

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn

**Optimierte Lungenbildgebung an einem offenen MRT  
bei Patienten mit Mukoviszidose-  
Darstellung der Morphologie und Funktion**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Sophie Anna Brenner**

aus Dillingen an der Donau

Würzburg, Oktober 2011

**Referent:** Prof. Dr. med. M. Beer

**Koreferent:** Prof. Dr. med. H. Hebestreit

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2012**

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern und meiner Oma Herma

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	CHARAKTERISIERUNG DES KRANKHEITSBILDES MUKOVISZIDOSE.....	1
1.2	UNTERSUCHUNG DER LUNGE BEI MUKOVISZIDOSE .....	3
1.3	MR-LUNGENBILDGEBUNG BEI MUKOVISZIDOSE .....	6
1.3.1	Besonderheiten der MR-Lungenbildung.....	7
1.3.2	Lungenbildung am Niederfeld-MRT .....	7
1.3.3	MR-Sequenzen zur Lungenbildung .....	9
1.3.4	Standardisierter MR-Score .....	9
1.3.5	Funktionelle MR-Lungenbildung .....	10
1.4	ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT .....	12
<b>2</b>	<b>GRUNDLAGEN .....</b>	<b>14</b>
2.1	GRUNDLAGEN DER MR-BILDGEBUNG .....	14
2.1.1	Magnetische Kernresonanz.....	14
2.1.2	Anregung und Relaxation .....	16
2.2	ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER LUNGE.....	17
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>21</b>
3.1	PROBANDEN- UND PATIENTENKOLLEKTIV .....	21
3.1.1	Probandenkollektiv .....	21
3.1.2	Patientenkollektiv .....	21
3.1.2.1	Optimierte FLASH-Sequenzen zur Lungenbildung .....	21
3.1.2.2	MR-Scoring in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score.....	22
3.1.2.3	Funktionelle Lungenbildung am Niederfeld-MRT.....	22
3.2	MRT-UNTERSUCHUNG.....	23
3.2.1	Morphologische Lungenbildung .....	23
3.2.2	Funktionelle Lungenbildung .....	25
3.2.2.1	T <sub>1</sub> -Parameterkarten.....	25
3.2.2.2	T <sub>2</sub> <sup>*</sup> -Parameterkarten .....	26
3.3	SPIROMETRISCHE LUNGENFUNKTIONSUNTERSUCHUNG .....	28
3.4	DATENANALYSE .....	28
3.4.1	Optimierte FLASH-Sequenzen zur Lungenbildung .....	29
3.4.2	MR-Scoring in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score .....	30
3.4.3	Funktionelle Lungenbildung am Niederfeld-MRT .....	32
3.5	STATISTISCHE ANALYSE.....	32

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>34</b>
4.1	OPTIMIERTE FLASH-SEQUENZEN ZUR LUNGENBILDGEBUNG .....	34
4.1.1	Probandenkollektiv .....	34
4.1.2	Patientenkollektiv .....	35
4.1.3	Vergleich 2D bzw. 3D FLASH-Sequenz versus TrueFISP.....	37
4.2	MR-SCORING IN ANLEHNUNG AN DEN CHRISPIN-NORMAN-SCORE.....	40
4.2.1	Consensus-Analyse .....	40
4.2.2	Interobserver-Analyse.....	44
4.3	FUNKTIONELLE LUNGENUNTERSUCHUNG.....	45
4.3.1	Spirometrische Lungenfunktionsuntersuchung .....	45
4.3.2	Funktionelle Lungenbildgebung am Niederfeld-MRT .....	46
4.3.2.1	T <sub>1</sub> -Parameterkarten.....	46
4.3.2.2	T <sub>2</sub> *-Parameterkarten.....	47
4.3.3	Vergleich spirometrische Lungenfunktion versus $\Delta T_1$ und $\Delta T_2^*$ .....	49
4.3.3.1	Spirometrische Lungenfunktion versus $\Delta T_1$ .....	49
4.3.3.2	Spirometrische Lungenfunktion versus $\Delta T_2^*$ .....	50
4.3.4	MR-Scoring in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score .....	51
4.3.4.1	Vergleich des MR-Scorings mit der Lungenfunktion .....	51
4.3.4.2	Vergleich des MR-Scorings mit $\Delta T_1$ bzw. $\Delta T_2^*$ .....	51
4.3.5	Untergliederung der Patienten anhand FEV <sub>1</sub> .....	52
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>54</b>
5.1	OPTIMIERTE FLASH-SEQUENZEN ZUR LUNGENBILDGEBUNG .....	54
5.2	MR-SCORING IN ANLEHNUNG AN DEN CHRISPIN-NORMAN-SCORE.....	55
5.3	FUNKTIONELLE LUNGENBILDGEBUNG AM NIEDERFELD-MRT .....	57
5.4	LIMITATIONEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	60
5.5	AUSBLICK.....	60
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>62</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>64</b>

**ANHANG**

**DANKSAGUNG**

**CURRICULUM VITAE**

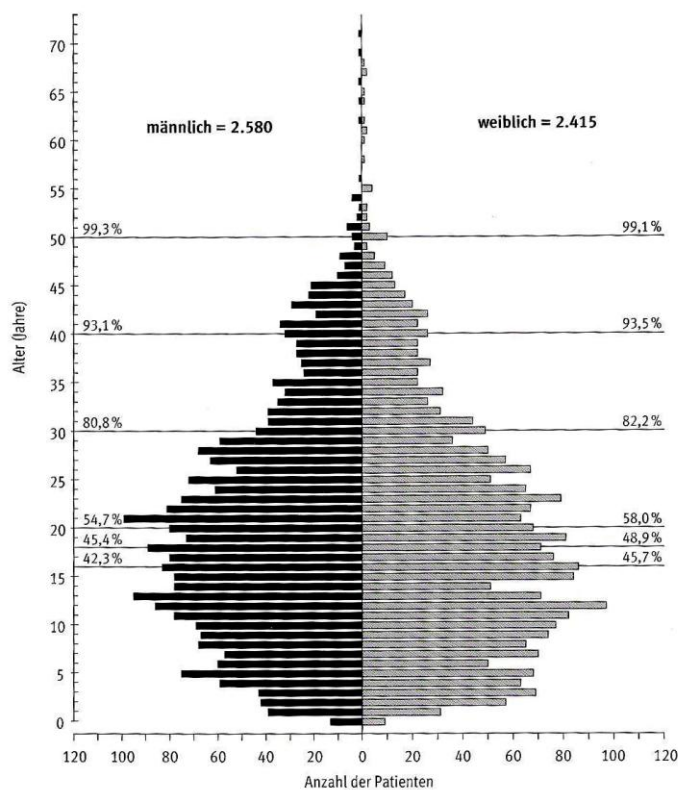
## Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
$\Delta T_1$	relative Änderung $T_1$
$\Delta T_2^*$	relative Änderung $T_2^*$
CN	Chispin-Norman
CT	Computertomographie
CXR	Röntgen-Thorax
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FISP	fast imaging with steady-state precession
FLASH	fast low-angle shot
FVC	forcierte Vitalkapazität
GE	Gradientenecho
MRT	Magnetresonanztomographie
RF	Radiofrequenz
ROI	region of interest
ROC	receicer operating characteristics
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise-ratio)
Std	Standardabweichung
TrueFISP	true fast imaging with steady-state precession

# 1 Einleitung

## 1.1 Charakterisierung des Krankheitsbildes Mukoviszidose

„Kinder, die beim Küssen salzig schmecken, leben nicht lang“ (Zitat nach [1], S. 2). Dieses Sprichwort aus dem 17. Jahrhundert beschreibt ein bis heute als Screening verwendetes Frühsymptom der Mukoviszidose sowie deren fatale Prognose. Starben noch vor 50 Jahren die Patienten in den ersten Lebensjahren, so befinden sich heute mehr als 50 % der Patienten im Erwachsenenalter (Abb. 1). Die durchschnittliche Lebenserwartung ist kontinuierlich in den letzten Jahren mit einer aktuellen mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von 40,4 Jahren gestiegen [2]. Ermöglicht wurden diese Erfolge durch das verbesserte pathophysiologische Verständnis und die Optimierung des therapeutischen Managements in spezialisierten Zentren.



**Abb. 1:** Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Mukoviszidose (Stand 31.12.2009) (Abb. übernommen aus [2]).

Der für die Erkrankung Mukoviszidose (Synonym: Cystische Fibrose) verantwortliche Gendefekt wurde erst im Jahr 1989 entdeckt und betrifft das Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen (CFTR-Gen), das für einen cAMP-abhängigen Chloridkanal codiert [1]. Bisher wurden fast 2000 unterschiedliche Mutationen des Gens identifiziert [3].

Die autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung präsentiert sich in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr heterogen. Abhängig von Art und Lokalisation des Gendefektes resultieren verschiedene Ausprägungsgrade der Erkrankung, die von einer verminderten Stabilität bis zum vollständigen Verlust des Proteins und einer damit verbundenen generalisierten Funktionsstörung aller exokrinen Drüsen führt. Das sezernierte wasserarme und hochvisköse Sekret führt durch Sekretstau zur Obstruktion der Drüsenausführungsgänge. Es resultiert ein syndromales Krankheitsbild mit klinisch im Vordergrund stehender exokriner Pankreasinsuffizienz und progressivem pulmonalen Funktionsverlust [4]. Die Morbidität und Mortalität werden vor allem durch die zunehmende Ateminsuffizienz bestimmt [5, 6]. Durch den veränderten transmembranalen Elektrolyttransport kommt es zu einer Zunahme der Viskosität des Bronchialsekretes. Die resultierende Sekretretention führt schon in den ersten Lebensmonaten zu ersten nachweisbaren Schädigungen am Bronchialepithel, zunächst nur der kleinen Atemwege, später auch des Parenchyms. Dabei stellt der hypervisköse Schleim einen idealen Nährboden für Erreger dar. Während im Säuglings- und Kindesalter hauptsächlich *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* dominieren, lassen sich aus den Atemwegen erwachsener Patienten mit Mukoviszidose vor allem gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* isolieren. Die chronische bakterielle Besiedlung führt zur massiven Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, die durch Ausschüttung von proteolytischen Enzymen und Produktion von Sauerstoffradikalen die Destruktion der Atemwege und des Lungenparenchyms entscheidend beeinflussen. Bei ihrem Zerfall entstehen große Mengen an extrazellulärer DNA, die durch Polymerisation die Viskosität des Sputums zusätzlich erhöhen [7]. Durch die destruktiv veränderten Bronchuswände und Verlegung der Bronchiallumina wird die Entstehung von Bronchiektasien gefördert. Im Verlauf der Erkrankung generalisieren die initial nur lokalisiert vorhandenen Veränderungen. Es kommt zur



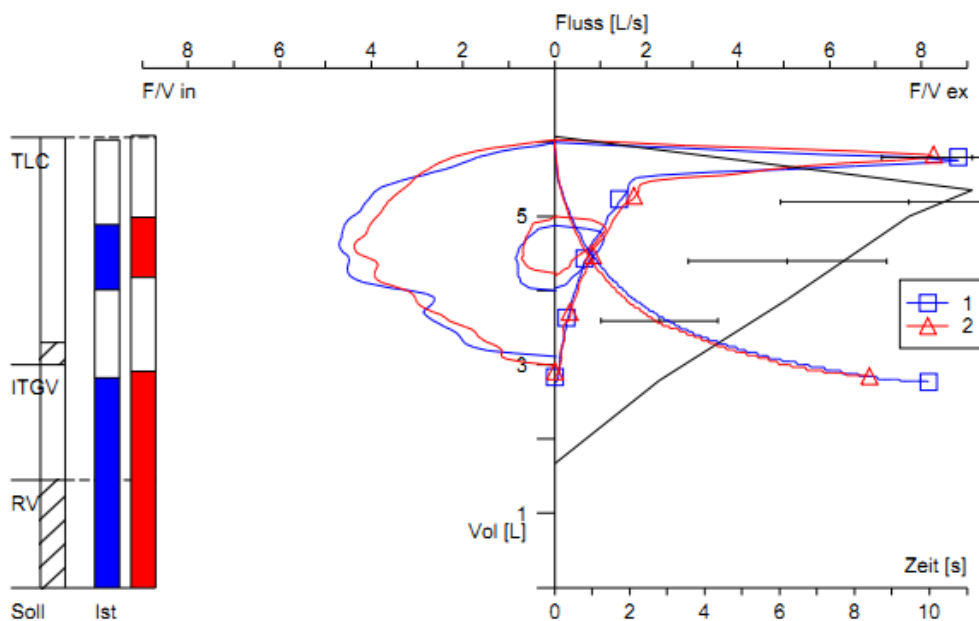
zunehmenden Fibrosierung des Lungenparenchyms sowie zur Ausbildung eines Emphysems. Die Lunge ist deutlich überbläht mit tiefstehendem und abgeflachtem Zwerchfell. Als Folge der Hypoxie und Rarefizierung der pulmonalen Gefäße kann sich eine pulmonale Hypertonie entwickeln, die in der Ausbildung eines Cor pulmonale gipfelt. In Deutschland wird aufgrund eines fehlenden generellen Screenings nur bei etwa der Hälfte der Patienten mit Mukoviszidose die Diagnose im ersten Lebensjahr gestellt [2]. Eine frühe Diagnosestellung mit frühzeitiger Therapieeinleitung könnte die beschriebene Krankheitsentwicklung verzögern bzw. teilweise vermeiden.

Die Verbesserung des molekularen Verständnisses dieser Erkrankung und die Optimierung der Therapie sind seit Jahren Ziel intensiver Forschung. Mit den bisherigen Therapieansätzen ist lediglich eine symptomatische Therapie möglich, so dass die Progredienz der Erkrankung nur verzögert werden kann. Ein neuer vielversprechender Ansatz beruht auf der pharmakologischen Aktivierung der endogenen Produktion bzw. Funktion des veränderten CFTR-Proteins. Erste Ergebnisse einer klinischen Studie mit dem CFTR-Potentiator VX-770 deuten das Potential an, durch eine Aktivitätssteigerung des Chloridkanals die Lungenfunktion deutlich zu verbessern [8]. Ob dieser Ansatz die Anzahl der pulmonalen Infektionen sowie deren Schweregrad vermindern kann und damit die wesentlichen prognosebestimmenden Faktoren beeinflusst werden, muss in weiterführenden Studien geklärt werden.

## **1.2 Untersuchung der Lunge bei Mukoviszidose**

Die Lebenserwartung von Patienten mit Mukoviszidose ist in den letzten Jahren dank verbesserter Früherkennung sowie multimodaler Therapie deutlich gestiegen. Trotzdem versterben noch über 80 % aller Patienten mit Mukoviszidose an einer kardiopulmonalen Insuffizienz [2, 9, 10]. Um das Fortschreiten der Erkrankung zu objektivieren und den Erfolg einer Therapie zu evaluieren, sind deshalb regelmäßige morphologische und funktionelle Untersuchungen der Lunge bedeutsam. Diverse Verfahren haben sich für die unterschiedlichen Fragestellungen etabliert. Darunter nimmt die Bestimmung der Lungenfunktion mittels Spirometrie einen herausragenden Stellenwert ein [5]. Verschiedene Parameter der Lungenfunktion wie Lungenvolumina

oder Atemflussgeschwindigkeiten können damit bestimmt werden. Dabei spielt die Mitarbeit des Patienten eine wichtige Rolle. Verglichen werden diese Daten mit Referenzwerten eines vergleichbaren gesunden Kollektives. Die Vitalkapazität kann als Hinweis für eine restriktive Störung angesehen werden, die Einsekundenkapazität als Marker für die bronchiale Obstruktion. Typischerweise findet sich bei Patienten mit Mukoviszidose als Folge der chronischen bronchialen Inflammation eine Obstruktion der kleinen und mittleren Atemwege bei gleichzeitiger Überblähung. Im weiteren Krankheitsverlauf können sich zusätzlich restriktive Störungen entwickeln. Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung eines 21-jährigen Patienten mit Mukoviszidose. Die Graphik zeigt die Lungenvolumina und Fluss-Volumen-Kurven im Vergleich zu einer gesunden Referenz vor und nach Inhalation (blaue bzw. rote Kurve) mit einem Beta 2-Sympathomimetikum.



**Abb. 2:** Statische Lungenvolumina (linkes Balkendiagramm) und Fluss-Volumen-Kurven (rechte Abbildung) eines 21-jährigen Patienten mit Mukoviszidose. Es zeigt sich in beiden Fluss-Volumen-Kurven eine deutliche Überblähung sowie Reduktion der Flusswerte bei niedrigen Lungenvolumina.

Als einer der geläufigsten Parameter zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs und der Mortalität kann die Einsekundenkapazität nach Tiffeneau herangezogen werden [11]. Insbesondere eine rasche Verschlechterung der Lungenfunktion hat eine große Bedeutung bei der Indikationsstellung zur Lungentransplantation [12].

Die in der Spirometrie erfassten Messgrößen geben jedoch nur eine mittlere Gesamtfunktion der Lunge ohne Differenzierung von lokalen Unterschieden wieder. Eine Beurteilung regionaler Ventilationsstörungen erlaubt die Szintigraphie, bei der sich inhalierte radioaktive Partikel im belüfteten Lungengewebe anreichern. Nach einer bestimmten Einwaschzeit wird die ausgesandte Strahlung detektiert und in ein Szintigramm umgewandelt. In Kombination mit einer Perfusionsszintigraphie ist eine simultane Beurteilung von Durchblutung und Belüftung der Lunge möglich und gilt derzeit als Methode der Wahl zur funktionellen Lungenbildgebung [13]. Ihren Einsatz hat die insgesamt selten durchgeführte Szintigraphie bei Patienten mit Mukoviszidose vor allem in der präoperativen Diagnostik, insbesondere vor einer geplanten Lungentransplantation. Einschränkungen sind die begrenzte räumliche und zeitliche Auflösung sowie die nicht zu vermeidende Strahlungsexposition von ca. 0,03 bis 0,3 mSv für die Ventilations- und 2,2 mSv für die Perfusionsszintigraphie [14]. Ein weiterer Nachteil ist die erforderliche aktive Mitarbeit des Patienten bezüglich der Atemkommandos.

Für die morphologische Bildgebung der Lunge bei Mukoviszidose haben sich verschiedene bildgebende Verfahren bewährt. Die konventionelle Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme ist das am häufigsten durchgeführte bildgebende Verfahren zur Beurteilung der strukturellen Lungenveränderungen bei Mukoviszidose und gehört zum Standardprogramm im Monitoring der Patienten mit Mukoviszidose [15]. Damit kann in kurzer Zeit ein Überblick über die Lungenanatomie und die pathologischen Veränderungen der Lunge gewonnen werden. Bis zum Kleinkindalter findet man im Röntgen-Thorax meist nur unspezifische Befunde mit beginnenden Zeichen der Überblähung. Mit zunehmenden Alter werden die Befunde immer charakteristischer. Es präsentiert sich ein Mischbild aus Atelektasen und überblähten Lungenarealen, verdickten Bronchuswänden und prominenten Hili. Diese Veränderungen sind so charakteristisch, dass häufig aufgrund der Thoraxaufnahme die Diagnose mit hoher

Sicherheit vermutet werden kann [16]. Um eine systematisch vergleichende Interpretation der morphologischen Veränderungen im Röntgen-Thorax möglich zu machen, wurden verschiedene semiquantitative Score-Systeme entwickelt. Diese erlauben eine Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung und die Erstellung von Follow-up Studien. In Europa hat sich der international anerkannte Chrispin-Norman-Score etabliert, der die Parenchymveränderungen in der Lunge mittels eines Punktesystems einstuft [17]. Neben der guten Reproduzierbarkeit der Resultate konnte in verschiedenen Studien eine gute Korrelation zu den Ergebnissen der Lungenfunktionsuntersuchung demonstriert werden [18, 19]. Typische pulmonale Veränderungen werden verschiedenen Kategorien zugeteilt und je nach Ausprägung mit Punkten von 0 bis 2 belegt. Die in den Kategorien aufgeführten Veränderungen können verschiedenen Pathologien zugeordnet werden. So bilden sich Fleckschatten im Rahmen von Bronchopneumonien oder gefüllten Bronchiektasien. Die bandförmigen Strukturen repräsentieren Verdickungen der Bronchialwand oder mit Sekret gefüllte Bronchiektasien. Ringschatten entsprechen leeren Bronchiektasien, großflächige Verschattungen sind Ausdruck von Infiltraten und Atelektasen [16].

Nebem dem Röntgen-Thorax spielt die Computertomographie in der morphologischen Lungenbildgebung eine wichtige Rolle und ist als Goldstandard zur Beurteilung struktureller Lungenveränderungen anzusehen [20, 21]. Insbesondere bei der Detektion und Verlaufsbeobachtung früher Mukoviszidose-typischer Veränderungen ist die CT unübertroffen [22, 23]. Limitierend ist die damit verbundene, verglichen mit dem konventionellen Röntgen deutlich höhere Strahlenexposition, die gerade bei Patienten mit erhöhter Strahlensensibilität oder bei repetitiven und in kurzen Abständen erfolgten Verlaufskontrollen sehr problematisch ist [24].

### **1.3 MR-Lungenbildgebung bei Mukoviszidose**

Erste MRT-Studien bei Patienten mit Mukoviszidose aus dem Jahr 1987 deuteten das Potential der MRT als Alternative bei der Lungenbildgebung an [25]. Aufgrund technischer Einschränkungen konnten jedoch noch keine mit der CT vergleichbaren

Ergebnisse erzielt werden [26]. Neben Kostengründen haben vor allem die hohen technischen Anforderungen bisher den klinischen Routineeinsatz limitiert.

### **1.3.1 Besonderheiten der MR-Lungenbildung**

Bei der Lungenbildung in der MRT müssen einige Besonderheiten berücksichtigt werden. Im Bereich des Lungenparenchyms stellt die geringe Protonendichte eine natürliche Limitation dar, da das luftgefüllte Atemwegssystem den überwiegenden Teil der Lunge einnimmt [27]. Nur 30 % des Lungenvolumens besteht aus Protonen, die im Lungengewebe oder den Blutgefäßen enthalten und für die MR-Bildgebung essentiell sind [28]. Daneben stellen die hohen Magnetfeldinhomogenitäten eine technische Herausforderung dar, die durch den speziellen Aufbau der Lunge entstehen. Luft und das Lungengewebe unterscheiden sich deutlich in ihren magnetischen Eigenschaften, was zu ausgeprägten Suszeptibilitätsdifferenzen an den zahlreichen Grenzflächen zwischen Interstitium und luftgefüllten Alveolen führt. Die dadurch entstehenden Magnetfeldinhomogenitäten bedingen einen raschen Signalzerfall [29]. Zudem schränken die periodischen physiologischen Bewegungen von Atmung und Herzkontraktionen die Bild-Akquisition ein [29].

Durch die Einführung der parallelen Bildgebung und dadurch schnelleren Bildakquisition konnte eine deutliche Verbesserung in der zeitlichen und räumlichen Auflösung erreicht werden [30-33]. So zeigten Vergleiche der MRT zum konventionellen Röntgen oder zur Computertomographie bei der morphologischen Bildgebung vergleichbar gute Ergebnisse [34]. Mukoviszidose-charakteristische Parenchymveränderungen wie Bronchiektasen, Mukus plugging, Verdickungen der Bronchialwand oder entzündliche Veränderungen werden von der MRT gut erfasst [35, 36]. Auch ermöglicht sie eine ausgezeichnete Abgrenzung hilärer Pulmonalgefäße von vergrößerten Lymphknoten [37].

### **1.3.2 Lungenbildung am Niederfeld-MRT**

Die bisher vorhandenen Daten zur Lungenbildung am MRT entstammen vornehmlich Untersuchungen am geschlossenen 1,5 Tesla Hochfeld-MR-Tomographen,

der als der Standard bei der MR-Lungenbildgebung anzusehen ist [38-40]. Jedoch gewinnt die Lungenbildgebung an Niederfeldgeräten in der radiologischen Forschung zunehmend an Bedeutung [41-43]. Vor allem in der pädiatrischen Röntgendiagnostik ist das Niederfeld-MRT als strahlungsfreie Alternative sehr interessant [44-46]. Obwohl mit dieser Technik ein geringeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Vergleich zum Hochfeld-MRT verbunden ist, weist das Niederfeld-MRT wichtige Vorzüge auf: Das offene Design bietet eine maximale Patientenakzeptanz und erleichtert die MRT-Untersuchung von Kindern deutlich. Während der gesamten Untersuchung besteht ein guter visueller Kontakt zum Patienten. Auch ist der direkte Körperkontakt zu einer Bezugsperson wie der Mutter möglich, was sich sehr positiv auf die Untersuchungsbedingungen eines Kindes auswirkt. Durch die Verringerung der durch die Untersuchung hervorgerufenen Angst kann die Kooperation des Patienten erhöht werden. Studien zeigten eine signifikante Senkung der medikamentösen Sedierungsrate bei Kindern, wenn die Untersuchungen an einem Niederfeld-MRT durchgeführt wurden [44, 47]. Des Weiteren ist die Geräuschbelastung, die durch die Gradientenschaltungen erzeugt wird und bei Hochfeldgeräten die Untersuchungsbedingungen einschränkt, deutlich geringer. Schließlich führt die Verwendung eines Niederfeldgerätes zu einer signifikanten Reduktion der durch Suszeptibilitätsdifferenzen bedingten Magnetfeldinhomogenitäten, die proportional zur Stärke des Magnetfeldes sind [48-52]. Der  $T_2^*$ -Abfall verläuft dadurch bei 0,2 Tesla deutlich langsamer als bei 1,5 Tesla und führt entsprechend zu höheren  $T_2^*$ -Werten [52].

