

**Entwicklung eines standardisierten MRT-Scores bei
Patienten mit zystischer Fibrose - Korrelation mit
klinischen Parametern**

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

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

vorgelegt von

Schmidt geb. Hufschmidt, Katharina

2016

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

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

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Riethmüller

Tag der Disputation: 06.10.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie der zystischen Fibrose	1
1.2	Pulmonale Manifestation der zystischen Fibrose	2
1.3	Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Zystischer Fibrose	4
1.4	Einsatz der MRT bei zystischer Fibrose	10
1.5	Grundlagen der Magnetresonanztomographie	10
1.5.1	Spinecho-Sequenzen	11
1.5.2	Gradientenecho-Sequenzen	13
1.6	Bildgebung der Lunge	14
1.6.1	Konventionelles Röntgen	14
1.6.2	Computertomographie	14
1.6.3	Magnetresonanztomographie	15
1.6.4	Funktionelle Bildgebung der Lunge	16
1.7	Radiologische Beurteilungsscores	19
1.7.1	Überblick der radiologischen Beurteilungsscores	19
1.7.2	Score zur Beurteilung von Röntgenthoraxaufnahmen	19
1.7.3	Score zur Beurteilung der CT-Thorax	21
1.7.4	Score zur Beurteilung von MRT-Aufnahmen	22
1.8	Anwendbarkeit des HBS auf MRT-Untersuchungen	24
1.9	Ziel der Studie	25
2	Material und Methodik	26
2.1	Studienpopulation	26
2.1.1	Einschlusskriterien	27
2.1.2	Ausschlusskriterien	27
2.1.3	Ethikantrag	28
2.2	Untersuchungsdurchführung	28
2.2.1	Magnetresonanztomograph	28
2.2.2	Lungenfunktionsprüfung	31
2.3	Radiologische Beurteilungsscores	34

Inhaltsverzeichnis

2.3.1	Tübinger MRT-Score (MRTS)	35
2.4	Auswertung der Aufnahmen	46
2.5	Bilddokumentation und Umgang mit Daten	47
2.6	Statistik	48
3	Ergebnisse	49
3.1	HBS-Score	49
3.1.1	Auswertung der Gesamtsummen	49
3.1.2	Berechnung und Analyse der Korrelationskoeffizienten	50
3.1.3	Vergleich mit Lungenfunktionsparametern	55
3.2	MRT-Score	61
3.2.1	Auswertung nach den Gesamtsummen	61
3.2.2	Auswertung der nach Größe der Lungenlappen gewichteten Summen	63
3.2.3	Berechnung und Analyse der Korrelationskoeffizienten	64
3.2.4	Auswertung nach den einzelnen Lungenlappen	72
3.2.5	Auswertung nach den Beurteilungsparametern	78
3.2.6	Vergleich mit Lungenfunktionsparametern	80
3.3	Vergleich der beiden Scores mit den Lungenfunktionsparametern 86	
3.3.1	Vergleich der Gesamtsummen	86
3.3.2	Vergleich der einzelnen Beurteilungsparametern	91
3.4	Vergleichende bzw. prädiktive Auswertung von MRT- und HBS- Score	92
3.4.1	Vergleich der Summen von MRTS und HBS	93
3.4.2	Vergleich der Beurteilungsparameter des MRTS	96
3.4.3	Betrachtung des Parameters azinäre Opazitäten	98
4	Diskussion	105
4.1	Entwicklung des Tübinger MRT-Scores	105
4.2	Vergleich des MRT-Scores mit dem Goldstandard	107
4.3	Betrachtung der Kohorte	109
4.4	Praktikabilität des Scores im klinischen Alltag	109
4.5	Interobserver-Variabilität	109

Inhaltsverzeichnis

4.6	Korrelation von HBS und MRTS	111
4.7	Auswertung nach den einzelnen Lungenlappen.....	111
4.8	Auswertung nach den Beurteilungsparametern	111
4.9	Korrelation des MRTS mit den Lungenfunktionsparametern	112
4.9.1	Korrelation des Gesamtscores mit den Lungenfunktionsparametern 112	
4.9.2	Korrelation der Beurteilungsparameter mit den Lungenfunktionsparametern	114
4.10	Vergleich der Scores mit dem Verlauf der FEV1	114
5	Zusammenfassung	117
6	Verzeichnisse	120
6.1	Literaturverzeichnis	120
6.2	Abbildungsverzeichnis	126
6.3	Gleichungen	127
6.4	Tabellenverzeichnis	128
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	130
8	Danksagung	131
9	Lebenslauf.....	132

Abkürzungsverzeichnis

1.1 Abkürzungsverzeichnis

^{129}Xe	Xenon
^1H	Wasserstoff
2D	zweidimensional, Multischichtbildgebung
3D	dreidimensional, Volumenbildgebung
^3He	Helium
Abb.	Abbildung
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
AT	Air Trapping
ATP	Adenosidtriphosphat
AUC	Area under the curve
AZV	Atemzugvolumen
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEV	kumuliertes expiratorisches Volumen
CF	cystic fibrosis, zystische Fibrose, Mukoviszidose
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CNS	Chrispin-Norman-Score
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ERV	expiratorisches Reservevolumen
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in 1s
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1s in Prozent des Sollwert
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery Sequenz
FLASH	Fast Low Angle Shot (entspricht SPGR)
FOV	Field of view
FRC	funktionelle Residualkapazität = ITGV
FSE	fast-Spin-Echo

Abkürzungsverzeichnis

FVC	forcierte Vitalkapazität
GE	Gradienten-Echo
gew	gewichtet
H ⁺	Wasserstoffproton
HASTE	half-Fourier single-shot turbo spin-echo Sequenz
HBS	Helbich-Bhalla-Score
HRCT	hochauflösende Computertomographie (high resolution computed tomography)
IC	inspiratorische Kapazität
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
IR	Inversion-Recovery
IRT	immunreaktives Trypsin
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	intrathorakales Gasvolumen = FRC
J	Jahr bzw. Jahre
k α	Eichkonstante ($k_{\alpha} = \text{const}$)
Kap.	Kapitel
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LOL	Linker Oberlappen
LS	Lingula Segment
LUL	Linker Unterlappen
m	Steigung
max	maximal
max.	maximal
MBW	Multiple-Breath-Washout
Mean	arithmetisches Mittel
Median	Zentralwert
MEF	maximaler expiratorischer Fluss (bei x% verbleibender FVC)
MIF	maximaler inspiratorischer Fluss
min	minimal

Abkürzungsverzeichnis

min.	minimal
MIP	maximum intensity projection
mm	Millimeter
MMEF	mittlerer maximale expiratorische Fluss
MR	Magnetresonanz
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRTS	Tübinger MRT-Score
MRTS gew	Tübinger MRT-Score nach Größe der Lungenlappen gewichtet
ms	Millisekunde
mSv	Millisievert
mT	Millitesla
MTRA	Medizinisch technische/r radiologische/r Assistent/in
NPW	negativ prädiktiver Wert
P.	Punkte
PAP	pankreasassoziiertes Protein
Pat.	Patient
PD	Protonendichte
PDw	Protonendichte-gewichtet (proton-density-weighted)
PEF	Peak Expiratory Flow (Spitzenfluss)
PET	Positronenemissionstomographie
Pixel	zweidimensionales farbiges Bildelement
P_K	Kammerdruck [hPa]
P_M	Munddruck [hPa]
PPW	positiv prädiktiver Wert
r	Pearsonscher Korrelationskoeffizient
R_{aw}	Atemwegswiderstand
RD	relative Dispersion
RML	Rechter Mittellappen
ROC	Receiver-Operator-Characteristic
ROL	Rechter Oberlappen

Abkürzungsverzeichnis

RUL	Rechter Unterlappen
RV	Residualvolumen
s	Sekunde
s.	siehe
SAR	spezifische Absorptionsrate
SD	standard deviation (= Standardabweichung)
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise-ratio)
SPGR	Spoiled Gradienten Echo (entspricht FLASH)
STIR	Short TI Inversion Recovery Sequenz
T	Tesla, $1\text{T} = \text{Vs}/\text{m}^2$ (= Feldstärke/magnetische Flussdichte)
T1	Relaxationszeit der Längsmagnetisierung (= Spin-Gitter oder longitudinale Relaxationszeit)
T1w	T1-gewichtet (T1-weighted)
T2	Relaxationszeit der Quermagnetisierung (= Spin-Spin oder transversale Relaxationszeit)
T2*	("T2 Stern") transversale Relaxationszeit bei Magnetfeldinhomogenitäten
T2w	T2-gewichtet (T2-weighted)
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit (time of echo)
TI	Inversionszeit (time of inversion)
TLC	totale Lungenskapazität (=RV+VC)
TR	Repetitionszeit (time of repetition)
TSE	turbo-spin-echo
U	Untersucher
USA	United States of America
VC	Vitalkapazität
VC in	inspiratorische Vitalkapazität
VC max	maximale Vitalkapazität
Vgl.	Vergleich bzw. Vergleiche
VI	Ventilationsinhomogenität

Abkürzungsverzeichnis

VIBE	volume-interpolated breath-hold examination Sequenz
Voxel	Volumenelement = dreidimensionales Pixel
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Δ F508	Deletion des Phenylalanins an Position 508
ρ	Spearman Korrelationskoeffizient

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der zystischen Fibrose

Zystische Fibrose (Synonym: Mukoviszidose) ist eine autosomal rezessiv vererbare Stoffwechselerkrankung. Sie tritt in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1:2000 auf. Menschen afrikanischer oder asiatischer Abstammung erkranken deutlich seltener. Dies bedeutet, dass eines von 2000 kaukasischen Neugeborenen mit zystischer Fibrose (CF) zur Welt kommt. Die Heterozygotenfrequenz, also die Häufigkeit der gesunden Merkmalsträger beträgt demnach 1:30 bis 1:20. Die Ursachen dieser Erkrankung sind verschiedene Mutationen eines Gens auf dem langen Arm von Chromosom 7 (Locus 7q31.2) [1]. Das Gen kodiert für den cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Das Genprodukt, ein 1480 Aminosäuren langes Membranprotein, reguliert ATP-abhängig den transmembranösen Transport von Chlorid. Dieser Chloridionenkanal befindet sich in der apikalen Zellmembran von sekretorischen Epithelzellen. Bisher sind mehr als 1500 verschiedene Mutationen des CFTR-Gens bekannt, die in Klasse I bis V eingeteilt werden. Die häufigste Mutation mit ca. 70% ist die Deletion des Phenylalanins an Position 508 ($\Delta F508$) [2]. Durch diese Deletion kommt es zu Reifungs- und Faltungsstörungen des Genprodukts, bzw. des Proteins. Das Resultat ist ein gestörter Transport von Chloridionen in das Lumen von exokrinen Drüsen. Da die Genmutation in allen Zellen gleichermaßen vorkommt, hat die Erkrankung Einfluss auf den gesamten Organismus. Betroffene Organsysteme sind Speichel- und Schweißdrüsen (Salzverlust), die Gallenwege (Cholestase), das Pankreas (Pankreasinsuffizienz), der Dünndarm (Mekoniumileus) und die submukösen Drüsen der Atemwege (pulmonale Insuffizienz). Ebenso ist die Fähigkeit zur Reproduktion durch Sekretionsstörungen bei betroffenen Patienten meist verringert. So liegt bei Männern in 9% der Fälle eine Azoospermie vor, welche eine Sterilität bedingt. Bei Frauen ist durch die erhöhte Viskosität des Zervixschleims die Konzeptionsfähigkeit deutlich

vermindert [1]. Auf Grund der großen Variabilität der molekularen Veränderungen ist die phänotypische Ausprägung der Erkrankung individuell sehr verschieden. Die klinische Symptomatik wird jedoch nicht allein durch die krankheitsauslösende Mutation bestimmt, sondern auch durch andere Faktoren wie beispielsweise dem Therapiebeginn, Alter, Lebensstil und den Umgebungseinflüssen [2, 3].

Der Verlauf und die Prognose der Erkrankung wird jedoch im Wesentlichen durch die Ausprägung der pulmonalen Manifestation bestimmt [2, 4].

Die Lebenserwartung der CF-Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich erhöht. So betrug der Anteil der Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland im Jahr 2012 bereits 52,0%, 1999 waren es nur 35,1%. Die mittlere Lebenserwartung lag 2012 bei 40,0 Jahren. Die Lebenserwartung ist nicht nur durch die genetische Mutation sondern ebenso durch eine frühe Diagnosestellung und möglichst frühe adäquate Therapieeinleitung und ein entsprechendes Monitoring bestimmt. Im Jahr 2010 konnten in den USA fast 60% der neuen Diagnosen durch das Neugeborenen-Screening gestellt werden. Seit Mitte 2016 wird nun auch in Deutschland ein Neugeborenen-Screening auf CF durchgeführt [3, 5, 95].

Die deutliche Erhöhung der Lebenserwartung und Lebensqualität wird als Folge der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten gesehen. Dies ist zum einen auf die Betreuung der Patienten in spezialisierten CF-Ambulanzen und zum anderen auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen. Darüber hinaus stehen gezielte Therapiemöglichkeiten, wie die frühe konsequente antibiotische Behandlung von Problemkeimen wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia*, die hochkalorische Ernährung durch den Einsatz mikroverkapselter, säurestabiler Pankreasenzyme, sowie letztendlich die Lungentransplantation zur Verfügung [1].

1.2 Pulmonale Manifestation der zystischen Fibrose

Die pulmonale Manifestation und Symptomatik der Betroffenen ist entscheidend und trägt wesentlich zur Verkürzung der Überlebenszeit bei. So sind 90% der Todesfälle die Folge einer respiratorischen Insuffizienz. Daher steht die

Einleitung

pulmonale Symptomatik und deren Therapie im klinischen Kontext an erster Stelle [2].

Durch die fehlerhafte Funktion des Chloridionenkanals erhöht sich die Viskosität des produzierten Schleims in der Lunge. Diesen zähen Schleim kann das Flimmerepithel, welches im Erkrankungsverlauf degeneriert, nicht effizient aus den Bronchien befördern. Dies führt zu einer chronischen Obstruktion und zu rezidivierenden Atemwegsinfekten. Häufige Erreger einer akuten Exacerbation oder chronischen Besiedlung sind *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* sowie multiresistente Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Burkholderia cepacia*. Die wiederkehrenden Infektionen führen über verschiedene Entzündungsmechanismen zur Destabilisierung und irreversiblen Destruktion der Bronchialmukosa. In der Folge entstehen Bronchialerweiterungen (Bronchiektasen), die wiederum eine Sekretretention und bakterielle Besiedlung begünstigen. Diese Infektion, mit chronischer Entzündung und folgenden Gewebsdestruktionen bilden einen schwer zu durchbrechenden Circulus vitiosus [1].

Relativ früh im Krankheitsverlauf kommt es zum sogenannten Air trapping (AT), der Ausbildung fokaler überblähter Bezirke [1]. Das Air trapping entsteht distal einer Verlegung der Atemwege [6]. Als Reaktion auf die Entzündungen kommt es zu peribronchialen Verdickungen. Im weiteren Krankheitsverlauf folgen die Bildung von mukoid-putriden Pröpfen (mucus plugging), Atelektasen, Bullae und Zysten und letztendlich die Fibrosierung des Lungenparechyms. Dadurch wird der Gasaustausch stetig erschwert. Die zunehmende Überblähung der Lunge bedingt zunächst eine Depression des Zwerchfells. Im weiteren Verlauf zieht sie eine Kyphosierung der Brustwirbelsäule und eine Vorwölbung des Sternums nach sich [1, 7].

Hinzu treten häufig pulmonale Komplikationen wie ausgeprägte Atelektasen, Hämoptysen, Pneumothorax, allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), atypische Mykobakteriosen, pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale und respiratorische Insuffizienz [1, 7].

1.3 Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Zystischer Fibrose

Die frühe Diagnosestellung und die engmaschige Verlaufsbeurteilung vor allem der pulmonalen Veränderungen sind essentiell für die Behandlung der Patienten.

Die Diagnose der zystischen Fibrose wird neben der klinischen Symptomatik durch erhöhte Chloridwerte im Schweiß und/oder durch den direkten molekulargenetischen Nachweis einer Mutation des CFTR-Gens gestellt. Weitere Hinweise auf eine vorliegende Erkrankung können sein: Geschwister mit CF in der Familie, pathologische Nasenpotenzialmessung oder ein positives Neugeborenen-Screening. Beim Neugeborenen Screening können verschiedene Marker bestimmt werden. Das immunreaktive Trypsin (IRT), das pankreasassoziierte Protein (PAP) oder der direkte Nachweis von Mutationen im CFTR-Gen [1, 4].

Im Krankheitsverlauf sind folgende regelmäßige Untersuchungen wichtig:

- mikrobiologische Sputumanalysen
- Monitoring der Lungenfunktion
- Blutgasanalysen
- radiologische Darstellung der Lunge

Mikrobiologische Untersuchungen des Sputums auf pathogene Keime werden in regelmäßigen Abständen oder bei akuter Verschlechterung des Krankheitszustandes durchgeführt. Das Sputum wird dabei durch aktive Induktion, tiefe Rachenabstriche oder mittels einer bronchoalveolären Lavage (BAL) gewonnen.

Die Darstellung der Lungenfunktion ist mit verschiedenen Verfahren möglich. Zum einen trifft die Blutgasanalyse eine Aussage über die Fähigkeit des Gasaustauschs der Lunge. In späteren CF-Stadien oder bei der akuten Exazerbation kommt es häufig zu einer respiratorischen Insuffizienz, welche sich durch eine Hypoxie und Hyperkapnie auszeichnet.

Die weitaus aussagekräftigere Überwachung der Lungenfunktion stellt jedoch die Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie oder Bodyplethysmographie

dar. Dadurch gelingt eine objektive Darstellung von obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen.

Die Spirometrie ist mit geringem apparativem Aufwand durchführbar, aber durch unphysiologische Atemmanöver sehr stark von der Kooperationsfähigkeit des Patienten abhängig. Daher kann sie erst ab einem Alter von ca. 5 Jahren routinemäßig eingesetzt und entsprechende Ergebnisse valide beurteilt werden. Bei korrekter Durchführung zeigen sich bedingt durch anatomische Verhältnisse, konstante bzw. reproduzierbare Ergebnisse. Mit der Spirometrie können nur Lungenvolumina bestimmt werden, die sich in Inspiration und Expiration abbilden [4].

Alternativ kann die Bodyplethysmographie eingesetzt werden. Sie ist ebenso wie die Spirometrie von der Compliance der Patienten abhängig, jedoch kann hier auch bei eingeschränkter Mitarbeit der Grad der Obstruktion bestimmt werden. Mit dieser Methode können zusätzlich zu den dynamischen, aktiven spirometrisch messbaren auch alle statischen Lungenvolumina bestimmt werden. Sie gilt als Goldstandard bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs von CF-Patienten. Die Bodyplethysmographie kann die Obstruktion näher beurteilen. Erfasst werden die Weite der zentralen Anteile der Atemwege. So kann die Obstruktion von der Trachea bis in die 8.-10. Bronchialgeneration dargestellt werden. Man kann somit beurteilen ob die Obstruktion extrathorakal, zentral oder peripher liegt [4].

Der am häufigsten genutzte Wert zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs oder des Therapieeffektes ist der FEV₁-Wert (forciertes expiratorisches Volumen in 1s). Dieser Wert verringert sich auch bei optimaler Therapie im Krankheitsverlauf jährlich um ca. 1-3% [7-9]. Der Nachteil ist, dass der FEV₁-Wert nur Veränderungen bis ca. zur 8. Bronchialgeneration darstellt [10]. Da bei CF die Veränderungen aber peripher beginnen, ist in den Messungen der FEV₁-Wert lange im Normbereich. Frühzeichen einer obstruktiven Veränderung stellen eine Erhöhung des Residualvolumens (RV) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) dar [1, 11, 12]. Das ITGV beschreibt die funktionelle Residualkapazität (FRC) und wird im Bodyplethysmographen bestimmt. Die funktionelle Residualkapazität (FRC) setzt sich aus dem Residualvolumen (RV)

Einleitung

und dem expiratorischen Reservevolumen (ERV) zusammen (FRC= RV+ERV). Die FRC und das ITGV unterscheiden sich lediglich durch die Bestimmungsmethode und sind bei Gesunden identisch. Sie stellen das Volumen dar, das die Lunge am Ende einer normalen Ausatmung noch einnimmt. Die Bestimmung der FRC erfolgt mittels der Fremdgasverdünnungsmethode. Dabei wird ein Fremdgas, zum Beispiel Helium, in die Lunge eingewaschen. Das ITGV hingegen wird bei der Bodyplethysmographie berechnet. Dabei wird die Druck-Volumen-Änderung am Mundstück und in der Kammer gemessen. Die gemessene Munddruckänderung spiegelt die Druckänderung in den Alveolen wieder. Die Änderung des Kammervolumens zeigt die intrathorakale Volumenänderung. Daraus lässt sich das ITGV wie folgt berechnen:

$$ITGV = k_{\alpha} * \frac{P_K}{P_M} [l]$$

Gleichung 1.1 Berechnung des ITGV

Dabei ist k_{α} die Eichkonstante ($k_{\alpha} = \text{const}$), P_K der Kammerdruck [hPa] und P_M der Munddruck [hPa] [13].

Bei obstruktiven Erkrankungen entspricht der gemessene Munddruck nicht dem Alveolardruck. Durch den erhöhten alveolären Druck wird das ITGV oft überschätzt. Bei erhöhtem Atemwegswiderstand und damit steigendem ITGV steigt auch der Anteil an "eingeschlossener Luft" auf bis zu 30% des ITGV an [14].

Bei der Messung des ITGV atmet der Patient gegen ein verschlossenes Mundstück. Die Ermittlung des ITGV erfolgt dann indem die Munddruckänderung in Relation zur Kammerdruckänderung gesetzt wird (Vgl. Kap. 2.2.2). Primär werden in der Bodyplethysmographie der Atemwegswiderstand (R_{aw}) und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) ermittelt (siehe Abb. 2.1). Für die Auswertung ist es wichtig die Atemruhelage (Erfassung als ITGV) zu ermitteln, da sie bei obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankungen deutlich von der Norm abweicht.

Einleitung

Üblicherweise wird der FEV₁-Wert als prozentualer Anteil des Sollwertes (FEV₁) [%] zur Bewertung verwendet. Der Grund dafür liegt in der Pathophysiologie der Erkrankung. Die zystische Fibrose ist eine obstruktive Lungenerkrankung, welche im späteren Krankheitsverlauf durch die Fibrosierung auch restriktive Anteile aufweist. Zur Überwachung der Erkrankung ist daher der FEV₁-Wert als Indikator für eine obstruktive Veränderung der Lunge von großer Bedeutung. Das FEV₁ wird jedoch häufig auch als Anteil der Vitalkapazität (VC) angegeben. Da wie bereits erwähnt bei CF auch eine restriktive Komponente, welche sich in einer Verringerung der VC widerspiegelt, zu den obstruktiven Lungenveränderungen hinzukommt, würde dies zu scheinbar besseren FEV₁-Werten [%VC] führen. Aus diesem Grund wird der FEV₁-Wert [%] verwendet [1, 4, 11].

Eine Alternative, die pulmonale Veränderungen sensitiver und früher detektiert ist die Multiple-Breath-Washout-Technik (MBW) [11, 15, 16]. Damit können die funktionelle Residualkapazität (FRC) und die Ventilationsinhomogenität (VI) bestimmt werden. Die VI stellt die Effektivität des pulmonalen Gasaustauschs dar und kann mittels des Lung Clearance Index (LCI) näher beschrieben werden. Er gibt an wie oft das gesamte Lungenvolumen umgesetzt werden muss, bis ein kompletter Gasaustausch stattgefunden hat. Definiert ist der LCI mit dem Quotienten aus kumuliertem expiratorischem Volumen (CEV) und der funktionellen Residualkapazität (LCI= CEV/FRC). Der LCI gilt als sensitiver Marker der peripheren Atemwege, welche durch die Spirometrie oder Bodyplethysmographie nicht erfasst werden [4, 17]. Dabei wird ein inertes Markergas (4%-iges Schwefelhexafluorid mit 21% Sauerstoff und 75% Stickstoff) in die Lunge ein- und ausgewaschen. Liegen Veränderungen in den peripheren Atemwegen vor ist der Prozess des Auswaschens verlängert, das heißt der LCI steigt an. Durch die hohe Sensitivität und Erfassung frühester peripherer Veränderungen könnte der LCI bei der Verlaufskontrolle der zystischen Fibrose in Zukunft dem FEV₁ vorgezogen werden [11, 15-20].

Einleitung



Abbildung 1.1 Molmassen-Signal im Sidestream eines MBW [4]

Der Bildschirmausdruck zeigt die Einwaschkurve und dann, nach Erreichen eines Gleichgewichtszustands, die Auswaschkurve zur Bestimmung des Lung Clearance Index (LCI) bei einem Schulkind. Messung mit Schwefelhexafluorid 4%.

Gemein ist allen bisher genannten Methoden der Lungenfunktionsmessungen, dass immer nur die Lunge als Ganzes abgebildet werden kann. Es kann keine Aussage über die Lokalisation und die Art der Veränderungen gestellt werden [12].

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung pulmonaler Veränderungen ist die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie. Sie deckt regionale Belüftungs- und Durchblutungsstörungen auf. Allerdings ist dabei der Einsatz von radioaktiven Nukliden mit entsprechender Strahlenexposition unumgänglich.

Einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Patienten mit zystischer Fibrose hat die Bildgebung. Die Gründe dafür sind vielfältig.

Die Bildgebung

- ist unabhängig von der Patienten-Compliance
- stellt ein kontinuierliches Monitoring in allen Altersklassen
- ist beliebig oft reproduzierbar, ohne Schwankungen
- bietet eine frühere Erfassung von pulmonalen Veränderungen und Komplikationen als Lungenfunktionstests, die dann das Therapieregime beeinflussen [21]
- kann zwischen reversiblen und irreversiblen Veränderungen differenzieren
- bietet eine zuverlässige Beurteilung des Krankheitsprogresses, der Therapie und der Prognose

Es wird empfohlen eine Bildgebung bereits bei Diagnosestellung, bei der jährlichen Kontrolluntersuchung und bei klinischer Verschlechterung

durchzuführen [22, 23].

Die bildgebende Kontrolle der strukturell-pulmonalen Veränderungen bei CF-Patienten erfolgt derzeit oft mittels Röntgenthoraxaufnahmen in 2 Ebenen. Sie ist schnell und einfach zu erheben, mit einer vergleichsweise geringen Strahlenbelastung (ca. 0,08 mSv pro Thoraxaufnahme) [24]. Um die Auswertung der Aufnahmen und damit die Verlaufskontrolle individuell und unabhängig durchzuführen, werden der 1974 von Chrispin und Norman veröffentlichte radiologische Score und der klinisch-radiologische Score von Shwachman-Kulcycki herangezogen (Vgl. Kap. 1.7).

Durch Scores können die Krankheitszeichen schematisch befundet und erfasst werden. Allerdings spiegelt die Röntgenthoraxaufnahme die Veränderungen nur zweidimensional wieder und kann daher nicht die akute Krankheitsverschlechterung sondern nur schwerwiegende Komplikationen bzw. Folgen dieser zur Darstellung bringen. Daher gewann die hochauflösende Computertomographie (high resolution computed tomography, HRCT) immer mehr an Bedeutung. Bald wurde festgestellt, dass die in der Computertomographie morphologisch erkennbaren Veränderungen weitaus früher auftreten, als sie in der Lungenfunktionsprüfung zum Ausdruck kommen [25]. Um die Vorteile der HRCT bei der Erkennung pulmonaler Veränderung zu nutzen und eine standardisierte Bewertung zu ermöglichen wurden 1991 von Bhalla et al. [26], sowie 1999 von Helbich et al. [27] Scores entwickelt (Vgl. Kap. 1.7). Die Überlegenheit der HRCT gegenüber dem konventionellen Röntgen wurde im Verlauf durch mehrere Studien belegt [27-30]. Weitere Studien belegten die Zuverlässigkeit der CT bei der Kontrolle des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs [31-34]. Die HRCT gilt heute als Goldstandard für die Beurteilung der Lungen- und Atemwegsveränderungen [35, 36]. Allerdings eignet sich die HRCT auf Grund der hohen Strahlenbelastung nicht zur regelmäßigen Verlaufskontrolle. Laut Mettler et al. beträgt die Strahlendosis der Thorax-CT fast das 68-fache (ca. 5,40 mSv) der Dosis einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax [24]. Die Dosis variiert jedoch abhängig von Alter und körperlicher Konstitution stark. Diese Strahlenexposition kann durch dosissparende CT-Protokolle etwa halbiert werden. Mit Hilfe von neuesten

Geräten und Bildberechnungsalgorithmen beträgt sie ungefähr 1/12 der Dosis einer konventionellen Thorax-CT-Aufnahme [37]. Vor allem kindliche Organe zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Strahlung. Durch die steigende Lebenserwartung von an CF erkrankten Patienten steigt auch die Wahrscheinlichkeit der kumulativen strahleninduzierten Spätmanifestationen [38, 39]. Spätmanifestationen sind beispielsweise Leukämie oder solide Tumoren. Dabei erkranken Frauen und Mädchen häufiger als das männliche Geschlecht. Das Risiko einen strahleninduzierten soliden Tumor zu entwickeln beträgt für Mädchen 1:330 bis 1:480 abhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Strahlenexposition [40].

1.4 Einsatz der MRT bei zystischer Fibrose

Die MRT gewinnt in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der CF eine stetig größer werdende Bedeutung. Noch ist sie in der Routinediagnostik nicht etabliert, jedoch in der Verlaufskontrolle und der Kontrolle des Therapieerfolgs von akuten Exazerbationen, welche eine häufige Reevaluation erfordern wird sie als strahlungsfreie bildgebende Untersuchungsmethode vor allem an Zentren immer häufiger eingesetzt [12]. Durch die MRT können zum CT vergleichbare Aussagen zu morphologischen Veränderungen getroffen werden [12, 41, 42]. Im Hinblick auf funktionelle Veränderungen der Lunge stellte sich die MRT sogar als überlegen dar [42, 43].

Zahlreiche Publikationen belegen die wachsende Bedeutung der MRT bei zystischer Fibrose [12, 42-45]. Nicht zuletzt durch den MRT-Beurteilungsscore von Eichinger et al. [46] könnte die MRT immer mehr ein Routine-Instrument zur Überwachung des Krankheitsverlaufs bei zystischer Fibrose werden.

1.5 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Grundlagen der MRT und der aufgeführten Sequenzen wurden im Wesentlichen folgenden Quellen entnommen [47-49].

Die MRT wird seit Anfang der 80er Jahre in der diagnostischen Radiologie

eingesetzt. Erst lange nach der Entdeckung der Magnetresonanzspektroskopie (MRS), 1946 durch Bloch und Purcell, wurde 1973 ihre Einsatzmöglichkeit in der Medizin durch Lauterbur und Mansfield erkannt und umgesetzt. Heute kann die MRT durch Techniken wie die Gradienten-Echo-Technik oder die Single-Shot-Techniken auf vielen Gebieten gleichwertige Ergebnisse wie die CT liefern.

Die MRT beruht auf der Tatsache, dass Atome einer ungeraden Nukleonenzahl ein magnetisches Dipolmoment besitzen. Dabei eignen sich für die Bildgebung vor allen Dingen Atome, die zum einen sehr häufig im menschlichen Körper vorkommen und zum anderen eine hohe Sensitivität in der MRT besitzen. Diese Eigenschaften vereinigt das Wasserstoffproton (H^+).

Die Darstellung der MRT-Bilder geschieht durch die Berechnung mittels komplexer computerbasierter Algorithmen. Sie ist abhängig von der Protonendichte der Gewebe und ihrem unterschiedlichen Relaxationsverhalten, sowie dem gewählten Sequenztyp und der entsprechenden Parameter (TR, TE, Flip-Winkel etc.).

1.5.1 Spinecho-Sequenzen

Die Spin-Echo-Sequenzen (SE) regen mit einem schichtselektiven Winkel von 90° durch einen Hochfrequenzimpuls an. Danach wird ein Rephasierungspuls von 180° gesendet. Durch Rephasierungspulse werden Magnetfeldinhomogenitäten korrigiert und es können somit mehr Signale empfangen werden. Es resultiert eine gute, kontrastreiche Bildqualität. Die Nachteile der SE-Sequenzen sind die lange Messzeit und die ausgeprägte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte. SE-Sequenzen gehören zu den Standardsequenzen für T1-gewichtete oder Protonendichte-gewichtete Bilder. Diese werden jedoch immer häufiger auch als fast-SE-Sequenzen (FSE) akquiriert. Dabei werden mehrere Impulse pro Repetitionszeit (TR) appliziert. So erhält man mehrere Messungen pro Anregung.

1.5.1.1 T1-gewichtete Sequenzen

Die Gewichtung der T1-Sequenzen hängt von der Repetitionszeit TR ab. Die TR ist die Zeit zwischen zwei Anregungen der gleichen Schicht. Wird die TR kurz gewählt (<600 ms), ergibt sich ein Bild mit einer starken T1-Gewichtung. Bei einer langen TR (>1500 ms), zeigt sich eine geringe T1-Gewichtung. Demzufolge kennzeichnet sich eine typische T1-gewichtete (T1w) Sequenz durch eine $TR \ll T1$ ($TR < 600$ ms) und eine $TE \ll T2$ ($TE < 30$ ms). Dabei unterdrückt die kurze TE den T2-Einfluss und die Signalintensität. Hell erscheinen in der T1-Gewichtung Fett, weiße Hirnsubstanz und Knorpel.

1.5.1.2 T2-gewichtete Sequenzen

Die T2 ist viel kürzer als T1. Bei den T2-Sequenzen ist die Gewichtung von der Echozeit TE abhängig. Die Echozeit ist die Zeit zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. Eine kurze TE (<30 ms) zeigt eine geringe T2-Gewichtung, eine lange TE (>60 ms) eine starke T2-Gewichtung. Man wählt bei T2-gewichteten (T2w) Aufnahmen in der Regel eine lange Echozeit ($TE \gg T1$, > 60 ms) und eine lange Repetitionszeit ($TR \gg T2$, > 2000 ms). Der Einfluss der T1 wird durch die lange TR gehemmt. So sind alle wasserhaltigen Strukturen mit einer langen T2-Zeit, wie Liquor, Ödem, Zysten sowie entzündliche und tumoröse Prozesse in T2-Bildern hell.

1.5.1.3 Protonendichte-gewichtete Sequenzen

Bei der Protonendichte-gewichteten (PDw), auch mild T2-gewichteten oder gemischt-gewichtete Sequenz genannt, wählt man eine lange TR und eine kurze TE. Sie haben ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) als T1- und T2-gewichtete Bilder. Dadurch werden sowohl die Einflüsse von T1 als auch die der unterschiedlichen T2 zurückgedrängt. Man erhält ein Bild das von den freien Protonen dominiert ist. Dies ist bei der Darstellung von Strukturen mit geringer Signalintensität, wie Knochen, Ligamenten und Sehnen von Nutzen.

1.5.1.4 Inversion-Recovery-Sequenzen

Die Inversion-Recovery (IR)-Sequenzen sind SE-Sequenzen bei denen zu Beginn zusätzlich ein 180° -Impuls gegeben wird. Dadurch kann selektiv das Signal einer bestimmten Substanz (z.B. Fett oder Wasser) ausgeschaltet werden. Der Bildkontrast kann durch die Veränderung der Inversionszeit (TI) variiert werden. In der Klinik werden hauptsächlich die "Short TI Inversion Recovery" (STIR) und die "Fluid Attenuated Inversion Recovery" (FLAIR)-Sequenzen angewandt. Mittels dieser Technik können zum Beispiel gut Ödeme bei tumorösen Veränderungen dargestellt werden.

1.5.2 Gradientenecho-Sequenzen

Die Gradienten-Echo (GE)-Sequenzen verwenden einen Anregungsimpuls $<90^\circ$ und haben keinen Rephasierungsimpuls. Das Echo wird bei den GE-Sequenzen ausschließlich durch Gradientenumkehr generiert. Der Anregungswinkel von $<90^\circ$ bewirkt eine deutliche Zeiteinsparung. Die Repetitionszeiten (TR) können sehr kurz gehalten werden (<100 ms). Durch die viel schnelleren Bildaufnahmen sind die GE-Sequenzen weniger anfällig für Bewegungsartefakte. Damit können Untersuchungen des Abdomens oder des Thorax in Atemanhaltetechnik durchgeführt werden. Weitere Vorteile der GE-Sequenzen sind das bessere Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR= signal-to-noise-ratio), kleine SAR-Werte (spezifische Absorptionsrate) und ein T1- und/oder T2*-gewichteter Kontrast. Der Nachteil von GE-Sequenzen ist die ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber magnetischen Suszeptibilitätsartefakten und Feldinhomogenitäten.

Eine Besonderheit der GE-Sequenzen sind die gespoilten Sequenzen wie SPGR (Spoiled Gradient Echo) oder FLASH (Fast Low Angle Shot). Durch die schnell aufeinander folgenden TR kann von der vorigen Anregung noch Impuls "übrig" bleiben. Um aber einen T1-gewichteten Kontrast zu erhalten muss er zerstört werden. Dies geschieht durch den sogenannten "Gradientenspoiler", der diese Quermagnetisierung aufhebt. Das Kontrastverhalten von gespoilten GE-Sequenzen hat folgende Grundsätze:

- Die T1-Wichtung nimmt mit abnehmender TR zu
- Die T1-Wichtung nimmt mit zunehmendem Puls-Winkel zu
- Die T2*-Wichtung nimmt mit zunehmendem TE zu

Bei gespoilten Sequenzen kann man des Weiteren zwischen 2D- und 3D-Sequenzen unterscheiden. 3D-Sequenzen ermöglichen die Aufnahme eines Dünnschicht-Datensatzes ohne Zwischenabstand. Somit kann der Datensatz in jeder beliebigen Richtung reformiert werden.

1.6 Bildgebung der Lunge

Im Kapitel 1.3 wurden bereits die bildgebenden Verfahren zur Darstellung der pulmonalen Manifestation der zystischen Fibrose erwähnt. Im folgenden Abschnitt soll nun nochmals näher darauf eingegangen werden um die Vorteile und Nachteile der einzelnen Methoden strukturiert darzustellen.

1.6.1 Konventionelles Röntgen

Die Röntgenthoraxaufnahme ist die schnellste und am weitesten verbreitete Technik zur Darstellung der Lunge. Zudem kommt sie mit einer vergleichsweise geringen Strahlenbelastung aus (ca. 0,08 mSv pro Aufnahme) [24]. Ein Nachteil ist, dass das Röntgen ein Projektionsverfahren ist und daher Veränderungen nicht dreidimensional widerspiegeln kann. Weiter ist das Röntgen für akute Veränderungen welche bei CF meist in der Peripherie der Atemwege beginnen, wenig sensitiv und kann meist nur schwerwiegende Komplikationen wie Emphyseme und ausgeprägte Atelektasen zur Darstellung bringen [28].

