode ist jedoch die fehlende Aussagekraft in Bezug auf fokale und sehr frühe Veränderungen. Aussagen über fokale Veränderungen liefern die derzeit verwendeten radiologischen Methoden Röntgen und CT, bei denen durch verschiedene Scoring-Systeme die Schwere und das Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert werden können. Beide Methoden, vor allem jedoch die Computertomographie, gehen mit einer hohen Strahlenbelastung einher und sind für die lebenslang notwendigen Kontrollen daher nicht unbedenklich.

Ein Schnittbildverfahren, das ohne Strahlung auskommt, ist die MRT. Bisher wurde sie nicht routinemäßig zur Diagnostik bei Lungenerkrankungen eingesetzt: die geringe Protonendichte, die vielen Luft-Gewebe-Grenzflächen und die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte machten die Darstellung des Lungenparenchyms schwierig. Mit der Entwicklung neuer Sequenzen konnte eine Verbesserung des messbaren Signals und somit die Darstellung des Lungenparenchyms erreicht werden.

Zehn gesunde Probanden sowie 32 Mukoviszidose-Patienten wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. In der LFP wurden fünf verschiedene Lungenvolumina erfasst (TLC, VC, RV, ITGV, FEV1). Die MRT-Untersuchung erfolgte in einem MR-Tomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla. Zur Messung des Lungenparenchyms wurde eine PDw FLASH 2D GE-Sequenz mit

sehr kurzer TE (0,8ms) eingesetzt. Es wurden jeweils 5 Bilder jedes Lungenflügels in In- und Expiration erstellt.

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der retrospektiven Quantifizierung der Beziehung zwischen MRT-Signal des Lungenparenchyms und Volumen der Lunge anhand von vorhandenem Datenmaterial, das primär zur visuellen Beurteilung akquiriert worden war. Das primäre Ziel dieser Auswertung war zunächst die Darstellung des Zusammenhangs zwischen Signal und Volumen sowie die Berechnung der Lungenvolumina in In- und Expiration. Hierbei zeigte sich eine deutliche Zunahme der Signalintensität in Expiration und dadurch hochsignifikante Zusammenhänge von Signal- und Volumenänderung.

Anhand der relative Dispersion (RD) der Signalintensitäten als Inhomogenitätsparameter konnte eine Tendenz festgestellt werden: während bei den Probanden die RD in Expiration abnahm, nahm sie bei den Patienten in Expiration leicht zu. Die Zunahme steht für höhere Inhomogenität, die wir bei Patienten durch vorhandenes Airtrapping auch erwarteten würden.

Die in der MRT ermittelten Lungenvolumina zeigten einen deutlichen Zusammenhang mit den Werten aus der Lungenfunktionsprüfung, die Vitalkapazität (VC) wurde jedoch überschätzt und das Residualvolumen (RV) unterschätzt. Dieses Phänomen ist vermutlich durch die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen zu erklären. Die relative Signalzunahme in Expiration und FEV1 zeigten unter Berücksichtigung der Compliance einen deutlichen Zusammenhang.

Aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse wurde versucht, eine detaillierte Auswertung der Daten zur Ermittlung des individuellen Ausmaßes von Airtrapping durchzuführen. Anhand von kumulierten Lungenvolumina, die gegen die relative Signalintensität in Expiration aufgetragen wurden, konnte gezeigt werden, dass eine Quantifizierung von Airtrapping mit der MRT prinzipiell machbar ist. Eine Validierung der Ergebnisse wurde jedoch dadurch erschwert, dass bei der, bei allen Patienten und Probanden durchgeführten konventionellen Bodyplethysmographie ohne Bestimmung der Helium- FRC keine Referenzparameter zum Vergleich vorlagen. Dennoch war mit den vorhandenen Lungenfunk-

tionsparametern näherungsweise ein relevanter Zusammenhang zwischen Schwellenwert basierten Lungenteilvolumina und FEV1 sowie ITGV zu erkennen. Die Referenzierung unserer Ergebnisse bleibt jedoch einer prospektiv angelegten Folgeuntersuchung vorbehalten, bei der insbesondere die Multiple-Breath-Washout-Messung mittels inerter Gase als Goldstandard zur Bestimmung von Airtrapping notwendig ist.