Die übliche hochauflösende Dünnschichttechnik der Hochfeld-MRT verwendet Schichtdicken von wenigen Millimetern. Dagegen wird beim Niederfeld-MRT eine breitere Schichtdicke gewählt, um die physikalischen Limitationen, nämlich das im Vergleich zu Hochfeldsystemen geringere Signal-zu-Rausch-Verhältnis, zu kompensieren. Es werden mehr Protonen pro Schicht angeregt, so dass durch den Signalanstieg ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis gemessen werden kann.

### 1.3.3 MR-Sequenzen zur Lungenbildgebung

Für die MR-Lungenbildgebung werden bevorzugt MR-Sequenzen mit schnellen Aufnahmezeiten eingesetzt, da damit den physiologischen Limitationen Rechnung getragen und das relativ schwache Signal im Lungengewebe optimal genutzt wird. Gradientenecho-Sequenzen leisten dies durch kleine Anregungswinkel und das Fehlen eines 180° Refokussierungspulses. Dadurch wird weniger Zeit bis zur Wiederherstellung des Gleichgewichtszustandes zwischen zwei Anregungen benötigt. Die Entwicklung der TrueFISP-Sequenz (true fast imaging with steady-state precession) war ein wichtiger Schritt in der Geschichte der MR-Lungenbildgebung. Durch das Wiederverwerten von zuvor angeregter Magnetisierung und Verwendung von relativ hohen Flipwinkeln ermöglicht diese T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>-gewichtete Gradientenecho-Sequenz die Akquisition von MR-Bildern vielversprechender Qualität und wird als Standard für die Darstellung der Lungenmorphologie am Niederfeld-MRT angesehen [42]. Durch ihre kurze Akquisitionszeit und dadurch schnellen Untersuchungsablauf ist sie relativ robust gegen Bewegungsartefakte [43, 44]. Im direkten Vergleich zum Röntgen-Thorax als Referenzverfahren zeigte die TrueFISP-Sequenz Vorteile bei der Erkennung bestimmter Pathologien wie Pleuraergüssen, Infiltraten und Rundherden [43]. Haase et al. stellten 1985 eine gespoilte Gradientenecho-Sequenz vor, die sie als fast low-angle shot (FLASH) bezeichneten [53]. FLASH-Sequenzen sind ausschließlich T<sub>1</sub>-gewichtete Sequenzen und im Vergleich zur TrueFISP-Sequenz weniger anfällig für „off resonance“ Artefakte [54].

### 1.3.4 Standardisierter MR-Score

Mit den jüngsten enormen Fortschritten verbindet sich die Hoffnung, dass die MRT bei der Darstellung des Lungenparenchyms zukünftig einen festen Stellenwert in der klinischen Diagnostik einnehmen wird. Um die pulmonalen Veränderungen bei Mukoviszidose im Verlauf beurteilen zu können, wäre eine standardisierte Beurteilung mittels eines MR-Scores wünschenswert. In der Literatur finden sich diverse Ansätze, die etablierte Bewertungssysteme wie den Crispin-Norman-Score für den Röntgen-Thorax oder den Bhalla und Helbich-Score für die CT für die Anwendung am MRT

modifizierten und die erhobenen Scores miteinander verglichen [34, 55, 56]. Jedoch konnte sich bisher kein Score durchsetzen, der mit den bereits etablierten Systemen für den Röntgen-Thorax oder die CT vergleichbar wäre.

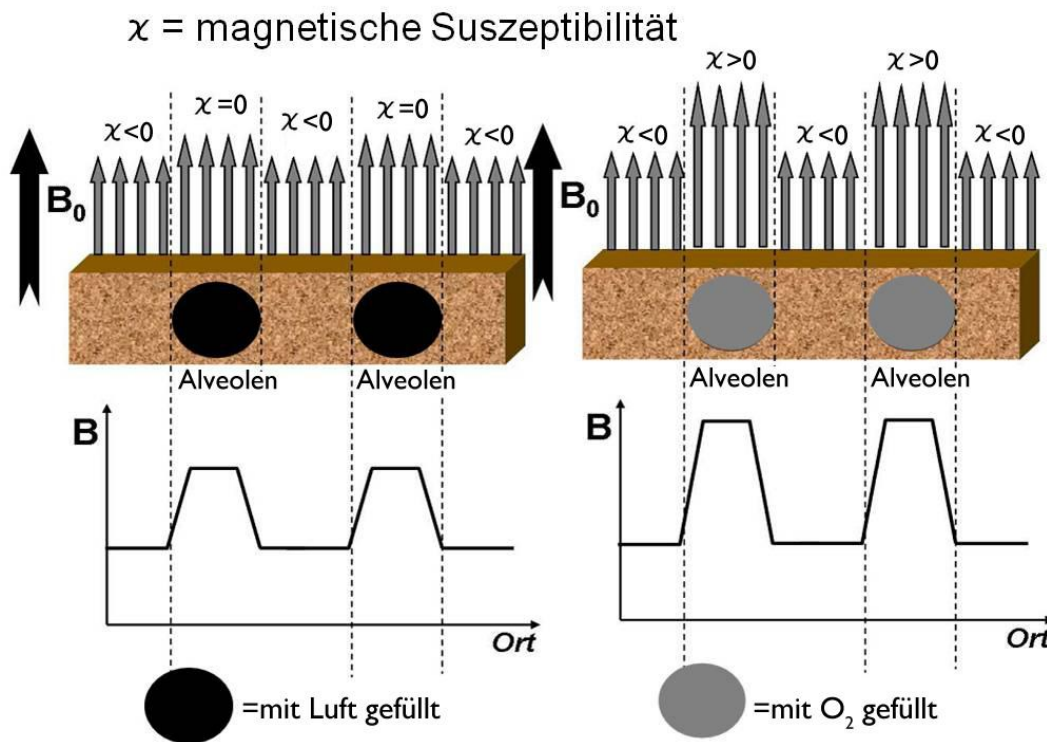
### **1.3.5 Funktionelle MR-Lungenbildgebung**

Zusätzlich zu den morphologischen Informationen bietet die MRT die Möglichkeit der funktionellen Beurteilung der Lunge. Zur Darstellung der Atemwege mittels MRT kamen in ersten Untersuchungen hyperpolarisierte Edelgase wie  $^3\text{He}$  und  $^{129}\text{Xe}$  zum Einsatz [57-59]. Bei diesen Verfahren wird der Kernspin des Edelgases vor der Messung mittels eines Lasers mit dem Ziel einer künstlichen Anreicherung der Spindichte polarisiert. Diese Gase unterscheiden sich jedoch in den physikalischen und chemischen Eigenschaften vom molekularen Sauerstoff, so dass deren Verhalten in der Lunge möglicherweise nicht die physiologischen Vorgänge des Sauerstofftransportes widerspiegelt [60]. Desweiteren begrenzen die hohen Kosten für die technische Ausrüstung den klinischen Einsatz.

Ein anderer Ansatz zur MR-Lungenbildgebung nutzt die paramagnetischen Eigenschaften von im Blut gelösten molekularen Sauerstoff aus [61]. Physikalische Grundlage sind die Wechselwirkungen zwischen den Kernspins des Wasserstoffs und dem schwach paramagnetischen Sauerstoff, die zu einer Verkürzung der  $T_1$ -Relaxationszeit führen. Die paramagnetischen Eigenschaften von molekularem Sauerstoff können durch die beiden ungepaarten Elektronenpaare des Sauerstoffmoleküls erklärt werden. Obwohl molekularer Sauerstoff nur schwach paramagnetisch ist, können signifikante Signaländerungen in der Lunge gemessen werden. Dafür verantwortlich ist neben der speziellen Architektur der Lunge mit ihrer enormen Oberfläche die große Sauerstoffpartialdruckdifferenz, die durch Beatmung mit verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen (21 % bzw. 100 % Sauerstoff) erzeugt wird. Eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks im Blut und damit der Menge an physikalisch gelöstem Sauerstoff führt zu einer Verkürzung der Spin-Gitter-Relaxationszeit ( $T_1$ -Relaxationszeit) und zu einer Signalanhebung in den  $T_1$ -gewichteten Bildern [62]. Diese Verkürzung ist proportional zur Konzentration des



physikalisch gelösten Sauerstoffs im Blut [63]. Da die  $T_1$ -Messung primär das Signalverhalten der Protonen des Blutes wiedergibt, müssen für die Interpretation verschiedene Faktoren wie die Ventilation, Perfusion und Diffusion beachtet werden. Die isolierte Darstellung der Ventilation gelingt mit der  $T_2^*$ -Messung [64]. Physikalische Grundlage ist die Zunahme der Suszeptibilitätsgradienten zwischen den Luft-Gewebe-Grenzflächen durch die Erhöhung der Sauerstoffkonzentration im Alveolarraum und einer daraus resultierenden Erhöhung der Magnetfeld-inhomogenitäten (Abb. 3) [64].



**Abb. 3:** Zwei-Kompartiment Modell: Eine Erhöhung der  $O_2$ -Konzentration in den Alveolen führt zu einer Verkürzung der  $T_2^*$ -Relaxationszeit (Abb. verändert übernommen aus [65]).

Die  $T_2^*$ -Relaxationszeit ist daher bei Atmung von 100 % Sauerstoff verkürzt, wobei abhängig von der Sequenz die Auswirkungen auf die Signalintensität im Vergleich zu  $T_1$  geringer sind [66].

Zwischen der Magnetfeldstärke und den Suszeptibilitätseffekten besteht eine lineare Beziehung, wobei eine höhere Magnetfeldstärke mit einem schnelleren  $T_2^*$ -bedingten Signalzerfall einhergeht [51]. Im Vergleich zu 1,5 Tesla ist die  $T_2^*$ -Zeit an einem 0,2 Tesla MRT um den Faktor 7,5 verlängert, weshalb die  $T_2^*$ -Zeit besser gemessen werden kann (Tab. 1) [67].

	$T_1$ [ms]	$T_2^*$ [ms]
0,2 Tesla	600-700	8-12
1,5 Tesla	1100-1300	1-2

**Tab. 1:** Typische Relaxationszeiten der Lunge bei 0,2 und 1,5 Tesla [54, 60, 63, 64, 68, 69].

## 1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In den ersten Lebensjahren gibt es für Patienten mit Mukoviszidose keine strahlungsarme bzw. -freie Untersuchungsmethode zur Dokumentation der morphologischen Veränderungen in der Lunge. Die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigt die Mukoviszidose-typischen Pathologien oft nur diskret oder unspezifisch an [37]. Eine hohe Detailauflösung für das Lungenparenchym bietet die Computertomographie, die jedoch aufgrund der hohen Strahlenbelastung keine Standarduntersuchung im Kindesalter darstellt. Auch erlauben die bisher etablierten Verfahren keine gleichzeitige Darstellung der Morphologie und Funktion der Lunge.

Zentrale Kernpunkte der vorliegenden Arbeit waren:

1. Die Durchführung von MRT-Untersuchungen bei Mukoviszidose Patienten einer großen Altersbreite mit für die Lungenbildgebung am Niederfeld optimierten 2D und 3D FLASH-Sequenzen und der Vergleich mit der TrueFISP-Sequenz. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse mit einem lungengesunden Probandenkollektiv.

2. Die Etablierung eines von uns modifizierten Chrispin-Norman-Scores am MRT zur Quantifikation der krankheitstypischen Parenchymveränderungen bei Mukoviszidose. Neben der Untersuchung auf Übereinstimmung mit dem am konventionellen Röntgen-Thorax erhobenen Score erfolgte die Analyse auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.
  
3. Die Etablierung von funktionellen  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Messungen am Niederfeld-MRT bei Patienten mit Mukoviszidose unter Beatmung mit verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen sowie der Vergleich zu einem gesunden Probandenkollektiv. Zusätzlich wurden die Ergebnisse in Beziehung zur spirometrisch bestimmten Lungenfunktion sowie dem in dieser Arbeit evaluierten MR-Score gesetzt.

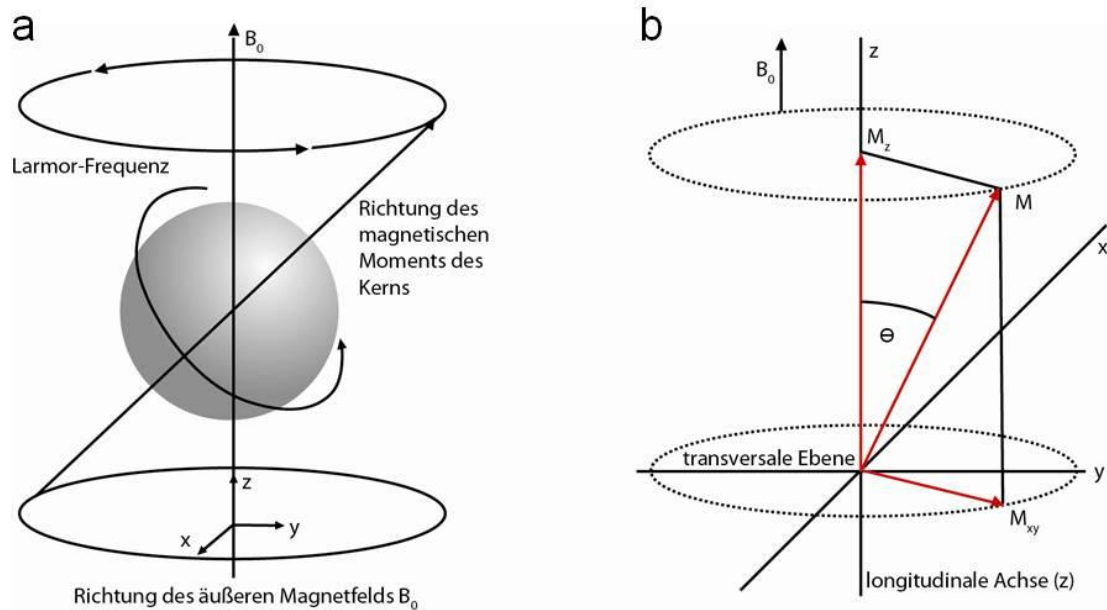
## 2 Grundlagen

### 2.1 Grundlagen der MR-Bildgebung

Die Entdeckung der magnetischen Kernresonanz (NMR: „nuclear magnetic resonance“) durch Edward Purcell und Felix Bloch im Jahr 1946 markierte den Beginn der Entwicklung der Magnetresonanztomographie. In der Folgezeit wurde die NMR als spektroskopische Methode in der Chemie sowie für physikalische und biologische Anwendungen eingesetzt. Als bildgebendes medizinisches Schnittbildverfahren wurde die MRT ab 1973 von Paul Lauterbur und Peter Mansfield weiterentwickelt. Das zunächst auf wenige Fragestellungen beschränkte Indikationsspektrum der MRT hat sich kontinuierlich ausgebreitet und die MRT hat sich in verschiedenen klinischen Fragestellungen zur Methode der Wahl etabliert.

#### 2.1.1 Magnetische Kernresonanz

Die MR-Bildgebung beruht auf dem Prinzip der magnetischen Kernresonanz von Atomkernen. Aufgrund ihrer Häufigkeit im menschlichen Organismus und dem großen magnetischen Dipolmoment wird das Resonanzsignal von Wasserstoffkernen in der klinischen MRT zur Bildgebung gemessen [70]. Der Wasserstoffkern besteht nur aus einem positiv geladenen Proton und besitzt dadurch wie alle Atome mit ungerader Kernladungszahl einen Eigendrehimpuls (Kernspin). Dieser Spin ist verknüpft mit einem magnetischen Moment, das durch einen Vektor dargestellt werden kann. Der Wasserstoffkern kann somit als magnetischer Dipol aufgefasst werden. Im menschlichen Körper haben diese magnetischen Momente keine geordnete Richtung. Erst durch ein von außen einwirkendes statisches Magnetfeld  $B_0$  richten sich die Dipole entlang der Feldlinien aus. Dabei ist die parallele Ausrichtung im Gegensatz zur antiparallelen Ausrichtung energetisch günstiger. Durch die stärkere Besetzung des energieärmeren Zustandes entsteht eine messbare Magnetisierung in Richtung des äußeren Magnetfeldes (Längsmagnetisierung  $M_z$ ). Zusätzlich vollziehen die Dipole eine Präzessionsbewegung um diese Richtung (Abb. 4).



**Abb. 4:** Darstellung der Präzessionsbewegung des Atomkerns und des magnetischen Summationsmomentes (Abb. überarbeitet aus [71], S. 21).

a) Präzession eines Atomkerns mit magnetischem Moment um die Achse eines äußeren Magnetfeldes  $B_0$ .

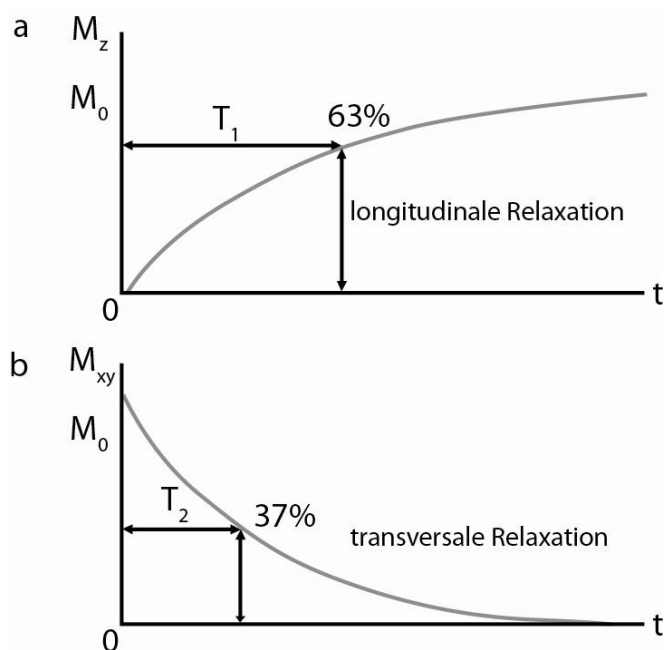
b) Das präzedierende magnetische Moment  $M$  kann in 2 Komponenten aufgespalten werden:  $M_z$  zeigt in Richtung der longitudinalen z-Achse,  $M_{xy}$  rotiert in der transversalen Ebene. Nach einer Anregung wird  $M$  teilweise oder ganz in die xy-Ebene gekippt und präzediert dann um die z-Achse.

Die Präzessionsfrequenz ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und wird als Larmorfrequenz bezeichnet [72]. Dieser Gleichgewichtszustand kann durch einen definierten Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls), dessen Frequenz identisch mit der Larmorfrequenz ist, aufgehoben werden. Es kommt zur Anregung der Spins. Abhängig von der Amplitude und Dauer des HF-Impulses wird der Magnetisierungsvektor um einen bestimmten Winkel aus der z-Richtung gedreht. Der ausgelenkte Magnetisierungsvektor kann in eine longitudinale Komponente  $M_z$  in Richtung des Magnetfeldes und eine transversale Komponente  $M_{xy}$  quer zum Magnetfeld in der xy-Ebene zerlegt werden. Die transversale Magnetisierung rotiert um die z-Achse mit der

Larmorfrequenz und erzeugt damit ein magnetisches Wechselfeld, das in einer Empfangsspule als Resonanzsignal gemessen werden kann.

## 2.1.2 Anregung und Relaxation

Nach der Anregung kehren die Spins in ihren Gleichgewichtszustand zurück. Die Quermagnetisierung  $M_{xy}$  nimmt ab und damit auch das MR-Signal, während sich die Längsmagnetisierung  $M_z$  langsam wieder aufbaut. Für diesen als Relaxation bezeichneten Prozess sind zwei unabhängige Vorgänge verantwortlich, die sich durch Exponentialfunktionen beschreiben lassen (Abb. 5).



**Abb. 5:** Darstellung der longitudinalen und transversalen Komponente des magnetischen Summationsmomentes während der Relaxation (Abb. überarbeitet aus [71], S. 21).

**a)** Die  $T_1$ -Relaxation bewirkt die Zunahme der longitudinalen Magnetisierung  $M_z$ . Die  $T_1$ -Zeit beschreibt den Zeitraum, bis die z-Komponente der Magnetisierung ca. 63 % ihres Ausgangswertes vor der Anregung angenommen hat.

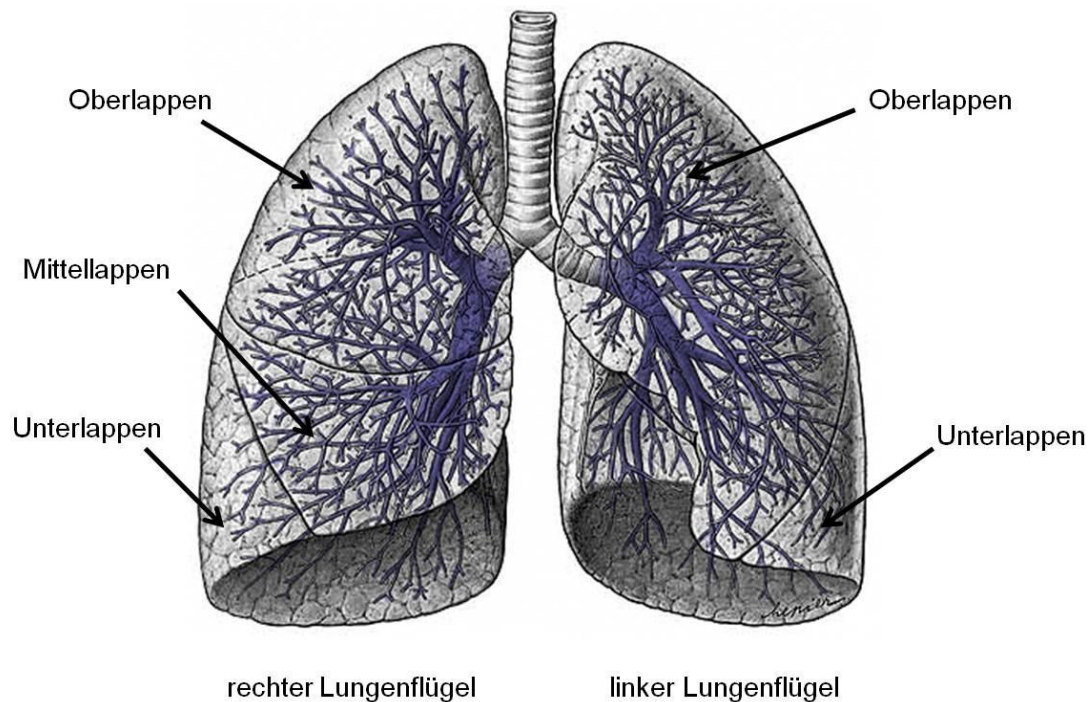
**b)** Die  $T_2$ -Relaxation führt zu einer Abnahme der xy-Komponente der Magnetisierung. Nach der  $T_2$ -Zeit ist die Magnetisierung auf 37 % ihres Ausgangswertes abgefallen.

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit ( $T_1$ -Zeit) bezeichnet die Zeitkomponente des Aufbaus der Längsmagnetisierung  $M_z$ . Die  $T_1$ -Zeit ist dadurch definiert, dass 63 % der Spins wieder in ihre Ausgangsposition übergegangen sind. Der zweite Prozess beruht darauf, dass die Spins, die unmittelbar nach der Anregung die gleiche Phasenlage besitzen, diese durch Energieaustausch der Spins untereinander verlieren [72]. Dieser Vorgang verläuft exponentiell und wird durch die Zeitkonstante  $T_2$  beschrieben. Nach dieser Zeit ist die Transversalmagnetisierung auf ca. 37 % des Wertes unmittelbar nach der Anregung abgefallen. Die zusätzliche Dephasierung durch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes wird durch die  $T_2^*$ -Relaxationszeit ausgedrückt. Dabei entsteht ein Großteil der zusätzlichen Inhomogenitäten an den Grenzflächen verschiedener Gewebe durch deren unterschiedliche Suszeptibilität [73]. Die Suszeptibilitätsartefakte verkürzen die  $T_2^*$ -Relaxationszeit und können zu einer vollständigen Auslöschung des MR-Signals führen [70]. Diese Feldinhomogenitäten finden sich vor allem an Luft-Gewebe-Grenzflächen.

## **2.2 Anatomie und Physiologie der Lunge**

Die Atmungsorgane dienen dem Gasaustausch zwischen der Atemluft und dem Blut der Lungenkapillaren. Topographisch kann die Lunge in einen rechten und in einen linken Lungenflügel geteilt werden, die im Thoraxraum die Pleurahöhlen fast vollständig ausfüllen (Abb. 6).

