

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. T. Bley

**Erstmalige Sauerstoff-basierte MR-
Lungenfunktionsanalyse im
Schulkindesalter –
lassen sich Veränderungen der
Ventilation bei ehemals frühgeborenen
Kindern nachweisen?**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Sandra Elisabeth Weiß
aus Gießen

Würzburg, September 2015

Referent: Prof. Dr. M. Beer

Koreferent: Prof. Dr. H. Hebestreit

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Familie und meinem Partner

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1 Frühgeburtlichkeit	2
1.2 Lungenmorphologie bei Frühgeborenen	5
1.3 Bronchopulmonale Dysplasie	6
1.3.1 Definition	7
1.3.2 Epidemiologie	8
1.3.3 Pathogenese	9
1.3.4 Prognose	10
1.4 Diagnostik bei BPD	11
1.4.1 Spirometrie	12
1.4.2 Szintigraphie	13
1.4.3 Magnetresonanztomographie der Lunge	14
1.5 Funktionelles MRT (fMRT) der Lunge	16
1.5.1 MR-Angiographie der Pulmonalgefäße	16
1.5.2 Perfusionsdarstellung der Lunge mittels MRT	17
1.5.3 MRT der Lungenventilation	18
1.5.3.1 MRT-Messung mit hyperpolarisiertem ^3He	18
1.5.3.2 MRT-Messung mit hyperpolarisiertem $^{129}\text{Xenon}$	19
1.5.3.3 $^{19}\text{Fluor}$ -MRT	20
1.5.3.4 Protonen MRT: O ₂ -verstärktes MRT der Lunge	21
1.6 Zielsetzung	23
2. Material und Methoden	25
2.1 Patientenakquirierung	25
2.2 Geräte	26
2.3 Messverfahren	28

2.3.1 Lungenmorphologie	28
2.3.2 Lungenfunktion mittels MRT	28
- Messung	28
- T1-Aquirierung	30
2.4 Software und Auswertung	31
2.5 Konventionelle Lungenfunktionsmessung	33
2.6 Ethikvotum	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Datenquantifizierung	35
3.2 Statistische Auswertung	40
3.3 Artefakte	43
3.3.1 Veränderte Lagepostion	44
3.3.2 Aufnahme veratmet	44
3.3.3 Truncation-Artefakte	46
3.4 Morphologie	46
4. Diskussion	48
4.1 Auswahl der Diagnostik	49
4.2 Auswahl der Messtechnik	50
4.3 Datenerhebung	53
4.4 Artefakte	54
4.5 Auswertung	56
4.6 Vergleich konventionelle Lungenfunktionsmessung	60
4.7 Zusammenfassung und Ausblick	62
5. Literaturverzeichnis	65
6. Tabellenverzeichnis	74
7. Abbildungsverzeichnis	75
8. Danksagung	I
9. Lebenslauf	II

Fachbegriffe und Abkürzungen:

BOLD	=	blood oxygen level dependency
BPD	=	bronchopulmonale Dysplasie
CO ₂	=	Kohlendioxid
FEV ₁	=	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FLASH-Sequenz	=	Fast Low Angle Shot Magnetic Resonance Imaging
Gd-DTPA	=	Gadolinium-Diethylenetriaminpentaessigsäure
GRE-Sequenz	=	Gradientenechosequenz
HF-Impuls	=	Hochfrequenzimpuls
MRT	=	Magnetresonanztomographie
NIH	=	National Institute of Health
O ₂	=	Sauerstoff
SNR	=	signal-to-noise ratio
SSFP-Sequenz	=	Steady-state free precession (SSFP) imaging
VC _{max}	=	maximale Vitalkapazität
VC _{in}	=	inspiratorische Vitalkapazität
IC	=	inspiratorische Kapazität
FVC	=	forcierte Vitalkapazität
SR _{tot}	=	spezifischer totaler Atemwegswiderstand
RV	=	Residualvolumen
TLC	=	Totale Lungenkapazität
TLCO SB	=	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL _{CO}) gemessen in Single-Breath-Methode

1. Einleitung

Die Frühgeburtlichkeit stellt nach wie vor ein zentrales Problem in der Geburtsmedizin dar. Von Frühgeburtlichkeit spricht man bei einer Schwangerschaftsdauer von unter 37 Wochen [1]. Im europäischen Vergleich weist Deutschland eine der höchsten Frühgeburtlichkeitsraten auf [2]. Die Unreife bei Frühgeburtlichkeit kann zu Folgeerkrankungen führen. Am häufigsten ist hierbei die Lunge betroffen [1], wobei hier akut behandlungsbedürftige Krankheitsbilder (z.B. das Atemnotsyndrom) von chronischen Erkrankungen der Lunge – wie der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) – unterschieden werden müssen. Diese Gefahr der chronischen Erkrankung neugeborener Kinder machte nicht nur neue Therapieansätze erforderlich, sondern führt auch zu einer erhöhten Anforderung an die Diagnostik des Ausmaßes der chronischen Schädigung im weiteren Verlauf.

Die Zielsetzung dieser Dissertation war zum einen mögliche Langzeitfolgen der BPD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7-12 Jahren zu detektieren und zum anderen regionale Funktionseinschränkungen der Lungenfunktion mit eventuellen morphologischen Veränderungen zu vergleichen. Hierzu wurden drei verschiedene Gruppen miteinander verglichen: ehemals Frühgeborene, welche nach Geburt an schwerer bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) erkrankten, Frühgeborene ohne chronische Lungenerkrankung und eine Kontrollgruppe von Reifgeborenen ohne chronische Erkrankung bzw. Vorschädigung der Lunge.

Ideal hierfür war die Untersuchung mittels MRT, da für die Jugendlichen hierbei keine Strahlenexposition entsteht und durch neue Ansätze in der MRT-Diagnostik durch den Einsatz von inhalativem Sauerstoff eine nichtinvasive

Methode zur Verfügung steht, um funktionelle Aussagen über die regionale Ventilation und den Gasaustausch im Lungenparenchym treffen zu können und somit sogar regionale Unterschiede in der Lungenfunktion zu detektieren. Dies bedeutete ein aufwendiges Studiendesign, da es sich um die erste Studie dieser Art zur Lungenfunktionsmessung mittels MRT bei ehemaligen Frühgeborenen handelt. Sowohl Eltern als auch die teilnehmenden Kinder mussten für die Untersuchung begeistert und währenddessen motiviert werden. Um die Ergebnisse besser in Kontext stellen zu können, wurde zusätzlich die etablierte Lungenfunktionsdiagnostik mittels Spirometrie durchgeführt.

Im Folgenden wird zum einen die Einteilung von Neugeborenen in Früh- und Reifgeborene definiert, Unterschiede zwischen den Gruppen näher erläutert und Folgeerkrankungen bei Frühgeburtlichkeit, vor allem aber das Krankheitsbild der BPD, genauer beschrieben. Anschließend werden die Lungenfunktionsdiagnostik sowie die Grundprinzipien der MRT-Diagnostik erläutert, sowie die Untersuchung der Lunge mittels MRT näher beschrieben.

1.1 Frühgeburtlichkeit

Eine normale Schwangerschaftsdauer beträgt ca. 280 Tage, also ca. 40 Wochen. Ein Neugeborenes, welches zwischen der 37. und der 41. vollendeten Schwangerschaftswoche zur Welt kommt, gilt als Reifgeborenes. Bei einer Schwangerschaftsdauer unter 37 Wochen spricht man von einem Frühgeborenen. Dauert die Schwangerschaft länger als 41 Wochen, ist das Neugeborene übertragen.

Neugeborene lassen sich anhand verschiedener Faktoren einteilen (Tab.1). Bei der Einteilung nach dem Gestationsalter (GA, Schwangerschaftsdauer von dem ersten Tag der letzten Menstruation bis zur Geburt) lässt sich eine Aussage zur Frühgeburtlichkeit (GA < 37 Wochen) und somit auch zu einer eventuellen Organunreife machen [1].

Die Einteilung nach dem Geburtsgewicht kann z.B. Aufschluss über Erkrankungsrisiken geben. 65% aller Neugeborenen, die innerhalb der ersten

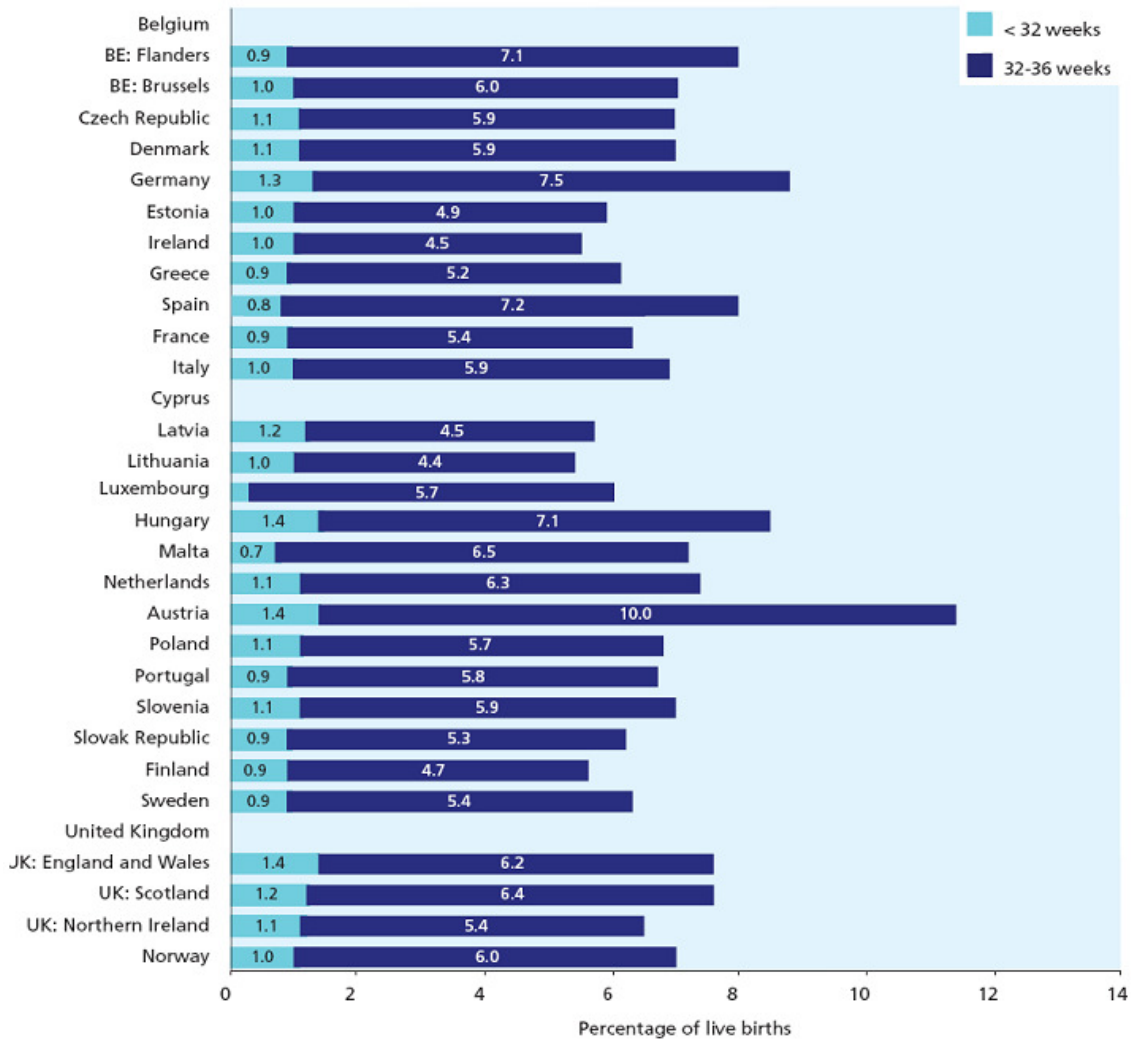
28 Tage nach Geburt versterben, haben ein Geburtsgewicht von unter 1500g [1]. Durch die Einteilung nach dem Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter kann eine Aussage darüber gemacht werden, wie gut sich die Kinder entsprechend ihrem Alter entwickeln.

Einteilung nach Gestationsalter:	
> Frühgeborenes	GA < 37 Wochen (< 260 Tage)
> Reifgeborenes	GA 37-42 Wochen (260-293 T.)
> Übertragenes Neugeborenes	GA > 42 Wochen (> 293 Tage)
Einteilung nach Geburtsgewicht:	
> Geburtsgewicht < 2500g	"low birth weight infant"
> Geburtsgewicht < 1500g	"very low birth weight infant"
> Geburtsgewicht < 1000g	"extremely low birth weight infant"
Einteilung nach Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter:	
> hypotrophes Neugeborenes, "small for gestational age" (SGA)	Geburtsgewicht < 10. Perzentile
> eutrophes Neugeborenes, "appropriate for gestational age" (AGA)	Geburtsgewicht 10.-90. Perz.
> hypertrophes Neugeborenes, "large for gestational age" (LGA)	Geburtsgewicht > 90. Perzentile

Tab. 1: GA=Gestationalalter [1a]

Die Rate der Frühgeburten beträgt in Deutschland ca. 8,8% [Tabelle 2] und gehört somit europaweit zu den Führenden. Gründe der Frühgeburtlichkeit sind:

- vorzeitige Wehen
- vorzeitiger Blasensprung
- Amnioninfektionssyndrom
- Mehrlingsschwangerschaften
- Akute Plazentalösung
- mütterliche Erkrankungen wie EPH-Gestose“ [1b].



Tab. 2: Frühgeburtslichkeit in Europa [2]

Durch die verkürzte Zeit intrauterin sind die Organe eines Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig ausgereift. Dies kann postnatal zu einer Reihe verschiedener Folgeerkrankungen führen. Auf Ebene des ZNS kann es zu intrazerebralen Blutungen sowie periventrikulärer Leukomalazie kommen; ein persistierender Ductus arteriosus kann Herz und Kreislauf belasten; im Magendarmtrakt kann es zur nekrotisierenden Enterokolitis kommen; fehlende Fettreserven erhöhen die Gefahr für Hypothermie und Hypoglykämie; die Frühgeborenenretinopathie kann bis zur Erblindung führen [1].

Am häufigsten sind allerdings Erkrankungen der Lunge, vor allem das Atemnotsyndrom, aber auch die bronchopulmonale Dysplasie treten vermehrt auf [1].

1.2 Lungenmorphologie bei Frühgeborenen

Nach der Geburt müssen sich die Organe den neuen Lebensbedingungen erst einmal anpassen. Die Lunge z.B. ist intrauterin nicht belüftet, sondern mit Fruchtwasser gefüllt. Mit Beginn der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) lassen sich sonographisch erste Thoraxbewegungen feststellen, ab der 24. SSW beginnt die Surfactantproduktion in den Pneumozyten. Bereits wenige Tage vor Geburt beginnt die Flüssigkeitsresorption in den Alveolen. Mit den ersten Atemzügen nach Geburt wird die Lunge belüftet und die restliche Flüssigkeit an die Alveolarwand verdrängt und dort weiter resorbiert. Die Alveolarwand hat an der Grenzfläche von Luft und Flüssigkeit das Bestreben sich zusammenzuziehen. Ohne eine Herabsetzung der Oberflächenspannung würden die Alveolen kollabieren und der Gasaustausch wäre stark beeinträchtigt. Der in der Lunge gebildete Surfactant - aus Phospholipiden und Apoproteinen bestehend - setzt diese Oberflächenspannung herab und sorgt somit für eine ausreichende Belüftung (und damit auch eine ausreichende Durchblutung) der Lunge [1]. Von der 35. SSW an wird in der Regel genug Surfactant produziert, damit das Neugeborene nach Geburt ohne fremde Hilfe suffizient atmet.

Bei vielen Frühgeborenen ist die Lungenreifung jedoch zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht abgeschlossen und die Surfactantproduktion noch nicht (ausreichend) intakt. Bei diesen Kindern kommt es nach der Geburt zur Ausbildung von Alveolarkollaps, als Folge dessen zu einer Minderbelüftung, zum systemischen Blutdruckabfall und durch die daraufhin einsetzende Vasokonstriktion der Lungengefäße wiederum zu einer Hemmung der Surfactantsynthese [1]. Das hieraus entstehende Krankheitsbild, das akute Atemnotsyndrom, machte – vor Einführung der Surfactanttherapie - eine

intensive Beatmungstherapie erforderlich und führte so häufig zu einer chronischen Lungenschädigung und ultimativ oft zur bronchopulmonalen Dysplasie (BPD).

Auch nach Einführung der Surfactanttherapie stellt die Lungenunreife bei Geburt sehr unreifer Frühgeborener immer noch ein großes Problem dar. Die Alveolarisierung und Vaskularisierung ist bei Geburt noch nicht abgeschlossen. Die Lunge des Frühgeborenen ist sehr vulnerabel und kann durch verschiedene Faktoren (unter anderem durch mechanische Beatmung und zusätzlich benötigte Sauerstoffgabe) in ihrer Entwicklung gestört werden.

1.3 Bronchopulmonale Dysplasie

Bei der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung. Erstmals beschrieben und benannt wurde dieses Krankheitsbild 1967 von Northway et al. [3]. Betroffen waren vor allem Frühgeborene mit akutem Atemnotsyndrom, welche mechanischer Beatmung und zusätzlicher Sauerstoffgabe in hohen Konzentrationen bedurften [3-6], aber auch reife Neugeborene, welche auf Grund schwerer, akuter Lungenerkrankungen intensive Beatmungstherapie benötigten. Diese „alte“ Form der BPD war charakterisiert durch anhaltende respiratorische Symptome, Sauerstoffbedarf über wenigstens 28 Tage und persistierende Veränderungen im Röntgen-Thorax v.a. im Sinne einer Fibrosierung bei einem Gestationsalter von 36 Wochen oder darüber [6].

Durch Einführung neuer Ansätze zur Prävention und Behandlung des Atemnotsyndroms mittels pränataler Gabe von Steroiden („Lungenreife“) und Surfactant-Gabe veränderte sich dieses Krankheitsbild jedoch. Bei der „neuen“ Form der BPD sind zunehmend sehr unreife Frühgeborene betroffen, welche primär kaum Zeichen einer akuten Lungenerkrankung (Atemnotsyndrom) aufzeigen [7]. Bei diesen Kindern ist die Lungenentwicklung noch nicht abgeschlossen und schon minimale Schädigungen können hier zu einer Störung der Alveolarisierung und Angiogenese führen [8]. Während bei der

klassischen Form der BPD v.a. die Fibroproliferation des Lungenparenchyms im Vordergrund stand, dominiert bei der „neuen“ BPD also eher eine Störung des distalen Lungenwachstums [7].

1.3.1 Definition

Um verschiedene Studien miteinander vergleichen zu können, braucht man eine klare Definition eines Krankheitsbildes und der Schweregrade. Frühere Definitionen der BPD waren oft unspezifisch. Deshalb einigte man sich auf der Konsensuskonferenz des US National Institutes of Health (NIH) auf eine gemeinsame, derzeit aktuellste Definition (Tab.3). Die BPD wird hier charakterisiert als zusätzlich benötigter Sauerstoffbedarf mindestens bis 28 Tage nach Geburt. Der Schweregrad ist abhängig von den unterstützenden Maßnahmen der Beatmung, die für eine ausreichende Sauerstoffsättigung nötig sind.

	GA < 32. SSW	GA ≥ 32. SSW
Bewertungszeitpunkt	36 Wochen PMA oder Entlassung, (was zuerst eintritt)	oder > 28 Tage oder < 56 Tage PMA oder Entlassung, (was zuerst eintritt)
	Behandlung mit Sauerstoff > 21% für mindestens 28 Tage	
Leichte BPD	21% O2 mit 36 Wochen PMA oder Entlassung	21% O2 56 Tage nach Geburt oder Entlassung
Mittelschwere BPD	< 30 % O2 mit 36 Wochen PMA oder Entlassung	< 30 % O2 56 Tage nach Geburt oder Entlassung
Schwere BPD	≥ 30% O2 mit/ohne PPV oder NCPAP mit 36 Wochen PMA oder Entlassung	≥ 30% O2 mit/ohne PPV oder NCPAP 56 Tage nach Geburt oder Entlassung

Tab. 3: GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswoche, PMA = Postmenstruelles Alter, PPV = Positive Pressure Ventilation, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure [5]

Durch eine radiologische Beurteilung anhand entwickelter Scores können weitere Aussagen zum Schweregrad und zur Prognose der Krankheit gemacht werden [9,10]. Ein Problem in der Definition stellt aber nach wie vor die unterschiedliche Ansicht der verschiedenen Zentren dar, wann eine zusätzliche Sauerstoffgabe indiziert ist. Eine Umfrage des Vermont Oxford Network zeigte, dass nur 41% der Befragten bei der gleichen, durch Pulsoximetrie bestimmten Sauerstoffsättigung von <90% eine zusätzliche Sauerstoffgabe in die Wege leiten. Bei den restlichen Befragten wurden Werte zwischen <84% bis <96% angegeben [11].