1.6.2 Computertomographie

Durch die Anfang der 1970er Jahre in die medizinische Praxis eingeführte Computertomographie (CT), gelang es erstmals durch viele axiale Schnittbilder ein dreidimensionales Bild rekonstruieren zu können. Eine Röntgenröhre und ein gegenüberliegender Strahlendetektor messen die spezifischen Absorptionswerte. Daraus werden kleine Volumenelemente (Voxel =

dreidimensionales Pixel) errechnet und zu einem Schnittbild zusammengeführt [47].

Immer noch ist die Computertomographie das sensitivste Verfahren zur morphologischen Erfassung des Lungenparenchyms und des Mediastinums. Durch die Einführung der Mehrzeilen-CT (Multislice- oder Multidetektor-CT) und der Spiral-CT können heute aussagekräftige 3D-Bilder rekonstruiert werden. Die hochauflösende CT (HRCT) ist durch sehr dünne Schichtdicken von 0,5-2 mm besonders zur Beurteilung von Feinstrukturen, wie der Lunge, geeignet. Damit ist die Darstellung des sekundären pulmonalen Lobulus, der kleinsten Baueinheit des Lungenparenchyms einschließlich seiner Bindegewebsumhüllung möglich. Veränderungen der Lungenstruktur können wegen der hohen Auflösung und der überlagerungsfreien Darstellung bereits nachgewiesen werden, wenn die Röntgenthoraxaufnahme diese noch nicht nachzuweisen vermag [50].

In der Routine erfolgt die CT des Thorax bei Atemstopp im Endinspiration. Bei der CF ist jedoch auch eine Aufnahme im Endexpiration sinnvoll, da dabei Air trapping sehr gut dargestellt werden kann.

1.6.3 Magnetresonanztomographie

In der Bildgebung der Lunge spielte die MRT in den zurückliegenden Jahren eine eher untergeordnete Rolle. Dies ist bedingt durch die Spiral-CT, welche aussagekräftige Schnittbilder des Thorax liefert und durch etwaige technische und physikalische Einschränkungen, welche die MRT birgt. Hochwertige Aufnahmen konnten mit der Erfindung und Einführung von Fast-Spin-Echo-Sequenzen und Gradientenecho-Sequenzen (Vgl. Kap. 1.5.1 und 1.5.2) gewonnen werden. Auch der Einsatz von Kontrastmedien (Sauerstoff, polarisierte Gase) hat zu einem deutlichen Zuwachs des Anwendungsspektrums der MRT geführt [51, 52].

Zu Einschränkungen der Aufnahmequalität der Lunge führen im Wesentlichen folgende Faktoren [53-56]:

Einleitung

- geringe Protonendichte: Die geringe Protonendichte ist durch den hohen Luftgehalt bedingt. Sie führt zu einem geringen Messsignal.
- ausgeprägte Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten: Die Atmung und die Schlagpulsationen des Herzens und der großen Gefäße verursachen wiederkehrende Bewegungsartefakte.
- Suszeptibilitätsartefakte: Sie sind durch die vielen Luft-Gewebe-Grenzflächen im Lungengewebe bedingt. So ist bereits nach wenigen Millisekunden kein messbares T2*-Signal mehr vorhanden.

Diese Effekte müssen für eine gute Bildqualität soweit wie möglich unterdrückt werden.

Um Bewegungsartefakte zu reduzieren, stehen EKG-getriggerte Verfahren (Cardiac Gating) zur Verfügung. Dabei wird die TR gleich der Zeit eines RR-Intervalls oder eines Vielfachen dessen gewählt. Die Atemartefakte können beispielsweise durch schnelle GE-Sequenzen, welche weniger als 30s lang dauern, in Atemstopp verringert werden. Ist ein Atemstillstand nicht möglich, sei es durch länger dauernde Sequenzen oder physiologische Voraussetzungen des Patienten gibt es die Möglichkeit der Atemtriggerung durch einen Atemgurt (Respiratory Gating) oder Darstellung der Zwerchfellmotilität mittels Navigatorotechniken [57, 58].

Finden in der Lunge pathologische Veränderungen wie beispielsweise die bei CF typische Peribronchitis statt, ändert sich lokal die Protonendichte, Luft-Gewebe-Grenzflächen reduzieren sich. Daher kommt es zu einer besseren Darstellung pathologischer Prozesse [59, 60].

1.6.4 Funktionelle Bildgebung der Lunge

Um die Funktion der Lunge zu erfassen, werden verschiedene Lungenfunktionstests eingesetzt (Vgl. Kap. 1.3, 2.2.2). Wie bereits beschrieben sind diese jedoch von der Kooperation des Patienten abhängig und können weder die genaue Lokalisation der Veränderung noch die Art dieser widerspiegeln. Oft erfassen die Lungenfunktionstestungen etwaige Veränderungen erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien [21]. Daher ist die

Einleitung

Möglichkeit mittels bildgebenden Verfahren Informationen über die Lungenfunktion, global als auch regional, zu gewinnen von großer Bedeutung. Die funktionelle Bildgebung befasst sich mit der Darstellung und Beurteilung der kleinen Atemwege [12].

Bei der zystischen Fibrose kommt es im Krankheitsverlauf durch zunehmende Überblähung zur Zwerchfelldpression und daraus resultierender eingeschränkter Zwerchfellmobilität. Es konnte gezeigt werden, dass die MRT die Bewegungen des Zwerchfells während des Atemzyklus darstellen kann und Unregelmäßigkeiten der Mobilität so erkannt werden können [61-64].

Ein weiteres Krankheitszeichen, welches bereits früh auftritt, ist das Air trapping (AT). Im Röntgenbild ist es kaum sichtbar. Durch die HRCT kann es auch nur in Expiration durch unregelmäßige Dichtezunahme erahnt werden, während die inspiratorischen Standardaufnahmen einen Normalbefund diesbezüglich zeigen. Die MRT kann durch Sequenzen mit sehr kurzer Echozeit die Protonendichte der Lunge messen. Durch die Änderung der Signalintensität während des Atemzyklus können anhand des Vergleichs von Bildern in Inspiration und Expiration Rückschlüsse auf fokales Air trapping gezogen werden [65].

Durch die genannten Krankheitsveränderungen werden die Lungenvolumina beeinflusst. In verschiedenen Studien stellte sich heraus, dass für die Berechnung der Lungenvolumina mittels MRT vor allem hochauflösende 3D-Bilder schneller GE-Sequenzen geeignet sind. Dabei zeigte sich eine gute Korrelation der spirometrisch gemessenen und der in der MRT berechneten Lungenvolumina, die aber nicht identisch sind. Tendenziell wurde in der MRT das Residualvolumen (RV) zu hoch und die Vitalkapazität zu niedrig angegeben. Dabei müssen bei der Interpretation jedoch die komplett verschiedenen Messmethoden mit betrachtet werden: die Spirometrie wird in aufrecht sitzender Position bei aktiver, maximaler Ausatmung gemessen, während die MRT in Rückenlage in Atemstopp erfasst wird [63, 66-69].

Die Lungenperfusion hängt unmittelbar mit der Lungenventilation zusammen. So führen Ventilationsdefekte mit einer Hypoxie zur Vasokonstriktion (Euler-

Liljestrand-Mechanismus) [70].

Die Darstellung der Lungenperfusion wird standardmäßig mit der Ventilation-Perfusions-Szintigraphie durch den Einsatz radioaktiv markierter Partikel gemessen. Sie zeigt eine gute örtliche und funktionelle Auflösung. Alternativ ist eine Positronenemissionstomographie (PET) möglich, welche jedoch oft nicht verfügbar ist. Die Perfusion kann in der MRT durch die Darstellung von First-pass-Effekten mittels Kontrastverstärkung oder durch Arterial spin labeling erfolgen [43, 44].

Durch den Einsatz von hochpolarisierten Edelgasen (Helium ^3He , Xenon ^{129}Xe) kann die MRT regionale Belüftungsstörungen in einer höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung als nuklearmedizinische Verfahren darstellen [71]. Es können statische und dynamische Messungen durchgeführt werden. Die Gasverteilung wird bildlich dargestellt. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit den spirometrisch gemessenen Werten [71-73]. Allerdings ist diese Methode auf Grund des technischen Aufwands nur in wenigen Zentren verfügbar.

Eine andere Möglichkeit ist die Darstellung der Ventilation mittels molekularem Sauerstoff. Die erforderliche Atem- und Herzaktionstriggerung, sowie die vielen Messungen einer Schicht tragen zu einer erheblich längeren Messzeit bei [51].

Eine Möglichkeit der Ventilationsdarstellung ohne den Einsatz von Gasen ist die MRT mit ultrakurzen Echozeiten. So können die Lungendichte und die Homogenität direkt visualisiert werden. Die Homogenität wird durch die relative Dispersion (RD) beschrieben [74]. Bei Patienten mit CF zeigte sich im Vergleich zu gesunden Probanden eine in Expiration zunehmende RD, während diese bei gesunden Probanden abnahm. Die zunehmende RD zeigt eine erhöhte Inhomogenität in der Ventilation durch Air trapping (AT) [75]. In einer ersten Studie gelang auch die Quantifizierung des AT [75].

1.7 Radiologische Beurteilungsscores

1.7.1 Überblick der radiologischen Beurteilungsscores

Schon früh zeigte sich in der Behandlung und Verlaufsbeurteilung der zystischen Fibrose die Notwendigkeit von standardisierten Beurteilungsleitlinien. Zum einen um eine von der Erfahrung des Auswertenden individuell unabhängige Beurteilung zu erhalten, welche zudem eine geringe Intra- und Interobservervariabilität hat, und zum anderen um eine international sowie interinstitutionell vergleichbare, einheitliche Nomenklatur zur Schwere der CF zu etablieren.

1.7.2 Score zur Beurteilung von Röntgenthoraxaufnahmen

Bereits 1958 veröffentlichten Shwachman und Kulcycki einen Score der neben der radiologischen Beurteilung der Thoraxaufnahmen auch klinische Parameter wie die allgemeine Aktivität, Befunde der klinischen Untersuchung sowie den Ernährungsstatus mit einschließt [76].

Der heute am häufigsten eingesetzte Score zur Beurteilung von Röntgenthoraxaufnahmen bei CF, ist der 1974 veröffentlichte semiquantitative Beurteilungsscore der Röntgenthoraxaufnahme nach Chrispin und Norman [77]. Zur Beurteilung wird die Lunge in 4 Quadranten eingeteilt: Linke obere und untere Zone sowie rechte obere und untere Zone. Für jeden der 4 Quadranten werden folgende radiologische Auffälligkeiten beurteilt:

- streifige Zeichnung oder Linienschatten bedingt durch Bronchialschatten
- Fleckschatten mit einem mittleren Durchmesser von 0,5 cm
- Ringschatten, vor allem peripher in der Nähe der horizontalen Lungenfissur mit einem Durchmesser von 0,5 cm
- große Schatten bedingt durch Kollaps oder Konsolidierung von Lungenteilen

Des Weiteren werden Thoraxdeformitäten wie Vorwölbung des Sternums, Brustkyphose oder Zwerchfelldepression beurteilt. Abhängig von der

Einleitung

Ausprägung der Befunde werden Punkte von 0 (nicht vorhanden), über 1 (vorhanden aber nicht ausgeprägt) bis 2 (ausgeprägt) vergeben. Die Punktzahl ist steigend mit der Schwere der Erkrankung und beträgt zwischen 0 und 38 Punkten (s. Abb. 1.2) [77].

Table 1. Radiographic features evaluated and points awarded according to severity

Feature	Not present	Present but not marked	Marked
Chest configuration:			
Sternal bowing	0	1	2
Diaphragmatic depression	0	1	2
Spinal kyphosis	0	1	2
Bronchial line shadows:			
Right upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Mottled shadows:			
Right upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Ring shadows:			
Right upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Large shadows:			
Right upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2

Abbildung 1.2 Chrispin-Norman-Score (CNS) [77]

Dieser Score wurde von Brasfield et al. weiterentwickelt. Sie integrierten dabei den klinischen Shwachman-Kulczycki-Score in die radiologische Beurteilung und verglichen erstmals einen röntgenologischen Score mit den klinischen Parametern der Lungenfunktionsprüfung [78].

Da jedoch die Röntgenthoraxaufnahmen nur ein zweidimensionales Bild der dreidimensionalen Veränderungen wiedergeben und darüber hinaus nicht die Zeichen der akuten Krankheitsverschlechterung sondern nur schwerwiegende Komplikationen dieser darstellen, wurde die HRCT immer mehr zum Mittel der Wahl zur Beurteilung der Krankheitsschwere und des Verlaufs bei Patienten mit CF [28-33].

1.7.3 Score zur Beurteilung der CT-Thorax

Durch den zunehmenden Stellenwert der CT, insbesondere der HRCT und die Integration dieser Technik in die klinische Verlaufskontrolle bei CF, trat auch hier die Frage nach objektiven, standardisierten Beurteilungsscores zur schematischen Erfassung der Krankheitsschwere auf. Der erste CT-Score wurde 1991 von Bhalla et al. veröffentlicht [26]. Bedingt durch die höhere räumliche Auflösung der HRCT konnten für CF spezifische und klinisch relevante Pathologien in den Score eingehen. Er zeigt eine mit zunehmender Krankheitsschwere steigende Punktzahl mit einem Maximum von 25 Punkten und umfasst folgende morphologischen Krankheitszeichen:

- Schwere der Bronchiektasien
- Peribronchiale Wandverdickungen
- Ausmaß der Bronchiektasien
- Ausmaß des Mucus plugging
- Sakkulationen/Abszesse
- Zahl der von Bronchiektasien und Mucus plugging betroffenen Bronchialgenerationen
- Anzahl der Bullae
- Emphysem
- Kollaps/Konsolidierung

Einleitung

Die Arbeitsgruppe um Helbich modifizierte den Score von Bhalla et al. 1999 in dem sie noch den Punkt der Schwere der "Mosaic perfusion" hinzufügten [27, 32]. So ergibt sich eine maximale Punktzahl von 27 Punkten. Der Helbich-Bhalla-Score (HBS) (siehe Abb. 1.3) hat sich in dieser Form heute etabliert und wird standardmäßig zur Beurteilung von CT-Thoraxaufnahmen bei CF-Patienten eingesetzt.

Category	Score			
	0	1	2	3
Severity of bronchiectasis	Absent	Mild (luminal diameter slightly greater than diameter of adjacent blood vessel)	Moderate (lumen two to three times the diameter of the vessel)	Severe (lumen more than three times the diameter of the vessel)
Severity of peribronchial wall thickening	Absent	Mild (wall thickness equal to diameter of adjacent vessel)	Moderate (wall thickness greater than and up to twice the diameter of adjacent vessel)	Severe (wall thickness more than two times the diameter of adjacent vessel)
Extent of bronchiectasis*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Extent of mucous plugging*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Extent of sacculations or abscesses*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis or plugging)	Absent	Up to the fourth generation	Up to the fifth generation	Up to the sixth generation and distal
Severity of bullae	Absent	Unilateral (not more than 4)	Bilateral (not more than 4)	More than 4
Severity of emphysema*	Absent	1-5	More than 5	NA†
Severity of mosaic perfusion*	Absent	1-5	More than 5	NA†
Severity of collapse or consolidation	Absent	Subsegmental	Segmental or lobar	NA†

* Numbers are the number of bronchopulmonary segments.
† NA = not applicable.

Abbildung 1.3 Helbich-Bhalla-Score (HBS) [27]

Weitere Studien belegten die Zuverlässigkeit der CT bei der Kontrolle des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs [31-34]. Die HRCT gilt heute als Goldstandard für die Beurteilung der Lungen- und Atemwegsveränderungen [35, 36].

Jedoch ist der Einsatz der HRCT bei der Verlaufsbeurteilung der CF durch die hohe kumulative Strahlendosis äußerst umstritten und immer wieder Gegenstand von Diskussionen [38, 39].

1.7.4 Score zur Beurteilung von MRT-Aufnahmen

Mehrere Studien zeigen, dass die MRT mittlerweile die morphologischen Veränderungen der Lunge sehr gut darstellen kann und hinsichtlich der funktionellen Bildgebung sogar im Vorteil gegenüber der CT steht [41-43, 59,

60].

Aus diesem Grund veröffentlichten Eichinger et al. einen semiquantitativen MRT-Score (siehe Abb. 1.4) [46]. Dieser erfasst folgende morphologischen Parameter:

- Bronchiektasien/peribronchiale Wandverdickung
- Mucus plugging
- Abszesse/Sakkulationen
- Konsolidierungen
- besondere Auffälligkeiten wie Veränderungen der Pleura im Sinne von Pleuraerguss, Pleuritis oder Pneumothorax

Als funktionaler Parameter wurde die Durchblutung des Lungenlappens herangezogen. Dabei wurden pro Lungenlappen für jeden Parameter 0 (keine Auffälligkeiten) bis 2 ($\geq 50\%$ des Lappens betroffen) Punkte vergeben. Dies ergibt einen Gesamtsummen-Score von max. 72 Punkten, der sich aus max. 60 Punkten für den morphologischen Score und max. 12 Punkten für den funktionellen Score zusammensetzt.

Einleitung

Scoring sheet for morpho-functional MRI assessment.

Parameter	Right			Left			Maximal parameter / global score
	UL	ML	LL	UL	LG	LL	
1. Bronchiectasis/wall thickening							12
2. Mucus plugging							12
3. Abscesses/sacculations							12
4. Consolidation							12
5. Special findings							12
6. Perfusion size							12
Maximal lobar / global score	12	12	12	12	12	12	72

UL= upper lobe; ML= middle lobe; LL= lower lobe; LG= lingula.

Each finding was scored to be absent (0), within less than 50% of the lobe (1) or throughout more than 50% of the lobe (2).

A global score and the following subscores were defined:

- Global score (GS): sum of all parameters of the whole lung; maximum 72.
- Morphology score (MS): sum of morphological parameter scores (1-5) of the whole lung; maximum 60.
- Function score (FS): perfusion score (6) of the whole lung; maximum 12.
- Lobar scores (LS): lobe based regional scores; sum of all parameter scores for one lobe (vertical column); maximum 12 (gray).
- Parameter scores: sum of each parameter of the whole lung (horizontal column); maximum 12 (yellow). The following parameter scores are defined: bronchial score (bronchiectasis/wall thickening score, BS), mucus plugging score (MPS), abscess/sacculations score (ASS), consolidation score (CS), special finding score (SFS).

Abbildung 1.4 MRT-Score [46]

1.8 Anwendbarkeit des HBS auf MRT-Untersuchungen

Puderbach et al. zeigten bereits 2007, dass der modifizierte HBS gute Korrelationen bei der Beurteilung von CT- und MRT-Aufnahmen zeigt [42]. In einer dieser Arbeit vorangegangenen retrospektiven Studie konnten wir zeigen, dass auch der für die Auswertung von CT-Thoraxaufnahmen von CF-Patienten etablierte nicht-modifizierte Helbich-Bhalla-Score gut auf eine Auswertung der MRT-Bilder übertragen werden kann [41]. Allerdings werden bei der MRT bedingt durch technische und/oder physikalische Gegebenheiten bestimmte morphologische Besonderheiten weniger deutlich, andere deutlicher als in der CT dargestellt werden. Daher braucht es einen guten, einfach zu handhabenden Score der die Besonderheiten der MRT im Blick hat.

1.9 Ziel der Studie

In einer Pilotstudie aus dem Jahr 2007 [79], bei der ein neu entwickeltes MRT-Scoring-System zum Einsatz kam, zeigten sich gute erste Ergebnisse zur Beurteilung der Lungenveränderungen bei CF mittels des MRT-Scores. Daraus und aus den Erfahrungen der Studie von Teufel et al. [41] entstand die Motivation diesen Score weiterzuentwickeln, seine Praktikabilität im klinischen Alltag und seine Reliabilität zu testen.

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Bewertung eines einfach zu handhabenden, standardisierten Beurteilungsscores zur Beurteilung von MRT-Aufnahmen der Lunge bei Patienten mit zystischer Fibrose, basierend auf dem MRT-Score aus dem Jahre 2007. Um einen Bezug zur Krankheitsschwere zu erhalten werden die Ergebnisse in Vergleich zu den klinischen Parametern der Lungenfunktionsprüfung gesetzt. Ebenfalls stellte sich die Frage ob der Score oder einzelne Kategorien des Scores prognostisch für den klinischen Verlauf der CF bedeutend sind.

2 Material und Methodik

2.1 Studienpopulation

In Zusammenarbeit mit der Mukoviszidose-Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Tübingen erhalten in der Abteilung Kinderradiologie der Radiologischen Universitätsklinik die von zystischer Fibrose betroffenen Patienten regelmäßig eine Bildgebung zur Kontrolle der Krankheitsschwere und des Krankheitsverlaufs. Seit der Pilotstudie aus dem Jahr 2007 erfolgt die Bildgebung mittels MRT [79]. Aus diesem Bilddaten-Pool wurden die MRT-Untersuchungen von 87 Patienten in unsere Studie eingeschlossen. Davon stammten 20 MRT-Untersuchungen aus der Pilotstudie [85] mit dem Ethikvotum vom 19.04.2002 sowie 146 MRT-Untersuchungen von Patienten aus den darauffolgenden Jahren. Vor Beginn der Auswertungen wurden 40 MRT-Untersuchungen ausgeschlossen: 2 Untersuchungen, wegen fehlerhafter MRT-Daten, 10 Untersuchungen wegen fehlender Lungenfunktionstestungsdaten und 28 Untersuchungen wegen eines zeitlichen Abstands zwischen der MRT-Untersuchung und der Lungenfunktionstestung von mehr als 14 Tagen. In die Studie wurde jeweils nur eine Untersuchung pro Patient aufgenommen, um eine mögliche Fehlerquelle der Gewichtung zu vermeiden.

Während der Auswertungen musste eine weitere Patientin ausgeschlossen werden, da die Diagnose zystische Fibrose widerrufen wurde. Insgesamt wurden so 68 MRT-Aufnahmen von 68 Patienten in die retrospektive Arbeit eingeschlossen.

Davon waren 36 Patienten männlich und 32 Patienten weiblich. Die Patienten waren zwischen 4 und 39 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 14,2 Jahre. Bezüglich des Infektionsstatus waren bei 11 Patienten keine Angaben zu finden. Bei 23 Patienten war eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, bei 31 Patienten mit *Staphylococcus aureus* nachzuweisen. 34 Patienten waren frei von *Pseudomonas aeruginosa*, 26 frei von *Staphylococcus aureus*. Bei 6 Patienten war ein Befall der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose

nachzuweisen. Die FEV1-Werte zum Untersuchungszeitpunkt lagen zwischen 27,1% und 122,1%, der Mittelwert betrug 80,05%. 37% der Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine FEV1 >90%. Die Daten zum Verlauf der FEV1 innerhalb der nächsten 2 Jahre ab dem Untersuchungszeitpunkt liegen nur bei 65 Patienten vor. Deshalb beruhen die Auswertungen des Abschnitts 3.4 nur auf den Daten von 65 Patienten. Von 65 Patienten war bei 20 ein Abfall der FEV1 von >3%/Jahr zu verzeichnen. Dies entspricht ca. 31% (20/65) der Patienten.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit diagnostizierter zystischer Fibrose mittels Schweißtest bzw. Genanalyse und Mutationsnachweis
- Native MRT-Aufnahme des Thorax gemäß standardisiertem Sequenzprotokoll (siehe Kap. 2.2)
- standardisierte Lungenfunktionsprüfung am Tag der MRT-Untersuchung oder innerhalb eines Zeitraums von maximal +/- 14 Tagen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Zeitraum zwischen MRT-Aufnahme und Lungenfunktionsprüfung > +/-14 Tage
- Keine Lungenfunktionsmessung durchgeführt
- Datensätze der MRT-Untersuchung aus technischen oder aus Gründen einer mangelnden Compliance des Patienten unvollständig bzw. fehlerbehaftet
- Mangelhafte bzw. schlechte Bildqualität mit unzureichender Beurteilbarkeit
- weitere Erkrankungen, welche die Lunge in Struktur und Funktion wesentlich verändern, z.B. Asthma bronchiale

2.1.3 Ethikantrag

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen hat die Durchführung der Pilotstudie im Ethikvotum vom 19.04.2002 genehmigt und der Rekrutierung von Patienten und Probanden zugestimmt. Der retrospektiven, longitudinalen Analyse der diagnostischen Daten wurde ebenfalls zugestimmt (PN 481/2015BO1).

2.2 Untersuchungsdurchführung

2.2.1 Magnetresonanztomograph

Die Untersuchung der Patienten erfolgte in einem Ganzkörperkernspintomograph (Magnetom Vision Sonata, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T). Die maximale Gradientenstärke betrug 40 mT/m, die Anstiegsrate maximal 200 mT/m/ms. Verwendet wurden zwei 6-Kanal-Body-Array-Spulen anterior und posterior mit der Möglichkeit der parallelen Bildgebung. Die Spulen wurden so angelegt dass die gesamte Lunge einschließlich der Lungenspitzen abgebildet ist.

Nach erfolgter ausführlicher Aufklärung über die Untersuchung und Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten bzw. des Erziehungsberechtigten, wurde der Patient in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch des MR-Tomographen gelagert. Vor Untersuchungsbeginn wurde allen Patienten ein EKG angelegt. Zu Beginn der Datenerhebung wurde den Patienten ein Atemgurt angelegt, später erfolgte die Triggerung durch einen Atemnavigator. Damit konnten die Atembewegungen verfolgt, und kontrolliert werden ob die Atemkommandos suffizient ausgeführt wurden. Die Navigatortechnik misst kontinuierlich die Position des Zwerchfells und triggert so die Bildakquisition unter Umständen genauer als die indirekte Messung durch den Atemgurt. Dadurch konnte ein bewegungsarmes Akquisitionsfenster gewählt werden um Bewegungsartefakte zu minimieren. Die Durchführung der MRT-Untersuchungen wurde im Zeitraum von März 2004 bis Februar 2012 von stets der gleichen MTRA mit jahrzehntelanger Berufserfahrung durchgeführt.

Material und Methoden

Das interne Protokoll zur Erhebung der MRT-Bilddaten bei CF, ist seit 2004 unverändert. Die Akquisitionszeit betrug abhängig von Herz- und Atemfrequenz sowie der Befolgung der Atemkommandos ungefähr 20 Minuten.

Zur morphologischen Bildanalyse wurde eine PDw FLASH 3D GE-Sequenz in transversaler Schichtführung aufgenommen. Auf Grund der kurzen Messzeit, war es möglich die Untersuchung in Inspiration mit einer Atemanhaltephase von 12 Sekunden durchzuführen. Dadurch wurden Bewegungsartefakte weitestgehend minimiert. Die Schichten wurden zusätzlich in maximum intensity projection (MIP) mit einer Inkrement Schichtdicke von 3 mm aufgenommen.

Tabelle 2.1 Sequenzparameter PDw FLASH 3D GE-Sequenz, morphologische Bildakquisition

Sequenzart	PDw FLASH 3D GE-Sequenz
Field of view (FOV)	350 mm
Matrix	128 x 256
Pixelgröße	1,7 x 1,4 mm
Schichtdicke	3 mm
Schichtanzahl	3 überlappende Blöcke mit je 40 Schichten
Repetitionszeit (TR)	2,84 ms
Echozeit (TE)	0,87 ms
Flipwinkel	5°
Scanzeit	12 s pro Block
Orientierung	transversal
Atmung	Atemanhaltetechnik in Inspiration

Des Weiteren wurde eine T2w TSE-Sequenz mit coronarer Schichtführung und folgenden Parametern durchgeführt. Diese Messungen wurden auf Grund der längeren Messdauer mit Hilfe von respiratorischem und cardialem Gating in Expiration und in der Diastole möglichst bewegungsartefaktarm dargestellt.

Tabelle 2.2 Parameter der T2w TSE-Sequenz, morphologische Bildakquisition

Sequenzart	T2w TSE-Sequenz
Pixelgröße	1,6 x 1,6 mm
Schichtdicke	6 mm
Repetitionszeit (TR)	4000 ms
Echozeit (TE)	97 ms
Flipwinkel	150°
Orientierung	coronar
Atmung	Expiration, respiratorische Triggerung

Zur funktionellen Darstellung des Air trapping führten wir zusätzlich eine PDw FLASH 2D GE-Sequenz mit ultrakurzer Echozeit (TE=0,8 ms) in submaximaler In- und Expiration durch. Dafür wurden pro Lungenflügel 2 Serien mit je 4-6 Schichten aufgenommen. Dafür war ein Atemanhaltenmanöver von ca. 8 Sekunden notwendig. Die Fensterung wurde individuell gewählt. Air trapping ist ausschließlich in expiratorischen Aufnahmen sichtbar und lässt sich durch eine geringere Signalintensität erkennen.

Tabelle 2.3 Parameter der PDw 2D GE-Sequenz, funktionelle Bildakquisition

Sequenzart	PDw FLASH 2D GE-Sequenz
Field of view (FOV)	400 mm
Matrix	141 x 256
Pixelgröße	2,0 x 1,6 mm
Schichtdicke	15 mm
Schichtanzahl	4-6
Repetitionszeit (TR)	2,5 ms
Echozeit (TE)	0,8 ms
Flipwinkel	5°
Scanzeit	9 s
Orientierung	sagittal
Atmung	Atemanhaltetechnik, submaximale In- und Expiration

Bei unzureichender Kooperation der Patienten wurden die Messungen direkt im Anschluss wiederholt.

2.2.2 Lungenfunktionsprüfung

2.2.2.1 Durchführung

Bei allen Patienten wurde in einem zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zur MRT-Untersuchung eine Lungenfunktionsprüfung (LuFu) in einem Ganzkörper-Bodyplethysmographen (Masterlab-Body, Jaeger, Würzburg 1992) durchgeführt. Die Messung der Lungenfunktionsparameter wurde von zwei, in der Methode erfahrenen, medizinisch technischen Assistenten geleitet.

Vor Beginn der Messungen wurde jedem Patienten das Vorgehen gründlich erklärt und er wurde während der Messungen angeleitet. Jeder Patient hatte zwei Versuche. Der Versuch mit den besseren Werten wurde in die Datenbank aufgenommen und floss in die Wertung ein.

Wichtig waren bei der Bodyplethysmographie vor allen Dingen folgende Werte:

- die inspiratorische Vitalkapazität (VC in) [L]
- die maximale Vitalkapazität (VC max) [L]
- das Residualvolumen (RV) [L]
- die totale Lungenkapazität (TLC) [L]
- das forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁) [L]
- FEV₁ als prozentualer Anteil des altersabhängigen Sollwertes (FEV1) [%]
- das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) [L]

2.2.2.2 Messprinzip

Die Bodyplethysmographie kann die Obstruktion näher beurteilen. Erfasst werden die Weite der zentralen Anteile der Atemwege. So kann die Obstruktion von der Trachea bis in die 8.-10. Bronchialgeneration dargestellt werden. Man kann somit beurteilen ob die Obstruktion extrathorakal, zentral oder peripher liegt [4].

Frühzeichen einer obstruktiven Veränderung stellen neben der bereits erwähnten Verminderung der Strömungsverhältnisse in den mittleren und kleinen Atemwegen, eine Erhöhung des Residualvolumens (RV) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) dar [11]. Das ITGV (= FRC, Vergleich 1.3) wird im Bodyplethysmographen bestimmt. Bei der Messung des ITGV atmet der Patient gegen ein verschlossenes Mundstück. Die Ermittlung des ITGV erfolgt dann indem die Munddruckänderung in Relation zur Kammerdruckänderung gesetzt wird. Neben dem Atemwegwiderstand (R_{aw}) und dem ITGV können weitere Werte berechnet werden (Vgl. Abb. 2.1). Beispielsweise die totale Lungenkapazität (TLC). Sie setzt sich zusammen aus dem Residualvolumen (RV) und der Vitalkapazität (VC) ($TLC=RV+VC$) [4].

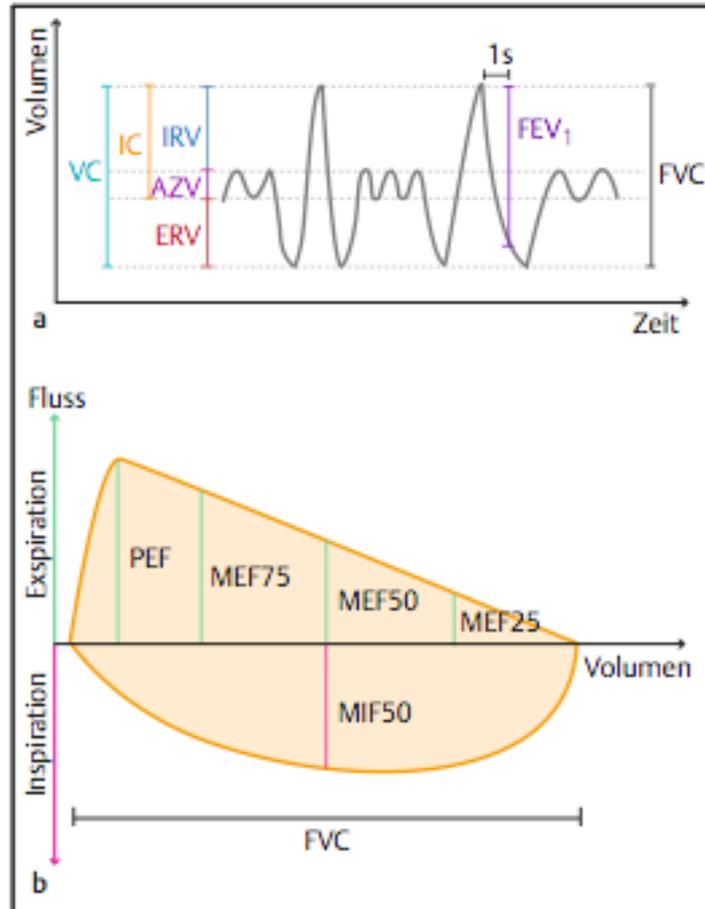


Abbildung 2.1 Schematische Darstellung einer Volumen-Zeit-Kurve (a) und einer Fluss-Volumen-Kurve (b) [4]

a Atemmanöver mit den Volumina. **AZV**: Atemzugvolumen; **ERV**: expiratorisches Reservevolumen; **FEV₁**: forciertes expiratorisches Volumen in 1s; **FVC**: forcierte Vitalkapazität; **IC**: inspiratorische Kapazität; **IRV**: inspiratorisches Reservevolumen; **VC**: Vitalkapazität; **1s**: 1 Sekunde

b Atemflussparameter. **FVC**: forcierte Vitalkapazität; **MEF**: maximaler expiratorischer Fluss (bei x% verbleibender FVC); **MIF**: maximaler inspiratorischer Fluss; **PEF**: Peak Expiratory Flow (Spitzenfluss)

Der am häufigsten genutzte Wert zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs oder des Therapieeffektes ist der FEV₁-Wert (forciertes expiratorisches Volumen in 1s). Der Nachteil ist, dass der FEV₁-Wert nur Veränderungen bis ca. zur 8. Bronchialgeneration darstellt [10]. Da bei CF die Veränderungen aber peripher beginnen, ist in den Messungen der FEV₁-Wert lange im Normbereich. Zusätzlich zur führenden Obstruktion ist bei zystischer Fibrose auch eine restriktive Komponente sichtbar. Diese führt zu einer Verringerung der Vitalkapazität (VC). Dadurch würden sich die FEV₁-Werte [%VC] scheinbar

erhöhen. Aus diesem Grund verwendeten wir, wie üblich, den FEV₁-Wert als prozentualen Anteil des altersabhängigen Sollwertes (FEV₁) [%].

2.3 Radiologische Beurteilungsscores

Der erste radiologische Score seiner Art, war der 1974 veröffentlichte semiquantitative Beurteilungsscore der Röntgenthoraxaufnahme nach Chrispin und Norman [77]. Er ist auch heute noch der meist angewandte Score zur Beurteilung von Röntgenthoraxaufnahmen bei CF. Dieser Score wurde von Brasfield et al. weiterentwickelt. Sie integrierten dabei den klinischen Shwachman-Kulczycki-Score in die radiologische Beurteilung und verglichen erstmals einen röntgenologischen Score mit den klinischen Parametern der Lungenfunktionsprüfung [78]. Dieser Score wurde von Brasfield et al. weiterentwickelt. Sie integrierten dabei den klinischen Shwachman-Kulczycki-Score in die radiologische Beurteilung und verglichen erstmals einen röntgenologischen Score mit den klinischen Parametern der Lungenfunktionsprüfung [78].

Der zunehmende Stellenwert der CT, insbesondere der HRCT und die Integration dieser Technik in die klinische Verlaufskontrolle bei CF, führte zur Veröffentlichung des ersten objektiven, standardisierten CT-Beurteilungsscores von Bhalla et al. 1991 [26]. Durch die höhere räumliche Auflösung der HRCT konnten für CF spezifische und klinisch relevante Pathologien in den Score eingehen. Die Arbeitsgruppe um Helbich modifizierte den Score von Bhalla et al. 1999 [27, 32]. Der Helbich-Bhalla-Score (HBS) (siehe Abb. 1.3) hat sich in dieser Form heute etabliert und wird standardmäßig zur Beurteilung von CT-Thoraxaufnahmen bei CF-Patienten eingesetzt.

Jedoch ist der Einsatz der HRCT bei der Verlaufsbeurteilung der CF durch die hohe kumulative Strahlendosis äußerst umstritten und immer wieder Gegenstand von Diskussionen [38, 39]. Daher rückt die MRT, trotz der deutlich geringeren räumlichen Auflösung, immer weiter in den Mittelpunkt der akuten

Therapie- und Verlaufsbeurteilung bei an CF erkrankten Patienten. Mehrere Studien zeigen, dass die MRT mittlerweile die morphologischen Veränderungen der Lunge sehr gut darstellen kann und hinsichtlich der funktionellen Bildgebung sogar im Vorteil gegenüber der CT steht [41-43, 59, 60] (Vgl. Kap. 1.4 und 1.6).

In Zusammenarbeit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und der radiologischen Universitätsklinik Tübingen wird seit 2006 ergänzend zur indizierten Bildgebung eine MRT-Untersuchung durchgeführt. In einer dieser Arbeit vorausgehenden retrospektiven Studie wurde auf Grund des zunehmenden Stellenwerts der MRT bei der Diagnostik und Überwachung der Krankheitsschwere bei Patienten mit zystischer Fibrose die Anwendbarkeit des nicht-modifizierten Helbich-Bhalla-Scores (HBS) auf MRT-Aufnahmen untersucht. Dafür wurden zeitnah durchgeführte CT- als auch MRT-Aufnahmen eines Patienten, zeitlich unabhängig voneinander, von 2 erfahrenen Radiologen im Konsensus bewertet. Die Bewertung erfolgte jeweils mit Hilfe des HBS und ohne Kenntnis der klinischen Befunde oder Lungenveränderungen. Es zeigte sich sowohl eine hohe Übereinstimmung im Gesamtscore als auch in den einzelnen Kategorien. In 98% der Fälle konnte durch die MRT eine korrekte Bewertung erzielt werden [41]. Puderbach et al. zeigten bereits 2007, dass der modifizierte HBS gute Korrelationen bei der Beurteilung von CT- und MRT-Aufnahmen zeigt [42].