Beide Lungenflügel werden durch Fissuren in Lungenlappen getrennt. Die rechte Lunge wird durch die Fissura obliqua und Fissura horizontalis in 3 Lappen untergliedert (Lobus superior, Lobus medius und Lobus inferior). Die linke Lunge besteht lediglich aus 2 Lappen (Lobus superior, Lobus inferior), die durch die Fissura obliqua getrennt werden [74]. Eine dünne Ausziehung des linken Oberlappens über dem Herzen wird als Lingula bezeichnet und kann aufgrund ähnlicher anatomisch-pathologischer Eigenschaften als Äquivalent zum rechten Mittellappen gesehen werden.

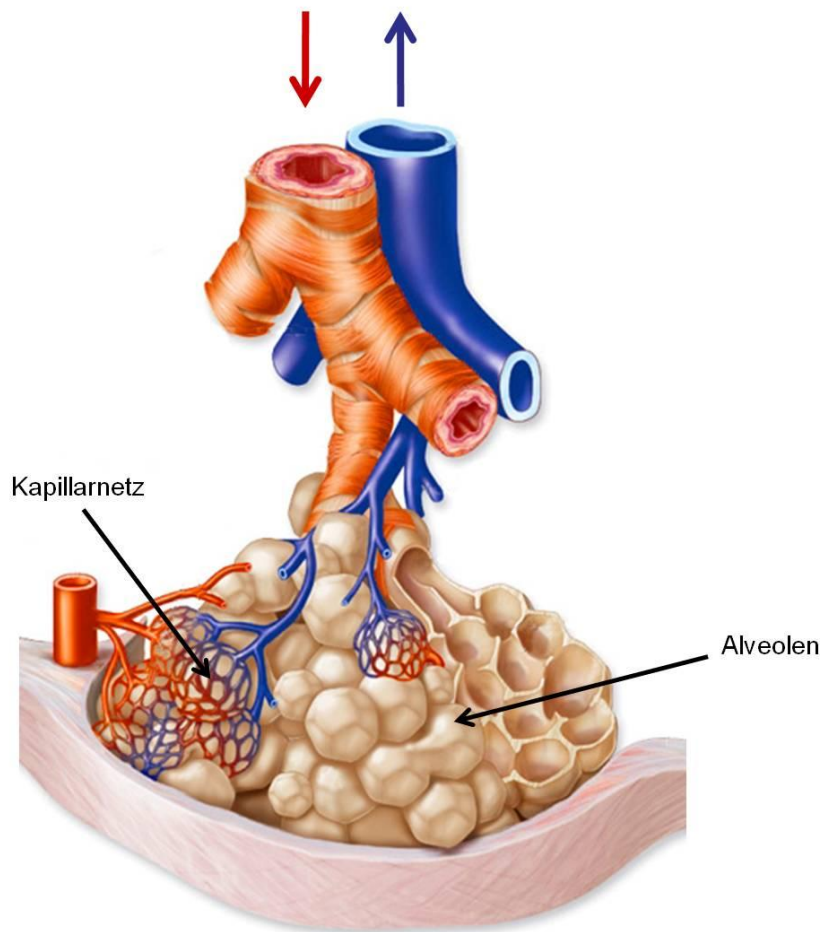


**Abb. 6:** Darstellung der Lunge mit Lappen und Segmentbronchien (Abb. überarbeitet aus [75]).

Der Bronchialbaum der Lunge besteht aus einem proximalen luftleitenden sowie einem distalen gasaustauschenden Abschnitt. Der proximale Abschnitt beginnt mit dem Hauptbronchus, der sich durch dichotome Teilungen in immer feinere Verzweigungen aufteilt. Die Bronchioli respiratorii markieren den Beginn des respiratorischen Bronchialbaums und setzen sich in weiteren Aufzweigungen bis zu den Ductus alveolares fort. Diese bestehen aus 300 bis 400 Millionen Alveoli, die den Ort des Gasaustausches darstellen (Abb. 7).

Die Alveolen tragen in ihren dünnen Wänden ein dichtes Netz von Blutkapillaren. Die enorme Oberfläche von 80 bis 140 m<sup>2</sup> sowie die kurzen Diffusionswege erleichtern den alveolären Gasaustausch mittels Diffusion nach dem Fickschen Diffusionsgesetz [76]. Dabei ist die für den Gasaustausch entscheidende Größe der Partialdruckunterschied zwischen Alveolarraum und dem Blut der Lungenkapillaren.





**Abb. 7:** Darstellung des strukturellen Aufbaus der Acini (Abb. überarbeitet aus [77]).

Als Ventilation wird der periodische Vorgang der Ein- und Ausatmung der Atemluft bezeichnet [78]. Sie wird von der Tiefe der einzelnen Atemzüge und der Atemfrequenz bestimmt und durch das Atemzeitvolumen ausgedrückt. In Ruhe liegt dieses bei 7 L/min und kann bei starker körperlicher Arbeit auf Werte über 100 L/min gesteigert werden [79]. Jedoch trägt nur der alveoläre Anteil des Atemzugvolumens zum pulmonalen Gasaustausch bei. Das restliche Volumen beteiligt sich nicht am Gasaustausch und wird als anatomisches Totraumvolumen bezeichnet. Die tatsächliche Totraumventilation kann in Wirklichkeit größer sein, da der funktionelle Totraum auch Alveolarregionen miteinschließt, die nicht durchblutet werden und dadurch vom Gasaustausch ausgeschlossen sind. Diese Verteilungsstörung liegt beispielsweise beim

Lungenemphysem vor, da durch die Destruktion der Alveolarwände die zum Gasaustausch befähigte Oberfläche vermindert ist.

Die Lungenventilation und -perfusion weist starke regionale Inhomogenitäten auf. Aus Gründen der Schwerkraft nimmt bei aufrechter Körperhaltung die Ventilation von der Lungenbasis zur Lungenspitze ab. Ebenso bewirkt die Schwerkraft, dass der kapilläre Druck in den Pulmonalgefäßen zur Lungenspitze hin abnimmt. Ist dieser niedriger als der alveoläre Druck, kommt es zu einem Kollabieren der Lungengefäße, wodurch konsekutiv die Durchblutung verringert wird. Um die Sauerstoffsättigung zu optimieren, kann die Alveolardurchblutung durch den so genannten Euler-Liljestrand Mechanismus reguliert werden. Dieser auch als hypoxische Vasokonstriktion bezeichnete Mechanismus drosselt die Durchblutung von Regionen mit eingeschränkter Ventilation. Damit steht besser ventilierten Lungenbezirken relativ mehr Blut für den Gasaustausch zur Verfügung [76].

Das Zusammenspiel von Ventilation, Perfusion und Diffusion bestimmt den Gasaustausch in der Lunge. Die Störung einer oder mehrerer dieser Faktoren ist bei vielen Erkrankungen die primäre Ursache für die Mortalität und Morbidität.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Probanden- und Patientenkollektiv**

Die Durchführung der Studie wurde durch die örtliche Ethikkommission genehmigt. Alle Patienten und Probanden bzw. Erziehungsberechtigten wurden vor Beginn der Untersuchung schriftlich über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

##### **3.1.1 Probandenkollektiv**

Als Referenzgruppe wurden 18 lungengesunde Probanden nach entsprechender Aufklärung (11 weiblich, 7 männlich) mit einem Alter von 7 bis 25 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 16,8  $\pm$  5,4 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuelle oder chronische Erkrankungen der Lunge, Nikotinkonsum sowie allgemeine Kontraindikationen für die MRT.

##### **3.1.2 Patientenkollektiv**

###### **3.1.2.1 Optimierte FLASH-Sequenzen zur Lungenbildgebung**

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 25 an Mukoviszidose erkrankte Patienten (9 weiblich, 16 männlich) im Alter von 0 bis 34 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 12,9  $\pm$  8,6 Jahre). Bei 8 der 25 Patienten wurden im zeitlichen Verlauf wiederholt morphologische MRT-Untersuchungen durchgeführt, um Parenchymveränderungen wie Atelektasen oder pneumonische Infiltrate im Verlauf darzustellen bzw. neu zu dokumentieren.

Die Patienten wurden altersabhängig in zwei Gruppen geteilt, wobei als „cut off“ ein Alter von 6 Jahren festgelegt wurde (Tab. 2). Die Patienten  $\leq$  6 Jahre wurden während freier Atmung untersucht, bei den Patienten  $>$  6 Jahre konnten die MRT-Messungen im Atemstopp durchgeführt werden.

	Patient $\leq$ 6 Jahre	Patient $>$ 6 Jahre
<b>Anzahl</b>		
Patienten	4	21
MRT Untersuchungen	14	34
<b>Alter</b>		
mittleres Alter $\pm$ Std	3,4 $\pm$ 2,8 Jahre	16,8 $\pm$ 6,9 Jahre
Altersspanne	0 - 6 Jahre	8 - 34 Jahre

**Tab. 2:** Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen.

### 3.1.2.2 MR-Scoring in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score

Für das MR-Scoring wurden vom Gesamtkollektiv 12 Mukoviszidose Patienten (3 weiblich, 9 männlich) im Alter von 0 bis 31 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 15,1  $\pm$  9,3 Jahre) eingeschlossen. Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden im Abstand von bis zu 6 Wochen zur MRT aufgenommen und die oben beschriebenen TrueFISP-, FLASH 2D- und FLASH 3D-Sequenzen anhand eines modifizierten CN-Scores bewertet.

### 3.1.2.3 Funktionelle Lungenbildgebung am Niederfeld-MRT

Diese Patientengruppe überschneidet sich teilweise mit dem bereits in 3.1.2.1. beschriebenen Kollektiv. Es wurden 5 weibliche und 8 männliche Patienten im Alter von 8 bis 34 Jahren in die Studie eingeschlossen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 17,7  $\pm$  6,7 Jahre). Alle Patienten absolvierten im Rahmen der Studie eine Lungenfunktionsprüfung und eine MRT-Untersuchung im Abstand von bis zu 4 Wochen. Einschlusskriterium war ein Alter  $>$  6 Jahre, um die Befolgung der Atemkommandos zu garantieren.

### 3.2 MRT-Untersuchung

Alle Untersuchungen wurden an einem 0,2 Tesla Magnetom Open (Siemens Medical Solutions AG, Erlangen) durchgeführt (Abb. 8).



**Abb. 8:** Darstellung der Patientenlagerung außerhalb (a) bzw. innerhalb (b) des Magneten des „Magnetom Open“. Die Abbildung (c) demonstriert die Anlage der Atemmaske bei den funktionellen MR-Messungen (Abb. modifiziert aus [67]).

Zur Optimierung der Bildqualität und Verkürzung der Akquisitionszeit wurde je nach Thoraxgröße des Probanden bzw. Patienten zwischen zwei verschiedenen großen Send- und Empfangsspulen (Siemens Medical Solutions AG, Erlangen) gewählt. Im Regelfall wurde ab einem Alter von 5 Jahren die größere Spule ausgewählt. Die Untersuchung der Probanden bzw. Patienten erfolgte ohne Sedierung in Rückenlage.

#### 3.2.1 Morphologische Lungenbildgebung

Nach Aufnahme einer Planungssequenz zur Überprüfung der Patientenlagerung wurden TrueFISP- und Gradientenechosequenzen in axialen, coronaren und sagittalen Schichtorientierungen aufgenommen. Die Messungen der Patienten  $> 6$  Jahre wurden in Inspiration durchgeführt. Während der Untersuchung bestand immer Blickkontakt zu dem Probanden bzw. Patienten, der über einen Lautsprecher die Atemkommandos erhielt und über den weiteren Ablauf informiert wurde. Bei den jüngeren Patienten  $\leq 6$  Jahre wurden die Bilder unter freier Atmung akquiriert. Die Akquisitionszeit betrug für

die TrueFISP-Sequenz 6,8 - 17,5 Sekunden, für die FLASH 2D-Sequenz 9,3 - 22,5 Sekunden und für die FLASH 3D-Sequenz 14,6 - 20,4 Sekunden, so dass die Messungen während eines Atemstopps durchgeführt werden konnten. Die gesamte Untersuchung einschließlich der Patientenvorbereitung und Patientenlagerung konnte in 20 Minuten absolviert werden.

Die manuelle Anpassung der Schichtpositionen an den Thoraxdurchmesser sowie die Aufspaltung zumeist der FLASH 3D-Sequenz in zwei Partitionen bei großen Patienten gewährleisteten eine optimale Abbildung der Lunge. Für die anschließende Auswertung wurden ausschließlich coronare Schichten gewählt. Dabei diente die Bifurkation der Trachea als Leitstruktur bei der Schichtauswahl der Bilder, so dass annähernd identische Schichten in die Auswertung miteinbezogen wurden. Abhängig vom Thoraxdurchmesser wurden das Field-of-view sowie die Matrix angepasst, während die anderen Bildparameter nicht modifiziert wurden. Die in dieser Arbeit verwendeten Sequenzparameter zeigt Tabelle 3.

	<b>TrueFISP</b>	<b>FLASH 2D</b>	<b>FLASH 3D</b>
TE	3,0 ms	3,6 ms	3,6 ms
TR <sub>effektiv</sub>	6,1 ms	13,0 ms	13,0 ms
$\alpha$	80°	40-45°	12°
Bandbreite	390,6 Hz / Pixel	97,7 Hz / Pixel	97,7 Hz / Pixel
Schichtdicke	10 mm	10 mm	10 mm
Matrix	80-179 x 256	64-350 x 256-400	80-350 x 256-400
FOV	250-450 x 400-500	112-450 x 256-500	112-394 x 256-500

**Tab. 3:** Darstellung der Sequenzparameter der TrueFISP- und FLASH-Sequenzen.

### 3.2.2 Funktionelle Lungenbildgebung

Alle funktionellen MR-Untersuchungen wurden von einer in der Methodik erfahrenen Assistentin durchgeführt. Die Messungen wurden im Atemstopp zuerst unter Atmung von 21 % Sauerstoff und anschließend unter Atmung von 100 % Sauerstoff durchgeführt. Der Sauerstoff wurde über eine Atemmaske zugeführt, die in verschiedenen Größen zur Verfügung stand und dicht am Gesicht auflag. Zur Beurteilung der Lungenmorphologie wurden für alle Teilnehmer TrueFISP-, FLASH 2D- und FLASH 3D-Sequenzen in Atemanhaltetechnik aufgenommen.

Für die sauerstoffverstärkte Ventilationsbildgebung wurden Multi-Gradientenechosequenzen in sagittalen Schichten verwendet. Nach Messung der  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Relaxationszeit unter Atmung von 21 % Sauerstoff wurde die Sauerstoffkonzentration auf 100 % erhöht und nach einer Wartezeit von ca. 10 Minuten die Messung wiederholt.

#### 3.2.2.1 $T_1$ -Parameterkarten

Die  $T_1$ -Parameterkarten wurden mit einer InversionRecovery Snapshot FLASH-Sequenz aufgenommen. Diese Sequenz besteht aus einem  $180^\circ$  Inversionspuls, dem eine Serie von Gradientenecho-Bildern folgt. Mit dieser Bilderserie wurde die Relaxation der Magnetisierung in den Gleichgewichtszustand abgetastet (Abb. 9). Anschließend wurden aus diesen Signalkurven die  $T_1$ -Parameterkarten pixelweise berechnet.

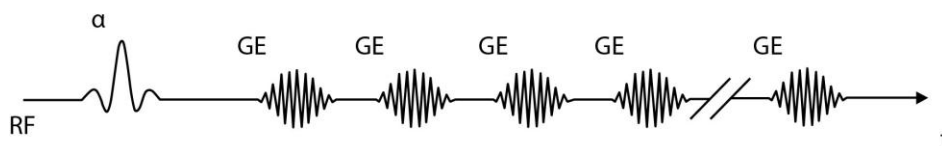


**Abb. 9:** Schematische Darstellung einer InversionRecovery Snapshot FLASH-Sequenz. Der  $T_1$ -Verlauf wird nach einem  $180^\circ$  Inversionspuls mit mehreren Bildern abgetastet.

Die Parameter der InversionRecovery Snapshot FLASH-Sequenz waren wie folgt: TR = 12,6 ms, TE = 3,6 ms,  $\alpha = 12^\circ$ , Schichtdicke = 20 mm, FOV = 250 x 500 mm<sup>2</sup>, Matrix 34 x 128, zero-filling auf 256 x 256. Die Sequenz wurde in zwei Segmenten aufgenommen, wobei nach einem Inversionspuls je 17 k-Raum Linien pro Bild akquiriert wurden. Zwischen der Aufnahme der beiden Segmente wurde eine Wartezeit von 3,0 s eingehalten, um eine abgeschlossene Relaxation der gesamten Magnetisierung in das Gleichgewicht zu gewährleisten. Bei jeder Messung wurden 14 Bilder aufgenommen. Die Inversionszeit des ersten Bildes betrug 113,4 ms, der zeitliche Abstand zwischen den Bildern war 214,2 ms. Die gesamte T<sub>1</sub>-Messung dauerte ca. 19 Sekunden und wurde während eines Atemstopps in Expirationsstellung durchgeführt. Jeweils drei sagittale Schichten pro Lungenflügel wurden zur Beurteilung der Ventilation aufgenommen. Diese wurden für jeden Patienten individuell positioniert, um möglichst viel Lungengewebe in das Messgebiet einschließen zu können.

### 3.2.2.2 T<sub>2</sub><sup>\*</sup>-Parameterkarten

Die Aufnahme der T<sub>2</sub><sup>\*</sup>-Karten erfolgte mit einer Multi-Gradientenechosequenz. Diese kann als FLASH-Sequenz mit mehreren aufeinanderfolgenden Echos aufgefasst werden (Abb. 10). Es wurden 5 Bilder mit unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen. Anschließend wurden die T<sub>2</sub><sup>\*</sup>-Relaxationszeiten über eine exponentiell abfallende Fitfunktion pixelweise berechnet.

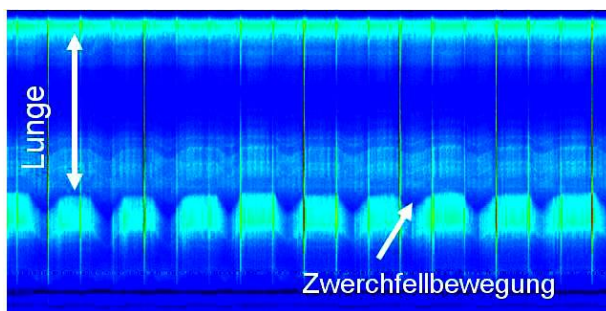


**Abb. 10:** Schematische Darstellung einer Multi-Gradientenechosequenz (Abb. verändert übernommen aus [80]).

Im Gegensatz zu den T<sub>1</sub>-Messungen wurde eine Navigatortechnik verwendet, die eine freie Atmung des Patienten während der Datenakquisition erlaubt. Während der Untersuchung wurde der Patient aufgefordert, möglichst ruhig und gleichmäßig zu atmen. Bei dieser Technik wurde in einer separaten, frei positionierbaren Schicht ein



nicht-phasenkodiertes Navigatorecho aufgenommen und damit ein zusätzliches Echo in die Sequenz integriert. Aus diesem Navigatorecho konnte retrospektiv die Zwerchfellposition berechnet werden. Durch Festlegen eines Akzeptanzfensters wurden die Bilddaten sortiert und nur Daten innerhalb dieses Fensters zur Bildrekonstruktion zugelassen. Somit konnten artefaktfreie Bilder in einem definierten Atemzustand erzeugt werden. Abbildung 11 zeigt die im zeitlichen Verlauf dargestellte Navigatorzeile, die die Bewegungen des Zwerchfells aufzeichnet. Damit ist eine Zuordnung verschiedener Atemphasen und eine gezielte Auswahl einer Zwerchfellposition möglich. Für die Bildrekonstruktion wurde der Expirationszustand gewählt.

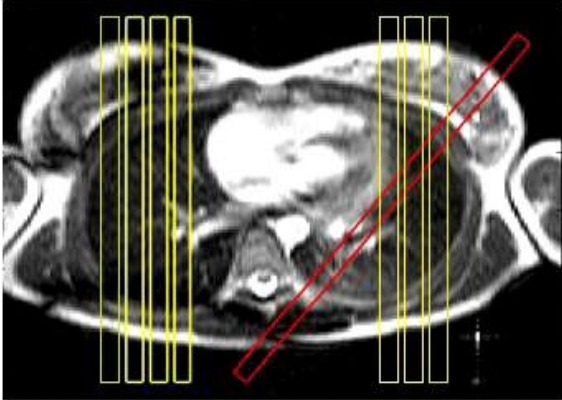


**Abb. 11:** Darstellung der Navigatorschicht im zeitlichen Verlauf. Deutlich erkennbar ist die Bewegung des Zwerchfells (Abb. verändert übernommen aus [81]).

Daraus ergab sich für jede Schicht eine effektiv längere Repetitionszeit und somit eine Verbesserung des SNR. Die Sequenzparameter waren:  $TE_1 = 2,61$  ms,  $TE_{\text{inter}} = 4,4$  ms, Echozuglänge = 5,  $TR = 33,0$  ms,  $\alpha = 39^\circ$ , Matrix  $64 \times 128$ ,  $FOV = 250 \times 500$  mm<sup>2</sup>, Schichtdicke 15 mm. Es wurden jeweils 7 sagittale Schichten der Lunge gemessen. 4 Schichten wurden in der rechten Lungenhälfte platziert, während in der linken Lunge aufgrund der Lage des Herzens lediglich 3 Schichten gemessen wurden. Zusätzlich wurde eine Navigatorschicht schräg sagittal in der linken Lunge platziert (Abb. 12).

Die Datenaufnahme wurde 20-mal wiederholt, so dass die gesamte Dauer der Messung bei 296 Sekunden lag. Die Anzahl der Wiederholungen war ein empirischer Wert, der

unter Berücksichtigung der Gesamtmesszeit eine ausreichende Datenakquirierung ermöglichte [82].



**Abb. 12:**  $T_2^*$ -Messung: Platzierung der Schichten (gelb) in der Lunge einschließlich Navigatorschicht (rot) (Abb. verändert übernommen aus [81]).

### 3.3 Spirometrische Lungenfunktionsuntersuchung

Die Lungenfunktionsuntersuchungen erfolgten in einem Ganzkörper-Bodyplethysmographen und wurden von zwei in der Methode erfahrenen medizinisch-technischen Assistenten durchgeführt. Aus insgesamt drei Messungen wurde der repräsentativste Wert in die Auswertung miteinbezogen und dieser in das Verhältnis zu Referenzwerten eines gesunden Vergleichskollektivs gesetzt. Die Vitalkapazität als Hinweis für eine restriktive Ventilationsstörung und das Einsekundenvolumen als Ausdruck der Obstruktion wurden für den Vergleich mit der MRT ausgewählt. Diese werden im Folgenden immer als Prozent der Norm angegeben.

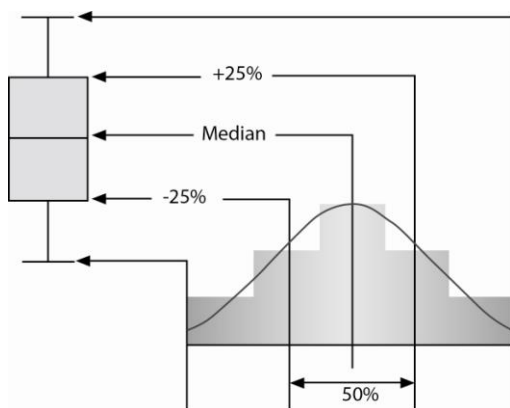
### 3.4 Datenanalyse

Die Bildrekonstruktion und Analyse der Daten erfolgte auf einem externen Rechner unter Verwendung der Software MATLAB 7.0 (The Mathworks, Nattik, MA, USA) mit am Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Würzburg entwickelten Auswerterroutinen.

### 3.4.1 Optimierte FLASH-Sequenzen zur Lungenbildgebung

Bedingt durch die morphologische Auflösung war eine Abgrenzung der Lappenspalten der Lunge schwierig, so dass bei der Auswertung in Anlehnung an andere Arbeitsgruppen die Lunge manuell in vier etwa gleich große Quadranten geteilt wurde [45, 46]. Dabei wurde auf die Aussparung des Herzens und der großen Gefäße geachtet. Diese Bereiche definierten die ROI's (region of interest), deren Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) bestimmt wurde. Als SNR wird das Verhältnis von MR-Signal zum Hintergrundrauschen bezeichnet. Dabei wird der Quotient aus der Signalintensität einer gemessenen Fläche und der Standardabweichung der Signalintensität einer Fläche eines artefaktfreien Teils des Bildhintergrundes gebildet. Die ermittelten SNR-Werte wurden anschließend zu einem Gesamtwert für das Lungenparenchym zusammengefasst. Da das FOV sowie die Bildmatrix zur Optimierung der Bildqualität und Aufnahmezeit individuell angepasst wurden, erfolgte als abschließender Schritt die Normierung der SNR ( $SNR_N$ ) mittels Division durch das MR-Volumen.