1.3.2 Epidemiologie

Mit Einführung der maschinellen Beatmung in der 1960er Jahren wurden immer mehr Fälle bekannt von Kindern mit chronischen respiratorischen Symptomen und auffälligen Röntgen-Thorax-Befunden. Damals entwickelten ca. die Hälfte aller beatmeten Neugeborenen eine chronische Lungenkrankheit [12]. Durchschnittlich wurden diese Kinder mit einem Gestationsalter von 34 Wochen geboren, wogen 2200g und wiesen eine Mortalitätsrate von 67% auf [3]. Durch Northways Beschreibung der BPD und die Entdeckung der zur Entstehung beitragenden Risikofaktoren wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um v.a. das akute Atemnotsyndrom effektiver zu behandeln. Mit Einführung der Surfactanttherapie und der Gabe von Steroiden bei drohender Frühgeburtlichkeit konnte die Inzidenz des Atemnotsyndroms und die Sterblichkeit von Frühgeborenen erheblich gesenkt werden [13,14]. Die Anzahl der sehr unreifen Frühgeborenen nahm hingegen zu. Dies führte auch zu einer veränderten Epidemiologie: Die meisten Kinder mit BPD werden nun mit einem Gestationsalter von 30 Wochen oder weniger geboren [8]. Das Geburtsgewicht scheint hier aber noch entscheidender als das Gestationsalter: 75% der an BPD erkrankten Neugeborenen haben ein Geburtsgewicht von unter 1000g, 85% wiegen zwischen 500g und 699g, aber nur 5% über 1500g [14]. In den USA entwickeln 20% der beatmeten Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter

1500g eine BPD [15]. Die Inzidenz der BPD hat durch die verbesserten klinischen Maßnahmen kaum abgenommen, allerdings kommen immer weniger schwere Fälle von BPD vor [16]. Die Krankheit verläuft also insgesamt milder. [17]

1.3.3 Pathogenese

Die Pathogenese der BPD ist multifaktoriell (Abb. 1). Von Northway wurde erstmals die toxische Wirkung von hohen Sauerstoffkonzentrationen beschrieben [3], welche durch vermehrte Produktion von Sauerstoffradikalen zu einer entzündlichen Reaktion im Lungenparenchym und somit zur Lungenschädigung führen [18,19]. Durch mechanische Beatmung kann es zu Baro- oder Volumentraumata kommen, welche – ebenfalls über eine inflammatorische Reaktion – zur Schädigung der Lunge führen [20]. Diese entzündliche Reaktion ließ sich histopathologisch im Lungensekret von BPD-Patienten bestätigen durch den Nachweis von proinflammatorischen Zytokinen, welche durch Aktivierung von neutrophilen Granulozyten zu einer Hemmung der Surfactantsynthese führen [21]. Auch ein offener Ductus arteriosus stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer BPD dar [22]. Chorioamnionitis führt durch Bildung von Endotoxinen zur verminderten Anzahl an Alveolen [23]. Auch die Ernährung [24], die Genetik [25,26] und postnatale Infektionen [27-29] scheinen in der Entstehung der BPD eine Rolle zu spielen. [17]

In der Folge kann die normale Struktur des Lungengewebes stark beeinträchtigt werden, was zu einer Ausbildung von wenigen, vergrößerten Alveolen führt [30]. Somit vermindert sich die zum Gasaustausch in der Lunge benötigte Oberfläche und die Lungenfunktion wird eingeschränkt.

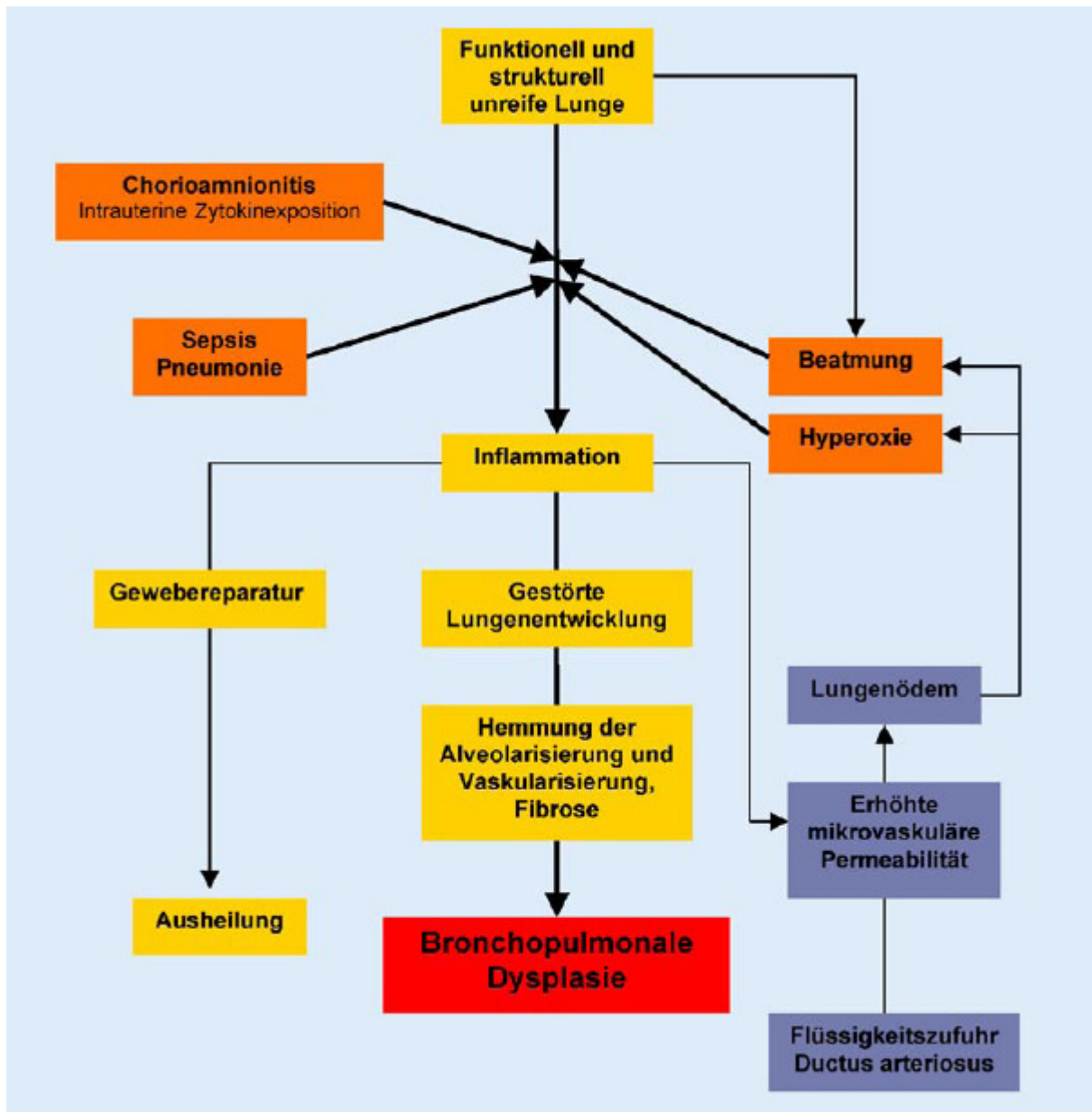


Abb. 1: Schaubild der Pathogenese der BPD, mit Erlaubnis von W. Thomas, C. Speer, *Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener*, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 153(2005), pp. 211-219

1.3.4 Prognose

Durch die Einführung der Surfactanttherapie 1980 hat sich auch die Prognose der BPD verbessert. Allerdings kommt es durch Frühgeburtlichkeit und die oben beschriebene Pathogenese der BPD zur Störung der Lungenentwicklung und

somit auch zu einer funktionellen Einschränkung, die sich je nach Schweregrad auch noch bis ins Erwachsenenalter bemerkbar machen kann.

Im Kleinkindalter zeigen spirometrische Untersuchungen eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion bei Kindern mit BPD, die sich v.a. durch ein signifikant vermindertes FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde) und ein signifikant erhöhtes Residualvolumen auszeichnet [31]. FEV1 scheint dabei umso niedriger zu sein, je länger eine zusätzliche Sauerstoffgabe erforderlich war [31]. Mehrere Studien berichten über ein vermehrtes Auftreten von respiratorischen Symptomen - wie pfeifende Atmung und chronischer Husten - bei Kindern mit BPD im Vorschul- [32,33] und Schulalter [34-36]. Im Alter zwischen 8-19 Jahren treten asthmaähnliche Symptome statistisch gehäuft bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen auf [37-39]. Allerdings kommt es tendenziell mit zunehmendem Alter zu einer Milderung der Symptome und langsamer Verbesserung der Lungenfunktion [40-42].

Noch gibt es nur wenige Daten von erwachsenen BPD-Patienten nach Surfactanttherapie, eine genaue Aussage über die Langzeitauswirkungen ist bisher also schwer zu treffen. [17]

1.4 Diagnostik bei BPD

Die langzeitige Auswirkung der bronchopulmonalen Dysplasie lässt sich über Lungenfunktionsmessungen näher beleuchten.

Hierzu stehen in der Medizin verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung. Im Folgenden wird nun das Prinzip der **Spirometrie**, der **Szintigraphie** und der **funktionellen Lungenfunktionsmessung mittels MRT** näher beschrieben.

1.4.1 Spirometrie

Die wohl gängigste Methode ist die funktionsanalytische Spirometrie. Hierbei handelt es sich um eines der am häufigsten angewendeten diagnostischen Verfahren in der Pneumologie. Es dient zur Aufzeichnung der Atemvolumen und der Flussgeschwindigkeiten zur Bestimmung und Beurteilung der Lungenfunktion.

Über ein Mundstück atmet der zu Untersuchende auf Kommando ein und aus, wobei verschiedene Atemvolumina (Atemzugvolumen = Inspiration und Expiration in Ruhe, maximale Einatmung = IVC = inspiratorische Vitalkapazität, sowie die maximale Ausatmung = EVC = expiratorische Vitalkapazität) bestimmt werden. Bei BPD kommt es durch Verschluss der peripheren Atemwege in der Expiration [43] zu obstruktiven Veränderungen einiger Parameter. Durch ein forciertes Atemmanöver (nach maximaler Einatmung wird so schnell wie möglich ausgeatmet) und der Erstellung von Flussvolumenkurven (Auftragung der maximalen expiratorischen Strömung gegen das ausgeatmete Volumen) können Parameter bestimmt werden, die v.a. für eine Betrachtung der obstruktiven Atemwegserkrankung von Bedeutung sind.

Besonders hervorzuheben ist hierbei der FEV1-Wert (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde). Der FEV1 ist sowohl von der Körpergröße als auch von Alter und Geschlecht abhängig und wird daher immer über eine Formel errechnet und in % vom Sollwert angegeben (siehe European Respiratory Society [44]). Um interindividuelle Schwankungen zu vermeiden wird der Wert dreimal bestimmt und sollte möglichst nicht um mehr als 5% voneinander abweichen. Bei Beurteilung der Lungenfunktion ist FEV1 einer der häufigsten herangezogenen Parameter. Der Normbereich liegt bei 80%, die Messwerte sind bei obstruktiven Erkrankungen erniedrigt. Auch Veränderungen in MEF75%, MEF50%, MEF25% (maximaler expiratorischer Flow, bei dem noch 75%, 50%, 25% der auszuatmenden Vitalkapazität vorhanden sind) oder ein typischer „Knick“ in der Flussvolumenkurve weisen auf obstruktive Störungen hin. [43]

Eine Lungenfunktionsmessung über Spirometrie lässt allerdings nur eine globale Aussage über eine Störung zu. Ob nur bestimmte Abschnitte der Lunge oder nur ein Lungenflügel von der Störung betroffen sind, kann mit dieser Methode also nicht beurteilt werden.

1.4.2 Szintigraphie

Ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Lungenfunktion stellt die Lungenszintigraphie dar. Die Belüftungsverhältnisse der Lunge werden in der Ventilationsszintigraphie bildlich dargestellt. Hierbei wird über zehn Minuten ein Aerosol mit einem radioaktiven Tracer (Technetium-99m Albumin-Mikropartikel) inhaliert. Mit einer Gammakamera werden Aufnahmen gemacht. Im Anschluss folgt die Perfusionsszintigraphie, um eine Aussage über die Durchblutung der Lunge machen zu können. Technetium-99m Albumin-Mikropartikel führen nach intravenöser Applikation zu Mikroembolien in den durchbluteten Abschnitten der Lungenkapillaren (nur ca. jede 10000ste Kapillare ist betroffen, die Versorgung des Lungengewebes ist also nach wie vor erhalten). Wieder werden Bilder mit der Gammakamera unter gleichen Aufnahmebedingungen angefertigt.

Die Bilder können anschließend miteinander verglichen werden. Ist ein bestimmtes Areal der Lunge nicht durchblutet, aber belüftet, deutet dies auf eine Lungenembolie hin. Ist das Areal aber weder adäquat durchblutet noch belüftet, spricht dies für eine obstruktive Lungenerkrankung bzw. einen Tumor (ein Tumor wird durch weitere bildgebende Verfahren meist schon im Vorfeld ausgeschlossen). [45]

Eine bronchiale Obstruktion ist also durch Lungenszintigraphie nachweisbar und kann bei regionalen Unterschieden lokalisiert werden. Allerdings ist die Lungenuntersuchung mittels Szintigraphie mit einer Strahlenexposition von bis zu 2 mSv verbunden und zeitaufwändiger als die Spirometrie.

1.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT) der Lunge

Eine Darstellung der Lunge mittels MR-Technologie gestaltet sich etwas schwieriger als die Darstellung anderer Körperregionen. Wie im Folgenden beschrieben, nutzt man die Protonen des Körpers, die in erster Linie als Protonen im Wasser – also im Gewebe gebundenen Wasser oder auch im Blut – vorliegen, zur Aufnahme magnetischer Bilder. Die Lunge besteht zum größten Teil aus luftgefülltem Raum mit vergleichsweise wenig Lungengewebe, sodass weniger paramagnetische Protonen für die Bildgebung zur Verfügung stehen als in anderen Körperregionen. An den Luft-Gewebe-Grenzflächen der Lunge kann es zu Suszeptibilitätsartefakten (Verzerrungen) kommen. Diese physikalischen Faktoren führen zu einer schlechteren Bildauflösung durch ein erniedrigtes SNR (Signal-zu-Rausch-Verhältnis). Bewegungsartefakte durch die Kontraktion des Herzens und die Atembewegungen des gesamten Thorax erschweren die Rekonstruktion der aufgenommenen Bilder.

Sicherlich ist die Bildqualität der Darstellung der Lungenstruktur mittels MRT auf Grund der räumlichen Auflösung noch immer der Darstellung mittels CT (Computertomographie) unterlegen. Durch verbesserte Techniken war man jedoch äußerst erfolgreich darin, diesen Defiziten durch eine Anpassung der Aufnahmesequenzen und verschiedener anderer physikalischer und technischer Parameter bei der Messung bestmöglich entgegenzuwirken.

Ein großer Vorteil der MRT der Lunge ist jedoch, dass man durch die funktionelle MRT-Diagnostik die Möglichkeit hat, die Morphologie der Lunge mit eventuellen Funktionseinschränkungen direkt vergleichen zu können. Damit ist nicht nur eine Darstellung der Auswirkung morphologischer Veränderungen möglich, sondern auch eine Aussage über lokale Veränderungen der Lungenfunktion, was durch die Spirometrie nicht gegeben ist.

Das Grundprinzip der Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance, NMR) wurde 1946 von Bloch und Purcell entdeckt, wofür beide 1952 den Nobelpreis für Medizin erhielten. Im Jahre 2003 wurde Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield der Nobelpreis für Medizin verliehen für ihre Leistung, das von Bloch

und Purcell entdeckte Prinzip für die Bildgebung zu nutzen. Da die physikalischen Zusammenhänge der Magnetresonanz sehr komplex sind, sollen im Folgenden lediglich die Grundprinzipien dieser Bildgebungstechnik erklärt werden.

Durch den Aufbau eines starken Magnetfeldes macht man sich die Eigenschaft zu Nutze, dass Atome durch die unterschiedliche Ladung im Kern (positiv geladene Protonen) und Hülle (negativ geladene Elektronen) einen Drehimpuls (Spin) aufweisen.

In der Medizin werden Wasserstoff-Atome zur Bildgebung verwendet, da sie ubiquitär im Körper vorkommen und als Dipole paramagnetisch sind.

Die Spins sind ungeordnet ausgerichtet. Bringt man sie jedoch in ein starkes Magnetfeld, richten sich die Wasserstoffprotonen parallel oder antiparallel der Hauptmagnetfeldachse aus. Durch einen Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) – eine elektromagnetische Welle – werden die Protonen alle in eine Richtung ausgelenkt und mit Energie angereichert. Nach Beendigung des HF-Impulses „klappen“ die Spins wieder in ihre vorherige Ebene zurück und geben dabei die vorher aufgenommene Energie wieder frei. Dies ist in zwei verschiedenen Magnetisierungsachsen messbar. Es äußert sich in einer Zunahme der longitudinalen Magnetisierung (T1-Relaxation) entlang der Hauptmagnetfeldachse und einer Verminderung der transversalen Magnetisierung (T2-Relaxation).

Die Relaxationszeiten werden mit Hilfe einer Spule gemessen. Die T1-Relaxationszeit wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt und ist abhängig von der Gewebestruktur und der dortigen Protonendichte. Eine Spule sorgt dafür, dass die gewünschte Magnetfeldstärke zur Auslenkung der Spins nur in einer bestimmten Schicht vorliegt. Dies bezeichnet man als Ortskodierung. Durch ein mathematisches Verfahren werden die aufgenommenen Impulse in Bilder umgewandelt (durch sog. Fourier-Transformation). [46]

1.5 Funktionelles MRT (fMRT) der Lunge

Seit über 10 Jahren werden nicht mehr nur Morphologien, sondern auch funktionelle Vorgänge mittels MR-Technologie dargestellt. Besonders erforscht ist diese funktionelle MR-Bildgebung (fMRT) in der Neuroradiologie zur Darstellung neuronaler Aktivität im ZNS. Es gibt dabei drei verschiedene Verfahren der Darstellung: die Bildgebung mittels exogenen Kontrastmittels (Gd-DTPA), die perfusionsbasierte Darstellung und die BOLD-fMRT. Durchgesetzt hat sich v.a. die BOLD-fMRT. Diese Methode beruht auf dem Prinzip, dass sich der körperliche Blutfluss als endogenes Kontrastmittel nutzen lässt. Grundlage ist der Oxygenierungsgrad des Blutes, auch als BOLD-Effekt („blood oxygen level dependency“) bezeichnet.

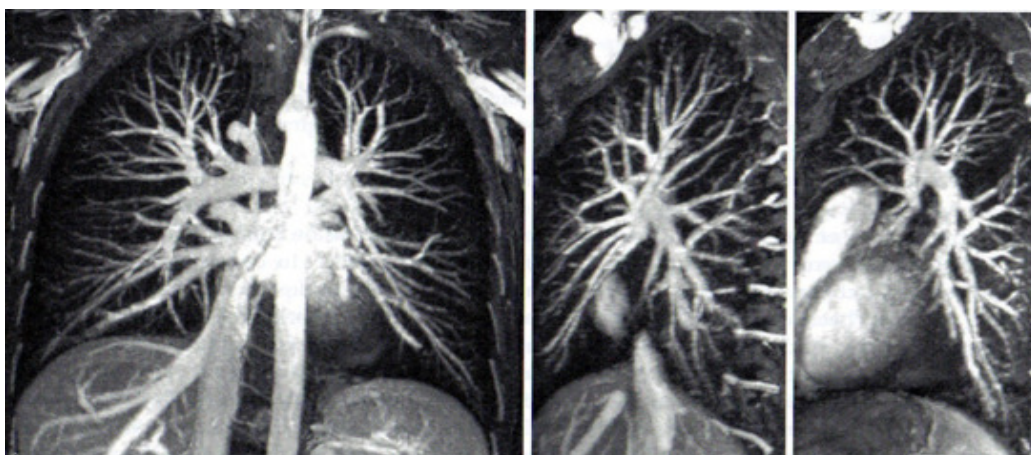
Die funktionelle MRT-Diagnostik der Lunge gewinnt in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Die Darstellung funktioneller Einschränkungen in Verbindung mit einer morphologischen Bildgebung ohne Strahlenbelastung und ohne invasive Maßnahmen eröffnet neue Möglichkeiten in der Diagnostik lokaler Funktionseinschränkungen und macht auch eine Anwendung bei Kindern möglich.

Im Folgenden sollen verschiedene Ansätze der funktionellen Bildgebung der Lunge mittels MR-Technologie kurz erläutert werden. Ein großer Anteil der hier dargestellten Informationen wurden aus dem Buch „MRI of the lung“ von Hans-Ulrich Kauczor entnommen [47].

1.5.1 MR-Angiographie der Pulmonalgefäße

Bei der Darstellung der Pulmonalgefäße mittels MRT wird ein intravenöses Kontrastmittel appliziert. Der zu Untersuchende erhält eine einzelne Dosis Gadolinium (ca. 0,1 mmol/kg Körpergewicht), welches mit einer Injektionsrate von 3-5mL/s verabreicht wird. Es folgt eine Aufnahme mit relativ kurzen Echozeiten von unter 2-3ms, da die T2*-Relaxationszeiten der Lunge sehr kurz sind.

Klinischer Standard bei der Darstellung der Lungenangiographie ist nach wie vor die CT-Angiographie [48], allerdings bietet die MRT-Untersuchung eine Alternative ohne jegliche Strahlenexposition und hat sich bereits in Studien bei der Untersuchung der Lungenembolie als äußerst zuverlässig erwiesen mit einer Sensitivität zwischen 75-100% und einer Spezifität von 95-100% [49] .



*Abb. 2: Kontrastmittel-verstärkte Darstellung der Lungengefäße mittels MRT
MR-Perfusionsmessung der Lunge; H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), p.20*

1.5.2 Perfusionsdarstellung der Lunge mittels MRT

Die Messung der Perfusion der Lunge dient zur Darstellung der Durchblutung und ist somit ein wichtiger Parameter der Lungenfunktion.

Die Messung der Perfusion mittels MRT erfolgt mit T1-gewichteten 3D-Sequenzen, bei denen mittels Kontrastmittel der 1st-pass-effect, also das erste Anfluten des Kontrastmittels durch das Lungenparenchym nach Passage durch das Herz, dargestellt wird [50-52]. Hierbei handelt es sich um eine dynamische Aufnahme, bei der das Kontrastmittel Gd-DTPA ebenfalls intravenös verabreicht wird. Wie bereits vorher beschrieben, wurde dieses Verfahren ursprünglich von Rosen et al. 1990 [53] zur Darstellung der Durchblutung des Gehirns entwickelt und wurde 1996 erstmals von Edelmann, Habatu et al. [54] erfolgreich zur Untersuchung der Lunge angewendet.

Auch hier bleibt nach wie vor die ^{99m}Tc-Albumin-Szintigraphie das Standardmessverfahren zur Perfusionsbestimmung, allerdings sind bei dieser Messmethode keine Aussagen zur Morphologie der Lunge möglich.