Die anhand der Signalintensitäten kumulierten Volumenkurven differierten zwischen Patienten und Probanden. So konnten bei Patienten einen insgesamt steileren und früheren Kurvenanstieg und eine schnellere Kurvenabflachung beobachten. Möglicherweise stellt dieser typische Anfangsbereich der Kurven das dort wenn vorhanden zu erwartende Airtrapping dar. Im Weiteren zeigte ein longitudinaler Vergleich, der bei einigen Patienten (n=7) die über eine oder mehrere Vergleichsuntersuchungen verfügten, möglich war, Tendenzen eines Zusammenhangs der im MRT und in der LFP gemessenen Parameter. Weitere prospektive Vergleichsuntersuchungen in Form von Therapiekontrollen sollten zeigen, ob das intraindividuelle Ausmaß von Airtrapping valide mit der MRT bestimmbar ist.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien. *Med. Wochenschr.* 1936; 86:753-755.
2. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:545-549.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-1073.
4. Wood BP. Cystic fibrosis: 1997. *Radiology* 1997; 204:1-10.
5. Lentze M, Schulte F, Schaub J, Spranger J, eds. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin: Springer Verlag.
6. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006. *Eur Respir J* 2008; 31:29-35.
7. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29:522-526.
8. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004; 126:412-419.
9. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187-1191.
10. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S181-183.
11. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22:972-979.
12. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59:1068-1073.
13. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:249-256.
14. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:1180-1185.
15. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63:135-140.

16. Fuchs SI, Buess C, Lum S, Kozłowska W, Stocks J, Gappa M. Multiple breath washout with a sidestream ultrasonic flow sensor and mass spectrometry: a comparative study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:1218-1225.
17. Altes TA, Eichinger M, Puderbach M. Magnetic resonance imaging of the lung in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:321-327.
18. Mettler FA, Jr., Wiest PW, Locken JA, Kelsey CA. CT scanning: patterns of use and dose. *J Radiol Prot* 2000; 20:353-359.
19. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974; 2:101-105.
20. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63:24-29.
21. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96:6-15.
22. Greene KE, Takasugi JE, Godwin JD, Richardson ML, Burke W, Aitken ML. Radiographic changes in acute exacerbations of cystic fibrosis in adults: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:557-562.
23. Jacobsen LE, Houston CS, Habbick BF, Genereux GP, Howie JL. Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. *Can Assoc Radiol J* 1986; 37:17-21.
24. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179:783-788.
25. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 1999; 213:537-544.
26. Demirkazik FB, Ariyurek OM, Ozcelik U, Gocmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol* 2001; 37:54-59.
27. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, Vergesslich KA, Gotz M. High resolution CT in children with cystic fibrosis. *Acta Radiol* 1992; 33:548-553.
28. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics* 1998; 101:908-913.
29. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130:1424-1432.
30. Arakawa H, Webb WR. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1349-1353.
31. Bonnel AS, Song SM, Kesavarju K, et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:396-405.
32. Brody AS, Tiddens HA, Castile RG, et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1246-1252.

33. Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, Chan F, Robinson TE. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123:1655-1663.
34. Kauczor HU, Hast J, Heussel CP, Schlegel J, Mildenerger P, Thelen M. Focal airtrapping at expiratory high-resolution CT: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2000; 10:1539-1546.
35. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:81-88.
36. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:375-380.
37. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol* 1999; 29:731-735.
38. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics* 2003; 112:951-957.
39. Wunsch R, Wunsch C. [Thoracic findings in pediatric patients with cystic fibrosis]. *Radiologe* 2003; 43:1103-1108.
40. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, et al. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol* 2007; 17:716-724.
41. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, et al. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Radiol* 2007; 42:715-725.
42. Jakob PM, Wang T, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D. Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis. *Magn Reson Med* 2004; 51:1009-1016.
43. Gooding CA, Lallemand DP, Brasch RC, Wesbey GE, Davis B. Magnetic resonance imaging in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 105:384-388.
44. Anjorin A, Schmidt H, Posselt HG, et al. Comparative evaluation of chest radiography, low-field MRI, the Shwachman-Kulczycki score and pulmonary function tests in patients with cystic fibrosis. *Eur Radiol* 2008; 18:1153-1161.
45. Donnelly LF, MacFall JR, McAdams HP, et al. Cystic fibrosis: combined hyperpolarized ³He-enhanced and conventional proton MR imaging in the lung--preliminary observations. *Radiology* 1999; 212:885-889.
46. Eichinger M, Puderbach M, Fink C, et al. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis--initial results. *Eur Radiol* 2006; 16:2147-2152.
47. Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HA, Hop WC, Mucelli RP, Lequin MH. Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients. *Magn Reson Med* 2009; 61:299-306.