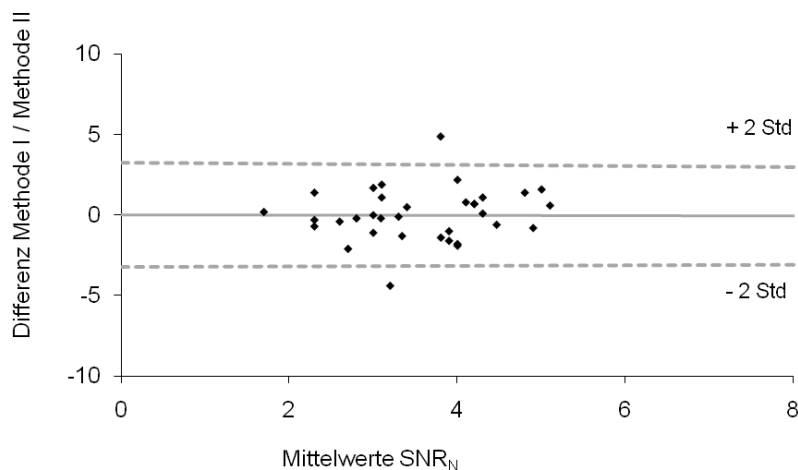
Zur Darstellung der Häufigkeitsverteilungen der Messergebnisse wurden Boxplots erstellt (Abb. 13).



**Abb. 13:** Graphische Darstellung eines Boxplots: 50 % aller Werte befinden sich innerhalb des grau markierten Rechtecks. In der Mitte der Plots kennzeichnet eine Linie den Median.

Bei Messwerten, die jenseits der 1,5-fachen Interquartilsdifferenz (= Länge des grau markierten Rechtecks siehe Abbildung 13) liegen, soll zwischen Ausreißern (°) bzw. Extremwerten (\*) unterschieden werden („cut off“: 3-fache Interquartilsdifferenz).

Die Übereinstimmung zwischen den Sequenzen wurde mittels der Methode nach Bland und Altman analysiert [83]. Der Bland-Altman-Plot zeigt die graphische Gegenüberstellung zweier verschiedener Methoden (Abb. 14). Dabei werden die Differenzen der beiden Methoden gegen deren Mittelwerte aufgetragen. Zusätzlich sind der Mittelwert der Differenzen sowie der Mittelwert der Differenz  $\pm$  zwei Standardabweichungen als horizontale Linien eingezeichnet.



**Abb. 14:** Graphische Darstellung eines Bland-Altman-Plots: Auftragen der Differenzen der beiden Methoden gegen die Mittelwerte der beiden Methoden. Horizontale Linien zeigen den Mittelwert der Differenzen sowie den Mittelwert der Differenz  $\pm$  zwei Standardabweichungen.

### 3.4.2 MR-Scoring in Anlehnung an den Crispin-Norman-Score

Alle MRT- und Röntgen-Thorax-Bilder wurden von zwei in der Befundung erfahrenen Kinderradiologen im Consensusverfahren beurteilt, die keine klinischen Informationen über die Patienten erhalten hatten. Die Auswertungen der Röntgen-Thorax-Aufnahmen erfolgte unabhängig von der Beurteilung der MRT-Bilder. Für die MRT-Aufnahmen

wurden ausschließlich coronare Schichten bewertet. Bei einem Patienten lag keine TrueFISP-Aufnahme vor, so dass insgesamt 12 Röntgen-Thorax- und 35 MRT-Aufnahmen in die Auswertung miteingeschlossen werden konnten. Jedes Bild wurde je nach Qualität einer der Kategorien PGMI zugeteilt (P = perfekt, G = gut, M = mäßig und I = insuffizient).

Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Bildmodalitäten wurden ausschließlich p. a.-Aufnahmen des Röntgen-Thorax bewertet, so dass eine sekundäre Modifikation des Scores notwendig war. Bei den MRT-Aufnahmen setzte sich der Punktwert eines Quadranten aus der Aufsummierung der Information aller coronarer Schichten zusammen. Die Lunge wurde in vier Quadranten unterteilt und jedes Feld nach vier verschiedenen Kriterien (Fleckschatten, Streifenschatten, Ringschatten, größere Verschattungen) bewertet. Dieser Score wurde abhängig von der Ausprägung der Parenchymveränderungen mit Punkten von 0 bis 2 gewichtet (Tab. 4). Somit war eine maximale Punktzahl von 32 erreichbar.

morphologische Veränderungen	nicht vorhanden	vorhanden	ausgeprägt
<b>Kriterium 1-4</b>			
rechtes Lungenoberfeld	0	1	2
rechtes Lungenunterfeld	0	1	2
linkes Lungenoberfeld	0	1	2
linkes Lungenunterfeld	0	1	2

**Tab. 4:** Punkteverteilung beim modifizierten Chrispin-Norman-Score.

Zusätzlich zum Consensus-Reading erfolgte die unabhängige Auswertung der FLASH-Sequenzen durch einen erfahrenen Radiologen (Observer 1) sowie einen Berufsanfänger (Observer 2). Auch hier wurden alle Bilder in Unkenntnis der Patientengeschichte sowie der zuvor erzielten Ergebnisse befundet. Der durchschnittliche Gesamtscore wurde für jeden Patienten und für jede Bildmodalität berechnet. Für die weitere Analyse wurden

der Minimal-/Maximalscore und die Standardabweichung für den Röntgen-Thorax und die MRT kalkuliert.

### **3.4.3 Funktionelle Lungenbildung am Niederfeld-MRT**

Für die Auswertung wurden für jeden Probanden und Patienten die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2^*$  für die beiden Lungenhälften getrennt sowie ein daraus gemittelter Wert für die gesamte Lunge berechnet, wobei auf die Aussparung der großen Gefäße und des Herzens geachtet wurde. Für die weitere Auswertung wurden die relativen Änderungen der Relaxationszeiten  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$  nach Wechsel von Raumluft auf 100 % Sauerstoff-Atmung herangezogen.

Die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion kann als pathologisch vermindert angesehen werden, wenn sie unter dem Referenzwert liegt, der durch den Durchschnittswert einer korrespondierenden gesunden Population definiert ist. Allgemein anerkannt ist die Festsetzung des Trennpunktes, der die Lungenfunktion in „normal“ und „pathologisch vermindert“ einteilt, bei einem  $FEV_1$  von 80 % der Norm [2, 9, 84]. Anhand dieses „cut off“-Wertes erfolgte die Trennung der Patienten in zwei Gruppen: Zur Gruppe I zählten Patienten mit einer  $FEV_1$  größer oder gleich als 80 % der Norm, die Gruppe II beinhaltete Patienten mit einer  $FEV_1$  unter 80 % der Norm. Zur Überprüfung der Trennschärfe zwischen diesen beiden Gruppen wurden Receiver-Operating-Characteristics-Kurven (ROC-Kurven) erstellt. Bei dieser Methode werden für verschiedene „cut off“-Werte Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Testes gegeneinander aufgetragen. Graphisch zeigt sich die Trennschärfe in einer signifikanten Abweichung der Kurve von der eingezeichneten diagonalen Geraden.

### **3.5 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 18.0 (SSPS inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Soweit nicht anders gekennzeichnet, werden grundsätzlich Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Der t-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben wurde zum Vergleich der

morphologischen bzw. funktionellen MRT-Ergebnisse angewandt. Für das MR-Scoring wurden Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) berechnet, um die Übereinstimmung der Modalitäten im Consensus-Reading zu überprüfen. Die ICC wurden mittels einer Skala von 0 bis 1 ausgedrückt, wobei 0 keine Übereinstimmung und 1 perfekte Übereinstimmung angeben. Die Interobserver-Variabilität der an den FLASH-Sequenzen erhobenen MR-Scores wurde mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizient eingeschätzt.

Die Korrelation zwischen den funktionellen Ergebnissen der MRT und der Lungenfunktion bzw. dem modifizierten Chrispin-Norman-Score wurde durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten bewertet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit soll mit Sternen ausgedrückt werden ([\*]:  $0,05 \geq p > 0,01$ ; [\*\*]:  $0,01 \geq p > 0,001$ ; [\*\*\*]:  $p \leq 0,001$ ).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Optimierte FLASH-Sequenzen zur Lungenbildgebung

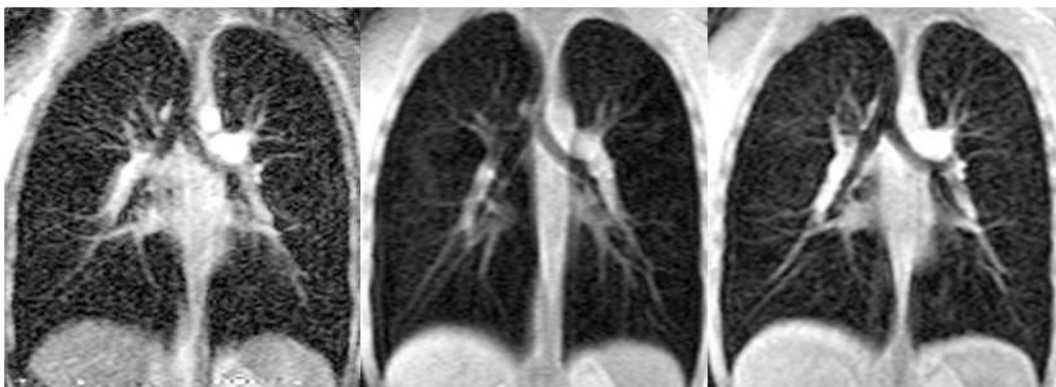
Bedingt durch Inhomogenitäten im Magnetfeld traten bei fast allen TrueFISP-Sequenzen Signalauslöschungen auf, die zu so genannten „off resonance“ Artefakten führten (Abb. 15) [85].



**Abb. 15:** Coronare Aufnahme einer TrueFISP-Sequenz mit "off resonance" Artefakt (Pfeile).

#### 4.1.1 Probandenkollektiv

Die MRT-Aufnahmen eines männlichen Probanden zeigt Abbildung 16.

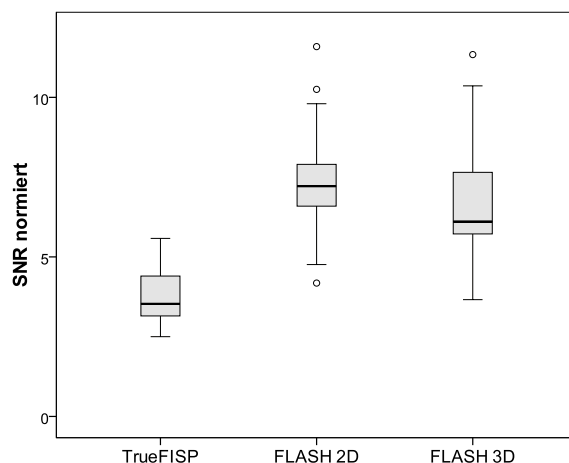


**Abb. 16:** Coronare TrueFISP-, FLASH 2D- und FLASH 3D-Aufnahmen im Bereich der Trachealbifurkation bei einem 22-jährigen männlichen Probanden.



Dargestellt sind coronare TrueFISP-, FLASH 2D- und FLASH 3D-Sequenzen auf Höhe der Trachealbifurkation, die in allen dargestellten Sequenzen gut zu erkennen ist. Auch die Zwerchfellgrenzen sind scharf begrenzt, was auf eine erfolgreiche Datenaufnahme im Atemstopp hinweist. Die Bildhelligkeit der TrueFISP-Sequenz wurde in Abbildung 16 zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Sequenzen an die Helligkeit der FLASH-Sequenzen angepasst.

Gemittelt über alle Probanden ergab sich ein normierter Signal-zu-Rausch-Quotient von 3,8 für die TrueFISP-Sequenz. Die normierten Signal-zu-Rausch-Quotienten der FLASH-Sequenzen waren signifikant\*\*\* höher als das Signal der TrueFISP mit durchschnittlichen Werten von 7,4 für die FLASH 2D- und 6,6 für die FLASH 3D-Sequenz. Die Standardabweichungen der FLASH-Sequenzen zeigten im Vergleich zur TrueFISP eine größere Streuung ( $\text{Std}_{\text{TrueFISP}} = 0,9$ ;  $\text{Std}_{\text{FLASH 2D}} = 1,9$ ;  $\text{Std}_{\text{FLASH 3D}} = 1,9$ ) (Abb.17).



**Abb. 17:** Probanden: Boxplot  $\text{SNR}_{\text{normiert}}$  für TrueFISP, FLASH 2D und FLASH 3D.

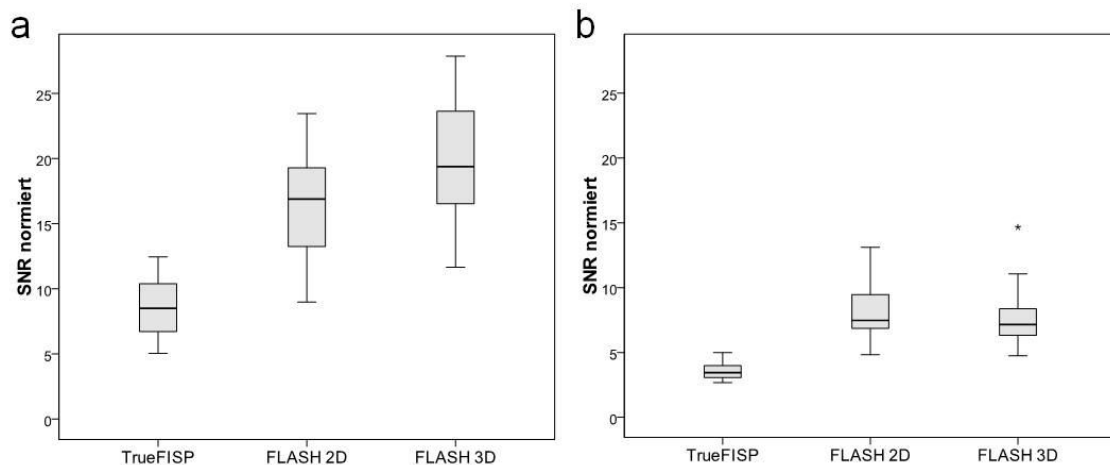
#### 4.1.2 Patientenkollektiv

Die MRT-Aufnahmen eines 31-jährigen Mukoviszidose Patienten mit einer im rechten Oberlappen lokalisierten Atelektase zeigt Abbildung 18.



**Abb. 18:** Coronare TrueFISP-, FLASH 2D- und FLASH 3D-Aufnahmen im Bereich der Trachealbifurkation bei einem 31-jährigen männlichen Mukoviszidose Patienten. Die Atelektase im rechten Oberlappen stellt sich in allen Sequenzen gut dar.

Die Patienten  $\leq 6$  Jahre zeigten im Vergleich zur Gruppe  $> 6$  Jahre sowie den Probanden einen hochsignifikant\*\*\* (Ausnahme: Vergleich TrueFISP Probanden versus Patienten  $\leq 6$  Jahre: signifikanter\*\* Unterschied) höheren normierten Signal-zu-Rausch-Quotienten (TrueFISP =  $8,5 \pm 2,3$ ; FLASH 2D =  $16,5 \pm 4,1$ ; FLASH 3D =  $19,8 \pm 5,0$ ) (Abb. 19).



**Abb. 19:** Patienten: Boxplot  $SNR_{\text{normiert}}$  für TrueFISP, FLASH 2D und FLASH 3D  
(a) Patienten  $\leq 6$  Jahre und (b) Patienten  $> 6$  Jahre.

Für die Patienten > 6 Jahre ergab sich für die TrueFISP-Sequenz ein normierter Signal-zu-Rausch-Quotient von  $3,5 \pm 0,6$ , für die FLASH 2D  $8,1 \pm 2,1$  und für die FLASH 3D  $7,5 \pm 1,9$ . In dieser Gruppe zeigte sich in der FLASH 3D ein extremer Ausreißerwert (siehe \* in Abb. 19b). Der normierte Signal-zu-Rausch-Quotient der FLASH-Sequenzen war im Vergleich zur TrueFISP für beide Patientengruppen signifikant\*\*\* höher.

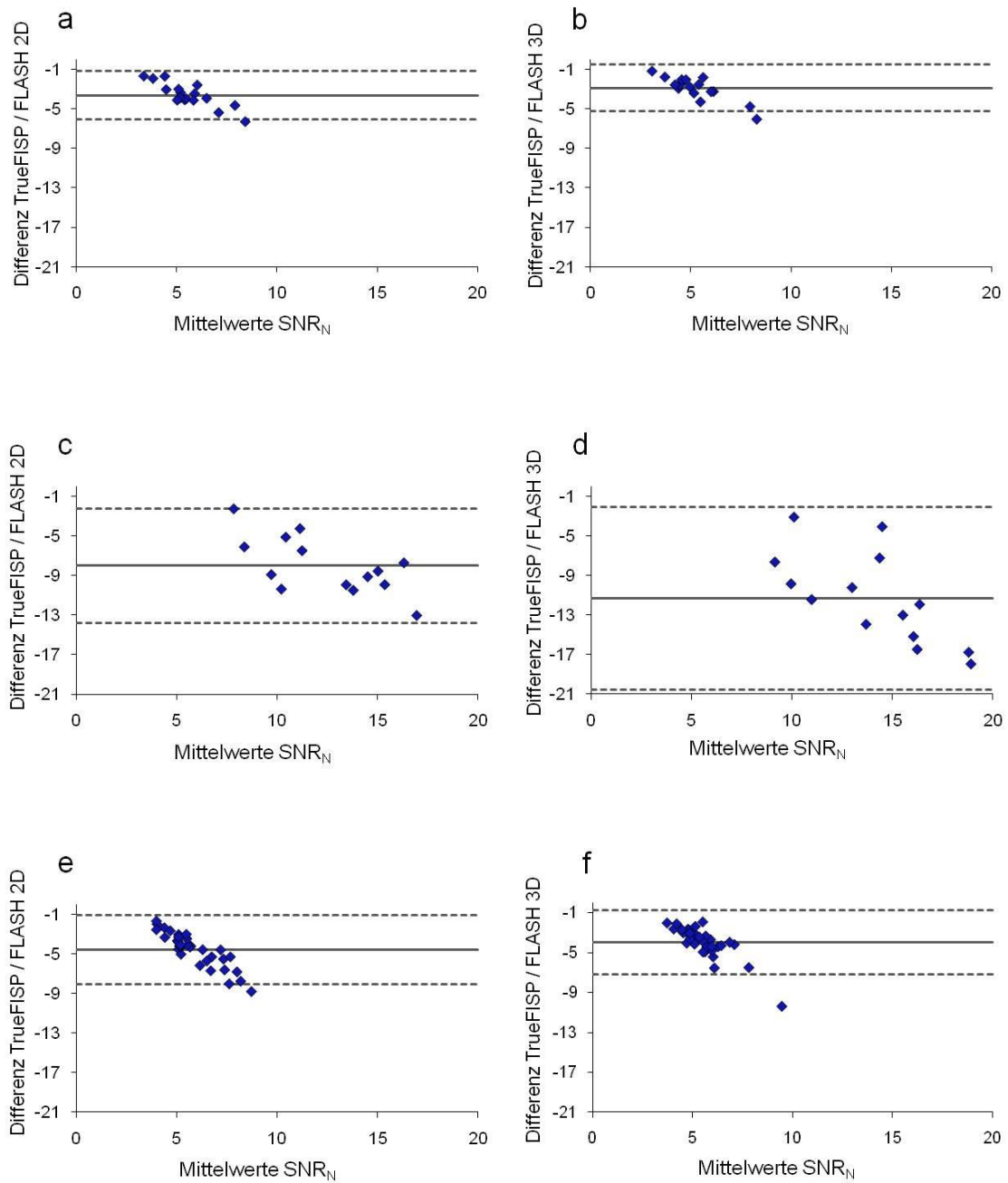
Die Ergebnisse der Patienten > 6 Jahre unterschieden sich nicht signifikant von denen der Probanden.

#### **4.1.1 Vergleich 2D bzw. 3D FLASH-Sequenz versus TrueFISP**

Zum Vergleich der FLASH-Sequenzen mit der Standard Sequenz TrueFISP wurden die Mittelwerte der Differenzen und deren Standardabweichungen berechnet und graphisch als Bland-Altman-Plot dargestellt [83]. Auf der Ordinate sind die Differenzen der normierten Signal-zu-Rausch-Quotienten (TrueFISP / FLASH 2D bzw. TrueFISP / FLASH 3D) aufgetragen, die Abszisse ist durch die Mittelwerte der normierten Signal-zu-Rausch-Quotienten der zu vergleichenden Methoden gegeben. Zusätzlich sind der Mittelwert der berechneten Differenzen sowie die zweifache Standardabweichung (Mittelwert  $\pm 2 \times$  Standardabweichung) als gestrichelte Linien eingetragen.

Die Abbildung 20 zeigt die Bland-Altman-Plots für Probanden (a + b) und Patienten (c - f) für TrueFISP / FLASH 2D und TrueFISP / FLASH 3D (Einzelwerte siehe Tab. 5).

Bis auf einen Probanden konnten alle Ergebnisse des Vergleichskollektives innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls verzeichnet werden. Betrachtet man die Bland-Altman-Diagramme der Patienten, so erkennt man bei Gruppe  $\leq 6$  Jahre eine deutlich größere Streuung als bei Gruppe > 6 Jahre. In der Patientengruppe  $\leq 6$  Jahre lagen alle Werte innerhalb der zweifachen Standardabweichung. Bei der Gegenüberstellung TrueFISP versus FLASH 2D bzw. FLASH 3D der Patientengruppe > 6 Jahre befand sich jeweils eine Messung außerhalb des berechneten Konfidenzintervalls.



**Abb. 20:** Bland-Altman-Plots Probanden: TrueFISP vs. FLASH 2D (a) bzw. TrueFISP vs. FLASH 3D (b) bzw. Patienten: TrueFISP vs. FLASH 2D bzw. FLASH 3D für die Patienten  $\leq 6$  Jahre (c + d) und Patienten  $> 6$  Jahre (e + f).

	Differenz	Grenzen	Differenz	Grenzen
	TrueFISP/FLASH 2D	95 %	TrueFISP/FLASH 3D	95 %
Probanden	$-3,6 \pm 1,2$	-1,2;-6,1	$-2,9 \pm 1,2$	-0,5;-5,3
Pat $\leq$ 6 Jahre	$-8,0 \pm 2,9$	-2,2;-13,8	$-11,3 \pm 4,6$	-2,1;-20,6
Pat $>$ 6 Jahre	$-4,6 \pm 1,7$	-1,1;-8,1	$-3,9 \pm 1,6$	-0,7;-7,2

**Tab. 5:** Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenzen  $\pm$  zweifache Standardabweichung und des 95 % Konfidenzintervalls.

Die normierten Signal-zu-Rausch-Quotienten im Lungenparenchym waren in den FLASH-Sequenzen für alle Gruppen hochsignifikant\*\*\* höher als in der TrueFISP. Diese Beziehung ist an den Bland-Altman-Plots anhand der negativen Werte der Differenzen auf der Ordinatenachse nachvollziehbar. Die Patienten der Gruppe  $\leq$  6 Jahre zeigten im Vergleich zu den Probanden und der Patientengruppe  $>$  6 Jahre eine deutlich ausgeprägtere Streuung der berechneten Differenzen, was sich graphisch in der dargestellten Standardabweichung widerspiegelt. In der direkten Gegenüberstellung der beiden verwendeten FLASH-Sequenzen zeigte sich ein signifikanter\* Unterschied, wobei die FLASH 2D-Sequenz für Probanden und Patienten  $>$  6 Jahre ein höheres Signal lieferte. In der Patientengruppe  $\leq$  6 Jahre war das Signal der FLASH 3D-Sequenz größer.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

#### SNR<sub>N</sub>-Mittelwerte

	TrueFISP	FLASH 2D	FLASH 3D
Probanden	$3,8 \pm 0,9$	$7,4 \pm 1,9$	$6,6 \pm 1,9$
Patienten $\leq$ 6 Jahre	$8,5 \pm 2,3$	$16,5 \pm 4,1$	$19,8 \pm 5,0$
Patienten $>$ 6 Jahre	$3,5 \pm 0,6$	$8,1 \pm 2,1$	$7,5 \pm 1,9$

**Tab. 6:** SNR<sub>normiert</sub>: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung für TrueFISP- und FLASH-Sequenzen.

Ein Beispiel für die gute morphologische Darstellung der FLASH 3D-Sequenz von Mukoviszidose-typischen Pathologien zeigt Abbildung 21. Die Atelektase im linken Oberlappen bei einem 12-jährigen Patienten ist deutlich abgrenzbar.



**Abb. 21:** FLASH 3D-Sequenz eines 12-jährigen Patienten mit Mukoviszidose: Atelektase im linken Oberlappen.

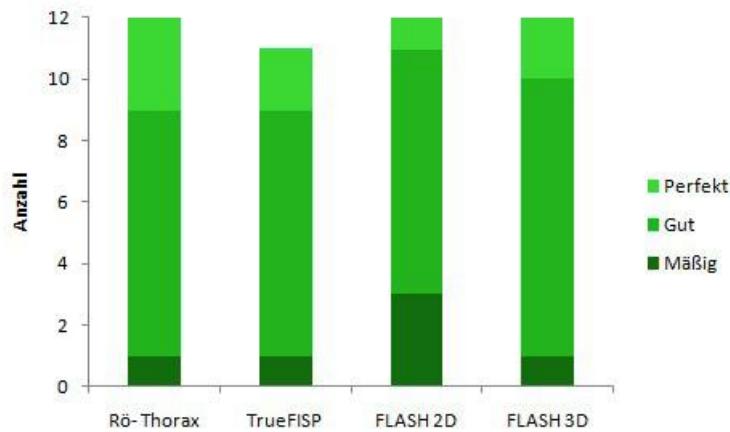
## 4.2 MR-Scoring in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score

### 4.2.1 Consensus-Analyse

Es konnten keine relevanten Bewegungsartefakte oder Artefakte anderer Genese beobachtet werden.