2.3.1 Tübinger MRT-Score (MRTS)

In einer Pilotstudie aus dem Jahr 2007 zeigte ein neu entwickeltes MRT-Scoring-System zur Beurteilung der morphologischen Lungenveränderungen bei CF gute Korrelationen mit dem Chrispin-Norman-Score und dem Helbich-Bhalla-Score [79]. Diese aussichtsreichen ersten Ergebnisse gaben den Anlass das damals entwickelte Scoring-System weiter zu entwickeln und so klinische Erfahrungen sowie neue wissenschaftliche Erkenntnisse einfließen zu lassen. Ziel bei der Entwicklung eines MRT-Scoring-Systems war die einfache

Handhabung des Scores, um eine klinische Anwendung jedem Radiologen zugänglich zu machen. Ein besonderes Augenmerk galt zudem der Erfassung funktioneller Veränderungen bei CF. Des Weiteren wurde die Korrelation des neuen MRT-Scores mit dem etablierten Helbich-Bhalla-Score getestet. Beide Scores wurden in Relation mit klinischen Daten gesetzt.

Der 2007 in der Pilotstudie entwickelte semiquantitative Score (siehe Tab. 2.4) [79] lehnt inhaltlich an den CT- Score von Bhalla et al. [26] modifiziert von Helbich et al. [27] an. Die Bewertung erfolgt nach einfachen Kriterien vergleichbar mit denen des Crispin-Norman-Scores [77].

Alle sechs Lungenlappen wurden nach folgenden Kriterien einzeln bewertet (s. Tab. 2.1):

Tabelle 2.4 MRT-Score aus der Pilotstudie 2007 [79]

P. = Punkt/Punkte

Kategorie	Scoring
Bronchiektasen	0-2 P. (nach Schweregrad der Veränderungen)
Peribronchitis	0-2 P. (nach Schweregrad der Veränderungen)
Azinäre Opazitäten	0-2 P. (nach prozentualem Auftreten)
Konsolidierungen	0-2 P. (nach prozentualem Auftreten)

Die sechs Lungenlappen im Einzelnen sind: rechter Oberlappen (ROL), rechter Mittellappen (RML), rechter Unterlappen (RUL), linker Oberlappen (LOL), Lingula Segment (LS), linker Unterlappen (LUL). Der maximale Gesamtscore beträgt 48 Punkte.

Dieser Ausgangsscore, welcher bereits in der Pilotstudie, gute Ergebnisse zeigt wurde anhand der jahrelangen klinischen Erfahrung in der Befunderhebung von Thorax-MRT-Bildern, im Speziellen der von CF-Patienten, angepasst. Die Parameter Bronchiektasen und Peribronchitis wurden auf Grund des engen räumlichen sowie zeitlichen Zusammenhangs zusammengefasst (Vgl. Kap. 2.3.1.1). Die Parameter azinäre Opazitäten und Konsolidierungen wurden übernommen. Hinzugefügt wurden in Anlehnung an den modifizierten Helbich-

Bhalla-Score (HBS) noch die Kategorien Mucus plugging, Sakkulationen und Air trapping (AT) als Ausdruck der Mosaik-Perfusion (siehe Kap. 2.3.1.1).

2.3.1.1 Definition der Parameter

Folgende Definitionen sind alle soweit nicht zusätzlich gesondert ausgewiesen auf dem "Glossary of Terms for thoracic imaging" der Fleischner Society basierend [6].

01. *Bronchiektasen/Peribronchitis*: Durch die geringe räumliche Auflösung der MRT wurden die Kategorien Bronchiektasen und Peribronchitis als ein Beurteilungsparameter zusammengefasst, da es nicht möglich ist diese vor allem in peripheren Lungenteilen zu unterscheiden. Pathophysiologisch geht eine Peribronchitis mit Wandverdickung einer Bronchiektase voraus und wird auch als indirektes Zeichen von Bronchiektasen gewertet [80, 81]. In peripheren Lungenabschnitten kann eine Bronchiektase meist nur bei einer Verdickung der Bronchialwand oder zusätzlichem Mucus plugging erkannt werden [41, 44]. Eine Bronchiektase ist eine irreversible bronchiale Dilatation bedingt durch eine chronische Infektion, proximale Atemwegsobstruktion oder kongenitale bronchiale Abnormalität [6].

02. *Mucus plugging*: Mucus plugging kann in der MRT sehr gut dargestellt werden. Dies beruht auf dem hohen T2-Signal durch die hohe Protonendichte der Flüssigkeiten vor allem im zentralen Teil [44]. Bei periferem Mucus plugging ist das typische Tree-in-bud-Zeichen zu sehen und ist charakteristisch bei zystischer Fibrose. Mucus plugging lässt sich durch HASTE- und VIBE-Sequenzen gut von der Peribronchitis oder frischem Blut unterscheiden [6, 44].

03. *Azinäre Opazitäten*: Jeder Bereich, welcher eine höhere Dichte als das umliegende Gewebe darstellt. Sie ist bedingt durch partielle Verdrängung der Lufträume, interstitielle Verdickungen (durch Flüssigkeit oder

Fibrose), partiellen Alveolarkollaps oder eine Kombination dieser. Sie ist weniger röntgendicht als eine Konsolidierung [6].

04. *Konsolidierungen*: Eine Konsolidierung ist eine homogene Dichtezunahme des Lungenparenchyms größer als 2 cm im Durchmesser, durch entzündlich bedingte Exsudation. Sie weist möglicherweise ein positives Aerobronchopneumogramm auf [6, 44].

05. *Sakkulationen*: Sakkulation ist eine rundliche Struktur mit einem Durchmesser von 1,5 cm welche luftgefüllt ist oder mit einer Luft-Flüssigkeitsspiegelbildung einhergeht [44, 46].

06. *Air trapping (AT)*: Retention von Luft distal einer Obstruktion. Dies fällt ausschließlich auf endexpiratorischen Aufnahmen als Signalanhebung auf und ist so von Mucus plugging oder Konsolidierungen zu unterscheiden. Die im HBS erwähnte Mosaik-Perfusion wurde als Ausdruck von AT gesehen [41].

Bei der Beurteilung der einzelnen Kategorien wurden Punktzahlen von 0 bis 2 vergeben. Anlehnend an die bewährte und zugleich simple Punkteverteilung beim Crispin-Norman-Score (CNS) wurden die Punkte wie folgt festgelegt [77]:

- 0 Punkte: nicht vorhanden
- 1 Punkt: vorhanden, aber nicht ausgeprägt
- 2 Punkte: ausgeprägt

Dies führt zu einer Punktzahl pro Lungenlappen von 0 bis 12 Punkten bei einer Gesamtpunktzahl von 0 bis 72 Punkten.

Kategorie	Score					
	ROL	RML	RUL	LOL	LS	LUL
	0 P.: nicht vorhanden, 1 P.: gering vorhanden, 2 P.: deutlich vorhanden					
Bronchiektasen/ Peribronchitis						
Mucus plugging						
Azinäre Opazitäten						
Konsolidierung						
Sakkulationen						
Air trapping						

Gesamt: je Lungenlappen und Kategorie max. 2 P.

Gewichtung: Nach Anzahl der Segmente

Abbildung 2.2 Tübinger MRT-Score (MRTS)

ROL= rechter Oberlappen, RML= rechter Mittellappen, RUL= rechter Unterlappen, LOL= linker Oberlappen, LS= Lingula Segment, LUL= linker Unterlappen, P.= Punkt/Punkte

2.3.1.2 Gewichtung des MRTS

Auf Grund der unterschiedlichen Größe der Lungenlappen und dem, vor allem zu Beginn der Erkrankung, vorzugsweisen Befall gewisser Lungenlappen, nahmen wir eine Gewichtung der erhobenen Punkte vor. Hierbei multiplizierten wir die erhobene PunktezahL der Lungenlappen mit der Anzahl der Segmente je Lungenlappen, addierten diese und dividierten die Summe anschließend durch die Gesamtzahl der Lungensegmente. Dabei ergibt sich rechnerisch eine Mindestpunktzahl von 0 und eine maximale Punktzahl von 12.

$$\frac{(ROL * 3 + RML * 2 + RUL * 5 + LOL * 3 + LS * 2 + LUL * 5)}{20}$$

20

Gleichung 2.1 Gewichtung des MRTS

ROL= rechter Oberlappen, RML= rechter Mittellappen, RUL= rechter Unterlappen, LOL= linker Oberlappen, LS= Lingula Segment, LUL= linker Unterlappen

2.3.1.3 Vergleich der Scores mit klinischen Daten

Die Ergebnisse der MRT-Auswertungen anhand der beiden Scores (HBS und MRTS) wurden in Relation zu den klinischen Daten gesetzt, welche mittels Lungenfunktionsprüfung zeitnah erhoben wurden.

2.3.1.4 Besonderheiten der einzelnen Beurteilungsparametern und deren praktische Anwendung

In der folgenden Bilderserie (Abbildungen 2.3 und 2.4) sind die Parameter Bronchiektasen/Peribronchitis und Mucus plugging dargestellt. Im MRTS sind die beiden Parameter Bronchiektasen und Peribronchitis zusammengefasst, da es auf Grund der schlechteren räumlichen Auflösung nicht möglich ist sie genau zu differenzieren. Periphere Bronchiektasen gehen meist mit einer Bronchialwandverdickung und/oder dem Mucus plugging einher. Charakteristisch bei peripherem Mucus plugging ist das typische Tree-in-bud-Zeichen. Im HBS werden die genannten Parameter in den Kategorien Bronchiektasen, peribronchiale Verdickungen und Mucus plugging erfasst.

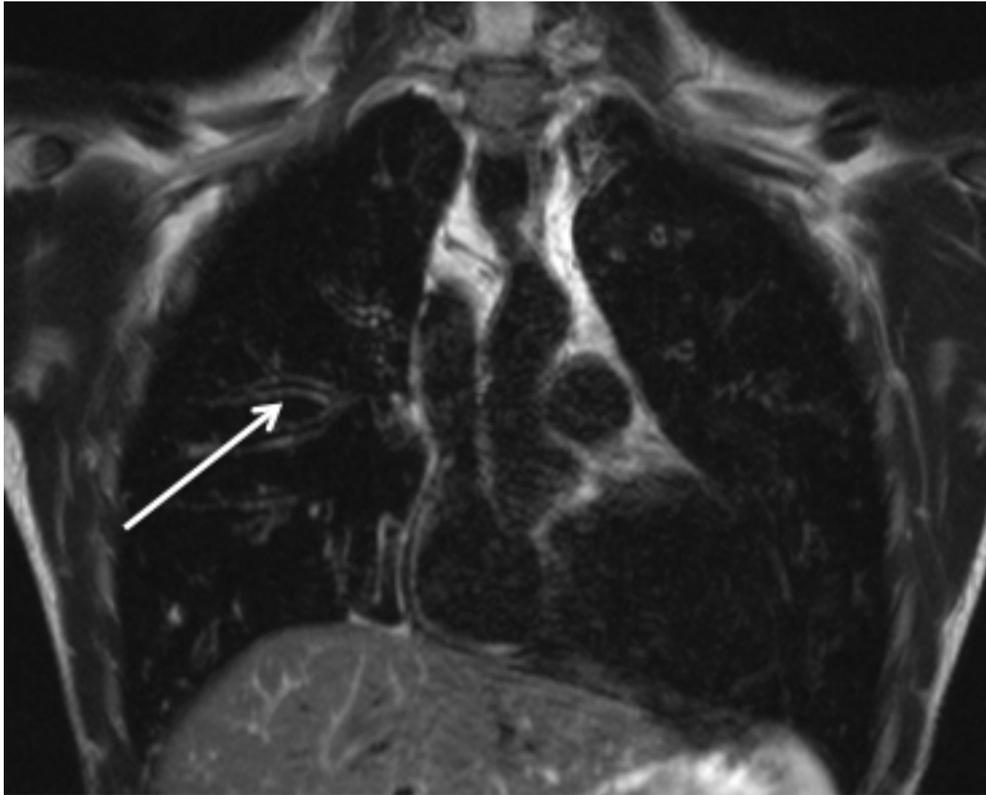


Abbildung 2.3 Bronchiektasen/Peribronchitis

Koronare T2w TSE: Bronchiektasen/Peribronchitis im rechten Oberlappen eines 21-jährigen Patienten. Sie stellen die typischen morphologischen Veränderungen dar, an denen von CF betroffene Patienten leiden.

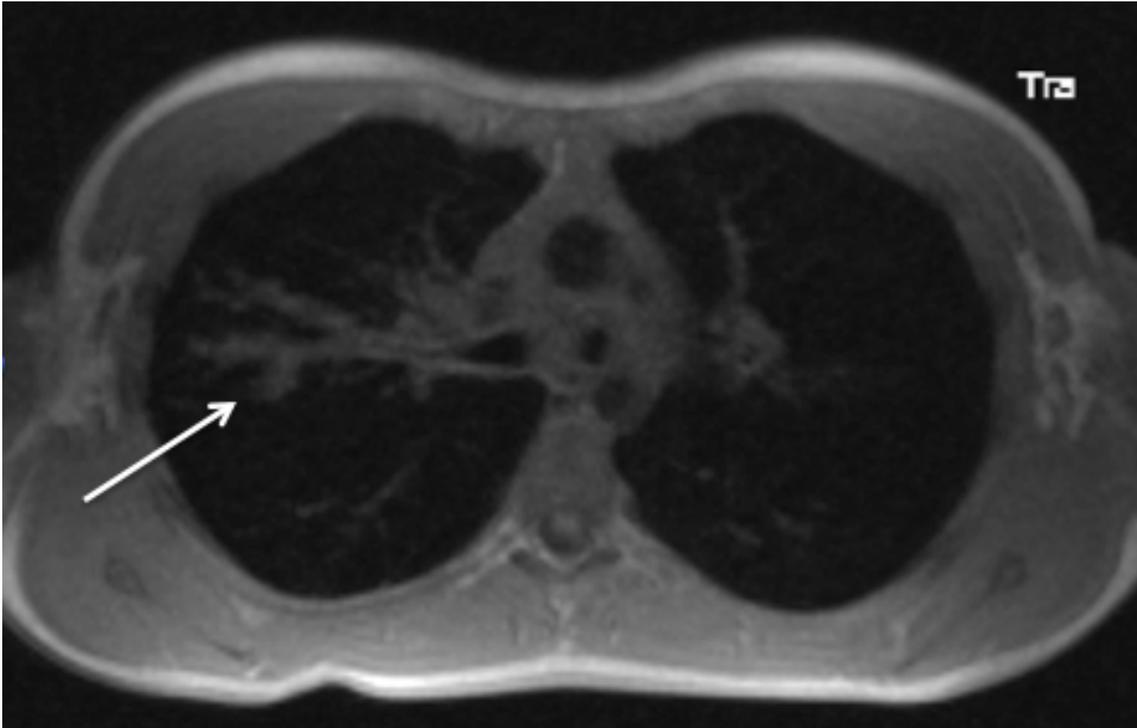


Abbildung 2.4 Mucus plugging

Transversale 3D GRE-Sequenz als Dünnschicht-MIP: Deutliches Mucus plugging in den peripheren Abschnitten (Tree-in-bud-Zeichen) bei einem 14-jährigen Mädchen. Das Tree-in-bud-Zeichen ist gut dargestellt und weist auf die Erkrankung der kleinen Atemwege hin.

In der folgenden Abbildung 2.5 sind azinäre Opazitäten dargestellt. Sie haben eine höhere Dichte als das umliegende Gewebe sind jedoch weniger dicht als eine Konsolidierung (Vergleich Abb. 2.6).

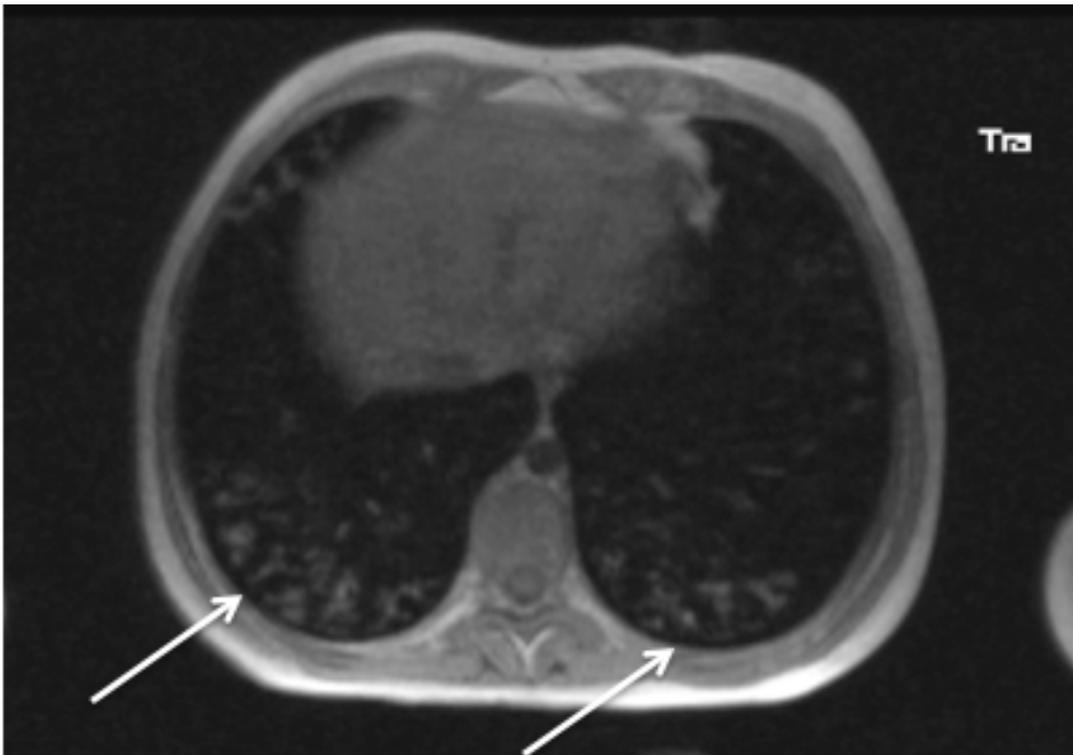


Abbildung 2.5 Azinäre Opazitäten

Darstellung von azinären Verdichtungen in einer transversalen 3D GRE-Sequenz bei einer 13-jährigen Patientin. Die Verdichtungen sind vor allem in den dorsalen Bereichen sehr gut zu erkennen (Pfeile).

Die Beurteilungsparameter Konsolidierung und Sakkulationen sind in beiden Scores vorhanden. Die bildhafte Darstellung wird in den Abbildungen 2.6 und 2.7 veranschaulicht.

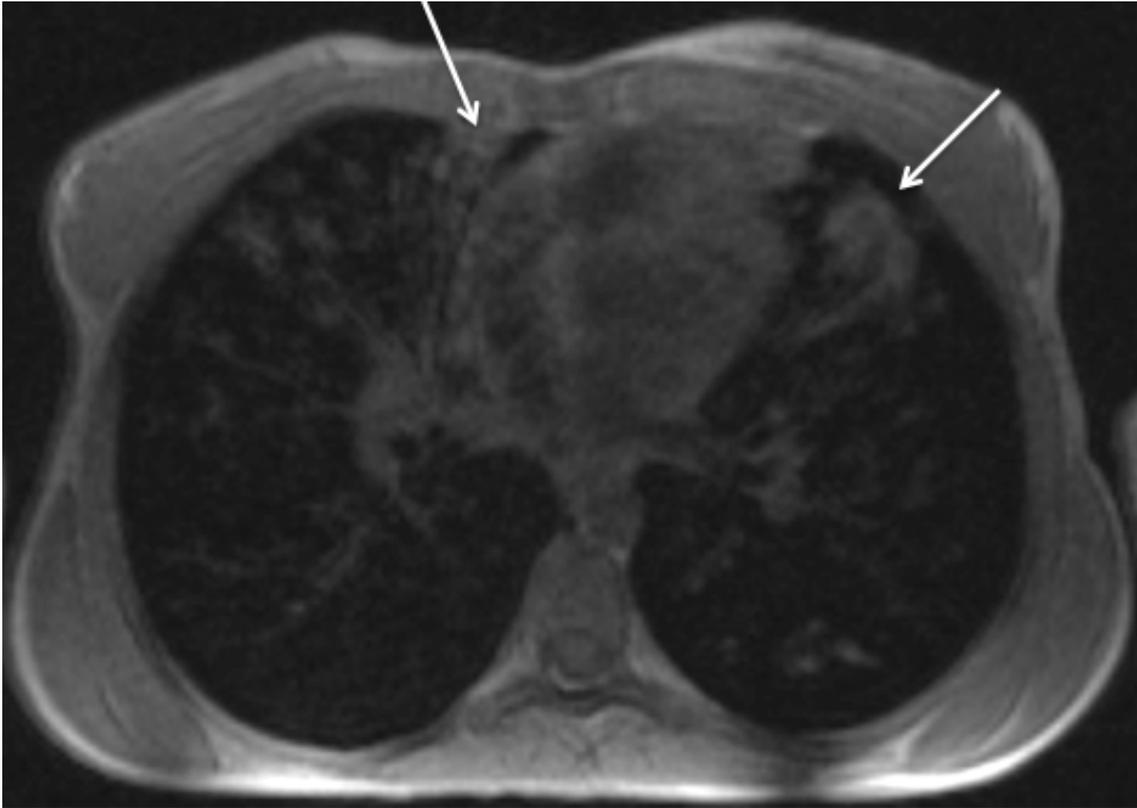


Abbildung 2.6 Konsolidierungen

14-jährige Patientin: Deutliche bildlich dargestellte parakardiale Konsolidierungen auf beiden Seiten (Pfeile), die nicht ventiliertes Lungenparenchym mit eingeschränkter Lungenkapazität zeigen. Bedingt durch die kurze 3D-Aufnahmezeit und die Triggerung gibt es entsprechend kein Artefakt am Herzrand. Transversale 3D GRE-Sequenz.

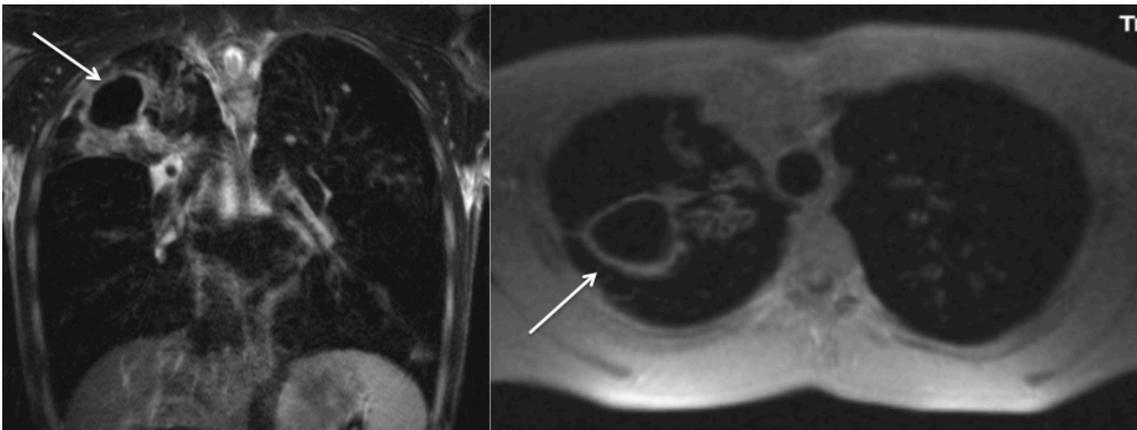


Abbildung 2.7 Sakkulationen

Links: Koronare T2w TSE-Sequenz. Rechts: Transversale 3D GRE-Sequenz.
Große Sakkulation im rechten oberen Lappen (Pfeile) bei einem 21 Jahre alten Patienten. In der MRT konnte diese Sakkulation in allen Sequenzen dargestellt werden.

Das im MRT sichtbare Air trapping (AT) und die im HBS beschriebene Mosaik-Perfusion auch Mosaic pattern genannt, entsprechen der gleichen Entität. Während beim HBS eher die Perfusion beschrieben und bewertet wird, wird beim MRTS die Ventilation der Lungenbereiche, welche oft durch Obstruktion beeinträchtigt sind, beurteilt. Beide Erscheinungsformen sind eng miteinander verbunden und werden daher häufig gleich gesetzt. Beim MRTS liegt im Gegensatz zum HBS auf dieser Entität der Fokus, da sie den klinischen Status des Patienten widerspiegelt. Die folgenden Bildbeispiele der Abbildungen 2.8 und 2.9 demonstrieren die Darstellung von Air trapping im MRT.

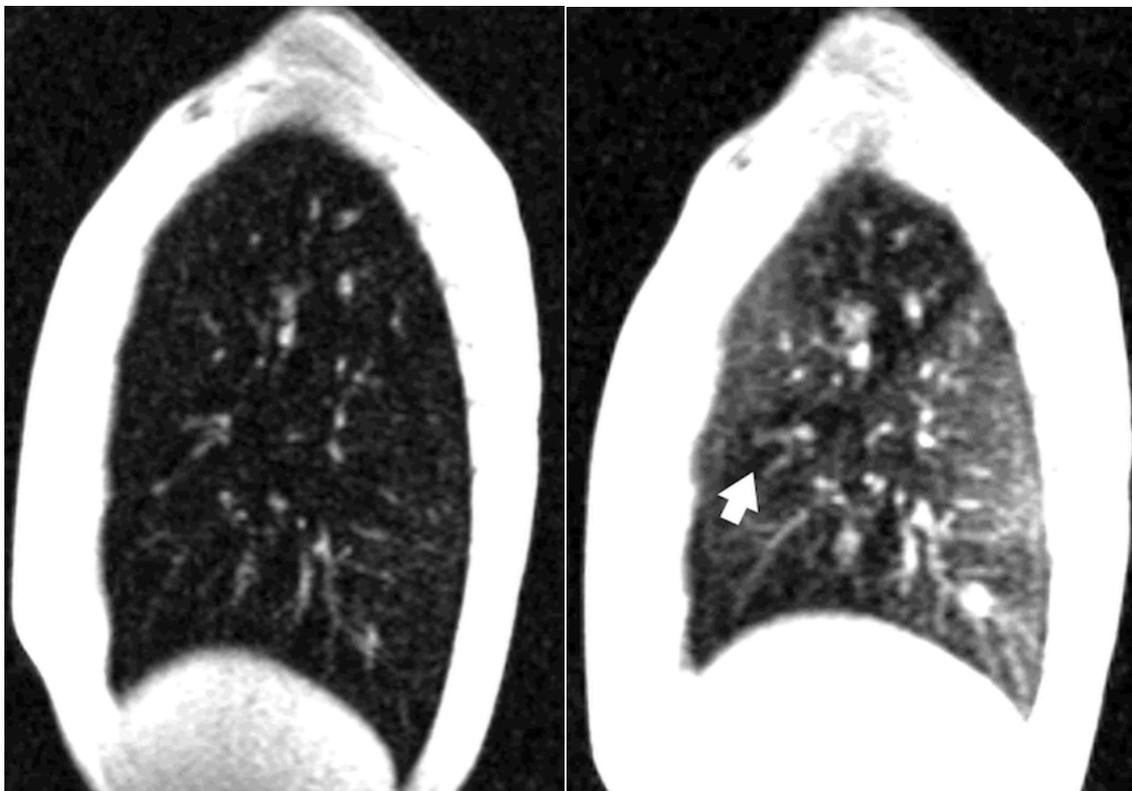


Abbildung 2.8 Air trapping

Darstellung von Air trapping bei einer 16-jährigen Patientin. Saggiitale Rekonstruktion einer PDw 2D Sequenz (TE=0,8 ms). Links eine Aufnahme in Inspiration, rechts in Expiration. Subsegmentale Bereiche von Mosaikmuster (Pfeil) sind insbesondere in der expiratorischen MRT-Aufnahme deutlich zu erkennen, mit verminderter Dichtezunahme als Ausdruck von Air trapping.

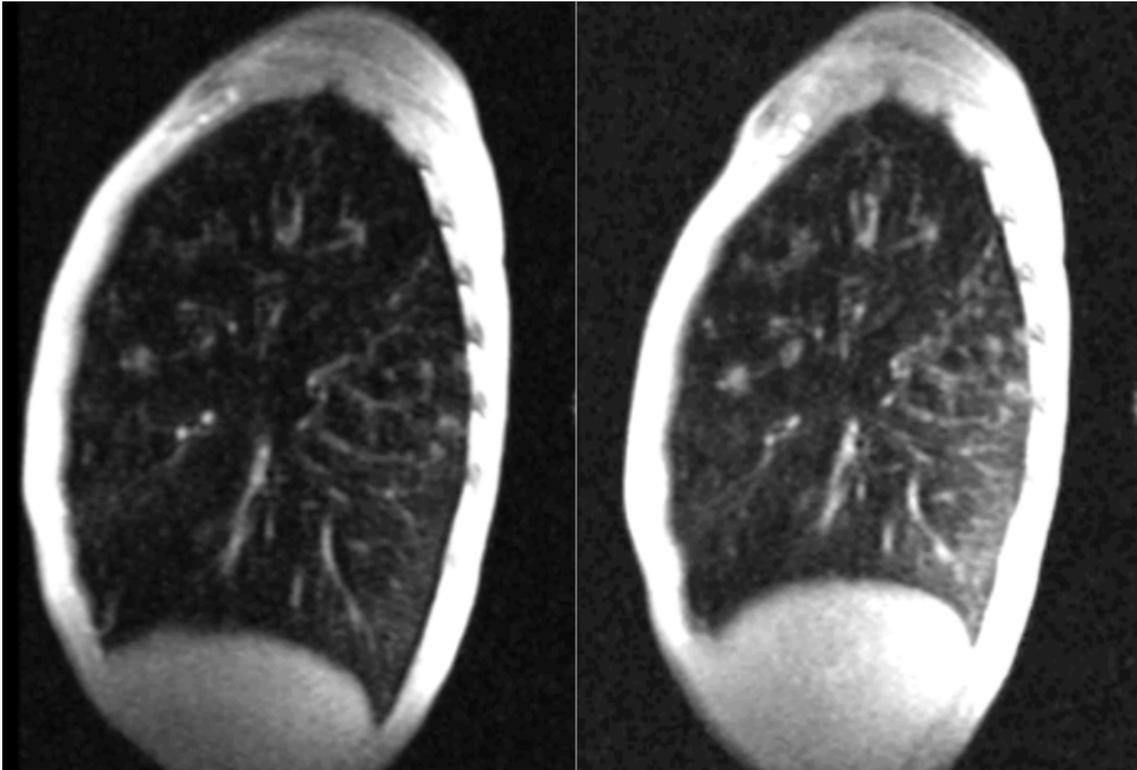


Abbildung 2.9 Air trapping

Darstellung von Air trapping bei einer 23-jährigen Patientin.

Sagittale Rekonstruktion einer PDw 2D Sequenz (TE=0,8 ms). Links eine Aufnahme in Inspiration, rechts in Expiration. Deutliches Mosaikmuster insbesondere in der expiratorischen MRT-Aufnahme mit deutlich verminderter Signalzunahme im Oberlappenbereich als Ausdruck von Air trapping.

2.4 Auswertung der Aufnahmen

Zu Beginn der Arbeit wurden 10 MRT-Untersuchungen, welche anhand der genannten Kriterien (siehe Kap. 2.1) aus der Arbeit ausgeschlossen wurden, von drei Radiologen mit in der Methodik unterschiedlichem Erfahrungsumfang (14, 6, 3 Jahre) ausgewertet. Die Auswertung erfolgte verblindet, unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der klinischen Befunde nach dem Helbich-Bhalla-Score und dem MRT-Score. Danach erfolgte ein Konsensus-Meeting. Dabei wurden folgende Punkte überprüft:

- Werden die pathologischen Befunde durch den MRTS vollständig erfasst?

- Werden die pathologischen Auffälligkeiten durch die einzelnen Beurteilungsparameter des MRTS genauso gut oder gar differenzierter als beim HBS erfasst?
- Ist die gewählte Punktevergabe des MRTS einfach zu handhaben?
- Unterscheidet sich die Punktevergabe des MRTS bei den 3 Untersuchern wesentlich?
- Gibt es Unklarheiten bei der Auswertung nach dem MRTS?

Es folgte die Festlegung des MRTS in der unter 2.3 abgebildeten Form (Vgl. Abb. 2.2). Danach wurden die in die Arbeit eingeschlossenen 68 Aufnahmen von den gleichen drei in der Methodik erfahrenen Radiologen verblindet sowie ohne Kenntnis des klinischen Befundes und unabhängig voneinander analysiert. Die Beurteilung der Aufnahmen erfolgte anhand des HBS und des MRTS (wie oben beschrieben). Die Darstellung/Wiedergabe der Aufnahmen erfolgte an der PACS (picture archiving and communication systems) Workstation.

2.5 Bilddokumentation und Umgang mit Daten

Die Daten der MRT-Aufnahmen waren im PACS (Picture Archiving and Communication System) der Universitätsklinik Tübingen gespeichert. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert in eine selbsterstellte Tabelle SAS JMP 9.0.0 eingegeben und nicht an Dritte weitergegeben.

Die Lungenfunktionsdaten wurden für jeden Patienten auf einer Seite aus dem Speicher des Lungenfunktionsmessgeräts ausgedruckt oder aus der Akte akquiriert und dann anonymisiert in eine selbsterstellte Tabelle SAS JMP 9.0.0 eingegeben. Die Daten bezüglich des Infektionsstatus und des Status der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt entstammen aus der Akte. Sie wurden ebenfalls in eine selbsterstellte Tabelle SAS JMP 9.0.0 eingegeben. Die ausgedruckten Daten wurden abgeheftet und verschlossen in einem Schrank aufbewahrt.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit Unterstützung durch das Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen durchgeführt. Die Berechnungen erfolgten mit der Software JMP Version 9.0.0 (SAS Institute Inc.). Die Anwendung aller statistischen Verfahren und Tests erfolgte nach den geltenden Grundsätzen der biometrischen Auswertung. Bei der Auswahl des richtigen statistischen Verfahrens wurde die Verteilung der Auswertungsergebnisse berücksichtigt und miteinbezogen.

Bei der Auswertung folgte zunächst die Betrachtung der Verteilung der erhobenen Scorewerte. Die Punktwerte der Scores wurden als Mittelwerte dargestellt. Für den Vergleich der Untersucher untereinander und den Vergleich der Score-Summenwerte in Relation zu den Daten der Lungenfunktionsprüfung, wurden eine bivariate und eine multivariate Auswertung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson r und Spearman ρ vorgenommen. P-Werte $<0,5$ wurden als signifikant gewertet. Zur Darstellung der Interobserver-Variabilität wurden die Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) sowie Mittelwerte und Mediane, mittlere Differenz, Standardfehler und das 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Graphisch wurde dies mit dem Box-Plot, der Normalverteilungskurve und dem Bland-Altman-Plot dargestellt. Zusätzlich erfolgte zum besseren Vergleich der Scores untereinander die Darstellung mittels des z-Scores. Der Verlauf der FEV1 über 2 Jahre wurde als lineare Regressionsanalyse dargestellt. Einzelne Parameter des MRTS wurden zusätzlich nach ihrer Sensitivität und Spezifität sowie nach dem positiven prädiktiven Wert (PPW) und negativem prädiktiven Wert (NPW) ausgewertet. Die graphische Darstellung dieser Daten erfolgte mit Hilfe einer ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) und der AUC (Area under the curve).

3 Ergebnisse

3.1 HBS-Score

3.1.1 Auswertung der Gesamtsummen

Bei der standardisierten Auswertung der MRT-Aufnahmen nach dem Helbich-Bhalla-Score ergaben sich für die drei Untersucher folgende Punktezahlen:

Untersucher 1 vergab Punktezahlen von 0 bis maximal 20 Punkte (P.). Im Mittel waren dies 9,29 Punkte. Für Untersucher 2 umfassten die vergebenen Punktezahlen ebenso 0 bis 20 Punkte. Der Mittelwert betrug 9,35 Punkte. Untersucher 3 vergab 1 bis 21 Punkte, im Mittel ergaben sich 10,55 Punkte. Der gemittelte Wert aller 3 Untersucher beträgt 9,73 Punkte. Die genauere Verteilung ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1 Darstellung der Verteilungen der Punktwerte je Untersucher nach Helbich-Bhalla-Score

U1 bis U3: Untersucher 1 bis 3

HBS	max.	min.	Mittelwert
U1	20	0	9,29
U2	20	0	9,35
U3	21	1	10,56
gemittelter Wert	-	-	9,73

Ergebnisse

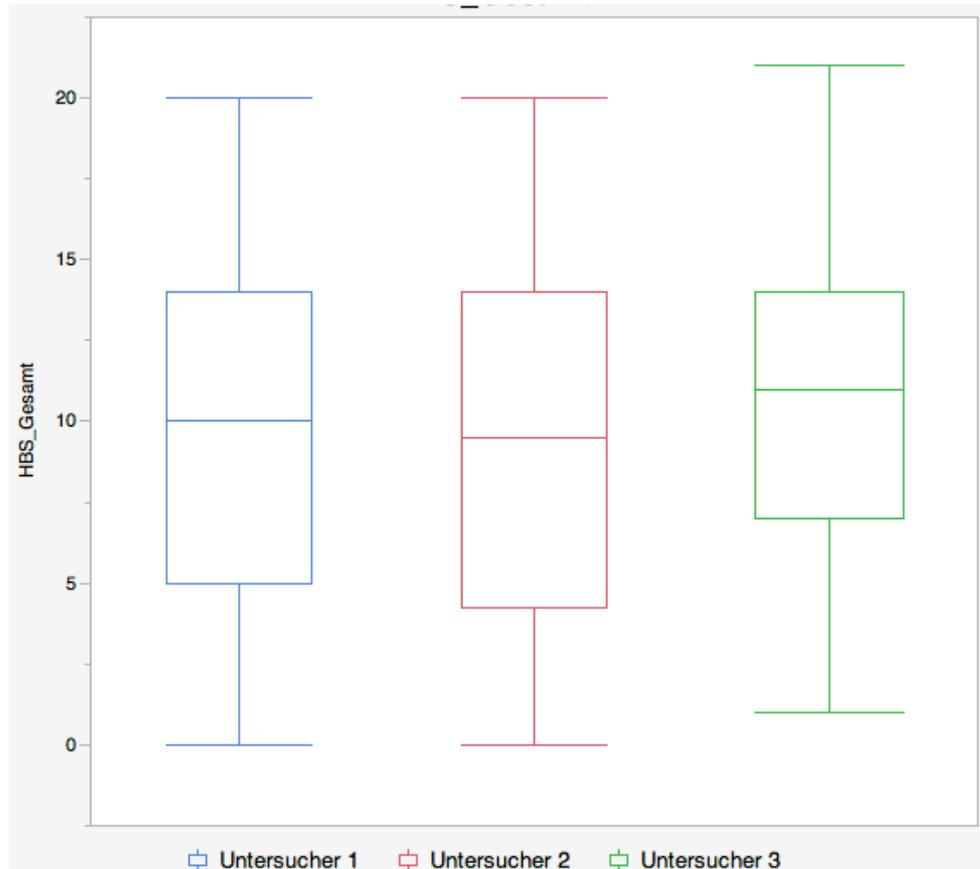


Abbildung 3.1 Box-Plot-Darstellung der Punkteverteilung der drei Untersucher bei Auswertung nach dem Helbich-Bhalla-Score

Wie der Abbildung 3.1 zu entnehmen ist waren die vergebenen Punktezahlen relativ konstant. Vor allem die Höhe der vergebenen Punktezahlen von Untersucher 1 und 2 sind sehr homogen. Dies spiegelt sich auch wider wenn man die Korrelationskoeffizienten betrachtet.