1.5.3 MRT der Lungenventilation

Zurzeit gibt es verschiedene etablierte Verfahren zur MRT-gestützten Messung der Lungenventilation. Im Folgenden werden die vier führenden Methoden kurz erläutert: die Ventilationsmessung mittels hyperpolarisierter Edelgase – Helium und Xenon –, mittels fluorierter Gase sowie die Sauerstoff-verstärkte MRT-Lungenbildgebung, welche auch in dieser Dissertation angewendet wurde.

Biophysikalische Grundsteinarbeiten auf dem Gebiet der O₂-basierten MRT-Bildgebung der Lunge [55] und aktuelle Forschung [56,57] an der Universität Würzburg lieferten sowohl die Grundlage als auch eine ständige Optimierung der physikalischen Parameter für eine funktionelle Diagnostik der Lunge.

1.5.3.1 MRT-Messung mit hyperpolarisiertem ³He

Hyperpolarisiertes Helium-3-Gas eignet sich vor allem als Kontrastmittel in der MRT-Messung, weil es sich hierbei um ein inertes Gas handelt, welches nicht giftig ist und kaum resorbiert wird. Es besitzt einen hohen gyromagnetischen Quotienten von 32,3 MHz/T, weshalb es für die magnetische Darstellung besonders gut geeignet ist und bei Einatmung die Ventilation der Lunge sichtbar macht.

Erstmals eingesetzt wurde es 1995 von Middleton et al. [58]. Der zu Untersuchende erhält ein Gasgemisch aus ³He und Stickstoff zum Einatmen. Durch dieses Messverfahren erhobene Werte korrelieren in Studien nicht nur mit in der Spirometrie erhobenen Werten [59,60], sondern auch mit Ergebnissen der Plethysmographie [61]. Gegen Ende des Atemstops wurden allerdings Abfälle der O₂-Sättigung beobachtet, weswegen ein ständiges

Monitoring während der Untersuchung empfohlen wird [62]. Das Helium-Gas verdrängt die den Sauerstoff aus der Alveolarluft, was zu einem Sauerstoffmangel führen kann und es für die Anwendung bei Kindern eher ungeeignet macht.

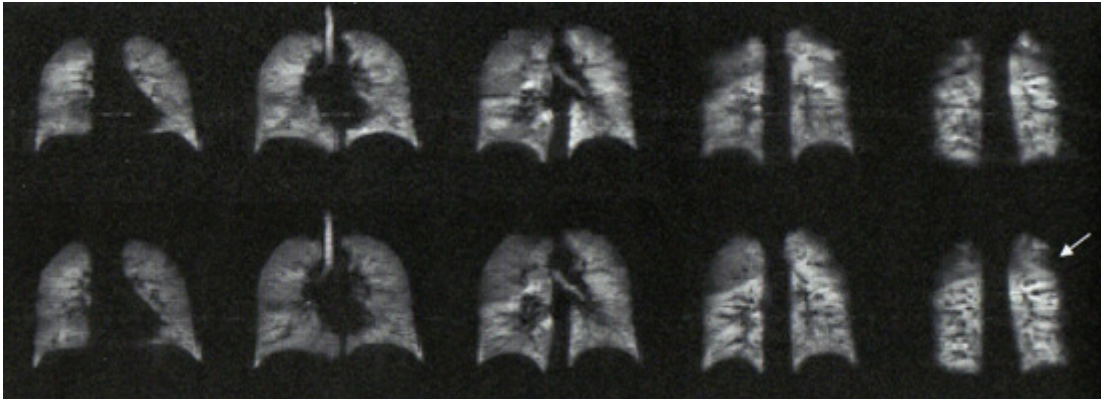


Abb. 3: Helium-Ventilations-Messung mittels MRT bei milder COPD; H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), p.4

Das Helium-Isotop kommt in der Natur nur sehr begrenzt vor und muss daher industriell hergestellt werden. Es gibt allerdings nur wenige Laboratorien, welche in der Lage sind, ^3He herzustellen, was nicht nur die Verfügbarkeit einschränkt, sondern auch zu hohen Kosten führt – 1 Liter 100%-angereichertes ^3He kostet, ebenso wie ein Liter 86%iges ^{129}Xe , ca. 240 US-Dollar [63].

1.5.3.2 MRT-Messung mit hyperpolarisiertem ^{129}Xe

Das Xenon-Isotop verhält sich ähnlich wie Sauerstoff. Es wird ebenfalls von den Alveolen durch das Alveolareseptum des Lungengewebes in die Kapillaren der Blutbahn transportiert, ist bei bildlichen Aufnahmen mittels MRT aber besser sichtbar zu machen als Sauerstoff. Durch die Aufnahmen des Gasaustausches und die dabei zu messenden Zeiten lassen sich Alveolaroberfläche, Gewebedurchmesser oder auch der Blutfluss bestimmen, welches wichtige Faktoren sind, die sich beispielsweise bei Emphysem, interstitieller

Lungenfibrose oder pulmonalen Gefäßkrankheiten verändern und mit dieser Methode nicht invasiv gemessen werden können.

Erstmals wurde diese Methode 1994 an Mäuselungen getestet [64]. Zu Forschungszwecken wurden neue Polarisierer entwickelt, welche 1-2L/Std 50%ig polarisiertes Gas produzieren [65], die Herstellungskosten sind jedoch wie oben bereits beschrieben weiterhin hoch.

Bei der Anwendung von ^{129}Xe ist zu beachten, dass das einzuatmende Gasgemisch mindestens 21% Sauerstoff und höchstens 70% hyperpolarisiertes Gas enthält und eine Alveolarkonzentration von ungefähr 35% ^{129}Xe nicht überschritten werden sollte [66]. Eine Alveolarkonzentration von 70% ^{129}Xe sollte vermieden werden, da sonst ein anästhetischer Effekt eintritt [67]. Auch hierbei ist also ein Monitoring erforderlich und für die Anwendung bei Untersuchung von Kindern eher ungeeignet.

1.5.3.3 ^{19}F -MRT

Wie bereits beschrieben führt eine Optimierung des SNR zu einer verbesserten Darstellung der Lunge im MRT. Wie in den vorangegangenen Verfahren bereits erwähnt, kann das SNR durch Kernpolarisation, also der Anreicherung von Atomkernen auf ein höheres Level – wie es bei He und Xe durch Polarisation erreicht wird – verbessert werden. Ein weiterer Ansatz ist eine verbesserte räumliche und zeitliche Signalmittelung, welche durch eine möglichst kurze T1-Relaxationszeit erreicht werden kann. Dieses Prinzip macht man sich bei der MRT-Untersuchung mit fluorierten Gasen zu Nutze.

Diese sind besonders geeignet, da sie ein sehr kurzes T1 aufweisen, inert, nicht toxisch und einfach zu handhaben sind, da sie weder aufwendiger Herstellung noch spezieller Lagerung oder besonderen Transportbedingungen bedürfen.

Zur Verfügung stehen Sulfurhexafluorid (SF_6), Hexafluorethan (C_2F_6), Tetrafluormethan (CF_4) und Octafluorbutan (C_4F_8), welche alle eine unterschiedliche T1-Relaxationszeit aufweisen.

Das optimale SNR hängt unter anderem ab von dem Quotienten:

$$\sqrt{\frac{TR}{T1}} \text{ (TR = Repetitionszeit, T1 = T1-Relaxationszeit).}$$

T1 der Protonen im Blut beträgt 1400ms, T1 von beispielsweise SF6 hingegen nur 1,7ms. Durch die Aufnahme mit eingeatmetem SF6 kann das SNR also um den Faktor $\sqrt{824} = 29$ ($1400\text{ms}/1,7\text{ms} = 824$) verbessert werden, ohne dass Signalstärke verloren geht. Auch andere Eigenschaften der fluorierten Gase, wie zum Beispiel ein erhöhtes Voxelvolumen (ein Voxel ist ein dreidimensionaler Pixel in der Bilddarstellung), machen diese zur Darstellung mittels MRT besonders geeignet.

Bisher kam es allerdings in erster Linie zu vielen erfolgreichen in vivo Versuchen bei Tieren [68,69], aber erst einem Versuch am Menschen [70]. Es bleibt also abzuwarten, wie gut sich diese Methode im weiteren Verlauf etabliert.



Abb. 4: Verschiedene MRT-Methoden: links: Konventionelle Darstellung, Mitte: Messung mit hyperpolarisiertem ^3He , rechts: ^{19}F -MRT einer Schweinelunge; H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), p.70

1.5.3.4 Protonen MRT: O₂-verstärktes MRT der Lunge

Sauerstoff liegt nicht nur gebunden an Hämoglobin im Körper vor, sondern auch physikalisch gelöst im Blut [71]. Dieser gelöste Teil hat durch seine paramagnetischen Eigenschaften Einfluss auf die T1-Relaxation: Mit

zunehmender Sauerstoffkonzentration erhöht sich die Konzentration an physikalisch gelöstem Sauerstoff und führt zu einer Verkürzung von T1, die proportional zur gelösten Menge Sauerstoff ist [55]. Es werden mindestens zwei Aufnahmen gemacht – meist bei Raumluft (21% Sauerstoff) und bei 100% Sauerstoff – und eine Differenz der T1-Zeiten berechnet und ausgewertet. Hierbei handelt es sich also um eine indirekte Darstellung der Ventilation. Es kommt dabei zu einer Reduktion von T1 um ungefähr 10% [47a], welche sowohl in Alveolarzellen, Blut, Blutgefäßen und angrenzenden Geweben gemessen werden kann.

Vorteile der sauerstoffverstärkten Ventilationsmessung der Lunge sind die gute Verfügbarkeit von Sauerstoff, die relativ sichere Anwendung des Gases, keine zusätzlichen Kosten für die Gasherstellung, sowie keine zusätzlich erforderliche Hardware zur Erhebung der Daten wie sie bei den anderen Verfahren (1.5.3.1-1.5.3.3) nötig ist. Die sauerstoffverstärkte Ventilationsmessung der Lunge ist daher die bisher am besten etablierte Technik zur MRT-gestützten Darstellung der Lungenventilation.

Erstmals angewendet von Edelmann et al. 1996 [54] können Abweichung in der T1-Reduktion sowohl auf eine gestörte Ventilation als auch auf eine Störung in Perfusion oder Diffusion schließen lassen. Über eine Veränderung in T1 lässt sich also eine Aussage über die Lungenfunktion machen. Im Gegensatz zu T2*-Messungen lässt die T1-Messung allerdings keine Differenzierung zwischen Störungen in Ventilation, Perfusion oder Diffusion zu.

Bisherige Studien zeigen gute Korrelationen der gemessenen T1-Werte mit Werten der Spirometrie und der Diffusionskapazität – FEV1 und DLco – gemessen bei Patienten mit Lungenkarzinom und Lungenemphysem [72, 73], sowie mit Ergebnissen der Ventilationsszintigraphie bei Patienten mit Lungenembolie [74]. Bei Patienten mit zystischer Fibrose korrelieren gemessene lokale Störungen im Sauerstofftransfer mit von der Krankheit betroffenen Lungenarealen [75].

Der große Vorteil gegenüber der globalen Messung einer spirometrischen Untersuchung ist bei der T1-Messung jedoch die lokale Auflösung, welche eine ortsgebundene Lungenfunktionsstörung aufzeigen kann. Im Gegensatz zu der

Lungenszintigraphie kommt es bei der MR-Lungenfunktionsmessung zu keinerlei Strahlenbelastung. Bisherigen Studien zu Folge sind keine negativen Langzeitschäden durch MR-Untersuchungen bekannt.

1.6 Zielsetzung

Die Untersuchungen dieser Dissertation fanden im Rahmen einer Studie statt, bei welcher 41 Kinder untersucht wurden. Es wurden Kinder ausgesucht, die in den Jahren 1997-2001 in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren und in der Universitätskinderklinik als Neugeborene versorgt wurden: insgesamt 16 ehemalige Frühgeborene ohne Lungenerkrankung sowie 10 ehemalige Frühgeborene mit BPD ohne weitere Erkrankungen der Lunge im Verlauf. Zum Vergleich ein Kollektiv aus 15 gesunden Reifgeborenen in der gleichen Altersgruppe. Ein Kind aus der Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD brach die Untersuchungen ab, sodass insgesamt 40 Kinder an der Studie teilnahmen.

Ziel der Studie war es, die Langzeitauswirkungen der „neuen“ Form der BPD auf die Lungenfunktion näher zu beurteilen. Hierbei wurde eine sauerstoffbasierte Lungenfunktionmessung mittels MRT durchgeführt.

Die Niederfeld-MRT-Untersuchung soll dazu dienen, eventuelle Lungenfunktionsstörungen lokalisieren zu können. Dabei ist durch die genutzte Diagnostik die Möglichkeit gegeben, globale Einschränkungen von lokalen Funktionsstörungen zu unterscheiden. Eine konventionelle Lungenfunktionmessung mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie lässt hingegen lediglich eine globale Aussage zur Lungenfunktion zu.

Da eine Studie in solchem Umfang im Kindesalter bisher noch nicht durchgeführt worden ist, war ein zentraler Punkt die Compliance der in die Studie eingeschlossenen Patienten, von der das Gelingen der Untersuchung abhing.

Über die Langzeitfolgen der „neuen“ Form der BPD ist bisher nur wenig bekannt, ebenso über mögliche morphologische Veränderungen der Lunge

bzw. lokale Unterschiede in der Ventilation. Die Messergebnisse werden daher auch hinsichtlich lokaler versus globaler Einschränkungen in der Lungenfunktion beurteilt werden. Die Untersuchung sowohl gesunder reifgeborener Kinder als auch ehemals frühgeborener Kinder ohne BPD soll zur Differenzierung beitragen, ob Lungenfunktionsstörungen von ehemals an BPD erkrankten Kindern auf die Diagnose der bronchopulmonalen Dysplasie zurück zu führen ist oder durch einer Schädigung der Lunge durch Organunreife bei Frühgeburtlichkeit.

Durch die zeitgleiche Untersuchung mittels Spirometrie sollte gezeigt werden, ob die erhobenen Werte der funktionellen MRT-Diagnostik mit der per konventioneller Diagnostik erhobenen Werte übereinstimmen und ob sich durch die angewandte MRT-Diagnostik ein Informationsgewinn gegenüber der Spirometrie (Morphologie, lokale Unterschiede) ergibt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenakquirierung

An der Universitätsklinik Würzburg wurde in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik und dem Institut für Röntgendiagnostik eine Studie durchgeführt, um die chronischen Auswirkungen der BPD und deren Abhängigkeit von der Frühgeburtlichkeit der erkrankten Kinder zu erfassen.

Es wurden dazu ehemalige Frühgeborene angeschrieben, die mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen. Dazu wurden ausschließlich Kinder ausgesucht, die in den Jahren 1997-2001 in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren und in der Universitätskinderklinik als Neugeborene versorgt wurden.

Nach Einwilligung der Eltern hatte zum einen eine Gruppe von 10 ehemals frühgeborenen Kindern (4 männlich, 6 weiblich) mit einer schweren Form der BPD (siehe 1.3.1, Tab. 3) sowie eine Gruppe von 15 frühgeborenen Kindern (6 männlich, 9 weiblich) ohne chronische Lungenerkrankung zugestimmt.

Des Weiteren wurde ein Vergleichskollektiv von 15 reifgeborenen Kindern (8 männlich, 7 weiblich) ohne Vorerkrankung aus hiesigen Schulen und Vereinen sowie Geschwisterkinder der anderen Probanden zusammengestellt. Alle Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 7 und 12 Jahren alt.

2.2 Geräte

Es gibt verschiedene MRT-Geräte, die sich in Bezug auf ihre Magnetfeldstärke unterscheiden. Bei einer Feldstärke $\leq 0,5$ Tesla spricht man von einem Niederfeldgerät, bei Feldstärken ≥ 1 Tesla handelt es sich um Hochfeldgeräte. Hochfeldgeräte haben durch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, signal-to-noise ratio) in Vergleich zu Niederfeldgeräten eine bessere Bildqualität [76], dies kann jedoch durch veränderte Relaxationszeiten ausgeglichen werden [56]. An Niederfeldgeräten ergeben sich längere Untersuchungszeiten als an Hochfeldgeräten, was bei Messungen im Atemstopp von Nachteil ist [77]. Ein Niederfeld-MRT hat aber auch Vorteile. Niederfeldgeräte haben eine signifikant geringere Geräusentwicklung im Vergleich zu den zumeist eingesetzten Hochfeldgeräten, da eine Heliumkühlung an Geräten mit niedriger Feldstärke nicht erforderlich ist. Dies senkt auch zusätzlich die Kosten. Bedingt durch die offene Bauweise der Niederfeldgeräte ergeben sich deutlich patienten- und damit auch kinderfreundlichere Untersuchungsbedingungen. Bei Hochfeldgeräten liegt zumeist eine geschlossene Bauweise vor, der Patient befindet sich während der Untersuchung in einer längeren Röhre („Gerätetunnel“). Bei offenen Systemen liegt er auf einem Tisch, welcher von drei Seiten zugänglich ist.

Die beschriebenen Messungen wurden mit einem offenen Niederfeld-Magnetresonanztomographen („MAGNETOM Open“, Firma Siemens Medical Systems, Erlangen) bei einer Feldstärke von 0,2 Tesla durchgeführt. Dieses Gerät bewährte sich vor allem bei der Messung von Kindern, da durch die offene Bauweise eine hohe Akzeptanz für die Untersuchung bestand, die Eltern konnten mit unmittelbarem Körperkontakt („Händehalten“) während der Messung im Untersuchungsraum direkt neben ihren Kindern sitzen.

Vor Beginn der Messung wurden Eltern und Kinder genau über den zeitlichen Ablauf aufgeklärt, Atemkommandos wurden erläutert (Messung im Atemstopp), eventuelle Kontraindikationen erfragt und ausgeschlossen, sowie eine Einverständniserklärung von den Erziehungsberechtigten unterschrieben.



Abb. 5: Gesunder Proband im offenen Niederfeld-MRT mit Beatmungsmaske mit Erlaubnis von Prof. M. Beer [56]

Bei den meisten Kindern wurde eine kleine 1-Kanal-Körperspule als Sende- und Empfangsspule verwendet. Fanden die größeren Kinder jedoch unter dieser Spule nicht genügend Platz (meist Körpergewicht >50kg oder breit geschnittener Thorax), wurde eine große Spule, die auch bei Erwachsenen verwendet wird, eingesetzt.

Die Aufnahmen wurden bei unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen (Raumlufte und 100% Sauerstoff) durchgeführt. Zur Steuerung der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft wurde das Beatmungsgerät „CPAP F-120“ (B+P Beatmungsprodukte, Neunkirchen-Seelscheid) verwendet, welches über die zentrale Gasversorgung der Klinik mit Luft und Sauerstoff versorgt wurde. Mit Hilfe einer Atemmaske, die über ein T-Stück und Beatmungsschläuche an das Beatmungsgerät angeschlossen war, atmete Proband alternierend mit normalem Luftsauerstoff (21%) oder 100%igem Sauerstoff. Durch das Ventilsystem im T-Stück wurde der Proband konstant nur mit Frischluft aus dem Schlauchsystem versorgt.

Der Volumenstrom war ebenso wie der Sauerstoffgehalt stufenlos regelbar und wurde standardmäßig auf 25 l/min eingestellt.

2.3 Messverfahren

2.3.1 Lungenmorphologie

Zur Beurteilung der Lungenmorphologie wurde ein 2D-SSFP-Sequenz (TrueFisp) in coronarer Ebene, sowie eine 3D-GRE-Sequenz (FLASH) sowohl in coronarer als auch in transversaler Ebene erstellt. GRE-Sequenzen (Gradientenechosequenzen) zeichnen sich aus, weil hier das SNR [78] höher und Detailauflösung besser als bei SSFP-Sequenzen ist [79].

2.3.2 Lungenfunktion mittels MRT

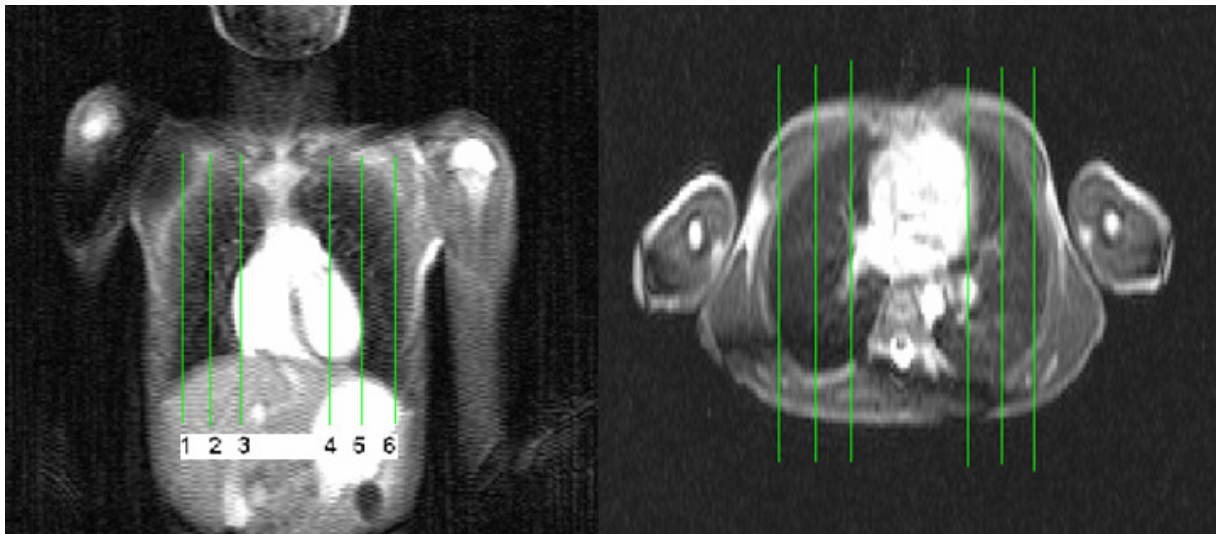
Messung:

Mit einer Snapshot-FLASH-Sequenz wurde der schwach paramagnetische Sauerstoff durch einen Inversionspuls ausgerichtet und die Spin-Gitter-Relaxationszeit T1 in der Lunge bestimmt.