Die Einschätzung der Bildqualität der TrueFISP-, FLASH 2D- und FLASH 3D-Sequenzen anhand PGMI zeigt Abbildung 22. Keine der Röntgen-Thorax bzw. MRT-Aufnahmen wurde als „insuffizient“ eingestuft. Die Bewertung „perfekt“ wurde für das Röntgen-Thorax dreimal, für die TrueFISP und FLASH 3D zweimal und für die FLASH 2D einmal vergeben. Als „gut“ wurden insgesamt 9 der FLASH 3D-Aufnahmen bewertet, bei den anderen MR-Sequenzen und im Röntgen-Thorax wurden jeweils 8 Bilder als „gut“ eingestuft.

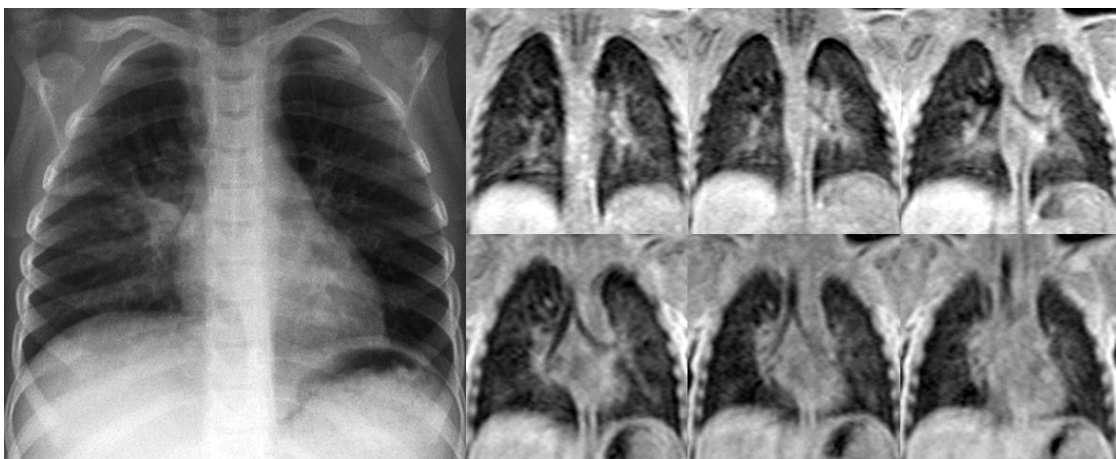
In die Kategorie „mäßig“ fiel lediglich eine Aufnahme pro bewerteter MRT-Sequenz bzw. Röntgen-Thorax mit Ausnahme der FLASH 2D mit drei als „mäßig“ eingestuften Bildern.



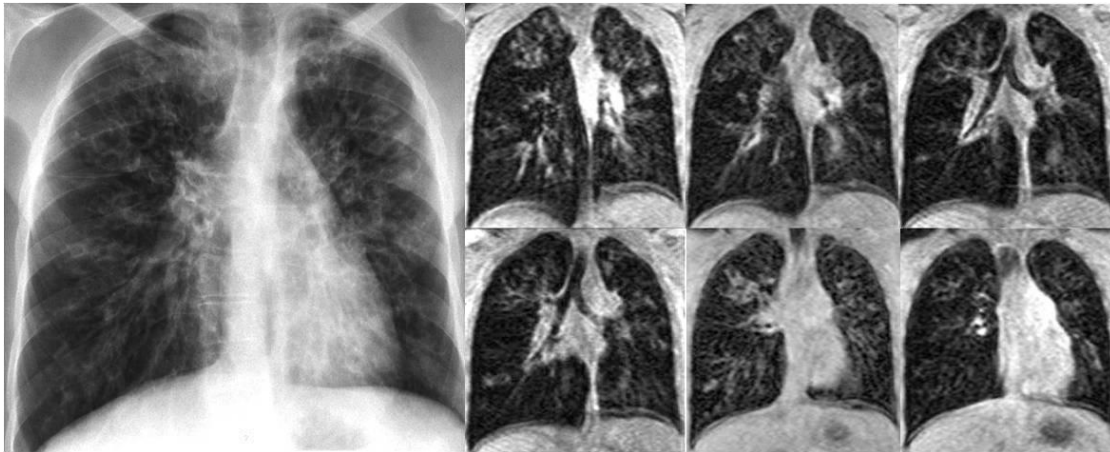
**Abb. 22:** Einschätzung der Bildqualität anhand PGMI.

Anzahl der Bilder: **CXR:** 12, **TrueFISP:** 11, **FLASH 2D:** 12, **FLASH 3D:** 12

Die folgenden Abbildungen zeigen die Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie eine Serie von FLASH 3D-Aufnahmen einer 3-jährigen Patientin und eines 25-jährigen Patienten mit Mukoviszidose (Abb. 23 und 24).



**Abb. 23:** Röntgen-Thorax-Aufnahme und Bilderserie FLASH 3D einer 3-jährigen weiblichen Patientin mit Mukoviszidose.

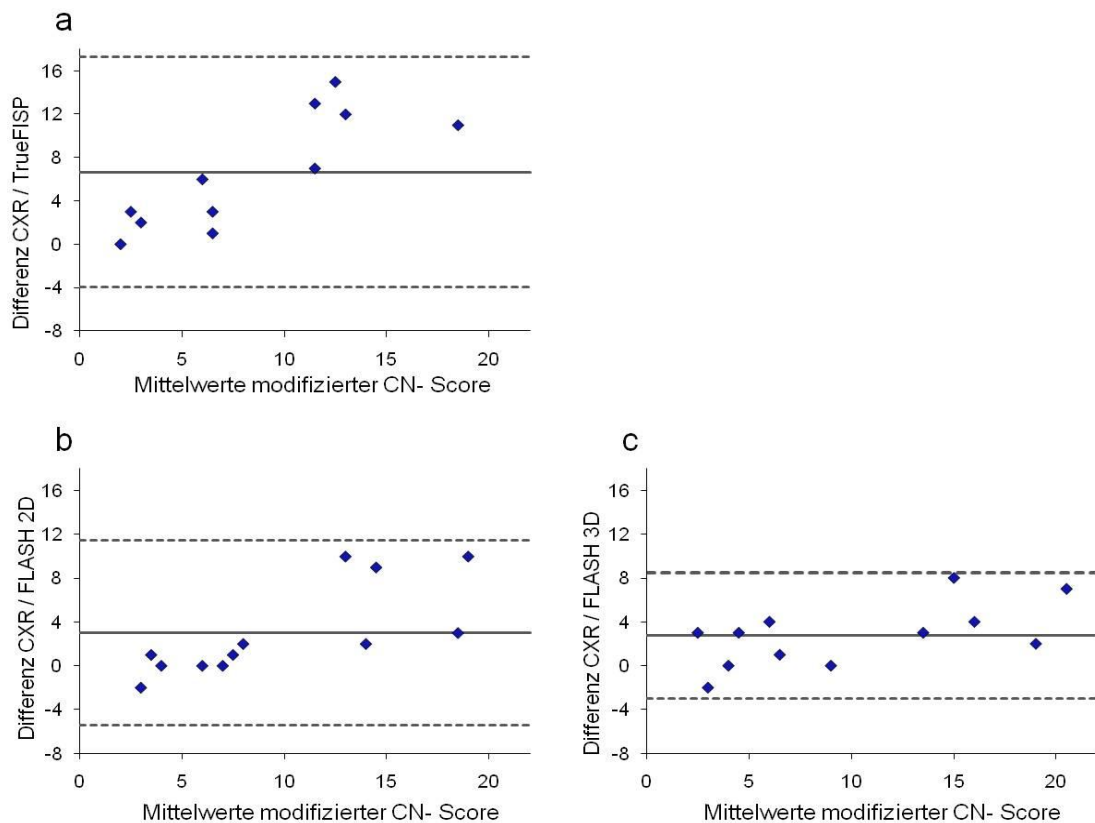


**Abb. 24:** Röntgen-Thorax-Aufnahme und Bilderserie FLASH 3D eines 25-jährigen männlichen Patienten mit Mukoviszidose.

Das Consensus-Reading ergab für die Röntgen-Thorax-Aufnahmen der 12 Patienten einen durchschnittlichen Gesamtpunktwert von  $11,3 \pm 7,5$  (Minimum 2; Maximum 24). Die MRT-Bilder ergaben für die TrueFISP  $5,2 \pm 3,4$  Punkte (Minimum 1; Maximum 13), FLASH 2D  $8,3 \pm 4,4$  Punkte (Minimum 3; Maximum 17) und für die FLASH 3D  $8,6 \pm 5,8$  Punkte (Minimum 1; Maximum 18).

Die Bland-Altman-Plots des Consensus-Reading sind in Abbildung 25 wiedergegeben. Alle Ergebnisse konnten innerhalb des 95 % Konfidenzintervalls verzeichnet werden. Dieses erstreckte sich beim Plot Röntgen-Thorax / TrueFISP von -3,99 bis 17,27 Punkten, beim Plot Röntgen-Thorax / FLASH 2D von -5,4 bis 11,4 Punkten und beim Plot Röntgen-Thorax / FLASH 3D von -3,0 bis 8,5 Punkten. Der Mittelwert der Differenzen zwischen Röntgen-Thorax-Aufnahmen und FLASH 2D betrug 3,0 Punkte (Minimum -2; Maximum 10). Die durchschnittliche Differenz zwischen Röntgen-Thorax und FLASH 3D war 2,8 Punkte (Minimum -2; Maximum 8). Der Vergleich Röntgen-Thorax und TrueFISP zeigte eine deutlich höhere mittlere Differenz von 6,6 Punkten (Minimum 0; Maximum 15).





**Abb. 25:** Bland-Altman-Plots Patienten: CXR / TrueFISP (a), CXR / FLASH 2D (b) und CXR / FLASH 3D (c).

Die Resultate der Röntgen-Thorax-Analyse durch die erfahrenen Kinderradiologen korrelierten gut mit den Ergebnissen der MRT-Sequenzen mit  $R = 0,676^{**}$  für die FLASH 2D und  $R = 0,836^{***}$  für die FLASH 3D (Tab. 7). Zwischen Röntgen-Thorax und der TrueFISP-Sequenz zeigte sich eine niedrigere Korrelation ( $R = 0,228$ ).

Score-Vergleich	Anzahl Patienten	ICC
CXR / TrueFISP	11	0,228
CXR / FLASH 2D	12	0,676**
CXR / FLASH 3D	12	0,836***

**Tab. 7:** Intraclass-Korrelationskoeffizienten des Consensus-Reading.

### 4.2.2 Interobserver-Analyse

Um die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse zu überprüfen, wurden die Röntgen-Thorax-Aufnahmen sowie die FLASH-Sequenzen durch einen in dieser Methode erfahrenen Radiologen (Observer 1) und einen unerfahrenen Untersucher (Observer 2) erneut ausgewertet (Tab. 8). Dabei wurde aufgrund der im Consensus-Reading erzielten Ergebnisse auf die Bewertung der TrueFISP verzichtet.

Score	Consensus	Observer 1	Observer 2
CXR	11,3 ± 7,5	10,7 ± 7,2	12,6 ± 5,7
FLASH 2D	8,3 ± 4,4	11,5 ± 5,8	13,0 ± 4,1
FLASH 3D	8,6 ± 5,8	11,4 ± 5,1	12,7 ± 4,9

**Tab. 8:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Interobserver-Analyse.

Die Spearman-Rank Korrelation zwischen dem morphologischen Score des Consensus-Reading und dem erfahrenen Radiologen (Observer 1) ergab Koeffizienten von  $R = 0,842^{***}$  für die FLASH 2D und  $R = 0,947^{***}$  für die FLASH 3D (Tab. 9).

		Spearman-Rank
FLASH 2D	Consensus/Observer 1	0,842***
	Consensus/Observer 2	0,900***
	Observer 1/Observer 2	0,733**
FLASH 3D	Consensus/Observer 1	0,947***
	Consensus/Observer 2	0,849***
	Observer 1/Observer 2	0,939***

**Tab. 9:** Spearman-Rank Korrelationskoeffizienten der Interobserver-Analyse.

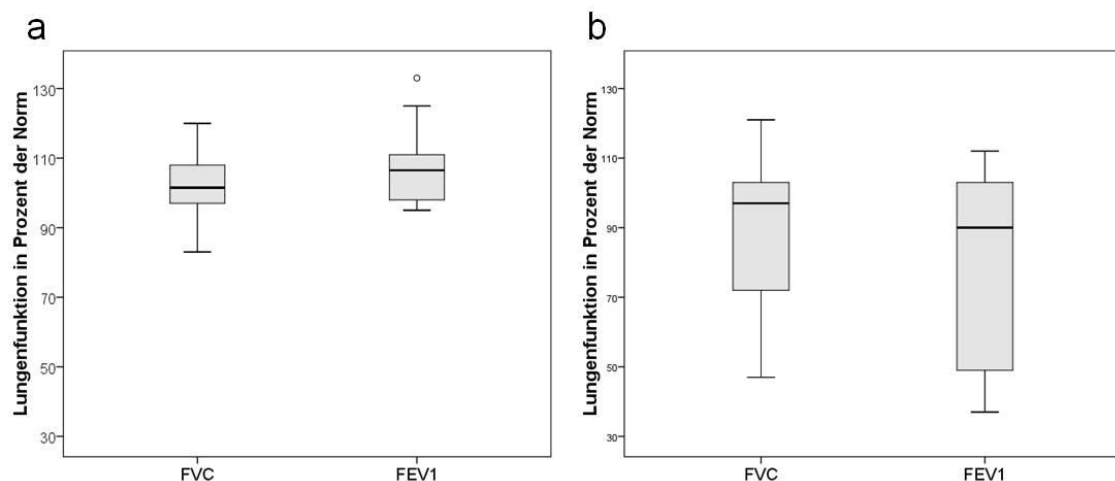
Ebenfalls gute Korrelationen konnten zwischen dem durch Consensus-Reading ermittelten Score und dem Berufsanfänger gefunden werden (FLASH 2D:  $R = 0,900^{***}$ ; FLASH 3D:  $R = 0,849^{***}$ ). Die Korrelationen zwischen erfahrenem Radiologen und unerfahrenem Untersucher waren  $R = 0,733^{**}$  für FLASH 2D und  $R = 0,939^{***}$  für FLASH 3D.

### 4.3 Funktionelle Lungenuntersuchung

#### 4.3.1 Spirometrische Lungenfunktionsuntersuchung

Gemittelt über alle Probanden ergaben sich für die forcierte Vitalkapazität Werte von 83 bis 120 % mit einem Durchschnittswert von  $102 \pm 9$  %. Das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde war im Durchschnitt  $106 \pm 10$  % (Minimum 95 %; Maximum 133 %).

Die Ergebnisse der Lungenfunktion für die Patienten wiesen eine deutlich größere Spannbreite auf als die der Probanden (FVC: Minimum 47 %; Maximum 121 %; FEV<sub>1</sub>: Minimum 37 %; Maximum 112 %). Insgesamt war das FVC mit  $88 \pm 24$  % signifikant\* und das FEV<sub>1</sub> mit  $77 \pm 28$  % hochsignifikant\*\*\* niedriger als im gesunden Vergleichskollektiv. Eine Darstellung aller Ergebnisse ist in Abbildung 26 wiedergegeben.



**Abb. 26:** Boxplot FVC und FEV<sub>1</sub> für Probanden (a) und Patienten (b).

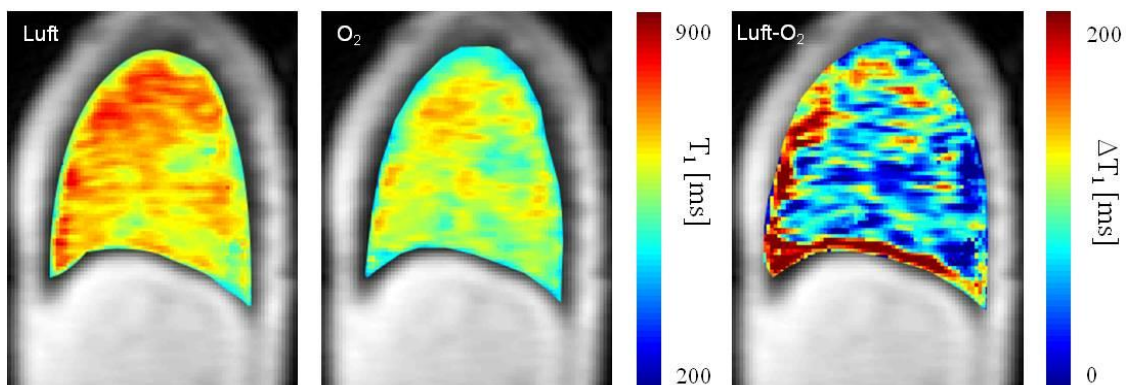
## 4.3.2 Funktionelle Lungenbildung am Niederfeld-MRT

### 4.3.2.1 $T_1$ -Parameterkarten

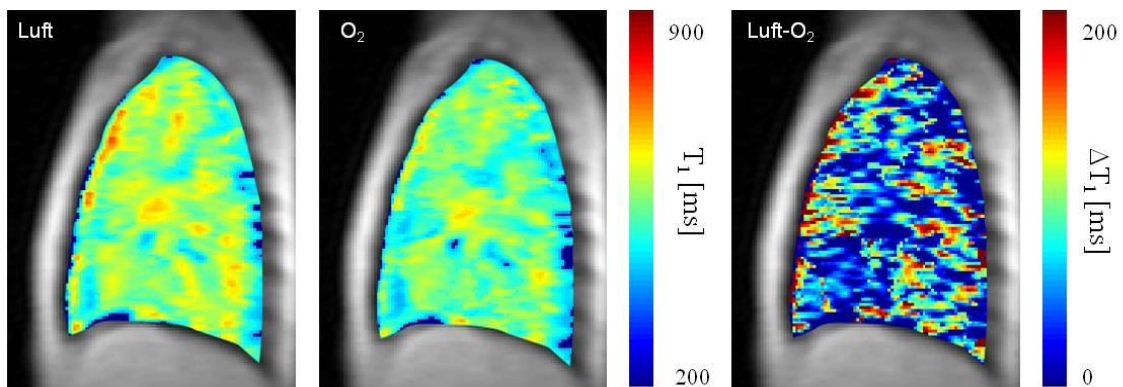
Die gute Übereinstimmung der Zwerchfellposition bei den beiden Messungen (Beatmung mit 21 % bzw. 100 % Sauerstoff) war entscheidend für die erfolgreiche Datenakquisition. Die  $T_1$ -Karten der Probanden waren sowohl unter Raumluft als auch unter 100 % Sauerstoff relativ homogen. Im Durchschnitt fand sich eine relative Änderung der  $T_1$ -Relaxationszeit  $\Delta T_1$  von  $9,7 \pm 1,2$  % für die rechte Lunge bzw.  $10,8 \pm 1,6$  % für die linke Lunge. Die  $\Delta T_1$  der gesamten Lunge wurde aus den ROI's für die beiden Lungenflügel gemittelt und ergab einen Wert von  $10,2 \pm 1,1$  %.

Die  $\Delta T_1$  aller Patienten waren mit  $8,5 \pm 1,6$  % für die gesamte Lunge signifikant\*\* niedriger als die der gesunden Vergleichsgruppe. Die  $\Delta T_1$  lag bei  $9,1 \pm 1,8$  % für die rechte und bei  $8,0 \pm 2,1$  % für die linke Lunge.

Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die  $T_1$ -Maps einer 9-jährigen bzw. eines 20-jährigen Patienten mit Mukoviszidose. Mittels Differenzbild (Luft - Sauerstoff) können lokale Unterschiede in den relativen Änderungen  $\Delta T_1$  und  $\Delta T_2^*$  dargestellt werden.



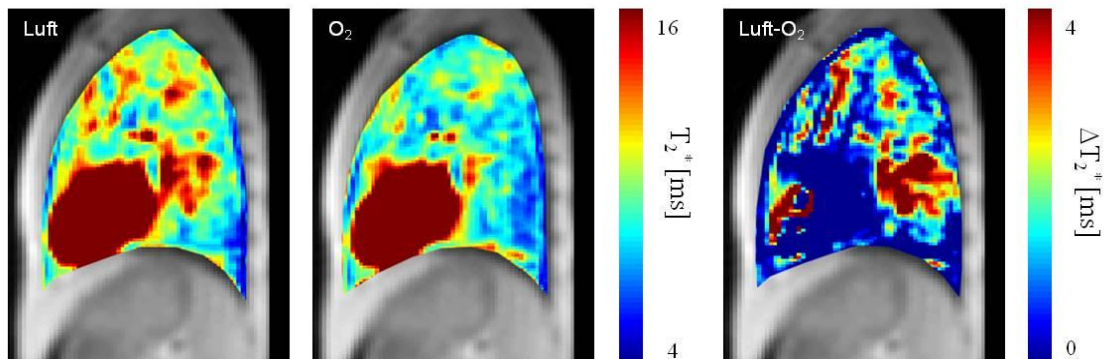
**Abb. 27:**  $T_1$ -Parameterkarten einer 9-jährigen weiblichen Patientin mit Mukoviszidose. Die  $T_1$ -Relaxationszeiten der Lungenregionen sind farblich dargestellt (siehe Farbleisten). Die linke Abbildung zeigt die  $T_1$ -Parameterkarte unter Atmung von Raumluft, mittig die  $T_1$ -Parameterkarte unter Atmung von 100 % Sauerstoff. Im Differenzbild (rechte Abbildung) zeigen sich lokale Unterschiede mit einer kranial betonten geringeren relativen Änderung  $\Delta T_1$ . Es ergab sich gemittelt über die gesamte Lunge eine relative Änderung  $\Delta T_1$  von 10,7 %.



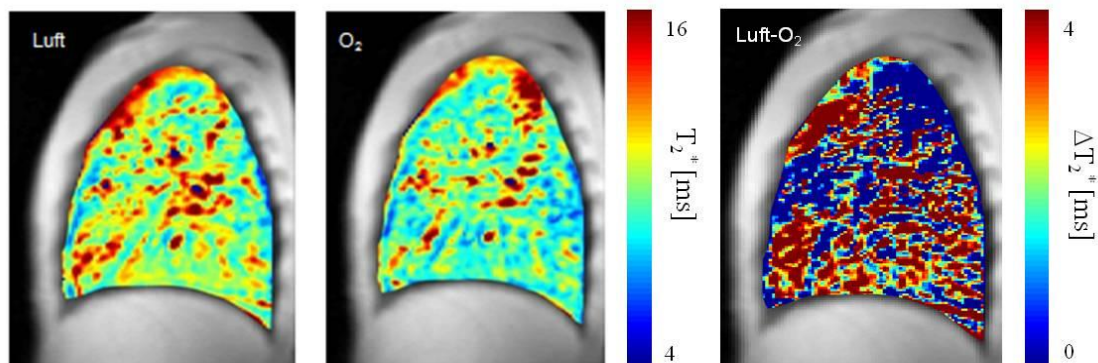
**Abb. 28:**  $T_1$ -Parameterkarten eines 20-jährigen männlichen Patienten mit Mukoviszidose. Die über die gesamte Lunge gemittelte relative Änderung  $\Delta T_1$  betrug 7,0 %. Deutliche lokale Unterschiede konnten im Differenzbild nicht dargestellt werden.

#### 4.3.2.2 $T_2^*$ -Parameterkarten

In den folgenden Abbildungen sind die korrespondierenden  $T_2^*$ -Parameterkarten dargestellt (Abb. 29 und 30).



**Abb. 29:**  $T_2^*$ -Parameterkarten einer 9-jährigen weiblichen Patientin mit Mukoviszidose. Die ventral im Thorax lokalisierte rote Fläche ist das Herz. Das Differenzbild zeigt eine deutlich höhere relative Änderung  $\Delta T_2^*$  für eine hinter dem Herzen lokalisierte Lungenregion. Gemittelt über die ganze Lunge war die relative Änderung  $\Delta T_2^*$  15,1 %.