3.1.2 Berechnung und Analyse der Korrelationskoeffizienten

Die Korrelationskoeffizienten r nach Pearson der Untersucher untereinander betragen:

Untersucher 1 vs. Untersucher 2: $r = 0,89$

Untersucher 1 vs. Untersucher 3: $r = 0,89$

Untersucher 2 vs. Untersucher 3: $r = 0,86$

Ergebnisse

Dies spricht trotz unterschiedlichem Erfahrungsumfang der einzelnen Untersucher für eine geringe Interobserver-Variabilität.

Für die Interobserver-Reliabilität ergaben sich in der Berechnung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) bei einem Konfidenzintervall von 95% (95% KI) folgende Werte:

Tabelle 3.2 Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC) für Untersucher 1-3 mit einem 95%-Konfidenzintervall

U1 bis U3: Untersucher 1 bis 3

Untersucher (U)	ICC	95% KI
U1 vs. U2	0,94	0,91 - 0,96
U1 vs. U3	0,92	0,83 - 0,96
U2 vs. U3	0,90	0,82 - 0,94
alle 3 Untersucher	0,95	0,92 - 0,97

Zur näheren Überprüfung der hohen Korrelationskoeffizienten, führten wir eine Bland-Altman-Analyse durch. Die Ergebnisse sind graphisch in den Abbildungen 3.2 bis 3.4 dargestellt.

Ergebnisse

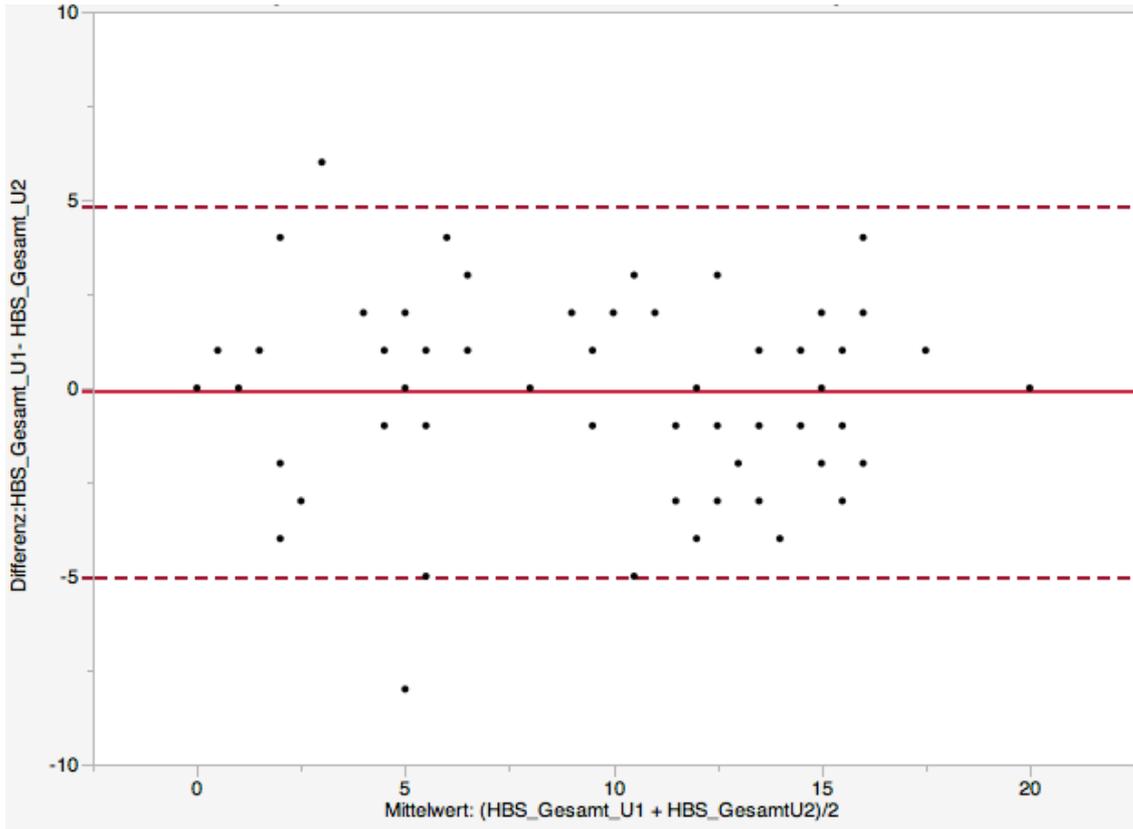


Abbildung 3.2 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 2, Auswertung nach dem HBS

— mittlere Differenz ; - - - 1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U1/2: Untersucher 1/2

Beim Vergleich von Untersucher 1 und 2 fällt auf, dass die mittlere Differenz mit -0,058 fast bei 0 liegt. Der Standardfehler beträgt 0,30 und die Standardabweichung beträgt 2,51. Es liegen einige Werte direkt auf der Linie der mittleren Differenz. Die Übereinstimmungsgrenzen liegen zwischen -4,98 und 4,86 Punkten. Der Abstand der Übereinstimmungsgrenzen beträgt 9,84 Punkte. Nur 2 Datensätze liegen außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (97%). Die Punktwolke ist insgesamt relativ gleichmäßig verteilt.

Ergebnisse

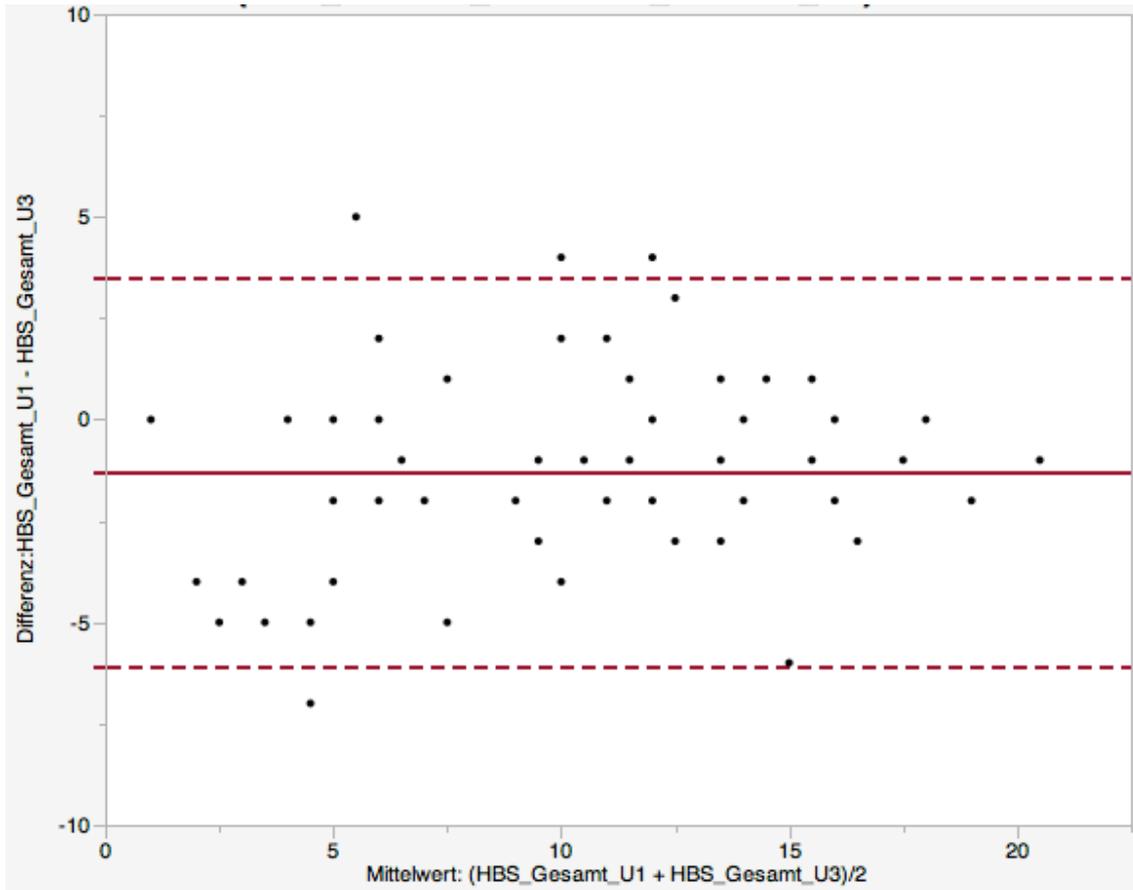


Abbildung 3.3 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 3, Auswertung nach dem HBS

— mittlere Differenz ; --- 1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U1/3: Untersucher 1/3

Beim Vergleich von Untersucher 1 und 3 liegt die mittlere Differenz bei -1,26. Der Standardfehler beträgt 0,30 und die Standardabweichung 2,44. 94% (64/68 Patienten) der Datensätze liegen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (-6,04 und 3,52 Punkte). Der Abstand beträgt somit 9,56 Punkte.

Ergebnisse

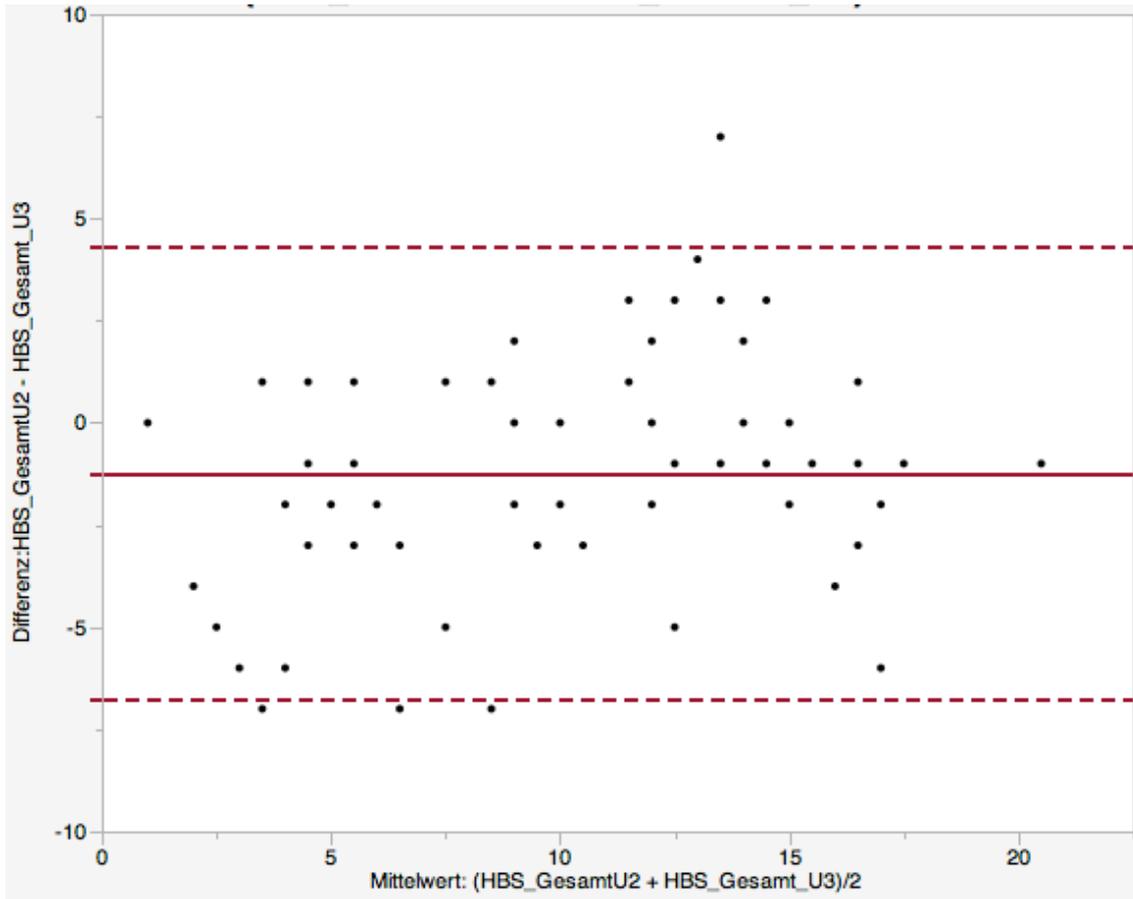


Abbildung 3.4 Bland Altman-Plot für Untersucher 2 und 3, Auswertung nach HBS

— mittlere Differenz ; - - - 1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U2/3: Untersucher 2/3

Im Vergleich von Untersucher 2 und 3 ergeben sich folgende Ergebnisse: Die mittlere Differenz beträgt -1,21, der Standardfehler ist 0,34 und die Standardabweichung liegt bei 2,83. Es liegen einige Punkte relativ nahe an der mittleren Differenz. Die Übereinstimmungsgrenzen liegen zwischen -6,76 und 4,34 Punkten. Der Abstand der Übereinstimmungsgrenzen beträgt 11,1 Punkte. 4 Datensätze liegen außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (94%).

Die Differenz der erhobenen Punktwerte im Vergleich der einzelnen Untersucher sind in der folgenden Tabelle (Tab. 3.3) nochmals übersichtlich zusammengefasst.

Ergebnisse

Tabelle 3.3 Direkter Vergleich der Differenz der erhobenen Punktwerte zwischen den Untersuchern

U1 bis U3: Untersucher 1 bis 3; KI: Konfidenzintervall; r: Pearsonscher Korrelationskoeffizient

	Untersucher 1 vs. Untersucher 2	Untersucher 1 vs. Untersucher 3	Untersucher 2 vs. Untersucher 3
Mittelwert U1	9,29	9,29	-
Mittelwert U2	9,35	-	9,35
Mittelwert U3	-	10,56	10,56
mittlere Differenz	-0,059	-1,26	-1,21
Standardfehler	0,30	0,30	0,34
Übereinstimmungsgrenzen	-4,98 - 4,86	-6,04 - 3,52	-6,76 - 4,34
95% KI	-0,55 - 0,67	0,67 - 1,86	0,52 - 1,89
Korrelation r	0,89	0,88	0,86

Die Übereinstimmungsgrenzen sind bei Untersucher 1 vs. Untersucher 3 am engsten. Aber auch bei U1 vs. U2 sind sie mit 9,84 Punkten recht nahe beieinander. Beim Vergleich von U1 vs U2 liegen die meisten Datensätze innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (97%).

3.1.3 Vergleich mit Lungenfunktionsparametern

Für alle drei Untersucher zeigten sich hohe Korrelationen der vergebenen Punktwerte mit einzelnen, in den Lungenfunktionsprüfungen erhobenen Messparametern. Diese waren vor allem das FEV1 (FEV₁ in Prozent Ist/Soll). Die Korrelation mit dem FEV1 ergaben für Untersucher 1 einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,61$, für Untersucher 2 $r = -0,54$ und für Untersucher 3 $r = -0,55$. Dabei war bei allen Untersuchern der p-Wert $< 0,0001$.

Ergebnisse

Tabelle 3.4 Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman, p-Werte und Konfidenzintervalle für die Beziehung zwischen erhobenen Punktwerten der Untersucher nach dem HBS und dem FEV1

U1 bis U3: Untersucher 1 bis 3; KI: Konfidenzintervall; r: Pearsonscher Korrelationskoeffizient; HBS: Helbich-Bhalla-Score; FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %

Korrelation HBS vs. FEV1	Pearson r	95% KI unten	95% KI oben	p-Wert	Spearman ρ
U1	-0,61	-0,74	-0,43	<0,0001	-0,65
U2	-0,54	-0,69	-0,34	<0,0001	-0,56
U3	-0,55	-0,70	-0,35	<0,0001	-0,56

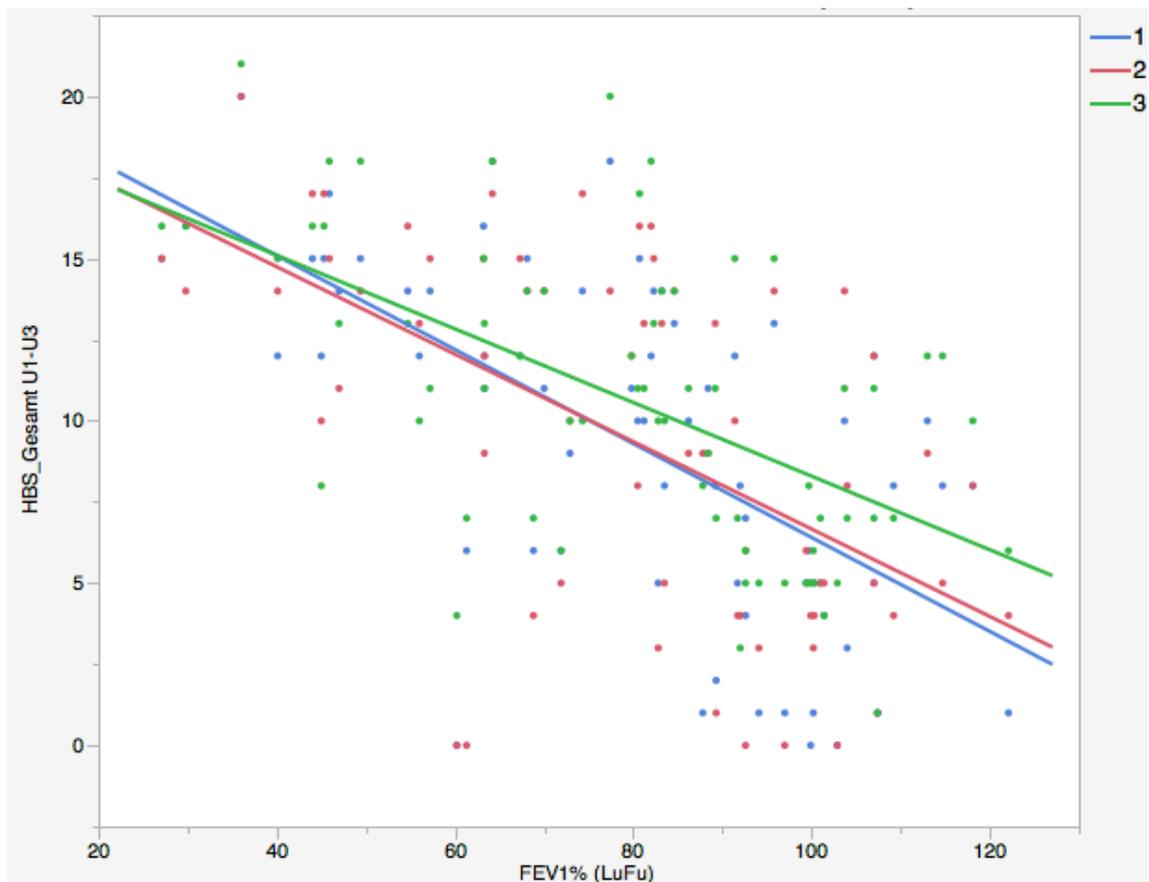


Abbildung 3.5 Beispielhafte Darstellung der Beziehung von Punktwerten und dem FEV1 für Untersucher 1 bis 3. Gut ist der negative Zusammenhang zu erkennen.

U1 bis U3: Untersucher 1 bis 3; FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %

Zudem zeigte sich bei zwei weiteren Lungenfunktions-Parametern eine mittlere

Ergebnisse

bis hohe Korrelation für alle 3 Untersucher. Allerdings waren dabei nur für 56 von 69 Patienten (81%) Messwerte vorliegend. Zum einen war dies das RV (%). Dies zeigte für die drei Untersucher hohe Korrelationskoeffizienten von $r=0,58$ (Untersucher 1), $r= 0,60$ (Untersucher 2) und $r= 0,54$ (Untersucher 3). Zum anderen war eine mittlere Korrelation zur maximalen VC (%) sichtbar. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse: Untersucher 1: $r= -0,51$, Untersucher 2: $r= -0,47$, Untersucher 3: $r= -0,46$.

In den folgenden Tabellen (Tab. 3.5 bis 3.7) sind zum einen die Korrelationen des über die 3 Untersucher gemittelten Gesamtwertes des HBS mit den einzelnen Lungenfunktionsparametern dargestellt, sowie die Korrelationen der Kategorien des HBS mit den Lungenfunktionsparametern. Dabei wurden ebenfalls die gemittelten vergebenen Punktwerte verwendet. Für den über die Untersucher 1 bis 3 gemittelten Gesamtpunktwert des HBS zeigten sich die besten Korrelationen mit dem FEV1 ($r= -0,59$; $\rho= -0,6$), mit der VC max ($r= -0,5$; $\rho= -0,5$) und mit dem RV ($r= 0,6$; $\rho= 0,66$). Dies zeigt sich auch bei Betrachtung der Korrelation der einzelnen Kategorien des HBS mit den Lungenfunktionsparametern.

Die höchsten Korrelationen zeigen sich für die Kategorie Schweregrad der Emphyseme. Aber auch die Parameter Schweregrad der Mosaik-Perfusion und Ausmaß der Bronchiektasen zeigen gute Korrelationen. Die genauen Werte sind den folgenden Tabellen zu entnehmen. Tabelle 3.5 zeigt die Korrelationskoeffizienten r nach Pearson, Tabelle 3.6 und 3.7 den Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman.

Ergebnisse

3.5 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson für die Kategorien des HBS und die Gesamtsumme

FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %; FEV1-Verlauf/J (%): Verlauf der FEV₁ pro Jahr angegeben in %; VC in (%): inspiratorische Vitalkapazität angegeben in %; FVC (%): funktionelle Vitalkapazität angegeben in %; VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %; TLC (%): totale Lungenkapazität angegeben in %; MEF50 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 50% verbleibender FVC angegeben in %; MEF25 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC angegeben in %; MMEF pred (%): vorhergesagter mittlerer maximale expiratorischer Fluss angegeben in %; ITGV (%): intrathorakales Gasvolumen angegeben in %; r : Pearsonscher Korrelationskoeffizient; J: Jahr; HBS: Helbich-Bhalla-Score

Korrelation r Kategorie HBS vs. Lungenfunktions- daten	FEV1	FEV1-Verlauf/J (%)	VC in (%)	FVC (%)	VC max (%)	RV (%)	TLC (%)	MEF50 (%)	MEF25 (%)	MMEF pred (%)	ITGV (%)
Schweregrad der Bronchiektasen	-0,53	0,04	-0,39	-0,36	-0,49	0,45	0,19	-0,43	-0,37	-0,43	0,40
Schweregrad der peribronchialen Wandverdickungen	-0,54	-0,15	-0,44	-0,31	-0,49	0,51	0,20	-0,43	-0,38	-0,43	0,40
Ausmaß der Bronchiektasen	-0,56	-0,13	-0,42	-0,21	-0,45	0,56	0,28	-0,42	-0,36	-0,41	0,49
Ausmaß des Mucus plugging	-0,54	-0,17	-0,42	-0,32	-0,47	0,54	0,20	-0,40	-0,38	-0,42	0,40
Ausmaß der Sakkulationen/ Abszesse	-0,34	-0,14	-0,25	-0,13	-0,28	0,31	0,14	-0,38	-0,31	-0,34	0,34
Zahl der betroffenen Bronchialgenerationen	-0,48	-0,12	-0,35	-0,26	-0,39	0,50	0,24	-0,37	-0,37	-0,39	0,41
Schweregrad der Bullae	-0,20	0,05	-0,16	0,00	-0,18	0,09	0,01	-0,18	-0,14	-0,16	0,07
Schweregrad der Emphyseme	-0,64	-0,15	-0,37	-0,38	-0,48	0,56	0,27	-0,54	-0,48	-0,53	0,46
Schweregrad der Mosaik-Perfusion	-0,51	-0,15	-0,35	-0,27	-0,43	0,62	0,32	-0,38	-0,41	-0,43	0,43
Schweregrad der Konsolidierungen/ Kollaps	-0,18	-0,23	-0,18	0,03	-0,12	0,24	0,11	-0,21	-0,21	-0,21	0,30
HBS Gesamt	-0,59	-0,15	-0,44	-0,31	-0,50	0,60	0,28	-0,47	-0,43	-0,48	0,49

Ergebnisse

3.6 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman für die Kategorien des HBS und die Gesamtsumme - Teil 1

FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %; FEV1-Verlauf/J (%): Verlauf der FEV₁ pro Jahr angegeben in %; VC in (%): inspiratorische Vitalkapazität angegeben in %; FVC (%): funktionelle Vitalkapazität angegeben in %; VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %; TLC (%): totale Lungenkapazität angegeben in %; MEF50 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 50% verbleibender FVC angegeben in %; MEF25 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC angegeben in %; MMEF pred (%): vorhergesagter mittlerer maximale expiratorischer Fluss angegeben in %; ITGV (%): intrathorakales Gasvolumen angegeben in %; ρ : Spearman Korrelationskoeffizient; J: Jahr; HBS: Helbich-Bhalla-Score

Korrelation ρ Kategorie HBS - Lungenfunktions- daten		Schweregrad der Bronchiektasen	Schweregrad der peribronchialen Wandverdickungen	Ausmaß der Bronchiektasen	Ausmaß des Mucus plugging	Ausmaß der Sakkulationen/Abs- zesse	Zahl der betroffenen Brochialgeneratio- nen
FEV1	Spearman ρ	-0,54	-0,56	-0,57	-0,56	-0,39	-0,54
	Prob> ρ	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,0012	<,0001
FEV1-Verlauf/J (%)	Spearman ρ	-0,02	-0,19	-0,18	-0,27	-0,18	-0,19
	Prob> ρ	0,8968	0,1419	0,1419	0,0281	0,1561	0,1324
VC in (%)	Spearman ρ	-0,37	-0,46	-0,41	-0,44	-0,30	-0,39
	Prob> ρ	0,0049	0,0004	0,0016	0,0006	0,0006	0,0029
FVC (%)	Spearman ρ	-0,31	-0,31	-0,16	-0,23	-0,14	-0,23
	Prob> ρ	0,1075	0,1086	0,4273	0,2462	0,471	0,2332
VC max (%)	Spearman ρ	-0,48	-0,50	-0,45	-0,47	-0,31	-0,42
	Prob> ρ	<,0001	<,0001	0,0002	<,0001	0,0118	0,0006
RV (%)	Spearman ρ	0,53	0,61	0,62	0,58	0,43	0,61
	Prob> ρ	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,0014	<,0001
TLC (%)	Spearman ρ	0,17	0,16	0,24	0,15	0,14	0,18
	Prob> ρ	0,2323	0,2516	0,0854	0,2966	0,3124	0,1932
MEF50 (%)	Spearman ρ	-0,42	-0,40	-0,43	-0,42	-0,43	-0,41
	Prob> ρ	0,0005	0,0011	0,0005	0,0005	0,0003	0,0007
MEF25 (%)	Spearman ρ	-0,40	-0,39	-0,40	-0,40	-0,37	-0,41
	Prob> ρ	0,0012	0,0016	0,0010	0,0012	0,0026	0,0010
MMEF pred (%)	Spearman ρ	-0,42	-0,41	-0,44	-0,44	-0,39	-0,43
	Prob> ρ	0,0005	0,0007	0,0003	0,0003	0,0013	0,0004
ITGV (%)	Spearman ρ	0,43	0,44	0,52	0,39	0,41	0,43
	Prob> ρ	0,0016	0,0010	<,0001	0,0047	0,0025	0,0013

Ergebnisse

3.7 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman für die Kategorien des HBS und die Gesamtsumme - Teil 2

FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %; FEV1-Verlauf/J (%): Verlauf der FEV₁ pro Jahr angegeben in %; VC in (%): inspiratorische Vitalkapazität angegeben in %; FVC (%): funktionelle Vitalkapazität angegeben in %; VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %; TLC (%): totale Lungenvolumen angegeben in %; MEF50 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 50% verbleibender FVC angegeben in %; MEF25 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC angegeben in %; MMEF pred (%): vorhergesagter mittlerer maximale expiratorischer Fluss angegeben in %; ITGV (%): intrathorakales Gasvolumen angegeben in %; %; ρ : Spearman Korrelationskoeffizient; J: Jahr; HBS: Helbich-Bhalla-Score

Korrelation ρ Kategorie HBS - Lungenfunktions- daten		Schweregrad der Bullae	Schweregrad der Emphyse	Schweregrad des Mosaic-Perfusion	Schweregrad der Konsolidierungen/ Kollaps	HBS Gesamt
FEV1	Spearman ρ	-0,17	-0,61	-0,53	-0,22	-0,60
	Prob> ρ	0,1675	<,0001	<,0001	0,0822	<,0001
FEV1-Verlauf/J (%)	Spearman ρ	0,07	-0,17	-0,13	-0,25	-0,22
	Prob> ρ	0,5618	0,1753	0,3023	0,0416	0,0841
VC in (%)	Spearman ρ	-0,16	-0,33	-0,37	-0,24	-0,44
	Prob> ρ	0,2272	0,011	0,0049	0,0782	0,0007
FVC (%)	Spearman ρ	-	-0,29	-0,18	-0,01	-0,27
	Prob> ρ	-	0,1365	0,3689	0,9415	0,1646
VC max (%)	Spearman ρ	-0,17	-0,45	-0,43	-0,15	-0,50
	Prob> ρ	0,1693	0,0002	0,0004	0,2250	<,0001
RV (%)	Spearman ρ	0,16	0,58	0,67	0,36	0,66
	Prob> ρ	0,2474	<,0001	<,0001	0,0082	<,0001
TLC (%)	Spearman ρ	0,04	0,22	0,26	0,00	0,21
	Prob> ρ	0,7928	0,116	0,0659	0,9938	0,128
MEF50 (%)	Spearman ρ	-0,17	-0,52	-0,37	-0,21	-0,45
	Prob> ρ	0,1693	<,0001	0,0026	0,0895	0,0002
MEF25 (%)	Spearman ρ	-0,17	-0,49	-0,41	-0,19	-0,43
	Prob> ρ	0,1891	<,0001	0,0007	0,1325	0,0005
MMEF pred (%)	Spearman ρ	-0,17	-0,51	-0,42	-0,21	-0,46
	Prob> ρ	0,1693	<,0001	0,0005	0,0977	0,0001
ITGV (%)	Spearman ρ	0,12	0,44	0,42	0,30	0,50
	Prob> ρ	0,4103	0,0013	0,0018	0,0337	0,0002

3.2 MRT-Score

Bei der Auswertung der erhobenen Daten nach dem Tübinger MRT-Score (MRTS) ist aus Gründen der Übersichtlichkeit eine genaue Differenzierung notwendig.

3.2.1 Auswertung nach den Gesamtsummen

Im Durchschnitt wurden Punktwerte zwischen 1 und 42,67 Punkten vergeben. Der Mittelwert lag bei 15,06 Punkten, der Median bei 16 Punkten. Das 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert lag zwischen 12,6 und 17,53 Punkten.

Für Untersucher 1 ergab sich bei einer maximal erreichbaren Punktezahl von 72 Punkten ein Maximum von 53 Punkten und ein Minimum von 0 Punkten. Das ergibt einen berechneten Mittelwert von 15,79 Punkten mit einer Standardabweichung von 12,04 Punkten. Dies ergibt ein 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes von 12,88 - 18,71 Punkten.

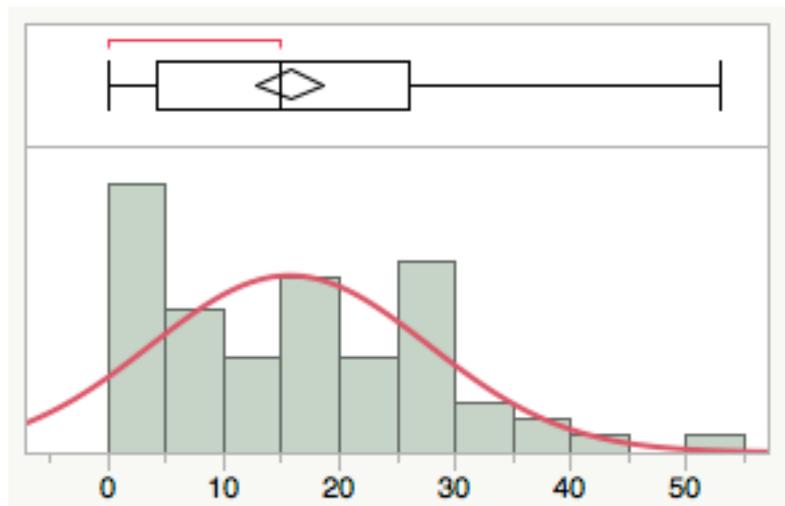


Abbildung 3.6 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen nach dem MRTS von Untersucher 1

Untersucher 2 erhob eine maximale Punktezahl von 34 und eine minimale Punktezahl von 0 Punkten. Der errechnete Mittelwert liegt bei 11,54 Punkten mit einer Standardabweichung von 8,85 Punkten. Das 95%-Konfidenzintervall

Ergebnisse

liegt zwischen 9,4 und 13,69 Punkten.

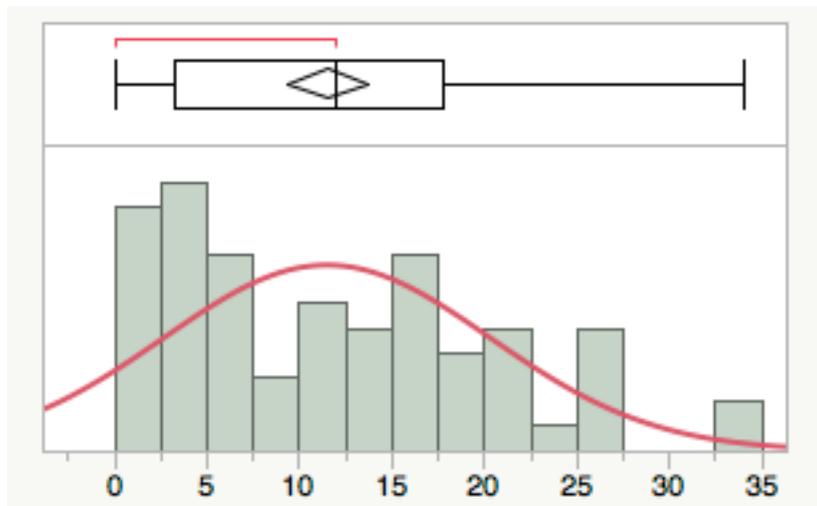


Abbildung 3.7 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen nach MRTS von Untersucher 2

Für Untersucher 3 ergab sich ein Mittelwert von 17,85 Punkten bei einer erhobenen Punktezahl zwischen 1 und 48 Punkten. Die Standardabweichung liegt bei 10,9 Punkten. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 15,23 und 20,48 Punkten.

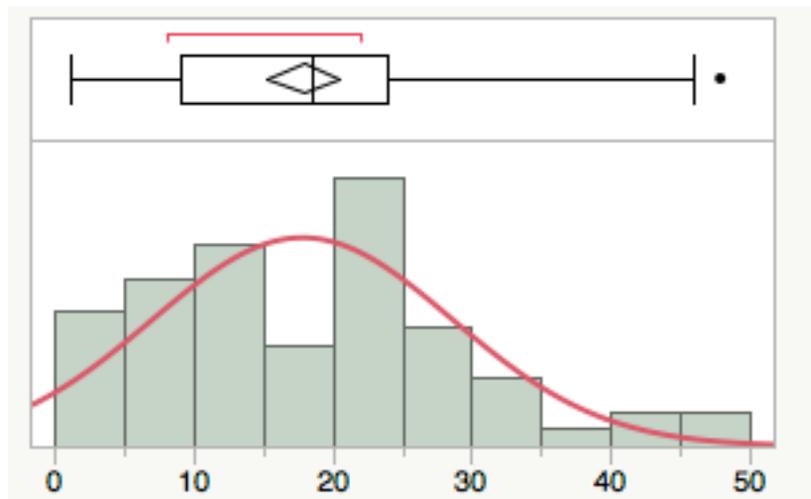


Abbildung 3.8 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen nach MRTS von Untersucher 3

Ergebnisse

Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Werte in Tabelle 3.8 nochmals detailliert aufgeführt. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass Untersucher 1 die besten Werte hat. Sein Mittelwert liegt nur 0,73 Punkte höher als der Mittelwert aller Untersucher. Untersucher 2 vergibt tendenziell weniger Punkte als Untersucher 1 und 3. Allerdings sind bei Untersucher 2 der geringste Standardfehler und das kleinste Konfidenzintervall zu verzeichnen.

Tabelle 3.8 Übersicht der nach MRTS erhobenen Punktwerte für alle 3 Untersucher

MRT-Score	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3
Maximum	53	34	48
Minimum	0	0	1
Mittelwert Untersucher	15,79	11,54	17,85
errechneter Mittelwert	15,06	15,06	15,06
Median	15	12	18,5
mittlere Differenz	0,73	- 3,52	2,79
Standardfehler	1,46	1,07	1,31
95% KI oben	18,71	13,69	20,48
95% KI unten	12,88	9,40	15,23

3.2.2 Auswertung der nach Größe der Lungenlappen gewichteten Summen

Auf Grund der unterschiedlichen Größen der einzelnen Lungenlappen und dem bevorzugten Befall von zunächst bestimmten Lappen wurde eine Gewichtung der erhobenen Gesamtsummen nach den Segmenten der 6 Lungenlappen vorgenommen. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Für Untersucher 1 ergab sich ein Minimum von 0 Punkten und ein Maximum von 8,9 Punkten. Der Mittelwert lag bei 2,71 Punkten, der Median bei 2,6 Punkten die Standardabweichung bei 2,04 Punkten. Für Untersucher 2 ergaben sich Werte von 0 bis 5,75 Punkte. Der Mittelwert betrug 1,86 Punkte, der

Ergebnisse

Median 1,73 Punkte, die Standardabweichung lag bei 1,46 Punkten. Untersucher 3 hatte gewichtete Werte von 0,2 bis 8,05 Punkten. Der Mittelwert betrug 3,04 Punkte, der Median 3,2 Punkte, die Standardabweichung lag bei 1,73 Punkten.

Tabelle 3.9 Übersicht der gewichteten Punktwerte des MRT-Scores im Vergleich der drei Untersucher

MRT-Score gewichtet	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3
Mittelwert Untersucher	2,71	1,86	3,04
errechneter Mittelwert	2,54	2,54	2,54
Median	2,6	1,73	3,2
mittlere Differenz	0,17	-0,68	0,5
Standardfehler	0,25	0,18	0,21
95% KI	2,22 - 3,21	1,51 - 2,22	2,62 - 3,46

Auch hier zeigen sich für Untersucher 1 die besten Werte. Der Mittelwert von Untersucher 1 liegt am nächsten am errechneten Mittelwert und am Median. Ebenso ist die mittlere Differenz am geringsten.