48. Hebestreit A, Schultz G, Trusen A, Hebestreit H. Follow-up of acute pulmonary complications in cystic fibrosis by magnetic resonance imaging: a pilot study. *Acta Paediatr* 2004; 93:414-416.
49. Stadler A, Stiebellehner L, Jakob PM, et al. Quantitative and enhanced MRI of the pathologic lung: findings in emphysema, fibrosis, and cystic fibrosis. *Int J Biomed Imaging* 2007; 2007:23624.
50. Reiser MF, Semmler W. *Magnetresonanztomographie*. Berlin: Springer Medizin Verlag, 2002.
51. Fuchs WA, ed. *Radiologie: Diagnostik durch bildgebende Verfahren* Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber, 1996.
52. Bloch F. The nuclear induction. *Phys Rev* 1946; 70:460-474.
53. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solids. *Phys Rev* 1946; 69:37.
54. Ernst RR, Anderson W. Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev Sci Instr* 1966; 37:93.
55. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971; 171:1151-1153.
56. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973; 242:190-191.
57. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin-echos. *J. Phys. C: Solid State Physics* 1977; 10:55-58.
58. Grannell PK, Mansfield P, Whitaker MAB. C13 Double-Resonance Fourier-Transform Spectroscopy in Solids. *Phys Rev* 1973; B 8:4149-4163.
59. Matthaei D, Frahm J, Haase A, Merboldt KD, Hanicke W. [FLASH-tomography. A rapid imaging procedure for magnetic resonance tomography]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111:909-914.
60. Freyschmidt J, ed. *Handbuch diagnostische Radiologie Bd. 4 Thorax*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 2003.
61. Bergin CJ, Glover GM, Pauly J. Magnetic resonance imaging of lung parenchyma. *J Thorac Imaging* 1993; 8:12-17.
62. Mayo JR, MacKay A, Muller NL. MR imaging of the lungs: value of short TE spin-echo pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:951-956.
63. Leutner C, Schild H. [MRI of the lung parenchyma]. *Rofu* 2001; 173:168-175.
64. Bergin CJ, Pauly JM, Macovski A. Lung parenchyma: projection reconstruction MR imaging. *Radiology* 1991; 179:777-781.
65. Huber DJ, Kobzik L, Melanson G, Adams DF. The detection of inflammation in collapsed lung by alterations in proton nuclear magnetic relaxation times. *Invest Radiol* 1985; 20:460-464.
66. Shioya S, Haida M, Fukuzaki M, et al. A 1-year time course study of the relaxation times and histology for irradiated rat lungs. *Magn Reson Med* 1990; 14:358-368.
67. Schmidt MA, Yang GZ, Keegan J, et al. Non-breath-hold lung magnetic resonance imaging with real-time navigation. *MAGMA* 1997; 5:123-128.
68. Schmitt F, Grosu D, Mohr C, et al. [3 Tesla MRI: successful results with higher field strengths]. *Radiologe* 2004; 44:31-47.