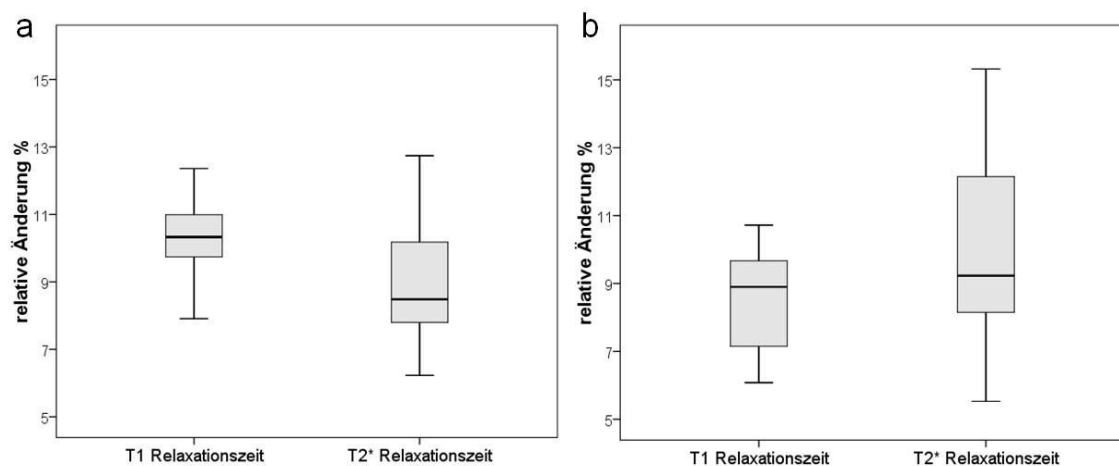


**Abb. 30:**  $T_2^*$ -Parameterkarten eines 20-jährigen männlichen Patienten mit Mukoviszidose mit einer über die gesamte Lunge gemittelten relativen Änderung  $\Delta T_2^*$  von 6,1 %. Im Differenzbild lassen sich keine größeren lokalen Unterschiede darstellen.

Die mittlere relative Änderung  $\Delta T_2^*$  aller Probanden betrug für die gesamte Lunge  $9,6 \pm 2,0$  %. Für die rechte Lunge ergab sich eine durchschnittliche  $\Delta T_2^*$  von  $9,5 \pm 2,9$  %, für die linke Lunge eine  $\Delta T_2^*$  von  $9,6 \pm 3,4$  %.

Der Mittelwert der  $\Delta T_2^*$  für die Patientmessungen betrug  $10,0 \pm 3,2$  %. Es konnte kein signifikanter Unterschied zum Probandenkollektiv hergestellt werden. Für die rechte Lunge ergab sich eine  $\Delta T_2^*$  von  $9,2 \pm 3,9$  %, für die linke Lunge eine  $\Delta T_2^*$  von  $10,8 \pm 3,6$  %.

Eine Zusammenfassung der funktionellen MRT-Ergebnisse für Probanden und Patienten zeigt Abbildung 31.



**Abb. 31:** Boxplot der relativen Änderungen  $\Delta T_1$  und  $\Delta T_2^*$  für Probanden (a) und Patienten (b).

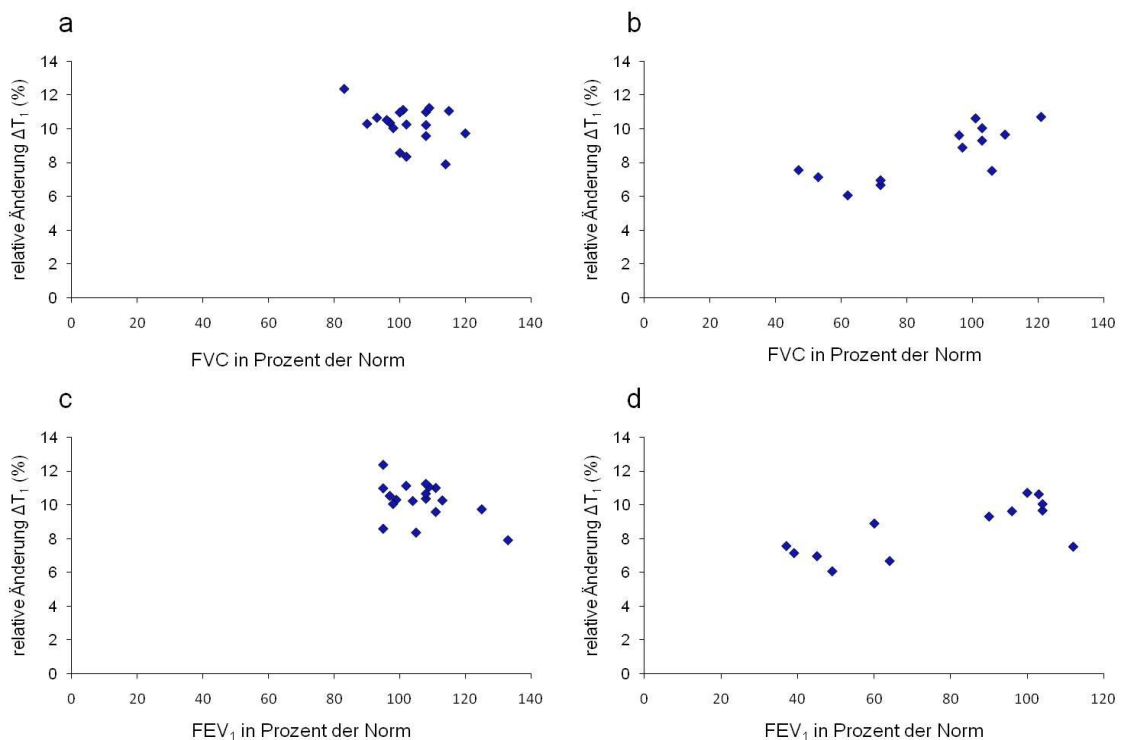
### 4.3.3 Vergleich spirometrische Lungenfunktion versus $\Delta T_1$ und $\Delta T_2^*$

Die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion wurde mit den relativen Änderungen  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$  verglichen. Für die Auswertungen wurden ausschließlich die über die gesamte Lunge gemittelten  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$  verwendet.

#### 4.3.3.1 Spirometrische Lungenfunktion versus $\Delta T_1$

Abbildung 32 zeigt graphisch den Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und  $\Delta T_1$  für die Probanden und Patienten.

Die FVC bzw. FEV<sub>1</sub> der Probanden gruppieren sich um die jeweiligen Mittelwerte und weisen nur eine geringe Streuung auf. Im direkten Vergleich dazu lassen sich die Wertepaare der Patienten entlang einer gedachten Geraden lokalisieren, wobei eine bessere Lungenfunktion mit einer größeren  $\Delta T_1$  einhergeht.

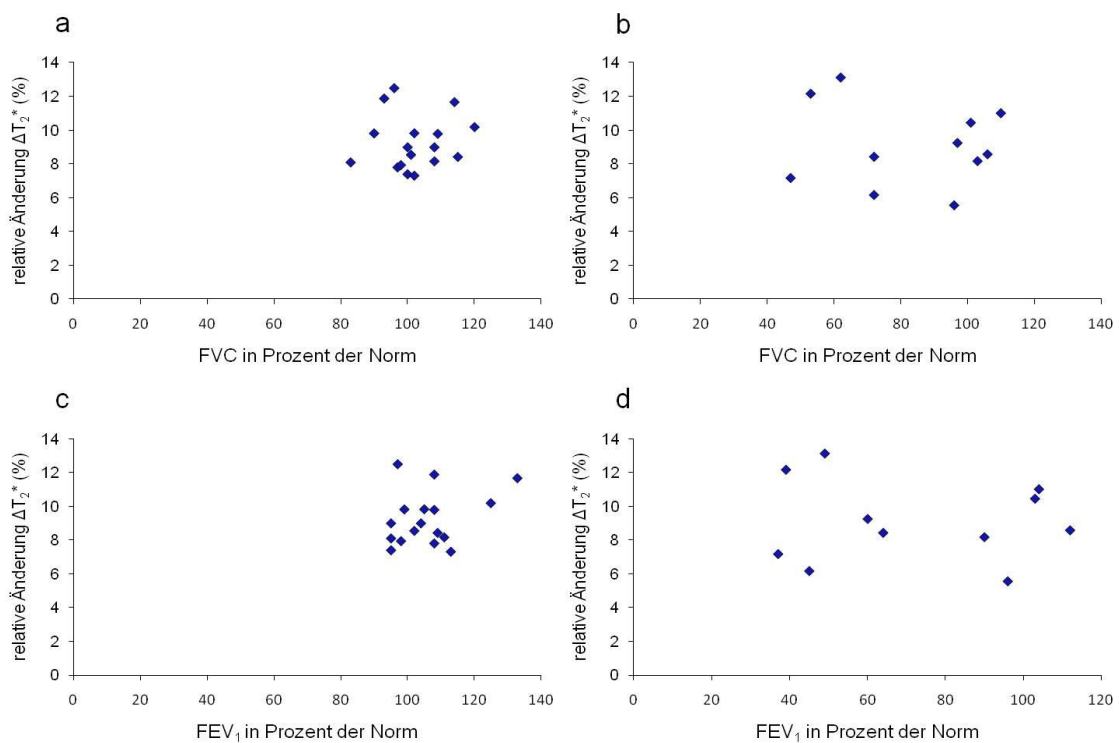


**Abb. 32:** Relative Änderung  $\Delta T_1$  vs. Lungenfunktionsparameter FVC und FEV<sub>1</sub> für Probanden (a + c) und Patienten (b + d).

Dieser Zusammenhang wurde mittels Pearson-Korrelation verifiziert (FVC:  $R = 0,792^{***}$ ;  $FEV_1$ :  $R = 0,735^{**}$ ).

#### 4.3.3.2 Spirometrische Lungenfunktion versus $\Delta T_2^*$

Betrachtet man den oben genannten Zusammenhang für die  $T_2^*$ -Karten, so zeigen die Ergebnisse der Probanden eine deutliche Streuung (Abb. 33). Anhand der Graphik kann die Überlegung angestellt werden, ob ein potentiell bestehender Zusammenhang zwischen der Lungenfunktionsprüfung und den  $\Delta T_2^*$  schon alleine durch die große Streuung der Werte überdeckt werden würde. Die Ergebnisse der Patienten weisen ebenfalls eine größere Streuung im Vergleich zu den Ergebnissen der  $T_1$ -Messungen auf. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den  $T_2^*$ -Messungen und der Lungenfunktionsprüfung.



**Abb. 33:** Relative Änderung  $\Delta T_2^*$  vs. Lungenfunktionsparameter FVC und  $FEV_1$  für Probanden (a + c) und Patienten (b + d).



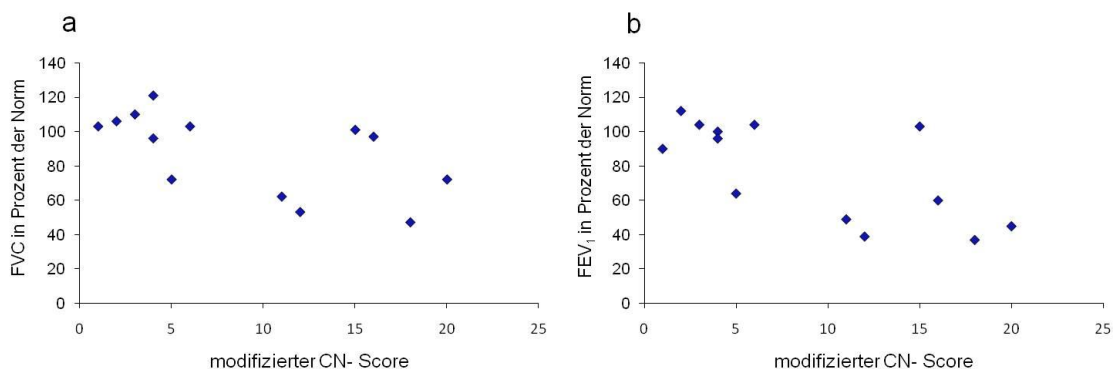
#### 4.3.4 MR-Scoring in Anlehnung an den Crispin-Norman-Score

Für die Korrelationen des morphologischen Scores mit dem funktionellen MRT und der Lungenfunktionsprüfung wurden die Ergebnisse aller 13 Patienten eingeschlossen. Bei den Auswertungen wurden dem in dieser Arbeit vorgestellten MR-Score die relativen Änderungen  $\Delta T_1$  und  $\Delta T_2^*$  sowie die Lungenfunktionsparameter FVC und  $FEV_1$  gegenübergestellt.

Bei der Bewertung der Bildqualität der FLASH 3D-Sequenzen mittels PGMI wurde die Bewertung „insuffizient“ nicht vergeben. Die Wertung „perfekt“ bekamen 4 Bilder, als „gut“ wurden 7 und als „mäßig“ 2 Bilder beschrieben. Der durchschnittliche Score für die FLASH 3D-Sequenz betrug  $9,0 \pm 6,6$  Punkte.

##### 4.3.4.1 Vergleich des MR-Scorings mit der Lungenfunktion

In Abbildung 34 ist der modifizierte CN-Score der FLASH 3D-Sequenz gegen die Lungenfunktionsparameter FVC und  $FEV_1$  aufgetragen. Die Pearson-Korrelationsanalyse ergab für FVC:  $R = 0,598^*$  und für  $FEV_1$ :  $R = 0,706^{**}$ .



**Abb. 34:** Modifizierter CN-Score vs. Lungenfunktionsparameter FVC bzw.  $FEV_1$ .

##### 4.3.4.2 Vergleich des MR-Scorings mit $\Delta T_1$ bzw. $\Delta T_2^*$

Abbildung 35 stellt die Ergebnisse des Scorings in Relation mit den relativen Änderungen  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$  dar. Es fand sich weder für  $\Delta T_1$  noch für  $\Delta T_2^*$  eine relevante Korrelation zum morphologischen Score.

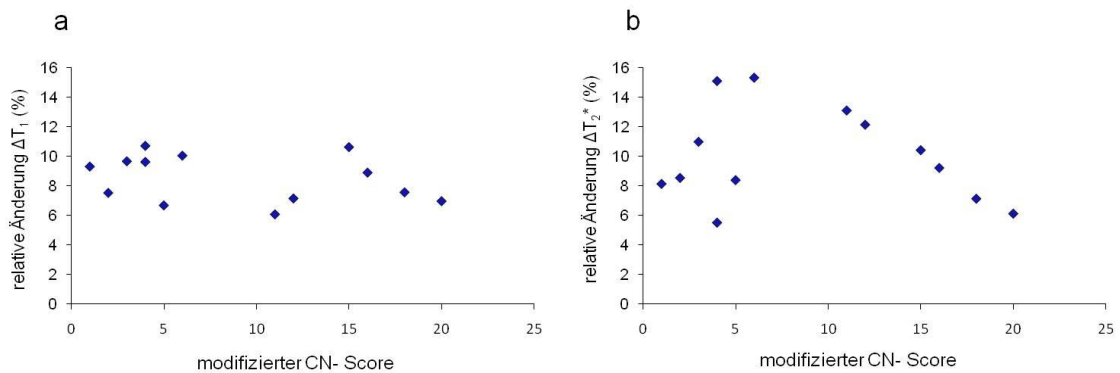


Abb. 35: Modifizierter CN-Score vs. relative Änderung  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$ .

### 4.3.5 Untergliederung der Patienten anhand $FEV_1$

Die Einteilung der Patienten dieser Studie erfolgte anhand des  $FEV_1$ -Wertes in zwei Gruppen (Abb. 36): Patienten mit einer  $FEV_1$  größer als 80 % der Norm (Gruppe I) und Patienten, deren Ergebnisse unter diesem Wert lagen (Gruppe II).

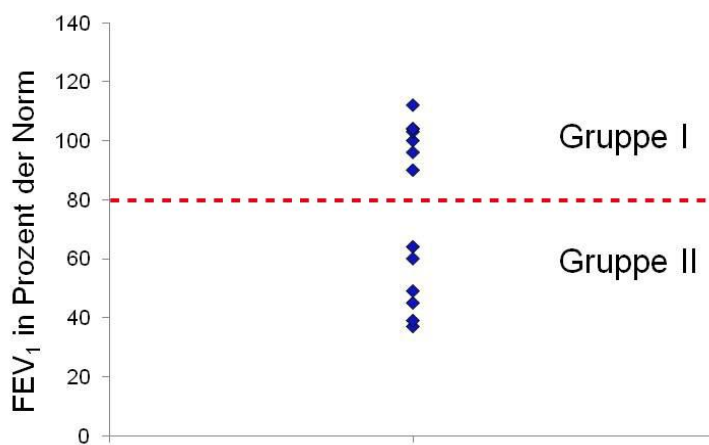
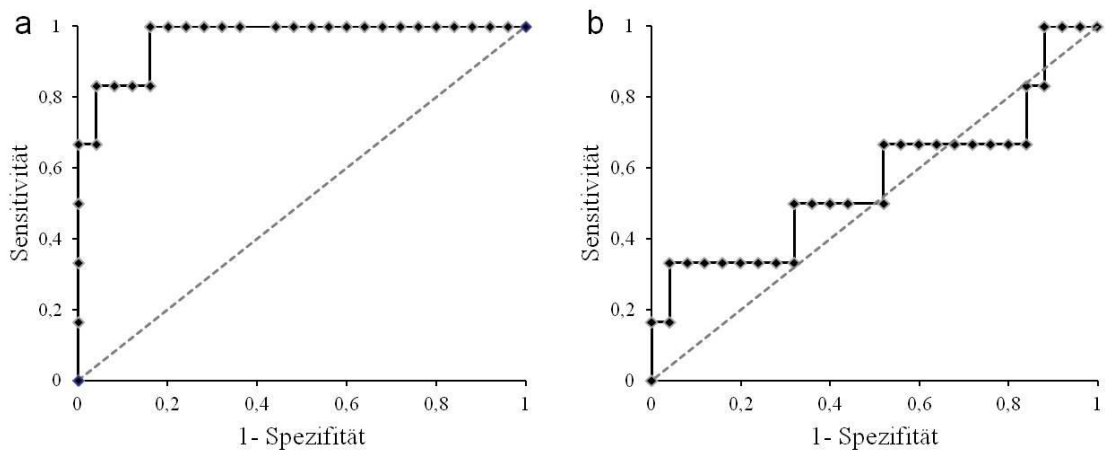


Abb. 36: Untergliederung des Patientenkollektives anhand des „cut off“ Wertes  $FEV_1 = 80\%$ .

Vergleicht man die relativen Änderungen  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$  dieser Gruppen mit den Werten der Probanden, so unterscheiden sich die MRT-Ergebnisse der Gruppe I nicht signifikant von den Ergebnissen des gesunden Vergleichskollektivs. Vergleicht man jedoch Gruppe II mit den Ergebnissen der Probanden, so findet sich für die  $T_1$ -Messung

ein hochsignifikanter\*\*\* Unterschied. Dieser konnte in den  $T_2^*$ -Messungen nicht beobachtet werden.

Berechnet man für den oben beschriebenen Test Receiver-Operating-Characteristics-Kurven, so erkennt man für die  $T_1$ -Messung eine sehr gute Trennschärfe zwischen diesen beiden Gruppen. Das bedeutet, dass die  $T_1$ -Messung sehr spezifisch und sensitiv diese beiden Gruppen zu trennen vermag und die Patienten der Gruppe II identifiziert. Für  $T_2^*$  konnte ein solcher Zusammenhang nicht hergestellt werden (Abb. 37).



**Abb. 37:** Die erstellten Receiver-Operating-Characteristics-Kurven testen, ob mittels der relativen Änderung  $\Delta T_1$  (a) bzw.  $\Delta T_2^*$  (b) eine Differenzierung zwischen Probanden bzw. Patienten mit einer Lungenfunktion  $FEV_1 > 80\%$  und Patienten mit einer Lungenfunktion  $FEV_1 < 80\%$  möglich ist. Alle Probanden und Patienten wurden anhand der Ergebnisse der relativen Änderungen  $\Delta T_1$  und  $\Delta T_2^*$  nach Rängen angeordnet. Für die Testung „richtige Einteilung in die beiden Gruppen“ wurden für jeden  $\Delta T_1$ - und  $\Delta T_2^*$ -Wert die korrespondierenden Werte für die Spezifität und Sensitivität berechnet und gegeneinander aufgetragen (dargestellt durch schwarze Punkte in a + b).

## 5 Diskussion

### 5.1 Optimierte FLASH-Sequenzen zur Lungenbildgebung

Die in dieser Arbeit durchgeführten morphologischen MR-Messungen wurden bei den Patienten > 6 Jahre in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Patienten mit einer pulmonalen Erkrankung, die einen längeren Atemstopp erschwert oder verhindert, können möglicherweise die Atemkommandos nicht suffizient befolgen, so dass es zu einer erheblichen Verschlechterung der Bildqualität bis hin zur Unbrauchbarkeit der Bilder kommen kann. Die Messzeit der MRT-Sequenzen wurde in dieser Studie minimal kurz gehalten, so dass auch bei Patienten mit deutlich erniedrigter Lungenfunktion die Durchführung der Messungen im Atemstopp gut realisiert werden konnte.

Die in dieser Studie erzielten Werte für die TrueFISP sind vergleichbar mit denen anderer Arbeitsgruppen [45]. Ein Vorteil der TrueFISP-Sequenz ist ihre kürzere Akquisitionszeit, wodurch auch Untersuchungen von Patienten mit schwerer Dyspnoe möglich sind.

Beim direkten Vergleich der TrueFISP mit den FLASH-Sequenzen muss die unterschiedliche Aufnahmetechnik beachtet werden. Bei der TrueFISP-Sequenz werden alle Rohdaten eines Bildes komplett aufgenommen, bevor die Akquisition des nächsten begonnen wird. Dagegen verläuft bei den FLASH-Sequenzen die Sammlung der Rohdaten für mehrere Schichten alternierend über die gesamte Dauer der Messung. Daher ist zu erwarten, dass eventuell entstandene Atembewegungen die Bildqualität der TrueFISP weniger stören als die der FLASH-Sequenzen. Diese Überlegung konnte in vorliegender Studie vor allem bei der Messung sehr junger und lebhafter Patienten (0- 6 Jahre) verifiziert werden. Im Gegensatz zu den FLASH-Sequenzen war die Qualität der TrueFISP bei leichteren Atembewegungen nur leicht herabgesetzt.

Nachteilig für die TrueFISP-Sequenz ist die Anfälligkeit für so genannte „off resonance“ Artefakte, die durch eine inhomogene Magnetfeldverteilung in der Lunge entstehen und typisch für die TrueFISP sind [43, 45]. Diese Artefakte befanden sich vor allem im äußeren Randbereich des rechten Oberlappens und wurden nicht in die ROI's eingeschlossen.

Die Messparameter der in dieser Arbeit verwendeten FLASH-Sequenzen wurden so gewählt, dass die im Lungenparenchym gemessene Signalintensität optimiert wurde. Im Vergleich zur TrueFISP-Sequenz konnte ein deutlich höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis erzielt werden.

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Patienten  $\leq 6$  Jahre war für alle durchgeführten Sequenzen signifikant höher als das der Patienten  $> 6$  Jahre. Bei den Patienten  $\leq 6$  Jahre, die nicht im Atemstopp untersucht wurden, dominierten Atemstellungen in Expirationslage. Die Atemlage ist ein wichtiger Faktor, der das Signal-zu-Rausch-Verhältnis beeinflusst. So konnten Bankier et al. Signalunterschiede von ca. 40 % zwischen Inspirations- und Expirationslage des Zwerchfells zeigen [86]. Dies könnte möglicherweise das höhere SNR in dieser Gruppe erklären. Dagegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses zwischen den Probanden und den Patienten  $> 6$  Jahre. Dies kann in der großen Variabilität der pathologischen Parenchymveränderungen in dieser Gruppe begründet sein, die bezogen auf das Alter und damit auch vom Krankheitsverlauf eine sehr inhomogene Gruppe darstellte.

Die Bland-Altman-Plots demonstrierten für die Ergebnisse der Probanden eine geringe Streuung. Der einzige Ausreißer war der Zweitjüngste des Probandenkollektives und wies in allen MRT-Untersuchungen einen hohen normierten Signal-zu-Rausch-Quotienten auf. Dieser hohe Quotient kann in einer insuffizienten Inspirationslage und damit hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis begründet sein.

Die Ausreißer in den Patientengruppen waren Patienten mit stets hohem Signalverhalten in allen Sequenzen.

## **5.2 MR-Scoring in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score**

Die Evaluierung eines MR-Scores in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score war eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit. Der von Chrispin und Norman 1974 publizierte Score erfordert zur Erhebung eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen [17]. Wagner et al. konnten in einem Vergleich zwischen Röntgen-Thorax und MRT eine adäquate Detektion der im CN-Score beurteilten Pathologien durch beide Modalitäten

nachweisen, so dass die Anwendung dieses Bewertungsschemas auf die MRT realisierbar erschien [45]. In dieser Arbeit wurden ausschließlich coronare MRT-Aufnahmen in die Auswertung miteinbezogen und damit der Fokus auf eine Ebene konzentriert, so dass eine sekundäre Modifikation des CN-Score notwendig war. Die im ursprünglichen CN-Score beschriebenen Kategorien Sternalwölbung, Brustkyphose und Zwerchfellabflachung, die an der seitlichen Röntgen-Aufnahme erhoben werden, konnten somit nicht beurteilt werden. Diese Einschränkung wurde bereits von Benden et al. beschrieben, die zur Erhebung lediglich die Frontalebene forderten und mit diesem modifizierten Score eine gute Übereinstimmung mit dem ursprünglichen CN-Score dokumentieren konnten [87].