3.2.3 Berechnung und Analyse der Korrelationskoeffizienten

Für die erhobenen Punktwerte der drei Untersucher können sowohl bei den nach Größe der Lungenlappen gewichteten als auch bei den ungewichteten Punktwerten Korrelationen berechnet werden. Diese Korrelationen der Untersucher untereinander spiegeln die Interobserver-Variabilität wider und somit die Verlässlichkeit eines Scores. Bei den berechneten Korrelationskoeffizienten r nach Pearson ergaben sich folgende Werte (siehe Tab. 3.10):

Ergebnisse

Tabelle 3.10 Pearsonscher Korrelationskoeffizient r beim Vergleich der Untersucher untereinander; Auswertung nach den Summen des MRT-Scores und nach den gewichteten Summen

U1-3: Untersucher 1-3

Untersucher (U)	r nach Pearson	p-Wert
U1 vs. U2	0,88	< 0,0001
U1 vs. U3	0,91	< 0,0001
U2 vs. U3	0,86	< 0,0001
U1 gewichtet vs. U2 gewichtet	0,88	< 0,0001
U1 gewichtet vs. U3 gewichtet	0,89	< 0,0001
U2 gewichtet vs. U3 gewichtet	0,84	< 0,0001

Zum näheren Vergleich der guten Korrelationswerte ist die Darstellung mittels Bland-Altman-Plot sinnvoll. In den folgenden Abbildungen sind jeweils zunächst der Plot für den MRT-Score und folgend für den gewichteten MRT-Score dargestellt.

Ergebnisse

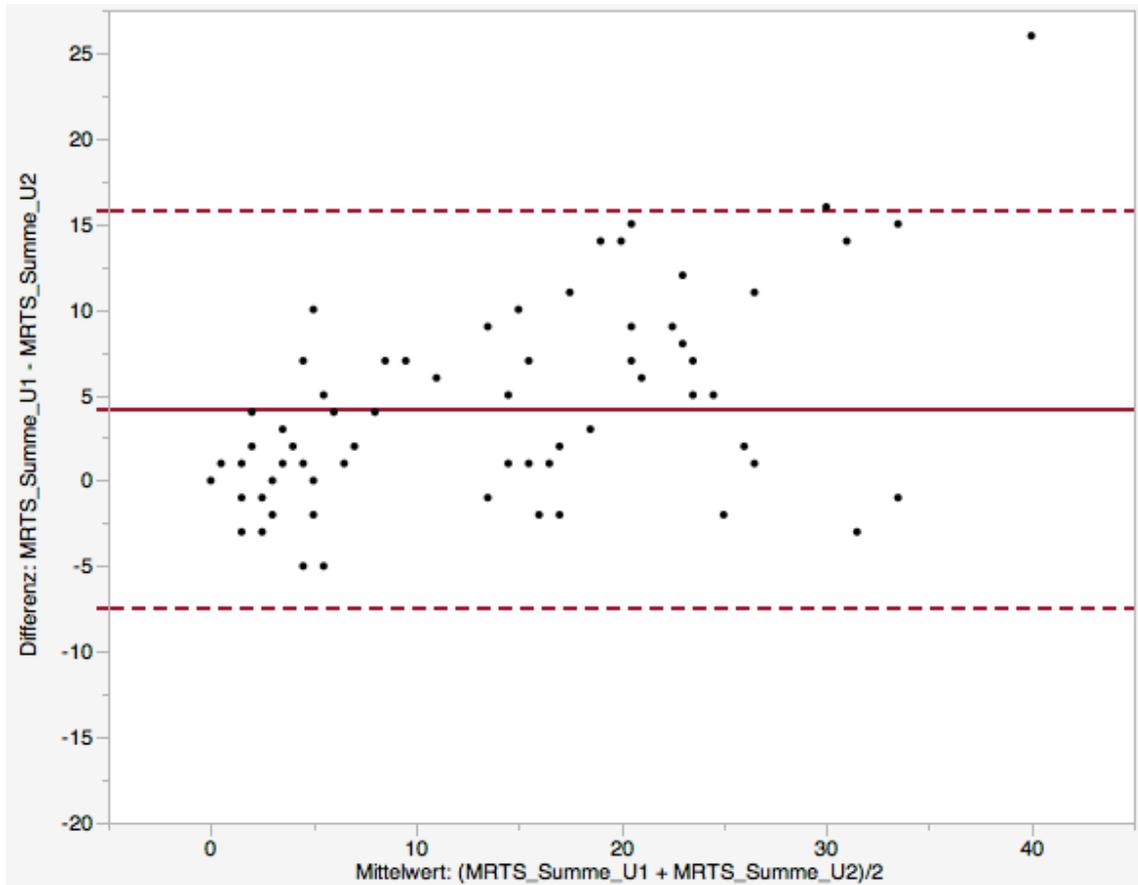


Abbildung 3.9 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 2, Auswertung nach dem MRT-Sore

— mittlere Differenz ; ---1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U1/2: Untersucher 1/2

Ergebnisse

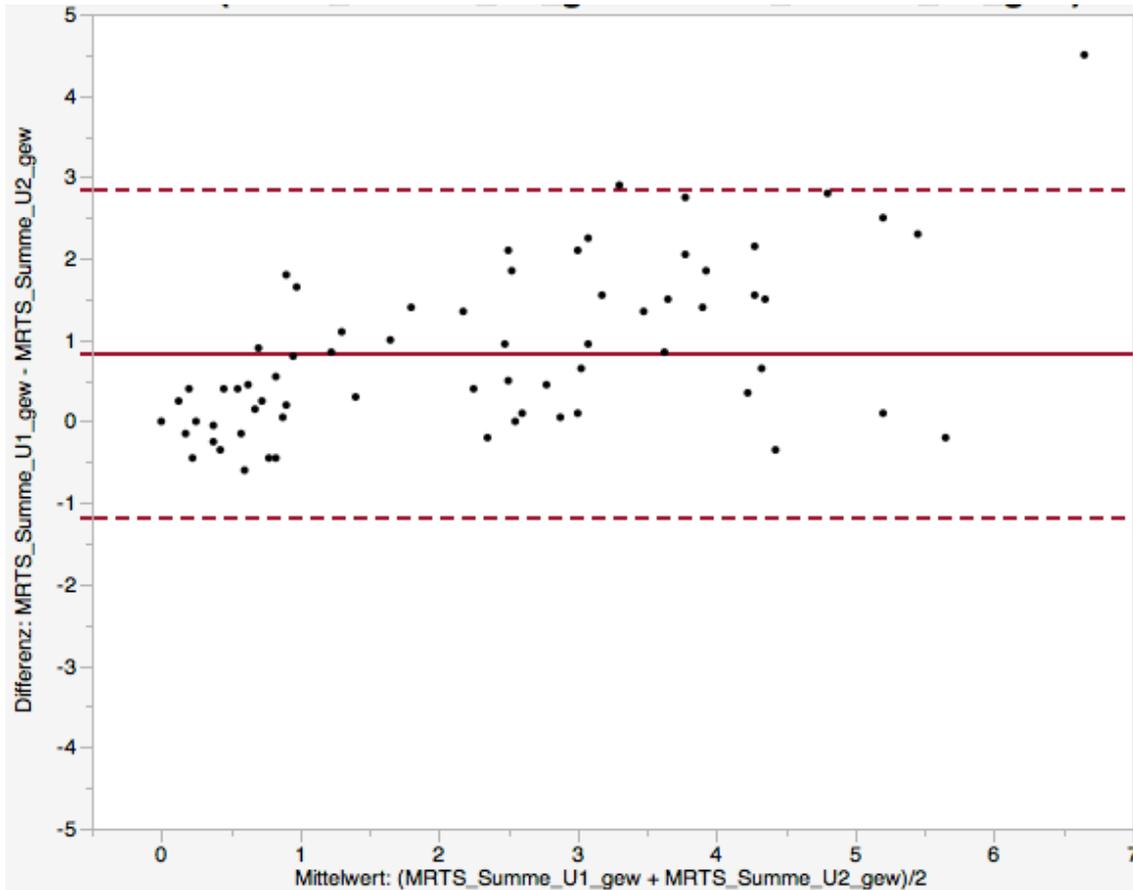


Abbildung 3.10 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 2, Auswertung nach dem gewichteten MRT-Score

— mittlere Differenz; --- 1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U1/2: Untersucher 1/2; gew: gewichtet

Beim Vergleich der Auswertungsergebnisse von Untersucher 1 und 2 nach dem MRTS (Abb. 3.9) liegt die Differenz bei 4,25 Punkten, die Standardabweichung der Differenz beträgt 5,92 Punkte und der Standardfehler 0,72 Punkte. Die Übereinstimmungsgrenzen liegen zwischen -7,35 und 15,85 Punkten. Es fällt auf, dass die Punktwolke eine relativ gleichmäßige Streuung mit geringer Schwankungsbreite aufweist. Dies wird im Bland-Altman-Plot nach dem gewichteten MRTS bestätigt (Abb. 3.10). Die Differenz von Untersucher 1 und 2 beträgt im Mittel 0,85 Punkte, die Standardabweichung der Differenz 1,02 Punkte und der Standardfehler der Differenz beträgt 0,12 Punkte. Hier betragen die Übereinstimmungsgrenzen -1,15 bis 2,85 Punkte. Bei beiden liegen nur 2 Werte liegen außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (97%).

Ergebnisse

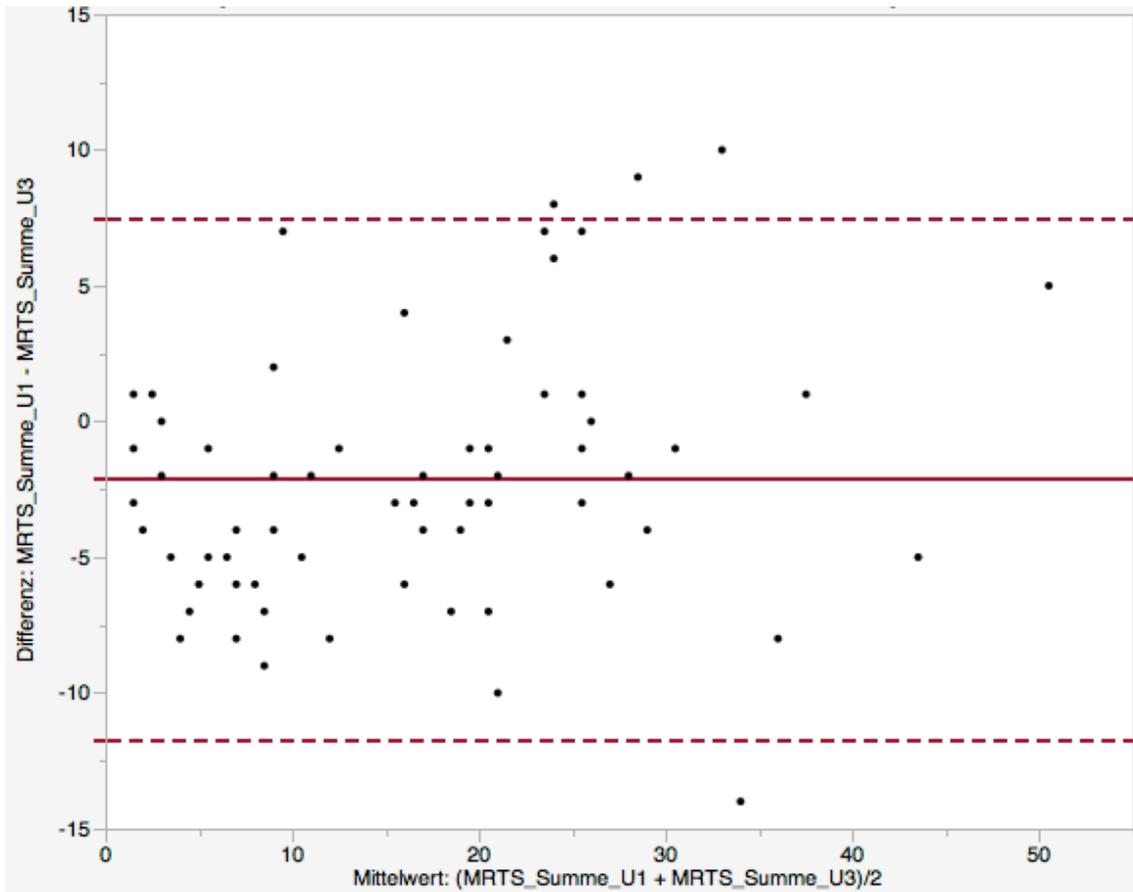


Abbildung 3.11 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 3, Auswertung nach dem MRT-Score

— mittlere Differenz; ---1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U1/3: Untersucher 1/3; gew: gewichtet

Beim Vergleich der Auswertungsergebnisse von Untersucher 1 und 3 nach dem MRTS (Abb. 3.11) liegt die mittlere Differenz bei -2,06 Punkten, die Standardabweichung der Differenz beträgt 4,9 Punkte und der Standardfehler 0,59 Punkte. Es fällt auf, dass die Punktwolke eine relativ gleichmäßige Streuung um die mittlere Differenz zeigt mit jedoch höherer Schwankungsbreite als im Vergleich von Untersucher 1 und 2. Die Übereinstimmungsgrenzen betragen -11,66 und 7,54 Punkte. 94% der Datensätze liegen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (64/68 Patienten). Diese höhere Schwankungsbereite um die mittlere Differenz kommt beim Vergleich des gewichteten MRTS noch deutlicher zum Ausdruck (Vgl. Abb. 3.12). Die Differenz von Untersucher 1 und 3 beträgt im Mittel -0,33 Punkte, die

Ergebnisse

Standardabweichung der Differenz 0,94 Punkte und der Standardfehler der Differenz beträgt 0,11 Punkte. Die Übereinstimmungsgrenzen liegen zwischen -2,17 und 1,51 Punkten.

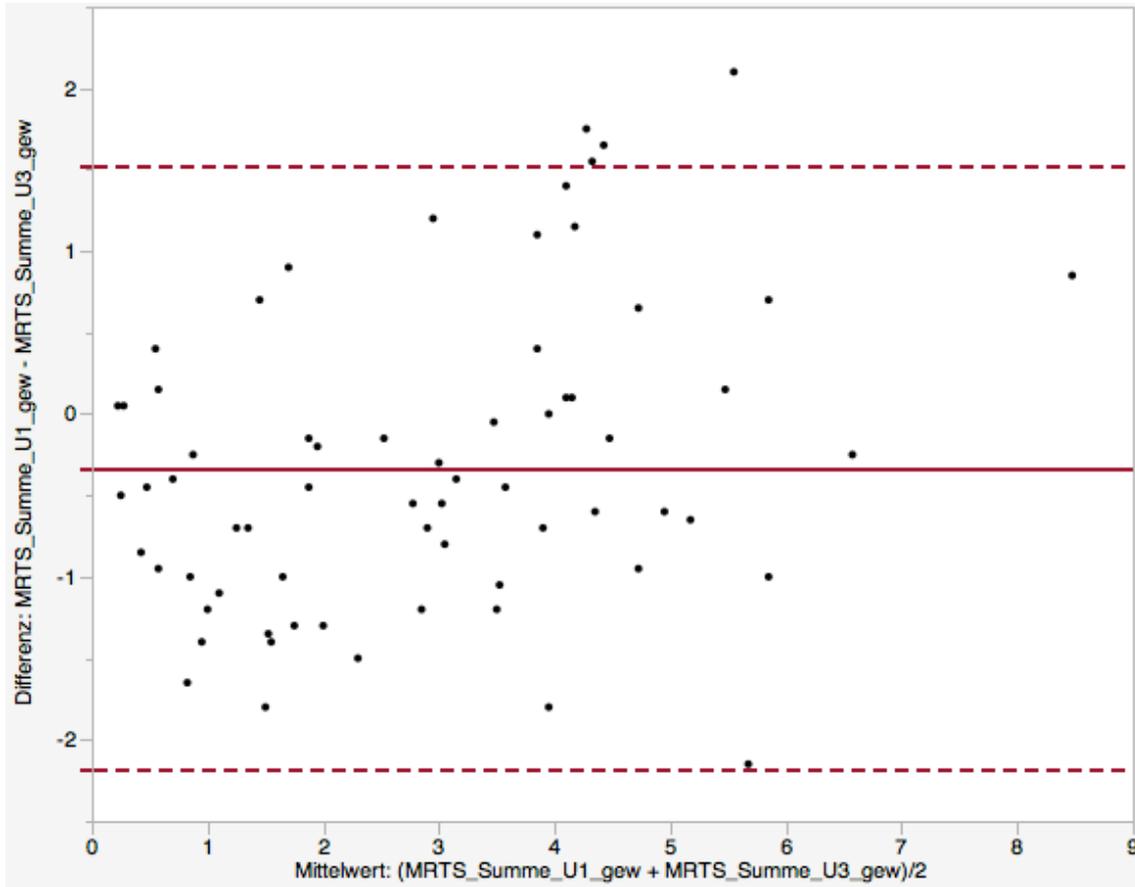


Abbildung 3.12 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 3, Auswertung nach dem gewichteten MRT-Score

— mittlere Differenz; --- 1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U1/3: Untersucher 1/3; gew: gewichtet

Ergebnisse

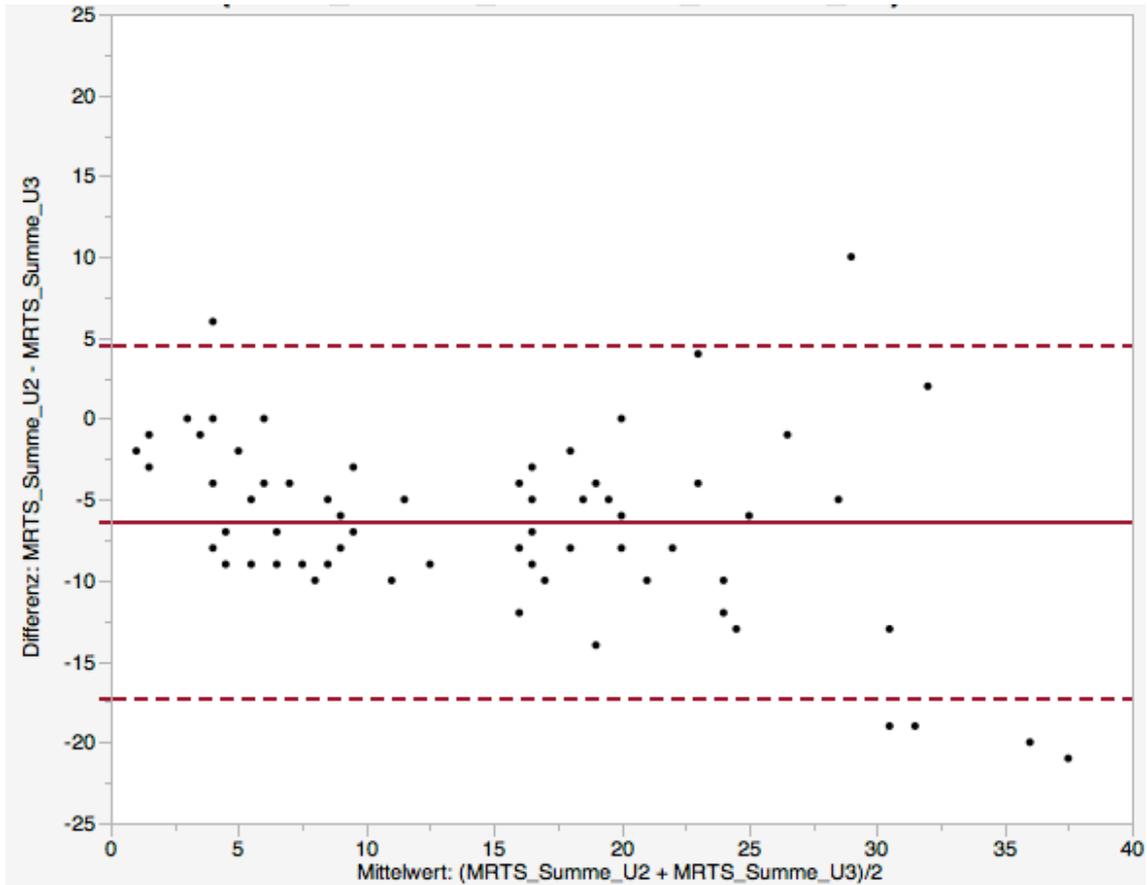


Abbildung 3.13 Bland-Altman-Plot für Untersucher 2 und 3, Auswertung nach dem MRT-Sore

— mittlere Differenz; --- 1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U2/3: Untersucher 2/3

Vergleicht man die Auswertungsergebnisse von Untersucher 2 und 3 nach dem MRTS (Abbildung 3.13) liegt die Differenz bei -6,31 Punkten, die Standardabweichung der Differenz beträgt 5,57 Punkte und der Standardfehler 0,68 Punkte. Dies sind die höchsten Differenzen. Die Übereinstimmungsgrenzen liegen zwischen -17,23 und 4,61 Punkten. 91% (62/68 Patienten) liegen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen. Es fällt auf, dass die Punktwolke eine relativ gleichmäßige Streuung um die mittlere Differenz aufweist, aber auch einige Werte außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegen. Diese Beobachtungen kommen beim Vergleich des gewichteten MRTS ebenfalls zum Ausdruck (Abbildung 3.14). Die Differenz von Untersucher 2 und 3 beträgt im Mittel -1,17 Punkte, die Standardabweichung der Differenz 0,93 Punkte und der Standardfehler der

Ergebnisse

Differenz beträgt 0,11 Punkte. Die Übereinstimmungsgrenzen betragen -2,99 und 0,65 Punkte.

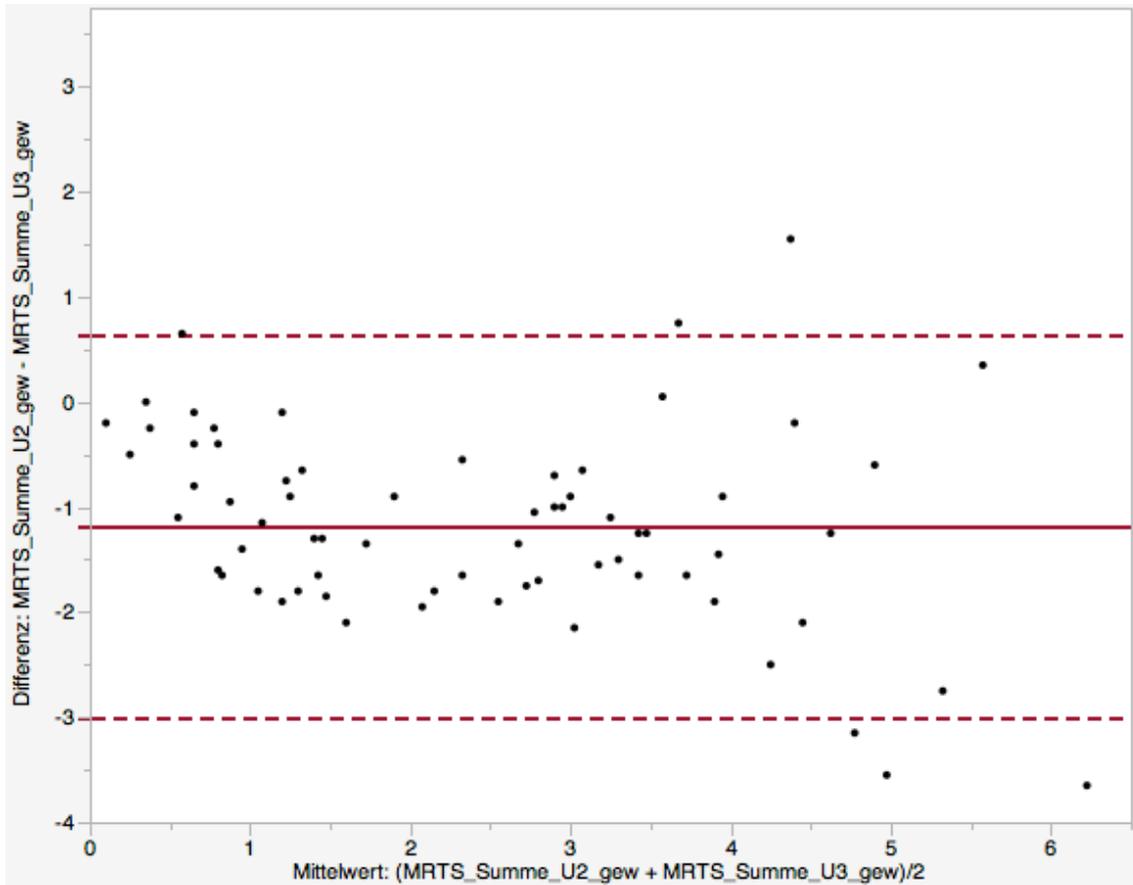


Abbildung 3.14 Bland-Altman-Plot für Untersucher 2 und 3, Auswertung nach dem gewichteten MRT-Score

— mittlere Differenz; --- 1,96-fache Standardabweichung (SD) der mittleren Differenz;
U2/3: Untersucher 2/3; gew: gewichtet

Zur Bewertung der Interobserver-Variabilität kam der Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC) mit einem 95%-Konfidenzintervall zur Anwendung. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse (Tab. 3.11):

Tabelle 3.11 Intraclass Korrelationskoeffizient (ICC) für die Interobserver-Variabilität des MRTS und den MRTS gewichtet für die Untersucher 1-3

U1-3: Untersucher 1-3; KI: Konfidenzintervall

Untersucher (U)	ICC	95% KI
U1 vs. U2	0,88	0,61 - 0,95
U1 vs. U3	0,95	0,90 - 0,97
U2 vs. U3	0,82	0,07 - 0,94
alle 3 Untersucher	0,92	0,79 - 0,96
U1 gewichtet vs. U2 gewichtet	0,86	0,46 - 0,94
U1 gewichtet vs. U3 gewichtet	0,93	0,87 - 0,96
U2 gewichtet vs. U3 gewichtet	0,79	0,07 - 0,93
alle 3 Untersucher gewichtet	0,90	0,73 - 0,96

Die Ergebnisse des ICC bestätigen die Ergebnisse der oben dargestellten Korrelationskoeffizienten r nach Pearson.

3.2.4 Auswertung nach den einzelnen Lungenlappen

Da der Tübinger MRT-Score bei der Beurteilung der einzelnen Parameter wie Peribronchitis/Bronchiektasien, Mucus plugging, azinäre Opazitäten, Konsolidierungen, Sakkulationen und Air trapping den Befall der einzelnen Lungenlappen berücksichtigt, können Rückschlüsse auf die Verteilung, die vorzugsweise Erstmanifestationslokalisation und in der Folge der Krankheitsschwere getroffen werden.

Daher schauen wir uns zunächst die Gesamtpunktzahl der einzelnen Lappen an. Dabei kommen die über die 3 Untersucher gemittelten Werte zur Anwendung.

3.2.4.1 Rechter Oberlappen

Bei der Auswertung der Summe aller 6 Parameter des rechten Oberlappens ergibt sich im Mittel ein Punktwert von 3,61 Punkten. Der Median beträgt 3,33 Punkte. Dabei wurden Punkte von 0 bis maximal 10 vergeben. Das ergibt ein

Ergebnisse

95%-Konfidenzintervall zwischen 2,97 und 4,24 Punkten. Die Standard-Abweichung beträgt 2,61 Punkte und der Standardfehler des Mittelwertes 0,32. Damit ist der Rechte Oberlappen der am stärksten betroffene Lungenlappen. Die Schwere des Befalls ist relativ gleichmäßig zwischen 1 und 7 Punkten verteilt. Schwerwiegendere Veränderungen sind nur bei einem kleinen Anteil der Patienten zu verzeichnen. Bei 79% der Patienten sind Veränderungen im rechten Oberlappen zu finden.

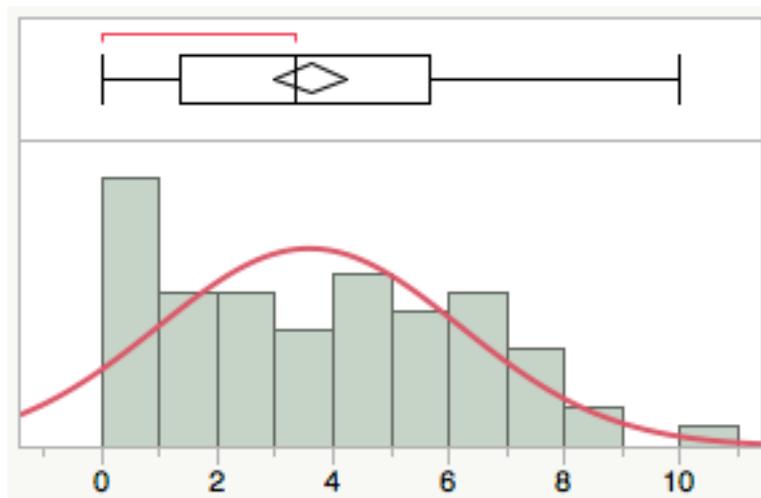


Abbildung 3.15 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im rechten Oberlappen

3.2.4.2 Rechter Mittellappen

Für den Mittellappen wurden Werte von 0 bis 8 Punkte vergeben. Dies ergibt einen Mittelwert von 2,23 Punkten und einen Median von 1,66 Punkten. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 1,83 und 2,73 Punkten. Ebenfalls 79% der Patienten weisen in diesem Lappen Veränderungen auf.

Ergebnisse

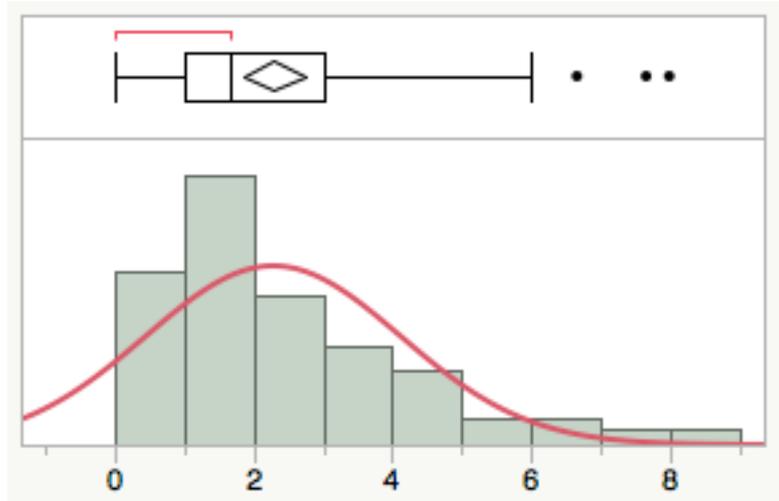


Abbildung 3.16 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im rechten Mittellappen

3.2.4.3 Rechter Unterlappen

Der rechte Unterlappen ist mit einem Mittelwert von 2,55 Punkten, mit Punkten zwischen 0 und 7,67 der am wenigsten stark betroffene Lappen des rechten Lungenflügels. Der Median beträgt 1,66 Punkte und das 95% Konfidenzintervall 1,83 bis 2,73 Punkte. Bei 87% aller Patienten sind im rechten Unterlappen Veränderungen zu finden. Damit ist der rechte Unterlappen jedoch der am häufigsten betroffene Lappen.

Ergebnisse

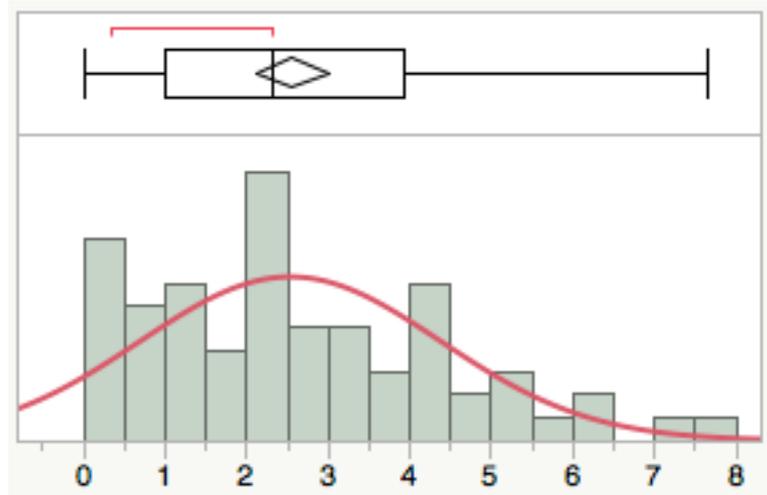


Abbildung 3.17 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im rechten Unterlappen

3.2.4.4 Linker Oberlappen

Für den linken Oberlappen wurden Punktwerte von 0 bis 8,67 Punkten vergeben. Der Mittelwert lag bei 2,7 Punkten, der Median bei 2,67 Punkten. Damit liegen hier Mittelwert und Median am dichtesten beieinander. Das 95% Konfidenzintervall betrug 2,14 - 3,25. Damit ist der linke Oberlappen nach dem rechten Oberlappen der Lappen, welcher am ausgeprägtesten betroffen ist. Bei 71% aller Patienten sind in diesem Lappen Veränderungen nachzuweisen.

Ergebnisse

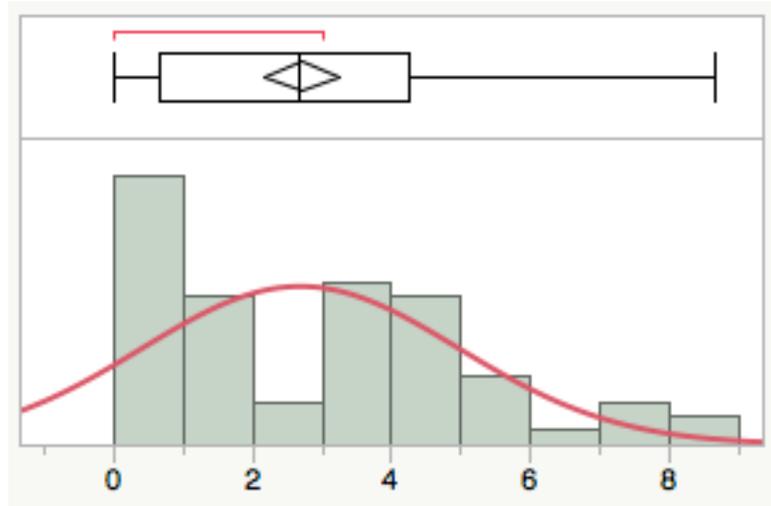


Abbildung 3.18 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im linken Oberlappen

3.2.4.5 Lingula Segment

Das Lingula Segment ist mit einem Maximum von 7 Punkten und einem Mittelwert von nur 1,7 Punkten das am geringsten und mit 69% das am seltensten betroffene Segment der Lunge, wobei es auch das Kleinste ist.

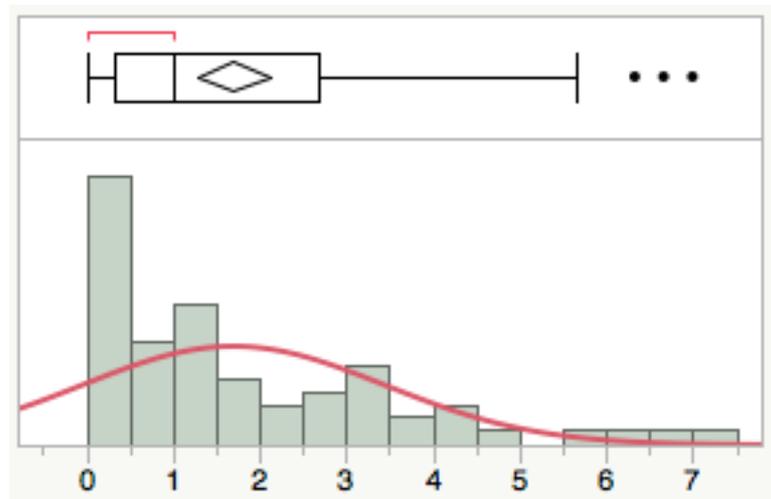


Abbildung 3.19 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im Lingula Segment

Ergebnisse

3.2.4.6 Linker Unterlappen

Für den linken Unterlappen ergibt sich ein Maximum von 7,33 Punkten. Der Mittelwert beträgt 2,23 Punkte, der Median 1,67 Punkte. Das 95% KI liegt zwischen 1,79 und 2,6 Punkten. Betrachtet man ausschließlich den linken Lungenflügel ist der Oberlappen mit 82% am häufigsten von Veränderungen betroffen.

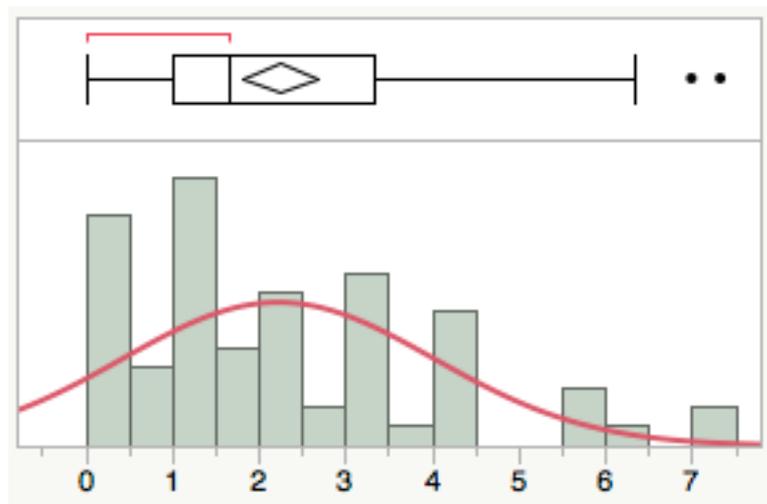


Abbildung 3.20 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im linken Unterlappen

In der folgenden Tabelle (Tab. 3.12) sind die Gesamtergebnisse für die einzelnen Lungenlappen übersichtlich dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 3.12 Verteilung des Befalls der 6 Lungenlappen

ROL= rechter Oberlappen, RML= rechter Mittellappen, RUL= rechter Unterlappen, LOL= linker Oberlappen, LS= Lingula Segment, LUL= linker Unterlappen, KI= Konfidenzintervall

	ROL	RML	RUL	LOL	LS	LUL
Maximum	10	8	7,67	8,67	7	7,33
Minimum	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	3,61	2,23	2,55	2,7	1,7	2,23
Median	3,33	1,66	2,33	2,67	1	1,67
95% KI oben	4,24	2,73	2,3	3,25	2,12	2,6
95% KI unten	2,97	1,83	2,1	2,14	1,28	1,79
Prozentuale Häufigkeit	79%	79%	87%	71%	69%	82%

3.2.5 Auswertung nach den Beurteilungsparametern

Die Auswertung der einzelnen Parameter erfolgt auf Grundlage des errechneten durchschnittlichen Wertes der 3 Untersucher. Die Werte sind in Tabelle 3.13 dargestellt.

Tabelle 3.13 Zusammenfassung der Beurteilungsparameter auf Grundlage der gemittelten Werte

	Peribronchitis/ Bronchiektasen	Mucus plugging	Azinäre Opazitäten	Konsolidierungen	Sakkulationen	Air trapping
Maximum	11	6,33	10	5	8,33	10,33
Minimum	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	5,11	1,84	3,13	1	0,41	3,57
Median	5,33	1,67	2,33	0,33	0	3,33
95% KI	4,44 - 5,79	1,46 - 2,23	2,42 - 3,83	0,67 - 1,33	0,12 - 0,7	2,99 - 4,15
Häufigkeit %	97%	75%	63%	46%	15%	85%

Bei der Auswertung nach den einzelnen Beurteilungsparametern fällt auf, dass der häufigste festgestellte Parameter Peribronchitis/Bronchiektasen sind. Sie haben von allen 6 Parametern das höchste Maximum (11 Punkte) sowie den höchsten Mittelwert (5,11 Punkte) und auch den höchsten Median (5,33 Punkte). Nur 3% der Patienten hatten keine Veränderungen dieser Art. Damit sind die Peribronchitis bzw. die Bronchiektasen die häufigste Veränderung bei Patienten mit CF. Air trapping ist mit 85% der am zweithäufigsten festgestellte Beurteilungsparameter. Mit einem Maximum von 10,33 Punkten ist er auch bei der Schwere der Veränderungen an zweiter Stelle. Azinäre Opazitäten haben mit 10 Punkten ebenfalls eine hohes Maximum, sind mit 63% aber deutlich seltener zu finden. Mucus plugging ist bei 75% der Patienten zu finden. Weniger häufig kommen Konsolidierungen (46%) vor. Für den Parameter Sakkulationen fällt auf, dass auch bei einem Maximum von 8,33 Punkten, 85% der Patienten keine diesbezüglichen Veränderungen aufweisen.