Mit Hilfe der Scout-Aufnahme wurden in jedem Lungenflügel drei sagittale Schichten gelegt, die jeweils

- in der Mitte des Lungenflügels
- am medialen Rand des Lungenflügels (herznah)
- und am lateralen Rand des Lungenflügels

platziert wurden. Damit ergaben sich für jeden Probanden 6 (siehe Abb. 6) Schichten der Lunge, die mittels der T1-Messung akquiriert wurden. Diese 6 Schichten wurden nun zuerst bei physiologischem Sauerstoffgehalt (21 %) gemessen. Die Lokalisation der Schicht wurde vom Computer automatisch gespeichert. Anschließend erfolgte die Umstellung der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft auf 100% Sauerstoff bei gleich bleibendem Flow (ca. 25l/min).



*Abb. 6: Festlegung der T1-Schichten anhand der koronaren (li.) und transversalen (re.) Scout-Bilder. Von links nach rechts:
 1 laterale Schicht der rechten Lunge, 2 mittlere Schicht der rechten Lunge,
 3 mediale Schicht der rechten Lunge, 4 mediale Schicht der linken Lunge,
 5 mittlere Schicht der linken Lunge, 6 laterale Schicht der linken Lunge*

Es wurde nun eine Einwaschphase des erhöhten Sauerstoffgehaltes von ca. 5 min abgewartet [80]. Nun wurden die gleichen 6 Schichten im Computer erneut aufgerufen und bei veränderter Beatmung gemessen.

Somit ergaben sich für jeden Probanden 12 T1-Messungen.

Alle Messungen wurden in Endexpiration im Atemstopp aufgenommen, um Atmungsartefakte weitestgehend zu vermeiden. Die Dauer einer Messung betrug dabei ca. 15-20 Sekunden. Um die Untersuchung für die Kinder weniger anstrengend zu gestalten und gleichzeitig die Qualität der Aufnahme zu erhöhen, bestand jede einzelne Messung aus 3 kurzen Aufnahmen der gleichen Schicht. Zwischen den Aufnahmen gab es eine Pause von ca. 4 Sekunden, in denen die Möglichkeit bestand, einmal kurz zwischen zu atmen.

Am Computer konnte man nun aus den 3 Aufnahmen den Mittelwert bilden und durch diesen so genannten 3-Parameter-Fit eine T1-Karte erstellen, die nicht aus dem Datensatz einer einzigen Aufnahme, sondern aus 3 Einzelmessungen besteht. Dadurch erhöht sich zum einen das SNR, was zu einer Besserung der Bildqualität führt, zum anderen wird aber auch der Einfluss durch Fluss- und Bewegungsartefakte minimiert.

Am Ende stehen also 12 T1-Karten zur Verfügung – 6 bei Raumluft und 6 bei 100% Sauerstoff.

Diese Messungen wurden sowohl bei normaler Atemluft als auch bei reinem Sauerstoff durchgeführt, damit sich die relative Differenz zwischen beiden T1-Karten errechnen lässt. Denn mit unterschiedlicher Sauerstoffkonzentration verändert sich – wie im Folgenden beschrieben - auch die T1-Relaxationszeit.

Der Zeitraum zwischen den Messungen bei Raumluft und reinem Sauerstoff war ein kritischer Punkt, da die Messgenauigkeit davon abhängig war, dass die Körperposition möglichst genau eingehalten wurde, um nicht von der zu messenden Schicht abzuweichen. Hier war man sehr auf die Mitarbeit der Probanden, aber vor allem auch der Eltern angewiesen.

Insgesamt ergab sich eine Untersuchungsdauer von ungefähr 45-60 min.

T1-Akquirierung:

Durch die Erhöhung des Sauerstoffgehaltes in der Atemluft von 21% auf 100% erhöht sich auch der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen. Dies führt wiederum zu einer Sauerstofferhöhung im Blut. Dort liegt O₂ zum einen physikalisch gelöst und ungebunden, hauptsächlich aber als Deoxyhämoglobin in gebundener Form vor. Physikalisch ungelöster Sauerstoff ist paramagnetisch, Deoxyhämoglobin hingegen ist schwach diamagnetisch. Durch einen Anstieg des paramagnetischen Sauerstoffgehalts (der diamagnetische Teil ist durch seinen geringen Einfluss auf T1 zu vernachlässigen) verkürzt sich die T1-Relaxationszeit. Dieser Sachverhalt erlaubt also eine örtliche Darstellung des Sauerstofftransfers in der Lunge und beruht auf der von Edelmann 1996 veröffentlichten Arbeit zur nicht-invasiven Beurteilung der Lungenfunktion [54].

Eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr über die Atemluft führt also zu einer Verkürzung von T1. Dieser Sachverhalt wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$\frac{1}{T1(O2)} = \frac{1}{T1(Luft)} + c(Blut) * R(O2)$$

Abb 7: T1(O2)= Relaxationszeit bei reinem Sauerstoff; T1(Luft)= Relaxationszeit bei Raumluft; c(Blut)= Konzentration von gelöstem O2 im Blut; R(O2)= Relaxivität von O2

Akquisitionsparameter:

Die genauen Akquisitionsparameter der Messung sind in folgender Tabelle (Tab. 4) aufgeführt:

α	8°	FOV	500•250mm ²
TR	3,6	Matrix	32•128
TE	1,4	SL	20mm
M	3	Slices	16
Tacq	2,32 s	Sagittal	
Delay for relaxation:			
Meas 1:	0,00s	Meas 2:	6,2s
		Meas 3:	12,65s

Tab. 4: α = Flipwinkel, SL= Schichtdicke, M = Anzahl der Messungen, Slices = Anzahl der Schichten pro Messung

2.4 Software und Auswertung

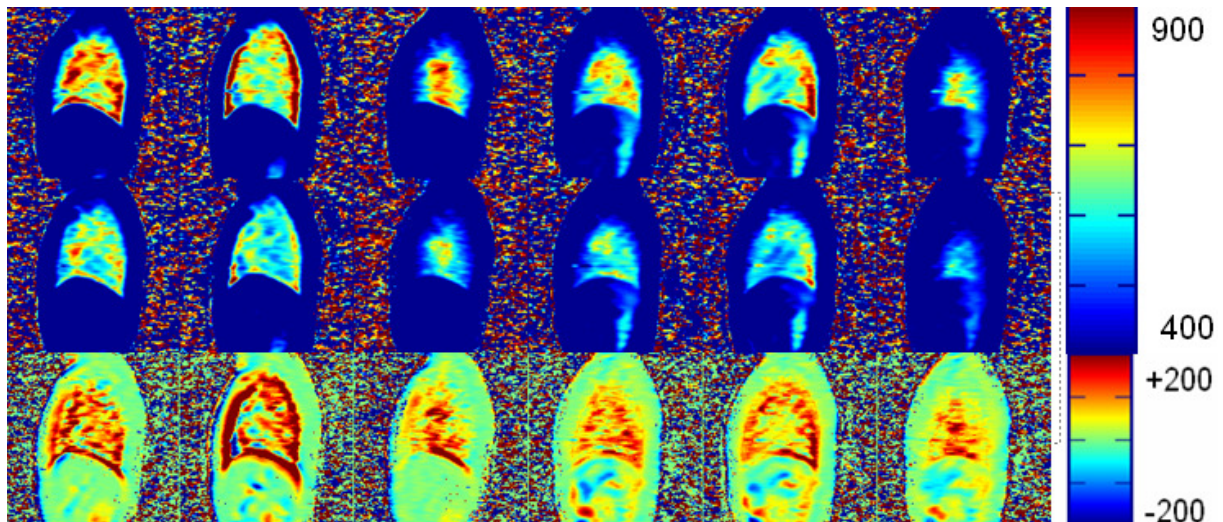
Die Bildrekonstruktion in T1-Maps und Auswertung der Karten und ihrer Differenzen erfolgte extern mit einem handelsüblichen Computer und dem Softwareprogramm „MatLab“ (TheMathWorks, Natic, USA).

Mit diesem Programm wurden die T1-Karten eingelesen und rekonstruiert. Durch den „Region of Interest“ (ROI) ließen sich bestimmte Bereiche der Lunge umfahren und die T1-Werte bestimmen. Hierbei war es durch das Programm möglich, die T1-Werte für Luft und 100% Sauerstoff nicht nur in der gleichen Schicht, sondern auch in den deckungsgleichen Anteilen der Lunge zu ermitteln und miteinander vergleichen zu können. Durch folgende Formel ließ sich außerdem die relative Differenz der beiden Werte errechnen:

$$relativeDifferenz = T1(Luft) - \frac{T1(O2)}{T1(Luft)} * 100$$

*Abb. 8: T1(Luft) = gemessener T1-Wert bei 21% Sauerstoff
T1(O2) = gemessener T1-Wert bei 100% Sauerstoff*

Die relative Differenz der Relaxationszeiten zwischen Luft und reinem Sauerstoff lässt also Rückschlüsse zum Gasaustausch in der Lunge zu. Bei verminderter relativer Differenz liegt eine Störung im Gasaustausch vor. Optisch kann der Gasaustausch in der Lunge durch die akquirierten T1-Karten dargestellt werden. Durch eine Subtraktion der Bilder bei Raumluft und der Messungen bei reinem Sauerstoff in der deckungsgleichen Schicht kann der Gasaustausch der Lunge optisch dargestellt werden. Exemplarisch hier in Abb. 10 ein Beispiel für eine mit MatLab erstellte T1-Karte.



*Abb. 9: T1-Karten eines Probanden und Differenzkarte (unten):
 Zu sehen sind die 6 Bilder bei Atmung von Raumluft in der oberen Reihe und die 6 Bilder bei 100% Sauerstoff in der mittleren Reihe. Die untere Reihe zeigt die Subtraktionsbilder aus T1, Luft (oben) – T1, O2 (Mitte) zur Darstellung des Gasaustausches.
 Von links nach rechts jeweils das mittlere, mediale und laterale Bild der rechten Lunge sowie das mittlere, mediale und laterale Bild der linken Lunge.
 Des Weiteren zu erkennen sind randständige Artefakte (siehe 4.3.3) sowie eine unzureichende Darstellung der lateralen Schichten.*

2.5 Konventionelle Lungenfunktionsmessung

Die konventionelle Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie im Rahmen dieser Studie ist Bestandteil einer anderen Promotionsarbeit, durchgeführt an der Universitätskinderklinik Würzburg [81]. Die hier beschriebene Methodik ist daher mit Einverständnis des Verfassers dieser Promotionsarbeit entnommen.

Untersucht wurden die Probanden im Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Würzburg mit dem MasterScope Spirometer (Firma Jaeger, Höchberg) zur Ermittlung des Tidalvolumens (V_T), der Vitalkapazität (VC), des expiratorischen Reservevolumens (ERV) der inspiratorischen Kapazität (IC), sowie der forcierten expiratorischen Flusswerte (FEV_1 , MEF_{25} , MEF_{50} , MEF_{75} , PEF). Mit dem Bodyplethysmografen MasterScreen Body (Firma Jaeger, Höchberg) wurden Atemwegswiderstand (SR), Residualvolumen (RV) und die totale Lungenkapazität (TLC) bestimmt. Mit dem MasterScreen

Diffusion (Firma Jaeger, Höchberg) wurde mittels Single-Breath-Methode der Transferfaktor für Kohlenmonoxid (DLco) gemessen, wobei der bessere aus zwei Versuchen in die Wertung einging. Bei den Messungen wurde von einem mittleren Hämoglobingehalt von 13,5 g/dl bei den Probanden ausgegangen.

Die Umgebungsbedingungen jeder Untersuchung wurden notiert, die nötigen System- und Analysatoreichungen durchgeführt. Die Durchführung der Lungenfunktionsmessungen erfolgte gemäß den Standards der European Respiratory Society (ERS) bzw. American Thoracic Society (ATS) [81].

Cardinal HealthCare aus Höchberg stellten Hard- und Software zur Lungenfunktionsdiagnostik zur Verfügung.

2.6 Ethikvotum

Die beschriebenen Untersuchungen wurden nach positivem Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg vom 02.04.2009 durchgeführt, welches unter dem Aktenzeichen 46/09 einsehbar ist. Auf invasive Maßnahmen wurde im Rahmen dieser Studie ganzheitlich verzichtet.

1. Ergebnisse

1.1 Datenquantifizierung

Die T1-Karten wurden, wie oben beschrieben, akquiriert und ausgewertet. Mit den ermittelten T1-Werten wurden die relativen Differenzen in Prozent bestimmt. Wie sich bei der Auswertung der Daten zeigte, waren die lateralen Schichten in über 50% nicht auszuwerten, da zu wenig Lungengewebe auf der Aufnahme erfasst wurde. Die wenigen Ergebnisse der lateralen Schichten wurden daher nicht weiter statistisch aufbereitet. Es wurden insgesamt 320 T1-Maps für die mittleren und medialen Schichten der Lunge erstellt, von denen 8 auf Grund von Artefakten nicht ausgewertet werden konnten. Die Ergebnisse sind Tab. 5 zu entnehmen.

	Reifgeborene			Frühgeborene ohne BPD			Frühgeborene mit BPD		
	T1 Luft [ms]	T1 O2 [ms]	rel. Diff. [%]	T1 Luft [ms]	T1 O2 [ms]	rel. Diff. [%]	T1 Luft [ms]	T1 O2 [ms]	rel. Diff. [%]
Lunge gesamt	661,6 ± 55	591,1 ± 48	10,7 ± 2,3	653,3 ± 57	582,3 ± 49	10,8 ± 3,0	647,6 ± 54	589,0 ± 45	9,22 ± 3,1
Lunge re. gesamt	655,8 ± 58	586,1 ± 49	10,6 ± 2,6	646,3 ± 57	577,4 ± 49	10,6 ± 3,1	644,2 ± 55	584,6 ± 45	9,19 ± 2,9
Lunge li. gesamt	667,4 ± 52	596,1 ± 47	10,8 ± 2,0	660,2 ± 57	587,1 ± 48	11,1 ± 2,9	651,0 ± 52	594,5 ± 46	9,27 ± 3,4
Mitte li+re ges.	675,5 ± 61	599 ± 52	11,1 ± 2,5	669,2 ± 61	594,7 ± 52,2	11,1 ± 2,9	672,3 ± 59	602 ± 50	10,1 ± 3,3
Rechts Mitte	671,4 ± 67	595,2 ± 54	11,3 ± 3,2	659,4 ± 62	586,9 ± 53,8	10,9 ± 4,0	663,7 ± 63	601 ± 53	9,4 ± 3,2
Rechts medial	640,1 ± 50	577 ± 44	9,8 ± 1,6	633,2 ± 53	567,9 ± 44	10,3 ± 2,0	624,7 ± 47	568,1 ± 38	9,0 ± 2,8
Links Mitte	679,6 ± 54,9	602,8 ± 50	10,9 ± 1,7	678,9 ± 60	602,4 ± 51	11,5 ± 3,7	680,8 ± 55	603 ± 47	11,4 ± 3,3
Links medial	655,1 ± 49	589,3 ± 43	10,6 ± 1,3	641,5 ± 53	571,8 ± 46	10,8 ± 2,0	621,1 ± 49	583,9 ± 44	7,7 ± 2,6

Tab. 5: Übersicht T1-Werte und relative Differenzen aller Kollektive

Hier zeigten sich die Daten der linken Thoraxhälfte artefaktanfälliger. Sowohl medial als auch in den mittleren Schichten kam es durch Herzkontraktion und Aortenpulsation zu Artefakten, welche zu einer erschwerten Auswertung und teils auch zum Ausschluss der Daten führten. Eine Auflistung der Werte der mittleren und medialen Schichten findet sich in folgenden Tabellen 6-11:

Reifgeborene:

	re Lunge (mittlere Schicht)			li Lunge (mittlere Schicht)		
	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]
1	772 ± 74	683 ± 64	11,5 ± 1,9	659 ± 29	582 ± 43	11,7 ± 1,1
2	731 ± 42	655 ± 38	10,4 ± 1,0	657 ± 27	596 ± 30	9,3 ± 0,7
3	674 ± 51	583 ± 33	13,5 ± 1,6	706 ± 41	616 ± 24	12,7 ± 1,2
4	705 ± 39	613 ± 64	13,0 ± 1,7	727 ± 45	643 ± 53	11,6 ± 1,4
5	621 ± 77	549 ± 63	11,6 ± 2,4	664 ± 67	604 ± 61	9,0 ± 1,6
6	628 ± 79	607 ± 62	3,3 ± 0,7	658 ± 43	596 ± 47	9,4 ± 1,1
7	657 ± 45	590 ± 41	10,2 ± 1,2	621 ± 35	547 ± 16	11,9 ± 1,0
8	646 ± 78	572 ± 48	11,5 ± 2,2	669 ± 61	583 ± 50	12,9 ± 2,0
9	622 ± 68	555 ± 49	10,8 ± 1,9	674 ± 60	597 ± 42	11,4 ± 1,6
10	628 ± 84	589 ± 67	6,2 ± 1,4	657 ± 93	605 ± 62	7,9 ± 1,8
11	693 ± 90	583 ± 69	15,1 ± 3,5	750 ± 61	655 ± 69	12,7 ± 2,0
12	644 ± 73	574 ± 38	10,9 ± 1,9	668 ± 81	609 ± 70	8,8 ± 1,8
13	694 ± 79	601 ± 60	13,4 ± 2,6	721 ± 64	n.a.	n.a.
14	648 ± 65	550 ± 53	15,1 ± 2,6	664 ± 79	591 ± 88	11,0 ± 2,5
15	708 ± 55	624 ± 53	11,9 ± 1,6	699 ± 38	615 ± 41	12,0 ± 1,2

	re Lunge (mediale Schicht)			li Lunge (mediale Schicht)		
	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]
1	695 ± 40	629 ± 54	9,5 ± 1,1	737 ± 34	652 ± 59	11,5 ± 1,3
2	671 ± 32	603 ± 36	10,1 ± 0,9	717 ± 56	643 ± 43	10,3 ± 1,3
3	638 ± 37	583 ± 30	8,6 ± 0,8	700 ± 32	620 ± 32	11,4 ± 0,9
4	669 ± 36	605 ± 50	9,6 ± 1,1	646 ± 49	564 ± 42	12,7 ± 1,7
5	603 ± 54	545 ± 55	9,6 ± 1,6	628 ± 42	557 ± 43	11,3 ± 1,4
6	606 ± 47	552 ± 43	8,9 ± 1,2	582 ± 37	555 ± 36	4,6 ± 0,5
7	589 ± 43	544 ± 32	7,6 ± 0,9	609 ± 27	539 ± 24	11,5 ± 0,9
8	646 ± 60	573 ± 51	11,3 ± 1,8	617 ± 56	553 ± 34	10,4 ± 1,5
9	635 ± 53	556 ± 32	12,4 ± 1,6	633 ± 48	554 ± 35	12,5 ± 1,6
10	610 ± 56	561 ± 44	8,0 ± 1,2	618 ± 69	558 ± 43	9,7 ± 1,7
11	643 ± 67	593 ± 64	7,8 ± 1,4	651 ± 67	n.a.	n.a.
12	628 ± 40	571 ± 40	9,1 ± 1,0	662 ± 51	566 ± 35	14,5 ± 1,8
13	664 ± 70	589 ± 42	11,3 ± 1,9	669 ± 57	605 ± 53	9,6 ± 1,4
14	637 ± 63	566 ± 42	11,1 ± 1,8	675 ± 65	607 ± 68	10,1 ± 1,8
15	668 ± 45	585 ± 40	12,4 ± 1,5	682 ± 46	621 ± 40	8,9 ± 1,0

Frühgeborene ohne BPD:

	re Lunge (mittlere Schicht)			li Lunge (mittlere Schicht)		
	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]
1	644 ± 75	582 ± 111	9,6 ± 2,4	654 ± 80	590 ± 58	9,8 ± 1,9
2	632 ± 46	539 ± 56	14,7 ± 2,2	748 ± 62	695 ± 71	7,1 ± 1,1
3	673 ± 58	593 ± 45	11,9 ± 1,7	674 ± 63	586 ± 47	13,1 ± 2,0
4	720 ± 64	615 ± 48	14,6 ± 2,2	706 ± 44	604 ± 42	14,4 ± 1,6
5	665 ± 50	611 ± 42	8,1 ± 1,0	686 ± 50	605 ± 29	11,8 ± 1,3
6	591 ± 66	539 ± 38	8,8 ± 1,5	649 ± 76	n.a.	n.a.
7	665 ± 67	604 ± 63	9,2 ± 1,6	623 ± 65	543 ± 52	12,8 ± 2,3
8	636 ± 81	599 ± 63	5,8 ± 1,2	654 ± 70	591 ± 65	9,6 ± 1,8
9	622 ± 68	550 ± 52	11,6 ± 2,1	655 ± 69	606 ± 67	7,5 ± 1,4
10	603 ± 59	552 ± 46	8,5 ± 1,4	705 ± 81	628 ± 67	10,9 ± 2,1
11	661 ± 72	599 ± 60	9,4 ± 1,7	653 ± 63	597 ± 44	8,6 ± 1,3
12	665 ± 60	578 ± 37	13,1 ± 1,9	616 ± 47	550 ± 37	10,7 ± 1,4
13	737 ± 46	587 ± 33	20,4 ± 2,1	756 ± 39	589 ± 43	22,1 ± 2,3
14	684 ± 45	654 ± 46	4,4 ± 0,5	738 ± 32	659 ± 42	10,7 ± 0,9
15	693 ± 70	601 ± 67	13,3 ± 2,4	666 ± 60	590 ± 44	11,4 ± 1,7

	re Lunge (mediale Schicht)			li Lunge (mediale Schicht)		
	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]
1	655 ± 77	586 ± 65	10,5 ± 2,1	611 ± 62	545 ± 50	10,8 ± 1,8
2	584 ± 42	536 ± 32	8,2 ± 1,0	665 ± 70	600 ± 71	9,8 ± 1,9
3	607 ± 46	552 ± 36	9,1 ± 1,1	594 ± 36	545 ± 31	8,2 ± 0,8
4	662 ± 41	585 ± 39	11,6 ± 1,3	628 ± 38	568 ± 38	9,6 ± 1,0
5	622 ± 33	568 ± 32	8,7 ± 0,8	641 ± 34	566 ± 25	11,7 ± 1,0
6	595 ± 60	552 ± 57	7,2 ± 1,3	618 ± 64	546 ± 97	11,7 ± 2,7
7	613 ± 64	545 ± 51	11,1 ± 1,9	636 ± 62	554 ± 49	12,9 ± 2,1
8	635 ± 58	578 ± 44	9,0 ± 1,3	608 ± 52	552 ± 36	9,2 ± 1,3
9	601 ± 53	552 ± 54	8,2 ± 1,3	630 ± 65	576 ± 52	8,6 ± 1,5
10	635 ± 63	553 ± 49	12,9 ± 2,1	624 ± 66	549 ± 48	12,0 ± 2,1
11	629 ± 68	575 ± 46	8,6 ± 1,5	622 ± 43	579 ± 33	6,9 ± 0,8
12	626 ± 59	543 ± 37	13,2 ± 2,0	651 ± 59	567 ± 37	12,9 ± 1,9
13	684 ± 33	595 ± 34	13,0 ± 1,2	719 ± 42	630 ± 32	12,4 ± 1,2
14	703 ± 40	633 ± 40	10,0 ± 1,0	724 ± 50	635 ± 47	12,3 ± 1,5
15	647 ± 58	566 ± 43	12,5 ± 1,9	652 ± 50	565 ± 37	13,3 ± 1,7