69. Kveder M, Zupancic I, Lahajnar G, et al. Water proton NMR relaxation mechanisms in lung tissue. *Magn Reson Med* 1988; 7:432-441.
70. Beckmann N, Tigani B, Mazzoni L, Fozard JR. MRI of lung parenchyma in rats and mice using a gradient-echo sequence. *NMR Biomed* 2001; 14:297-306.
71. Bergin CJ, Noll DC, Pauly JM, Glover GH, Macovski A. MR imaging of lung parenchyma: a solution to susceptibility. *Radiology* 1992; 183:673-676.
72. Biederer J, Graessner J, Heller M. Magnetic resonance imaging of the lung with a volumetric interpolated 3D-gradient echo sequence. *Rofo* 2001; 173:883-887.
73. Biederer J, Reuter M, Both M, et al. Analysis of artefacts and detail resolution of lung MRI with breath-hold T1-weighted gradient-echo and T2-weighted fast spin-echo sequences with respiratory triggering. *Eur Radiol* 2002; 12:378-384.
74. Kauczor HU, Kreitner KF. MRI of the pulmonary parenchyma. *Eur Radiol* 1999; 9:1755-1764.
75. Mai VM, Knight-Scott J, Edelman RR, Chen Q, Keilholz-George S, Berr SS. 1H magnetic resonance imaging of human lung using inversion recovery turbo spin echo. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:616-621.
76. Schaefer JF, Vollmar J, Seemann MD, et al. Morphologische Differenzierung maligner und benigner solitärer Lungenrundherde mittels einer EKG-getriggerten Gradientenecho-Sequenz im Vergleich zur Spiral-CT. *Fortschr Röntgenstr* 2006:178.
77. Semelka RC, Cem Balci N, Wilber KP, et al. Breath-hold 3D gradient-echo MR imaging of the lung parenchyma: evaluation of reproducibility of image quality in normals and preliminary observations in patients with disease. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:195-200.
78. Stock KW, Chen Q, Hatabu H, Edelman RR. Magnetic resonance T2* measurements of the normal human lung in vivo with ultra-short echo times. *Magn Reson Imaging* 1999; 17:997-1000.
79. Hatabu H, Alsop DC, Listerud J, Bonnet M, Gefter WB. T2* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 1999; 29:245-252.
80. Mullan BF, Galvin JR, Zabner J, Hoffman EA. Evaluation of in vivo total and regional air content and distribution in primate lungs with high-resolution CT. *Acad Radiol* 1997; 4:674-679.
81. Brown MS, McNitt-Gray MF, Goldin JG, et al. Automated measurement of single and total lung volume from CT. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:632-640.
82. Clausen J. Measurement of absolute lung volumes by imaging techniques. *Eur Respir J* 1997; 10:2427-2431.
83. Fujimura M, Sakai F, Fujimura K, Mitsuhashi N. A trial to measure local lung volume changes during respiration with CT. *Radiat Med* 2004; 22:82-89.
84. Gollogly S, Smith JT, Campbell RM. Determining lung volume with three-dimensional reconstructions of CT scan data: A pilot study to evaluate

- the effects of expansion thoracoplasty on children with severe spinal deformities. *J Pediatr Orthop* 2004; 24:323-328.
85. Kauczor HU, Hast J, Heussel CP, Schlegel J, Mildenerger P, Thelen M. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2002; 12:2757-2763.
 86. Kauczor HU, Heussel CP, Fischer B, Klamm R, Mildenerger P, Thelen M. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:1091-1095.
 87. O'Callaghan C, Small P, Chapman B, et al. Determination of individual and total lung volumes using nuclear magnetic resonance echo-planar imaging. *Ann Radiol (Paris)* 1987; 30:470-472.
 88. Chapman B, O'Callaghan C, Coxon R, et al. Estimation of lung volume in infants by echo planar imaging and total body plethysmography. *Arch Dis Child* 1990; 65:168-170.
 89. Qanadli SD, Orvoen-Frija E, Lacombe P, Di Paola R, Bittoun J, Frija G. Estimation of gas and tissue lung volumes by MRI: functional approach of lung imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:743-748.
 90. Plathow C, Ley S, Fink C, et al. Evaluation of chest motion and volumetry during the breathing cycle by dynamic MRI in healthy subjects: comparison with pulmonary function tests. *Invest Radiol* 2004; 39:202-209.
 91. Plathow C, Schoebinger M, Fink C, et al. Evaluation of lung volumetry using dynamic three-dimensional magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2005; 40:173-179.
 92. Zapke M, Topf HG, Zenker M, et al. Magnetic resonance lung function--a breakthrough for lung imaging and functional assessment? A phantom study and clinical trial. *Respir Res* 2006; 7:106.
 93. Swift AJ, Woodhouse N, Fichelle S, et al. Rapid lung volumetry using ultrafast dynamic magnetic resonance imaging during forced vital capacity maneuver: correlation with spirometry. *Invest Radiol* 2007; 42:37-41.
 94. van Beek EJ, Wild JM, Kauczor HU, Schreiber W, Mugler JP, 3rd, de Lange EE. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:540-554.
 95. Albert MS, Cates GD, Driehuys B, et al. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ¹²⁹Xe. *Nature* 1994; 370:199-201.
 96. Kauczor HU, Ebert M, Kreitner KF, et al. Imaging of the lungs using ³He MRI: preliminary clinical experience in 18 patients with and without lung disease. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:538-543.
 97. Black RD, Middleton HL, Cates GD, et al. In vivo He-3 MR images of guinea pig lungs. *Radiology* 1996; 199:867-870.
 98. Gierada DS, Saam B, Yablonskiy D, Cooper JD, Lefrak SS, Conradi MS. Dynamic echo planar MR imaging of lung ventilation with hyperpolarized (³)He in normal subjects and patients with severe emphysema. *NMR Biomed* 2000; 13:176-181.