Eine weitergehende Betrachtung der 6 Beurteilungsparameter erfolgt in Kapitel 3.3.

3.2.6 Vergleich mit Lungenfunktionsparametern

Wenn man die erhobenen Punktwerte von MRTS und MRTS gewichtet mit den Parametern der Lungenfunktion zum Untersuchungszeitpunkt vergleicht, ergeben sich die besten Korrelationen für alle drei Untersucher mit dem FEV1. In Tabelle 3.14 sind diese zusammengefasst. In den Abbildungen 3.21 und 3.22 sind die Korrelationen veranschaulicht. Es wird die negative Korrelation der Punktwerte und des FEV1 deutlich.

Tabelle 3.14 Korrelationen des MRTS und dem FEV1 für Untersucher 1 - 3

U1-3: Untersucher 1-3; KI: Konfidenzintervall

Korrelation MRTS vs. FEV1	Pearson r	95% KI unten	95% KI oben	p-Wert	Spearman ρ
U1	-0,66	-0,78	-0,49	<0,0001	-0,65
U1 gew	-0,64	-0,77	-0,47	<0,0001	-0,64
U2	-0,57	-0,71	-0,37	<0,0001	-0,54
U2 gew	-0,55	-0,69	-0,35	<0,0001	-0,53
U3	-0,62	-0,75	-0,44	<0,0001	-0,61
U3 gew	-0,56	-0,71	-0,36	<0,0001	-0,55

Bei allen Untersuchern, zeigen sich bessere Korrelationen des FEV1 mit dem ungewichteten MRTS.

Ergebnisse

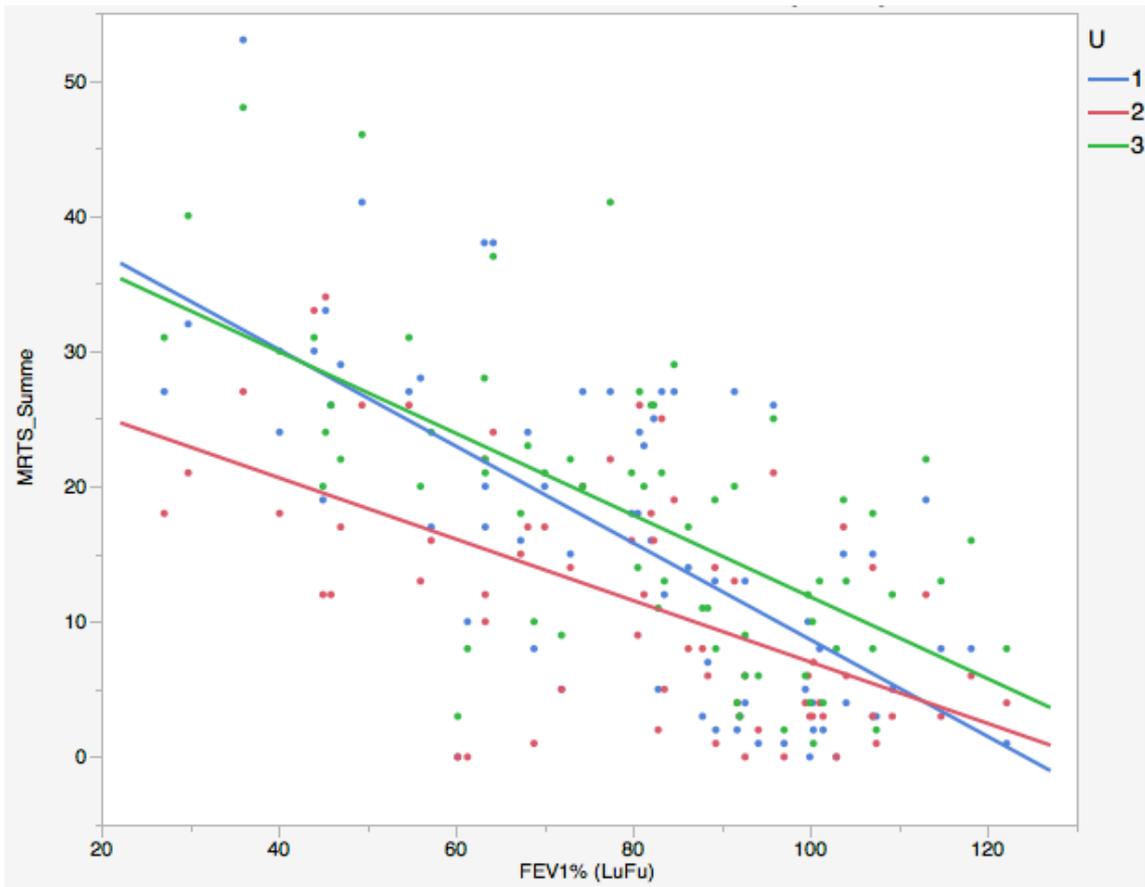


Abbildung 3.21 Korrelation von MRTS und FEV1 für Untersucher 1 - 3

U: Untersucher

Ergebnisse

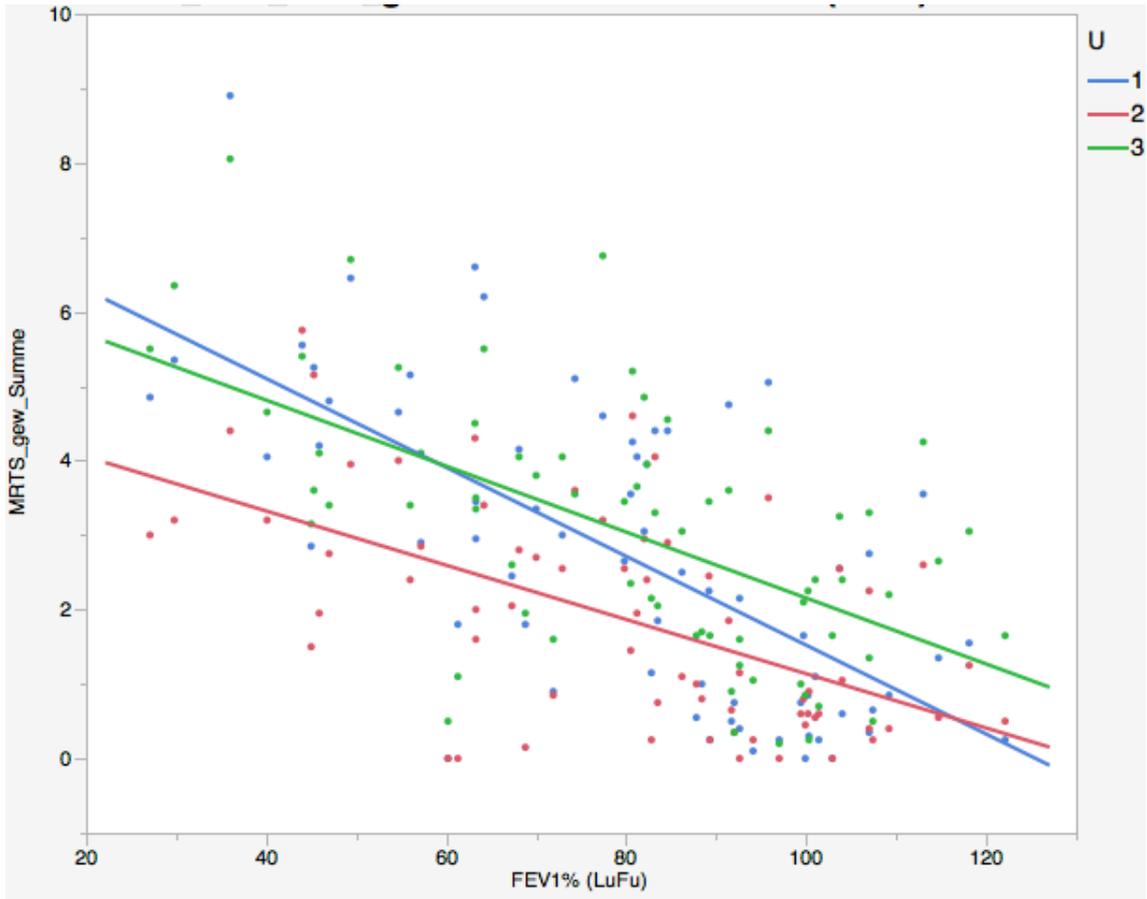


Abbildung 3.22 Korrelation von MRTS gewichtet und FEV1 für Untersucher 1 - 3

U: Untersucher

Ebenso ergaben sich mittlere bis hohe Korrelationen für das prozentuale Residualvolumen (RV (%)) und die berechnete maximale Vitalkapazität (VC max (%)). Für Untersucher 2 und 3 sind die Korrelationen von MRTS und dem Residualvolumen (RV) sogar besser als die des FEV1.

Ergebnisse

Tabelle 3.15 Pearson'scher Korrelationskoeffizient r von MRTS und RV bzw. rel. VC für die Untersucher 1-3

VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %; U1-3: Untersucher 1-3

Korrelationskoeffizient r MRTS	RV (%)	VC max (%)	p-Wert
U1	0,58	-0,56	<0,0001
U1 gew	0,59	-0,55	<0,0001
U2	0,60	-0,49	<0,0001
U2 gew	0,63	-0,48	<0,0001
U3	0,63	-0,55	<0,0001
U3 gew	0,66	-0,50	<0,0001

Bei Betrachtung des Korrelationskoeffizienten r für das RV (%) fällt auf, dass r für alle 3 Untersucher für den MRTS gew. besser ist. Die Korrelationskoeffizienten für die maximale VC (%) liegen recht nah beieinander, sind aber schlechter als die Korrelation mit dem FEV1.

Vergleicht man die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Kategorien und der über die 3 Untersucher gemittelten Gesamtsumme des MRTS mit den Lungenfunktionsparametern fällt auf, dass die besten Korrelationswerte ebenfalls für das FEV1 ($r = -0,65$; $p = -0,62$) die maximale VC % ($r = -0,56$; $p = -0,52$) und das RV % ($r = 0,63$; $p = 0,66$) vorliegen. Am wenigsten korrelieren die Beurteilungsparameter mit dem Verlauf des FEV1 und der TLC (Vgl. Tab. 3.16 und 3.17).

Die Kategorie der azinären Opazitäten weist die besten Korrelationswerte mit den Lungenfunktionsparametern auf. Auch hier fallen ein r von $-0,69$ und ein p von $-0,64$ mit dem FEV1 und ein r von $0,7$ und ein p von $0,71$ mit dem RV % auf. Aber auch die Kategorie Air trapping zeigt hohe Korrelationskoeffizienten mit dem FEV1 ($r = -0,67$, $p = -0,65$) und dem RV ($r = 0,61$, $p = 0,69$). Die Kategorien Konsolidierungen und Sakkulationen korrelieren am geringsten mit den Lungenfunktionsparametern.

Die genauen Werte sind den folgenden Tabellen zu entnehmen. Tabelle 3.16

Ergebnisse

zeigt die Korrelationskoeffizienten r nach Pearson, Tabelle 3.17 den Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman.

Tabelle 3.16 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson für die einzelnen Kategorien des MRTS und die Gesamtsumme

FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %; FEV1-Verlauf/J (%): Verlauf der FEV₁ pro Jahr angegeben in %; VC in (%): inspiratorische Vitalkapazität angegeben in %; FVC (%): funktionelle Vitalkapazität angegeben in %; VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %; TLC (%): totale Lungkapazität angegeben in %; MEF50 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 50% verbleibender FVC angegeben in %; MEF25 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC angegeben in %; MMEF pred (%): vorhergesagter mittlerer maximale expiratorischer Fluss angegeben in %; ITGV (%): intrathorakales Gasvolumen angegeben in %

Korrelationskoeffizient r Kategorie MRTS vs. Lungenfunktionsdaten	FEV1	FEV1-Verlauf/J (%)	VC in (%)	FVC (%)	VC max (%)	RV (%)	TLC (%)	MEF50 (%)	MEF25 (%)	MMEF pred (%)	ITGV (%)
Bronchiektasen/ Peribronchitis	-0,59	-0,11	-0,47	-0,38	-0,52	0,58	0,23	-0,41	-0,33	-0,40	0,50
Mucus plugging	-0,44	-0,15	-0,39	-0,23	-0,42	0,44	0,14	-0,29	-0,22	-0,29	0,30
Azinäre Opazitäten	-0,69	-0,21	-0,51	-0,45	-0,58	0,70	0,33	-0,55	-0,49	-0,57	0,55
Konsolidierungen	-0,15	-0,17	-0,21	0,08	-0,16	0,26	0,07	-0,17	-0,17	-0,16	0,24
Sakkulationen	-0,32	-0,11	-0,23	-0,20	-0,29	0,14	-0,04	-0,31	-0,22	-0,28	0,13
Air trapping	-0,67	-0,18	-0,46	-0,52	-0,55	0,61	0,18	-0,51	-0,48	-0,53	0,43
MRTS Gesamt	-0,65	-0,19	-0,50	-0,41	-0,56	0,63	0,24	-0,49	-0,43	-0,49	0,49

Ergebnisse

Tabelle 3.17 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman für die einzelnen Kategorien des MRTS und die Gesamtsumme

FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %; FEV1-Verlauf/J (%): Verlauf der FEV₁ pro Jahr angegeben in %; VC in (%): inspiratorische Vitalkapazität angegeben in %; FVC (%): funktionelle Vitalkapazität angegeben in %; VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %; TLC (%): totale Lungenkapazität angegeben in %; MEF50 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 50% verbleibender FVC angegeben in %; MEF25 (%): maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC angegeben in %; MMEF pred (%): vorhergesagter mittlerer maximale expiratorischer Fluss angegeben in %; ITGV (%): intrathorakales Gasvolumen angegeben in %

Korrelationskoeffizient ρ Kategorie MRTS vs. Lungenfunktionsdaten		Bronchiektasen/Peribronchitis	Mucus plugging	Azinäre Opazitäten	Konsolidierungen	Sakkulationen	Air trapping	MRTS Gesamt
FEV1	Spearman ρ	-0,58	-0,44	-0,64	-0,15	-0,46	-0,65	-0,62
	Prob> ρ	<,0001	0,0002	<,0001	0,2194	0,0001	<,0001	<,0001
FEV1-Verlauf/J (%)	Spearman ρ	-0,17	-0,18	-0,26	-0,22	-0,13	-0,20	-0,26
	Prob> ρ	0,1738	0,143	0,0382	0,0719	0,3058	0,102	0,0395
VC in (%)	Spearman ρ	-0,44	-0,37	-0,46	-0,20	-0,33	-0,44	-0,46
	Prob> ρ	0,0007	0,0042	0,0003	0,1429	0,0109	0,0006	0,0004
FVC (%)	Spearman ρ	-0,30	-0,19	-0,30	0,10	-0,26	-0,36	-0,30
	Prob> ρ	0,1254	0,3246	0,1187	0,6231	0,1893	0,0612	0,1188
VC max (%)	Spearman ρ	-0,49	-0,41	-0,51	-0,12	-0,40	-0,52	-0,52
	Prob> ρ	<,0001	0,0008	<,0001	0,3336	0,0011	<,0001	<,0001
RV (%)	Spearman ρ	0,62	0,44	0,71	0,34	0,39	0,69	0,66
	Prob> ρ	<,0001	0,001	<,0001	0,0132	0,0045	<,0001	<,0001
TLC (%)	Spearman ρ	0,18	0,08	0,28	0,00	0,04	0,19	0,19
	Prob> ρ	0,1999	0,5655	0,0416	0,9844	0,7896	0,1757	0,1731
MEF50 (%)	Spearman ρ	-0,40	-0,26	-0,50	-0,14	-0,44	-0,47	-0,44
	Prob> ρ	0,0011	0,0368	<,0001	0,2688	0,0003	0,0003	0,0002
MEF25 (%)	Spearman ρ	-0,38	-0,23	-0,51	-0,11	-0,33	-0,48	-0,42
	Prob> ρ	0,0023	0,0668	<,0001	0,4018	0,0078	<,0001	0,0006
MMEF pred (%)	Spearman ρ	-0,41	-0,28	-0,53	-0,14	-0,39	-0,50	-0,46
	Prob> ρ	0,0008	0,0247	<,0001	0,2740	0,0014	<,0001	0,0001
ITGV (%)	Spearman ρ	0,50	0,30	0,58	0,24	0,36	0,46	0,49
	Prob> ρ	0,0001	0,0322	<,0001	0,0829	0,0091	0,0006	0,0002

3.3 Vergleich der beiden Scores mit den Lungenfunktionsparametern

Im diesem Abschnitt sollen die beiden Scores, HBS und MRTS, welche in den Kapiteln 3.1.3 und 3.2.6 bereits mit den Lungenfunktionsdaten verglichen wurden, nochmals gegenüber gestellt werden. Zunächst werden die Gesamtsummen verglichen, danach die einzelnen Kategorien der beiden Scores.

3.3.1 Vergleich der Gesamtsummen

In der folgenden Tabelle (Tabelle 3.18) sind die Korrelationskoeffizienten der bivariaten Gegenüberstellung der erhobenen Punktwerte der Scores und des FEV₁% zusammengefasst.

Tabelle 3.18 Korrelationen nach Pearson r und Spearman ρ des FEV1 mit HBS, MRTS und MRTS gewichtet für die Untersucher 1-3, sowie des gemittelten Wertes aller 3 Untersucher

U1-3: Untersucher 1-3; FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %

Korrelationskoeffizient r Score vs. FEV1		r nach Pearson	95% Konfidenz- intervall	Spearman ρ
MRTS	U1	-0,66	-0,78 - -0,49	-0,65
	U2	-0,57	-0,71 - -0,37	-0,54
	U3	-0,62	-0,75 - -0,44	-0,61
	alle 3 Untersucher	-0,65	-0,77 - -0,47	-0,61
HBS	U1	-0,61	-0,74 - -0,43	-0,65
	U2	-0,54	-0,69 - -0,34	-0,56
	U3	-0,55	-0,70 - -0,35	-0,56
	alle 3 Untersucher	-0,59	-0,73 - -0,41	-0,60
MRTS gew	U1	-0,64	-0,77 - -0,47	-0,64
	U2	-0,55	-0,69 - -0,35	-0,53
	U3	-0,56	-0,71 - -0,36	-0,55
	alle 3 Untersucher	-0,61	-0,74 - -0,43	-0,58

Ergebnisse

Bei allen drei Untersuchern korrelieren die Ergebnisse des Tübinger MRT-Scores besser mit dem FEV1 als die Ergebnisse des Helbich-Bhalla-Scores. Beim MRT-Score korreliert der ungewichtete Score besser mit dem FEV1 als der nach Größe der Lungenlappen gewichtete MRTS. Ebenso zeigen dies die gemittelten Werte der 3 Untersucher. Diese Korrelationswerte des MRTS mit dem FEV1 lassen sich relevant verbessern, wenn man beispielhaft die Korrelation nur für Jugendliche und Erwachsene (> 13 Jahre) eingeschlossen berechnet ($r = -0,71$).

Die ebenfalls guten Korrelationswerte der maximalen Vitalkapazität (VC max (%)) und des Residualvolumens (RV (%)) sind in der Tabelle 3.19 übersichtlich dargestellt.

Tabelle 3.19 Korrelationen nach Pearson r der VC max (%) und des RV (%) mit HBS, MRTS und MRTS gewichtet für die Untersucher 1-3

VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %; U1-3: Untersucher 1-3

Korrelationskoeffizient r			
Score vs.		VC max (%)	RV (%)
Lungenfunktionsdaten			
U1	HBS	-0,51	0,58
	MRTS	-0,56	0,58
	MRTS gew	-0,55	0,59
U2	HBS	-0,47	0,59
	MRTS	-0,49	0,60
	MRTS gew	-0,48	0,63
U3	HBS	-0,46	0,54
	MRTS	-0,55	0,63
	MRTS gew	-0,50	0,66
alle 3 Untersucher	HBS	-0,50	0,60
	MRTS	-0,56	0,63
	MRTS gew	-0,53	0,65

Ergebnisse

Das Residualvolumen korreliert im Gegensatz zu FEV1 und VC max (%), welche umgekehrt proportional mit den Punktwerten der Scores korrelieren, proportional zu diesen. Das RV zeigt sogar leicht bessere Korrelationswerte als das FEV1.

3.3.1.1 Vergleich durch Standardisierung mittels z-Scores

Da jedoch sowohl die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung als auch die Ergebnisse der Auswertung der MRT-Aufnahmen anhand der beiden Scores unterschiedliche Einheiten und Messgrößen haben, ist eine Standardisierung sinnvoll um sie miteinander vergleichen zu können [82]. Jede Normalverteilung kann zur Standard-Normalverteilung umgerechnet werden. Sie hat den Erwartungswert Null und die Varianz Eins, wodurch auch die Standardabweichung Eins entspricht. Das nennt sich z-Transformation oder z-Score [82].

Um nun die Ergebnisse des HBS, des MRTS, MRTS gew und der Lungenfunktionsmessungen, im speziellen des FEV1 miteinander vergleichen zu können, wurde die z-Transformation durchgeführt. Dabei wurden die über die 3 Untersucher gemittelten Punktwerte der Beurteilungsscores verwendet. Es ergaben sich folgende Korrelationen (Tab. 3.20):

Tabelle 3.20 Korrelationen von MRTS, MRTS gew, HBS und FEV1 mittels Standardisierung durch die z-Transformation

	z-Score MRTS	z-Score HBS	z-Score MRTS gew	z-Score FEV1
z-Score MRTS	-	0,91	0,99	0,68
z-Score HBS	0,91	-	0,91	0,63
z-Score MRTS gew	0,99	0,91	-	0,67
z-Score FEV1	0,68	0,63	0,67	-

Die beste Korrelation ergibt sich für den MRTS und den MRTS gew mit dem HBS. Das ist in der folgenden Abbildung 3.23 dargestellt.

Ergebnisse

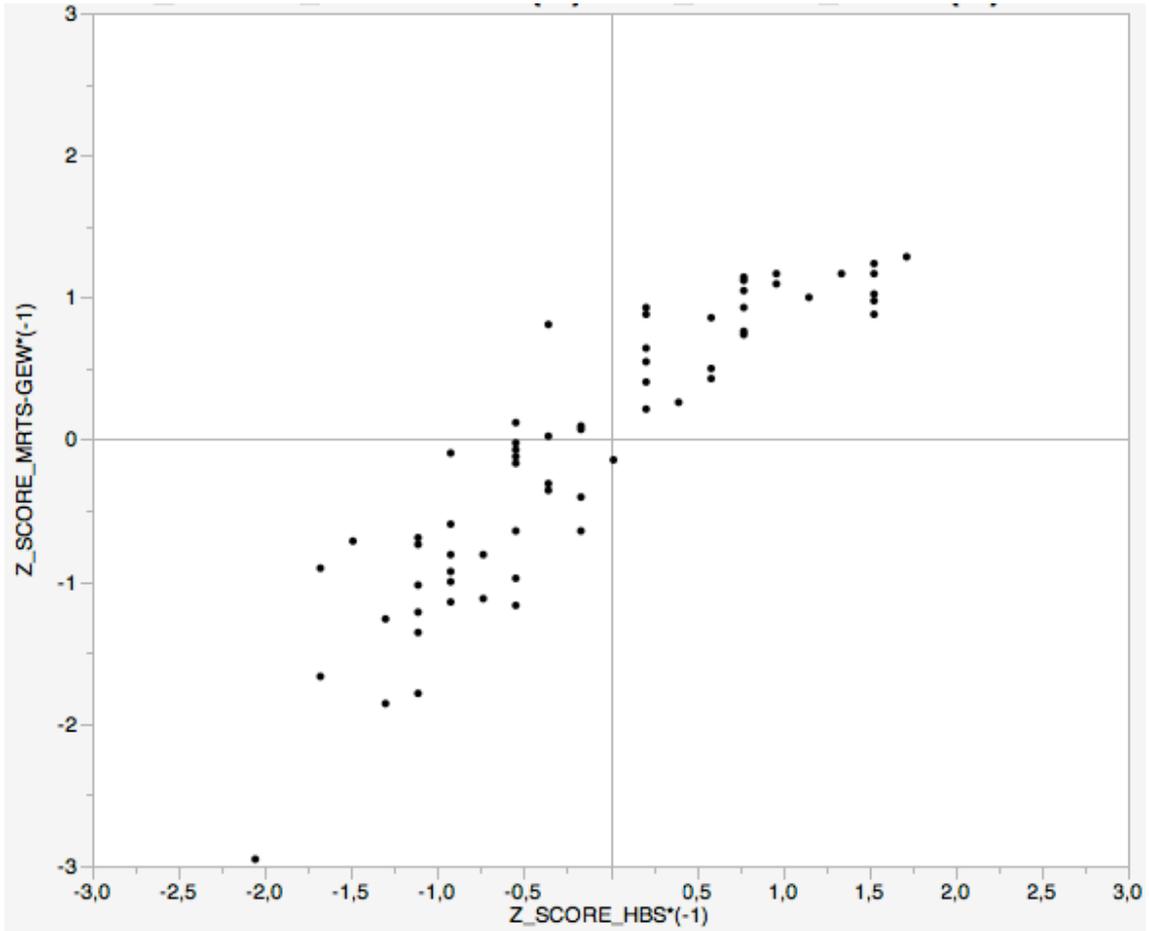


Abbildung 3.23 Darstellung der z-Scores von MRTS gew vs. HBS

Trägt man die z-Scores von HBS, MRTS, MRTS gew und des FEV1 gegen das Alter zum Untersuchungszeitpunkt auf sieht man deutlich den hohen Übereinstimmungsgrad (Abb 3.24). Dies wird nochmals deutlicher wenn man sich die Steigungen der angepassten Geraden/Kurvenverläufe ansieht. Diese ergeben folgendes:

z-Score FEV1: $0,055 * \text{Alter}$

z-Score Helbich-Bhalla-Score * (-1): $0,066 * \text{Alter}$

z-Score MRT-Score * (-1): $0,058 * \text{Alter}$

z-Score MRT-Score gew * (-1): $0,054 * \text{Alter}$

Der Kurvenverlauf des FEV1 und des MRTS gew verlaufen mit einer Steigung

Ergebnisse

von -0,055 und -0,054 nahezu identisch.

Aus Abbildung 3.24 ist auch ersichtlich dass die bessere Übereinstimmung von MRTS gew und FEV1 gegenüber der Übereinstimmung von HBS und FEV1 in einem Alter von bis ca. 9 Jahren und ab ca. 15 Jahren vorliegt. Im Alterskorridor zwischen 9 und 15 Jahren liegen beide Scores in etwa gleichauf, die Geraden schneiden sich. Die Divergenz beider Scores mit dem FEV1 nimmt mit zunehmendem Alter zu. Beim MRTS gew ist sie jedoch wie anhand der Steigung zu erkennen ist wesentlich geringer.

Die z-Transformation der Beuteilungsscores und des FEV1 zeigt, dass zwischen ca. 9 und 15 Jahren beide Scores eine hohe Übereinstimmung aufweisen. Bei jüngeren und älteren Patienten ab ca. dem 20. Lebensjahr weist der MRTS gew die beste Übereinstimmung mit dem FEV1 auf.

Ergebnisse

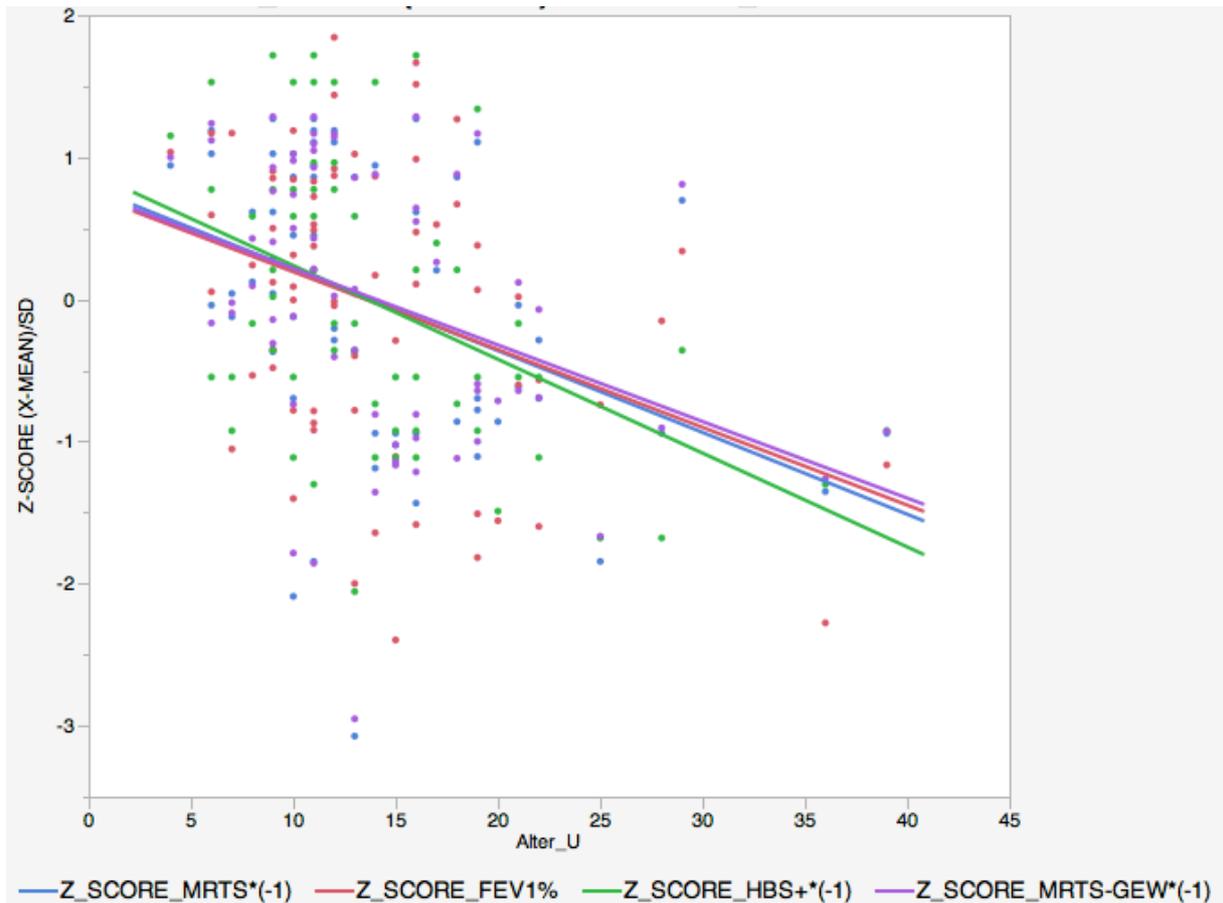


Abbildung 3.24 Darstellung der gemittelten z-Scores aufgetragen gegen das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

MEAN: arithmetisches Mittel; SD: Standardabweichung

3.3.2 Vergleich der einzelnen Beurteilungsparametern

In der folgenden Tabelle (Tabelle 3.21) sind die einzelnen Beurteilungsparameter des HBS und MRTS welche sich entsprechen vergleichend dargestellt. Dabei ist der Parameter Bronchiektasen/Peribronchitis des MRTS beim HBS mehrfach (Schweregrad der Bronchiektasen, Schweregrad der peribronchialen Wandverdickungen und Ausmaß der Bronchiektasen) vertreten. Es werden die gemittelten Werte der Auswertung zu Grunde gelegt.

Ergebnisse

3.21 Korrelationen nach Pearson r des FEV1, der VC max (%) und des RV (%) mit den Kategorien des HBS und MRTS

FEV1: Forciertes 1-Sekunden-Volumen angegeben in %; VC max (%): maximale Vitalkapazität angegeben in %; RV (%): Residualvolumen angegeben in %

Korrelationskoeffizient r Beurteilungsparameter vs. Lungenfunktionsdaten	FEV1		VC max		RV	
	HBS	MRTS	HBS	MRTS	HBS	MRTS
Bronchiektasen/ Peribronchitis	-0,53; -0,56/ -0,54	-0,59	-0,49; -0,45/ -0,49	-0,52	0,45; 0,56/ 0,51	0,58
Mucus plugging	-0,54	-0,44	-0,47	-0,42	0,54	0,44
Azinäre Opazitäten	—	-0,69	—	-0,58	—	0,70
Konsolidierung	-0,18	-0,15	-0,12	-0,16	0,24	0,26
Sakkulationen	-0,34	-0,32	-0,28	-0,29	0,31	0,14
Mosaik-Perfusion/ Air trapping	-0,51	-0,67	-0,43	-0,55	0,62	0,61

Die Beurteilungsparameter Konsolidierung und Sakkulationen zeigen die schlechtesten Korrelationswerte mit den Lungenfunktionsparametern. Für die Kategorien Bronchiektasen/Peribronchitis und Mosaik-Perfusion/Air trapping sind für den MRTS bessere Korrelationswerte sichtbar. Der Parameter Mucus plugging korreliert besser mit dem HBS. Die beste Korrelation ist für die Air trapping (MRTS) mit dem FEV1 ($r = -0,67$) und dem RV ($r = 0,61$) und Mosaik-Perfusion (HBS) ($r = 0,62$) zu sehen. Die besten Korrelationen weist jedoch die Kategorie azinäre Opazitäten auf, welche allerdings nur beim MRTS gewertet wird (Tab 3.21).

3.4 Vergleichende bzw. prädiktive Auswertung von MRT- und HBS-Score

Um die Aussagekraft des Helbich-Bhalla-Scores und des MRT-Scores im klinischen Alltag miteinander zu vergleichen, wurden der Verlauf FEV1-Werte

Ergebnisse

über 2 Jahre betrachtet. Dazu wurden zwei Gruppen gebildet. Gruppe A waren Patienten mit einem sehr guten oder schlechten Ausgangs- FEV1 von >99% oder <45% (n=22 (n=18/4)) und Gruppe B Patienten mit einem Ausgangs- FEV1 zwischen 45% und 99% (n=43). Die Entwicklung der FEV1-Werte der beiden Gruppen wurde mit den erhobenen Punktwerten verglichen. Dabei wurden die Patienten je nach Verlauf des FEV1 nochmals gedrittelt. So ergab sich Gruppe 1 mit einem Abfall des FEV1 zwischen -2,8 und -21,3 Prozent, Gruppe 2 mit relativ konstantem FEV1 mit einer Änderung zwischen -2,8 und 0,8 Prozent, und Gruppe 3 mit einer Zunahme des FEV1 zwischen 0,8 und 13,1 Prozent (Vgl. Tab. 3.22).

Tabelle 3.22 Übersicht der Gruppeneinteilung nach Ausgangs- FEV1 und Verlauf des FEV1

	Änderung des FEV1 pro Jahr		
	FEV1-Abfall (-21,3 - -2,8%)	konstantes FEV1 (-2,8 - 0,8%)	FEV1-Anstieg (0,8 - 13,1%)
Ausgangs- FEV1 >99% oder <45% (n=22)	1A	2A	3A
Ausgangs- FEV1 zwischen 45 - 99% (n=43)	1B	2B	3B

Das beschriebene Verfahren wurde anhand der von den 3 Untersuchern vergebenen gemittelten Werte angewandt. Verglichen wurden der HBS und der MRTS.

3.4.1 Vergleich der Summen von MRTS und HBS

Für die Gruppe 1A (Patienten mit einem FEV1 >99% oder <45% und einem Abfall des FEV1 zwischen 21,3 - -2,8%) zeigte sich bei einer Spannweite von 1 bis 13,67 Punkten, ein Mittelwert von 7,48 Punkten für den HBS, und ein

Ergebnisse

Mittelwert von 10,67 Punkten für den MRTS (Spannweite 2 bis 24 Punkte). Dabei sind bei beiden Scores die Ausreißer gleich gering. In Gruppe 2A fällt sowohl für den HBS (Mittelwert 7,83 Punkte) als auch den MRTS (Mittelwert 10,5 Punkte) auf, dass nach unten keine und nach oben nur geringe Ausreißer vorhanden sind. Für Gruppe 3A zeigen sich in beiden Scores deutliche Ausreißer nach oben, nach unten sind nur sehr wenige zu verzeichnen. Der Mittelwert beträgt für den HBS 7,63 Punkte und für den MRTS 13,04 Punkte mit einer Streuung von 3 bis 16 P., bzw. von 2,33 bis 31,33 Punkten.

Bei den Patienten mit einem FEV1 zwischen 45% und 99% (Gruppe B) zeigten sich beim HBS für Gruppe 1 Punkte zwischen 6 und 17,67 P. mit einem Mittelwert von 13,38 Punkten. Beim MRTS zeigte sich bei einem Mittelwert von 23,57 Punkten ein Ausreißer nach unten mit 6 Punkten, maximal waren 37,67 Punkte zu verzeichnen. Für den HBS waren in Gruppe 2B ein Mittelwert von 8,4 P., in Gruppe 3B ein Mittelwert von 9,74 P. zu finden. Die Streuung war für die Gruppen 2B und 3B ungefähr gleich und lag zwischen 2 und 14,33 Punkten (Gruppe 2B) und zwischen 1,33 und 17,33 Punkten (Gruppe 3B). Beim MRTS zeigte sich in Gruppe 2B eine Punkteverteilung zwischen 1 und 22,33 Punkten mit einem Mittelwert von 12,06 Punkten, ohne wesentliche Ausreißer. In Gruppe 3B war ein Mittelwert von 12,95 Punkten zu verzeichnen. Die Punktwerte lagen zwischen 1 und 30 Punkten bei geringen Ausreißern nach oben.

Bei Patienten welche ein Ausgangs-FEV1 >99% oder <45% (Gruppe A) hatten, zeigte sich beim HBS eine relativ konstanter Punktwert unabhängig vom FEV1-Verlauf. Gruppe 1A (Abnahme des FEV1) hatte im Mittelwert 7,48 Punkte, Gruppe 2A (konstantes FEV1) 7,83 Punkte und Gruppe 3A (Zunahme des FEV1) 7,63 Punkte. Für den MRTS zeigte sich ein Anstieg des Mittelwerts zwischen der Gruppe 2A mit konstantem FEV1 und Gruppe 3A mit einem Anstieg des FEV1 (von 10,5 auf 13,04 Punkte). Zwischen den Gruppen 3A und 2A war der Mittelwert relativ ähnlich (Mittelwert 10,67 und 10,5 Punkte).

Bei den Patienten mit einem FEV1 zwischen 45% und 99% (Gruppe B) zeigten sich für den HBS und den MRTS ähnliche Ergebnisse. Zwischen den Gruppen 3B und 2B zeigte sich ein ähnlicher Mittelwert (HBS von 9,74 und 8,4 Punkte;

Ergebnisse

MRTS 12,95 und 12,06 Punkte), während im Vergleich von Gruppe 2B und 1B ein deutlicher Anstieg des Mittelwerts sichtbar war (HBS von 8,4 auf 13,38 Punkte; MRTS 12,06 auf 23,57 Punkte).