Frühgeborene mit BPD:

	re Lunge (mittlere Schicht)			li Lunge (mittlere Schicht)		
	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]
1	641 ± 67	549 ± 41	14,4 ± 2,4	641 ± 69	603 ± 56	5,9 ± 1,1
2	661 ± 45	606 ± 34	8,3 ± 0,9	600 ± 28	521 ± 31	13,2 ± 1,2
3	706 ± 53	629 ± 76	10,9 ± 1,8	679 ± 56	605 ± 33	10,9 ± 1,4
4	657 ± 60	585 ± 57	11,0 ± 1,8	674 ± 45	608 ± 53	9,8 ± 1,3
5	595 ± 90	553 ± 42	7,1 ± 1,6	624 ± 47	634 ± 56	-1,6 ± -0,2
6	724 ± 79	672 ± 58	7,2 ± 1,3	745 ± 62	643 ± 59	13,7 ± 2,8
7	615 ± 36	581 ± 38	5,5 ± 0,6	n.a.	n.a.	n.a.
8	713 ± 50	622 ± 44	12,8 ± 1,6	713 ± 51	607 ± 44	14,9 ± 1,9
9	650 ± 75	618 ± 80	4,9 ± 1,0	n.a.	n.a.	n.a.
10	675 ± 71	595 ± 55	11,9 ± 2,1	770 ± 83	n.a.	n.a.

	re Lunge (mediale Schicht)			li Lunge (mediale Schicht)		
	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]	T1/ms (Luft)	T1/ms (O2)	rel. Diff. [%]
1	613 ± 44	550 ± 38	10,3 ± 1,3	586 ± 42	553 ± 41	5,6 ± 0,7
2	609 ± 47	536 ± 26	12,0 ± 1,4	592 ± 22	566 ± 31	4,4 ± 0,3
3	655 ± 54	602 ± 42	8,1 ± 1,4	629 ± 36	566 ± 34	10,0 ± 1,0
4	632 ± 43	566 ± 34	10,4 ± 1,2	594 ± 39	n.a.	n.a.
5	573 ± 43	554 ± 36	3,3 ± 0,4	576 ± 44	554 ± 24	3,8 ± 0,4
6	621 ± 42	573 ± 39	7,7 ± 0,9	635 ± 51	578 ± 32	9,0 ± 1,1
7	598 ± 39	564 ± 42	5,7 ± 0,7	725 ± 77	657 ± 70	9,4 ± 1,7
8	657 ± 43	580 ± 32	11,7 ± 1,3	648 ± 52	582 ± 36	10,2 ± 1,3
9	621 ± 62	558 ± 42	10,1 ± 1,6	586 ± 70	533 ± 55	9,0 ± 1,8
10	668 ± 56	598 ± 47	10,5 ± 1,5	640 ± 58	n.a.	n.a.

Tab. 6-11: T1-Werte und relative Differenzen der mittleren und medialen Lungenschichten aller Kollektive

Die relative Differenz der T1-Werte aller Schichten betrug bei Reifgeborenen durchschnittlich 10,7 +/- 2,3%, bei Frühgeborenen ohne BPD 10,8 +/- 3,0% und bei Frühgeborenen mit BPD 9,2 +/- 3,1%. Im Folgenden die T1-Karten eines Studienteilnehmers aus jedem Kollektiv. Zu sehen ist die mittlere Schicht der rechten Lunge eines Reifgeborenen (links, relative Differenz 11,9 %), eines repräsentativen Frühgeborenen ohne BPD (Mitte, relative Differenz 10,9 %) sowie eines Frühgeborenen mit BPD (rechts, relative Differenz 8,3 %) mit vergleichsweise niedrigen Werten in der relativen Differenz.

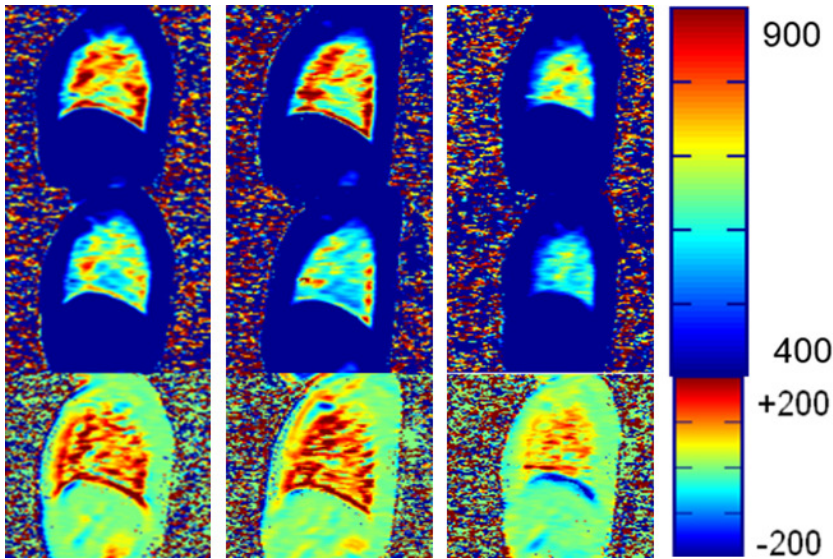


Abb. 10: T1-Karten bei Raumluft (oben), reinem Sauerstoff (Mitte) sowie die Differenzkarte aus Raumluft-Sauerstoff (unten) der mittleren rechten Schicht eines Reifgeborenen (links), Frühgeborenen ohne (Mitte) sowie eines Frühgeborenen mit BPD (rechts)

Zum besseren direkten Vergleich sind die Werte der mittleren und medialen Schichten aller Kollektive seitengetreunt in folgenden Scatterplots aufgetragen:

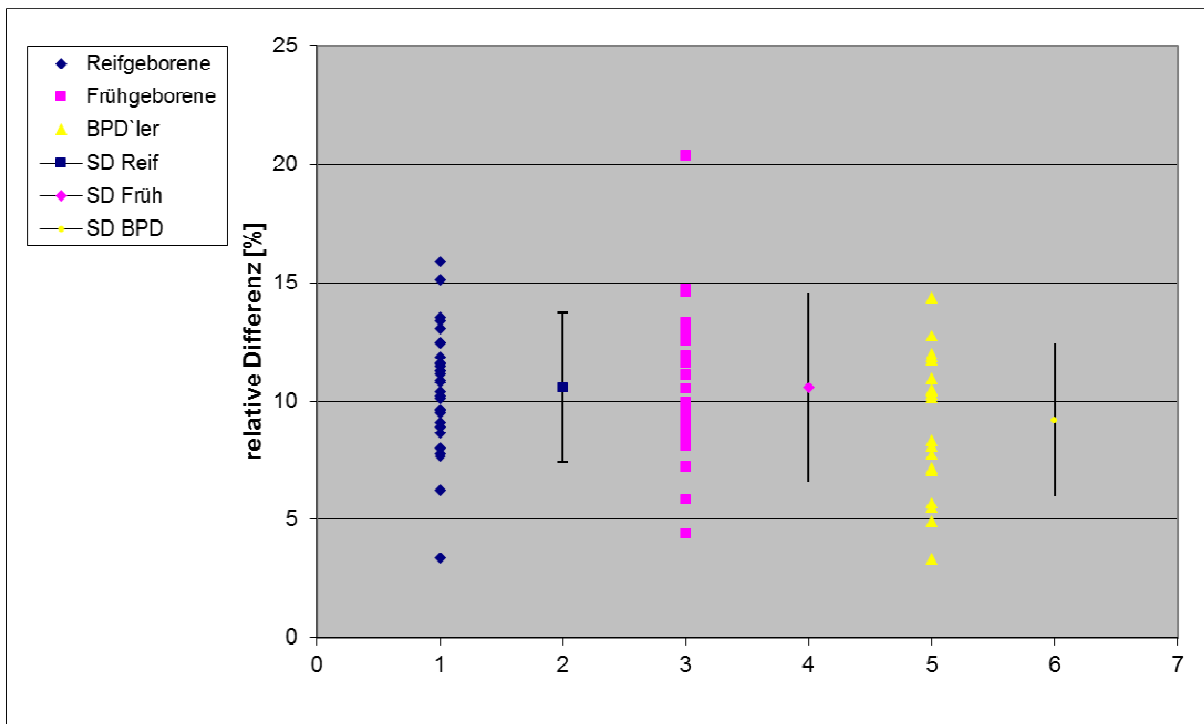


Abb. 11: Scatterplot relative Differenzen re. Lunge, mittlere + mediale Schicht

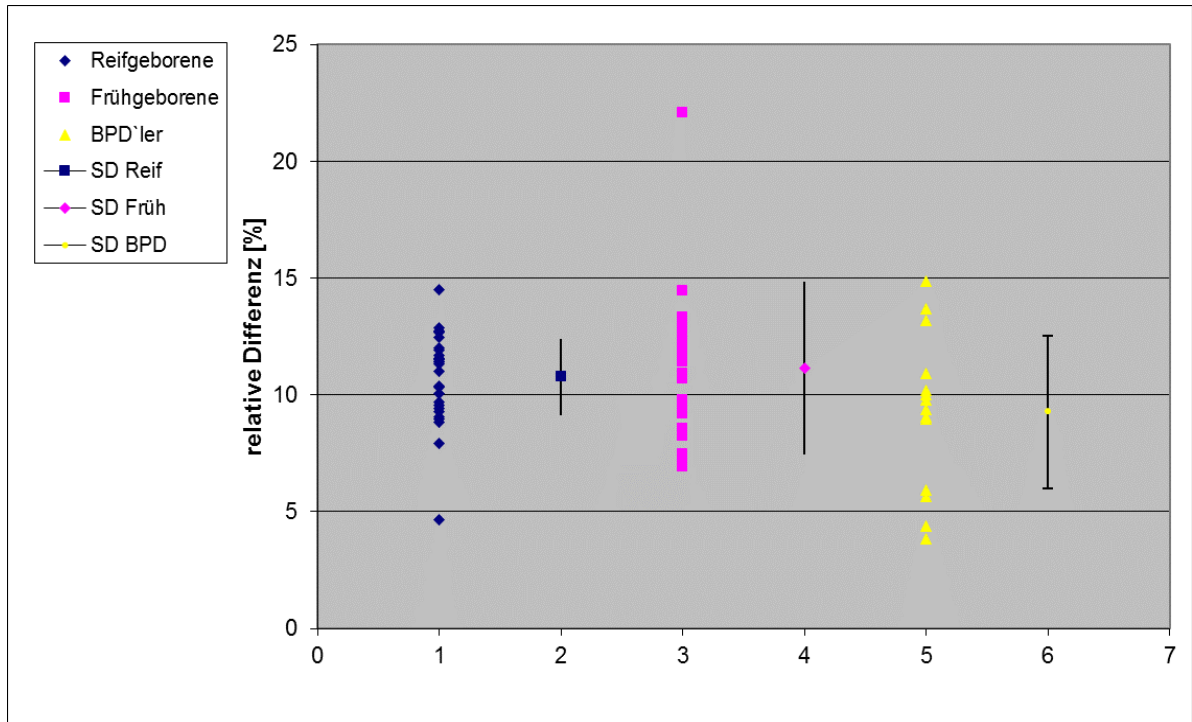


Abb. 12: Scatterplot relative Differenzen li. Lunge, mittlere + mediale Schicht

1.2 Statistische Auswertung

Die deskriptiven statistischen Werte zeigen, dass die Mittelwerte der relativen Differenzen der T1-Relaxationszeit von Reifgeborenen und Frühgeborenen ohne BPD sich auf beiden Seiten der Lunge jeweils gleichen, die Frühgeborenen mit BPD aber niedrigere Werte aufweisen [Tab. 12]. Auffälliger ist weiterhin das Streuungsmaß der Einzelwerte um ihren Erwartungswert, also die so genannte Varianz der einzelnen Gruppen. Diese ist bei Reifgeborenen deutlich niedriger als bei Frühgeborenen. Für die linke Lunge beträgt die Varianz der Frühgeborenen ein 5- bis 6-faches der Streuung der Reifgeborenen, was also auch insgesamt ein sehr viel homogeneres Ergebnis bei Reifgeborenen ergibt, aber weniger abhängig von dem Faktor BPD zu sein scheint [Tab. 12].

	Reifgeborene		Frühgeborene ohne BPD		Frühgeborene mit BPD	
	re	li	re	li	re	li
Mittelwert	10,6	10,8	10,6	11,1	9,2	9,3
Median	11,2	11,6	10,1	11,5	10,4	10,5
Varianz	2,3	1,1	6,7	5,8	5,5	6,9
Standardabweichung	1,5	1,1	2,6	2,4	2,3	2,6
Minimalwert	7,1	8,8	7,2	7,7	5,6	5,8
Maximalwert	13,1	12,1	16,7	17,2	12,3	12,5
Spannweite	6	3,3	9,5	9,5	6,7	6,6

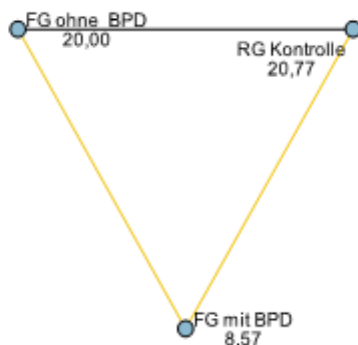
Tab. 12: Deskriptive Statistik der relativen Differenzen der gesamten rechten und linken Lungenhälfte aller Gruppen.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde unter anderem ein Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Dabei werden die Werte von zwei Kollektiven miteinander verglichen, indem man jedem vorkommenden Wert eine Rangsumme gibt und die Verteilung der zu Kollektiv X oder Y gehörigen Rangsummen auswertet.

Im Test wurden jeweils die relativen Differenzen der medialen und mittleren Schichten der linken und rechten Seite der Lungenflügel miteinander verglichen. Durch den Mann-Whitney U-Test ließ sich im statistischen Vergleich eine Verminderung der relativen Differenz von Frühgeborenen mit BPD gegenüber Reifgeborenen ($p=0.0263$) und Frühgeborenen ohne Lungenerkrankung ($p=0.0261$) nachweisen, Reifgeborene und Frühgeborene ohne BPD wiesen hingegen keinen signifikanten Unterschied auf ($p=0.9314$). Die Signifikanz dieses Tests liegt hier aber nicht bei $p < 0,05$, da durch den Vergleich der relativen Differenzen aus der linken und rechten mittleren und medialen Schicht jeder Patient mit mehreren Werten in die Statistik einging.

Vergleicht man statistisch aber die mittleren und medialen Schichten der linken und rechten Seite getrennt voneinander, weist die relative Differenz der T1-Relaxationszeit links medial einen signifikanten Unterschied zwischen Frühgeborenen mit BPD und Frühgeborenen ohne BPD ($p=0,044$, Signifikanzniveau $p < 0,05$) bzw. zwischen Frühgeborenen mit BPD und

Reifgeborenen ($p=0,033$, Signifikanzniveau $p<0,05$) auf. Zwischen Frühgeborenen ohne BPD und Reifgeborenen ist hingegen kein Unterschied festzustellen [Abb. 13 und 14].



Jeder Knoten enthält den Durchschnittsrang BPD und Frühgeburts.

Stichprobe1-Stichprobe2	Teststatistik	Standardfehler	Standard Teststatistik	Sig.	Anpassungsig.
FG mit BPD-FG ohne BPD	11,429	4,690	2,437	,015	,044
FG mit BPD-RG Kontrolle	12,198	4,804	2,539	,011	,033
FG ohne BPD-RG Kontrolle	,769	3,883	,198	,843	1,000

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von relative Differenz T1-Relax-Zeit re Mitte ist in der Kategorie von BPD und Frühgeburt identisch.	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,314	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung von relative Differenz T1-Relax-Zeit re medial ist in der Kategorie von BPD und Frühgeburt identisch.	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,787	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung von relative Differenz T1-Relax-Zeit li Mitte ist in der Kategorie von BPD und Frühgeburt identisch.	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,744	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung von relative Differenz T1-Relax-Zeit li medial ist in der Kategorie von BPD und Frühgeburt identisch.	Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	0,024	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.

Abb. 13 und 14: Signifikanter Unterschied in der linken medialen Schicht.

1.3 Artefakte

Die Auswertung der Daten wurde durch verschiedene Faktoren erschwert, die zum einen durch mangelnde Mitarbeit des Patienten, zum anderen aber auch durch technische Probleme begründet waren.

3.3.1 Veränderte Lageposition

Die Anforderung an die Kinder, während der Messzeit von ca. 45-60min ganz still liegen zu bleiben, war (natürlich unterschiedlich von Kind zu Kind) sehr viel verlangt und teilweise nur durch Mithilfe der Eltern (Vorlesen, Geschichten erzählen, Aufgaben rechnen) möglich. Trotz guter Aufklärung der Kinder im Vorfeld und ständiger Motivation während der Messung konnte nach Auswertung der Daten durch so genannte Differenzkarten (die T1-Karte bei reinem Sauerstoff wird von der T1-Karte bei normaler Luft subtrahiert) gezeigt werden, dass sich die Lageposition von Luft zu Sauerstoff verschoben hatte.

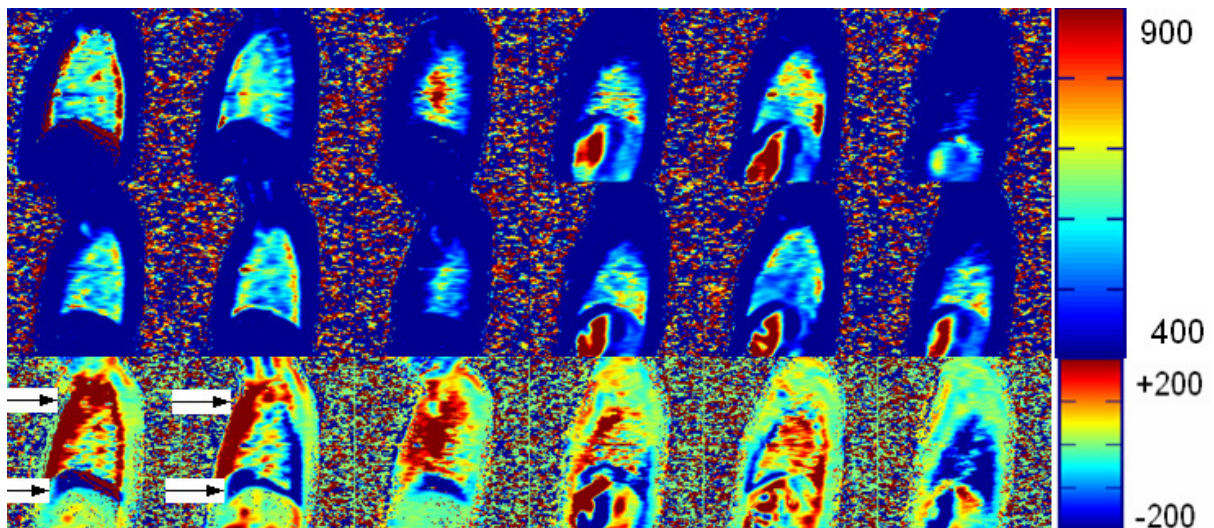


Abb. 15: Abgebildet sind jeweils die T1-Karten bei Raumluft (oben), reinem Sauerstoff (mitte) sowie die Differenzkarte aus Raumluft-Sauerstoff (unten); die Lageposition wurde nicht über die gesamte Messung beibehalten (siehe Pfeile)

Insgesamt konnten auf Grund von Lageveränderung 2 Schichten nicht ausgewertet werden.

3.3.2 Aufnahme veratmet

Ein weiteres Problem stellte die lange Akquisitionszeit für die Aufnahme der Bilder dar. Da in Dreierserien aufgenommen wurde, um die Artefakte der

Messung durch Mittelung zu minimieren, dauerte eine Aufnahme ca. 15 sec. Bei insgesamt 12 Durchgängen – sechs Messungen bei Raumluft und weitere sechs Messungen bei reinem Sauerstoff – waren die Probanden (festgestellt in Probemessungen vor Beginn der Studie mit Freiwilligen) meist gegen Ende der Messung zu erschöpft und unkonzentriert, um die Luft über die ganze Zeit anzuhalten. Deswegen wurden Pausen von ca. 4 sec zwischen die einzelnen Bilder gelegt. Trotzdem war die Qualität der Aufnahme nach wie vor davon abhängig, dass alle Serien in Atemstopp und bei möglichst identischem Expirationslevel aufgenommen wurden. Aus diesem Grund wurden nicht nur die Teilnehmer der Studie, sondern auch ihre Eltern genau über den Ablauf aufgeklärt und dazu angehalten, einen Signalknopf zu betätigen, falls es Probleme bei der Durchführung im Atemstopp geben sollte. Bei den T1-Karten war dann teils die Auswertung durch die inhomogene Darstellung der zu untersuchenden Fläche und die nicht mehr vorhandene Deckungsgleichheit der miteinander zu vergleichenden Schichten erschwert (siehe Abb. 16).