99. Gast KK, Heussel CP, Schreiber WG, Kauczor HU. [Functional imaging of the lung using a gaseous contrast agent: (3)helium-magnetic resonance imaging]. *Rofo* 2005; 177:660-669.
100. Edelman RR, Hatabu H, Tadamura E, Li W, Prasad PV. Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nat Med* 1996; 2:1236-1239.
101. Dietrich O, Losert C, Attenberger U, et al. [Oxygen-enhanced MRI of the lung: optimized calculation of difference images]. *Radiologe* 2006; 46:300-302, 304-308.
102. Haage P, Adam G, Karaagac S, et al. Mechanical delivery of aerosolized gadolinium-DTPA for pulmonary ventilation assessment in MR imaging. *Invest Radiol* 2001; 36:240-243.
103. Haage P, Karaagac S, Spuntrup E, Adam G, Gunther RW. [MR imaging of lung ventilation with aerosolized gadolinium-chelates]. *Rofo* 2003; 175:187-193.
104. Bauman G, Puderbach M, Deimling M, et al. Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI. *Magn Reson Med* 2009; 62:656-664.
105. Schaefer J, Vollmar J, Zenneck F, et al. Air trapping und morphologische Veränderungen der Lunge bei Cystischer Fibrose: Mögliche Rolle der MRT unter Verwendung spezieller Sequenzen mit ultrakurzer Echozeit. *Radiologe* 2007; 47:841-842.
106. Stern EJ, Webb WR, Gamsu G. Dynamic quantitative computed tomography. A predictor of pulmonary function in obstructive lung diseases. *Invest Radiol* 1994; 29:564-569.
107. Mayo JR. MR imaging of pulmonary parenchyma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8:105-123.
108. Hatabu H, Tadamura E, Prasad PV, Chen Q, Buxton R, Edelman RR. Noninvasive pulmonary perfusion imaging by STAR-HASTE sequence. *Magn Reson Med* 2000; 44:808-812.
109. Mai VM, Chen Q, Li W, Hatabu H, Edelman RR. Effect of respiratory phases on MR lung signal intensity and lung conspicuity using segmented multiple inversion recovery turbo spin echo (MIR-TSE). *Magn Reson Med* 2000; 43:760-763.
110. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. *Clin Chest Med* 1999; 20:775-803, viii-ix.
111. Bankier AA, O'Donnell CR, Mai VM, et al. Impact of lung volume on MR signal intensity changes of the lung parenchyma. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:961-966.
112. Zenneck F. Die Möglichkeiten der MRT mit Perfusions- und Ventilationsmessungen bei der Lungendiagnostik jugendlicher Mukoviszidose-Patienten. In: *Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Diagnostische Radiologie*. . Tübingen: Eberhard-Karls-Universität, 2007; 113.