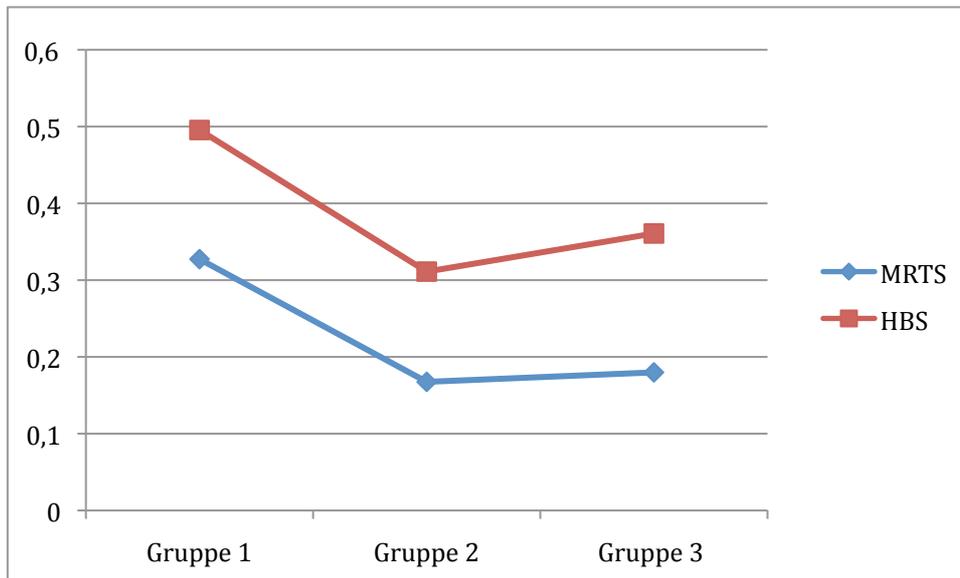


Abbildung 3.25 Vergleich HBS und MRTS: Darstellung des Verlaufs der normierten Mittelwerte der Summe der Scores bei Patienten der Gruppe 1B -3B mit einem Ausgangs- FEV1 zwischen 45% und 99%

Da die Gesamtpunktzahl bei den beiden Scores sehr unterschiedlich ist (HBS max. 27P., MRTS max. 72P.) wurden die erhobenen Punktzahlen auf die maximale Gesamtpunktezahl normiert. Dabei zeigt sich bei Patienten mit einem FEV1 von >99% oder <45% für den HBS ein relativ konstanter Wert in den nach dem FEV1-Verlauf eingeteilten Gruppen (Gruppe 1A: 0,28 P.; Gruppe 2A: 0,29 P.; Gruppe 3A: 0,28 P.). Beim MRTS zeigt sich für die Gruppe A Punktwerte von 0,15 P. (1A), 0,15 P. (2A) und 0,18 P. (3A). Man sieht dass beide Scores kaum einen Unterschied der erhobenen Punktwerte mit Abnahme des FEV1 zeigen. Beim HBS ist sogar bei besserem FEV1 ein leicht höherer Punktwert zu verzeichnen. Bei Patienten mit einem FEV1 im mittleren Bereich zwischen 45 und 99% verläuft beim HBS der normierte Mittelwert der drei Gruppen von 0,36 P. (3B) auf 0,31 P. (2B) und weiter auf 0,5 P. (1B). Beim MRTS zeigt er einen Verlauf von 0,18 P. (3B) auf 0,17 P. (2B) und weiter auf

0,33 Punkte (1B). Dies ist in der Abbildung 3.25 dargestellt. Es zeigt sich für den HBS und MRTS ein annähernd paralleler Verlauf. Bei beiden Scores ist zwischen Gruppe 1 mit einem Abfall des FEV1 und Gruppe 2 mit konstantem FEV1 ein deutlicher Anstieg sichtbar (Abb. 3.25).

3.4.2 Vergleich der Beurteilungsparameter des MRTS

Zur näheren Betrachtung wurden gemäß oben beschriebener Aufgliederung (Vgl. Tab. 3.22) für jeden Parameter des Tübinger MRT-Scores die FEV1-Verläufe einzeln dargestellt.

Wenn man nun die Box-Plots der Gruppe 1A und 1B miteinander vergleicht, fällt auf dass bei den Kategorien Bronchiektasen/Peribronchitis, Mucus plugging, azinäre Opazitäten und Air trapping für allesamt in Gruppe 1B ein deutlich höherer Mittelwert zu verzeichnen ist. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass in Gruppe A über 80% der Patienten ein FEV1 >99% haben (18/22), während Gruppe B aus Patienten mit einem FEV1 zwischen 45 und 99% besteht. Besonders deutlich wird dies bei folgenden Kategorien: azinäre Opazitäten welche einen Mittelwert von 1,57 (Gruppe 1A) und einen Mittelwert von 6,05 Punkten (Gruppe 1B) zeigt. Air trapping zeigt einen Mittelwert von 2,81 (1A) und 5 Punkten (1B), Bronchiektasen/Peribronchitis mit einem Mittelwert von 3,67 (1A) und 7,12 Punkten (1B) und Mucus plugging einen Mittelwert von 1,48 (1A) bzw. 2,9 (1B) Punkten.

Beim Vergleich der Gruppen 2A und 2B fällt auf, dass der Mittelwert nur bei dem Beurteilungsparameter azinäre Opazitäten in Gruppe 2B merklich höher liegt (2A: 1,89 und 2B: 2,15 Punkte). Für die anderen Kategorien liegt er in der Gruppe 2 mit relativ konstantem FEV1-Verlauf sehr eng beieinander.

In Gruppe 3, welche einen leicht ansteigenden Verlauf des FEV1 hat, sind bei den einzelnen Beurteilungsparametern kaum Unterschiede auszumachen.

Vergleicht man nun die verschiedenen Verläufe des FEV1 innerhalb eines Beurteilungsparameters ist zu erkennen, dass die Mittelwerte sich in Gruppe A nur sehr leicht bis gar nicht verändert. Der einzige Beurteilungsparameter für den eine deutliche Steigung zu erkennen ist, ist Konsolidierungen. Während

Ergebnisse

zwischen den Gruppen mit FEV1-Anstieg und konstantem FEV1 kaum eine Änderung sichtbar ist (0,3 und 0,17 Punkte), steigt der Mittelwert für die Gruppe mit einem FEV1-Abfall deutlich auf 1,14 Punkte an. Für die Gruppe B, welcher die Mehrheit der Patienten angehört (43/65 Patienten), ist vor allem bei dem Schritt von relativ konstantem FEV1 hin zu einem Abfall des FEV1 (Gruppe 2 zu Gruppe 1) für jeden Beurteilungsparameter ein deutlicher Anstieg des Mittelwerts zu verzeichnen (Abb. 3.26). Am deutlichsten spiegelt dies der Beurteilungsparameter azinäre Opazitäten wider. Zeigen sich bei gutem bis mittlerem FEV1-Verlauf relativ konstante Werte von 2,46 (3B) und 2,15 (2B) Punkten, steigen bei schlechtem Verlauf des FEV1 die Werte auf 6,05 Punkte an. Diese Steigung des Mittelwerts, welche hier einer exponentiellen Funktion gleicht, ist auch bei den Kategorien Bronchiektasen/Peribronchitis, Mucus plugging und Air trapping zu erkennen, allerdings weniger deutlich (Bronchiektasen/Peribronchitis Mittelwert 3B: 4,64 P., 2B: 4,31 P., 1B: 7,12 P.; Mucus plugging: Mittelwert 3B: 1,28 P., 2B: 1,71 P., 1B: 2,9 P.; Air trapping Mittelwert 3B: 3,35 P., 2B: 2,94P., 1B: 5,0 P.).

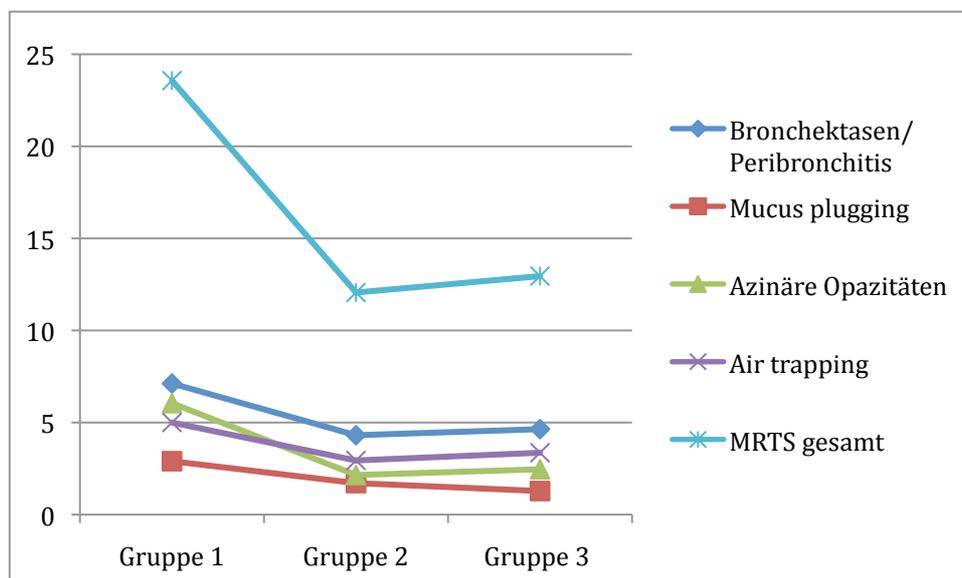


Abbildung 3.26 Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Parameter mit dem Verlauf des FEV1 für Gruppe B

Der Verlauf des Parameters azinäre Opazitäten spiegelt den Verlauf des

Gesamtpunktwerts des MRT-Scores wider.

3.4.3 Betrachtung des Parameters azinäre Opazitäten

Auf Grund der guten Ergebnisse bei der Auswertung der Kategorie der azinären Opazitäten wird diese Kategorie im Folgenden genauer dargestellt. Dabei wurde der Parameter unter den oben beschriebenen Gesichtspunkten genauer betrachtet. Es wurde wie oben beschrieben, eine Gruppeneinteilung nach Ausgangs- FEV1 (>99% oder <45%: Gruppe A, 45-99%: Gruppe B) und nachdem Verlauf des FEV1 (Gruppe 1: Abfall, Gruppe 2: konstant, Gruppe 3: Anstieg) vorgenommen. Nun wurden die Ergebnisse der 3 Untersucher miteinander verglichen. Diese sind in Tabelle 3.23 zusammengefasst.

3.23 Azinäre Opazitäten: Darstellung der Mittelwerte in Punkten für Untersucher 1-3

U1-3: Untersucher 1-3

		Änderung des FEV1 pro Jahr			
		FEV1-Abfall (-21,3 - -2,8%)	konstante FEV1 (-2,8 - 0,8%)	FEV1-Anstieg (0,8 - 13,1%)	
Gruppe		1	2	3	
Ausgangs- FEV1 >99% oder <45% (n=22)	A	U 1	1,29	1,67	2
		U 2	1,14	1	2,13
		U 3	2,29	3	3,22
Ausgangs- FEV1 zwischen 45 - 99% (n=43)	B	U 1	6,93	2,06	1,85
		U 2	5,07	1,56	2,15
		U 3	6,14	2,81	3,38

Betrachtet man beim Vergleich der Gruppe 1 bis 3 zunächst Gruppe A, zeigt sich für alle drei Untersucher, dass die Mittelwerte relativ konstant sind, wobei auffällt, dass Untersucher 3 tendenziell leicht höhere Punktwerte vergibt als Untersucher 1 und 2. Dies spiegelt sich auch in den Mittelwerten für Gruppe B

Ergebnisse

wider. Bei der Betrachtung der Gruppe B ist auffällig, dass für alle Untersucher der Mittelwert für die Gruppen 2 und 3 recht nah beieinander liegen, während Gruppe 1 deutlich höhere Mittelwerte aufweist.

Vergleicht man Gruppe A und B miteinander, stellt man fest, dass sich bei konstantem FEV1 oder bei einem Anstieg des FEV1 (Gruppe 2 und 3) die Mittelwerte bei allen Untersuchern zwischen Gruppe A und B kaum unterscheiden. Erst bei einem Abfall des FEV1 (Gruppe 1) zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Mittelwerte zwischen ungefähr 3 und 5 Punkten für alle 3 Untersucher.

Die differenzierte Betrachtung der Kategorie azinäre Opazitäten für alle 3 Untersucher einzeln bestätigt die Tendenz, welche bei der alleinigen Betrachtung des gemittelten Wertes sichtbar ist. Sie zeigt, dass bei Patienten mit einem FEV1 von >99% oder <45% unabhängig vom Verlauf des FEV1 nicht wesentlich mehr Punkte vergeben werden. In der Gruppe B für Patienten mit einem FEV1 zwischen 45 und 99%, zeigt sich eine deutliche Steigerung des Mittelwerts mit Abfall des FEV1 (Abb. 3.27).

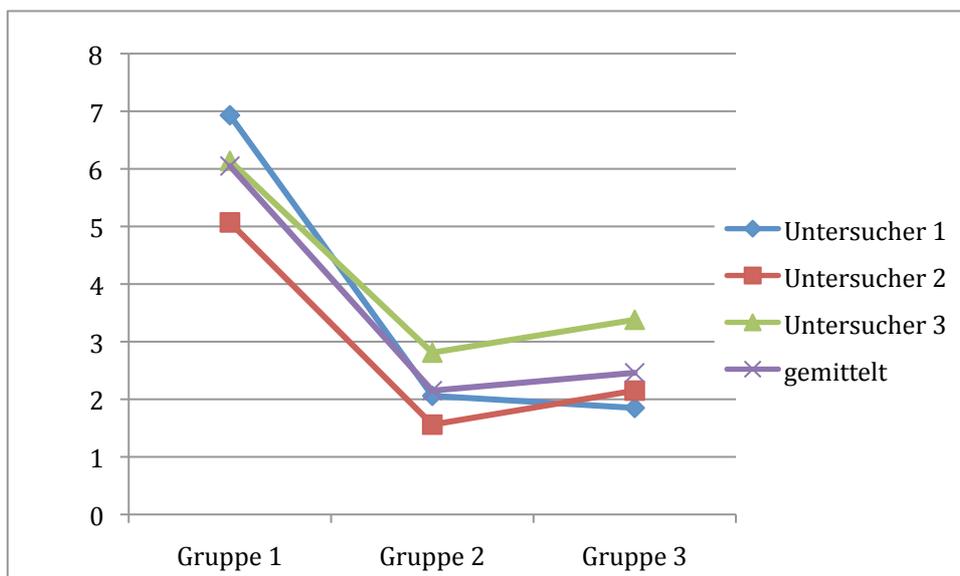


Abbildung 3.27 Azinäre Opazitäten: bildhafte Darstellung der Mittelwerte aller drei Untersucher einzeln sowie der gemittelten Werte für Patienten mit einem Ausgangs-FEV1 von 45-99% (Gruppe 1B-3B)

Ergebnisse

Um die Güte eines diagnostischen Tests, der durch das Vorhandensein von azinären Opazitäten den Verlauf des FEV1 bedingt, zu quantifizieren wurde eine ROC-Analyse (Receiver-Operator-Characteristic) durchgeführt. Zunächst für alle Patienten (65 Patienten), dann nur für Patienten mit einem FEV1 zwischen 45 und 99% (43 Patienten). Der Prozentsatz für Patienten mit einem Ausgangs- FEV1 von 45-99% lag bei diesem Patientenkollektiv bei 66% (43 von 65 Patienten). Die Ergebnisse des folgenden Abschnitts beruhen auf der Bewertung der gemittelten Punktwerte der 3 Untersucher.

Zunächst wurde für die gesamte Kohorte die Sensitivität und Spezifität für das Vorhandensein einer azinären Opazität und einem Abfall des FEV1 von mehr als 3% innerhalb eines Jahres berechnet. Der Grenzwert für einen Abfall des FEV1 von $>3\%/Jahr$ wurde auf Grund der Literatur [8, 9] und nach gängigen klinischen Gesichtspunkten gewählt. Die Sensitivität und die Spezifität wurden an Hand der Vierfeldertafel berechnet (Tabelle 3.24). Dabei wurden auch hier die gemittelten Werte der drei Untersucher der Berechnung zu Grunde gelegt.

Tabelle 3.24 Berechnung der Sensitivität und Spezifität mit einer Vierfeldertafel: Ergebnisse für die gesamte Kohorte

	Abfall des FEV1 $> 3\%/Jahr$		Summe
Anzahl Anteil %	ja	nein	
Azinäre Opazität ≥ 1	11 55,0%	5 11,11%	16
Azinäre Opazität < 1	9 45,0%	40 88,89%	49
Summe	20	45	65

Es ergibt sich eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 89%. Stellt man diese Ergebnisse in einer ROC-Kurve dar, ergibt sich eine AUC von 0,69 (Abb 3.28).

Ergebnisse

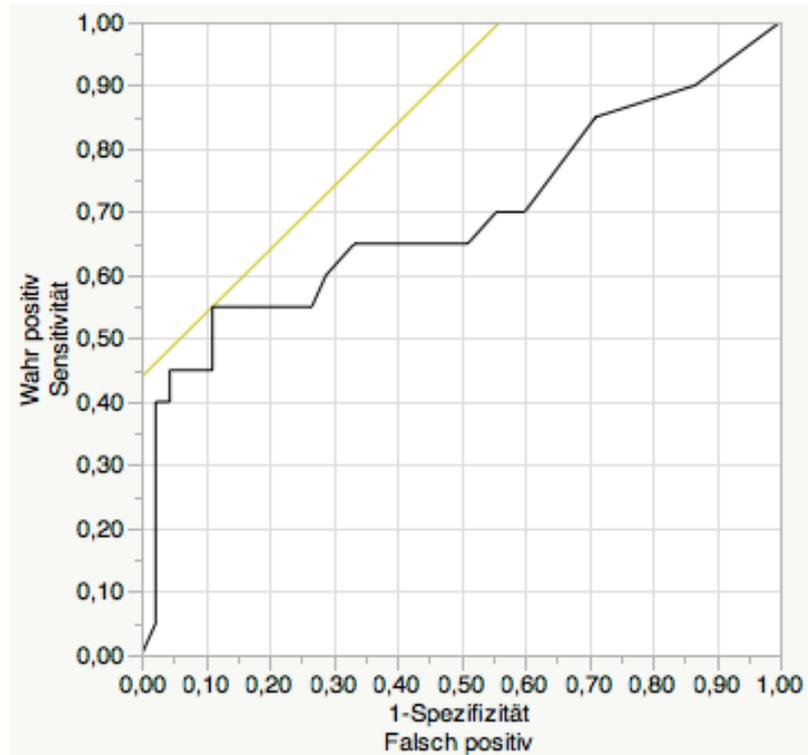


Abbildung 3.28 Darstellung der Area under the curve (AUC) mittels ROC-Analyse für einen Abfall des FEV1 von >3%/Jahr und das Vorhandensein von azinären Opazitäten für alle Patienten

Führt man die ROC-Analyse nur für die Patienten mit einem FEV1 von 45-99% durch erhält man folgende ROC-Kurve (Abb. 3.29).

Ergebnisse

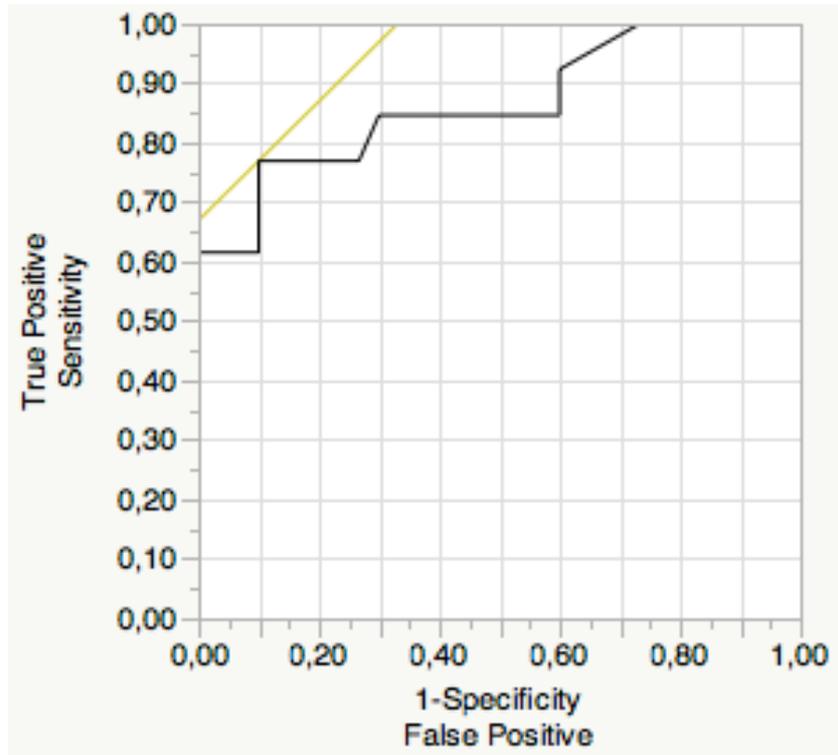


Abbildung 3.29 Darstellung der Area under the curve (AUC) mittels ROC-Analyse für einen Abfall des FEV1 von >3%/Jahr und das Vorhandensein von azinären Opazitäten für die Gruppe von Patienten mit einem FEV1 von 45-99%

Dies ergibt eine AUC von 0,86. Die Sensitivität und Spezifität kann man der ROC-Kurve bildlich entnehmen. Genauer sind diese in Tabelle 3.25 dargestellt. Sie betragen für diese Patientengruppe 77% bzw. 90%.

Ergebnisse

Tabelle 3.25 Berechnung der Sensitivität und Spezifität mit einer Vierfeldertafel: Ergebnisse für die Patienten mit einem FEV1 von 45-99%

Anzahl Anteil %	Abfall des FEV1 > 3%/Jahr		Summe
	ja	nein	
Azinäre Opazität >= 1	10 76,92%	3 10,0%	13
Azinäre Opazität < 1	3 23,08%	27 90,0%	30
Summe	13	30	43

Durch die Eingrenzung des Patientenkollektivs lässt sich die Sensitivität von 55% auf 77% und die Spezifität von 89% auf 90% steigern.

Aus der Vierfeldertafel lässt sich auch der positiv und negativ prädiktive Wert errechnen. Für das Gesamtkollektiv beträgt der positiv prädiktive Wert 69%, der negativ prädiktive Wert 82%. Für Patienten mit einem FEV1 zwischen 45% und 99%, liegen der positiv prädiktive Wert bei 77% und der negativ prädiktive Wert bei 90%. Auch hier ist eine deutliche Steigerung der Werte zu erkennen.

In der folgenden Tabelle 3.26 sind zur besseren Übersicht für die Gruppe von Patienten mit einem Ausgangs-FEV1 zwischen 45 und 99% die oben berechneten Werte für alle 3 Untersucher einzeln aufgelistet.

Ergebnisse

3.6 Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von azinären Opazitäten und dem Verlauf des FEV1 für Untersucher 1 bis 3 sowie die gemittelten Werte für Patienten mit einem Ausgangs- FEV1 von 45 - 99%

azinäre Opazitäten vs. FEV1-Abfall	Sensitivität %	Spezifität %	AUC	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert
Untersucher 1	84,62%	86,66%	0,89	73,33%	92,86%
Untersucher 2	84,62%	73,33%	0,82	57,89%	91,67%
Untersucher 3	69,23%	83,33%	0,77	64,29%	86,21%
gemittelter Wert	76,92%	90%	0,87	76,92%	90%

4 Diskussion

4.1 Entwicklung des Tübinger MRT-Scores

Die Entwicklung des in dieser Arbeit vorgestellten MRT-Scores (MRTS) geht auf die Pilotstudie aus dem Jahr 2007 zurück [79]. Der damals vorgestellte, semiquantitative ursprüngliche MRT-Score wurde weiterentwickelt. Er basiert in einzelnen Kategorien auf dem CT-Score zur Beurteilung von typischen Lungenveränderungen bei zystischer Fibrose von Helbich und Bhalla [26, 27].

Aus dem ursprünglichen MRT-Score wurden alle Beurteilungsparameter übernommen. Diese sind:

- Bronchiektasen
- Peribronchitis
- Azinäre Opazitäten
- Konsolidierungen

In Anlehnung an den Helbich-Bhalla-Score fügten wir folgende Beurteilungsparameter hinzu:

- Mucus plugging
- Sakkulationen
- Air trapping, als Ausdruck der Mosaik-Perfusion

Wie schon in der ursprünglichen Form des MRT-Scores wurden die Beurteilungsparameter für jeden Lungenlappen einzeln erhoben. Dies wird so auch im Score von Eichinger et al. vorgeschlagen [46]. Die semiquantitative Punkteverteilung erfolgte dabei ähnlich der beim Chrispin-Norman-Score angewandten Methode für konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahmen [77].

- 0 Punkte: nicht vorhanden
- 1 Punkt: vorhanden, aber nicht ausgeprägt
- 2 Punkte: ausgeprägt

Diskussion

Dies führt zu einer Punktzahl von 0 bis 12 Punkten pro Lungenlappen bei einer Gesamtpunktzahl von 0 bis 72 Punkten. Diese simple Punktevergabe birgt eine gewisse Ungenauigkeit. Dennoch wurde sie bewusst so gewählt, da sie sich bei der Auswertung der Röntgenthoraxaufnahmen anhand des Crispin-Norman-Scores im klinischen Alltag bewährt hat, und zum Anderen erlaubt gerade die Einfachheit des Scores die zuverlässige Beurteilung auch durch Radiologen mit unterschiedlichem Erfahrungsumfang in der Bildbeurteilung. Auch Eichinger et al. wählten bei ihrem MRT-Score eine semiquantitative Punktevergabe [46].

Zusätzlich erfolgte eine nach Anzahl der Segmente eines Lungenlappens gewichtete Wertung. So wird der Befall von großen Lungenlappen mit einer höheren Anzahl an Segmenten, welche bei Befall funktionell eine deutlichere Einschränkung bedeuten als der Befall eines kleineren Lappens mit weniger Segmenten, auch im Score entsprechend abgebildet. Zunächst wurden die für die einzelnen Lungenlappen zu vergebenden Punktzahlen mit der Anzahl der Segmente pro Lungenlappen multipliziert. Dann wurden die Produkte der Lungenlappen addiert und die Summe durch die Gesamtanzahl der Lungensegmente dividiert (Vgl. Gleichung 2.1). Dadurch erhält man rechnerisch Punktwerte zwischen 0 und 12 Punkten. Eine Gewichtung der Veränderungen nach Anzahl der Segmente eines Lungenlappens ist in der Beurteilung von CF-Scores bisher noch nicht erfolgt.

Kategorie	Score					
	ROL	RML	RUL	LOL	LS	LUL
	0 P.: nicht vorhanden, 1 P.: gering vorhanden, 2 P.: deutlich vorhanden					
Bronchiektasen/ Peribronchitis						
Mucus plugging						
Azinäre Opazitäten						
Konsolidierung						
Sakkulationen						
Air trapping						

Gesamt: je Lungenlappen und Kategorie max 2P

Gewichtung: Nach Anzahl der Segmente

Abbildung 4.1 Tübinger MRT-Score (MRTS)

ROL= rechter Oberlappen, RML= rechter Mittellappen, RUL= rechter Unterlappen, LOL= linker Oberlappen, LS= Lingula Segment, LUL= linker Unterlappen, P.= Punkt/Punkte

4.2 Vergleich des MRT-Scores mit dem Goldstandard

Der Goldstandard zur Verlaufskontrolle bei an zystischer Fibrose erkrankten Patienten ist die High-Resolution Computertomographie des Thorax [35, 36]. Zur Auswertung der CT-Aufnahmen kommt der Helbich-Bhalla-Score (HBS) zur Anwendung. Dieser wird seit einigen Jahren auch zur Beurteilung der heute immer häufiger durchgeführten MRT-Aufnahmen des Thorax angewandt [41, 42].

Viele der im Helbich-Bhalla-Score aufgeführten Parameter sind auch im MRTS vorhanden. Dies sind im Einzelnen:

- Bronchiektasen
- Peribronchiale Wandverdickungen im Rahmen einer Peribronchitis
- Mucus plugging
- Konsolidierungen
- Sakkulationen

Alleinige Bronchiektasie ohne entzündliche Wandverdickung im Sinne einer Peribronchitis kann dem Nachweis in der MRT aufgrund der genannten physikalischen Einschränkungen entgehen [42], beim MRTS erfolgte daher eine gemeinsame Beurteilung. Dies ist u.a. gerechtfertigt da pathophysiologisch gesehen, Bronchiektasen häufig infolge von Peribronchitis entstehen, und peribronchiale Wandverdickungen als indirektes Zeichen von Bronchiektasen gewertet werden können [6]. Die im HBS genannte Mosaik-Perfusion wurde beim MRTS im Wesentlichen als Ausdruck des Air trapping angesehen. Azinäre Opazitäten des MRTS entsprechen den akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen z.B. der Verlegung von peripheren Atemwegen, meist durch Sekret und/oder Bronchiolitis, ein partieller Alveolarkollaps oder seltener eine Fibrose (Vgl. Kap. 2.3.1.1) [44].

Nicht zu finden beim MRTS sind die Kategorien Bullae und Emphysem. Ein Emphysem ist im MRT, im Gegensatz zum CT, gegenwärtig nicht sinnvoll zu beurteilen. Bullae sind erfahrungsgemäß nur sehr selten zu finden. Außerdem spielen sie im klinischen Kontext eine eher untergeordnete Rolle [45, 90, 91].

Auf Grund der unterschiedlichen Gewichtung der Parameter der beiden Scores gewannen einige Parameter, wie z.B. Air trapping und Mosaik-Perfusion, beim MRTS im Vergleich zum HBS an Bedeutung, während andere Parameter in beiden Scores ungefähr die gleiche Bedeutung hatten (z.B. Mucus plugging MRTS 12%, HBS 9% der Scores).

Auf die Beurteilungsparameter Air trapping und azinäre Opazitäten wird im MRTS ein besonderes Augenmerk gelegt, da diese beiden Entitäten Veränderungen an den kleinen Atemwegen beschreiben. Die Bedeutung der Erfassung der Veränderungen in den kleinen Atemwegen, welche die funktionellen Aspekte spiegeln wurde bereits mehrfach beschrieben [41, 46, 85]. Der MRTS legt daher im Vergleich zum HBS einen Schwerpunkt auf die Erfassung der Funktionalität der Lunge. Dies wird durch die besseren Korrelationskoeffizienten zu Lungenfunktionsparametern wie des FEV₁, der maximalen VC % und des RV% bestätigt. Der von Eichinger et al. vorgestellte MRT-Score berücksichtigt ebenfalls funktionelle Aspekte. Allerdings ist hier

methodisch eine zusätzliche Gadolinium-Perfusions-Sequenz notwendig, welche generelle Nachteile wie Hepato- und Nephrotoxizität sowie eventuelle zerebrale Ablagerungen mit sich bringt [46, 86, 87].

4.3 Betrachtung der Kohorte

In diese retrospektive Arbeit wurden 68 Patienten eingeschlossen (36 männlich, 32 weiblich). Das Durchschnittsalter betrug 14,2 Jahren bei einem Range von 4-39 Jahren. In der Arbeit von Helbich und Bhalla waren es 117 Patienten mit einem mittleren Alter von 12,2 Jahren (Range 3 Monate bis 32J.), dabei waren 57 Patientinnen und 60 Patienten [27]. Beim MRT-Score von Eichinger et al. waren 35 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 15,3 Jahren (0,5 - 42 Jahre) eingeschlossen [46]. Sowohl von der Altersverteilung als auch von der Geschlechtsverteilung entspricht unsere Kohorte dem gängigen Verteilungsmuster bei der Evaluation von radiologischen CF-Scores. Auch die Verteilung der FEV1-Werte von 27,1 - 122,1% (Mittelwert 80,05%) und die erhobenen Score Gesamtsummen (HBS 0 - 21 Punkte, max 27 Punkte; MRTS 0 - 53 Punkte, max 72 Punkte) sprechen für ein weites pulmonales Krankheitsspektrum.

4.4 Praktikabilität des Scores im klinischen Alltag

Bei allen drei Untersuchern erwies sich der MRTS trotz eines heterogenen Erfahrungsausmaßes als praktikabel durchführbar. Grund hierfür dürften die klaren Bewertungskriterien des Scores sein und die semiquantitative Punktevergabe. Letztere kann jedoch zu einer subjektiven Unschärfe beitragen (Vgl. Kap. 4.5) [75, 77].

4.5 Interobserver-Variabilität

Die Interobserver-Variabilität stellt ein wesentliches Qualitätsmerkmal bei der Tauglichkeit eines Scores im klinischen und wissenschaftlichen Umfeld dar. Daher sind die in den Kapiteln 3.1.2 und 3.2.3 dargestellten

Korrelationskoeffizienten der Interobserver-Variabilität für den Tübinger MRT-Score, den gewichteten MRT-Score und den Helbich-Bhalla-Score zu diskutieren. Es zeigt sich, dass im direkten Vergleich der Untersucher untereinander der HBS geringfügig besser korreliert (U1 vs. U2: HBS $r= 0,89$ MRTS $r= 0,88$; U2 vs. U3: HBS $r= 0,86$, MRTS $r= 0,86$) als der MRTS. Nur beim Vergleich von Untersucher 1 mit Untersucher 3 zeigt der MRTS bessere Korrelationswerte ($r= 0,91$ vs. $r= 0,86$). Dies ist sowohl bei der Pearsonschen Korrelation als auch bei der Berechnung des Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) der Fall. Der MRTS korreliert hierbei etwas besser als der gewichtete MRTS.

Die mittleren Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) zur Interobserver-Variabilität für alle 3 Untersucher liegen für beide Scores eng zusammen mit noch etwas höherem Koeffizienten für den HBS (HBS 0,95; MRTS 0,92). Für beide Scores ergeben sich damit Werte, die sogar im Vergleich zu den publizierten ICC für CT hervorragend abschneiden. In der Arbeit von de Jong et al. zum HBS im CT wurden ICC-Werte zwischen 0,78 und 0,95 erreicht [7]. Sileo et al. zeigt einen ICC von 0,84 für den Eichinger Score und 0,68 für den HBS [88].

Bezugnehmend auf die in Kapitel 3.1.2 und 3.2.3 durchgeführten Bland-Altman-Plots ist vergleichend festzustellen, dass der absolut systematische Fehler des HBS etwas geringer ist, da die Definitionen zum Schweregrad der Einzelkriterien weniger subjektiven Einschätzungen unterliegen, während die uniforme Skala des MRTS an dieser Stelle einen Interpretationsspielraum lässt (Vgl. Kapitel 2.3.1 Definition der Parameter). Zur Minderung dieses Problems könnte die von Eichinger et al. vorgeschlagene prozentuale Manifestation am Gesamtvolumen eines Lungenlappens beitragen [46]. Im Hinblick auf die klinische Wertigkeit ist festzustellen, dass die relativen Übereinstimmungsgrenzen im Vergleich zum maximal möglichen Gesamtpunktwert der beiden Scores beim MRTS näher beisammen liegen. Darüber hinaus finden sich beim MRTS weniger Wertepaare außerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung.

4.6 Korrelation von HBS und MRTS

Um die Korrelation der Scores untereinander zu vergleichen ist die Standardisierung mittels der z-Transformation sinnvoll. Dabei wurden die über die 3 Untersucher gemittelten Punktwerte der Beurteilungsscores verwendet.

Für den z-Score von HBS und MRTS ergeben sich sehr hohe Korrelationen von $r=0,91$. Die fast vollständige Übereinstimmung ($r = 0,99$) von MRTS und MRTS gew liegt daran, dass die Variation des MRTS gew offensichtlich nur einen geringen Einfluss hat, da die anatomische Verteilung der Veränderungen bei allen Untersuchern im Mittel vergleichbar war (Vergleich Tab. 3.20).

4.7 Auswertung nach den einzelnen Lungenlappen

Da beim Tübinger MRT-Score jeder Beurteilungsparameter für jeden der 6 Lungenlappen gesondert ermittelt wird, lassen sich Rückschlüsse auf das Verteilungsmuster innerhalb der Lunge ziehen. Es zeigte sich, dass am schwersten der rechte Oberlappen betroffen ist, gefolgt vom linken Oberlappen. Am häufigsten betroffen sind jedoch die beiden Unterlappen (rechts 87%, links 82%). Das Lingula-Segment ist das am seltensten und am geringsten betroffene Segment der Lunge, wobei es auch das Kleinste ist. Der rechte Lungenflügel ist häufiger von Veränderungen betroffen als der linke (Vgl. Tab. 3.12). Dies spiegelt die Daten aus früheren Untersuchungen wider [36, 89, 90].

4.8 Auswertung nach den Beurteilungsparametern

Am häufigsten sind Veränderungen in Form von Peribronchitis bzw. Bronchiektasen vorhanden. Nur 3% der Patienten unseres Kollektivs hatten diesbezüglich keine Veränderungen. Das lässt, wenn man die Verteilung von Alter und FEV1-Werten der Kohorte betrachtet, darauf schließen, dass Peribronchitis bzw. Bronchiektasen Veränderungen sind, welche recht früh und kontinuierlich im Krankheitsverlauf auftreten (11/ max. 12 Punkten) [27, 32, 41, 91]. Dies lässt sich in Kenntnis des Pathomechanismus gut nachvollziehen und wurde in der Studie von Wielpütz et al. bestätigt [85]. Im Besonderen sind auch

die Parameter azinäre Opazitäten und Air trapping zu erwähnen. Beide sind Ausdruck von Veränderungen der kleinen Atemwege und spiegeln somit die Funktionalität der Lunge wider. Air trapping kommt bei 85% aller Patienten vor und ist demzufolge nach Peribronchitis und Bronchiektasen die am häufigsten vorkommende pathologische Veränderung. Dabei stellt Air trapping ebenfalls eine Entität dar, welche schon im Anfangsstadium zu finden ist [27, 41]. Mit einem Mittelwert von 3,33 P. und einem Maximum von 10,33 Punkten ist sie auch bei der Schwere der Veränderungen an zweiter Stelle zu finden. Azinäre Opazitäten sind mit 63% etwas zu finden, haben mit 10 von 12 möglichen Punkten ebenfalls eine hohes Maximum und der Median ist mit 2,33 Punkten vergleichbar (Vgl. Tab. 3.13). In der HRCT wird die Häufigkeit des tree-in-bud-Zeichens mit bis zu 74% angegeben [91]. Als tree-in-bud-Zeichen bezeichnet man einen mit Schleim (Mucus) gefüllter terminaler Bronchus und/oder eine Bronchiolitis, mit oder ohne Fibrose [6].