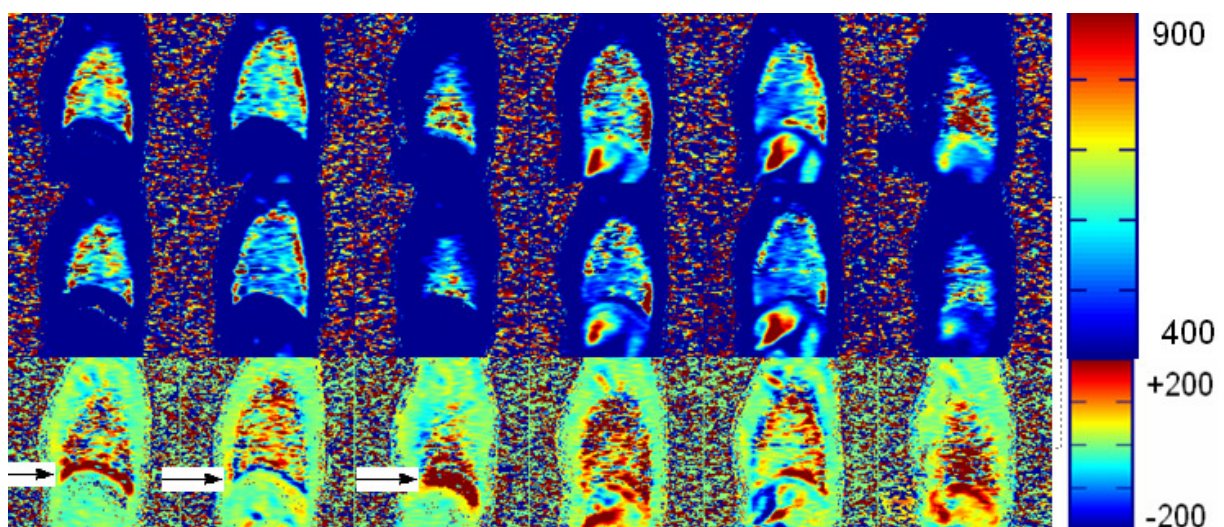


Abb. 16: Inhomogene, „verpixelte“ Darstellungen einer veratmeten Aufnahme. Man erkennt die Unterschiedliche Lage des Zwerchfells durch verschobene Schichtlage in den Differenzaufnahmen (siehe Pfeile).

Insgesamt waren 5 Aufnahmen so stark veratmet, dass eine Auswertung nicht möglich war.

3.3.3 Truncation-Artefakte

An den akquirierten T1-Karten lassen sich immer wieder im Grenzgebiet von Lunge zu umgebendem Gewebe Artefakte darstellen (siehe Abb. 17), die T1-Werte zwischen 1000-3000ms annehmen. Diese Werte entsprechen nicht den Normalwerten für die Relaxationszeit von Lungengewebe. Es handelt sich hierbei um so genannte Abschneide- oder Truncation-Artefakte [57]. Durch die unterschiedliche Signalstärke von Lungengewebe und umgebendem Gewebe kommt es zum so genannten Gibbs-Ringing in den Bildern.

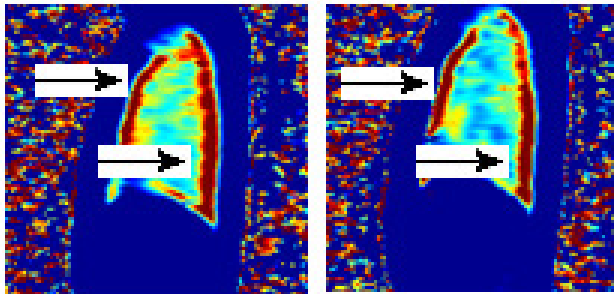


Abb. 17: Truncation-Artefakt gezeigt an einer T1-Karte in der mittleren Schicht der rechten Lunge, links bei 21%, rechts bei 100% Sauerstoff

Wie in der Diplomarbeit von Herrn Stäb gezeigt [57], können diese Artefakte durch Veränderung des k-Raums oder durch Aufnahmen mit einem Gerät mit höherer Auflösung (z.B. mit einem 1,5-Tesla-MRT) verringert werden. Die Akquisitionsparameter der Messungen wurden bestmöglich optimiert, um die Truncation-Artefakte möglichst gering zu halten. Es mussten keine Daten auf Grund von Truncation-Artefakten exkludiert werden.

3.4 Morphologie

Sowohl in den 2D-SSFP-Sequenzen in coronarer Ebene, als auch in den 3D-GRE-Sequenzen in coronarer und transversaler Ebene konnten - in Supervision

der mitbetreuenden Kinderradiologen - in keiner der Gruppen signifikante morphologische Auffälligkeiten gefunden werden.

2. Diskussion

Die Untersuchungen dieser Dissertation fanden im Rahmen einer Studie statt, bei welcher 41 Kinder untersucht wurden. Es wurden Kinder ausgesucht, die in den Jahren 1997-2001 in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren und in der Universitätskinderklinik als Neugeborene versorgt wurden: insgesamt 16 ehemalige Frühgeborene ohne Lungenerkrankung sowie 10 ehemalige Frühgeborene mit BPD ohne weitere Erkrankungen der Lunge im Verlauf. Zum Vergleich ein Kollektiv aus 15 gesunden Reifgeborenen in der gleichen Altersgruppe. Ein Kind aus der Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD brach die Untersuchungen ab, sodass insgesamt 40 Kinder an der Studie teilnahmen.

Ziel der Studie war es, die Langzeitauswirkungen der „neuen“ Form der BPD auf die Lungenfunktion näher zu beurteilen. Hierbei wurde eine sauerstoffbasierte Lungenfunktionmessung mittels MRT durchgeführt. Im Folgenden wird diskutiert werden, ob sich eine Einschränkung der Lungenfunktion mittels dieser noch nicht im medizinischen Alltag etablierten Methode nachweisen lässt. Über die Langzeitfolgen der „neuen“ Form der BPD ist bisher nur wenig bekannt, ebenso über mögliche morphologische Veränderungen der Lunge bzw. lokale Unterschiede in der Ventilation. Die vorliegenden Messergebnisse werden daher auch hinsichtlich lokaler versus globaler Einschränkungen in der Lungenfunktion beurteilt werden. Die Untersuchung sowohl gesunder reifgeborener Kinder als auch ehemals frühgeborener Kinder ohne BPD soll zur Differenzierung beitragen, ob Lungenfunktionsstörungen von ehemals an BPD erkrankten Kindern auf die Diagnose der bronchopulmonalen Dysplasie zurück zu führen ist oder durch einer Schädigung der Lunge durch Organunreife bei Frühgeburtlichkeit.

Bei der „alten“ Form der BPD kam es durch die Inflammationsreaktion v.a. zur Fibrosierung des Lungengewebes, welches bei den Überlebenden in einer obstruktiven Ventilationsstörung mit vermindertem forciertem expiratorischem Volumen im Erwachsenenalter führte [40]. Nach Einführung der Surfactant-Therapie, den Einsatz von Steroiden pränatal zur Induzierung der Lungenreife und Vermeidung einer zu invasiven Beatmung postnatal konnten auf Grund des guten Überlebens von an der „neuen“ Form der BPD erkrankten Patienten bisher kaum histologische Untersuchungen zu möglichen Veränderungen des Lungengewebes durchgeführt werden. Die meisten Kinder mit BPD werden nun mit einem Gestationsalter von 30 Wochen oder weniger geboren [8], 75% haben ein Geburtsgewicht von unter 1000g [14]. Durch den früheren Erkrankungsbeginn der „neuen“ Form ist in frühen Stadien der Lungenentwicklung von einer Störung der Alveolarisierung und Vaskularisation auszugehen. Hierbei kann die normale Struktur des Lungengewebes stark beeinträchtigt werden, was unter anderem zu einer Ausbildung von wenigen, vergrößerten Alveolen führt [30]. Somit vermindert sich die zum Gasaustausch in der Lunge zur Verfügung stehende Oberfläche und die Lungenfunktion wird eingeschränkt.

Abschließend soll im Vergleich zur konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik mittels Spirometrie gezeigt werden, ob sich die erhobenen Daten der MRT-Diagnostik mit den spirometrischen Daten decken.

4.1 Auswahl der Diagnostik

Wie unter 1.4 beschrieben, stehen zur Untersuchung der Lungenfunktion mehrere Verfahren zur Auswahl. Untersuchungen mittels Spirometrie und Spiroergometrie wurden im Rahmen der Studie durchgeführt. Dies sind relativ einfache und kostengünstige Methoden, um verschiedene Lungenfunktionsparameter zu bestimmen. Von besonderem Interesse sind in Bezug auf die BPD vor allem der Sauerstoffverbrauch unter Belastung sowie der FEV1-Wert (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, siehe

1.4.1), welcher Rückschlüsse auf eventuelle obstruktive Ventilationsstörungen der Lunge zulässt, wie sie als Langzeitfolge der „alten“ Form der BPD beschrieben sind [40]. Allerdings ist hierbei weder eine morphologische Beurteilung der Lunge möglich, noch können Aussagen zu lokalen funktionellen Unterschieden in den verschiedenen Abschnitten der Lunge bzw. den zwei Lungenflügeln getroffen werden.

Eine szintigraphische Darstellung kann Aufschluss über lokale Prozesse in der Lunge geben, erfordert dazu allerdings die Gabe von radioaktiven Tracersubstanzen zur Bildgebung, was bei nötiger venöser Punktion eine invasive Diagnostik darstellt. Des Weiteren entsteht hierdurch eine Strahlenexposition von bis zu 2mSv [45].

Eine Computertomographie (CT) ist in der morphologischen Darstellung als Schichtbildverfahren immer noch der Goldstandard zur Darstellung der Lunge, geht aber ebenfalls mit einer Strahlenexposition einher, welche gerade bei Kindern wenn möglich vermieden werden sollte. Aktuelle Studien belegen jedoch, dass zumindest unter Ausnutzung ultrakurzer Echozeiten an einem 3-Tesla-MRT eine Beurteilbarkeit des Lungenparenchyms vergleichbar mit einem HR(high-resolution)-CT ist [82].

Des Weiteren ist eine funktionelle Messung und damit eine Beurteilung der Ventilation der Lunge im CT nicht möglich. Die Ventilationsmessung mittels MRT erlaubt jedoch neben der morphologischen ebenfalls eine funktionelle Beurteilung der Lunge ohne zusätzliche Strahlenbelastung. Gleichzeitig ist eine Aussage bezüglich lokaler Unterschiede in der Ventilation möglich, weshalb es auf Grund seiner Vorteile hier als Verfahren der Wahl ausgesucht wurde.

4.2 Auswahl der Messtechnik

Die Messungen mit dem MR-Tomographen wurden an einem Niederfeld-MRT mit einer Feldstärke von 0,2 Tesla durchgeführt. Diese Wahl barg einige Vorteile zur Durchführung der Messungen. Die offene Bauweise des Gerätes ist

sehr kinderfreundlich und wird sehr viel besser toleriert als eine „enge“ Röhre. Außerdem ist der Untersuchungstisch von mehreren Seiten zugänglich, was ein Arbeiten mit dem Beatmungssystem sehr erleichtert. Durch die geringere Geräusentwicklung im Vergleich zu Geräten höherer Feldstärke war es den Eltern möglich, die Messung über bei ihren Kindern zu bleiben, was das ruhige Liegen ohne Positionsveränderung während der ca. 45-minütigen Messung verbesserte. Lediglich ein Kind von 41 lehnte die Messung ab. Die Aufnahmen mit einem MRT-Gerät geringerer Feldstärke sind außerdem kostengünstiger als bei höheren Feldstärken, was in erster Linie vor allem durch den verminderten Einsatz von benötigten Kühlvorrichtungen zurück zu führen ist.

Bei der Darstellung der Lunge mittels MRT sind zu erwähnende Schwachpunkte sicherlich die geringe Protonendichte des Lungengewebes im Vergleich zu anderen Regionen des Körpers. Die Lunge besteht zum größten Teil aus mit Luft gefülltem Parenchym. Die Protonen des Körpers, welche zur Erzeugung eines Signals beim MRT nötig sind, liegen vor allem in Flüssigkeiten, also in dem im Gewebe gebundenen Wasser und im Blut, vor. Um die Protonendichte zu maximieren, wurden daher alle Untersuchungen in Endexpiration durchgeführt, um möglichst viel dichtes Gewebe abzubilden. Von Nachteil waren auch die lange Akquisitionszeit wegen längerem Atemstopp und das niedrige SNR (Signal-zu-Rausch-Verhältnis) im Vergleich zu 1,5 Tesla-Geräten. Die lange Akquisitionszeit führte vor allem durch die längere Messdauer und längeren Atemstopps zur Unkonzentriertheit der Probanden gegen Ende der Messung und damit zu einer Zunahme von Artefakten (siehe 4.4). Das SNR ist einer der wichtigsten Parameter für die Bildqualität in der MR-Darstellung. Es ist von verschiedenen Faktoren und Messparametern abhängig. Bei Geräten niedriger Feldstärke tragen nicht alle Spins zum Bildsignal bei, was zu einem verminderten SNR führt. Durch optimale Einstellung der Bildparameter kann das SNR ebenso verbessert werden wie durch die Mittelung aus mehreren Messungen. Aus diesem Grund wurde hier in Dreierserien gemessen und das SNR dadurch gesteigert. Eine weitere Verbesserung des SNR ist mittels paralleler Bildgebung möglich.

Es stehen verschiedene etablierte Verfahren zur MRT-gestützten Messung der Lungenfunktion zur Verfügung. Unter den vier führenden Methoden der Ventilationsmessung (1.5.3.1-1.5.3.4) mittels hyperpolarisierter Edelgase (Helium und Xenon), mittels fluorierter Gase sowie mittels Sauerstoff-verstärkter MRT-Lungenbildgebung wurde sich hier für Sauerstoff-verstärkte Bildgebung entschieden.

Vorteile der Ventilationsmessung der Lunge mit Sauerstoff als Kontrastmittel sind die gute Verfügbarkeit des Gases – in dem zur Verfügung stehenden Untersuchungsraum des MRT-Gerätes waren Gasanschlüsse für die Sauerstoffzufuhr bereits vorhanden – sowie die sichere Anwendung. Ein Monitoring ist bei Sauerstoffgabe nicht erforderlich. Bei Anwendung von hyperpolarisiertem Helium hingegen kommt es gegen Ende des Atemstopps zu Sättigungsabfällen [62], bei hyperpolarisiertem Xenon zu anästhesiologischen Effekten bei höheren Konzentrationen des Gases [67], was in beiden Fällen eine Monitorüberwachung der Patienten während der Messung erforderlich macht. Ein weiterer Vorteil sind keine zusätzlich anfallenden Kosten für die Gasherstellung, den Transport oder die Lagerung sowie keine zusätzlich erforderliche Hardware zur Erhebung der Daten, wie sie bei den anderen Verfahren nötig ist. Die Herstellung von 1 Liter hyperpolarisiertem Gas (sowohl Helium als auch Xenon) kostet ca. 240 US-Dollar [63], die Herstellung ist nur mit speziellen Polarisierern möglich und erfordert den Transport des empfindlichen Gases. Fluorierte Gase hingegen sind deutlich günstiger und weniger aufwendig in Herstellung und Transport, allerdings auch bisher kaum am Menschen erprobt [70].

Die sauerstoffverstärkte Lungenfunktionsmessung der Lunge ist die bisher am besten etablierte Technik zur MRT-gestützten Darstellung der Lungenventilation. Ein Nachteil zu den anderen Messverfahren ist aber sicherlich, dass keine genauere Differenzierung zwischen Störungen in Ventilation, Perfusion oder Diffusion möglich ist. Die Perfusion lässt sich zwar isoliert beispielsweise durch T2*-Messungen bestimmen, diese sind jedoch bei einem Gerät geringerer Feldstärke deutlich störungsanfälliger und somit nicht

gut reproduzierbar [47]. Auf eine Perfusionsmessung mittels intravenösem Tracer [79,50-52] wurde ebenfalls verzichtet, da nicht-invasive Untersuchungen favorisiert wurden.

4.3 Datenerhebung

Die unter 3.1 aufgeführten Daten zeigen, dass eine Aussage zur Lungenfunktion mit der MRT-Technologie mittels eines nicht-invasiven Verfahrens möglich ist. Die T1-Bildgebung mit einem 0,2 Tesla-MRT in offener Bauweise und die Messung mit Atemmaske wurde von allen Kindern sehr gut angenommen. Nur ein Kind (8 Jahre alt) verweigerte die Messung.

Die T1-Relaxationszeiten zeigten bei allen bis auf einen Teilnehmer eine Verkürzung bei Zuführen von reinem Sauerstoff, wie es durch die Signalverstärkung im Lungenparenchym durch die höhere Konzentration an gelöstem Sauerstoff auch zu erwarten ist. Nach Auswertung war die beschriebene Ausnahme eindeutig auf mangelnde Kooperation bei der Messung zurückzuführen.

Die T1-Werte der mittleren Schichten lagen in der Kontrollgruppe durchschnittlich bei $675,5 \pm 60,8$ ms bei Raumluft und $599,0 \pm 51,6$ ms bei reinem Sauerstoff, die relativen Differenzen bei $10,7 \pm 2,3$ %. Die Werte für die relative Differenz der T1-Relaxationszeiten sind etwas höher als die in der Literatur angegebenen. Dort findet man allerdings bisher nur Werte für untersuchte Erwachsene. Die hier gemessenen Werte decken sich aber ungefähr mit denen der Kontrollgruppe einer Mukoviszidose-Studie ($10,0 \pm 1,4$ %), durchgeführt an der Kinderklinik der Universität Würzburg [83]. Die Probanden dieser Studie waren zwischen 7 und 25 Jahren alt.

4.4 Artefakte

Um lokale Veränderungen der T1-Werte nachweisen zu können, muss möglichst viel Parenchymsignal der gemessenen Fläche für die Auswertung zur Verfügung stehen. Dies ist nicht in allen Lungenabschnitten gleich gut möglich. Ursache sind die regional unterschiedlich stark auftretenden Artefakte, insbesondere durch Organbewegung. Naturgemäß ist dies am ausgeprägtesten in parakardialen Lungenabschnitten, damit links mehr als rechts (Herzkontraktion). Atembewegungen des Thorax, die zu einer ständigen Lageveränderung des Zwerchfells führen sind basal ein zusätzlicher Faktor. Hinzu kommen Flussartefakte, welche durch Anschnitt der großen Gefäße des Thorax zustande kommen. Daher sind die Daten links thorakal artefaktanfälliger und damit problematischer als rechts. Es bleibt offen, ob die Artefakte dabei links medial (hier v.a. Aortenpulsation) ausgeprägter sind als links lateral (hier v.a. Einschränkung durch Herzwandbewegung).

Durch die Anzahl der Aufnahmen und die Messung in Dreierserien, sowie die morphologischen Aufnahmen zu Beginn der Messung musste jedes zu messende Kind insgesamt 40mal die Luft anhalten. Die Atemmanöver und die Länge der Messung führten dazu, dass die Konzentration gegen Ende der Messung stark nachließ, was die Artefakte durch Atembewegungen (3.3.2) während der Messung erklärt. Auch der zeitliche Abstand zwischen den Einzelmessungen bei Raumluft zu den Messungen bei reinem Sauerstoff war ein wichtiger Faktor. Durch in dieser Zeit auftretende Lageveränderungen und unterschiedliche Expirationslevel kam es bei den T1-Karten vereinzelt zur inhomogenen Darstellung durch eine Verschiebung der zu messenden Schichten, was eine Auswertung teils erschwerte (3.3.1).

Zur Vermeidung von Artefakten durch Atembewegungen kann eine so genannte Atemtriggerung durchgeführt werden. Hierbei wird der Zeitpunkt der Messung auf die Atmung – oder genauer die Lage des Zwerchfells – abgestimmt. Dies ist unter anderem möglich durch einen Atemgürtel, welcher die Atemexkursionen

durch die Thoraxbewegung bestimmt, oder aber auch durch Pneumotachographen, welche als Teil des Beatmungssystems die In- und Expiration aufzeichnen [47, 84].

Ein neuer Ansatz ist die Atemtriggerung durch einen Navigator. Hierbei werden durch zusätzliche Echosignale während der Messung Bilder des Zwerchfells erstellt. Durch Ermittlung der Zwerchfellposition mit Hilfe mathematischer Verfahren können Atemlevel des Patienten und Zeitpunkt der Messung gekoppelt werden [56]. Dadurch sind sogar Messungen ohne Atemstopp möglich. Die navigationsgestützte Messung eignet sich aber vor allem zur Erstellung von T2*-Karten, welche hier nicht untersucht wurden.

Eine Untersuchung mit einem MRT höherer Feldstärke hätte eine verminderte Akquisitionszeit und damit auch eine verminderte Untersuchungsdauer zur Folge. Bei kürzeren Phasen des Atemstopps ist auch mit weniger Artefakten durch Atembewegungen zu rechnen. Außerdem sind eine bessere Bildauflösung durch ein höheres SNR und eine Vermeidung von Flussartefakten zu erwarten [57].

Ein weiteres Problem waren die Artefakte am Lungenrand, die so genannten Truncation-Artefakte (3.3.3). Diese Artefakte treten vor allem an der Grenze von Lungenparenchym zu umgebendem Gewebe auf, was eine Auswertung in diesen heterogenen Bereichen erschwert, denn die Protonendichte der Lunge unterscheidet sich – wie bereits beschrieben – sehr von dem sie umgebenden Gewebe. Eine realistische Aussage zum Sauerstofftransfer an den Lungengrenzen ist hierdurch kaum möglich. Bei einer Messung mit 1,5 Tesla Feldstärke sind die Truncation-Artefakte zwar noch vorhanden, aber im Gegensatz zur Messung bei 0,2 Tesla vermindert [57].