113. Arnold JF, Fidler F, Wang T, Pracht ED, Schmidt M, Jakob PM. Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement. *MAGMA* 2004; 16:246-253.
114. Kramme R, ed. Springer Wörterbuch Technische Medizin. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2004.
115. Hien P, ed. Praktische Pneumologie für Internisten und Allgemeinmediziner. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2000.
116. Islam MS, Ulmer WT. [Relation between intrathroacic gas volume, trapped air and the shape of the respiratory pressure-flow diagram]. *Klin Wochenschr* 1971; 49:1222-1229.
117. Levin DL, Buxton RB, Spiess JP, Arai T, Balouch J, Hopkins SR. Effects of age on pulmonary perfusion heterogeneity measured by magnetic resonance imaging. *J Appl Physiol* 2007; 102:2064-2070.
118. Molinari F, Eichinger M, Risse F, et al. Navigator-triggered oxygen-enhanced MRI with simultaneous cardiac and respiratory synchronization for the assessment of interstitial lung disease. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:1523-1529.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dichtezunahme in Expiration	31
Abbildung 2: Alter der Patienten und Probanden zum Untersuchungszeitpunkt. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10)	34
Abbildung 3: Flussdiagramm der Selektion der Daten für die Auswertung.....	35
Abbildung 4: Benutzeroberfläche Bearbeitungsprogramm Matlab® (Autor M. Fenchel)	40
Abbildung 5: Auswertungsprogramm zur Berechnung des Lungenvolumens und der Protonendichte	41
Abbildung 6: schwellenwertbasierte Segmentierung der Lunge, links alle Pixel einfarbig, rechts farblich codiert (blau= niedere, rot= hohe Signalintensitäten).....	42
Abbildung 7: Histogramm der Pixelverteilung.....	43
Abbildung 8: Anzeige der Berechnungen von 5 Bildern eines Lungenflügels einer Atemlage	44
Abbildung 9: Summenkurve der gemessenen Pixel	47
Abbildung 10: Summenkurve der interpolierten Pixel.....	47
Abbildung 11: beide Summenkurven überlagert.....	48
Abbildung 12: Beziehung der Summenkurven zur schwellenwertbasierten Auswertung	49

Abbildung 13: Inspiratorische Signalintensität bei Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46; Probanden: n=10).....	51
Abbildung 14: Expiratorische Signalintensität bei Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46; Probanden: n=10)	52
Abbildung 15: Anstieg der Signalintensität bei den Patienten von In- zu Expiration. Die Linie zwischen in- (SI in) und expiratorische Signalintensität (SI ex) verbindet die Mittelwerte. Die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46)	52
Abbildung 16: Anstieg der Signalintensität bei den Probanden in In- und Expiration. Die Linie zwischen in- (SI in) und expiratorische Signalintensität (SI ex) verbindet die Mittelwerte. Die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Probanden: n=10).....	53
Abbildung 17: Inspiratorische Signalintensität bei Patienten unter bzw. über 16 Jahren. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15).....	54
Abbildung 18: Expiratorische Signalintensität bei Patienten unter bzw. über 16 Jahren. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15).....	54
Abbildung 19: Inspiratorische Signalintensität bei den Patienten unter bzw. über 16 Jahren sowie bei den Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15, Probanden: n=10)	55
Abbildung 20: Expiratorische Signalintensität bei den Patienten unter bzw. über 16 Jahren sowie bei den Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten <16J: n=31, Patienten >16J: n=15, Probanden: n=10)	55
Abbildung 21: Volumen (MRT)[ml] bei den Patienten in In- und Expiration. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=46).....	56
Abbildung 22: Volumen (MRT)[ml] bei den Probanden in In- und Expiration. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Probanden: n=10).....	57
Abbildung 23: Beziehung zwischen Volumen (ml) und Signalintensität (absolute Werte) bei Patienten und Probanden. Die Linie zeigt die lineare Anpassung der Werte an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10)....	58

Abbildung 24: Beziehung zwischen Volumen (ml) und Signalintensität (absolute Werte) bei Patienten und Probanden. Die Linie zeigt die reziproke Anpassung der Werte an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10).....	58
Abbildung 25: Beziehung zwischen Volumen und Signal (relative Werte) bei Patienten (gefüllte Kreise) und Probanden (nicht gefüllte Kreise). Die Linie zeigt die lineare Anpassung der Werte an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10)	59
Abbildung 26: Beziehung zwischen Volumen und Signal (relative Werte) bei Patienten (gefüllte Kreise) und Probanden (nicht gefüllte Kreise). Die Linie zeigt die quadratische Anpassung der Werte an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10)	60
Abbildung 27: Standardabweichung in In- und Expiration bei Patienten (gefüllte Kreise) und Probanden (nicht gefüllte Kreise). Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10).....	61
Abbildung 28: Relative Dispersion (RD) in In- und Expiration bei den Patienten. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32).....	62
Abbildung 29: Relative Dispersion (RD) in In- und Expiration bei den Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32, Probanden: n=10)	62
Abbildung 30: Beziehung zwischen relativer Dispersion in Inspiration (RD in) und FEV1% bei den Patienten. Die Linie zeigt die lineare Anpassung. (Patienten: n=32).....	63
Abbildung 31: Beziehung zwischen relativer Dispersion in Expiration (RD ex) und FEV1% bei den Patienten. Die Linie zeigt die lineare Anpassung. (Patienten: n=32).....	64
Abbildung 32: Totale Lungkapazität (TLC (MRT)) von Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10)	65
Abbildung 33: Vitalkapazität (VC (MRT)) von Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10).....	66
Abbildung 34: Residualvolumen (RV (MRT)) von Patienten und Probanden. Die mittlere Linie stellt den Mittelwert dar, die beiden äußeren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall an. (Patienten: n=32; Probanden: n=10).....	66