4.9 Korrelation des MRTS mit Lungenfunktionsparametern

4.9.1 Korrelation des Gesamtscores mit Lungenfunktionsparametern

In Tabelle 3.18 sind die Korrelationskoeffizienten der bivariaten Gegenüberstellung der erhobenen Punktwerte der beiden Scores und des FEV1 zusammengefasst. Beide Scores zeigen eine mittlere inverse Korrelation mit dem FEV1. Dabei korreliert der MRTS ($r = -0,65$, $\rho = -0,62$) etwas besser als der HBS ($r = -0,59$, $\rho = -0,60$). Dies spiegelt sich in den gemittelten Werten, als auch bei allen drei Untersuchern wider (Vgl. Tab. 3.18 und Abb. 3.5 und 3.21). Die Korrelationenskoeffizienten des HBS mit den Lungenfunktionsparametern fallen geringer aus als in der ursprünglichen Studie von Helbich et al. [27]. Renz et al. verglichen in ihrer Studie den modifizierten HBS und den Eichinger MRI Score. Die berechneten Korrelationskoeffizienten der Scores mit dem FEV1 lagen bei -0,59 für den HBS und -0,71 für den MRI Score. Diese Kohorte hatte einen deutlich höheren Altersdurchschnitt (30,2 Jahre, +/- 9,2 Jahre) [92]. Dies dürfte darauf hinweisen, dass trotz der Tatsache, dass mittels Bildgebung bei

Diskussion

unseren jungen Patienten bereits meistens Veränderungen der Lunge nachweisbar waren, aber noch eine funktionelle Kompensation mit normaler oder nur leicht reduziertem FEV1 möglich war. So zeigt die beispielhafte Berechnung eine relevant verbesserte Korrelation, wenn nur Jugendliche (> 13 Jahre) und Erwachsene eingeschlossen werden ($r = -0,71$).

Die unterschiedlichen Korrelationen der Scores mit dem FEV1 unter Betrachtung des Alters der Patienten werden durch die Standardisierung mittels der z-Transformation verdeutlicht. Werden die z-Scores der Beurteilungsscores sowie des FEV1 gegen das Alter zum Untersuchungszeitpunkt aufgetragen lässt sich dies graphisch bereits gut erkennen (Abb. 3.24). Die berechnete Steigung der jeweiligen Regressionsgeraden von FEV1 und des gewichteten MRTS ist nahezu identisch (FEV1: $m = -0,055$; MRTS gew: $m = -0,054$). Dies untermauert die relevante Korrelation von FEV1 und gewichtetem MRTS. Aber auch die Steigung des ungewichteten MRTS liegt mit 0,058 nahe an der berechneten Steigung des FEV1. Der Wert für den des HBS ist mit 0,066 different.

Wie Abbildung 3.24 ebenfalls zeigt, liegt der Schnittpunkt der Geraden bei etwa 14 Jahren, womit die bereits angesprochene funktionelle Kompensation bei bereits vorhandenen Veränderungen deutlich wird.

Beim Vergleich der erhobenen Punktwerte mit den Lungenfunktionsdaten zeigen, ebenso wie in anderen Arbeiten [27, 92], noch zwei weitere Lungenfunktionsparameter relevante Korrelationswerte. Dies sind die maximale Vitalkapazität in % (VC max (%)) HBS: $r = -0,5$; MRTS: $r = -0,56$) und das Residualvolumen (RV(%)) HBS: $r = 0,6$; MRTS: $r = 0,63$). Die Korrelationen sind im Kapitel 3.3.1 in den Tabellen 3.18 und 3.19 ausführlich dargestellt. Bei Betrachtung der drei Untersucher fällt auf dass, Untersucher 1 bei allen Scores die besten Korrelationswerte mit dem FEV1, Untersucher 2 und 3 dagegen mit dem RV (%) zeigen. Besonders deutlich ist dies beim gewichteten MRTS zu sehen. Mutmaßlich dürften hierbei die unterschiedliche Erfahrungsgrade der Untersucher eine Rolle spielen.

4.9.2 Korrelation der Beurteilungsparameter mit Lungenfunktionsparametern

In Kapitel 3.1.3 und 3.2.6 wurde der Vergleich der einzelnen Kategorien des MRTS und den entsprechenden Kategorien des HBS, mit den Lungenfunktionsparametern bereits beschrieben (Vgl. Tab. 3.16 und 3.17). Besonders hervor zu heben sind die relevanten Korrelationswerte der Kategorien azinäre Opazitäten (MRTS: FEV1 $r = 0,69$; RV $r = 0,70$) und Mosaic-Perfusion/Air trapping (HBS: FEV1 $r = -0,51$; RV $r = 0,62$; MRTS: FEV1 $r = -0,67$; RV $r = 0,61$). Beide zeigen sowohl bei Korrelation mit dem FEV1 als auch dem RV ähnlich hohe Werte. Bei Korrelation mit der maximalen VC sind die Werte etwas geringer. Sowohl azinäre Opazitäten als auch Air trapping sind Veränderungen in den kleinen Atemwegen und spiegeln daher frühe und funktionelle Veränderungen deutlicher wider.

4.10 Vergleich der Scores mit dem Verlauf des FEV1

Um eine mögliche prognostische Bedeutung des MRTS zu evaluieren, wurden im Abschnitt 3.4 die Scores mit dem Verlauf des FEV1 über 2 Jahre verglichen. Die Patienten wurden gemäß ihres Ausgangs-FEV1 und ihrem FEV1-Verlauf in Gruppen eingeteilt (Vgl. Tab. 3.22). Dann wurden die gemittelten Werte des Helbich-Bhalla-Scores und des Tübinger MRT-Scores auf die Punktzahl der Scores normiert und entsprechend der Gruppen miteinander verglichen.

Für Patienten mit moderater Einschränkung des Ausgangs-FEV1 (45 bis 99%, entsprach 66% der Kohorte, 43/65 Patienten) zeigte sich folgendes Bild: Bei beiden Scores war zwischen den Patientengruppen mit einem Abfall des FEV1 und relativ konstantem bis ansteigendem FEV1 ein deutlicher Unterschied der Mittelwerte sichtbar. In einer graphischen Darstellung ist dieser Unterschied bei HBS und MRTS ungefähr gleich stark ausgeprägt (s. Abb. 3.24). Daher besitzen beide Scores für die Gruppe 1 eine prognostische Wertigkeit. In diesem Zusammenhang hervorzuheben ist die Tatsache, dass die Gruppenzugehörigkeit durch grenzwertunabhängiges Dritteln der Kohorte bestimmt wurde. Dies hatte den Vorteil, dass kohortenspezifische und

gleichgroße Gruppen gebildet wurden, und so zunächst auf eine Festlegung eines Grenzwerts des FEV1 für einen klinisch als problematisch anzusehenden Verlauf verzichtet werden konnte (Vgl. Tabelle 3.22 und 3.23).

Bei Patienten mit einem Ausgangs-FEV1 zwischen 45% und 99% wird bei der Betrachtung des Gesamtsummen-Scores und der einzelnen Parameter des MRTS deutlich, dass bei den Parametern Mucus plugging, Bronchiektasen/Peribronchitis, azinäre Opazitäten und Air trapping in der Gruppe mit einem Abfall des FEV1 ein deutlich höherer Mittelwert zu verzeichnen war. Besonders deutlich ist dies bei dem Parameter der azinären Opazitäten zu sehen. Bei den Gruppen mit einem konstantem FEV1, bzw. einem Anstieg des FEV1 sind kaum Unterschiede sichtbar. Dies spiegelt sich auch im Gesamtscore des MRTS wider (Vgl. Abb. 3.26). Diese Tendenzen sind bei allen 3 Untersuchern zu verzeichnen. Innerhalb der Patientengruppe mit einem Ausgangs-FEV1 >99% oder <45% sind die Mittelwerte relativ ähnlich.

Beim Parameter der azinären Opazitäten ist bei Patienten mit einem Ausgangs-FEV1 zwischen 45 und 99% (43/65 P.) mit Verschlechterung des FEV1 die deutlichste Steigerung des Mittelwertes wie auch und der Gesamtpunktzahl festzustellen (Vgl. Abb. 3.26). Dies legt den Schluss nahe, dass dieser einzelne Parameter bei Vorhandensein eine besonders wichtige prädiktive Bedeutung im Hinblick auf einen Abfall des FEV1 haben könnte. Daher wurde exemplarisch eine ROC-Analyse, und eine Berechnung der diagnostischen Charakteristika durchgeführt. Hierzu musste eine Gruppierung in normale versus außergewöhnlich schlechte FEV1-Entwicklung vorgenommen werden. Als Grenzwert für einen klinisch relevanten Abfall des FEV1 wurden mehr als 3%/Jahr entsprechend der publizierten Werte angenommen [8, 9]. Die oben genannten Berechnungen wurden für die Gesamtkohorte und für die Gruppe der Patienten mit einem Ausgangs-FEV1 zwischen 45 und 99% durchgeführt.

Dabei ergab sich für die Gruppe von Patienten mit einem Ausgangs-FEV1 zwischen 45% und 99% (43/65 Patienten) eine größere AUC von 0,86 vs. 0,69 für die Gesamtkohorte. Auch fand sich eine deutlich höhere Sensitivität (77% vs. 55%) und eine leicht höhere Spezifität (90% vs. 89%) als für die gesamte

Diskussion

Kohorte (Vgl. Abb. 3.28 und 3.29). Entsprechend hoch waren auch der positiv prädiktive Wert und insbesondere der negativ prädiktive Wert (PPW: 77% vs. 69%; NPW: 90% vs 82%). Diese außergewöhnlich hohen Ergebnisse legen nahe, dass das Vorhandensein von azinären Opazitäten offensichtlich in unserer Kohorte, besonders bei den längerfristig instabilen Patienten mit ungünstigem Verlauf, vorkam.

Für die CT gibt es bereits einige Studien, welche den prädiktiven Wert der Bildgebung bei zystischer Fibrose evaluieren [7, 33, 91, 93]. In einer Studie mit 47 Patienten, welche was die Altersverteilung anbelangt, mit dieser Arbeit vergleichbar ist, waren die Hauptkomponenten für einen Abfall des FEV1 Bronchiale Wandverdickungen zusammen mit Konsolidierungen [42]. Beim vorgestellten MRTS zeigte sich vor allem der Parameter azinäre Opazitäten, gefolgt von Peribronchitis, als sehr wichtig, verlässlich und charakteristisch für den Verlauf des FEV1. Beide Parameter sind, wie auch Air trapping, reversibel [33]. Es liegt nahe, dass diese Parameter charakteristisch für die Interaktion von Mucus plugging, Infektion und Entzündung bei CF sind. Azinäre Opazitäten sind nicht nur typisch für Mucus plugging in den kleinen Atemwegen, sondern sind auch als ein Anzeichen für bakterielle Entzündungen beschrieben. Was in einer Studie aus dem Jahr 2014 jedoch widerlegt wird [94].

Auch wenn der Parameter azinäre Opazitäten sich in dieser Arbeit nicht als vollständig unabhängiger Parameter darstellte, zeigte er sowohl bei der Betrachtung der Gesamtsummen als auch bei einem einzelnen Parameter beider Scores, die beste Korrelation mit dem FEV1 und auch mit dem Verlauf des FEV1. Der negativ prädiktive Wert war für alle Untersucher herausragend. Auch wenn die diagnostische Differenzierung gering von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Um die Ergebnisse des vorgestellten MRT-Scores zu bestätigen ist eine weitere prospektive Studie notwendig.

5 Zusammenfassung

Die zystische Fibrose (synonym Mukoviszidose) ist die häufigste autosomal-rezessive vererbare Stoffwechselerkrankung in Europa. Sie betrifft den gesamten Organismus, jedoch ist die Lungenbeteiligung der Faktor der Erkrankung, der die Morbidität, Mortalität und die Lebensqualität der Betroffenen dominiert. Deshalb ist eine regelmäßige, umfassende Diagnostik der Lungenveränderungen und folgend eine konsequente Therapie von entscheidender Bedeutung.

Neben der Bodyplethysmographie, die die funktionelle Einschränkung aber erst in etwas fortgeschrittenen Krankheitsstadien widerspiegelt, ist die HR-Computertomographie mittlerweile der Goldstandard in der Überwachung der pulmonalen CF-Veränderungen. Da die Computertomographie jedoch gerade durch notwendige Verlaufskontrollen mit einer erheblichen kumulativen Strahlendosis einhergeht, wird diese bisher, besonders bei jüngeren Patienten zurückhaltend eingesetzt.

Daher kommt der MRT als strahlungsfreies Verfahren ein großer Stellenwert zu. Durch Weiterentwicklung von Spulen- und Sequenztechnik ist es gelungen eine qualitativ hochwertige sowie gute morphologische Darstellung des Lungenparenchyms zu ermöglichen und dabei auch funktionelle Informationen zu erhalten. Eine standardisierte Befundung anhand eines Scores ist für die Röntgenthoraxaufnahmen und auch der computertomographischen Aufnahme aber nicht für die MRT etabliert. Ziel war es daher einen Befundscore (Tübinger MRT-Score) zu evaluieren, der bereits in einer Pilotstudie als vielversprechend getestet worden war.

68 Patienten im Alter von 4 bis 39 Jahren (Durchschnittsalter 14,2 J.) wurden in die retrospektive Studie, zur Untersuchung der Anwendbarkeit des weiterentwickelten Tübinger MRT-Scores, eingeschlossen. Die MRT-Untersuchungen wurden bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt und beinhalteten Sequenzen zur morphologischen und funktionellen Darstellung des

Zusammenfassung

Lungenparenchyms. Die Bilddaten wurden von drei Radiologen mittels semiquantitativer Scoring-Systeme, auf Grundlage eines gängigen CT-Scores (Helbich-Bhalla-Score, (HBS)) und des MRT-Scores (MRTS) beurteilt. Die Auswertung des MRTS wurde sowohl mit den absolut erhobenen Punktwerten, als auch mit den nach Segmentzahl der Lungenlappen gewichteten Punktwerten (MRTS gew) vorgenommen. Es wurden die Übereinstimmung der Untersucher, die absolute und relative Verteilung der Parameter in Form von Scorepunkten und die Korrelation mit den in der Lungenfunktionsprüfung erhobenen Parametern untersucht. Darüber hinaus erfolgte eine longitudinale Begutachtung bei der, der Verlauf der Einsekundenkapazität (FEV1) mit den Beurteilungsparametern des Befundscores (HBS und MRTS) korreliert wurde.

Beide Scores wiesen eine exzellente untersucherabhängige Übereinstimmung auf. Bei der Interobserver-Variabilität fanden sich für den HBS geringfügig bessere Korrelationen als beim MRTS. Der absolut systematische Fehler des HBS scheint etwas geringer zu sein, da die uniforme Skala des MRTS einen Interpretationsspielraum lässt. Zur Minderung dieses Problems könnte die prozentuale Manifestation am Gesamtvolumen eines Lungenlappens beitragen. Am häufigsten von ausgeprägten Veränderungen betroffen sind beide Oberlappen, was den bisherigen Ergebnisse des Befallsmusters bei CF entspricht. Frühe Veränderungen im Krankheitsverlauf sind Peribronchitis/Bronchiektasen und Air trapping. Seltener treten azinäre Opazitäten auf.

Die erhobenen Korrelationswerte zwischen Lungenfunktion und Score sind mit denen anderer Arbeiten vergleichbar. Es zeigte sich aber, dass der Tübinger MRT-Score besser mit den Lungenfunktionsparametern korreliert, vermutlich da den Veränderungen der kleinen Atemwege eine besondere Bedeutung im Score zukommt. Dies ist einerseits durch die höhere Gewichtung des Parameters Air trapping der Fall und andererseits durch die Einführung des Parameters azinäre Opazitäten, welcher sowohl Ausdruck einer Bronchiolitis als auch Mucus plugging bis in die Peripherie sein kann. Beide Parameter machen

Zusammenfassung

zusammen 1/3 des Gesamtscores aus.

Die Ergebnisse der Auswertung lassen vermuten, dass das gehäufte Auftreten von azinären Opazitäten mit einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung mit überproportional hohem Abfall des FEV1 einhergeht. Da dies von großer klinischer Bedeutung ist, sollte eine prospektive Vergleichsstudie zu diesem Thema durchgeführt werden.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. Lentze M, Schulte F, Schaub J, Spranger J. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Springer-Verlag 2001: 987-997.
2. Wood, BP, *Cystic fibrosis: 1997*. Radiology, 1997. **204**(1): 1-10.
3. Sens, B, Stern, M. *Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012*. 2013: Hippocampus Verlag. 90S.
4. Nicolai T. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Diagnostik, in rationale Differenzialdiagnostik; 98 Tabellen*, T. Nicolai, Editor 2011, Thieme: Stuttgart [u.a.]. p. Online-Ressource.
5. Marshall BC, Hazle, L. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*. 2010 Annual Data Report 2011.
6. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. *Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging*. Radiology, 2008. **246**(3): 697-722.
7. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, Tiddens HA. *Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis*. Thorax, 2006. **61**(1): 80-85.
8. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med, 1992. **326**(18): 1187-1191.
9. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. *Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral*. Chest, 2004. **126**(2): 412-419.
10. Macklem PT, *The physiology of small airways*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(5 Pt 2): 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**(6): 972-979.
12. Altes TA, Eichinger M, Puderbach M. *Magnetic resonance imaging of the lung in cystic fibrosis*. Proc Am Thorac Soc, 2007. **4**(4): 321-327.
13. Kramme R. *Wörterbuch Technische Medizin*. 2004, Berlin: Springer. XVI, 645 S.
14. Islam MS, Ulmer WT. *[Relation between intrathoracic gas volume, trapped air and the shape of the respiratory pressure-flow diagram]*. Klin Wochenschr, 1971. **49**(22): 1222-1229.
15. 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**(12): 1068-1073.
16. Aurora, P., Gustafsson P, Bush A, 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**(3): 249-256.
17. Verbanck S, Paiva M, Schuermans D, et al. *Relationships between the*

- lung clearance index and conductive and acinar ventilation heterogeneity.* J Appl Physiol (1985), 2012. **112**(5): 782-790.
18. 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**(2): 135-40.
 19. Fuchs, SI, Eder J, Ellemunter H, et al. *Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents.* Pediatr Pulmonol, 2009. **44**(12): 1180-1185.
 20. Fuchs, SI, Buess C, Lum S, et al. *Multiple breath washout with a sidestream ultrasonic flow sensor and mass spectrometry: a comparative study.* Pediatr Pulmonol, 2006. **41**(12): 1218-1225.
 21. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. *Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis.* Eur Respir J, 2004. **23**(1): 93-97.
 22. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. *Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus.* J Cyst Fibros, 2005. **4**(1): 7-26.
 23. Smyth, AR, Bell SC, Bojcin S, et al. *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines.* J Cyst Fibros, 2014. **13 Suppl 1**: S23-42.
 24. Mettler FA, Jr., Wiest PW, Locken JA, Kelsey CA. *CT scanning: patterns of use and dose.* J Radiol Prot, 2000. **20**(4): 353-359.
 25. 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**(5): 1424-1432.
 26. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. *Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT.* Radiology, 1991. **179**(3): 783-788.
 27. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, et al. *Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults.* Radiology, 1999. **213**(2): 537-544.
 28. 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**(1): 54-59.
 29. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, Vergesslich KA, Gotz M. *High resolution CT in children with cystic fibrosis.* Acta Radiol, 1992. **33**(6): 548-553.
 30. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, et al. *Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained?* Pediatrics, 1998. **101**(5): 908-913.
 31. 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**(10): 1246-1252.
 32. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, et al. *Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(1): 81-88.
 33. 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**(2): 375-380.
34. 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**(10): 731-735.
 35. Davis SD, Brody AS, Emond MJ, Brumback LC, Rosenfeld M. *Endpoints for clinical trials in young children with cystic fibrosis*. *Proc Am Thorac Soc*, 2007. **4**(4): 418-430.
 36. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, et al. *Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **175**(9): 943-950.
 37. Kim HJ, Park SY, Lee HY, Lee KS, Shin KE, Moon JW. *Ultra-Low-Dose Chest CT in Patients with Neutropenic Fever and Hematologic Malignancy: Image Quality and Its Diagnostic Performance*. *Cancer Res Treat*, 2014. **46**(4): 393-402.
 38. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. *Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know*. *Pediatrics*, 2003. **112**(4): 951-957.
 39. de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, et al. *Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(2): 199-203.
 40. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. *The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk*. *JAMA Pediatr*, 2013. **167**(8): 700-707.
 41. Teufel M, Ketelsen D, Fleischer S, et al. *Comparison between high-resolution CT and MRI using a very short echo time in patients with cystic fibrosis with extra focus on mosaic attenuation*. *Respiration*, 2013. **86**(4): 302-311.
 42. 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**(10): 715-725.
 43. 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**(10): 2147-2152.
 44. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, et al. *Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT*. *Eur Radiol*, 2007. **17**(3): 716-724.
 45. Eichinger M, Puderbach M, Heussel CP, Kauczor HU. *[MRI in mucoviscidosis (cystic fibrosis)]*. *Radiologe*, 2006. **46**(4): 275-276, 278-281.
 46. Eichinger M, Optazaitte DE, Kopp-Schneider A, et al. *Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI*. *Eur J Radiol*, 2012. **81**(6): 1321-1329.
 47. Kauffmann GW, Sauer R, Weber W. *Radiologie: bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. 4., völlig überarb. Aufl. 2011, München: Elsevier, Urban & Fischer. X, 309 S.
 48. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Fröhlich JM, Nanz D, Prueßmann K. *Wie funktioniert MRI?* 6. Aufl. ed. eine Einführung in Physik und

- Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung; mit ... 9 Tabellen. 2009, Heidelberg: Springer. XI, 172 S.
49. Rinck PA, Bjørnerud A. *Magnetresonanz in der Medizin*. 5. Aufl. ed. Lehrbuch des European Magnetic Resonance Forum; mit MR Image Expert, Version 2.51 und Dynalize, Version 1.01 Demo; 45 Tab. 2003, Berlin: ABW Wiss.-Verl. IV, 248 S.
 50. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie*. 2., korr. Aufl. ed. ... 104 Tab. 2006, Stuttgart: Thieme. XXIV, 732 S.
 51. 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**(5): 1009-1016.
 52. 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**(3): 885-889.
 53. Bergin CJ, Glover GM, Pauly J. *Magnetic resonance imaging of lung parenchyma*. J Thorac Imaging, 1993. **8**(1): 12-17.
 54. 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**(5): 951-956.
 55. Leutner C, Schild H. *[MRI of the lung parenchyma]*. Rofo, 2001. **173**(3): 168-175.
 56. Bergin CJ, Pauly JM, Macovski A. *Lung parenchyma: projection reconstruction MR imaging*. Radiology, 1991. **179**(3): 777-781.
 57. Bergin CJ, Glover GH, Pauly JM. *Lung parenchyma: magnetic susceptibility in MR imaging*. Radiology, 1991. **180**(3): 845-848.
 58. Schmidt MA, Yang GZ, Keegan J, et al. *Non-breath-hold lung magnetic resonance imaging with real-time navigation*. MAGMA, 1997. **5**(2): 123-128.
 59. 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**(5): 460-464.
 60. 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**(2): p. 358-68.
 61. Kondo T, Kobayashi I, Taguchi Y, Ohta Y, Yanagimachi N. *A dynamic analysis of chest wall motions with MRI in healthy young subjects*. Respirology, 2000. **5**(1): 19-25.
 62. Kondo T, Kobayashi I, Taguchi Y, Hayama N, Tajiri S, Yanagimachi N. *An analysis of the chest wall motions using the dynamic MRI in healthy elder subjects*. Tokai J Exp Clin Med, 2005. **30**(1): 15-20.
 63. 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**(4): 202-209.
 64. Gierada DS, Saam B, Yablonskiy D, Cooper JD, Lefrak SS, Conradi MS. *Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects*. Radiology, 1995. **194**(3): 879-884.

65. Hatabu H, Alsop DC, Listerud J, Bonnet M, Geffer 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**(3): 245-252.
66. 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**(7): 470-472.
67. Plathow C, Schoebinger M, Fink C, et al. *Evaluation of lung volumetry using dynamic three-dimensional magnetic resonance imaging.* Invest Radiol, 2005. **40**(3): 173-179.
68. 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**(5): 743-748.
69. 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**(1): 37-41.
70. Pape H-C, Klinke R, Brenner B. *Physiologie. 7.*, vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. 2014, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 1024 S.
71. 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**(4): 540-554.
72. 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**(3): 538-543.
73. Black RD, Middleton HL, Cates GD, et al. *In vivo He-3 MR images of guinea pig lungs.* Radiology, 1996. **199**(3): 867-870.
74. 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**(5): 2064-2070.
75. Puhm BM (2011) *Funktionelle MRT bei Probanden und Patienten mit Mukoviszidose: Messung von Lungenvolumina, Einfluss des Volumens auf die Signalintensität und Versuch der Quantifizierung von Airtrapping.* Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen; 106 S.
76. Shwachman H, Kulczyckin 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**(1): 6-15.
77. Chrispin AR, Norman AP. *The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis.* Pediatr Radiol, 1974. **2**(2): 101-105.
78. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. *The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system.* Pediatrics, 1979. **63**(1): 24-29.
79. Zenneck F (2007) *Die Möglichkeiten der MRT mit Perfusions- und Ventilationsmessungen bei der Lungendiagnostik jugendlicher Mukoviszidose-Patienten.* Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen. 113 S.
80. Montella S, Santamaria F, Salvatore M, Pignata C, Maglione M, Iacotucci P, Mollica C. *Assessment of chest high-field magnetic resonance imaging in children and young adults with noncystic fibrosis chronic lung*

- disease: comparison to high-resolution computed tomography and correlation with pulmonary function. *Invest Radiol*, 2009. **44**(9): 532-538.
81. Sheth VR, van Heeckeren RC, Wilson AG, van Heeckeren AM, Pagel MD. *Monitoring infection and inflammation in murine models of cystic fibrosis with magnetic resonance imaging*. *J Magn Reson Imaging*, 2008. **28**(2): 527-532.
 82. Gaus WM, Muche R. *Medizinische Statistik*. 2014: Schattauer GmbH.
 83. Loeve M, Hop WC, de Bruijne M, et al. *Chest computed tomography scores are predictive of survival in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **185**(10): 1096-1103.
 84. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, et al. *The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease*. *Thorax*, 2009. **64**(10): 876-882.
 85. Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, et al. *Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. **189**(8): 956-965.
 86. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. *High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material*. *Radiology*, 2014. **270**(3): 834-841.
 87. Sadowski EA, Bennet LK, Chan MR, et al. *Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation*. *Radiology*, 2007. **243**(1): 148-157.
 88. Sileo C, Corvol H, Boelle PY, Blondiaux E, Clement A, ducou le Pointe H. *HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: comparison of different scoring systems*. *J Cyst Fibros*, 2014. **13**(2): 198-204.
 89. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F, Piovesana F. *Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease*. *J Thorac Imaging*, 1996. **11**(1): 27-38.
 90. Santis G, Hodson ME, Strickland B. *High resolution computed tomography in adult cystic fibrosis patients with mild lung disease*. *Clin Radiol*, 1991. **44**(1): 20-22.
 91. Oikonomou A, Manavis J, Karagianni P, et al. *Loss of FEV1 in cystic fibrosis: correlation with HRCT features*. *Eur Radiol*, 2002. **12**(9): p. 2229-2235.
 92. Renz DM, Scholz O, Bottcher J, et al. *Comparison Between Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Lung in Patients With Cystic Fibrosis With Regard to Clinical, Laboratory, and Pulmonary Functional Parameters*. *Invest Radiol*, 2015. **50**(10): 733-742.
 93. Logan PM, O'Laoidhe RM, Mulherin D, O'Mahony S, FitzGerald MX, Masterson JB. *High resolution computed tomography in cystic fibrosis: correlation with pulmonary function and assessment of prognostic value*. *Ir J Med Sci*, 1996. **165**(1): 27-31.
 94. Desai SR, Edey AJ, Hansell DM, et al. *Morphologic predictors of a microbiological yield in patients with a tree-in-bud pattern on computed tomography*. *J Thorac Imaging*, 2014. **29**(4): 240-245.

95. Sens B, Stern M. *Qualitätssicherung Mukoviszidose*. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2009. 2010: Hippocampus Verlag KG. VI, 89 S.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Molmassen-Signal im Sidestream eines MBW [4]	8
Abbildung 1.2 Crispin-Norman-Score (CNS) [77].....	20
Abbildung 1.3 Helbich-Bhalla-Score (HBS) [27].....	22
Abbildung 1.4 MRT-Score [46]	24
Abbildung 2.1 Schematische Darstellung einer Volumen-Zeit-Kurve (a) und einer Fluss-Volumen-Kurve (b) [4]	33
Abbildung 2.2 Tübinger MRT-Score (MRTS)	39
Abbildung 2.3 Bronchiektasen/Peribronchitis.....	41
Abbildung 2.4 Mucus plugging	42
Abbildung 2.5 Azinäre Opazitäten.....	43
Abbildung 2.6 Konsolidierungen.....	44
Abbildung 2.7 Sakkulationen.....	44
Abbildung 2.8 Air trapping	45
Abbildung 2.9 Air trapping	46
Abbildung 3.1 Box-Plot-Darstellung der Punkteverteilung der drei Untersucher bei Auswertung nach dem Helbich-Bhalla-Score.....	50
Abbildung 3.2 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 2, Auswertung nach dem HBS.....	52
Abbildung 3.3 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 3, Auswertung nach dem HBS.....	53
Abbildung 3.4 Bland Altman-Plot für Untersucher 2 und 3, Auswertung nach HBS.....	54
Abbildung 3.5 Beispielhafte Darstellung der Beziehung von Punktwerten und dem FEV1 für Untersucher 1 bis 3. Gut ist der negative Zusammenhang zu erkennen.	56
Abbildung 3.6 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen nach dem MRTS von Untersucher 1	61
Abbildung 3.7 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen nach MRTS von Untersucher 2	62
Abbildung 3.8 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen nach MRTS von Untersucher 3	62
Abbildung 3.9 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 2, Auswertung nach dem MRT-Score.....	66
Abbildung 3.10 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 2, Auswertung nach dem gewichteten MRT-Score	67
Abbildung 3.11 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 3, Auswertung nach dem MRT-Score.....	68
Abbildung 3.12 Bland-Altman-Plot für Untersucher 1 und 3, Auswertung nach dem gewichteten MRT-Score	69
Abbildung 3.13 Bland-Altman-Plot für Untersucher 2 und 3, Auswertung nach dem MRT-Score.....	70

Abbildung 3.14 Bland-Altman-Plot für Untersucher 2 und 3, Auswertung nach dem gewichteten MRT-Score	71
Abbildung 3.15 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im rechten Oberlappen	73
Abbildung 3.16 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im rechten Mittellappen	74
Abbildung 3.17 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im rechten Unterlappen	75
Abbildung 3.18 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im linken Oberlappen.....	76
Abbildung 3.19 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im Lingula Segment.....	76
Abbildung 3.20 Histogramm mit Normalverteilungskurve und Boxplot der erhobenen Gesamtsummen im linken Unterlappen.....	77
Abbildung 3.21 Korrelation von MRTS und FEV1 für Untersucher 1 - 3.....	81
Abbildung 3.22 Korrelation von MRTS gewichtet und FEV1 für Untersucher 1 - 3	82
Abbildung 3.23 Darstellung der z-Scores von MRTS gew vs. HBS	89
Abbildung 3.24 Darstellung der gemittelten z-Scores aufgetragen gegen das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung.....	91
Abbildung 3.25 Vergleich HBS und MRTS: Darstellung des Verlaufs der normierten Mittelwerte der Summe der Scores bei Patienten der Gruppe 1B -3B mit einem Ausgangs- FEV1 zwischen 45% und 99%.....	95
Abbildung 3.26 Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Parameter mit dem Verlauf des FEV1 für Gruppe B	97
Abbildung 3.27 Azinäre Opazitäten: bildhafte Darstellung der Mittelwerte aller drei Untersucher einzeln sowie der gemittelten Werte für Patienten mit einem Ausgangs-FEV1 von 45-99% (Gruppe 1B-3B).....	99
Abbildung 3.28 Darstellung der Area under the curve (AUC) mittels ROC-Analyse für einen Abfall des FEV1 von >3%/Jahr und das Vorhandensein von azinären Opazitäten für alle Patienten	101
Abbildung 3.29 Darstellung der Area under the curve (AUC) mittels ROC-Analyse für einen Abfall des FEV1 von >3%/Jahr und das Vorhandensein von azinären Opazitäten für die Gruppe von Patienten mit einem FEV1 von 45-99%.....	102
Abbildung 4.1 Tübinger MRT-Score (MRTS)	107

6.3 Gleichungen

Gleichung 1.1 Berechnung des ITGV.....	6
Gleichung 2.1 Gewichtung des MRTS	39

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 Sequenzparameter PDw FLASH 3D GE-Sequenz, morphologische Bildakquisition	29
Tabelle 2.2 Parameter der T2w TSE-Sequenz, morphologische Bildakquisition	30
Tabelle 2.3 Parameter der PDw 2D GE-Sequenz, funktionelle Bildakquisition.	31
Tabelle 2.4 MRT-Score aus der Pilotstudie 2007 [79].....	36
Tabelle 3.1 Darstellung der Verteilungen der Punktwerte je Untersucher nach Helbich-Bhalla-Score	49
Tabelle 3.2 Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICC) für Untersucher 1-3 mit einem 95%-Konfidenzintervall.....	51
Tabelle 3.3 Direkter Vergleich der Differenz der erhobenen Punktwerte zwischen den Untersuchern.....	55
Tabelle 3.4 Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman, p-Werte und Konfidenzintervalle für die Beziehung zwischen erhobenen Punktwerten der Untersucher nach dem HBS und dem FEV1	56
3.5 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson für die Kategorien des HBS und die Gesamtsumme.....	58
3.6 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman für die Kategorien des HBS und die Gesamtsumme - Teil 1	59
3.7 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman für die Kategorien des HBS und die Gesamtsumme - Teil 2	60
Tabelle 3.8 Übersicht der nach MRTS erhobenen Punktwerte für alle 3 Untersucher.....	63
Tabelle 3.9 Übersicht der gewichteten Punktwerte des MRT-Scores im Vergleich der drei Untersucher	64
Tabelle 3.10 Pearsonscher Korrelationskoeffizient r beim Vergleich der Untersucher untereinander; Auswertung nach den Summen des MRT-Scores und nach den gewichteten Summen.....	65
Tabelle 3.11 Intraclass Korrelationskoeffizient (ICC) für die Interobserver-Variabilität des MRTS und den MRTS gewichtet für die Untersucher 1-3 .	72
Tabelle 3.12 Verteilung des Befalls der 6 Lungenlappen.....	78
Tabelle 3.13 Zusammenfassung der Beurteilungsparameter auf Grundlage der gemittelten Werte	79
Tabelle 3.14 Korrelationen des MRTS und dem FEV1 für Untersucher 1 - 3 ...	80
Tabelle 3.15 Pearson'scher Korrelationskoeffizient r von MRTS und RV bzw. rel. VC für die Untersucher 1-3	83
Tabelle 3.16 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson für die einzelnen Kategorien des MRTS und die Gesamtsumme	84
Tabelle 3.17 Übersichtliche Darstellung der Korrelationskoeffizienten ρ nach Spearman für die einzelnen Kategorien des MRTS und die Gesamtsumme	85
Tabelle 3.18 Korrelationen nach Pearson r und Spearman ρ des FEV1 mit HBS, MRTS und MRTS gewichtet für die Untersucher 1-3, sowie des gemittelten Wertes aller 3 Untersucher	86
Tabelle 3.19 Korrelationen nach Pearson r der VC max (%) und des RV (%) mit	

Literatur, Abbildungen und Tabellen

HBS, MRTS und MRTS gewichtet für die Untersucher 1-3	87
Tabelle 3.20 Korrelationen von MRTS, MRTS gew, HBS und FEV1 mittels Standardisierung durch die z-Transformation	88
3.21 Korrelationen nach Pearson r des FEV1, der VC max (%) und des RV (%) mit den Kategorien des HBS und MRTS.....	92
Tabelle 3.22 Übersicht der Gruppeneinteilung nach Ausgangs- FEV1 und Verlauf des FEV1	93

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Idee und Konzeption der durchgeführten Studie entstand auf Grund der Pilotstudie aus dem Jahr 2007 der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinderradiologie der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Leitung von Prof. Dr. J.F. Schäfer. Sie erfolgte in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, insbesondere Dr. U. Graepler-Mainka.

Die Bilddaten stammen aus dem Archiv der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen. Die radiologische Beurteilung der Bilddaten erfolgten durch Prof. Dr. J.F. Schäfer, Dr. M. Teufel und Dr. S. Fleischer.

Die Vorbereitung zur Durchführung der Arbeit, die Erfassung und Auswertung der erhobenen Daten erfolgte von mir und wurde durch Prof. Dr. J.F. Schäfer und Dr. M. Teufel betreut.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch Herrn Dr. G. Blumenstock des Instituts für medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bötzingen, den 26.02.2016

8 Danksagung

Diese Dissertationsschrift entstand in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Bereich Kinderradiologie der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter dem Lehrstuhl von Herrn Prof. Dr. Konstantin Nikolaou.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jürgen F. Schäfer für die freundliche Überlassung des Themas sowie die kompetente und freundliche Betreuung und motivierenden Hilfestellungen, sowie die Auswertung der Aufnahmen.

Besonderen Dank geht auch an Herrn Dr. Matthias Teufel für die freundliche Betreuung, Unterstützung und stete Hilfsbereitschaft bei Problemen, sowie die Auswertung der Aufnahmen.

Frau Dr. Sabrina Fleischer danke ich für die Auswertungen der Aufnahmen.

Bei den Mitarbeitern der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, insbesondere Frau Dr. Ute Graepler-Mainka bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und Hilfestellungen bei der Erhebung der Lungenfunktionsdaten sowie ihre fachliche Expertise.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

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

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Katharina Schmidt
geboren 10. Februar 1984
Freiburg i.Br.
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulausbildung

09/2001 – 07/2003 Rotteck-Gymnasium Freiburg
08/2000 – 08/2001 Dow High School, Midland, USA
02/1995 – 07/2000 Rotteck-Gymnasium Freiburg
09/1994 – 02/1995 Wilhelm-August-Lay Realschule Bötzingen
09/1990 – 08/1994 Wilhelm-August-Lay Grundschule Bötzingen

Beruflicher Werdegang

07/2015 Drs. Sauther, Wenk, Fechner, Petzold Emmendingen
Weiterbildungsassistentin für Allgemeinmedizin
07/2013 – 06/2015 Helios Rosmann Klinik Breisach
Assistenzärztin für Innere Medizin/Allgemeinmedizin
10/2012 – 06/2013 Ortenau Klinikum Oberkirch
Assistenzärztin für Innere Medizin/Allgemeinmedizin
04/2008 – 05/2012 Eberhard Karls Universität Tübingen
Studium der Humanmedizin
Zweite ärztliche Prüfung 08. Mai 2012
04/2006 – 04/2008 Johannes Gutenberg Universität Mainz
Studium der Humanmedizin
Erste ärztliche Prüfung 26. März 2008
2005/06 Arbeiter-Samariter-Bund Tübingen
Freiwilliges Soziales Jahr (Rettungssanitäterin)

Lebenslauf

2005	Helios Rosmann Klinik Breisach Freiwilliges Soziales Jahr (Pflegehelferin)
2004	Ev. Diakoniekrankenhaus Freiburg Pflegepraktikum
2003/04	Berufsakademie Lörrach BWL – Studium