Insbesondere auf Grund des Alters der Studienteilnehmer entschieden wir uns wegen der oben beschriebenen offenen, kinderfreundlicheren Bauweise und der Möglichkeit der direkten Motivation durch die Eltern im Untersuchungsraum dennoch für die Durchführung der Messungen am Niederfeld-MR.

4.5 Auswertung

Die Messung erfolgte sowohl im rechten als auch im linken Lungenflügel jeweils in der mittleren, der medialen (paravertebralen) und der lateralen (thoraxwandnahen) Schicht zuerst bei physiologischem Sauerstoffgehalt von 21% bei Raumluft, nach Abwarten einer Einwaschzeit von 5 Minuten bei 100% Sauerstoff über ein Beatmungssystem („CPAP F-120“, B+P Beatmungsprodukte, Neunkirchen-Seelscheid). Für die Bildrekonstruktion in T1-Maps und Bestimmung der Relaxationszeit war eine gewisse Schichtdicke erforderlich. Bei einer kindlichen Lungengröße bedeutete dies leider, dass über 50% der lateralen Schichten nicht auswertbar waren, da nicht genug angeschnittenes Lungengewebe für die Messung zur Verfügung stand und diese Schichten daher in die statistische Auswertung nicht mit einbezogen wurden. Die medialen Schichten waren durch die Anschnitte des Herzens und der großen Blutgefäße in der Gesamtfläche zwar eingeschränkt, jedoch auswertbar. Geringe Artefakte fanden sich auf den mittleren Schichten beider Lungenflügel. Lediglich wenige linksseitige Aufnahmen konnten auf Grund der Bewegungsartefakte des Herzens in Verbindung mit deutlicher Lageveränderung der Patienten oder deutlicher Atemartefakte nicht ausgewertet werden (insgesamt 8 von 320 Messungen nicht auswertbar). Auffällig war hier, dass alle 8 nicht auswertbaren Messungen die Messungen unter 100% Sauerstoff betrafen, also zeitlich ganz am Ende der Messreihe angesiedelt waren. Es ist davon auszugehen, dass hier die Konzentration nachließ bzw. die Atemstopps gegen Ende zu anstrengend wurden.

Die T1-Werte der gesunden Kontrollgruppe (Reifgeborene) lag durchschnittlich bei 662 ± 55 ms bei Raumluft und 591 ± 48 ms bei reinem Sauerstoff, die relativen Differenzen bei $10,7 \pm 2,3$ %. Die Werte der absoluten T1-Relaxationszeiten decken sich mit in der Literatur angegebenen Messungen bei 0,2 Tesla (Tab. 5). Für Messungen bei 1,5 Tesla sind die absoluten T1-Werte ca. 2-fach höher [55,75]. Die relativen Differenzen der T1-Werte bei den hier untersuchten Kindern sind etwas höher, als in vergleichender Literatur angegeben (siehe Tab. 13), allerdings sind hier nur Vergleichswerte für

Messungen bei Erwachsenen angegeben. Die hier gemessenen Werte der relativen Differenzen der T1-Werte decken sich aber ungefähr mit denen der Kontrollgruppe einer Mukoviszidose-Studie (gesunde Probanden: $10,8 \pm 1,6$ % linke Lunge, $9,7 \pm 1,2$ % rechte Lunge; CF-Patienten: $8,0 \pm 2,1$ % linke Lunge, $9,1 \pm 1,8$ % rechte Lunge), durchgeführt an der Kinderklinik der Universität Würzburg [83]. Die Probanden dieser Studie waren zwischen 7 und 25 Jahren alt.

	linke Lunge			rechte Lunge		
	T1 Luft [ms]	T1 O2 [ms]	rel. Diff. [%]	T1 Luft [ms]	T1 O2 [ms]	rel. Diff. [%]
Reifgeborene	667,4 ± 52	596,1 ± 47	10,8 ± 2,0	655,8 ± 58	586,1 ± 49	10,6 ± 2,6
FG ohne BPD	660,2 ± 57	587,1 ± 48	11,1 ± 2,9	646,3 ± 57	577,4 ± 49	10,6 ± 3,1
FG mit BPD	651,0 ± 52	594,5 ± 46	9,3 ± 3,4	644,2 ± 55	584,6 ± 45	9,2 ± 2,9
Erwachsene Studie Stäb [57]	641,6 ± 46	594,8 ± 34	7,2 ± 2,0	672,4 ± 55	624,4 ± 55	7,2 ± 1,1

Tab. 13: Übersicht T1-Werte und relative Differenzen aller Kollektive + Studie Stäb [57] gemessen bei 0,2 Tesla

Es zeigt sich, dass die Kontrollgruppe gesunder Kinder und die Frühgeborenen ohne pulmonale Erkrankung kaum Abweichungen sowohl in den einzelnen Schichten als auch in den Gesamtwerten in der relativen Differenz aufweisen. Das Kollektiv der ehemals an einer schweren Form der BPD erkrankten Kinder jedoch zeigt die niedrigsten Werte in der relativen Differenz, sowohl links- als auch rechtsseitig.

Die gemessenen T1-Werte stehen in direkter Korrelation mit der Protonendichte im Lungengewebe pro Voxel (dreidimensionaler Pixel). Die absoluten T1-Werte lassen aber keinen Rückschluss über die Funktion der Lunge zu. Die relative Differenz hingegen gibt Aufschluss über den Sauerstofftransfer im Blut. Je mehr Sauerstoff gelöst im Blut vorliegt, desto niedriger wird der T1-Wert und desto höher die absolute Differenz. Die geringere relative Differenz bei der Gruppe der Frühgeborenen mit BPD (Mittelwert = $9,2 \pm 3,1$ %) im Vergleich zu dem Mittelwert der Frühgeborenen ohne BPD ($10,8 \pm 3,0$ %) sowie der

Reifgeborenen (10,7 +/-2,3%) lässt also auf einen geringeren Sauerstofftransfer in der Lunge schließen. Dies deckt sich mit den aktuellsten Erkenntnissen zur Pathophysiologie der „neuen“ Form der BPD, dass durch die zusätzliche Schädigung durch Beatmung die Lungenentwicklung, genauer die Alveolarisierung und Vaskularisation gestört ist [8,30,85], was histologisch zu einer Ausbildung weniger, größerer Alveolen führt [8,30,85]. Durch die verminderte Anzahl an zu großen Alveolen kommt es zu einer Verringerung der für den Gasaustausch zur Verfügung stehenden Oberfläche und damit einer Einschränkung im Gastransfer der Lunge. Wie im weiteren Verlauf beschrieben handelt es sich hier um eine Langzeitfolge der BPD, welche von einer obstruktiven Einschränkung der Lungenfunktion durch Frühgeburtlichkeit [86-88] abzugrenzen ist, welche auch ohne BPD vorliegen kann. In den oben aufgeführten Ergebnissen zeigt sich keine Einschränkung der Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD gegenüber der Kontrollgruppe Reifgeborener in den durchgeführten Messungen.

Bei statistischer Auswertung der einzelnen Schichten zeigte sich lediglich in der medialen linken Schicht ein signifikanter Unterschied der relativen Differenz der T1-Werte [Abb. 13+14]. Die Differenz war in der Gruppe der Frühgeborenen mit BPD signifikant niedriger als in der Gruppe der Frühgeborenen ohne BPD bzw. der Kontrollgruppe. Beim Mann-Whitney-U-Test wurde ebenfalls ein $p < 0,05$ im Vergleich von BPD und Kontrollgruppe und BPD und Frühgeborenen erzielt. Da hier für jeden Untersuchten aber sowohl die medialen als auch die mittigen Einzelschichten in die Statistik eingingen, kam es zu keinem signifikanten Ergebnis, da mehrfache Werte pro Untersuchtem nicht zulässig sind. Der Einzelvergleich blieb ohne signifikanten Unterschied. Allerdings lässt das Ergebnis vermuten, dass bei einer größeren Teilnehmerzahl auch hier eine Signifikanz zu erwarten wäre.

Auffällig ist jedoch auch die Varianz der Differenzen der einzelnen Gruppen, also die Streuung jedes Einzelwertes um den Mittelwert. In der Kontrollgruppe der Reifgeborenen ist die Varianz deutlich geringer als in den beiden anderen Gruppen. Obwohl auch hier repräsentativ in den mittleren Schichten der Lunge

(Abb. 11 und Abb. 12) rechts zwei Werte unter 10% gemessen wurden (beide in der Auswertung durch Atmungsartefakte und leichte Lageänderung eingeschränkt), zeigt sich insgesamt eine deutlich geringere Streuung der Einzelwerte. Dieses stabilere Verteilungsmuster lässt darauf schließen, dass sowohl unter den Frühgeborenen mit als auch unter den Frühgeborenen ohne BPD einzelne Kinder deutlich schlechter bzw. besser abzuschneiden scheinen, als der Durchschnittswert uns vermuten lässt. Vielleicht ist das schlechtere Abschneiden Einzelner auf eine erhöhte Vulnerabilität der Lunge zurückzuführen, welche nicht durch die BPD, sondern in erster Linie durch die Organunreife bei Geburt bedingt sein könnte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der EPICure-Studie bei Probanden im Alter von 11 Jahren, welche derzeit einer der repräsentativsten Studie zur Langzeitfolge der „neuen“ Form der BPD ist [86, Tab. 3a]. Wobei aber festzuhalten bleibt, dass die Kinder mit BPD auf deutlich niedrigerem Level starke Schwankungen aufweisen - hier also die Lunge insgesamt mehr in Mitleidenschaft gezogen zu sein scheint. Einige Kinder weisen im Vergleich mit den gesunden Kindern der Kontrollgruppe allerdings auch „normale“ Differenzwerte auf, scheinen also pulmonal in der Ventilation nicht eingeschränkt zu sein.

Bei den ausgewerteten T1-Karten konnten keine lokalen Auffälligkeiten festgestellt werden. Auch morphologisch ergaben sich keinerlei Auffälligkeiten. Es scheint ein globales Problem im Sauerstofftransfer vorzuliegen. Dies ist auch eher mit der Annahme kompatibel, dass bei ehemals an BPD erkrankten Kindern die Alveolarisierung und Vaskularisation in den sehr frühen Stadien der Lungenentwicklung gestört ist [8,30,85], was eine globale Auswirkung auf das gesamte Lungenparenchym hat und somit nicht mit lokalen Einschränkungen einhergeht.

Durch die erschwerte Auswertbarkeit der Datensätze und die begrenzte Teilnehmerzahl der Studie konnte zwar ein repräsentativer Datensatz miteinander verglichen werden, zur besseren Aussage über die erhobenen Werte wäre eine größere Anzahl von Studienteilnehmern jedoch

wünschenswert gewesen. Es bleibt die Vermutung, dass bei einem höheren Datensatz ein Nachweis einer pulmonalen Einschränkung im Sauerstofftransfer als Langzeitfolge der BPD auch statistisch mit einer Signifikanz zu belegen wäre. Die niedrigeren T1-Werte weisen darauf hin.

Ein Schwachpunkt der Studie ist sicherlich, dass in den funktionellen MRT-Untersuchungen keine genauere Differenzierung zwischen Ventilation, Perfusion und Diffusion vorgenommen werden konnte. Wie oben bereits beschrieben wäre hierzu die Anwendung invasiver Maßnahmen erforderlich gewesen, wie z.B. eine Blutentnahme zum Ausschluss einer Anämie als mögliche Ursache einer eingeschränkten Diffusion oder auch das Legen eines intravenösen Zuganges und Verabreichung eines Kontrastmittels zur Bestimmung der Perfusion [50-52]. Eine Subtraktionsdarstellung ähnlich dem hier verwendeten T1-Mapping, welche sich der Moleküle des Wassers als Tracersubstanz bedient und somit den Einsatz eines Kontrastmittels überflüssig macht, ist zwar zur Darstellung der Perfusion ebenfalls geeignet, allerdings sehr anfällig für Artefakte durch Herz- oder Atembewegungen während der Aufnahme und findet somit deutlich weniger Anwendung als die durch Kontrastmittel unterstützte Darstellung der Perfusion [47]. In vorangegangenen Studien an dem hier zur Verfügung stehenden Niederfeldgerät wurden leider keine ausreichend guten Ergebnisse zur Darstellung der Perfusion erzielt [82], weswegen sich auf die T1-Differenzmessungen zur Darstellung von Störungen des Gastransfers beschränkt wurde.

4.6 Vergleich konventionelle Lungenfunktionsmessung

Alle Kinder dieser Studie hatten zusätzlich eine spirometrische und spiroergometrische Untersuchung zur Bestimmung zentraler Lungenparameter. Auch hier waren Werte wie der maximale Sauerstoffverbrauch ($VO_{2\text{ peak}}$) bei der BPD-Gruppe signifikant niedriger (1330 ± 345 ml/min) im Vergleich zu den

Reifgeborenen (1509 ± 243 ml/min) und den Frühgeborenen ohne BPD (1608 ± 342 ml/min) [81a].

Auch das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) war bei Reifgeborenen signifikant höher als bei Frühgeborenen ohne BPD und der BPD-Gruppe, was für eine obstruktive Störung der ehemals Frühgeborenen spricht. Wobei Kinder mit BPD deutlich schlechtere Werte für FEV1 aufweisen als Frühgeborene ohne BPD. Die ehemals an schwerer BPD erkrankten Kinder wiesen zusätzlich auch restriktive Einschränkungen in der Lungenfunktion auf [81a, Tab. 14].

	RG (N = 15)	FG (N = 15)	BPD (N = 10)	Signifikanz		
				RG-FG	RG-BPD	FG-BPD
VCmax (%)	103,3 +/- 7,0	99,0 +/- 11,4	89,7 +/- 15,8	p = 0,90	p < 0,05	p = 0,16
VCin (%)	97,7 +/- 7,0	93,1 +/- 11,8	84,6 +/- 13,1	p = 0,53	p < 0,05	p = 0,21
IC (%)	96,0 +/- 10,0	93,2 +/- 11,4	80,4 +/- 13,6	p = 1,00	p < 0,01	p < 0,05
FEV1 (%)	109,4 +/- 7,6	98,9 +/- 10,5	84,6 +/- 21,0	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,21
Kinder mit FEV1 unter 80%	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)		p = 0,05	p = 0,05
FVC (%)	106,2 +/- 7,0	100,9 +/- 11,3	92,9 +/- 16,1	p = 0,59	p < 0,05	p = 0,19
FEV1 / FVC (%)	103,1 +/- 8,3	98,3 +/- 6,4	90,8 +/- 14,7	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,38
MEF75 (%)	98,9 +/- 14,2	90,6 +/- 15,8	74,4 +/- 26,0	p = 0,35	p < 0,05	p = 0,78
MEF50 (%)	98,6 +/- 23,0	80,1 +/- 16,7	64,6 +/- 28,4	p = 0,09	p < 0,01	p = 0,30
MEF25 (%)	89,4 +/- 24,8	67,5 +/- 18,6	48,5 +/- 21,8	p < 0,05	p < 0,01	p = 0,12
SRtot (%)	155,5 +/- 40,8	170,6 +/- 34,4	220,6 +/- 93,3	p = 0,96	p = 0,23	p = 1,00
RV (%)	122,0 +/- 49,9	117,8 +/- 39,3	118,6 +/- 67,6	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
TLC (%)	107,6 +/- 14,7	103,4 +/- 10,3	96,1 +/- 16,4	p = 1,00	p = 0,16	p = 0,39
RV / TLC (%)	109,2 +/- 28,6	112,5 +/- 31,3	116,6 +/- 52,6	p = 1,00	p = 1,00	p = 1,00
TLCOSB (%)	92,7 +/- 11,8	86,0 +/- 7,3	66,2 +/- 16,2	p = 0,14	p < 0,01	p < 0,01

Tab. 14: Daten Lungenfunktion und Diffusionskapazität (TLCO SB) bei Reifgeborenen (RG), Frühgeborenen ohne (FG) und mit BPD (BPD) [81a, pp. 46-47, Tab. 3.8]

Andere Studien zur Eruierung der Langzeitfolgen der „neuen“ BPD stimmen mit diesen Ergebnissen überein [86-88]. Des Weiteren wiesen Kinder der besagten Studien auch vermehrte pulmonale Symptomatik wie Husten und Obstruktion auf [86-88], die von uns untersuchten Kinder gaben allerdings keinerlei Beschwerden oder Symptomatik an.

Wie in der Literatur bereits beschrieben besteht hier eine eingeschränkte Lungenfunktion als Langzeitfolge der Frühgeburtlichkeit [89], welche durch zusätzliches Vorliegen einer BPD eine deutlicher eingeschränkte Lungenfunktion im Kindesalter bedingt [86-88]. Des Weiteren bestand bei der Gruppe mit BPD eine signifikant geringere Diffusionskapazität (DLco) [84], also

eine Einschränkung des Gastransfers von den Alveolen über die Kapillaren in die Blutbahn [90]. Bei Frühgeborenen ohne BPD zeigte sich keine Einschränkung des DL_{CO}.

Zu vermerken bleibt an dieser Stelle, dass sich bei den hier ausgewählten Probanden mit BPD auf den Schweregrad der „schweren“ BPD nach Definition der Konsensuskonferenz des US National Institutes of Health [5] beschränkt wurde. In den meisten Studien, die hier als Vergleich angeführt wurden, sind meist alle Schweregrade der BPD (mild, moderat und schwer [5]) in die Studie mit einbezogen, wodurch die hier erhobenen Einschränkungen nicht aussagekräftig über jede Form der BPD sind, da sonst eine Überinterpretation der Einschränkung von Patienten mit beispielsweise milder Form vorliegt. In der vergleichenden Literatur sind die moderate und schwere Form oft in den Ergebnissen zusammengefasst, wohingegen Kinder mit milder Form oft etwas besser abschneiden [86-88].

4.7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation legen es nahe, dass bei Kindern, die nach Geburt an einer schweren Form der BPD erkrankt sind, bis zumindest ins Schulkindesalter ein persistierend gestörter Sauerstofftransfer im Lungenparenchym gegeben ist. Diese funktionelle Einschränkung betrifft die gesamte Lunge, die höheren Abweichungen der Messergebnisse in einzelnen Lungenabschnitten bei den ehemaligen Frühgeborenen mit BPD legen eine höhere regionale Diversität nahe. Bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung sind in MRT-Messungen keine Unterschiede zu Reifgeborenen nachzuweisen. Es ist also anzunehmen, dass nicht allein durch die Frühgeburtlichkeit und das geringe Geburtsgewicht eine obstruktive Einschränkung in der Lungenfunktion als Langzeitfolge im Kindesalter weiter fort besteht, sondern der Faktor der BPD zusätzlich zu einem verminderten

Gastransfer in der Lunge führt, welcher durch eine verminderte Alveolarisierung und Vaskularisation in der Lunge bedingt ist.

Eine möglichst quantitative, regional aufgelöste Erfassung der Lungenfunktion hat eine hohe Bedeutung für diese Kinder. Es ist bekannt, dass diese Langzeitfolgen einer BPD sich nicht nur auf die körperliche Aktivität und somit auch die Lebensqualität der Betroffenen auswirkt, sondern auch zu vermehrten Krankenhausaufenthalten, vermehrtem Medikamentenbedarf und somit auch zu einem erheblichen finanziellen Aufwand führt.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit des wissenschaftlichen Bestrebens, sowohl die Langzeitfolgen der „neuen“ Form der Erkrankung weiter zu verfolgen, aber auch das stetige Bemühen, Risikofaktoren zu detektieren und eliminieren sowie das Auftreten der Erkrankung möglichst frühzeitig vorhersagen zu können, um Gegenmaßnahmen einzuleiten. Neueste Ansätze, wie z.B. der Nachweis von Biomarkern, die auf eine BPD hinweisen [91], oder auch Programme, welche durch Untersuchungen und Einstufungen an festgesetzten Tagen nach Geburt die Vorhersage einer BPD und des möglichen Schweregrades ermöglichen sollen [92+93], verfolgen diese Ziele, sind aber derzeit noch nicht optimiert. Diese können aber vielleicht die Zukunft ebnen, neue therapeutische Ansätze, wie z.B. die Anwendung von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) und Vitamin A als protektiven Faktor [94] gezielt und frühzeitig einzusetzen. Der positive Nutzen der neuen Therapeutika ist derzeit allerdings wissenschaftlich noch umstritten. Mehrere Studien für neue Behandlungsstrategien sind derzeit noch nicht abgeschlossen. Es bleibt also abzuwarten, welche neuen Erkenntnisse wir in den kommenden Jahren in Bezug auf die Bronchopulmonale Dysplasie gewinnen und in wie weit sich Langzeitfolgen dadurch in Zukunft vermeiden lassen.

Diese Dissertation unterstreicht erneut, dass funktionelle Lungenfunktionsmessungen mittels MRT möglich sind und eine strahlenfreie Alternative zur Beurteilung der Morphologie und lokalen Ventilationsstörungen

der Lunge bieten. Vor allem im Kindesalter ergeben sich hier Möglichkeiten eines regelmäßigen Follow-Ups bei chronischen Erkrankungen der Lunge - wie z.B. bei BPD - um die Langzeitfolgen zu dokumentieren und die Dynamik während des Wachstums zu beobachten.

Somit kann und sollte die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie frühzeitig abgeschätzt werden, um Langzeitfolgen im Erwachsenenalter möglichst zu minimieren. Die Optimierung der Messmethoden der Lungenfunktion mittels MRT sollte in weiteren Studien erfolgen, um diese Möglichkeit der strahlenfreien Diagnostik in weiteren Verlauf zu standardisieren und in der routinemäßigen Anwendung im klinischen Alltag zu etablieren.