Abbildung 35: Beziehung zwischen FEV1%(LFP) und relativer Signalzunahme (MRT) bei den Patienten. Die Linie zeigt die lineare Anpassung. (Patienten: n=32).....	68
Abbildung 36: Beziehung zwischen FEV1% (LFP) und relativer Signalzunahme (MRT) bei den Probanden. Die Linie zeigt den linearen Zusammenhang. (Probanden: n=10)	69
Abbildung 37: Volumen [I] bei der jeweiligen relativen Signalintensität bei Patienten und Probanden. Die obere (rote) Linie zeigt den Spline ($\lambda=1$) für die Werte der Patienten, der untere (grüne) Linie zeigt den Spline ($\lambda=1$) für die Probanden. (Patienten: n=32; Probanden: n=10)	72
Abbildung 38: Summenkurven eines Patienten mit 8 Untersuchungen. Neben der jeweiligen Kurve ist die Nummer der Untersuchung (nach Untersuchungszeitpunkt nummeriert von 1-8), der Wert der FEV1% sowie des ITGV (ist) [I] aufgetragen.	74
Abbildung 39: Summenkurven eines Patienten mit 3 Untersuchungen. Neben der jeweiligen Kurve ist die Nummer der Untersuchung (nach Untersuchungszeitpunkt nummeriert von 1-3), der Wert der FEV1% sowie des ITGV (ist) [I] aufgetragen.	75
Abbildung 40: Verläufe der MRT-Parameter Relative Dispersion (in und ex) und Relative Signalzunahme, sowie der LFP-Parameter ITGV (ist)[I] und FEV1% bei einem Patienten mit 8 Untersuchungen.	76

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequenzparameter PDw FLASH 2D GRE.....	39
Tabelle 2: MRT- Volumina von Patienten und Probanden	64
Tabelle 3: LFP- Volumina von Patienten und Probanden.....	67
Tabelle 4: Pearson-Korrelationskoeffizienten, p-Werte, Werte für die mittlere Differenz sowie für die Konfidenzintervalle der Beziehung zwischen den Volumen- Parametern aus LFP und der MRT	67
Tabelle 5: Pearson-Korrelationskoeffizienten und p-Werte für die Beziehung zwischen ITGV ist (LFP) und den absoluten Volumina bei den jeweiligen relativen Signalintensitäten (rel SI)	70
Tabelle 6: Pearson-Korrelationskoeffizienten und p-Werte für die Beziehung zwischen FEV1% (LFP) und den relativen Volumina bei den jeweiligen relativen Signalintensitäten (rel SI).....	71
Tabelle 7: Vergleich der Verläufe der LFP- und MRT-Parameter bei 7 Patienten mit mehreren Untersuchungen. In den obersten Spalten sind jeweils die Parameter aufgeführt, die miteinander verglichen wurden.	77

6.4 Abkürzungsverzeichnis

^{129}Xe	Xenon
^1H	Wasserstoff
2D	zweidimensional, Multischichtbildgebung
3D	dreidimensional, Volumenbildgebung
^3He	Helium
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
AT	Airtrapping
B_0	statisches Magnetfeld
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
CF	Cystische Fibrose, Mukoviszidose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CNS	Chispin-Norman-Score
CT	Computertomographie
Da	Dalton (atomare Maßeinheit)
EKG	Elektrokardiogramm
ENaC	epithelialer Natriumkanal
ERV	expiratorisches Reservevolumen
FEV1	Einsekundenkapazität
FID	free induction decay (= freier Induktionszerfall)
FLASH	Fast low Angle Shot (entspricht SPGR)
Flip angle	Anregungswinkel
FOV	Field of view (=Bildausschnitt)
FRC	funktionelles Residualvolumen
FSE	Fast Spin Echo
Gap	Spacing between slices (=Schichtabstand)
GRE	Gradienten-Echo
HASTE	Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo
HF	Hochfrequenz
HRCT	High-Resolution-CT; hochauflösende CT
HU	Hounsfield units (= Hounsfield-Einheiten)
Hz	Hertz (Frequenzeinheit 1/s)
/	Drehimpuls
IR	Inversion-Recovery
IRT-Test	immunreaktives Trypsin im Blut (Neugeborenenenscreening)
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
KI	Konfidenzintervall
LFP	Lungenfunktionsprüfung
MBW	Inert Gas Multiple Breath Washout
Mean	arithmetisches Mittel
Median	Zentralwert
MHz	Megahertz (1Mio/s)