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein breites Spektrum des erhobenen Scores für die Röntgen-Thorax-Aufnahmen von 2 bis 24 Punkten auf. Ein ähnliches Intervall zeigten die Ergebnisse der MRT (FLASH 2D: 3 bis 17 Punkte; FLASH 3D: 1 bis 18 Punkte). Der Vergleich zwischen Röntgen-Thorax- und MR-Score der FLASH-Sequenzen zeigte eine gute Korrelation zwischen diesen beiden Modalitäten (FLASH 2D:  $R = 0,676$ ; FLASH 3D:  $R = 0,836$ ). Ebenfalls gute Korrelationen konnten in der Interobserver-Analyse konstatiert werden. Insbesondere die gute Übereinstimmung des Berufsanfängers mit dem erfahrenen Kinderradiologen demonstrierte die einfache Anwendung dieses Scores am MRT.

In den MRT-Sequenzen (Mittelwerte für TrueFISP: 5; FLASH 2D: 8; FLASH 3D: 9) wurden die morphologischen Veränderungen durchschnittlich mit niedrigeren Punkten bewertet als mit dem Röntgen-Thorax (Mittelwert: 11). Bronchiale Streifenschatten wurden in der MRT ähnlich gut wie im Röntgen-Thorax erkannt, jedoch in der Ausprägung als geringfügiger eingestuft. Abweichungen gab es auch in der Identifikation von Ringschatten, die in der Röntgen-Thorax-Aufnahme häufiger beobachtet wurden. Es muss berücksichtigt werden, dass der Chrispin-Norman-Score ein für das Röntgen-Thorax entwickeltes Scoring ist. Die mittels CN-Score deklarierten Veränderungen könnten sich aufgrund der anderen Aufnahmetechnik in der MRT quantitativ anders präsentieren und damit anderen Kategorien zugeteilt werden. Möglicherweise spielt auch der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen und der MRT-Bilder eine Rolle, da dieses Intervall bis zu

6 Wochen betrug. Auch lässt dieser Score lediglich eine quantitative Bewertung zu, so dass daraus kein direkter Rückschluss auf das morphologische Korrelat getroffen werden kann. Beispielsweise kann sich eine als Fleckschatten deklarierte Veränderung als entzündliches Infiltrat, aber auch als Atelektase präsentieren. Auch hängt der Chrispin-Norman-Score wie alle quantitativen Scores von der subjektiven Einschätzung des Observers ab. Gerade bei Follow-up Untersuchungen durch unterschiedliche Observer kann dies zu einer Einschränkung der Aussagekraft führen.

### **5.3 Funktionelle Lungenbildgebung am Niederfeld-MRT**

Im Gegensatz zu den Edelgas-basierten Techniken ist Sauerstoff leicht verfügbar und verursacht geringe Kosten. Ein weiterer Aspekt ist seine hohe Sicherheit: Toxische Folgen in Form von einer diffusen Schädigung der Alveolen wurden erst nach einer mehr als 24 Stunden andauernden permanenten Beatmung mit 100 % Sauerstoff beschrieben [88, 89]. Da die Patienten in dieser Studie maximal 20 Minuten 100 % Sauerstoff atmeten, konnten eventuelle toxische Wirkungen des Sauerstoffs ausgeschlossen werden.

Die Beatmung mit 100 % Sauerstoff führt über einen erhöhten Sauerstoffpartialdruck im Alveolarraum bzw. im Blut zu einer messbaren Verkürzung der  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Zeit. In dieser Arbeit erfolgte die zweite Messung mit 100 % Sauerstoff nach einer Einwaschzeit des Sauerstoffes von ca. 10 Minuten. Damit konnte von einem „steady state“ der Sauerstoffkonzentration in der Lunge ausgegangen werden.

Jakob et al. definierten zur Quantifizierung des Sauerstofftransportes eine Sauerstofftransferfunktion (OTF) [90].  $T_1$ -Parameterkarten wurden während Inhalation verschiedener Sauerstoffkonzentrationen aufgenommen und die entsprechenden OTF berechnet. Im Vergleich zu Aufnahmen gesunder Probanden konnte in den für Mukoviszidose-typischen Parenchymveränderungen eine reduzierte Sauerstofftransferfunktion nachgewiesen werden, die ein Maß für den Sauerstofftransfer vom Alveolarraum in das Blut ist. Die Interpretation der  $T_1$ -Messung ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Darstellung des Sauerstofftransfers nur eine indirekte Aussage

über die Ventilation erlaubt und nicht zwischen Ventilation, Perfusion und Diffusion differenziert werden kann [91].

Publikationen am 1,5 Tesla Hochfeld-MRT berichten über ca. zweifach größere  $T_1$ -Werte als die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit [63, 90, 92]. An einem Niederfeld-MRT wurden bisher keine  $T_1$ -Relaxationszeiten der Lunge in Expirationslage veröffentlicht.

Im Gegensatz zu den  $T_1$ -Messungen bietet die  $T_2^*$ -Messung das Potential einer isolierten Darstellung der Ventilation in der Lunge.  $T_2^*$ -Relaxationszeiten am Niederfeld-MRT unter freier Atmung wurden bisher nicht publiziert, so dass kein Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen möglich ist. An einem 1,5 Tesla MRT durchgeführte sauerstoffgestützte  $T_2^*$ -Messungen der Lunge an einer Gruppe von gesunden Probanden zeigten eine durchschnittliche Veränderung der  $T_2^*$ -Zeit von 10 % während Atmung von 21 % und 100 % Sauerstoff [64].

Um eine annähernd identische Atemlage bei den  $T_2^*$ -Messungen zu gewährleisten, wurde in dieser Arbeit eine Navigatortechnik angewendet, da die  $T_2^*$ -Relaxationszeiten stark von der Inspirationstiefe des Zwerchfells abhängig sind. Verschiedene Studien zeigten ähnlich große Änderungen der  $\Delta T_2^*$  bei vergleichenden Untersuchungen zwischen Expiration- und Inspirationsstellung wie bei Messungen während Atmung von 21 % und 100 % Sauerstoff [69, 93]. Eine potentielle Ursache für diese relativ starken Abweichungen könnten die durch den größeren Luftanteil in Inspirationsstellung vergrößerten Luft-Gewebe-Grenzflächen sein, wodurch stärkere Magnetfeldgradienten entstehen. Dieses Problem konnte durch Anwendung einer Navigatortechnik gelöst werden, die die Bewegungen des Zwerchfells erkennt und ausschließlich Bilder einer bestimmten Atemtiefe in die Auswertung einbezieht. Neben der guten Reproduktion der Zwerchfellposition und damit der Atemtiefe zwischen den Messungen erlaubt dieser neue Ansatz auch die Untersuchung von Patienten, deren eingeschränkte Lungenfunktion Messungen im Atemstopp unmöglich macht [82]. Es zeigte sich jedoch eine große Streuung der relativen Änderungen der  $T_2^*$ -Relaxationszeiten bei den Probanden und Patienten, die die Interpretation des Vergleiches der  $\Delta T_2^*$  mit den Ergebnissen der Lungenfunktion bzw. des MR-Scorings stark einschränkte.



Zwischen den Ergebnissen der  $T_1$ -Messungen und den Ergebnissen der Spirometrie zeigte sich eine gute Korrelation. Der Lungenfunktionsparameter  $FEV_1$  gilt als Maß für die bronchiale Obstruktion im Bereich der zentralen Atemwege und ist für die Evaluation der Morbidität und Mortalität einer der wichtigsten Lungenfunktionsparameter bei Patienten mit Mukoviszidose [11, 94, 95]. Die berechneten Receiver-Operating-Characteristics-Kurven bewiesen das Potential dieser Technik, die Patienten mit einer pathologisch verminderten Lungenfunktion zu detektieren und von den Patienten der Gruppe I sowie den Probanden zu trennen. Wie wichtig diese Differenzierung für die Prognose von Patienten mit Mukoviszidose ist, zeigen Ergebnisse aktueller Studien, die die Abhängigkeit der Mortalität von der Einsekundenkapazität beobachteten. Während bei Patienten mit einer  $FEV_1 < 80 \%$  die Mortalitätsrate bei 39 % lag, war die Überlebensrate von Patienten mit einer  $FEV_1 \geq 80 \%$  dagegen deutlich höher bei einer Mortalitätsrate von 12 % [2].

Im Gegensatz zu den  $T_1$ -Messungen zeigten sich die  $T_2^*$ -Messungen für diese Testung nicht geeignet. Ein möglicher Grund ist die große Streuung der Ergebnisse sowohl bei Probanden als auch Patienten, die einen eventuell bestehenden Zusammenhang zwischen der spirometrisch bestimmten Lungenfunktion und der relativen Änderung  $\Delta T_2^*$  überlagern könnte.

Möglicherweise könnten aussagekräftige Ergebnisse mittels Durchführung der  $T_2^*$ -Messungen zu einem früheren Zeitpunkt während des Einwaschvorganges erzielt werden. In dieser Arbeit wurden die funktionellen MRT-Messungen erst nach Erreichen eines „steady states“ der Sauerstoffkonzentration in den Alveolen durchgeführt.

Zum Vergleich der relativen Änderungen  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$  und dem MR-Scoring wurden nur MR-Aufnahmen der FLASH 3D-Sequenz ausgewählt, da für diese im Kapitel 4.2. die beste Korrelation zum modifizierten Chrispin-Norman-Score gezeigt werden konnte. Zwischen den relativen Änderungen  $\Delta T_1$  bzw.  $\Delta T_2^*$  und dem MR-Scoring der FLASH 3D-Sequenz konnte keine Korrelation hergestellt werden. Dieser fehlende Zusammenhang könnte in einer fehlerhaften Messmethode der hier angewandten Technik begründet sein. Möglicherweise gehen aber auch morphologische Veränderungen nicht zwingend mit Änderungen der Lungenfunktion einher.

In dieser Arbeit wurde für die Auswertung der  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Maps ein Mittelwert für die gesamte Lunge herangezogen, da eine Abgrenzung der Lungenlappen schwierig war. In den generierten Differenzbildern (Luft - Sauerstoff) zeigten sich zum Teil nur geringe regionale Unterschiede in den Relaxationszeiten. Dies könnte durch die diffuse pulmonale Krankheitsbeteiligung bei Mukoviszidose erklärt werden. Es fanden sich jedoch auch Hinweise auf lokale Unterschiede der Relaxationszeiten in der Lunge (siehe Abbildung 26).

#### **5.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit**

Für die morphologischen MRT-Untersuchungen wurden Patienten einer großen Altersspanne eingeschlossen. Gerade in der Gruppe der Patienten  $> 6$  Jahre waren die morphologischen Veränderungen in der Lunge aufgrund des unterschiedlichen Alters sehr variabel. In weiterführenden Studien sollten homogenere Untergruppen in ähnlichen Krankheitsstadien untersucht werden.

Des Weiteren wurde im MR-Scoring aufgrund der Bildqualität der morphologischen MRT-Aufnahmen nur eine Bewertung anhand des bekannten PGMI-Schemas durchgeführt. Eine differenziertere Beurteilung zur weiteren Quantifizierung der aufgetretenen Artefakte wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt.

Weitere Limitationen betreffen die Ergebnisse der funktionellen MRT-Messungen. In dieser Arbeit konnte aus bereits ausgeführten Gründen eine Untergliederung in Lungenlappen bzw. Lungensegmente nicht durchgeführt werden. Auch erlaubt die Messung der  $T_1$ -Relaxationszeit keine Differenzierung zwischen Ventilation, Perfusion und Diffusion. Eine isolierte Darstellung der Ventilation wäre für das tiefere Verständnis der Pathogenese sowie des Krankheitsverlaufes der Mukoviszidose und damit der Optimierung der Therapie interessant.

#### **5.5 Ausblick**

Die MRT der Lunge spielt derzeit in der Routinediagnostik der Mukoviszidose keine bedeutende Rolle. Dabei könnte die Darstellung des Lungenparenchyms und der Lungenfunktion am Niederfeld-MRT eine wertvolle Alternative sein, um die

Strahlenexposition bei Mukoviszidose und bei anderen chronischen Erkrankungen mit Lungenbeteiligung zu reduzieren. Die Möglichkeiten der MR-Diagnostik mit den in dieser Arbeit vorgestellten FLASH-Sequenzen sollten bei weiteren pulmonalen Erkrankungen am Niederfeld-MRT untersucht werden.

Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem in dieser Arbeit entwickelten MR-Score der MRT-Sequenzen und dem am Röntgen-Thorax erhobenen Score. Dabei korrelierte der an den FLASH-Sequenzen erhobene Score besser mit dem Röntgen-Thorax als der an der TrueFISP-Sequenz erhobene Score. Weiterführende Studien sind jedoch mit größeren Kollektiven notwendig, um einen international anerkannten Score als Standard festlegen zu können. Ein speziell auf die MRT zugeschnittenes Bewertungssystem sollte definiert werden, das eine Beurteilung der krankheitstypischen Parenchymveränderungen erlaubt.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Technik zur sauerstoffgestützten MR-Lungenbildgebung konnte gut bei kooperativen Patienten eingesetzt werden. In Verbindung mit Bewegungskorrekturen wäre auch die Untersuchung jüngerer Kinder möglich. Damit könnte die MRT die Lücke schließen, die durch die fehlende Durchführbarkeit von spirometrischen Lungenfunktionsprüfungen in dieser Alterklasse entsteht [84].

Aufbauend auf den hier vorgestellten prinzipiellen Überlegungen zur  $T_2^*$ -Lungenbildgebung sollten die MR-Messungen nach der Änderung der Sauerstoffkonzentration auf 100 % zu einem früheren Zeitpunkt beginnen und kein „steady state“ abgewartet werden.

Es zeigten sich Hinweise auf regionale funktionelle Unterschiede in der Lunge, die jedoch in dieser Arbeit nicht quantitativ dargestellt wurden. In weiterführenden Studien sollte der Schwerpunkt auf eine orts aufgelöste Auswertung gelegt werden.

## 6 Zusammenfassung

Die MR-Lungenbildgebung hat das Potential, sich zur Bildgebung der Wahl für Follow up-Untersuchungen sowie für spezielle Fragestellungen bei Patienten mit Mukoviszidose zu entwickeln. Neben der detaillierten Darstellung des Lungenparenchyms machen die zusätzlichen funktionellen Beurteilungsmöglichkeiten die MRT als Bildgebung sehr attraktiv. In der pädiatrischen Diagnostik besitzt die MRT als strahlenfreies radiologisches Verfahren für verschiedene Fragestellungen einen festen Stellenwert. Auch in der Diagnostik pulmonaler Veränderungen bei Mukoviszidose weckt diese Technik große Erwartungen. Fast die Hälfte aller Patienten mit Mukoviszidose sind Kinder und Jugendliche, die sich regelmäßigen Bildgebungen der Lunge unterziehen müssen. Obwohl die Computertomographie in der Detaildarstellung der Lunge unübertroffen ist, wird sie sich aufgrund der Strahlenexposition wohl nicht zum Standardverfahren für Vorsorge- oder Mehrfachuntersuchungen vor allem jüngerer Patienten entwickeln. Es ist davon auszugehen, dass die MRT in naher Zukunft in der akuten Diagnostik sowie dem Therapiemonitoring der Mukoviszidose einen festen Stellenwert einnehmen wird.

Die Verwendung eines Niederfeld-MRT Gerätes bietet zahlreiche Vorteile im Vergleich zu einem 1,5 Tesla Gerät. Neben geringeren Kosten und deutlich reduzierter Geräusentwicklung erleichtert die offene Bauweise des 0,2 Tesla MRT die Untersuchung von Kindern sowie klaustrophobisch veranlagten Patienten. Die Eltern können sich während der Messungen direkt neben dem Kind aufhalten, so dass durch den engen Kontakt in den meisten Fällen eine Untersuchung ohne Sedation möglich ist. In dieser Studie konnten morphologische und funktionelle Untersuchungen der Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose einer großen Altersbreite erfolgreich durchgeführt werden. Dabei wurden unterschiedliche Gruppen von Patienten mit Mukoviszidose untersucht, die sich teilweise überschneiden.

Die für die morphologische Lungenbildgebung optimierten FLASH-Sequenzen zeigten ein deutlich besseres Signalverhalten als die bisherige Standard TrueFISP-Sequenz. Die Bildqualität einschränkende Artefakte, wie sie bei der TrueFISP-Sequenz regelmäßig vorkommen, waren kaum zu verzeichnen. Durch die kurzen Messzeiten konnten auch

Patienten mit verminderter Lungenfunktion im Atemstopp untersucht werden. Selbst die Untersuchung von Säuglingen und Kleinkindern konnte ohne Sedierung erfolgreich durchgeführt werden.

Ebenfalls erfolgreich konnte ein MR-Scoring an den beschriebenen FLASH-Sequenzen etabliert werden. Gute Korrelationen zum ursprünglichen Chrispin-Norman-Score sowie eine geringe Interobserver-Variabilität demonstrierten die klinische Relevanz und Umsetzbarkeit.

Sauerstoffgestützte MRT-Untersuchungen können neue Informationen über physiologische und pathophysiologische Abläufe bei der Erkrankung Mukoviszidose liefern. Diese Studie demonstrierte die Durchführbarkeit von funktionellen  $T_1$ -Messungen am Niederfeld-MRT. Die Messungen unter Atmung von 21 % und 100 % Sauerstoff zeigten eine deutliche Relaxationszeitverkürzung während Atmung von 100 % Sauerstoff mit einer durchschnittlichen relativen Änderung der  $T_1$ -Zeit von ca. 10 %. Die Interpretation der durchgeführten  $T_2^*$ -Messungen war durch die große Streuung der Werte schwierig. Ob dieses Problem durch eine Modifizierung des hier vorgestellten Versuchsaufbaus beseitigt werden kann, muss in weiterführenden Studien geklärt werden.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden bieten vielversprechende Ansätze. Gerade die Möglichkeit zur ortskodierten Funktionsprüfung ohne Strahlenexposition durch radioaktive Tracer weckt Hoffnung auf neue physiologische und pathophysiologische Erkenntnisse über die Erkrankung Mukoviszidose, die Einfluss auf das Therapieregime haben könnten.

## Literaturverzeichnis

- [1] Lindemann H., Tümmler B., Dockter G. (2004): *Mukoviszidose- Zystische Fibrose*; 4. Auflage. Thieme.
- [2] Sens B., Stern M. (2010): *Qualitätssicherung Mukoviszidose*. Hippocampus.
- [3] Database Cystic Fibrosis Mutation: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>; (Zugriff am 18.05.2011).
- [4] Welsh M. J., Smith A. E. (1995): *Cystic fibrosis*. *Sci Am*; 273:52-59.
- [5] Paul K., Ratjen F., Schuster A. (2001): *Pulmonale Manifestation der Zystischen Fibrose*. *Monatssch Kinderheilkd*; 149:222-238.
- [6] Lewis M. J., Lewis E. H., 3rd, Amos J. A., Tsongalis G. J. (2003): *Cystic fibrosis*. *American Journal of Clinical Pathology*; 120 Suppl:S3-13.
- [7] Ramsey B. W. (1996): *Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med*; 335:179-188.
- [8] Accurso F. J., Rowe S. M., Clancy J. P., Boyle M. P., Dunitz J. M., Durie P. R., Sagel S. D., Hornick D. B., Konstan M. W., Donaldson S. H., Moss R. B., Pilewski J. M., Rubenstein R. C., Uluer A. Z., Aitken M. L., Freedman S. D., Rose L. M., Mayer-Hamblett N., Dong Q., Zha J., Stone A. J., Olson E. R., Ordonez C. L., Campbell P. W., Ashlock M. A., Ramsey B. W. (2010): *Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation*. *N Engl J Med*; 363:1991-2003.
- [9] Wiedemann B., Steinkamp G., Sens B., Stern M. (2001): *The German cystic fibrosis quality assurance project: clinical features in children and adults*. *Eur Respir J*; 17:1187-1194.
- [10] Ruzal-Shapiro C. (1998): *Cystic fibrosis. An overview*. *Radiol Clin North Am*; 36:143-161.
- [11] Kerem E., Reisman J., Corey M., Canny G. J., Levison H. (1992): *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med*; 326:1187-1191.
- [12] Glanville A. R., Estenne M. (2003): *Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation*. *Eur Respir J*; 22:845-852.

- [13] Kauczor H. U., Hanke A., Van Beek E. J. (2002): *Assessment of lung ventilation by MR imaging: current status and future perspectives*. European Radiology; 12:1962-1970.
- [14] Schicha H., Schober O. (2007): *Nuklearmedizin-Basiswissen und klinische Anwendung*; 6. Auflage. Schattauer.
- [15] Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. (2005): *Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus*. J Cyst Fibros; 4:7-26.
- [16] Benz-Bohm G. (2005): *Kinderradiologie*; 2. Auflage. Thieme.
- [17] Chrispin A. R., Norman A. P. (1974): *The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis*. Pediatr Radiol; 2:101-105.
- [18] Terheggen-Lagro S., Truijens N., van Poppel N., Gulmans V., van der Laag J., van der Ent C. (2003): *Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters*. Pediatr Pulmonol; 35:441-445.
- [19] Matthew D. J., Warner J. O., Chrispin A. R., Norman A. P. (1977): *The relationship between chest radiographic scores and respiratory function tests in children with cystic fibrosis*. Pediatr Radiol; 5:198-200.
- [20] Davis S. D., Brody A. S., Emond M. J., Brumback L. C., Rosenfeld M. (2007): *Endpoints for clinical trials in young children with cystic fibrosis*. Proc Am Thorac Soc; 4:418-430.
- [21] Davis S. D., Fordham L. A., Brody A. S., Noah T. L., Retsch-Bogart G. Z., Qaqish B. F., Yankaskas B. C., Johnson R. C., Leigh M. W. (2007): *Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis*. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine; 175:943-950.
- [22] Sly P. D., Brennan S., Gangell C., de Klerk N., Murray C., Mott L., Stick S. M., Robinson P. J., Robertson C. F., Ranganathan S. C. (2009): *Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening*. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine; 180:146-152.
- [23] Tiddens H. A. (2006): *Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis*. Paediatr Respir Rev; 7:202-208.
- [24] Brenner D. J., Hall E. J. (2007): *Computed tomography--an increasing source of radiation exposure*. N Engl J Med; 357:2277-2284.

- [25] Fiel S. B., Friedman A. C., Caroline D. F., Radecki P. D., Faerber E., Grumbach K. (1987): *Magnetic resonance imaging in young adults with cystic fibrosis*. Chest; 91:181-184.
- [26] Carr D. H., Oades P., Trotman-Dickenson B., Mohiaddin R., Wells A. U., Bush A. (1995): *Magnetic resonance scanning in cystic fibrosis: comparison with computed tomography*. Clin Radiol; 50:84-89.
- [27] Hatabu H., Alsop D. C., Listerud J., Bonnet M., Geftter W. B. (1999): *T2\* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging*. European Journal of Radiology; 29:245-252.
- [28] Kauczor H. U., Ley-Zaporozhan J., Ley S. (2009): *Imaging of pulmonary pathologies: focus on magnetic resonance imaging*. Proc Am Thorac Soc; 6:458-463.
- [29] Bergin C. J., Glover G. M., Pauly J. (1993): *Magnetic resonance imaging of lung parenchyma*. J Thorac Imaging; 8:12-17.
- [30] Kauczor H. U., Heussel C. P., Schreiber W. G., Kreitner K. F. (2001): *New developments in MRI of the thorax*. Radiologe; 41:279-287.
- [31] Heidemann R. M., Griswold M. A., Kiefer B., Nittka M., Wang J., Jellus V., Jakob P. M. (2003): *Resolution enhancement in lung 1H imaging using parallel imaging methods*. Magnetic Resonance in Medicine; 49:391-394.
- [32] Swift A. J., Woodhouse N., Fichele S., Siedel J., Mills G. H., van Beek E. J., Wild J. M. (2007): *Rapid lung volumetry using ultrafast dynamic magnetic resonance imaging during forced vital capacity maneuver: correlation with spirometry*. Invest Radiol; 42:37-41.
- [33] Fink C., Bock M., Puderbach M., Schmahl A., Delorme S. (2003): *Partially parallel three-dimensional magnetic resonance imaging for the assessment of lung perfusion--initial results*. Invest Radiol; 38:482-488.
- [34] Puderbach M., Eichinger M., Haeselbarth J., Ley S., Kopp-Schneider A., Tuengerthal S., Schmaehl A., Fink C., Plathow C., Wiebel M., Demirakca S., Muller F. M., Kauczor H. U. (2007): *Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray*. Invest Radiol; 42:715-725.
- [35] Eichinger M., Puderbach M., Heussel C. P., Kauczor H. U. (2006): *MRI in mucoviscidosis (cystic fibrosis)*. Radiologe; 46:275-276, 278-281.



- [36] Kinsella D., Hamilton A., Goddard P., Duncan A., Carswell F. (1991): *The role of magnetic resonance imaging in cystic fibrosis*. Clin Radiol; 44:23-26.
- [37] Helbich T.H. (2001): *Wertigkeit bildgebender Verfahren zum Nachweis von morphologischen Veränderungen bei Zystischer Fibrose*. Monatssch Kinderheilkd; 149:246-257.
- [38] Knopp M. V., Hess T., Schad L. R., Bischoff H. G., Weisser G., Bluml S., van Kaick G. (1994): *MR tomography of lung metastases with rapid gradient echo sequences. Initial results in diagnostic applications*. Radiologe; 34:581-587.
- [39] Mayo J. R. (2000): *MR imaging of pulmonary parenchyma*. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America; 8:105-123.
- [40] Jung J. I., Park S. H., Lee J. M., Hahn S. T., Kim K. A. (2000): *MR characteristics of progressive massive fibrosis*. Journal of Thoracic Imaging; 15:144-150.
- [41] Schafer J. F., Vollmar J., Schick F., Seemann M. D., Mehnert F., Vonthein R., Aebert H., Claussen C. D. (2002): *Imaging diagnosis of solitary pulmonary nodules on an open low-field MRI system--comparison of two MR sequences with spiral CT*. Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin; 174:1107-1114.
- [42] Abolmaali N. D., Schmitt J., Krauss S., Bretz F., Deimling M., Jacobi V., Vogl T. J. (2004): *MR imaging of lung parenchyma at 0.2 T: evaluation of imaging techniques, comparative study with chest radiography and interobserver analysis*. European Radiology; 14:703-708.
- [43] Heussel C. P., Sandner A., Voigtlander T., Heike M., Deimling M., Kuth R., Rupperecht T., Schreiber W. G., Kauczor H. U. (2002): *Prospective feasibility study of chest X-ray vs. thoracic MRI in breath-hold technique at an open low-field scanner*. Rofo; 174:854-861.
- [44] Rupperecht T., Kuth R., Bowing B., Gerling S., Wagner M., Rascher W. (2000): *Sedation and monitoring of paediatric patients undergoing open low-field MRI*. Acta Paediatrica; 89:1077-1081.
- [45] Wagner M., Bowing B., Kuth R., Deimling M., Rascher W., Rupperecht T. (2001): *Low field thoracic MRI--a fast and radiation free routine imaging modality in children*. Magnetic Resonance Imaging; 19:975-983.
- [46] Rupperecht T., Bowing B., Kuth R., Deimling M., Rascher W., Wagner M. (2002): *Steady-state free precession projection MRI as a potential alternative to the conventional chest X-ray in pediatric patients with suspected pneumonia*. Eur Radiol; 12:2752-2756.

- [47] Rupperecht T., Bowing B., Wagner M. (2001): *Low-field magnetic resonance tomography in pediatric radiology. Possibilities, limitations and prospects.* Radiologe; 41:427-433.
- [48] Kauczor H. U., Kreitner K. F. (2000): *Contrast-enhanced MRI of the lung.* Eur J Radiol; 34:196-207.
- [49] Patton J. A. (1994): *MR imaging instrumentation and image artifacts.* Radiographics; 14:1083-1096; quiz 1097-1088.
- [50] Müller C. J., Löffler R., Deimling M., Peller M., Reiser M. (2001): *MR lung imaging at 0.2 T with T1-weighted true FISP: native and oxygen-enhanced.* Journal of Magnetic Resonance Imaging; 14:164-168.
- [51] Kveder M., Zupancic I., Lahajnar G., Blinc R., Suput D., Ailion D. C., Ganesan K., Goodrich C. (1988): *Water proton NMR relaxation mechanisms in lung tissue.* Magnetic Resonance in Medicine; 7:432-441.
- [52] Deimling M. (2000): *True FISP imaging of lung parenchyma at 0.2 Tesla.* p. 2202 (Abstract).
- [53] Haase A., Frahm J., Matthaei D., Hanicke W., Merboldt (1986): *FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses.* Journal of Magnetic Resonance Imaging; 67:258-266.
- [54] Oechsner M., Beer M., Pracht E. D., Köstler H., Hahn D., Weininger M., Beissert M, Jakob P. (2006): *Optimised FLASH Sequences for Examinations of the Human Lung at 0.2 Tesla.* Proc Intl Soc Mag Reson Med; 14.
- [55] Anjorin A., Schmidt H., Posselt H. G., Smaczny C., Ackermann H., Deimling M., Vogl T. J., Abolmaali N. (2008): *Comparative evaluation of chest radiography, low-field MRI, the Shwachman-Kulczycki score and pulmonary function tests in patients with cystic fibrosis.* European Radiology; 18:1153-1161.
- [56] Eichinger M., Optazaite D. E., Kopp-Schneider A., Hintze C., Biederer J., Niemann A., Mall M. A., Wielputz M. O., Kauczor H. U., Puderbach M. (2011): *Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI.* Eur J Radiol.
- [57] Kauczor H., Surkau R., Roberts T. (1998): *MRI using hyperpolarized noble gases.* Eur Radiol; 8:820-827.

- [58] Ebert M., Grossmann T., Heil W., Otten W. E., Surkau R., Leduc M., Bachert P., Knopp M. V., Schad L. R., Thelen M. (1996): *Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarised helium-3*. Lancet; 347:1297-1299.
- [59] Mugler J. P., Driehuys B., Brookeman J. R., Cates G. D., Berr S. S., Bryant R. G., Daniel T. M., de Lange E. E., Downs J. H., 3rd, Erickson C. J., Happer W., Hinton D. P., Kassel N. F., Maier T., Phillips C. D., Saam B. T., Sauer K. L., Wagshul M. E. (1997): *MR imaging and spectroscopy using hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  gas: preliminary human results*. Magn Reson Med; 37:809-815.
- [60] Stock K. W., Chen Q., Morrin M., Hatabu H., Edelman R. R. (1999): *Oxygen-enhanced magnetic resonance ventilation imaging of the human lung at 0.2 and 1.5 T*. Journal of Magnetic Resonance Imaging; 9:838-841.
- [61] Edelman R. R., Hatabu H., Tadamura E., Li W., Prasad P. V. (1996): *Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging*. Nature Medicine; 2:1236-1239.
- [62] Tadamura E., Hatabu H., Li W., Prasad P. V., Edelman R. R. (1997): *Effect of oxygen inhalation on relaxation times in various tissues*. J Magn Reson Imaging; 7:220-225.
- [63] Jakob P. M., Hillenbrand C. M., Wang T., Schultz G., Hahn D., Haase A. (2001): *Rapid quantitative lung  $(1)H$   $T(1)$  mapping*. Journal of Magnetic Resonance Imaging; 14:795-799.
- [64] Pracht E. D., Arnold J. F., Wang T., Jakob P. M. (2005): *Oxygen-enhanced proton imaging of the human lung using  $T_2$* . Magnetic Resonance in Medicine; 53:1193-1196.
- [65] Pracht E. D. (2007): *Entwicklung und Optimierung von Bildgebungssequenzen für die  $^1H$ -Magnetresonanztomographie der Lunge*.
- [66] Ohno Y., Chen Q., Hatabu H. (2001): *Oxygen-enhanced magnetic resonance ventilation imaging of lung*. Eur J Radiol; 37:164-171.
- [67] Beer M., Stab D., Oechsner M., Hahn D., Kostler H., Hebestreit H., Jakob P. (2009): *Oxygen-enhanced functional MR lung imaging*. Radiologe; 49:732-738.
- [68] Hatabu H., Gaa J., Tadamura E., Edinburgh K. J., Stock K. W., Garpestad E., Edelman R. R. (1999): *MR imaging of pulmonary parenchyma with a half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence*. Eur J Radiol; 29:152-159.

- [69] Martirosian P., Boss A., Fenchel M., Deimling M., Schafer J., Claussen C. D., Schick F. (2006): *Quantitative lung perfusion mapping at 0.2 T using FAIR True-FISP MRI*. *Magnetic Resonance in Medicine*; 55:1065-1074.
- [70] Reiser M., Semmler W. (2002): *Magnetresonanztomographie*; 3. Auflage. Springer.
- [71] Bücheler E., Lackner K. J., Thelen M. (2006): *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Intervention*; 11. Auflage. Thieme.
- [72] Weishaupt D., Köchli V. D., Marincek B., Fröhlich J. M. (2006): *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.*; 5. Auflage. Springer.
- [73] Hombach V., Grebe O., Botnar R. M. (2005): *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen, Technik, klinische Anwendung.*; 1. Auflage. Schattauer.
- [74] Benninghoff A., Drenckhahn D. (2008): *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*; 17. Auflage. Urban und Fischer.
- [75] Putz R., Pabst R. (2000): *Sobotta-Atlas der Anatomie des Menschen, Band 2*; 21. Auflage. Urban und Fischer.
- [76] Klinke R., Silbernagel S. (2005): *Lehrbuch der Physiologie*; 4. Auflage. Thieme.
- [77] College Kellogg Community: [http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/bio201\\_mckinley/f25-9a\\_bronchioles\\_and\\_\\_c.jpg](http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/bio201_mckinley/f25-9a_bronchioles_and__c.jpg); (Zugriff am 18.05.2011).
- [78] Larsen R., Ziegenfuß T. (2009): *Beatmung: Grundlagen und Praxis*; 4. Auflage. Springer.
- [79] Speckmann E. J., Hescheler J., Köhling R. (2008): *Physiologie*; 5. Auflage. Urban und Fischer.
- [80] Haacke E. M., Brown R. W., Thompson M. R., Venkatesan R. (1999): *Magnetic Resonance Imaging*.
- [81] Staeb D. (2007): *Funktionelle Lungenbildgebung bei 0,2 Tesla*. Diplomarbeit, Würzburg.
- [82] Oechsner M., Pracht E. D., Staeb D., Arnold J. F., Kostler H., Hahn D., Beer M., Jakob P. M. (2009): *Lung imaging under free-breathing conditions*. *Magnetic Resonance in Medicine*; 61:723-727.

- [83] Bland J. M., Altman D. G. (1986): *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet; 1:307-310.
- [84] Brand P. L., van der Ent C. K. (1999): *The practical application and interpretation of simple lung function tests in cystic fibrosis*. Journal of the Royal Society of Medicine; 92 Suppl 37:2-12.
- [85] Wendt M., Wacker F., Wolf K. J., Lewin J. S., Duerk J. L. (1999): *Keyhole-true FISP: fast T2-weighted imaging for interventional MRT at 0.2 T*. Rofo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin; 170:391-393.
- [86] Bankier A. A., O'Donnell C. R., Mai V. M., Storey P., De Maertelaer V., Edelman R. R., Chen Q. (2004): *Impact of lung volume on MR signal intensity changes of the lung parenchyma*. J Magn Reson Imaging; 20:961-966.
- [87] Benden C., Wallis C., Owens C. M., Ridout D. A., Dinwiddie R. (2005): *The Chrispin-Norman score in cystic fibrosis: doing away with the lateral view*. Eur Respir J; 26:894-897.
- [88] Ichikado K., Suga M., Gushima Y., Johkoh T., Iyonaga K., Yokoyama T., Honda O., Shigeto Y., Tomiguchi S., Takahashi M., Itoh H., Ikezoe J., Muller N. L., Ando M. (2000): *Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pigs: correlation between thin-section CT and histopathologic findings*. Radiology; 216:531-538.
- [89] Lodato R. F. (1990): *Oxygen toxicity*. Crit Care Clin; 6:749-765.
- [90] Jakob P. M., Wang T., Schultz G., Hebestreit H., Hebestreit A., Hahn D. (2004): *Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis*. Magnetic Resonance in Medicine; 51:1009-1016.
- [91] Löffler R., Müller C. J., Peller M., Penzkofer H., Deimling M., Schwaiblmair M., Scheidler J., Reiser M. (2000): *Optimization and evaluation of the signal intensity change in multisection oxygen-enhanced MR lung imaging*. Magnetic Resonance in Medicine; 43:860-866.
- [92] Stadler A., Jakob P. M., Griswold M., Barth M., Bankier A. A. (2005): *T1 mapping of the entire lung parenchyma: Influence of the respiratory phase in healthy individuals*. Journal of Magnetic Resonance Imaging; 21:759-764.
- [93] Boss A., Schaefer S., Martirosian P., Claussen C. D., Schick F., Schaefer J. F. (2008): *Magnetic resonance imaging of lung tissue: influence of body positioning, breathing and oxygen inhalation on signal decay using multi-echo gradient-echo sequences*. Investigative Radiology; 43:433-438.

- [94] Hayllar K. M., Williams S. G., Wise A. E., Pouria S., Lombard M., Hodson M. E., Westaby D. (1997): *A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis*. Thorax; 52:313-317.
- [95] Aurora P., Wade A., Whitmore P., Whitehead B. (2000): *A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis*. Eur Respir J; 16:1056-1060.

# Anhang

## I. Optimierte FLASH-Sequenzen zur Lungenbildgebung

<b>SNR<sub>normiert</sub></b>			
	TrueFISP	FLASH 2D	FLASH 3D
<b>Probanden</b>			
<b>Prob 1</b>	5,58	10,25	10,36
<b>Prob 2</b>	5,26	11,59	11,34
<b>Prob 3</b>	4,15	7,62	6,67
<b>Prob 4</b>	4,52	8,46	7,76
<b>Prob 5</b>	4,73	7,32	6,53
<b>Prob 6</b>	3,35	7,44	7,65
<b>Prob 7</b>	2,94	5,99	5,87
<b>Prob 8</b>	3,51	6,88	5,72
<b>Prob 9</b>	3,58	6,59	6,34
<b>Prob 10</b>	3,47	7,47	6,87
<b>Prob 11</b>	3,15	7,08	5,72
<b>Prob 12</b>	3,21	7,11	5,75
<b>Prob 13</b>	3,55	5,24	5,57
<b>Prob 14</b>	2,50	4,18	3,66
<b>Prob 15</b>	2,84	4,76	4,60
<b>Prob 16</b>	4,40	9,80	7,65
<b>Prob 17</b>	2,95	7,08	5,51
<b>Prob 18</b>	3,76	7,90	5,78

<b>SNR<sub>normiert</sub></b>				<b>SNR<sub>normiert</sub></b>					
		TrueFISP	FLASH 2D	FLASH 3D			TrueFISP	FLASH 2D	FLASH 3D
<b>Patienten ≤ 6 Jahre</b>				<b>Patienten &gt; 6 Jahre</b>					
<b>Pat 1</b>	6,73	8,98	20,65	<b>Pat 5</b>	4,54	10,09	6,47		
	7,88	12,99	18,11	<b>Pat 6</b>	4,05	10,69	7,75		
<b>Pat 2</b>	5,04	15,40	14,89	<b>Pat 7</b>	4,07	9,39	8,48		
	5,27	14,17	16,70	<b>Pat 8</b>	3,17	6,86	7,15		
	5,33	11,43	12,98	<b>Pat 9</b>	3,98	8,58	7,32		
<b>Pat 3</b>	10,42	23,46	27,17	<b>Pat 10</b>	3,57	7,79	7,54		
	9,95	19,07	27,87		3,31	10,04	8,75		
<b>Pat 4</b>	8,01	14,49	24,46		3,02	7,24	7,17		
	10,40	20,32	22,32		3,16	7,00	8,09		
	12,45	20,16	16,54		3,56	6,60	6,67		
	10,74	19,29	17,99	<b>Pat 11</b>	4,99	10,31	9,19		
	8,47	18,40	23,63		4,87	9,47	8,84		
	9,02	13,26	22,02		3,57	11,63	8,37		
	8,54	19,04	11,67		2,81	7,36	9,36		
					2,68	7,73	6,73		
			3,48		7,82	7,94			
			4,28		13,12	8,58			
			3,05		9,24	7,99			
			<b>Pat 12</b>	4,27	12,07	14,66			
				4,56	11,41	11,07			
			<b>Pat 13</b>	3,43	6,73	6,10			
			<b>Pat 14</b>	3,20	5,55	6,55			
			<b>Pat 15</b>	3,04	7,33	5,77			
			<b>Pat 16</b>	3,01	5,00	6,03			
			<b>Pat 17</b>	3,45	7,59	6,18			
			<b>Pat 18</b>	3,62	9,35	7,06			



				<b>Pat 19</b>	3,06	7,28	6,68
				<b>Pat 20</b>	3,11	7,23	5,82
				<b>Pat 21</b>	2,73	6,07	5,37
				<b>Pat 22</b>	3,75	7,23	8,16
				<b>Pat 23</b>	3,33	6,00	6,39
				<b>Pat 24</b>	3,14	4,82	5,26
				<b>Pat 25</b>	3,95	6,98	6,32
					2,71	5,26	4,74

## II. MR-Scoring in Anlehnung an den Chrispin-Norman-Score

Chrispin-Norman-Score					
		Röntgen-Thorax	TrueFISP	FLASH 2D	FLASH 3D
Gesamtscore					
<b>Pat 1</b>	Consensus	6		6	3
	Observer 1	3		11	8
	Observer 2	6		6	10
<b>Pat 2</b>	Consensus	7	6	7	6
	Observer 1	8		9	9
	Observer 2	11		14	10
<b>Pat 3</b>	Consensus	9	3	7	9
	Observer 1	7		6	12
	Observer 2	9		14	10
<b>Pat 4</b>	Consensus	2	2	4	4
	Observer 1	7		7	6
	Observer 2	8		13	6
<b>Pat 5</b>	Consensus	4	2	3	4
	Observer 1	7		6	7
	Observer 2	12		13	10
<b>Pat 6</b>	Consensus	8	5	7	4
	Observer 1	6		9	11
	Observer 2	10		14	12
<b>Pat 7</b>	Consensus	20	5	17	18
	Observer 1	24		20	20
	Observer 2	24		15	18
<b>Pat 8</b>	Consensus	4	1	4	1
	Observer 1	2		5	4
	Observer 2	6		4	6

<b>Pat 9</b>	Consensus	18	5	8	14
	Observer 1	13		20	14
	Observer 2	15		14	16
<b>Pat 10</b>	Consensus	15	8	13	12
	Observer 1	13		13	13
	Observer 2	15		16	15
<b>Pat 11</b>	Consensus	24	13	14	17
	Observer 1	23		21	20
	Observer 2	22		19	21
<b>Pat 12</b>	Consensus	19	7	10	11
	Observer 1	15		11	13
	Observer 2	13		14	18

### III. Funktionelle Lungenuntersuchung

Probanden			Patienten		
	FVC (%)	FEV <sub>1</sub> (%)		FVC (%)	FEV <sub>1</sub> (%)
<b>Prob 1</b>	97	108	<b>Pat 1</b>	106	112
<b>Prob 2</b>	83	95	<b>Pat 2</b>	121	100
<b>Prob 3</b>	108	111	<b>Pat 3</b>	72	64
<b>Prob 4</b>	100	95	<b>Pat 4</b>	96	96
<b>Prob 5</b>	93	108	<b>Pat 5</b>	47	37
<b>Prob 6</b>	102	113	<b>Pat 6</b>	110	104
<b>Prob 7</b>	108	111	<b>Pat 7</b>	101	103
<b>Prob 8</b>	101	102	<b>Pat 8</b>	103	90
<b>Prob 9</b>	90	99	<b>Pat 9</b>	72	45
<b>Prob 10</b>	120	125	<b>Pat 10</b>	62	49
<b>Prob 11</b>	102	105	<b>Pat 11</b>	97	60
<b>Prob 12</b>	98	98	<b>Pat 12</b>	53	39
<b>Prob 13</b>	115	109	<b>Pat 13</b>	103	104
<b>Prob 14</b>	114	133			
<b>Prob 15</b>	100	95			
<b>Prob 16</b>	109	108			
<b>Prob 17</b>	96	97			
<b>Prob 18</b>	108	104			

	$\Delta T_1$ (%)			$\Delta T_2^*$ (%)		
	Lu <sub>gesamt</sub>	Lu <sub>rechts</sub>	Lu <sub>links</sub>	Lu <sub>gesamt</sub>	Lu <sub>rechts</sub>	Lu <sub>links</sub>
	Probanden			Probanden		
<b>Prob 1</b>	10,36	10,67	10,03	7,80	6,55	9,11
<b>Prob 2</b>	12,36	11,79	12,95	8,10	5,09	11,24
<b>Prob 3</b>	10,99	10,55	11,45	8,16	10,64	5,48
<b>Prob 4</b>	8,59	9,10	8,03	7,40	4,77	10,01
<b>Prob 5</b>	10,66	8,14	13,14	11,86	9,38	14,43
<b>Prob 6</b>	10,26	9,27	11,31	7,31	9,12	5,32
<b>Prob 7</b>	9,58	9,63	9,53	14,99	12,56	17,28
<b>Prob 8</b>	11,12	9,65	12,57	8,55	6,89	10,26
<b>Prob 9</b>	10,30	10,48	10,11	9,81	11,74	7,88
<b>Prob 10</b>	9,74	8,40	11,10	10,18	15,21	4,31
<b>Prob 11</b>	8,36	7,43	9,32	9,82	10,20	9,45
<b>Prob 12</b>	10,05	9,74	10,36	7,94	7,50	8,39
<b>Prob 13</b>	11,06	9,12	13,08	8,42	9,33	7,49
<b>Prob 14</b>	7,91	7,94	7,88	11,65	12,87	10,38
<b>Prob 15</b>	10,97	11,31	10,62	8,99	11,16	6,55
<b>Prob 16</b>	11,24	11,02	11,46	9,78	6,26	13,20
<b>Prob 17</b>	10,52	10,30	10,75	12,48	11,56	13,45
<b>Prob 18</b>	10,23	10,05	10,41	8,99	9,46	8,54

	$\Delta T_1$ (%)			$\Delta T_2^*$ (%)		
	Lu <sub>gesamt</sub>	Lu <sub>rechts</sub>	Lu <sub>links</sub>	Lu <sub>gesamt</sub>	Lu <sub>rechts</sub>	Lu <sub>links</sub>
	<b>Patienten</b>			<b>Patienten</b>		
<b>Pat 1</b>	7,53	7,02	8,05	8,56	4,48	11,89
<b>Pat 2</b>	10,72	10,41	11,02	15,10	14,81	15,39
<b>Pat 3</b>	6,68	9,50	3,91	8,41	8,10	8,69
<b>Pat 4</b>	9,63	9,45	9,80	5,53	0,76	10,85
<b>Pat 5</b>	7,57	9,53	5,40	7,15	6,01	8,24
<b>Pat 6</b>	9,67	8,93	10,46	11,00	10,44	11,49
<b>Pat 7</b>	10,63	11,16	10,09	10,43	12,71	7,95
<b>Pat 8</b>	9,31	11,52	7,02	8,15	8,64	7,72
<b>Pat 9</b>	6,97	6,86	7,08	6,14	8,29	3,87
<b>Pat 10</b>	6,08	6,33	5,82	13,11	10,88	15,25
<b>Pat 11</b>	8,90	9,53	8,25	9,23	8,45	10,07
<b>Pat 12</b>	7,15	6,64	7,64	12,15	11,92	12,39
<b>Pat 13</b>	10,05	11,14	8,90	15,32	13,97	16,55

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dietbert Hahn, Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik, für die Überlassung des Themas sowie die Möglichkeit, an seinem Institut diese Dissertation durchführen zu können.

Ganz herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Meinrad Beer, für die interessante Themenstellung meiner Doktorarbeit und die fortwährende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Vielen Dank für das stete Interesse, die konstruktive Kritik und die zeitnahen Korrekturen!

Weiterhin möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Markus Öchsner für die intensive Betreuung, stete Ansprechbarkeit und äußerst angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken. Vielen Dank für die interessante Zeit!

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler, der während der Zeit der Fertigstellung meiner Doktorarbeit immer ein offenes Ohr für mich hatte. Vielen Dank für die vielen Anregungen und geduldigen Erklärungen!

Ein besonderes Dankeschön gilt den Physikern vom ehemaligen C 10 für ihre stete Ansprechbarkeit und Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Speziell danken möchte ich Daniel Stüb und Andreas Weng für ihr überaus großes Engagement und ihre zuverlässige Hilfe.

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

Mein Dank gilt allen meinen freiwilligen Probanden, die geduldig und aufmerksam alle MRT-Untersuchungen über sich ergehen ließen. Vielen Dank auch meinem Vater, der mich bei diesem Unterfangen mit viel Zeit und Geduld unterstützt hat.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für ihre liebevolle Unterstützung und alle verständnisvollen und ermunternden Gespräche bedanken, insbesondere bei meiner Mutter für das sehr gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit und Susanne Mager für ihre kompetente Unterstützung bei der graphischen Gestaltung dieser Arbeit.

# Curriculum Vitae

## PERSÖNLICHE DATEN

---

Name: Brenner  
Vorname: Sophie Anna  
Geburtsdatum, -ort: 14.06.1984 in Lauingen a.d. Donau  
Zivilstand: ledig

## SCHULBILDUNG

---

1994 – 2001 St. Bonaventura-Gymnasium in Dillingen a.d. Donau  
2001 – 2003 Johann-Michael-Sailer-Gymnasium in Dillingen a.d. Donau  
Mai 2003 Allgemeine Hochschulreife

## HOCHSCHULBILDUNG

---

Oktober 2003 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
April 2006 Erfolgreiches Ablegen der Ersten Ärztlichen Prüfung  
April 2006 Beginn des klinischen Teils des Studiums an der TU München  
Oktober 2006 Fortsetzung des Studiums an der Universität Würzburg  
November 2010 Erfolgreiches Ablegen der Zweiten Ärztlichen Prüfung

Würzburg, den 10.10.2011

Sophie Brenner