Literaturangaben:

- [1] CP Speer, M Gahr, Pädiatrie, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg (2005), 3. Auflage, Neonatologie, S. 169-255
- [1a] CP Speer, M Gahr, Pädiatrie, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg (2005), 3. Auflage, S. 172, Tab. 8.1
- [1b] CP Speer, M Gahr, Pädiatrie, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg (2005), 3. Auflage, S. 194
- [2] EURO-PERISTAT Project wS, EUROCAT, EURONEOSTAT, European Perinatal Health Report, www.europeristat.com/our-publications/european-perinatal-health-report.html, 2008
- [3] WH Northway Jr, RC Rosan and DY Porter, Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease, N Engl J Med 276 (1967), pp. 357–368
- [4] RD Bland and JJ Coalson, Chronic lung disease in early infancy, Marcel Dekker, New York (2000)
- [5] AH Jobe and E Bancalari, Bronchopulmonary dysplasia, Am J Respir Crit Care Med 163 (2001), pp. 1723–1729
- [6] E Bancalari, GE Abdenour, R Feller and J Gannon, Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation, J Pediatr 95 (1979), pp. 819–823
- [7] AH Jobe, The new bronchopulmonary dysplasia: an arrest of lung development, Pediatr Res 46 (1999), pp. 641–643
- [8] E Baraldi, M Filippone, Chronic Lung Disease after Premature Birth, N Engl J Med 357 (2007), pp. 1946-1955
- [9] A Greenough, V Kavvadia, A Johnson, S Calvert, J Peacock and J Karani, A simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants, Br J Radiol 72 (1999), pp. 530–533

- [10] MR Thomas, A Greenough and A Johnson et al., Frequent wheeze at follow up of very preterm infants—which factors are predictive?, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88 (2003), pp. 329–332
- [11] DL Ellsbury, MJ Acarregui, GA McGuinness and JM Klein, Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia, *J Pediatr* 149 (2002), pp. 247–249
- [12] F Shepard, J Gray and MT Stahlman, Occurrence of pulmonary fibrosis in children who had idiopathic RDS, *J Pediatr* 65 (1964), p. 1078
- [13] L Charafeddine, CT D'Angio and DL Phelps, Atypical chronic lung disease patterns in neonates, *Pediatrics* 103 (1999), pp. 759–760
- [14] MA Rojas, A Gonzalez and E Bancalari et al., Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of chronic lung disease, *J Pediatr* 126 (1995), pp. 605–610
- [15] JA Lemons, CR Bauer, W Oh, et al., Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996, *Pediatrics* 107/1 (2001), e1
- [16] VC Smith, JAF Zupancic and MC McCormick et al., Trends in severe BPD rates between 1994 and 2002, *J Pediatr* 146 (2005), pp. 469–473
- [17] JP Kinsella, A Greenough, SH Abman, Bronchopulmonary Dysplasia, *Lancet* 367 (2006), pp. 1421-1431
- [18] DS Bonikos, KG Benson and WHJ Northway, Oxygen toxicity in the newborn. The effect of chronic continuous 100 per cent oxygen exposure on the lung of newborn mice, *Am J Pathol* 85 (1976), pp. 623–650
- [19] JD Crapo, M Peters-Golden and J Marsh-Salin et al., Pathologic changes in the lungs of oxygen-adapted rats. A morphometric analysis, *Lab Invest* 39 (1978), pp. 640–653
- [20] EN Kraybill, DK Runyan and CL Bose et al., Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams, *J Pediatr* 115 (1989), pp. 115–120
- [21] JJ Zimmerman, Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia, *Clin Perinatol* 22 (1995), pp. 429–456
- [22] A Gonzalez, IRS Sosenko and J Chandar et al., Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 g or less, *J Pediatr* 128 (1996), pp. 470–478

- [23] TJ Moss, I Nitsos, BW Kramer, M Ikegami, JP Newnham and AH Jobe, Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep, *Am J Obstet Gynecol* 187 (2002), pp. 1059–1061
- [24] A Howlett and A Ohlsson, Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2003) CD000366
- [25] BG Nickerson and LM Taussig, Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia, *Pediatrics* 65 (1980), pp. 1140–1144
- [26] DA Clark, LG Pincus, M Oliphant, C Hubbell, RP Oates and FR Davey, HLA-A2 and chronic lung disease, *JAMA* 248 (1982), pp. 1868–1869
- [27] PL Ramsay, SE O'Brian, S Hegemier and SE Welty, Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-Selectin and ICAM-1, *Pediatrics* 102 (1998), pp. 927–932
- [28] UK Munshi, JO Niu, MM Siddiq and LA Parton, Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia, *Pediatr Pulmonol* 24 (1997), pp. 331–336
- [29] EE Wang, A Ohlson and JD Kellner, Association of ureaplasma urealyticum colonisation with chronic lung disease of prematurity: results of meta-analysis, *J Pediatr* 127 (1995), pp. 640–644
- [30] JJ Coalson, Pathology of bronchopulmonary dysplasia, *Semin Perinatol* 30 (2006), pp. 179-184
- [31] SV Jacob, AL Coates and LC Lands et al., Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia, *J Pediatr* 133 (1998), pp. 193–200
- [32] J Allen, R Zwerdling, R Ehrenkranz, et al., Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood, *Am J Respir Crit Care Med* 168 (2003), pp. 356-396
- [33] A Greenough, FJ Giffin, B Yüksel, Respiratory morbidity in preschool children born prematurely: relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr* 85 (1996), pp. 772-777
- [34] KN Chan, A Elliman, E Byran, M Silverman, Respiratory symptoms in children of very low birth weight, *Arch Dis Child* 64 (1989), pp. 1294-1304
- [35] M Palta, M Sadek-Badawi, M Sheehy, et al., Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children, *Am J Epidemiol* 154 (2001), pp. 521-529

- [36] RJ Rona, MC Gulliford, S Chinn, Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood, *BMJ* 306 (1993), pp. 817-820
- [37] LW Doyle, Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birth weight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992, *Pediatr Pulmonol* 41 (2006), pp. 570-576
- [38] D Anand, CJ Stevenson, CR West, PO Pharoah, Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight, *Arch Dis Child* 88 (2003), pp. 135-138
- [39] LW Doyle, B Faber, C Callanan, N Freezer, GW Ford, NM Davis, Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence, *Pediatrics* 118 (2006), pp. 108-113
- [40] WH Northway Jr, RB Moss, KB Carlisle, et al., Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia, *N Engl J Med* 323 (1990), pp. 1793-1799
- [41] SH Abman, JM Davis, Bronchopulmonary dysplasia, In: V Chernick, TF Boat, RW Wilmott, A Bush, *Disorders of the respiratory tract in children*, 7. Auflage, Saunders/Elsevier (2006), pp. 342-358
- [42] E Baraldi, M Filippone, D Trevisanuto, V Zanardo, F Zachello, Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia, *Am J Respir Crit Care Med* 155 (1997), pp. 149-155
- [43] WT Ulmer, D Nolte, J Lecheler, T Schäfer, *Die Lungenfunktion – Methodik und klinische Anwendung*, 6. Auflage, Thieme Stuttgart New York (2001)
- [44] PH Quanjer, GJ Tammeling, JE Cotes, OF Peslin, J Yernault, Lung volumes and forced expiratory flows: report of working party, standardization of lung function tests. European Community for Steel and Coal – Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 6 (Suppl. 16) (1993), pp. 5-40
- [45] H Schicha, O Schober. *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung*. 6. Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer (2007), pp. 187-191
- [46] D Weishaupt, VD Köchli, B Marincek, *Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, 6. Auflage, Springer (2009)

- [47] H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), pp. 17-91
- [47a] H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), Tab 4.4.1, p 77
- [48] M Remy-Jardin, M Pistolesi, LR Goodman et al., Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography; a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 245 (2007), pp. 315-329
- [49] JF Meaney, JG Weg, TL Chenevert, D Stafford-Johnson, BH Hamilton, MR Prince, Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 36 (1997), pp. 345-351
- [50] C Fink, F Risse, R Buhmann et al., Quantitative analysis of pulmonary perfusion using time-resolved parallel 3D MRI-initial results. *Rofo* 176(2004), pp.170-174
- [51] K Nikolaou, SO Schoenberg, G Brix et al., Quantification of pulmonary blood flow and volume in healthy volunteers by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using a parallel imaging technique. *Invest Radiol* 39(2004), pp.537-545
- [52] Y Ohno, H Habatu, K Murase et al., Quantitative assessment of regional pulmonary perfusion in the entire lung using three-dimensional ultrafast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: preliminary experience in 40 subjects, *J Magn Reson Imaging* 20(2004), pp.353-365
- [53] BR Rosen, JW Belliveau, JM Vevea et al., Perfusion imaging with NMR contrast agents, *Magn Reson Med* 14(1990), pp.249-265
- [54] RR Edelmann, H Hatabu, E Tadamura, W Li, TV Prasad, Non-invasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging, *Nature Magazine* 11 (1996), p. 1236
- [55] PM Jakob, CM Hillenbrand, T Wang et al., Rapid quantitativ lung 1H T1 mapping, *J Magn Reson Imaging* 14 (2001), pp. 795-799
- [56] M Beer, D Stäb, M Oechsner, D Hahn, H Köstler, H Hebestreit, P Jakob, Sauerstoffverstärkte funktionelle MR-Lungenbildgebung, *Der Radiologe* 8 (2009)
- [57] D Stäb, Funktionelle Lungenbildgebung bei 0,2 Tesla, Diplomarbeit am Lehrstuhl für experimentelle Physik der Universität Würzburg (2007), pp. 117-118

- [58] H Middleton, RD Black, B Saam et al., MR imaging with hyperpolarized ^3He gas, *Magn Reson Med* 33(1995), pp.271-275
- [59] KK Gast, M Viallon, B Eberle et al., MRI in lung transplant recipients using hyperpolarised ^3He : comparison with CT, *J Magn Reson Imaging* 15(2002), pp.268-274
- [60] N Woodhouse, JM Wild, MN Paley et al., Combined Helium-3/proton magnetic resonance imaging measurement of ventilated lung volumes in smokers compared to never-smokers, *J Magn Reson Imaging* 21/4(2005), pp.365-369
- [61] K Teh, SR Parnell, N Woodhouse, JM Wild, Time resolved lung ventilation volume measurement with multislice EPI using hyperpolarised ^3He , *Proc Int Soc Magn Reson Med* 15(2007), p.944
- [62] AJ Deninger, B Eberle, J Bermuth et al., Quantification of regional intrapulmonary oxygen partial pressure evolution during apnea by (^3He) MRI, *J Magn Reson* 141(1999), pp.207-216
- [63] H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), p 58
- [64] MS Albert, GD Cates, B Driehuys et al., Biological magnetic resonance imaging using laser-polarised ^{129}Xe , *Nature* 370(1994), pp.199-201
- [65] IC Ruset, S Ketel, FW Hersman, Optical pumping system design for large production of hyperpolarized ^{129}Xe , *Phys Rev Lett* 96(2006), 053002
- [66] S Patz, I Muradian, MI Hrovat et al., Human pulmonary imaging and spectroscopy with hyperpolarized ^{129}Xe at 0,2 T, *Acad Radiol* 15(2008), pp.713-727
- [67] RE Latchaw, H Yonas, SL Pentheny, D Gur, CT cerebral blood flow determination, *Radiology* 163(1987), pp.251-254
- [68] DO Kuethe, A Caprihan, E Fukushima, RA Waggoner, Imaging lungs using inert fluorinated gases, *Magn Reson Med* 39(1998), pp.85-88
- [69] WG Schreiber, B Eberle, S Laukemper-Ostendorf, K Markstaller, N Weiler, A Scholz, K Bürger, CP Heussel, M Thelen, HU Kauczor, Dynamic ^{19}F -MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride (SF_6) gas, *Magn Reson Med* 45(2001), pp.605-613
- [70] U Wolf, A Scholz, M Terekhov, K Münnemann, KF Kreitner, C Werner, C düber, WG Schreiber, Fluorine-19 MRI of the lung. First human experiment, *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 16(2008), p 3207

- [71] S Silbernagel, A Despopoulos, Taschenatlas der Physiologie, 6. Auflage, Thieme Stuttgart New York (2003)
- [72] Y Ohno, H Habatu, D Takenaka, S Adachi, M Van Cauteren, K Sugimura, Oxygen-enhanced MR ventilation imaging of the lung: preliminary clinical experience in 25 subjects, *AJR Am J Roentgenol* 177(2001), pp.185-194
- [73] Y Ohno, H Habatu, D Takenaka, M Van Cauteren, M Fujii, K Sugimura, Dynamic oxygen-enhanced MRI reflects diffusing capacity of the lung, *Magn Reson Med* 47(2002), pp.1139-1144
- [74] T Nakagawa, H Sakuma, S Murashima, N Ishida, K Matsumura, K Takeda, Pulmonary ventilation-perfusion MR imaging in clinical patients, *J Magn Reson Imaging* 14(2001), pp.419-424
- [75] PM Jakob, T Wang, G Schultz, H Hebestreit, A Hebestreit, D Hahn, Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis, *Magn Reson Med* 51(2004), pp.1009-1016
- [76] C Westbrook, C Kaut, MRI in Practice, 2. Ausgabe, Blackwell Science Ltd (1998)
- [77] J Biederer, Protonen-MRT der Lunge: Infiltrative Veränderungen; *Fortschr Röntgenstr*, RK_205_3(2005); p 177; DOI: 10.1055/s-2005-867283; <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2005-867283>
- [78] M Oechsner, M Beer, ED Pracht, et al., Optimised FLASH sequences for examination of the human lung at 0,2 tesla. Proceedings of the 14th annual meeting of ISMRM, Seattle Washington USA (2006), p. 1306
- [79] ND Abolmaali, J Schmitt, S Krauss, et al., MR imaging of lung parenchyma at 0,2 T: evaluation of imaging techniques, comparative study of chest radiography and interobserver analysis, *Eur Radiol* 14 (2004), pp. 703-708
- [80] JFT Arnold, F Fidler, T Wang, ED Pracht, M Schmidt, PM Jakob, Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-Maps during oxygen enhancement, *MAGMA* 16 (2004), pp. 246-253
- [81] M Brunner, Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie, Dissertation der Kinderklinik der Universität Würzburg (2012), pp. 21-22

- [81a] M Brunner, Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit im Schulalter bei ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie, Dissertation der Kinderklinik der Universität Würzburg (2012), pp. 43-48
- [82] S Montella, F Santamaria, M Salvatore, C Pignata, M Maglione, P Iacotucci, C Mollica, 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* 44 (09/2009), pp. 532-538
- [83] SA Brenner, Optimierte Lungenbildgebung an einem offenen MRT bei Patienten mit Mukoviszidose- Darstellung der Morphologie und Funktion, Dissertation am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg (2012), pp. 45-60
- [84] F Molinari, S Gaudino, C Fink, GM Corbo, S Valente, T Pirroni, L Bonomo, Simultaneous cardiac and respiratory synchronization in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging of the lung using a pneumotachograph for respiratory monitoring, *Invest Radiol* 41(05/2006), pp. 476-85
- [85] TA Merritt, DD Deming, BR Boynton, The “new” bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary, *Semin Fetal Neonatal Med* 14 (2009); pp. 345–357.
- [86] J Fawke, S Lum, J Kirkby, E Hennessy, N Marlow, V Rowell, S Thomas, J Stocks, Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study, *Am J Respir Crit Care Med*. 182/2 (2010); pp. 237-45. Epub 2010 Apr 8.
- [87] M Vom Hove, F Prenzel, HH Uhlig, E Robel-Tillig, Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*. 164/1 (2014); pp. 40-45. Epub 2013 Sep 20.
- [88] JS Landry, T Chan, L Lands, D Menzies, Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function, *Can Respir J*. 18/5 Sep-Oct (2011); pp. 265-70.
- [89] EB Broström, P Thunqvist, G Adenfelt, E Borling, M Katz-Salamon, Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD, *Respir Med*. 104/3 (2010); pp. 362-70. Epub 2009 Nov 10.
- [90] RF Schmidt, F Lang, G Thews, Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Springer Verlag, Heidelberg (2005), 29. Auflage

- [91] ZQ Zhang, XM Huang, H Lu, Early biomarkers as predictors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review, *Eur J Pediatr.* 173/1 (2014): pp. 15-23. Epub 2013 Sep 1.
- [92] Onland W1, Debray TP, Laughon MM, et al., Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study, *BMC Pediatr.* 13 (2013): p. 207.
- [93] MM Laughon, JC Langer, CL Bose, PB Smith et al., Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants, *Am J Respir Crit Care Med.* 183/12 (Juni 2011): pp. 1715–1722.
- [94] MM Gadhia, GR Cutter, SH Abman, JP Kinsella, Effects of Early Inhaled Nitric Oxide Therapy and Vitamin A Supplementation on the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Newborns with Respiratory Failure, *J Pediatr* (Dezember 2013), pp. S0022-3476(13)01475-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.040. [Epub Januar 2014]

Tabellenverzeichnis:

- Tab. 1: Definition Frühgeburtlichkeit
- Tab. 2: Frühgeburtlichkeit in Europa
- Tab. 3: Definition BPD
- Tab. 4: Messparameter T1-Messung
- Tab. 5: Übersicht T1-Werte und relative Differenzen aller Kollektive
- Tabb. 6-11: T1-Werte der mittleren Schicht der li. und re. Lungenflügel für das Vergleichskollektiv (Tab. 6), Frühgeborene ohne (Tab. 7) und mit BPD (Tab. 8)
- Tab. 12: Deskriptive Statistik der gesamten rechten und linken Lungenhälfte aller Gruppen
- Tab. 13: Übersicht T1-Werte und relative Differenzen aller Kollektive + Studie Stäb [55] gemessen bei 0,2 Tesla
- Tab. 14: Daten Lungenfunktion und Diffusionskapazität (TLCO SB) bei Reifgeborenen (RG), Frühgeborenen ohne (FG) und mit BPD (BPD) [81a, pp. 46-47, Tab. 3.8]

Abbildungsverzeichnis:

- Abb. 1: Schaubild der Pathogenese der BPD, mit Erlaubnis von W. Thomas, C. Speer, Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener, Monatsschrift Kinderheilkd 153(2005), pp. 211-219]*
- Abb. 2: H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), p.20*
- Abb. 3: H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), p.44*
- Abb. 4: H-U Kauczor, MRI of the lung, Medical radiology, Diagnostic imaging, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009), p.70*
- Abb. 5: Patient im offenen Niederfeld-MRT mit Beatmungsmaske mit Erlaubnis von Prof. Beer [50]*
- Abb. 6: Festlegung der T1-Schichten anhand der koronaren und transversalen Scout-Bilder;*
- Abb. 7: T1-Veränderung durch veränderte Sauerstoffzufuhr;*
- Abb. 8: Berechnung der relativen Differenz*
- Abb. 9: Vollständige T1-Serie und Differenzkarte*
- Abb. 10: T1-Karten der mittleren Schicht rechts eines Reifgeborenen (links), Frühgeborenen ohne (Mitte) sowie eines Frühgeborenen mit BPD (rechts)*
- Abb. 11: Scatterplot relative Differenzen re. Lunge, mittlere + mediale Schicht*
- Abb. 12: Scatterplot relative Differenzen li. Lunge, mittlere + mediale Schicht*
- Abb. 13+14: Signifikanter Unterschied in der linken medialen Schicht*
- Abb. 15: Veränderte Lageposition*
- Abb. 16: Aufnahme veratmet*
- Abb. 17 :Truncation-Artefakt*

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Meinrad Beer für die interessante Themenstellung meiner Doktorarbeit und die fortwährende Unterstützung, das anhaltende Interesse im Fortgang der Arbeit sowie die konstruktive Kritik.

Ein großes Dankeschön gebührt Dr. Daniel Stüb für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung mit seiner Fachkenntnis im Bereich der experimentellen Physik sowie sein Fachwissen im Bereich der MR-Technologie und –Bildgebung. In diesem Rahmen auch vielen Dank an Herrn Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler und sein gesamtes Team für die stetige Ansprechbarkeit, die zur Verfügung gestellte Software, ohne die die Auswertung der erhobenen Daten dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre, sowie die äußerst angenehme Arbeitsatmosphäre in der gesamten Abteilung der experimentellen Physik. Ohne das große Engagement sowie die zuverlässige Hilfe und die Geduld in den Erläuterungen der mathematisch-physikalischen Zusammenhänge wäre diese Dissertation in dieser Form nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Helge Hebestreit sehr herzlich für die freundliche Übernahme des Zweitreferates der Doktorarbeit, die interessanten Denkanstöße sowie die genauen Korrekturen, die diese Arbeit bereichern konnten.

An Dr. Clemens Wirth meinen Dank für die Supervision der morphologischen Bilder sowie für die Präsentation der Daten auf dem European Congress of Radiology in Wien.

Des Weiteren möchte ich allen Probanden und Eltern für die Teilnahme an der Studie danken, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend danke ich meinen Freunden und meiner Familie für ihr Verständnis, ihren Rückhalt und ihre Geduld mit mir während meiner Arbeit an der Dissertation, ganz besonders meinen Eltern und meinem geliebten Freund.

Lebenslauf:

Schulischer Werdegang:

1992 – 1996	Grundschule Hüttenberg
1996 – 2002	IGS Schwingbach, Rechtenbach, Gymnasium
2002 – 2005	Goetheschule Wetzlar, Oberstufengymnasium Abschluss: Abitur, Note 1,3
2005 – 01.2006	Auslandsaufenthalt in Australien und Thailand

Beruflicher Werdegang:

April 2006	Beginn des Medizinstudiums, Universität Würzburg
08.08.-08.10.2006	Pflegepraktikum in der Unfallchirurgie, Klinikum Wetzlar-Braunfels
März 2007	Pflegepraktikum in der Neurologie, Juliusspital, Würzburg
April 2008	Ablegen des 1. Abschnitts der ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen, Note 2,5)
März 2009	Famulatur in der Anästhesiologie, Ärztehaus Würzburg
März 2010	Famulatur in der Radiologie, Uniklinikum Würzburg
April 2010	Famulatur in der Inneren Medizin, Klinikum Wetzlar-Braunfels
August 2010	Famulatur im Krankenhaus von Karatu, Tansania, Afrika
Oktober 2010	Famulatur in der Kinderarztpraxis Dr. Brosi, Würzburg

Februar 2011	PJ-Tertial Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik, Würzburg
Juni 2011	PJ-Tertial Kinderheilkunde, Universitätsklinik Würzburg
Oktober 2011	PJ-Tertial Chirurgie, Missionsärztliche Klinik, Würzburg
Juni 2012	Ablegen des 2. Abschnitts der ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen, Note 2,5)
Seit August 2012	Assistenzärztin an der Universitätskinderklinik Gießen und Marburg, Standort Gießen