MMEF	maximal mittlerer Ausatemungsfluss
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mSv	Millisievert (=0,001 Sv, 1Sv=1J/kg)
MTRA	Medizinisch technische/r Radiologieassistent/-in
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz)
p	Signifikanzniveau
Pat.	Patient
PDw	Protonengewichtet
PET	Positronenemissionstomographie
Pixel	Bildpunkt
Prob.	Proband
rel SI	relative Signalintensität
RF	Radiofrequenz
ROI	Region of interest
RV	Residualvolumen
SAR	spezifische Absorptionsrate
SE	Spin-Echo
SI	Signalintensität
SNR	Signal-to-Noise-Ratio (= Signal-zu-Rausch-Verhältnis)
SPGR	Spoiled Gradientenecho (entspricht FLASH)
Std.dev	Standard deviation (= Standardabweichung)
T	Tesla, 1T= 1Vs/m ² (=Feldstärke/ magnetische Flussdichte)
T1	Relaxationszeit der Längsmagnetisierung (= Spin-Gitter- oder longitudinale Relaxationszeit)
T1w	T1-gewichtet
T2	Relaxationszeit der Quermagnetisierung (= Spin-Spin- oder transversale Relaxationszeit)
T2*	("T2 Stern") transversale Relaxationszeit bei Magnetfeldinhomogenitäten
T2w	T2-gewichtet
TE	echo time (= Echozeit)
TI	Inversion Time (=Inversionszeit)
TLC	Totale Lungenkapazität
TR	repetition time, (=Repetitionszeit)
TSE	Turbo-Spin-Echo
VC	Vitalkapazität
VIBE	volumetric interpolated breath-hold-examination
Voxel	dreidimensionales Pixel
ω	Larmorfrequenz

7. Danksagung

Diese Dissertationsarbeit entstand in der Abteilung für Radiologische Diagnostik und Pädiatrische Radiologie der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen am Lehrstuhl von Herrn Prof. Dr. Claus D. Claussen.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. Jürgen Schäfer für die freundliche Überlassung des Themas und für die stets kompetente und freundliche Betreuung und Hilfestellung in seiner hilfsbereiten und motivierenden Art.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich Frau Susanne Schäfer für die Erstellung der MRT-Bilder und die immer freundliche Hilfe bei offenen Fragen.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Michael Fenchel für die Erstellung des Auswertungsprogramms, die vielen Tipps und die außerordentlich schnelle Hilfe und Umprogrammierung beim Auftauchen von Problemen. So konnte es gelingen, das Programm auf unsere Anforderungen abzustimmen und die Auswertungen möglichst reibungslos durchzuführen.

Bei Herrn Dr. Christoph Meisner vom Institut für Medizinische Biometrie in Tübingen möchte ich für die Beratung zur Statistik bedanken.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. Reinhard Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik in Lübeck für die schnelle und kompetente Hilfe bei der Interpolation der Summenkurven.

Zuletzt danke ich ganz herzlich allen Mitarbeitern der radiologischen Abteilung für die gute Kooperation und Unterstützung.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Barbara Maria Puhm
Geboren 14.09.1984
Geburtsort Filderstadt

Schulbildung:

1991-2004 Freie Waldorfschule Tübingen
Abschluss: Abitur, Apollinairepreisträgerin

Studium:

04/2005 Immatrikulation für Humanmedizin an der Eberhard Karls
Universität Tübingen

20.03.2007 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

03/2010 Exmatrikulation in Tübingen

04/2010 Immatrikulation an der Albert Ludwigs Universität Freiburg

02/2010- 12/2010 Praktisches Jahr am Evangelischen Diako-
niekrankenhaus mit dem Wahlfach Ophthalmologie an der
Universitäts-Augenklinik der Albert Ludwigs Universität Frei-
burg

10.05.2011 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung