

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

MRT-basierte Quantifizierung von entzündlichen Läsionen bei chronisch  
entzündlichen Darmerkrankungen und gesunden Darmabschnitten

MRI-based quantification of inflammatory lesions in inflammatory  
bowel disease and healthy intestinal sections

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Billig

aus Rüdersdorf bei Berlin

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Diagrammverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	11
Formelverzeichnis.....	11
Zusammenfassung.....	12
Abstract.....	14
1. Einleitung.....	16
1.1 Überblick und Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	16
1.2 Pathogenese der CED.....	16
1.3 Klinisches Bild der CED.....	20
1.3.1 Allgemeines zum klinischen Bild einer CED.....	20
1.3.2 Unterschiede im klinischen Bild von MC zu CU.....	20
1.3.2.1 Klinisches Bild von MC.....	20
1.3.2.2 Klinisches Bild von CU.....	22
1.4 Diagnostik von CED.....	23
1.4.1 Laboruntersuchungen von Blut und Serum.....	23
1.4.2 Untersuchung des Stuhls.....	24
1.4.3 Endoskopie.....	24
1.4.3.1 Endoskopische Befunde beim MC.....	24
1.4.3.2 Endoskopische Befunde bei CU.....	25
1.4.3.3 Weiterführende endoskopische Untersuchungen.....	26
1.4.4 Histologie.....	27
1.4.4.1 Histologische Befunde bei MC.....	27
1.4.4.2 Histologische Befunde bei CU.....	27
1.4.5 Radiologische Untersuchungen.....	28
1.4.5.1 Sonographie.....	28
1.4.5.2 CT.....	29
1.4.5.3 MRT.....	30
1.5 Therapie von CED.....	32
1.5.1 Allgemeines zu Therapie von CED.....	32
1.5.2 Therapie des MC.....	32
1.5.2.1 Medikamentöse Therapie des MC.....	32
1.5.2.2 Chirurgische Therapie des MC.....	33
1.5.3 Therapie der CU.....	34

1.5.3.1	Medikamentöse Therapie der CU .....	34
1.5.3.2	Chirurgische Therapie der CU.....	35
1.6	Fragestellung .....	36
2.	Material und Methoden .....	38
2.1	Geräte und Software .....	38
2.1.1	Geräte.....	38
2.1.2	Software .....	38
2.2	Patientenkollektiv.....	38
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	39
2.3	Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	40
2.3.1	Grundlagen der Magnetisierbarkeit.....	40
2.3.2	Grundsätze T1- und T2- gewichteter MRT-Bilder.....	41
2.3.2.1	T1w MRT-Bilder .....	41
2.3.2.2	T2w-MRT-Bilder.....	43
2.3.3	Verfahren der Ortskodierung im MRT.....	44
2.3.4	Fettsuppression .....	45
2.4	Im Rahmen der Studie verwendete konventionelle MRT-Sequenzen .....	46
2.4.1	T2w Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo (HASTE) .....	46
2.4.2	T1w Fast low angle shot (FLASH).....	47
2.5	Grundlagen von Mapping-Sequenzen im MRT .....	48
2.5.1	Grundlagen der T1w-Mapping-Sequenzen .....	48
2.5.2	Grundlagen der T2w-Mapping-Sequenzen .....	51
2.6	Ablauf MRT-Untersuchung.....	52
2.7.	Analyse der MRT-Aufnahmen .....	54
2.8	Statistische Auswertung.....	55
3.	Ergebnisse .....	58
3.1	Charakteristika der Studienpopulation .....	58
3.1.1	Studienkollektiv der CED-Patienten .....	58
3.1.2	Kontrollgruppe .....	60
3.2	Messwerte in entzündlichen Läsionen und gesunden Darmsegmenten .....	61
3.2.1	T1w-Mapping .....	61
3.2.1.1	T1w-Mapping nativ .....	61
3.2.1.2	T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation.....	64
3.2.1.3	T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation.....	67
3.2.1.4	ECV für T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation .....	70
3.2.1.5	ECV für T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation .....	71

3.2.2 T2w-Mapping .....	73
3.2.3 T1w-FLASH-Sequenz.....	76
3.2.4 T2w-HASTE-Sequenz .....	78
3.2.5 Differenzen von Messwerten zwischen entzündlicher Läsion und gesundem Darm .....	79
3.3 Intra- und Interobserver agreement .....	81
3.3.1 T1w-Mapping .....	81
3.3.1.1 T1w-Mapping nativ .....	81
3.3.1.2 T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation.....	82
3.3.1.3 T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation.....	83
3.3.1.4 ECV 3.....	84
3.3.1.5 ECV 12.....	85
3.3.2 T2w-Mapping .....	86
3.3.3 T1w-FLASH-Sequenz.....	87
3.3.4 T2w-HASTE-Sequenz .....	88
3.4 Messwerte und endoskopisch bestimmte Entzündungsaktivität .....	89
3.4.1 T1w-Mapping .....	89
3.4.1.1 T1w-Mapping nativ .....	89
3.4.1.2 T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation.....	91
3.4.1.3 T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation.....	94
3.4.1.4 ECV 3.....	97
3.4.1.5 ECV 12.....	98
3.4.2 T2w-Mapping .....	99
3.4.3 T1w-FLASH-Sequenz.....	102
3.4.4 T2w-HASTE-Sequenz .....	105
3.5 Korrelation der Messwerte mit Entzündungsparametern .....	107
3.5.1 T1w-Mapping .....	108
3.5.1.1 T1w-Mapping nativ .....	108
3.5.1.2 T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation.....	109
3.5.1.3 T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation.....	110
3.5.1.4 ECV 3.....	111
3.5.1.5 ECV 12.....	112
3.5.2 T2w-Mapping .....	113
3.5.3 T1w-FLASH-Sequenz.....	114
3.5.4 T2w-HASTE-Sequenz .....	115
4. Diskussion.....	116
4.1 Studienpopulation.....	116

4.2 Aktuelle Literatur zum Thema .....	117
4.2.1 Etablierte Anwendungsbeispiele von T1w-Mapping .....	117
4.2.2 Anwendung vom T1w-Mapping bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen .....	118
4.2.3 Derzeitige Anwendung von T2w-Mapping .....	119
4.2.4 Anwendung vom T2w-Mapping bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen .....	119
4.3 Ergebnisse im Vergleich zur Studienlage.....	119
4.3.1 Relaxationszeiten in entzündlichen Läsionen und gesunden Darmarealen.....	120
4.3.1.1 T1w-Mapping nativ .....	120
4.3.1.2 T1w-Mapping nach KM-Applikation.....	121
4.3.1.3 ECV.....	123
4.3.1.4 T2w-Mapping .....	124
4.3.1.5 T1w-FLASH-Sequenz.....	125
4.3.1.6 T2w-HASTE-Sequenz .....	125
4.3.2 Diagnostische Performance der quantitativen Bildgebung .....	126
4.3.3 Differenzen von Messwerten zwischen entzündlicher Läsion und gesundem Darm .....	127
4.3.4 Gesunde Darmabschnitte der CED Patienten als interne Referenz .....	127
4.3.5 Intra- und Interobserver agreement .....	128
4.3.6 Zusammenhang von Messwerten mit endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität .....	129
4.3.6.1 T1w-Mapping nativ .....	129
4.3.6.2 T1w-Mapping nach KM-Applikation.....	130
4.3.6.3 ECV.....	131
4.3.6.4 T2w-Mapping .....	131
4.3.6.5 T1w-FLASH-Sequenz.....	132
4.3.6.6 T2w-HASTE-Sequenz .....	132
4.3.6.7 Entzündungsaktivität im T1w- und T2w-Mapping an anderen Organsystemen.....	132
4.3.6.8 Entzündungsaktivität von CED in konventionellen MRT-Sequenzen .....	133
4.3.7 Korrelation von Messwerten mit dem Entzündungsparameter CRP .....	133
4.3.8 Korrelation von Messwerten mit der Leukozytenzahl .....	134
4.4 Limitationen der Ergebnisse.....	135
4.5 Schlussfolgerungen.....	136
5. Ausblick.....	138
Literaturverzeichnis.....	140
Eidesstattliche Versicherung .....	156
Lebenslauf .....	157
Danksagung .....	158

## Abkürzungsverzeichnis

CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
T1w	T1 gewichtet
T2w	T2 gewichtet
MRT	Magnetresonanztomographie
KM	Kontrastmittel
T1W FLASH	T1 Fast low angle shot
T2W HASTE	T2 Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo
ECV	extrazelluläre Volumenfraktion
CRP	C-reaktives Protein
CU	Collitis Ulcerosa
MC	Morbus Crohn
IC	Collitis indeterminata
IL	Interleukin
PRR	Pettern recognition Rezeptor
NOD 2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NF-kB	Nuclear Faktor KappaB
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
CDAI	Crohn's disease activity index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
ACD	anemia of chronic disease
CDEIS	Crohn's disease index of severity
SES-CED	simple endoscopic score for Crohn's disease
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
CT	Computertomographie
SBFT	Small bowel follow through
US	Ultraschall
TNF	Tumornekrosefaktor
J-Pouch	Ileo-Analer Pouch
QSM	Quantitative susceptibility mapping
GFR	glomeruläre Filtrationsrate

IRSE	Inversion-recovery-prepared single spin-echo
TI	Inversionszeit
TE	Time to Echo
TR	Time to Repetition
TSE	Turbo Spin Echo
GRE	Gradient Echo
TSE	Turbo-Spinecho
SSFP	Steady-State Free Precession
MOLLI	Modified Look-Locker T1 Imaging
EKG	Elektrokardiographie
shMOLLI	short MOLLI
TE-T2prep	T2 Vorbereitung
Hkt	Hämatokrit
CNR	Contrast to noise ratio
ROC	Receiver Operating Characteristic
AUC	Area under the curve
ROI	Region of interest
HBI	Harvey-Bradshaw index
Vs.	versus
CI	Intraklassenkorrelationskoeffizient
LGE	Late gadolinium enhancement

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.1: Pathogenese der CED am Beispiel des Morbus Crohn
- Abbildung 2.1: Spinechosequenz
- Abbildung 2.2: Schematische Darstellung von Repetitionszeit und T1-Kontrast
- Abbildung 2.3: Schematische Darstellung von Echozeit und T2-Kontrast
- Abbildung 2.4: Fast-Spinechosequenz
- Abbildung 2.5: Gradientenechosequenz
- Abbildung 2.6: Schematische Darstellung von Modified Look-Locker-Sequenz
- Abbildung 2.7: Schematische Darstellung von short Modified Look-Locker-Sequenz
- Abbildung 2.8: Schematische Darstellung von T2w-Mapping-Sequenz:
- Abbildung 3.1: Entstehung des Patientenkollektivs
- Abbildung 3.2: Beispielbild für entzündliche Läsion in nativer T1w-Mapping-Sequenz
- Abbildung 3.3: Beispielbild für entzündliche Läsion in T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach KM-Applikation
- Abbildung 3.4: Beispielbild für entzündliche Läsion in T1w-Mapping-Sequenz 12 Minuten nach KM-Applikation
- Abbildung 3.5: Beispielbild für entzündliche Läsion in nativer T2w-Mapping-Sequenz
- Abbildung 3.6: Beispielbild für entzündliche Läsion in einer T1w-FLASH-Sequenz
- Abbildung 3.7: Beispielbild für entzündliche Läsion in nativer T2w-HASTE-Sequenz
- Abbildung 3.8: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in nativer T1w-Mapping-Sequenz
- Abbildung 3.9: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsintensität in T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach KM-Applikation
- Abbildung 3.10: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in T1w-Mapping-Sequenz 12 Minuten nach KM-Applikation
- Abbildung 3.11: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in nativer T2w-Mapping-Sequenz
- Abbildung 3.12: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in T1w-FLASH-Sequenz
- Abbildung 3.13: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in T2w-HASTE-Sequenz



## Diagrammverzeichnis

- Diagramm 3.1: Relaxationszeiten im T1w-Mapping nativ
- Diagramm 3.2: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T1w-Mapping nativ
- Diagramm 3.3: Relaxationszeiten im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.4: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.5: Relaxationszeiten im T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.6: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.7: ECV für T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.8: ROC-Kurve und diagnostische Performance des ECV 3
- Diagramm 3.9: ECV für T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.10: ROC-Kurve und diagnostische Performance des ECV 12
- Diagramm 3.11: Relaxationszeiten im T2w-Mapping
- Diagramm 3.12: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T2w-Mapping
- Diagramm 3.13: CNR für T1w-FLASH-Sequenz
- Diagramm 3.14: Quotient T2Qmean für T2w-HASTE-Sequenz
- Diagramm 3.15: Prozentuale Differenz von Messwerten zwischen entzündlicher Läsion und gesundem Darmareal im CED-Patienten
- Diagramm 3.16: Intra- und Interobserver agreement für T1w-Mapping nativ
- Diagramm 3.17: Intra- und Interobserver agreement für T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.18: Intra- und Interobserver agreement für T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.19: Intra- und Interobserver agreement für ECV 3
- Diagramm 3.20: Intra- und Interobserver agreement für ECV 12
- Diagramm 3.21: Intra- und Interobserver agreement für T2w-Mapping
- Diagramm 3.22: Intra- und Interobserver agreement für T1w-FLASH-Sequenz
- Diagramm 3.23: Intra- und Interobserver agreement für T2w-HASTE-Sequenz
- Diagramm 3.24: Relaxationszeiten in T1w-Mapping nativ bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität

- Diagramm 3.25: Relaxationszeiten im T1w-Mapping drei Minuten nach KM-Applikation bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität
- Diagramm 3.26: Relaxationszeiten im T1w-Mapping zwölf Minuten nach KM-Applikation bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität
- Diagramm 3.27: ECV 3 bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität
- Diagramm 3.28: ECV 12 bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität
- Diagramm 3.29: Relaxationszeiten im nativen T2w-Mapping bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität
- Diagramm 3.30: CNR für T1w-FLASH-Sequenz bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität
- Diagramm 3.31: Quotient T2Qmean für T2w-HASTE-Sequenz bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität
- Diagramm 3.32: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im T1w-Mapping nativ
- Diagramm 3.33: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im T1w-Mapping drei Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.34: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im T1w-Mapping zwölf Minuten nach KM-Applikation
- Diagramm 3.35: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit ermitteltem ECV 3
- Diagramm 3.36: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit ermitteltem ECV 12
- Diagramm 3.37: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im nativen T2w-Mapping
- Diagramm 3.38: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit CNR in T1w-FLASH-Sequenz
- Diagramm 3.39: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit T2Qmean in der T2w-HASTE-Sequenz

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 2.1:	Parameter der verwendeten MRT-Sequenzen
Tabelle 2.2:	Unterteilung des Kollektivs in Gruppen und Subgruppen
Tabelle 3.1:	Charakteristika des Studienkollektivs und der Kontrollgruppe

## **Formelverzeichnis**

Formel 2.1:	Berechnung der ECV
Formel 2.2:	Berechnung der CNR
Formel 2.3:	Berechnung des T2Qmean

# Zusammenfassung

## Einleitung

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) spielt das MRT in der Primärdiagnostik und im Therapiemonitoring eine wichtige Rolle. Die Beurteilung entzündlicher Läsionen erfolgt bisher durch qualitative oder allenfalls semiquantitative Auswertung. Moderne T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen ermöglichen eine quantitative Beurteilung der Entzündung anhand bewegungskorrigierter T1w- und T2w-Maps. In der kardialen MRT sind Mapping Sequenzen bereits Teil der klinischen Routine und ermöglichen eine quantitative Beurteilung von Veränderungen wie Inflammation, Nekrose und Fibrose. Ähnliche Ergebnisse lieferten Messungen an Leber und Niere. Die Erstellung von T1w- und T2w-Parameterkarten am Intestinum wurde bisher kaum untersucht.

Ziel der Studie war es, T1w- und T2w-Relaxationszeiten von gesunden und floride entzündeten Darmsegmenten zu etablieren und anhand dieser das Ausmaß der Entzündung zu quantifizieren.

## Material und Methoden

Von insgesamt 53 mit einem standardisierten MRT-Protokoll untersuchten Patienten, konnten 29 Patienten mit gesicherter CED in die Auswertung eingeschlossen werden. Zum Einsatz kamen native T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen, T1w-Mapping-Sequenzen nach KM-Applikation sowie T1w-FLASH- und T2w-HASTE-Sequenzen für semiquantitative Analysen. Die durchschnittlichen Relaxationszeiten beziehungsweise aus Signalintensitäten errechneten Quotienten, wurden zwischen entzündlichen Läsionen und gesunden Darmsegmenten verglichen. Zusätzlich erfolgte der Vergleich mit einer darmgesunden Kontrollgruppe und eine Korrelationsanalyse mit den Entzündungsparametern CRP und Leukozytenzahl. Aus den Relaxationszeiten des T1w-Mapping wurde ergänzend die extrazelluläre Volumenfraktion (ECV) errechnet. Zudem erfolgte ein Messwertvergleich zwischen Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität.

## Ergebnisse

Die Relaxationszeiten der nativen T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen, das ECV und die Quotienten der T2w-HASTE-Sequenz lagen in den entzündlichen Läsionen signifikant höher als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Beim T1w-Mapping nach KM-Applikation, sowie dem Quotienten der T1w-FLASH-Sequenz, waren die

Werte bei entzündlichen Läsionen signifikant niedriger als in gesunden Darmsegmenten beziehungsweise in der Kontrollgruppe. Keine statistisch signifikanten Unterschiede, sondern allenfalls Tendenzen konnten bei Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität festgestellt werden. Zwischen den Entzündungsparametern CRP/Leukozytenzahl und den Messwerten waren keine plausiblen Zusammenhänge nachweisbar.

**Zusammenfassung:**

Im nativen T1w- und T2w-Mapping und im T1w-Mapping nach KM-Applikation zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen entzündlichen Läsionen und gesunden Darmsegmenten. Weitere Studien könnten Standardwerte für pathologisches und nicht pathologisches Darmgewebe etablieren und gegebenenfalls durch Verlaufsuntersuchungen Therapieerfolge über die gemessenen Relaxationszeiten nachweisen.

## Abstract

### Introduction

MRI plays an important role in primary diagnostics and therapy monitoring in the context of inflammatory bowel disease (IBD). The extent of inflammation has so far been assessed by qualitative or at most semi-quantitative evaluation. T1w- and T2w-Mapping sequences enable a quantitative assessment of the inflammation using motion-corrected T1w- and T2w-maps. Mapping sequences are already established in cardiac MRI and enable a quantitative assessment of changes such as inflammation, necrosis and fibrosis. Similar results were obtained on the liver and kidney. The creation of T1w and T2w maps at the intestine has so far scarcely been examined. The aim of this study was to establish T1- and T2-values of healthy and inflamed intestinal segments and to use them to quantify the inflammatory activity.

### Materials and methods

Initially 53 patients were examined with a standardized MRI protocol. 29 of these patients with confirmed CED diagnosis could be included in the evaluation. We applied native and contrast enhanced T1w-Mapping and T2w-Mapping sequences, as well as T1w-FLASH- and T2w-HASTE-sequences for semi-quantitative analyzes. The average values or quotients calculated from signal intensities were compared between inflammatory lesions, healthy intestinal segments and a control group. Furthermore, we conducted an analysis of the correlation with the inflammation parameters CRP and leukocyte count. The extracellular volume fraction (ECV) was additionally calculated from the measured values of the T1w-Mapping. Supplementary measurements between lesions with different inflammatory activity were compared.

### Results

The native T1- and T2-values, the ECV and the T2w-HASTE-quotients were significantly higher in inflammatory lesions than in healthy intestinal segments of the IBD patients or the controls. The contrast enhanced T1w-Mapping values and the T1w-FLASH-quotients were significantly lower for inflammatory lesions than in healthy intestinal segments or the controls. No statistically significant differences, at most tendencies, could be identified for lesions with different inflammatory activity. There was no plausible correlation between CRP/leukocytes and the measurements in any of the examined sequences with exception of the ECV.

### Summary:

In the native and contrast enhanced T1w-Mapping and T2w-Mapping we found significant differences between inflammatory and healthy intestinal segments. Further studies with higher patient numbers could help to establish standard values for pathological and non-pathological intestinal tissue. These studies should also determine whether the measured values are suitable for assessing the inflammatory activity. The application of mapping sequences for the quantitative assessment of the therapeutic success seems to be useful.

# 1. Einleitung

## 1.1 Überblick und Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) zeichnen sich durch eine permanent aktive oder rezidivierende Entzündung von Arealen des Gastrointestinaltraktes, insbesondere des Darms aus. Grundsätzlich kann zwischen den beiden Erkrankungen Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) unterschieden werden. Bei circa 10 % der Betroffenen lässt sich jedoch nicht klar zwischen einer CU oder einem MC unterscheiden, wobei in diesem Falle die Diagnose einer indeterminierten Colitis (IC) gestellt wird (1). Die Inzidenz ist in Europa in den vergangenen Jahren stark angestiegen und liegt derzeit bei 6,3 auf 100.000 Personen für MC, beziehungsweise 9,8 auf 100.000 Personen für CU. Es liegt dabei in Europa sowohl ein Nord-Süd-Gefälle, als auch ein West-Ost-Gefälle, mit besonders hohen Inzidenzen in Skandinavien und besonders niedrigen in Osteuropa, vor. Global gesehen finden sich in Industrie-Ländern höhere Inzidenzen für CED als in nicht industrialisierten Regionen, was auf eine Mitbeteiligung von Umweltfaktoren an der Pathogenese hindeutet (2-4). Die Inzidenz für das Erstauftreten eines MC ist am höchsten im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, wohingegen sich die CU meist ca. 10 Jahre später im Alter zwischen 30 und 40 manifestiert (5). Während Männer und Frauen gleich häufig von der CU betroffen sind, zeigen sich beim MC regionale Unterschiede in der Geschlechterprävalenz. In den Ländern mit hoher Inzidenz sind Frauen meist häufiger erkrankt als Männer. Dahingegen sind in einigen Ländern mit niedriger Inzidenz nachweislich vermehrt Männer betroffen (2, 6, 7).

## 1.2 Pathogenese der CED

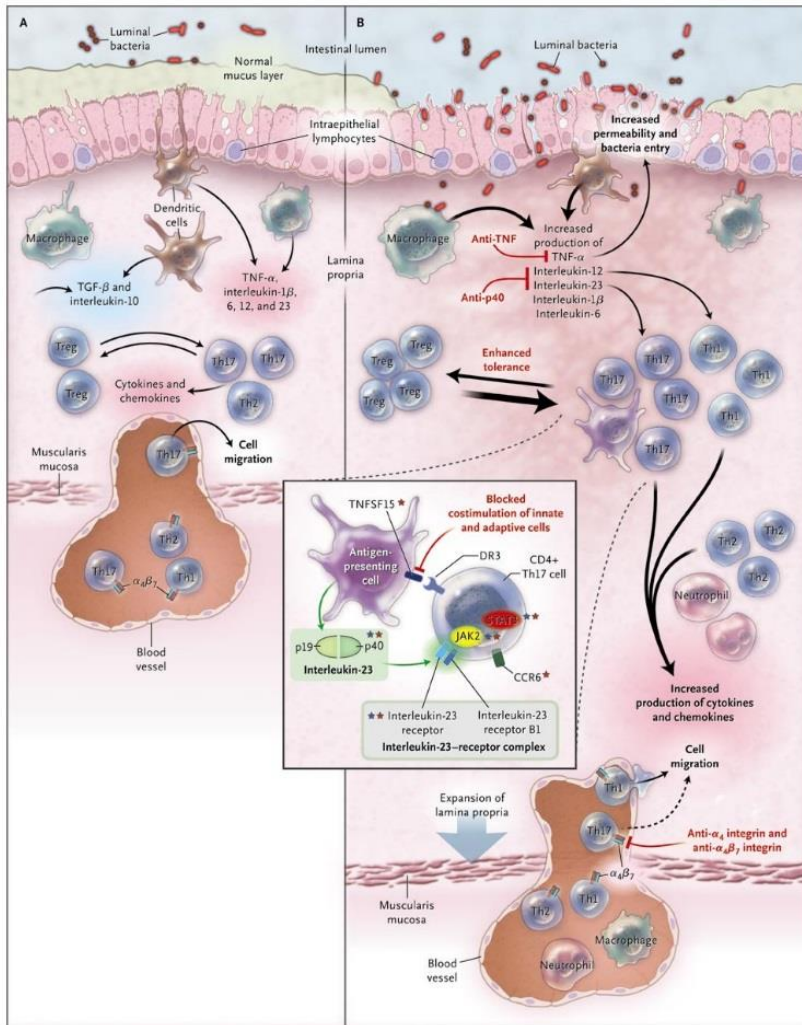
Die Pathogenese der CED wird als komplexes Zusammenspiel von genetischen- und Umweltfaktoren angesehen und ist nicht abschließend geklärt (8). Bei genetisch prädisponierten Menschen führt die intestinale Bakterienflora getriggert durch Umweltfaktoren zu einer inadäquaten Inflammationsreaktion des Darmepithels (9). Es handelt sich dabei um eine polygenetische Erkrankung, wobei weltweit bereits 241 Gen-Loci entdeckt wurden. Darunter sind zahlreiche Gene, deren Aufgabe in der Regulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems liegt (10). Insbesondere Gene, welche für die Kodierung von Zytokinen und



Chemokinen, wie zum Beispiel dem Interleukin 10 oder dem Zytokinrezeptor IL-23 verantwortlich sind, spielen eine entscheidende Rolle. Dabei scheint die Aktivierung von T-Zellpopulationen durch den Interleukin-23-TH17-Helferzell-Aktivierungsweg ein wichtiger Bestandteil der Krankheitsentstehung zu sein (8). Neben der Überaktivität von TH17-Zellen wurde auch ein Missverhältnis von TH1- zu TH2-Helferzellen identifiziert, womit den lymphozytären Zellreihen in der Literatur grundsätzlich eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von CED zugeordnet wird (10). Ein relevantes Gen in der Pathogenese ist das NOD2 Gen, welches für einen Pattern-Recognition-Rezeptor (PRR) kodiert und in dendritischen Zellen, Makrophagen, Epithelzellen sowie Paneth-Zellen exprimiert wird. Dieser Rezeptor bindet an bakterielle Peptidoglykane, die sich in der Wand verschiedener Bakterien des physiologischen Mikrobioms im Darm befinden (11). Liegt ein Defekt in diesem Gen vor, führt eine Stimulation vom NOD2 Protein durch Peptidoglykane aus apathogenen Bakterien zu einer verstärkten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Dadurch wird eine Inflammationsreaktion trotz der Abwesenheit von Pathogenen initiiert (9). Ein weiterer wichtiger Aspekt der Pathogenese ist eine veränderte Zusammensetzung des von den Becherzellen gebildeten Mukus, welcher die Darmschleimhaut überzieht und schützen soll. Hierbei wird eine veränderte Ausschüttung von Faktoren beobachtet, welche für die Reparatur des Darmepithels sowie für die Regulation von Entzündungsreaktionen von Bedeutung sind (12, 13). Daneben unterliegen die Paneth-Zellen, welche antimikrobielle Peptide, wie zum Beispiel alpha Defensin produzieren und in den Mukus abgeben, bei CED-Patienten einer Fehlregulation. Die natürliche Schutzbarriere des Darmepithels verändert sich und das Eindringen von pathogenen und apathogenen Bakterien wird erleichtert (14). Auch generelle Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms des Darms werden hierdurch bedingt und können somit Folge einer CED-Erkrankung sein (15). Zusätzlich wird bei CED-Patienten häufig ein Regulationsdefekt der Tight Junctions zwischen den Darmepithelzellen beobachtet, wodurch in Gesamtheit eine gestörte Barrierefunktion des Darmes vorliegt (16). Den Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems in der Darmwand werden somit vermehrt bakterielle Antigene der Mikrobiota präsentiert. In Kombination mit der oben beschriebenen genetischen Prädisposition der Patienten zu überschießenden Inflammationsreaktionen kommt es zu einer chronischen Entzündung mit einer kontinuierlichen Schädigung des Darmepithels. Hieraus resultieren schließlich Erosionen und Ulzerationen. Die Barrierefunktion des Darmes wird dadurch weiter verschlechtert, womit sich ein circulus vitiosus in Gang setzt (9).

Die häufig beobachtete veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms kann zum als reine Folge der Erkrankung auftreten. Zum anderen kann die bakterielle Fehlbesiedelung bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung bestehen und eine erhebliche Beteiligung an der Krankheitsentstehung haben. So wurde ein wesentlicher Einfluss der Bakterienbesiedlung auf die Mukusproduktion der Becherzellen und die Ausbildung von Tight Junctions zwischen den Darmepithelzellen nachgewiesen (15). Auch das Immunsystem kann durch die Darmflora erheblich beeinflusst werden. So sind einige Bakterienstämme, wie die *Bacteroides thetaiotaomicron*, in der Lage, den Nuclear Faktor KappaB (NF- $\kappa$ B) zu inhibieren oder Toll like Rezeptoren herunter zu regulieren (17).

Die in den vergangenen Jahren stark angestiegene Inzidenz lässt sich allerdings allein durch die bisher genannten Faktoren nicht erklären. Eine Beteiligung von Umweltfaktoren ist daher wahrscheinlich. Hierbei ist die Hygiene Hypothese führend, wonach eine verringerte mikrobielle Exposition in der Kindheit und Adoleszenz zu einer veränderten Ausbildung von Immunsystem und Darmflora führt. Dadurch wird die Erkrankung letztlich begünstigt (18, 19). Zusammenhänge mit Faktoren wie dem Zugang zu Toiletten und heißem Wasser sowie dem Kontakt mit Haus- und Nutztieren und der Erkrankungshäufigkeit wurden bereits gezeigt (18). Auch die frühe Anwendung von Antibiotika in der Kindheit scheint das Auftreten von CED zu erhöhen, wohingegen für eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ein protektiver Effekt diskutiert wird (19).



**Abbildung 1.1: Pathogenese der CED am Beispiel des Morbus Crohn**

**A:** Intestinales Immunsystem bei gesunder Person (linke Seite)

Die Lamina propria enthält normalerweise eine Vielzahl von Immunzellen und sekretierten Zytokinen. Dazu gehören entzündungshemmende Mediatoren (z.B. TGF- $\beta$ , Interleukin-10), sowie proinflammatorische Mediatoren (z.B. TNF- $\alpha$ , Interleukin-6 und -12), die den übermäßigen Eintritt von Darmmikrobiota und Krankheitserregern begrenzen. Zusätzlich tragen Makrophagen zur Abwehr von Bakterien bei. Ein homöostatisches Gleichgewicht wird zwischen regulatorischen T-Zellen (z.B. Treg) und Effektor-T-Zellen (TH1, TH2 und TH17) aufrechterhalten.

**B:** Intestinales Immunsystem bei Morbus Crohn Patient (rechte Seite)

Folgende Faktoren tragen zu einer erhöhten bakteriellen Exposition bei: Störung der Mukusschicht, Dysregulation der Tight Junctions, erhöhte Darmpermeabilität und erhöhte bakterielle Adhäsion an Epithelzellen. Zusätzlich produzieren Zellen der angeborenen Abwehr erhöhte Spiegel an proinflammatorische Mediatoren (z.B. TNF- $\alpha$ , Interleukin-6 und -12). Eine erhöhte Anzahl von CD4 + T-Zellen (z.B. TH17-Zellen), insbesondere proinflammatorischer T-Zell-Untergruppen führt zur Rekrutierung zusätzlicher Leukozyten. Ein sich selbst verstärkender Entzündungskreislauf entsteht.

CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankung. TGF- $\beta$ : Transforming growth factor.  $\beta$  TNF- $\alpha$ : Tumornekrosefaktor- $\alpha$   
 Legende modifiziert nach (9) Image reproduced with permission from (9), Copyright Massachusetts Medical Society.

## **1.3 Klinisches Bild der CED**

### **1.3.1 Allgemeines zum klinischen Bild einer CED**

Typisch für die CED ist ein chronisch intermittierender Verlauf mit einem Wechsel aus Schüben und Remissionen. Als Leitsymptome zeigen sich bei allen CED Unterbauchschmerzen und Krämpfe sowie eine erhöhte Stuhlfrequenz mit zum Teil hämorrhagischer Diarrhoe. Daneben treten häufig Abgeschlagenheit und subfebrile Temperaturen als Allgemeinsymptome auf (20). Außerdem finden sich bei den Patienten nicht selten extraintestinale Manifestationen, welche nahezu alle Organsysteme betreffen können. Besonders typisch ist ein Befall des muskuloskelettalen Systems mit Arthritiden und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). Auch ein Auftreten von reaktiven dermatologischen Läsionen in Form von Pyoderma gangrenosum und Erythema nodosum sowie den Pyostomatitis vegetans (Aphten der Mundschleimhaut) wird regelmäßig beobachtet. Zusätzlich treten gehäuft Uveitiden sowie die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) auf (21). Von großer klinischer Bedeutung ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Kolorektalen Karzinomen nach einem langjährigen Krankheitsverlauf (22). Durch die Gesamtheit der Symptome und möglicher Komplikationen ergibt sich für Patienten mit CED eine erhöhte Morbidität mit häufig notwendigen Rettungsstellen- und Krankenhausaufenthalten sowie chirurgischen Interventionen. Das führt zu einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität und einem großen diagnostischen und therapeutischen Bedarf (23, 24). Darüber hinaus gibt es für MC und CU jeweils spezifischere Symptome und Komplikationen, auf welche in den folgenden Punkten weiter eingegangen werden soll.

### **1.3.2 Unterschiede im klinischen Bild von MC zu CU**

#### **1.3.2.1 Klinisches Bild von MC**

Entgegen vieler Gemeinsamkeiten in der Pathogenese der CED zeigen sich in der Klinik zum Teil deutliche Unterschiede zwischen MC und CU. So ist für das Krankheitsbild des MC ein diskontinuierlicher Befall von verschiedenen Segmenten des Gastrointestinaltraktes typisch. Diese können von der Mundhöhle bis zur Analregion reichen (23). Am häufigsten sind die entzündlichen Läsionen hierbei im terminalen Ileum und im Colon anzutreffen, wobei in etwa 30 % der Patienten einen isolierten Befall des Ileums vorweisen. Circa 20 % haben hingegen einen isolierten Befall des Colons und 50 % einen kombinierten Befall von Ileum und Colon. Isolierte

entzündliche Läsionen des oberen Gastrointestinaltraktes, der Perianalregion oder isolierte extraintestinale Manifestationen kommen in weniger als 10 % der Fälle vor (25). Der Entzündungsprozess ist hierbei transmural und nicht nur in der Mukosa lokalisiert. Das Krankheitsbild ist dadurch komplexer mit einer höheren Bandbreite an Symptomen als die CU (9). Als klassische Symptomkonfiguration zeigen sich rechtsseitige Unterbauchschmerzen und in der Regel unblutige Diarrhoe, bedingt durch die häufige Beteiligung des terminalen Ileums. Zusätzlich kann ein Gewichtsverlust mit Anorexie und eine Fatigue sowie Fieber auftreten. Blutige Stühle werden vor allem dann vorgefunden, wenn eine Mitbeteiligung des Colons vorliegt (26). Wichtig ist, dass circa 40 % der Patienten eine oder mehrere extraintestinale Manifestationen präsentieren. Die entzündlichen Veränderungen sind am häufigsten am mukokutanen- und muskuloskelettalen System anzutreffen. Orale Aphten und Arthritiden machen davon den größten Anteil aus (27). Bedingt durch die transmurale Inflammation ist für den MC das Auftreten von Komplikationen wie Fisteln, Abszessen und Stenosen typisch. Laut aktueller Datenlage kommt es bei 17 % - 50 % der MC-Patienten im Laufe der Erkrankung zur Bildung von Fisteln. Die perianale Fistel ist mit 54 % der Fälle dabei die häufigste Lokalisation. Außerdem häufig sind Verbindungen von einer Darmschlinge zu einer anderen mit circa 24 % der Fälle, entweder als enteroenterale- oder als enterokolische Fistel. Die dritthäufigste Lokalisation sind rectovaginale Fisteln mit circa 9 %, wohingegen enterocutane, enterovesicale und enterointra-amdoninale Fisteln deutlich seltener vorkommen. Oftmals sind Abszesse als Folge der Fisteln zu finden (28). Durch die chronische Inflammation kommt es zu einer ödematösen Anschwellung der Darmwand und im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zu Fibrosierungen. Damit kann es zu einer Einengung des Darmlumens und in Folge dessen zu einem Subileus beziehungsweise Ileus kommen. Solche Strikturen oder Stenosen kommen bei circa einem Drittel der MC-Patienten vor und machen wie die Fistel- und Abszessbildung häufig chirurgische Interventionen notwendig (29). Die klinische Aktivität eines MC kann dabei mit Hilfe des Crohn's disease activity index (CDAI) gut quantifiziert werden, wobei acht Faktoren mit unterschiedlicher Gewichtung Einfluss erhalten. Dazu zählen die Anzahl ungeformter Stühle, Bauchschmerzen und das Allgemeinbefinden, jeweils für die letzten sieben Tage, sowie die Notwendigkeit der symptomatischen Behandlung von Durchfällen. Außerdem werden Gewichtsveränderungen, abdominelle Resistenzen, das Auftreten von Komplikationen sowie Veränderungen des Hämatokrit mit erfasst (30).

### 1.3.2.2 Klinisches Bild von CU

Charakteristisch für eine CU ist der kontinuierliche entzündliche Befall des Kolons. Dieser beginnt meist in der Analregion und breitet sich von dort nach oral aus. Dabei tritt in 32 % der Fälle eine isolierte Proctitis, in 33 % eine linksseitige Kolitis und in 35 % der Fälle eine Pankolitis mit Beteiligung des gesamten Kolonrahmens auf (23, 31). In nur 10 % der Fälle kann die entzündliche Läsion weiter nach oral bis in das terminale Ileum vordringen, wobei in diesen Fällen von einer „Backwash Ileitis“ gesprochen wird (32). Der Entzündungsprozess betrifft im Unterschied zum MC nicht die gesamte Darmwand, sondern nur die Mukosa und Teile der Submukosa (33). Typischerweise präsentieren sich die CU-Patienten mit imperativem Stuhldrang bei einer erhöhten Stuhlfrequenz und blutig-schleimiger Diarrhoe. Die Symptomatik ist mitbedingt durch die vorrangige Lokalisation im Kolon. Häufig wird über kolikartige abdominale Schmerzen berichtet, welche insbesondere während der Defäkation auftreten. Als Allgemeinsymptome finden sich wie bei dem MC Fatigue und Fieber, wohingegen ein Gewichtsverlust seltener anzutreffen ist. Je nach Stärke der gastrointestinalen Blutung ist neben dem Auftreten von Blut im Stuhl auch ein kontinuierlicher analer Blutabgang möglich (34, 35). Das Auftreten der bereits beschriebenen extraintestinalen Manifestationen ist bei CU mit circa 31 % etwas niedriger als bei MC mit circa 40 %. Hierbei dominieren ebenfalls mukokutane und muskuloskelettale Veränderungen (27). Da nicht die gesamte Darmwand von dem Entzündungsprozess betroffen ist, treten im Gegensatz zum MC Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Stenosen deutlich seltener auf (9). Als akute Komplikationen bei Patienten mit einer fulminanten CU gilt die Entwicklung eines toxischen Megakolons. Dabei kommt es zu einem Übergehen der Entzündungsreaktion von der Mukosa in die Muskelschichten des Kolons. Eine Dilatation des Kolon auf einen Durchmesser von mehr als sechs cm und das Entstehen einer systemischen Inflammationsreaktion mit Fieber, Tachypnoe und Tachykardie sind dann die Folge (36). Als Resultat dessen kann es zu einer Perforation des Darmes und somit zu einer Peritonitis kommen, was mit einer Mortalität von 41 % einhergeht (37). Ein toxisches Megakolon tritt bei 10% der CU-Patienten auf, kann aber auch bei einem MC mit Kolonbeteiligung entstehen. Bei Patienten mit MC liegt die Prävalenz allerdings nur bei 2,3 %, womit diese Komplikation als typisch für CU gilt (38). Wie für den MC existiert auch für die CU die Möglichkeit der Quantifizierung der Erkrankungsausprägung. Am weitesten verbreitet ist der Mayo Clinic Score and Disease Activity Index, kurz Mayo Score. Dieser erfasst die klinischen Kriterien einer globalen ärztlichen

Beurteilung, sowie die Stuhlfrequenz. Außerdem werden das Auftreten von rektalen Blutungen und eine endoskopisch bestimmte Fragilität der Mukosa zur Bewertung herangezogen (39).

## **1.4 Diagnostik von CED**

### **Allgemeines zur Diagnostik von CED**

Bei dem Verdacht auf eine CED ist es von entscheidender Bedeutung, eine schnelle differentialdiagnostische Abklärung durchzuführen, da eine Diagnosesicherung im frühen Erkrankungsstadium den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann. Hierzu zählt insbesondere das geringere Auftreten von Komplikationen. Den Grundstein dafür legen eine ausführliche Anamnese zu Art, Länge und Verlauf von Beschwerden sowie dem Abfragen der Risikofaktoren und eine umfassende klinische Untersuchung (23).

#### **1.4.1 Laboruntersuchungen von Blut und Serum**

Laborchemisch fallen die Patienten häufig durch eine Erhöhung der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl auf. Zusätzlich ist eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) möglich (40). Das CRP kann bei dem MC zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung dienen. Bei der CU scheint eine Korrelation des CRP und der entzündlichen Aktivität in radiologischen und histologischen Befunden kaum möglich zu sein (41). Grundsätzlich ist sowohl bei einer aktiven CU als auch bei dem aktiven MC ein normwertiger CRP möglich (42).

Zusätzlich liegt bei den Patienten häufig eine Anämie vor, welche meist als Eisenmangelanämie einzuordnen ist (43). Diese ist dadurch bedingt, dass aus den inflammationsbedingten Schäden an der Mukosa ein chronischer Blutverlust und eine verringerte Fähigkeit der Eisenresorption resultiert (44). Daneben ist in den entzündeten Dünndarmarealen auch die Resorption von Vitamin B 12 und Folsäure beeinträchtigt. Auch durch eine "anemia of chronic disease" (ACD) kann es zu einer verringerten Erythropoese und zu vermehrter Phagozytose von Erythrozyten durch Makrophagen kommen (45). Des Weiteren können im Rahmen von chronischer Diarrhoe Elektrolytstörungen und Dehydratation beobachtet werden. Laborchemisch lassen sich insbesondere bei der CU verringerte Albuminspiegel im Serum feststellen (46). Eine

Mitbeurteilung der Leberwerte, allen voran der alkalischen Phosphatase, sollte zudem erfolgen. Pathologische Veränderungen können als Hinweis auf eine PSC als extraintestinale Manifestation dienen (47).

#### **1.4.2 Untersuchung des Stuhls**

Neben der Labordiagnostik des Blutes ist auch eine Untersuchung des Stuhles wichtig für die Diagnosestellung. Zunächst sollten bei chronischen Durchfällen immer infektiöse Ursachen, wie bakterielle und virale Infektionen, sowie die Besiedlung mit Parasiten durch eine Mikrobiologie des Stuhls ausgeschlossen werden (48, 49). Auch ein Test auf Toxine des Clostridium Difficile gilt als wegweisend (50). Außerdem sollten der Stuhl bei dem Verdacht auf eine CED auf die beiden Proteine Calprotectin und Lactoferrin untersucht werden (51, 52). Diese werden von neutrophilen Granulozyten produziert und gelten als wichtige Marker für eine Inflammation im Colon. Allein hierdurch lassen sich allerdings keine Rückschlüsse auf deren Ursache ziehen. So können unter anderem Divertikulitiden und infektiöse Diarrhöen ebenfalls zu einer Erhöhung dieser Proteine im Stuhl führen. Bei der CU liegt eine gute Korrelation der Höhe der beiden Parameter und den endoskopischen und histologischen Befunden vor. Dahingegen eignen sich diese Marker bei MC eher zur Verlaufskontrolle (53, 54).

#### **1.4.3 Endoskopie**

Die endoskopische Untersuchung stellt einen zentralen Bestandteil bei der Diagnosesicherung und der Verlaufskontrolle einer CED dar und gilt als Erstlinienprozedur. Im Rahmen einer Ileokoloskopie erfolgt eine optische Beurteilung von Befallsmuster und -ausprägung. Zusätzlich erfolgt die Entnahme von 2 Stufenbiopsien pro Darmsegment sowie Biopsien aus makroskopisch sichtbaren Läsionen. Anschließend werden die Präparate histologisch untersucht (55).

##### **1.4.3.1 Endoskopische Befunde beim MC**

Für den MC charakterisierend ist der bereits beim Abschnitt "Klinisches Bild vom MC" beschriebene diskontinuierliche Befall von verschiedenen Segmenten des Gastrointestinaltraktes mit den typischen Lokalisationen im terminalen Ileum und Colon. So kommen die sogenannten "Skip lesions" zustande, bei denen sich gesunde und entzündete



Mukosa abwechseln (23). Neben aphtösen Erosionen sind häufig longitudinale, scharf begrenzte Ulzerationen vorzufinden. Diese präsentieren sich als "Snail tracks" oder dem typischen Pflastersteinrelief. Auch Fisteln und Stenosen als charakteristische Komplikationen des MC lassen sich beurteilen, wobei letztere ein weiteres Vordringen verhindern können. Für eine Beurteilung der dort gelegenen Darmschleimhaut wird dann eine weitere Bildgebung erforderlich (48, 56). Während der endoskopischen Untersuchung kann sowohl die flächenhafte Ausdehnung, als auch die Eindringtiefe des Entzündungsprozesses eingeschätzt werden (57). Die Endoskopie zeigt sich gegenüber den anderen diagnostischen Methoden überlegen, wenn eine Inflammation des terminalen Ileums vorliegt. Insbesondere gilt dies für leicht bis moderat ausgeprägte Entzündungen (58-60). Für die Quantifizierung des endoskopischen Befundes hat sich der CDEIS (Crohn's disease index of severity) etabliert. Mit diesem werden die Ausdehnung von Läsionen und Ulzerationen bewertet. Außerdem erfolgt eine Beurteilung der Eindringtiefe der Ulzerationen für jeden Darmabschnitt vom Ileum bis zum Rektum (61). Im klinischen Setting findet meist die vereinfachte Variante, der SES-CED (simple endoscopic score for Crohn's disease) Gebrauch, bei dem auf eine Beurteilung der Tiefe der Läsion verzichtet wird. Stattdessen wird das Vorhandensein von Stenosen miterfasst (62).

#### **1.4.3.2 Endoskopische Befunde bei CU**

Im Gegensatz zum MC gilt bei einer CU der kontinuierliche Befall des Kolons mit einer entzündlichen Läsion als typischer Befund. Dieser beginnt meist in der Analregion und breitet sich von dort nach oral weiter aus. Nur selten dringt die Inflammation als "Backwash Ileitis" weiter bis in das terminale Ileum vor (32). Somit ist eine endoskopische Beurteilung mit Probeentnahme bis in das Ileum im Rahmen der Differentialdiagnostik essentiell (23). Die Läsionen präsentieren sich bei der CU meist als konfluierende, konzentrische Schleimhautrötung und -schwellung. Hierbei liegt eine scharfe Abgrenzung zwischen entzündeter und nicht entzündeter Mukosa vor (49). Die Ulzerationen sind meist fibrinbelegt und präsentieren sich im Gegensatz zum MC nicht als Pflastersteinrelief oder "Snail Track". Zusätzlich werden die Intensität von Gefäßrarefizierung und Granularität sowie die Kontaktvulnerabilität der Mukosa mitbeurteilt. Bei fortgeschrittenen Erkrankungen lassen sich in Folge der chronischen Inflammation eine Schleimhautzerstörung mit Verlust der Haustrierung und dem typischen Bild des "Fahrradschlauchaspektes" beobachten. Ebenso treten Pseudopolypen als verbleibende

intakte Schleimhautinseln in Nachbarschaft zu untergegangener Mukosa auf. Eine Einengung des Darmlumens ist möglich (49, 63, 64). Um die endoskopische Befundausprägung zu quantifizieren, wurde der Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) entwickelt. Dieser berücksichtigt die drei Faktoren Gefäßrarefizierung, Blutung und Erosion bzw. Ulzeration und wird an der Stelle mit dem ausgeprägtesten Befund erhoben (65). Als schlechtes prognostisches Zeichen gilt grundsätzlich das Vorliegen von tief in die Darmwand eingedrungenen Ulzerationen (66).

Der Vorteil der Endoskopie ist, dass sich der Zustand der Mukosa sehr gut beurteilen lässt. Zusätzlich wird durch die Probenentnahme eine anschließende histologische Untersuchung möglich. Allerdings besteht der Nachteil, dass in der Phase einer akuten Entzündung ein erhöhtes Risiko besteht, die Darmwand zu perforieren oder starke Blutungen auszulösen (67, 68). In diesem Falle sollte zunächst eine flexible Sigmoidoskopie beziehungsweise eine radiologische Bildgebung initial zur Diagnosestellung genutzt werden. Nach dem Beginn einer medikamentösen Therapie und dem anschließenden Abklingen des Entzündungsprozesses kann die Ileokoloskopie zur Diagnosesicherung nachgeholt werden. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Komplikationen durch die Sedierung möglich sind, wobei ein Verzicht darauf die Untersuchung für den Patienten deutlich unangenehmer macht (55).

#### **1.4.3.3 Weiterführende endoskopische Untersuchungen**

Die Endoskopie hat neben der zentralen Rolle in der initialen Diagnostik und Verlaufskontrolle auch die wichtige Funktion der Früherkennung von kolorektalen Karzinomen. Bei einem MC beziehungsweise einer stark ausgeprägten CU sollte nach einer Erkrankungsdauer von 8 Jahren mit Kontrollendoskopien begonnen werden (69). Je nachdem, ob es sich um Hochrisiko- oder Niedrigrisikopatienten handelt, sind diese im ein- bis fünfjährlichen Abstand empfohlen. Zur Hochrisikogruppe zählen dabei Patienten mit einer PSC oder einer gesicherten Dysplasie. Des Weiteren werden Patienten mit einer besonders stark ausgeprägten Entzündungsreaktion der Mukosa sowie einem Auftreten von kolorektalen Karzinomen in der Familie in diese Gruppe gezählt (49, 70-72).

Haben sowohl die Endoskopie, als auch die radiologische Bildgebung beim hochgradigen klinischen Verdacht auf einen MC negative Ergebnisse gezeigt, ist eine Kapselendoskopie

indiziert. Hierdurch wird eine genauere Evaluation der Dünndarmanteile ermöglicht. Diese Untersuchungsmethode zeigt sich für die Beurteilung der Dünndarmabschnitte als überlegen gegenüber Ileokoloskopie, CT und Small bowel follow through (SBFT). Einzig das MRT erzielt bei der Dünndarmbildgebung ähnlich gute Ergebnisse wie die Kapselendoskopie (73).

#### **1.4.4 Histologie**

##### **1.4.4.1 Histologische Befunde bei MC**

Das histologische Korrelat für den MC ist eine chronische, transmurale Inflammation der Darmwand mit einer dyskontinuierlichen und flickenhaften Ausbreitung. Neben der transmuralen Infiltration des Gewebes mit Lymphozyten und Plasmazellen lassen sich zum Teil auch fokale Kryptenarchitekturstörungen erkennen (74). Als wichtigstes Zeichen gilt das Auftreten nicht-verkäsender, epitheloidzelliger Granulome. Diese entstehen durch die knötchenförmige Zusammenlagerung von Epitheloidzellen als spezialisierten Zellen des mononukleär-phagozytären Systems (Monozyten/Makrophagen). Riesenzellen sind in den Granulomen als Ergebnis fusionierter Makrophagen zu erkennen. Das Fehlen einer zentralen Nekrose stellt ein weiteres wichtiges Diagnosekriterium dar (75). Bei Präparaten aus dem Ileum lassen sich zusätzlich irreguläre villöse Strukturen erkennen (48). Grundsätzlich müssen für die Stellung der Diagnose eines MC mehrere histologische Kriterien erfüllt sein. Für chirurgisch gewonnenes Probenmaterial hat es sich etabliert, die Diagnose zu stellen, wenn entweder drei Kriterien erfüllt sind, beziehungsweise epitheloidzellige Granulome und ein weiteres Kriterium vorliegen (48, 76).

##### **1.4.4.2 Histologische Befunde bei CU**

Ein grundsätzliches Charakteristikum des CU ist ein auf die Mukosa und Teile der Submukosa beschränkter Entzündungsprozess im Kolon, welcher sich kontinuierlich ausbreitet (23, 33). Typischerweise liegt eine veränderte Kryptenarchitektur mit verstärkter Verzweigung und polymorphen Erscheinungen vor. Im Gegensatz zum MC sind diese Veränderungen deutlich ausgeprägter und kontinuierlicher verteilt. Die Anzahl der Krypten ist verringert und es ergibt sich in Gesamtheit eine unregelmäßige Schleimhautoberfläche. Darüber hinaus findet eine diffuse Entzündungsreaktion in der Mukosa mit einer erhöhten Anzahl von Lymphozyten und

Plasmazellen in der Lamina Propria statt. Im Kryptenepithel lassen sich meist hohe Anzahlen von neutrophilen Granulozyten finden (77, 78). Typisch ist eine von Anal nach proximal abnehmende Intensität der Inflammation, wobei letztlich eine scharfe Abgrenzung von entzündeter zu nicht entzündeter Mukosa möglich ist (49, 79). Wie bei dem MC sollten mehrere Kriterien erfüllt sein, um die richtige Diagnose stellen zu können. Große Bedeutung hat der Ausschluss epitheloidzelliger Granulome als charakteristisches Zeichen für den MC. Gleiches gilt im Umkehrschluss für die Diagnosestellung des MC (80). In einigen Fällen kann es zu einem Mischbild der beiden Erkrankungen kommen, wobei zunächst die Diagnose Colitis indeterminata gestellt wird (81).

#### **1.4.5 Radiologische Untersuchungen**

Im Anschluss an die Endoskopie und Histologie folgt komplementär die radiologische Bildgebung. Im Vordergrund stehen Sonographie, CT und MRT, wobei insbesondere eine Beurteilung des Dünndarmes erfolgen soll. Mit Hilfe der Endoskopie sind deren Anteile nur partiell, bei Stenosierung überhaupt nicht einzusehen. Dadurch wird eine bessere Differenzierung zwischen MC und CU beziehungsweise anderen Differentialdiagnosen ermöglicht (82). Eine weitere wichtige Funktion der radiologischen Verfahren ist die Möglichkeit einer Klassifikation und eines Stagings der Erkrankungsausprägung. Dabei kann sowohl die Intensität und Eindringtiefe des muralen Entzündungsprozesses, als auch das Auftreten von Komplikationen, wie Abszessen, Fisteln und Stenosen beurteilt werden (83).

##### **1.4.5.1 Sonographie**

Als initiale bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf eine CED eignet sich die Sonographie aufgrund des non invasiven Charakters besonders gut. Weitere Vorteile sind das Ausbleiben von ionisierender Strahlung sowie die hohe Verfügbarkeit bei niedrigen Untersuchungskosten. Größere Bedeutung kommt dem Ultraschall (US) in der Diagnosestellung des MC zu, da sich hiermit häufig sowohl die typische Wandverdickung auf mehr als drei mm, als auch eine Hypervaskularisation der Darmwand mittels Dopplersonographie darstellen lässt (84). Dabei liegt eine gute Korrelation der Befundausprägung im US mit der klinischen, endoskopischen und histologischen Aktivität vor (85, 86). Zusätzlich lassen sich meist freie Flüssigkeit, vergrößerte Lymphknoten und vermehrtes mesenteriales Fettgewebe als wichtige Zeichen beurteilen (87-

89). Auch die typischen Komplikationen eines MC in Form von Fisteln, Abszessen und Stenosen lassen sich mit hoher Sensitivität und Spezifität darstellen (90). Dagegen hat die US-Untersuchung bei der CU in der Klinik eine eher geringe Bedeutung, da hier die Entzündung der Mukosa überwiegt. Aufgrund der zu geringen Auflösung des US lässt sich dies oft nicht detailliert genug darstellen. Häufig liegt jedoch tatsächlich eine Verdickung der gesamten Darmwand vor, welche wiederum gut im US sichtbar ist (91). Eine Korrelation zwischen der Wanddicke und der klinischen Ausprägung der Erkrankung liegt jedoch bei der CU im Gegenteil zum MC nicht vor (84). Dafür ist die Sensitivität, mit der die Wandverdickungen dargestellt werden können bei CU sogar höher als bei MC (92). Im Rahmen einer Metaanalyse der verschiedenen bildgebenden Verfahren für die Diagnosestellung einer CED zeigte die Sonographie in elf Studien eine durchschnittliche Sensitivität von 89,7 % und eine Spezifität von 95,6 % (59). Zusätzlich zu den eingänglich erwähnten Vorteilen gesellt sich die niedrige Anfälligkeit der Untersuchung gegenüber Bewegungen des Patienten. In Gesamtheit stellt die Sonographie insbesondere bei Kindern eine gute Alternative zur Bildgebung mittels CT oder MRT dar. Allerdings unterliegt das Untersuchungsergebnis in erheblichem Maße den Erfahrungen des Untersuchers und ist daher wenig reproduzierbar (83, 93).

#### **1.4.5.2 CT**

Bei der CT Untersuchung erfolgt die Aufnahme von Abdomen und Becken mit Hilfe eines Mehrschicht-Spiral-Computertomographen mit einer hohen örtlichen und zeitlichen Auflösung. Da die Aufnahme innerhalb der Zeit eines Atemkommandos durchgeführt wird, sind Artefakte durch Bewegung des Patienten und Darmperistaltik gering (94). Grundlegend für diese Untersuchung ist die Distension des Darmes über die Verabreichung von mindestens einem Liter enterischem Kontrastmittel (KM). Kollabierte Darmschlingen können entzündliche Läsionen somit nicht mehr imitieren oder verbergen (95). Die Applikation des KM erfolgt entweder oral im Rahmen einer CT-Enterography oder über eine naso-jejunale Sonde im Rahmen einer CT-Enteroclysis. Ersteres wird von den Patienten besser toleriert und somit häufiger angewendet. Es können positive oder neutrale KM verwendet werden, wobei die neutralen KM auf Grund ihrer größeren Ähnlichkeit in der Absorption der Röntgenstrahlen zu Wasser meist bevorzugt werden (96). Positive, meist bariumsulfathaltige Substanzen, werden vor allem bei der Fragestellung nach Fisteln und Perforationen genutzt (97). Neben der Verabreichung von enterischem KM ist für die

CT- Untersuchung auch eine Verabreichung von intravenösem KM essentiell. Dadurch wird eine Beurteilung der mesenterialen Blutgefäße möglich, welche sich im Rahmen des Entzündungsprozesses und der damit einhergehenden Hyperämie als sogenanntes "Comb Sign" vermehrt abzeichnen. Außerdem kommt es zu einer Anreicherung des KM in der entzündeten Darmwand, was für eine verbesserte Abgrenzbarkeit der betroffenen Darmareale sorgt (98). Zusätzlich sind inflammativ veränderte Darmareale meist auf eine Stärke von ein bis zwei Zentimeter verdickt. Bei Patienten mit einer aktiven Entzündung zeigt sich typischerweise eine Schichtung der Darmwand mit einem Target Zeichen (Submukosales Ödem) oder einem Fat Halo Zeichen (submukosale Fettgewebsvermehrung). In beiden Fällen liegt eine schwach KM-anreichernde Substanzschicht zwischen der stärker KM-anreichernden Mukosa und Muskularis propria (99, 100). Vor allem bei Patienten mit einem langjährig bekannten MC kann es zu einer irreversiblen Fibrosierung der Darmwand kommen. Dadurch verringert sich das Enhancement nach KM-Applikation und die Wandschichtung geht verloren. CT-morphologisch lassen sich dann häufig Stenosen sowie eine prästenotische Dilatation des Darmes erkennen (98). Die Sensitivität für die Diagnosestellung einer CED liegt für das CT bei 84,3 % bei einer Spezifität von 95,1 % (59). Das CT kann neben der Möglichkeit der Klassifikation und des Stagings der Erkrankung auch zur Darstellung von Komplikationen dienen. Hilfreich ist es somit auch für die Planung von folgenden Interventionen und chirurgischen Eingriffen (83). Der größte Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist die Exposition der meist jungen Patienten zu ionisierender Strahlung. Insbesondere durch die Notwendigkeit zahlreicher Folgeuntersuchungen im Rahmen der Therapieüberwachung ist dieser Faktor von großer Bedeutung. Daher sind Maßnahmen zur Dosisreduktion angebracht. Insofern sollte direkt auf ein alternatives bildgebendes Verfahren zurückgegriffen werden (101).

#### **1.4.5.3 MRT**

Die MRT-Untersuchung von Abdomen und Becken erfolgt mit den gleichen Indikationen wie die CT-Untersuchung. Häufig wird sie im klinischen Alltag als MRT nach Sellink durchgeführt. Äquivalent zum CT ist die Applikation von intravenösem KM essentiell für die erleichterte Identifikation aktiver Inflammationen über das KM-Enhancement in den betroffenen Darmsegmenten und die Beurteilung der Mesenterialgefäße mit möglichem "Comb Sign" (102). Hierzu werden vor allem gadoliniumhaltige Verbindungen, wie zum Beispiel Gadopentetat-

Dimeglumin eingesetzt. Durch die unterschiedliche Wechselwirkung des Kontrastmittels mit entzündetem und gesundem Gewebe entsteht ein erheblicher Kontrast, was eine einfachere Unterscheidung ermöglicht (103). Außerdem erfolgt die intravenöse Gabe von Spasmolytika wie Buscopan, um die Darmperistaltik und somit Bewegungsartefakte zu verringern. Diese Maßnahmen werden auf Grund der deutlich höheren Untersuchungszeit im Vergleich zum CT notwendig (104). Wie bei der CT-Untersuchung ist die Gabe von mindestens einem Liter enterischem KM in der halben Stunde vor der Untersuchung für eine Distension der Darmschlingen erforderlich. Das kann auch hier entweder über orale Aufnahme (MR Enterographie) oder eine nasojejunale Sonde (MR Enteroclysis) erfolgen (105). Wie bei der CT-Untersuchung lassen sich im MRT Darmwandverdickungen gut erkennen. Bei aktiven Läsionen kann hier ebenfalls ein geschichtetes Muster nachgewiesen werden. Dieses wird entweder durch ein submukosales Ödem und dadurch erhöhte Signalintensitäten in T2w-Bildern oder durch eine submukosale Fettgewebsvermehrung erzeugt. Die Schichtung der Darmwand durch ein Gadolinium-Enhancement in T1w-Bildern ist typisch für eine aktive Erkrankung (106). Die im Rahmen von Fibrosen auftretenden Stenosen und prästenotischen Dilatationen lassen sich ebenso darstellen. Außerdem können weitere Komplikationen wie Abszesse und Fisteln sowie extramurale Manifestationen wie die Vermehrung von Fettgewebe zwischen den Darmschlingen und akzentuierte mesenteriale Lymphknoten nachgewiesen werden (99). Insbesondere für die Darstellung von Fisteln und einer perianalen Beteiligung der Erkrankung zeigt sich das MRT dem CT überlegen (107, 108). Somit eignet sich diese Untersuchungsmethode neben dem initialen Staging und der Kontrolle des Therapieerfolges auch für die Planung von chirurgischen Interventionen (83). Ein Therapieansprechen charakterisiert sich dabei durch ein Remodeling der Darmwand mit einer Abnahme der Wandverdickung und einer Abnahme des Wandenhancements nach KM-Applikation (109). Für die Diagnosestellung einer CED hat das MRT eine Sensitivität von 93,0 % bei einer Spezifität von 92,8 % (59). Die Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit zum Ultraschall und zum CT waren dabei nicht statistisch signifikant. Nachteile des MRT sind die geringere Verfügbarkeit sowie höhere Kosten und eine deutlich längere Dauer der Untersuchung. Außerdem ist die Qualität der Bilder von der Kooperation des Patienten abhängig, was sich insbesondere auf die Beachtung von Atemkommandos und Artefakte durch Bewegung bezieht. Zusätzlich ist die örtliche und zeitliche Auflösung nicht so hoch wie bei der CT-Untersuchung (110). Da es sich allerdings häufig um junge Patienten handelt und regelmäßige Folgeuntersuchungen für die Einschätzung des Krankheitsstatus notwendig

sind, ist ein bildgebendes Verfahren ohne die Exposition zu ionisierender Strahlung vorzuziehen (59). Ein erheblicher Vorteil vom MRT gegenüber der Ultraschalluntersuchung ergibt sich durch die geringere Untersucherabhängigkeit. Deshalb wird das MRT bei den meisten CED-Fällen als bildgebendes Mittel der Wahl angewendet (83).

## **1.5 Therapie von CED**

### **1.5.1 Allgemeines zu Therapie von CED**

Bevor eine medikamentöse Therapie eines MC oder einer CU begonnen, beziehungsweise verändert wird, sollten mehrere Faktoren beachtet werden, da sie einen erheblichen Einfluss auf den Nutzen der etwaigen Therapien haben. Von großer Relevanz sind die aktuelle Krankheitsaktivität- und Lokalisation sowie der Krankheitsverlauf. Zusätzlich sind das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Erkrankungsdauer zu beachten. Das Vorhandensein von Komplikationen und extraintestinalen Manifestationen sollte ebenso bedacht werden wie Wirkungen und Nebenwirkungen der Substanzen und das bisherige Ansprechen auf Therapien. Dabei ist es angebracht, den Patienten in die therapeutischen Entscheidungen mit einzubeziehen (48, 111-113).

### **1.5.2 Therapie des MC**

#### **1.5.2.1 Medikamentöse Therapie des MC**

Im Falle einer nur gering aktiven Erkrankung mit Lokalisation im Ileozökalbereich ist die orale Gabe von 9 mg Budesonid pro Tag die Therapie der Wahl. Nach einer achtwöchigen Einnahme zeigten 51 % der Patienten eine vollständige Remission der Erkrankung (114). Bei mittelgradig aktiven Erkrankungen im Ileozökalbereich werden Budesonid und die systemische Gabe von Kortikosteroiden, wie Prednisolon, als eine gleichwertige Erstlinientherapie angesehen. Die größere Effektivität der systemischen Therapie kann hier die vermehrt auftretenden Nebenwirkungen überwiegen. Über eine Dauer von mehreren Wochen ist die notwendige Dosis individuell anzupassen, damit ein maximaler therapeutischer Effekt erreicht wird. Dabei sollte die Therapie zum Ende ausgeschlichen werden, da anderenfalls frühe Rezidive der Inflammation



drohen (115-117). Liegt eine therapierefraktäre Erkrankung vor oder kommt es unter der Gabe von Kortikosteroiden zu starken Nebenwirkungen, sollte alternativ frühzeitig mit einem Tumornekrosefaktor-Antikörper (TNF-Antikörper) behandelt werden (118). Bei Patienten mit einer starken Krankheitsaktivität im Ileozökalbereich oder einer Inflammation im Colon, egal welcher Ausprägung, gilt die systemische Gabe von Kortikosteroiden als Therapie der ersten Wahl (48). Handelt es sich um einen Rückfall nach bereits erfolgter Kortikosteroidtherapie, kann in beiden Fällen direkt mit der Gabe von TNF-Antikörpern wie Infliximab begonnen werden. Eine Kombinationstherapie mit Azathioprin kann das Erreichen einer klinischen Remission begünstigen. Für Patienten mit unregelmäßig auftretenden Rückfällen kann auch eine Kombinationstherapie von TNF-Antikörpern mit Kortikosteroiden angewendet werden (48, 111). Zeigt die Gabe von TNF-Antikörpern keine oder keine ausreichende Wirkung ist eine Therapie mit Vedolizumab, einem monoklonalen Integrin-Antikörper, anzustreben (119). Bei Patienten mit einem großflächigen Befall des Dünndarmes sollte ebenfalls initial eine systemische Kortikosteroidtherapie eingeleitet werden. Allerdings kann auch hier ein frühzeitiger Beginn der Therapie mit TNF-Antikörpern vor dem Therapieversagen von Kortikosteroiden, von Vorteil sein. Dies gilt insbesondere bei einer hohen Erkrankungsaktivität (48, 111). Zu beachten ist, dass ungefähr ein Drittel der MC-Patienten einen nur leichten bis mittelgradigen, jedoch langzeitigen Krankheitsverlauf und dadurch keinen oder einen nur geringen Steroidverbrauch haben (120).

#### **1.5.2.2 Chirurgische Therapie des MC**

Liegt eine therapierefraktäre und symptomatische Obstruktion durch eine Fibrosierung der Darmwand vor, so kann diese chirurgisch behandelt werden (121). Dabei kommt entweder das Verfahren der Segmentresektion oder der Strikturoplastik zum Einsatz. Bei diesem erfolgt nach einer Eröffnung des Darmes in Längsrichtung ein Vernähen in Querrichtung, was zu einer Vergrößerung des Querschnittes vom Darmlumen führt (122). Bei einer symptomatischen Stenose im Rahmen eines isolierten Befalls der Ileozökalregion kann auch primär eine Ileozökalresektion erfolgen. Auf Grund der Gefahr eines Kurzdarmsyndroms sind multiple und langstreckige Resektionen möglichst zu vermeiden (121). Des Weiteren sind chirurgische Interventionen für Fisteln, insbesondere in perianaler Lokalisation, notwendig. Dabei spielen sowohl deren Drainage, als auch das Verfahren der Fistulotomie eine Rolle (123, 124).

### **1.5.3 Therapie der CU**

#### **1.5.3.1 Medikamentöse Therapie der CU**

Liegt eine CU mit einer gering- bis mittelgradigen Entzündung vor, sollte initial mit Mesalazin therapiert werden. Dabei erfolgt bei einer Lokalisation im Rektum die tägliche Applikation von einem Gramm Mesalazin als Suppositorium (113, 125). Reicht eine geringe bis mittelgradige Entzündung über das Rektum hinaus, wie im Rahmen einer linksseitigen Colitis, beziehungsweise einem Befall des gesamten Colons (Pankolitis), erfolgt die Applikation von Mesalazin stattdessen als Klysma oder Rektalschaum. In allen Fällen kann die Effektivität der topischen Anwendung durch eine zusätzliche orale Einnahme von Mesalazin gesteigert werden (126-128). Eine lokale Therapie mit Glukokortikoiden kann bei einer Proktitis oder linksseitigen Kolitis vor allem als ergänzende Therapiemaßnahme einen Nutzen zeigen (129, 130). Kommt es trotz dieser Maßnahmen zu keiner Remission, beziehungsweise liegt eine mittel- bis hochgradige Entzündung vor, sollte die systemische orale oder intravenöse Gabe von Glukokortikoiden, wie Prednisolon, angestrebt werden. Das Vorliegen einer hochgradig entzündlichen linksseitigen Colitis oder Pankolitis werden hierbei als Indikationen für eine Hospitalisierung angesehen (113). Bei steroidrefraktären oder steroidabhängigen Verläufen wird die Therapie weiter eskaliert und es kommen Azathioprine oder TNF-Antikörper wie Infliximab zum Einsatz (131, 132). Dabei kann eine Kombination dieser beiden Substanzen zusätzlichen Nutzen in der Behandlung bringen (133). Als alternative Biologika zur Therapie bei einer Unwirksamkeit von Infliximab sind die beiden TNF-Antikörper Adalimumab und Golimumab oder der Integrin-Antagonist Vedolizumab geeignet (134-136). Calcineurininhibitoren, wie Tacrolimus, haben bei steroidrefraktären CU ebenfalls eine Effektivität in der Therapie gezeigt, werden aber auf Grund ihres schnelleren Wirkungsverlustes vornehmlich bei einem Versagen der anderen Optionen angewendet (137).

### **1.5.3.2 Chirurgische Therapie der CU**

Bei therapierefraktären Verläufen sollte eine chirurgische Intervention mit dem Patienten diskutiert werden. Die Empfehlung in der chirurgischen Therapie ist die Proktokolektomie mit der Anlage eines Ileo-Analen Pouchs (J-Pouch), welche zwei- bis dreizeitig durchgeführt wird. Hierbei kommt es zunächst zu einer Resektion des Dickdarmes mit Ileostomaanlage. Anschließend erfolgt eine Stoma-Rückverlagerung durch eine direkte Verbindung des letzten Dünndarmabschnittes mit dem Anus, wobei aus Dünndarmschlingen ein künstliches Reservoir geschaffen wird (49, 138). Dieses fängt den größtenteils flüssigen Darminhalt auf und sammelt ihn. Dadurch bleibt die Kontinenz und der natürliche Weg der Stuhlentleerung erhalten (139). Ein laparoskopischer Zugangsweg ist dabei für das Procedere zu bevorzugen (140). Der erste Schritt in der chirurgischen Therapie kann alternativ zunächst nur in einer subtotalen Kolektomie bestehen. Dies gilt auch in schweren Schüben, bei denen das Procedere im Rahmen einer Notfallkolektomie durchgeführt wird (141, 142). Die totale Proktokolektomie gilt als kurativer Eingriff, womit es prinzipiell keiner weiteren Einnahme von Medikamenten bedarf. Allerdings tritt postoperativ häufig eine Pouchitis als Komplikation auf, welche sich mit Symptomen wie Tenesmen, erhöhter Stuhlfrequenz und Stuhlflüssigkeit sowie imperativem Stuhl drang präsentiert (49, 143, 144).

## 1.6 Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich als eine prospektive klinische Studie mit Patienten, welche an einer CED erkrankt sind. Die Untersuchung der Patienten mit Hilfe des MRT nach Sellink stellt dabei eine wichtige Komponente der Initialen Diagnosestellung und der Verlaufskontrolle der Erkrankung dar. Die Begutachtung des gewonnenen Bildmaterials erfolgt dabei rein subjektiv oder allenfalls semiquantitativ und unterliegt dementsprechend einer hohen Untersucherabhängigkeit. Mit Hilfe neuer MRT-Mapping Sequenzen (Quantitative susceptibility mapping (QSM)) lassen sich erstmals quantitative Analysen von Geweben durchführen. Diese haben bereits am Myokard gezeigt, dass sich mit Hilfe der gemessenen Relaxationszeiten gesundes von pathologischem Gewebe unterscheiden lässt. Insbesondere bei entzündlichen Veränderungen wie Myokarditiden zeigte sich eine gute Anwendbarkeit der Technik. Eine Verwendung der Mapping-Technik bei CED erscheint dabei vielversprechend, da bei diesem Krankheitsbild ebenfalls ödematöse Veränderungen des Gewebes im Rahmen der Inflammation im Vordergrund stehen. Somit gilt es zu untersuchen, ob sich das T1w- und T2w-Mapping für eine Objektivierung der Untersuchungsergebnisse mit höherer Reproduzierbarkeit eignet. Im Gegensatz zum bereits häufig untersuchten Myokard wurden bis jetzt weder für die gesunde Darmwand, noch für entzündliche Läsionen im Rahmen von MC und CU Messergebnisse veröffentlicht, womit hier noch ein erheblicher Forschungsbedarf besteht.

Im Rahmen unserer Untersuchungen sollen dabei mehrere Sachverhalte analysiert werden:

- 1.) Lassen sich mit Hilfe von quantitativen Analysen in T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen signifikante Unterschiede zwischen entzündlichen Läsionen und gesunden Darmarealen bei CED-Patienten nachweisen.
- 2.) Lassen sich mit Hilfe von quantitativen Analysen in T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen signifikante Unterschiede zwischen entzündlichen Läsionen bei CED-Patienten und gesunden Darmarealen bei einer darmgesunden Kontrollgruppe nachweisen.
- 3.) Lassen sich mit Hilfe von quantitativen Analysen in T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen signifikante Unterschiede zwischen gesunden Darmarealen bei CED-Patienten und gesunden Darmarealen bei einer darmgesunden Kontrollgruppe nachweisen.

- 4.) Wie aussagekräftig sind T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen bei Patienten mit CED im Vergleich zur semiquantitativen Auswertung von konventionellen T1w-FLASH- und T2w-HASTE-Sequenzen.
- 5.) Gibt es signifikante Unterschiede der Messwerte bei Patienten mit koloskopisch als leicht-, mittel- und hochgradig eingeschätzter Entzündungsaktivität
- 6.) Korrelieren die Messergebnisse mit den laborchemischen Entzündungsparametern CRP und Leukozyten.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Geräte und Software**

#### **2.1.1 Geräte**

##### **MRT-Scansystem:**

MAGNETOM® Skyra; 3 Tesla, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland

#### **2.1.2 Software**

Microsoft® Word 2016 Microsoft Corporation, Redmond (©2016)

Microsoft® Excel 2016 Microsoft Corporation, Redmond (©2016)

EndNote™ X8 Thomson Reuters (©2017)

IBM® SPSS® Statistics 24 IBM Corporation (©2017)

R statistics version 4.0.2 (2020)

Visage Client 7.1.7 Visage imaging Inc., San Diego (©2017)

Centricity™ RIS-i5 5.0 General Electric Company (©2015)

### **2.2 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der prospektiven Einzelzentrumsstudie wurden Patienten mit einem klinischen Verdacht, beziehungsweise einer bereits gesicherten Diagnose einer CED untersucht. Die Selektion der Patienten erfolgte durch die Spezialsprechstunde für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der Hochschulambulanz am Campus Charité Benjamin Franklin. Die Patienten erhielten dabei eine Koloskopie durch Fachärzte für Gastroenterologie mit anschließender Histologie des Gewebes sowie eine zeitnahe MRT-Untersuchung nach Sellink zur Diagnosesicherung. Bei einigen Patienten erfolgte die Überweisung an die Hochschulambulanz des Campus Charité Benjamin Franklin direkt nach bereits extern mittels Endoskopie und Histologie gesicherter Diagnose, wobei in diesen Fällen auf eine erneute gastroenterologische Untersuchung an der Charité verzichtet wurde. Zusätzlich wurden die Laborparameter der Patienten, allen voran die Entzündungsparameter CRP und Leukozyten, erfasst. Diese Untersuchungen fanden im Zeitraum vom August 2016 bis zum Oktober 2018 statt.

Die Durchführung der Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt.

Für das Kontrollkollektiv wurde eine Gruppengröße von mindestens 10 Patienten anvisiert. Als darmgesunde Kontrollgruppe dienten in dieser Studie zum einen Patienten, bei denen im Rahmen der Diagnostik eine CED sicher ausgeschlossen werden konnte. Zum anderen wurden Patienten rekrutiert, welche auf Grund einer anderen klinischen Fragestellung ein MRT der Abdomen- oder Beckenregion mit KM-Applikation am Campus Charité Benjamin Franklin bekommen haben. Die Einwilligung der Patienten zur Teilnahme wurde stets vor Beginn eingeholt, sowie über das konkrete Vorgehen und mögliche Risiken hinreichend aufgeklärt. Die Untersuchungen der Kontrollgruppe wurden im Zeitraum von Dezember 2016 bis zum Oktober 2018 durchgeführt. Auch hierzu wurde vorab die erforderliche Bewilligung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt.

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Das wichtigste Kriterium für den Einschluss in diese Studie stellte die durch Klinik, Koloskopie, Histologie und MRT-morphologie gesicherte Diagnose einer CED bei dar. Eine aktive entzündliche Darmwandläsion musste dabei in allen studienrelevanten Sequenzen in ausreichendem Maße abgebildet sein sowie sicher identifiziert werden können. Um standardisierte Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten, wurden in die Subgruppenanalyse lediglich Patienten eingeschlossen, welche die zeitnah zum MRT durchgeführte Koloskopie zur Beurteilung der Entzündungsaktivität am Campus Charité Benjamin Franklin erhalten haben. Wenn die Läsion nicht eingesehen werden konnte, erfolgte ein Ausschluss aus der Analyse. Für den Einschluss in die Untersuchung der Korrelation zwischen den Messwerten und den Entzündungsparametern CRP und Leukozyten durfte der Abstand zwischen Laborentnahme und MRT-Untersuchung maximal sieben Tage betragen. Grundsätzlich von dieser Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die noch nicht volljährig waren, respektive eine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung, wie Herzschrittmacher, Cochleaimplantat oder intraokulärem Fremdkörper, hatten. Ebenso wurden Patienten mit einer Allergie gegen gadoliniumhaltige KM oder einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer GFR (glomeruläre Filtrationsrate) unter 30 ml/min nicht in die Studie eingeschlossen.

## 2.3 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

### 2.3.1 Grundlagen der Magnetisierbarkeit

Die wichtigste Voraussetzung für die Magnetisierbarkeit des menschlichen Gewebes ist das Vorhandensein von Wasser und damit von Wasserstoffprotonen. Jedes Proton hat eine einfach positive Ladung und dreht sich um seine eigene Achse, was als Spin bezeichnet wird. Durch die sich bewegende elektrische Ladung wird ein magnetisches Feld induziert, sodass sich jedes Proton wie ein Stabmagnet verhält (145). Neben dem Atomkern von Wasserstoff eignen sich zur Magnetisierung auch die Atomkerne von Stickstoff, Phosphor, Natrium und Fluor, welche jedoch nicht in so hoher Menge im menschlichen Körper vorkommen und somit eine untergeordnete Rolle spielen (146, 147). Bei der Abwesenheit eines äußeren Magnetfeldes richten sich die Achsen dieser Stabmagneten rein zufällig aus. Sobald man, wie im Rahmen einer MRT-Untersuchung, ein externes Magnetfeld anlegt, welches in den meisten klinischen Settings eine Stärke von 1,5 oder 3 Tesla aufweist, richten sich die Protonen allesamt in Längsrichtung entlang des Magnetfeldes aus. Dies kann sowohl parallel (Spin up) als auch antiparallel (Spin down) zum Magnetfeld erfolgen, wobei der Spin up Zustand energetisch günstiger ist und somit von einer größeren Anzahl von Protonen eingenommen wird (145). Die Differenz von Spin up zu Spin down Protonen wird als Nettomagnetisierung beziehungsweise longitudinale Magnetisierung bezeichnet und verläuft in der Längsachse (Z-Achse) zu dem Magneten (148). Um die Längsachse der Protonen erfolgt währenddessen eine Präzessionsbewegung mit einer bestimmten Frequenz (Lamorfrequenz oder Präzessionsfrequenz) welche Abhängig von der Stärke des externen Magnetfeldes ist. Trotz der gleichen Frequenz befindet sich an einem beliebigen Zeitpunkt jeder Kernspinn an einer anderen Stelle seiner Präzessionsbewegung, was als Asynchronität bezeichnet wird (149). Um das magnetische Feld messbar zu machen, erfolgt eine Auslenkung der Längsmagnetisierung mit Hilfe einer kurzzeitigen Stimulation durch einen Radiofrequenzimpuls (Hochfrequenzimpuls). Diese Frequenz muss in Resonanz mit den Protonen, das heißt identisch mit deren Präzessionsfrequenz sein, da nur so eine Energieübertragung auf die Protonen möglich ist. Ein Teil der Protonen geht durch die Energieaufnahme vom Spin up in den Spin down Zustand über, wodurch diese sich annähernd ausgleichen und somit die Längsmagnetisierung abnimmt. Gleichzeitig kommt es zu einer Synchronisation der Präzessionsbewegung, welche nun "in Phase" präzidieren. Die Magnetisierungsvektoren addieren sich in der transversalen Ebene entlang der Y-Achse wodurch



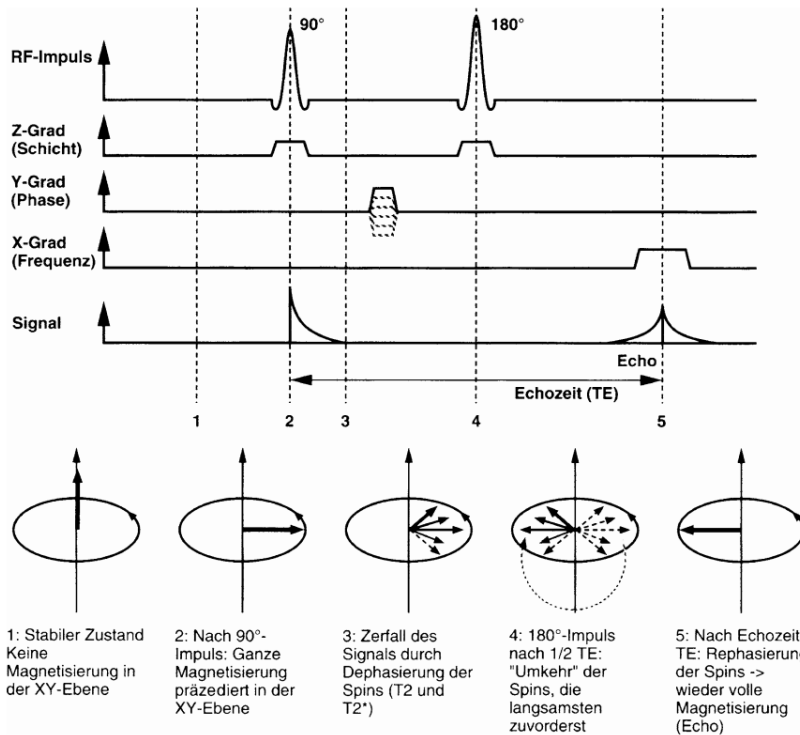
eine transversale Magnetisierung entsteht, welche mit Hilfe von Spulen im Gerät gemessen werden kann. Die Y-Achse zeigt nicht in die selbe Richtung wie das angelegte externe Magnetfeld, sondern steht im 90°-Winkel zu diesem (147, 150). Wird der Radiofrequenzimpuls wieder abgeschaltet, so beginnen die Protonen erneut außer Phase zu präzidieren, womit die transversale Magnetisierung abnimmt. Es wird von der transversalen Relaxation (T2-Relaxation) gesprochen, wobei man als T2-Zeit den Zeitpunkt definiert, an dem 63 % der transversalen Magnetisierung wieder abgenommen hat. Parallel dazu baut sich die longitudinale Magnetisierung erneut auf, indem die Protonen vermehrt zurück in den Spin up Zustand übergehen, was als longitudinale Relaxation (T1-Relaxation) bezeichnet wird. Die T1-Zeit ist dabei definiert als Zeitpunkt, an dem 63 % der eingänglichen longitudinalen Magnetisierung wiederaufgebaut sind (148). Die T2-Relaxation erfolgt dabei mit Zeiten von circa 30 ms - 150 ms deutlich schneller als die T1-Relaxation mit 300 ms - 2.000 ms. Wasser zeigt hierbei lange T1- und T2-Zeiten, wohingegen Fett kürzere Zeiten sowohl in T1-Relaxation, als auch T2-Relaxation aufweist. Jedes Gewebe hat somit je nach Zusammensetzung spezifische T1- und T2-Eigenschaften (151).

## **2.3.2 Grundsätze T1- und T2- gewichteter MRT-Bilder**

### **2.3.2.1 T1w MRT-Bilder**

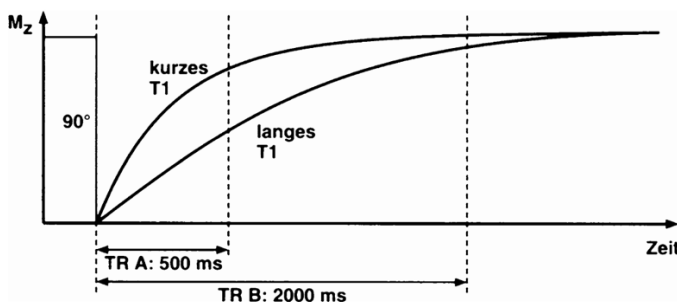
Eine Standardsequenz der T1w-Messungen stellt die Spin-Echo-Sequenz dar. Hierbei wird zunächst ein 90° Radiofrequenzimpuls eingestrahlt. Daraufhin nimmt die Längsmagnetisierung ab und eine Transversalmagnetisierung entsteht. Nach dem Abschalten des Impulses baut sich die Längsmagnetisierung wieder auf, wohingegen sich die Transversalmagnetisierung abbaut. Hierbei laufen einige Spins durch Feldinhomogenitäten langsamer als andere (152). Eine gewisse Zeit ( $1/2 TE$ ) nach dem initialen Impuls wird ein 180° Refokussierungsimpuls eingestrahlt, welcher die Richtung der Protonen und die Reihenfolge der Spins umkehrt. Die zuletzt in ihrer Präzisionsbewegung vorderen Spins befinden sich jetzt hinten. Allerdings drehen sie sich durch weiterhin bestehende Feldinhomogenitäten schneller und holen wieder auf. Dadurch kommt es zu einer Rephasierung aller Spins und somit zu einem Echo, welches ein starkes Signal in der Empfangsspule induziert. Die Zeit zwischen dem 90° Impuls und dem Echo wird als Time to Echo bezeichnet (TE) (152-155). Dabei beschreibt die Time to Repetition (TR) die Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten 90°-Impuls. Bei T1w-Bildern werden dabei sowohl die TE als auch die TR

kurz gewählt, damit ein größerer Unterschied in der Signalintensität zwischen Geweben mit einer niedrigen und einer hohen T1-Relaxationszeit besteht. Fetthaltige Gewebe mit einer niedrigen T1-Relaxationszeit haben zum Messzeitpunkt bereits viel Längsmagnetisierung wiederaufgebaut und stellen sich dadurch hyperintens und hell dar. Flüssigkeitshaltiges Gewebe mit einer langen T1-Relaxationszeit hat zum selben Zeitpunkt noch nicht so viel Längsmagnetisierung zurückerlangt und stellt sich im Gegenzug hypointens und damit dunkler dar (147, 156).



**Abbildung 2.1: Spinechosequenz:**

„Der Pulswinkel beträgt immer 90°, das Echo wird mit einem 180°-Impuls erzeugt. Schematische Darstellung der verschiedenen Stufen des Phasengradienten (gestrichelte Linien).“ (152) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

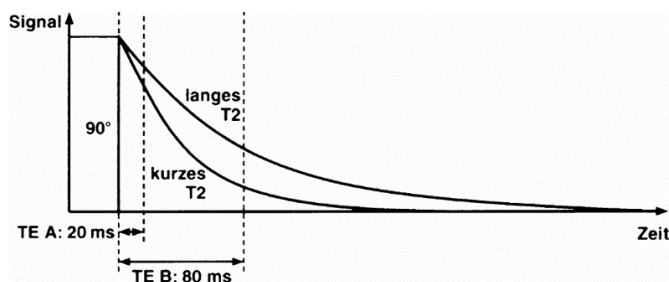


**Abbildung 2.2: Schematische Darstellung von Repetitionszeit und T1-Kontrast:**

„Bei kurzem TR (A) weist ein Gewebe mit kurzem T1 bereits wieder eine starke Längsmagnetisierung auf und gibt ein größeres Signal ab, während ein Gewebe mit langem T1 noch ein geringes Signal erzeugt. Bei langem TR (B) haben beide Gewebe eine ähnliche große Magnetisierung aufgebaut und geben ein etwa gleich intensives Signal ab.“ (152) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

### 2.3.2.2 T2w-MRT-Bilder

Im Gegensatz dazu stehen T2w-MRT-Aufnahmen, für welche ebenfalls Spin-Echo-Sequenzen verwendet werden können. Gemessen wird dabei nicht die Intensität der sich nach dem RF-Impuls wiederaufbauenden Längsmagnetisierung, sondern die Intensität der abnehmenden Transversalmagnetisierung (147). Je kürzer die TE ist, desto stärker ist zwar die Signalintensität, jedoch sind die Signalunterschiede zwischen Flüssigkeit und Fett zunächst noch sehr gering. Deshalb muss länger bis zum Einstrahlen des 180° Impulses gewartet werden, um einen ausreichenden Kontrast zwischen den beiden Geweben zu haben. Dadurch bedingt werden die TR und die TE bei T2w-Aufnahmen grundsätzlich länger ausgewählt als bei T1w-Aufnahmen. Allerdings hat die Signalintensität insgesamt schon relativ stark abgenommen, wodurch ein ungünstigeres Signal-zu-Rausch Verhältnis im Vergleich zu T1w-Aufnahmen entsteht. Flüssigkeitshaltige Gewebe weisen auf Grund der längeren T2-Relaxationszeiten höhere Signalintensitäten auf und werden hyperintens, also hell dargestellt. Fetthaltige Gewebe mit einer kürzeren T2-Relaxationszeit stellen sich im Gegenzug hypointens und damit dunkler dar (148, 152, 156).



**Abbildung 2.3: Schematische Darstellung von Echozeit und T2-Kontrast:**

„Bei sehr kurzem TE (A) besteht praktisch noch kein Signalabfall für beide Gewebe, bei längerem TE (B) treten hingegen deutliche Unterschiede auf: Ein Gewebe mit kurzem T2 verliert rasch an Signalintensität und wird dunkel, ein Gewebe mit langem T2 bleibt länger hell.“ (152) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

### 2.3.3 Verfahren der Ortskodierung im MRT

Neben der Relaxationszeit lässt sich auch die Intensität (Amplitude) des Signals messen. Diese ist neben der Anzahl der Kernspins, welche das Magnetfeld erzeugen, auch von der Höhe der Larmofrequenz abhängig. Dabei überlagern sich die Induktionsspannungssignale aller Teilchen einer Probe. Um daraus ein dreidimensionales Bild zu erzeugen, muss im empfangenen Signal die Information enthalten sein, welcher Anteil des überlagerten Signals von welchem Ort der Probe ausgegangen ist. Dies wird als Ortskodierung bezeichnet und muss in drei Dimensionen erfolgen (147). Zunächst muss die Schicht längs zum äußeren Magnetfeld ausgewählt werden, in der das Bild aufgenommen werden soll, die so genannte Ortskodierung in Z-Richtung. Hierfür wird dem äußeren Magnetfeld ein Gradientenfeld in Z-Richtung überlagert, also ein Magnetfeld, deren Stärke vom einen Ende der Probe zum anderen abnimmt (157). Dadurch ist die vom Magnetfeld beeinflusste Larmofrequenz nur in einer Schicht der Probe so groß, wie die Frequenz des Radioimpulses. Somit kommt es nur in dieser Schicht zu einer Auslenkung der Magnetisierung und zum Aussenden eines Signals (158). Zusätzlich müssen in dieser Schicht aber auch die X- und Y-Koordinaten vom Herkunftsort des Signals bestimmt werden. Für die Ortskodierung in X-Richtung wird ebenfalls ein Gradientenfeld in X-Richtung eingeschaltet. Damit fällt die Larmofrequenz entlang der X-Achse leicht ab, was als Frequenzkodiergradient bezeichnet wird. Die Spule des MRT empfängt dadurch von jedem Punkt der Schicht in X-Richtung ein Signal mit anderer Frequenz und Amplitude. Diese überlagern sich wieder und können mathematisch mit Hilfe der Fourier-Transformation in deren Anteile aufgeteilt und den Punkten im Raum zugeordnet werden. Somit können die Relaxationszeit und Amplitude für jeden Punkt bestimmt und als Grauwert dargestellt werden (159, 160). Darüber hinaus ist für ein vollständiges zweidimensionales Bild zusätzlich die Ortskodierung in Y-Richtung notwendig. Auch hier wird ein Gradientenfeld eingesetzt, welches dafür sorgt, dass die Magnetisierung entlang der Y-Achse mit unterschiedlicher Phase präzidiert. Die Präzisionsbewegung erfolgt zwar mit gleicher Frequenz, aber sie befindet sich an einem anderen Ort ihrer Präzisionsbahn. Hierdurch werden leicht zueinander verschobene Signale ausgesendet, die sich wiederum im MRT-Signal überlagern. Dies wird als Phasenkodierung bezeichnet, wobei auch hier die Fourier-Transformation eingesetzt wird, um den einzelnen Signalanteilen ihren Ort der Probe in Y-Richtung zuzuordnen (161). Somit kann auch für alle Orte der Probe in Y-Richtung die Relaxationszeit bestimmt und als Grauwert kodiert werden. Im Gegensatz zur Frequenzkodierung in X-Richtung müssen mehrere Messungen

durchgeführt werden mit einer jeweils verschiedenen Dauer oder Stärke des Gradientenfeldes. Nur auf diese Weise kann der Ort eindeutig zugeordnet werden. Dabei gilt, je höher die Auflösung des Bildes in Y-Richtung ist, desto häufiger muss die Messung wiederholt werden und desto länger dauert die MRT-Untersuchung (160). Vor der Fourier-Transformation liegen die gemessenen Daten zunächst in einem mathematischen Datengitter, dem sogenannten K-Raum. Für jeden verschiedenen Phasenkodiergradienten mit der dazugehörigen Messung wird dabei eine Zeile im K-Raum aufgenommen. Dabei entspricht die X-Achse üblicherweise der Frequenz und die Y-Achse der Phase. Das Zentrum des K-Raums enthält vor allem Informationen über den Gewebekontrast, wohingegen die Peripherie vor allem Informationen über die räumliche Auflösung gibt. Ist der Datenraum ausreichend gefüllt, so kann mit Hilfe der Fourier-Transformation ein Schnittbild erstellt werden. Eine Zeile im K-Raum entspricht hierbei nicht einer Zeile im Schnittbild (147)

#### **2.3.4 Fettsuppression**

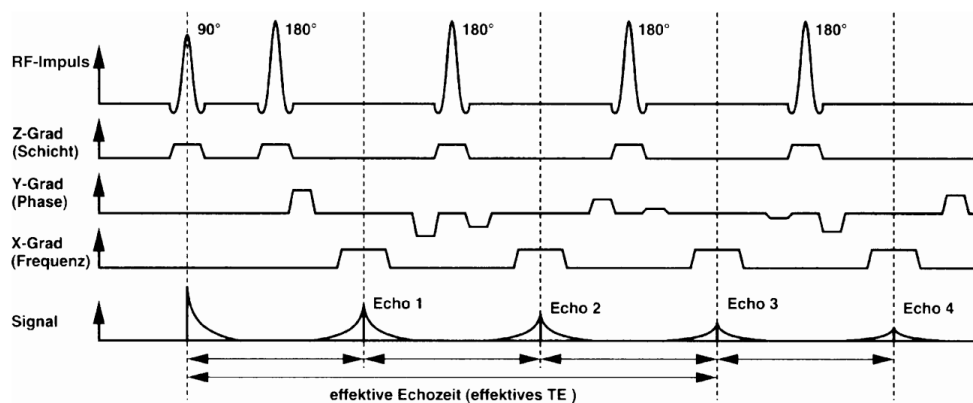
Zur Unterdrückung des Signals des Fettgewebes kommt die sogenannte Fettsuppression zum Einsatz. Hierbei wird ein kleiner Unterschied in den magnetischen Resonanzfrequenzen von Wasser- und Fettprotonen ausgenutzt. Mit Hilfe eines auf die Fettfrequenz abgestimmten 90° Radiofrequenzimpuls wird die Längsmagnetisierung des Fettgewebes selektiv in die Transversalebene gekippt und durch einen Störgradienten dephasiert. Lediglich die Längsmagnetisierung des Wassers verbleibt und die ungewollte Signalkomponente des Fettes wird somit ausgelöscht (162). Der Vorteil in der Fettsuppression bei der Bildgebung von CED besteht in einer besseren Unterscheidbarkeit zwischen der entzündlichen Darmwand und dem perivisceralen Fettgewebe, welche in normalen T2w-Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenzen beide hyperintens zur Darstellung kommen. Beispielsweise lassen sich hierdurch entzündliche Fettgewebsvermehrungen einer CED im Rahmen einer lokalen Fibrolipomatose darstellen. Die erhöhten Signalintensitäten erklären sich dabei am ehesten durch eine lokale Mesenteritis mit Dilatation von Blutgefäßen und Ödemen (163).

## **2.4 Im Rahmen der Studie verwendete konventionelle MRT-Sequenzen**

Bisher wurde noch kein Konsens für ein standardisiertes MRT-Untersuchungsprotokoll bei CED gefunden. Grundsätzlich zur Anwendung kommen sowohl T1w- als auch T2w-Gradient-Echo (GRE) und Turbo-Spin-Echo-(TSE)-Sequenzen. Die Aufnahmen werden jeweils sowohl mit, als auch ohne KM-Applikation durchgeführt (83, 164). Außerdem können als spezielle Art der GRE-Sequenzen die T2w-balancierte-Steady-State-Free-Precession-(SSFP)-Sequenzen angewendet werden (164).

### **2.4.1 T2w Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo (HASTE)**

Bei der T2w-HASTE-Sequenz handelt es um eine schnelle Spin-Echo-Sequenz. Die TSE charakterisieren sich dadurch, dass nur ein einziger 90° Impuls pro Schicht eingestrahlt wird, um ein MRT-Bild zu akquirieren. Im Anschluss daran werden mehrere 180° Rephasierungsimpulse pro TR appliziert wovon jeder ein sogenanntes „Hahn“ Echo erzeugt. Zwischen diesen Echos wird jeweils ein Phasenkodiergradient eingeschaltet, wobei jede Anregung eine unterschiedliche Phasenkodierung erhält, ohne dass die TR vorüber ist. Die Gesamtheit der „Hahn“ Echos wird als Echo Train bezeichnet, wobei die Anzahl der eingestrahelten 180° Impulse die Länge des Echo Train bestimmt und aus 128, 256 oder mehr Anteilen bestehen kann. Die benötigte TR ist dadurch gegenüber konventionellen Spin-Echo-Sequenzen länger. Allerdings werden weniger TR's benötigt, um ein Schichtbild zu generieren, was die Bildgebungsdauer deutlich reduziert (152, 165, 166). Somit sinkt die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten deutlich, was für die MRT-Bildgebung des Darmes von großer Bedeutung ist. Von der Darmperistaltik erzeugte Artefakte fallen in diesen Sequenzen geringer aus (167). Einen wichtigen Nachteil der T2w-HASTE-Sequenz stellt das vermehrte Auftreten von intraluminalen Flussartefakten dar (164). Aufgrund der langen TR eignen sich die TSE/HASTE insbesondere für die T2w-Bildgebung (165, 166). Bei der T2w-HASTE-Sequenz handelt es sich um eine weiter beschleunigt TSE-Sequenz mit einer Messzeit von  $\leq 1$  s. Dabei wird der K-Raum nur partiell ausgelesen. Ein HF-Impuls genügt, um die Hälfte des K-Raums auszufüllen, aus welchem Grund der Begriff „Single Shot“ verwendet wird (152, 168).



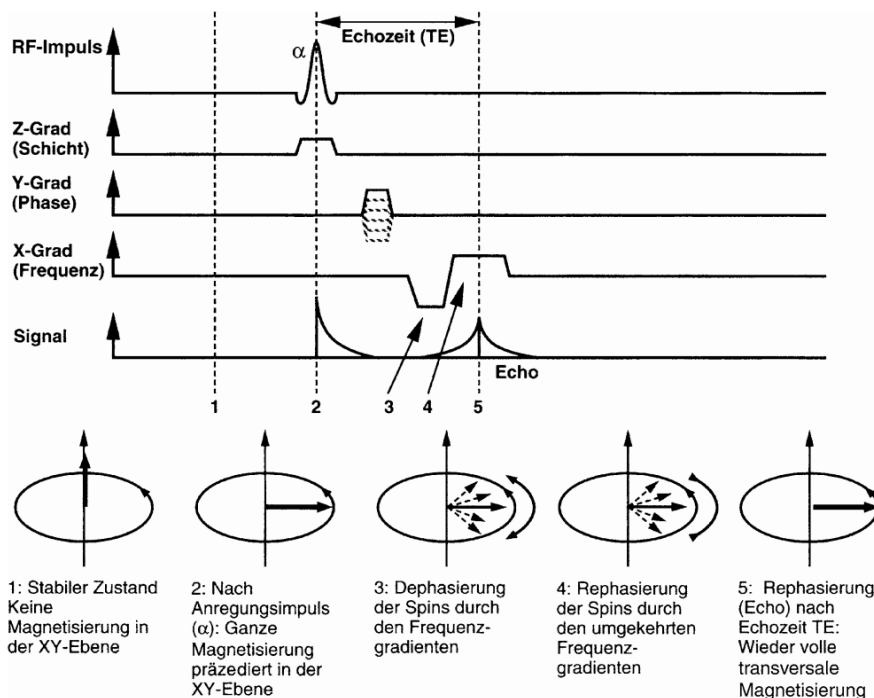
**Abbildung 2.4: Fast-Spinochesequenz:**

„Mit vier 180°-Impulsen werden vier Echos erzeugt (Echozug). Da aber im Gegensatz zur Multi-Echesequenz vor jedem Echo der Phasengradient erneut eingeschaltet wird, erhält man vier Messungen mit unterschiedlichen Phasenkodierungen und einer anstatt vier Anregungen. In diesem Beispiel bestimmt hauptsächlich das dritte Echo den T2-Kontrast (effektives TE).“ (152) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

#### 2.4.2 T1w Fast low angle shot (FLASH)

Bei der T1w-FLASH-Sequenz handelt es sich um eine Gradient-Echo-Sequenz. Hierbei wird zunächst wie bei der Spin-Echo-Sequenz initial ein RF-Impuls eingestrahlt. Dieser ist in seinem Winkel nicht wie bei den Spin-Echo-Sequenzen auf 90° festgelegt, sondern kann variieren. Bei der FLASH-Sequenz liegt er typischerweise deutlich unter 90°, was sich in dem Namen „low angle shot“ widerspiegelt (169). Im Anschluss an den initialen Impuls werden keine 180° RF-Impulse benötigt, um ein Echo zu erzeugen. Stattdessen wird zunächst ein Frequenzkodiergradient mit negativer Polarität erzeugt, um die Spins zu dephasieren. Anschließend wird der Frequenzkodiergradient mit positiver Polarität erzeugt, um die Spins zu rephasieren und das endsendete Echosignal gemessen (152, 169). Durch den Entfall des zeitintensiven 180° Impulses zur Erzeugung eines Echos werden kurze Repetitionszeiten und somit eine schnelle Bilderzeugung möglich. Eine geringe Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten, wie der Darmperistaltik, stellt somit auch einen Vorteil für die Anwendung von GRE-Sequenzen dar (152, 170). Allerdings kommt es durch den fehlenden 180° Impuls zu statischen Feldinhomogenitäten, welche sich bei dem Zerfall der Magnetisierung in einem T2\*-Signal äußern. Dieses Phänomen sollte bei T1w-GRE-Sequenzen durch die Wahl einer möglichst kurzen TE verringert werden (147, 152). Zusätzlich entsteht durch GRE-Sequenzen mit besonders kurzen TR's das Problem, dass die Magnetisierung der vorangegangenen Anregung noch nicht vollends relaxiert ist. Um dieses Restsignal auszulöschen, werden die Spins durch spezielle Hochfrequenz- beziehungsweise

Gradientimpulse dephasiert, was als „spoiling“ bezeichnet wird. Außerdem trägt der Schichtwahlgradient des nächsten Messvorgangs zur Minimierung dieses Restsignals bei (152, 171). Für eine T1w-GRE-Aufnahme gelten eine niedrige TE und TR sowie Flip Winkel von 30-50° für den initialen Impuls als geeignet (152, 169).



**Abbildung 2.5:** Gradientenechosequenz (zur Vereinfachung wurde ein Pulswinkel  $\alpha$  von ebenfalls 90° angenommen) (152) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

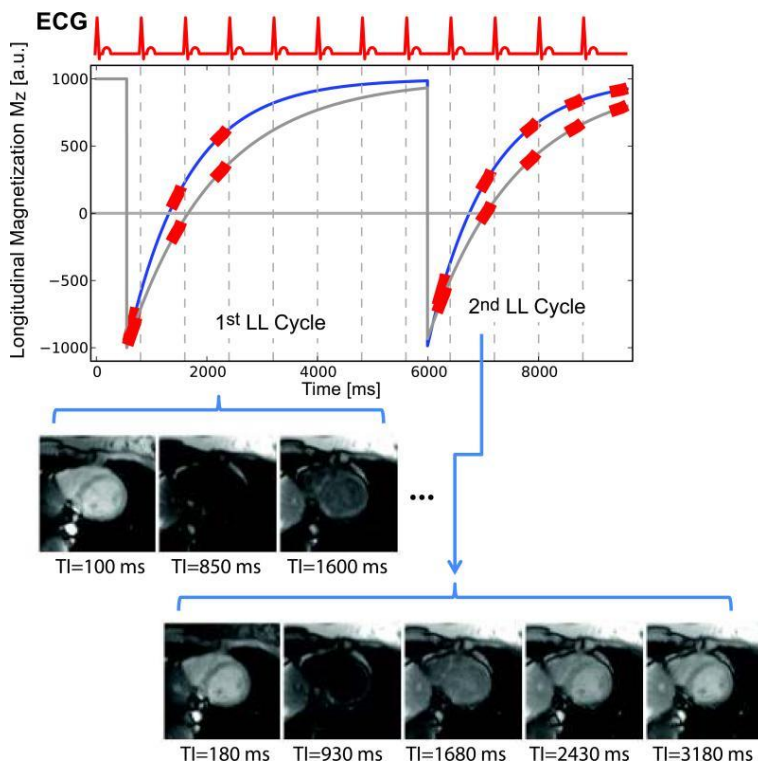
## 2.5 Grundlagen von Mapping-Sequenzen im MRT

### 2.5.1 Grundlagen der T1w-Mapping-Sequenzen

Eine häufig für das T1w-Mapping des Myokards verwendete Sequenz ist das Modified Look-Locker T1 Imaging (MOLLI). Jeder sogenannte Look-Locker-Zyklus startet dabei mit einem 180° Inversionsimpuls und wird gefolgt von mehreren SSFP read outs. Die Messungen durch die SSFP erfolgt dabei immer zu einem fest definierten Zeitpunkt des Herzzyklus, typischerweise der Diastole, weshalb die Messung Elektrokardiographie (EKG) getriggert abläuft. Der Zeitpunkt an dem der Inversionsimpuls innerhalb des Herzzyklus appliziert wird hingegen ändert sich bei



jedem Look-Locker-Zyklus und wird meist um 50 ms - 300 ms versetzt. Somit ergibt sich für sämtliche SSFP Messungen eine andere Zeit (TI), die meist einer Dauer von zwischen zwei bis fünf Herzschlägen entspricht. Nach der letzten SSFP des ersten Look-Locker-Zyklus und dem initialen Inversionsimpuls des zweiten Look-Locker-Zyklus wird dabei eine Zeit von etwa vier Herzschlägen abgewartet um eine vollständige Relaxation der Längsmagnetisierung zu erreichen. Ein gängiges Schema für die Anwendung von MOLLI Sequenzen ist das „5-3-3“ Schema, wobei fünf Messungen nach dem ersten Inversionsimpuls erfolgen und jeweils drei Messungen nach dem zweiten und dritten Inversionsimpuls. Somit erfolgt in diesem Beispiel die Ausmessung der Längsmagnetisierung zu elf verschiedenen Zeiten TI. Grundsätzlich können die T1w-Mapping-Sequenzen sowohl nativ als auch nach der Applikation von KM durchgeführt werden (155, 172, 173).



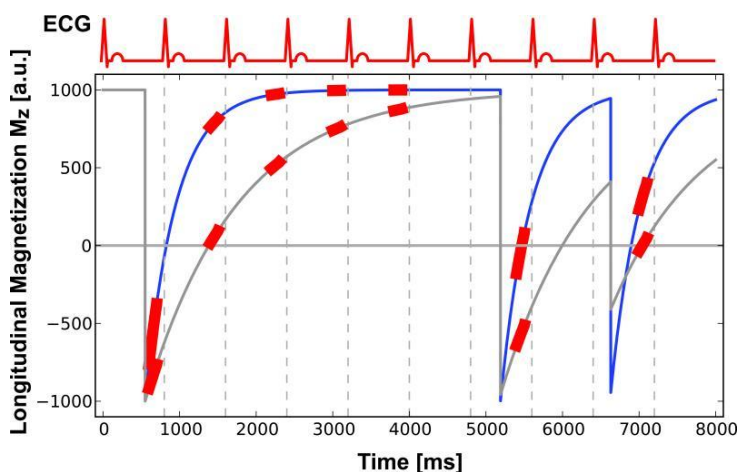
**Abbildung 2.6: Schematische Darstellung von Modified Look-Locker-Sequenz:**

Im Schema sind zwei Look-Locker-Zyklen abgebildet, die jeweils von einem Inversionsimpuls (graue vertikale Linie) initiiert werden. Die angenommene Herzfrequenz lag bei 80 bpm und damit einer Dauer von 750 ms. Der blaue Graph zeigt die Entwicklung der Längsmagnetisierung während der Akquisition bei einer T1-Zeit von 1.100 ms (z.B. Myokard). Der graue Graph zeigt die Längsmagnetisierung bei einer T1-Zeit von 1.600 ms (z.B. Blut). Die roten Rechtecke, welche der Signalkurve überlagert sind, geben Zeitpunkte an, bei denen Messungen im single-shot mode (100 ms) mit SSFP erhoben werden. Die rote Kurve oben zeigt eine simulierte EKG-Kurve und die vertikalen gepunkteten Linien kennzeichnen das Auftreten der R-Welle im EKG. Während des ersten Look-Locker-Zyklus hat

die initiale Zeit TI den kürzesten Wert von 100 ms, der in diesem Fall für die nächsten Look-Locker Zyklen um 80 ms erhöht wird. Nach dem ersten Look-Locker Zyklus wird die Sequenz für zwei zusätzliche Herzzyklen angehalten, um eine vollständige und ungestörte Signalwiederherstellung zu ermöglichen, bevor der nächste Inversionsimpuls angelegt wird. Alle Bilder werde hierbei für dieselbe Herzphase, jedoch zu unterschiedlichen Zeiten nach der Inversion aufgenommen. TI: Zeit von Inversionsimpuls bis zur Signalmessung in ms. Ms: Millisekunden

Modifiziert nach (155) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung von Michael Jerosch-Herold.

Eine zunehmend beliebte Sequenz ist die short MOLLI (shMOLLI) Sequenz, bei welcher weniger SSFP Messungen in den Look-Locker-Zyklen zwei und drei erfolgen. Zusätzlich ist hier die Zeit zwischen dem ersten und zweiten Zyklus verkürzt, was bei Geweben mit zu langen T1-Relaxationszeiten dazu führt, dass die Längsmagnetisierung noch nicht vollständig relaxiert ist, wenn der nächste Inversionsimpuls eingestrahlt wird. Eine anschließende Berechnung der Daten ist dadurch zusätzlich notwendig (155, 174).



**Abbildung 2.7: Schematische Darstellung von short Modified Look-Locker-Sequenz:**

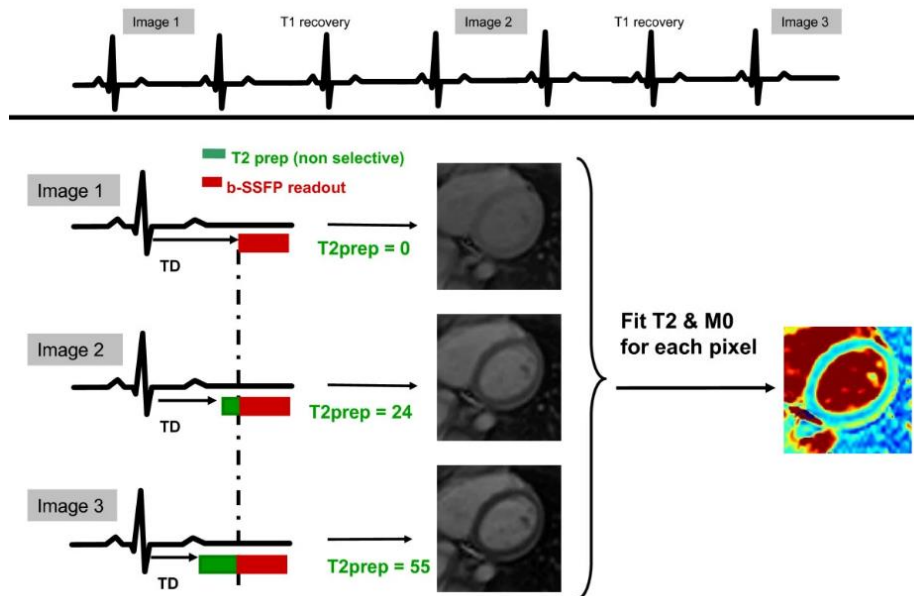
Diese Variante nutzt ebenfalls drei Look-Locker-Zyklen, wobei die letzten beiden verkürzt wurden. Die grauen und blauen Linien zeigen die Entwicklung der Längsmagnetisierung von einer Myokardnarbe und normalem Myokard im Verlauf der Akquisition unter der Annahme eine T1-Zeit von 400 ms bzw. 1.200 ms. Für das längere T1 (1.200 ms) ist die Signalwiederherstellung nach dem ersten Look-Locker-Zyklus unvollständig. Für längere T1-Werte können die zusätzlichen Messwerte mit kurzen TIs mit relativ geringen Auswirkungen auf die T1-Genauigkeit verworfen werden. Daher wird bei shMOLLI ein bedingtes T1-Quantifizierungsschema verwendet, bei dem die Signalabtwastwerte für die letzten beiden Look-Locker-Zyklen oder nur für den letzten Look-Locker-Zyklus in Abhängigkeit von heuristischen Kriterien, die den Anpassungsfehler minimieren, weggelassen werden. Zusätzlich wird berücksichtigt, ob T1 länger als das Herzschlagintervall ist oder nicht.

Ms: Millisekunden

Modifiziert nach (155) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung von Michael Jerosch-Herold.

### 2.5.2 Grundlagen der T2w-Mapping-Sequenzen

Im Rahmen des T2w-Mapping werden üblicherweise sogenannte T2w-prepared-SSFP-Pulssequenzen verwendet. Hierbei wird zunächst eine T2-Vorbereitungssequenz eingestrahlt, um die Transversal-Magnetisierung entlang der Z-Ebene zu speichern. Diese besteht typischerweise aus einem  $90^\circ$  Impuls in der X-Ebene und anschließend mehreren  $180^\circ$  Impulsen in der Y-Ebene. Dadurch wird zum Zeitpunkt des Echos des letzten  $180^\circ$  Impuls optimaler Weise die von dem initialen  $90^\circ$  Impuls erzeugte transversale Magnetisierung refokussiert und jegliche longitudinale Magnetisierung invertiert. Über die Anzahl der eingestrahlten Impulse kann die Zeit der T2-Vorbereitung ( $TE-T2_{\text{prep}}$ ) variiert werden (175, 176). Der Vorbereitungsimpuls wird direkt durch ein SSFP read out gefolgt, welcher wie bei dem T1w-Mapping zu einem fest definierten Zeitpunkt des Herzzyklus erfolgen sollte. Somit liegt bei dem T2w-Mapping sowohl eine EKG getriggerte Magnetisierung, als auch Messung vor, da der read out unmittelbar nach der Vorbereitungssequenz durchgeführt wird. Im Rahmen der Messungen erfolgen dabei mehrfach das Aufeinanderfolgen von Vorbereitungssequenzen mit anschließenden read outs, wobei jeweils verschiedene TE's zum Einsatz kommen. Für die unterschiedlichen TE's ergeben sich unterschiedlich ausgeprägte Transversalmagnetisierungen und somit unterschiedliche gemessene Signalintensitäten. Diese werden genutzt, um eine T2-Zerfallskurve für jeden Pixel des Bildes zu erzeugen, woraus letztendlich das T2-Map Bild entsteht. Zwischen der Aufeinanderfolge von Vorbereitungsimpuls und SSFP muss wie bei dem T1w-Mapping ausreichend lange abgewartet werden bis die Magnetisierung relaxiert ist und eine neue T2w-prepared-SSFP appliziert werden kann. Üblicherweise sind hierfür zwei EKG Intervalle ausreichend (176, 177).



**Abbildung 2.8: Schematische Darstellung von T2w-Mapping-Sequenz:**

Mit Hilfe unterschiedlicher T2-Vorbereitungszeiten (T2prep) werden drei Bilder des Myokards aufgenommen. Nach der ersten Akquisition ist die Sequenz für zwei EKG-Intervalle unterbrochen, um eine ausreichende T1-Wiederherstellung zu ermöglichen. Für die Bildaufnahme während eines Atemkommandos sind sieben Herzschläge erforderlich. Die Trigger-Verzögerung (TD) ist für jedes der drei Bilder angepasst, um sicherzustellen, dass die Messung immer in der gleichen Phase des Herzzyklus stattfindet. Die drei aufgenommenen Bilder werden anschließend verarbeitet, um die transversale Relaxation von jedem Pixel zu bestimmen und somit eine Parameterkarte zu erhalten.

T2prep: T2-Vorbereitungszeit. TD: Trigger-Verzögerung. EKG: Elektrokardiogramm

Modifiziert nach (176) Abbildung und Legende mit freundlicher Genehmigung von Orlando Simonetti.

## 2.6 Ablauf MRT-Untersuchung

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie wurden zwischen August 2016 und Oktober 2018 durchgeführt. Sie erfolgten mit Hilfe eines 3 Tesla MRT-Systems (Magnetom® Skyra; 3 Tesla, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland), welches mit einer X-Element Phased-Array-Spule ausgestattet war. Ein Facharzt für Radiologie war für die Überwachung der Aufnahmen durchweg anwesend. Es erfolgte eine Vorbereitung der Patienten durch die orale Aufnahme von 500 ml – 1.000 ml verdünnter Mannitollösung (250 ml Osmofundin 15 % auf ein Liter verdünnt) als orales KM zur Distension der Darmschlingen. Verwendet wurde folgendes MRT-Protokoll (die typischen Parameter der Sequenzen sind in Tabelle 2.1 gezeigt):

**Native Aufnahmen:**

- T1w-Mapping-Sequenz
- T2w-Mapping-Sequenz
- T2w-HASTE-Sequenz

Applikation von: gewichtsadaptiert Dotarem (0,1 mmol/kg KG) als intravenösem KM und 40 mg Buscopan

**Nach KM-Applikation-Aufnahmen:**

- T1w-FLASH-Sequenz
- T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach KM-Applikation
- T1w-Mapping-Sequenz 12 Minuten nach KM-Applikation

Bei der Kontrollgruppe musste bei nicht gegebener klinischer Indikation auf die orale Applikation von Mannitol und die intravenöse Applikation von Buscopan verzichtet werden.

**Tabelle 2.1: Parameter der verwendeten MRT-Sequenzen**

Parameter	T1w-FLASH	T2w-HASTE	T1w-Map	T2w-Map
Scanebene	transversal	transversal	transversal	transversal
Voxelgröße in mm ( <i>In plane resolution</i> )	1,1 x 1,1	1,1 x 1,1	1,1 x 1,1	0,8 x 0,8
Schichtdicke in mm	5,0	5,0	5,0	5,0
Anzahl Schichten	40	40	1	5
TE in ms	3,69	95	1,5	8,8
TR in ms	190	1.600	512,56	828
Flipwinkel	70°	180°	35°	180°
Bildmatrix	270 x 360 (A>P)	270 x 360 (A>P)	306 x 360 (A>P)	270 x 300 (A>P)
Bandwidth in Hz/Pixel	210	710	1.116	266
FoV in mm	360	360	360	300
Parallel Akquisition (Technik/Beschleunigung)	GRAPPA/2	GRAPPA/2	GRAPPA/2	GRAPPA/2
Atemkommando	Ja	Ja	Ja	Nein
Fettunterdrückung	Ja (Q-Fettsät.)	Nein	Nein	Ja (SPAIR)

Ms: Millisekunden. Mm: Millimeter. Hz: Hertz.

## 2.7. Analyse der MRT-Aufnahmen

Durchgeführt wurden die Analysen der MRT-Aufnahmen an PACS-Arbeitsstationen (Centricity Radiology RA 1000; GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) mit der Software Visage 7 Imaging Platform (Visage Client 7.1.7; Visage imaging Inc., San Diego, USA). Untersucht wurden entzündlich veränderte Darmsegmente auf Transversalschnitten in den in der Tabelle 2.1 beschriebenen Sequenzen. Erfasst wurden die T1- und T2-Relaxationszeiten aus den Parameterkarten der Mapping Sequenzen, sowie die T1- und T2-Signalintensitäten der T1w-FLASH- und T2w-HASTE-Sequenzen. Hierfür wurde eine transmurale Region of interest (ROI) eingezeichnet, welche alle Darmwandschichten einschließt. Intra- oder extraluminalen Strukturen sowie Artefakte wurden hierbei ausgespart. Erhoben wurden die gemittelte T1- und T2-Relaxationszeit respektive Signalintensität sowie die Standardabweichung der Messwerte in der ROI. Zusätzlich wurden der Minimal- und Maximalwert innerhalb der ROI, sowie deren Fläche erfasst. Die Messung der T1-Relaxationszeiten erfolgte sowohl in der nativen, als auch in der 3 und 12 Minuten nach i.v. KM-Applikation durchgeführten T1w-Mapping-Sequenz. Die Messungen erfolgten von mir und einem erfahrenen Radiologen ohne Kenntnis von Klinik, Laborwerten und pathologischen sowie endoskopischen Befunden. Des Weiteren wurden oben beschriebene Parameter an nicht entzündlich veränderten Darmabschnitten desselben Patienten als interne Referenz gemessen. In der Kontrollgruppe erfolgte die Messung nach oben beschriebenem Prinzip an einem exemplarisch ausgewählten, nicht entzündeten Darmsegment.

Zusätzlich wurde die T1-Relaxationszeit des arteriellen Blutpools in den nativen- und post-KM-Aufnahmen in einer ROI der A. iliaca communis bis A. iliaca externa oder der Aorta zur Berechnung der ECV (extrazelluläre Volumenfraktion) erfasst. Hieraus konnte unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Hämatokrit-Wertes (Hkt) das ECV 3 (für 3 Minuten nach KM-Applikation) sowie ECV 12 (für 12 Minuten nach KM-Applikation) anhand der im Folgenden angegebenen Formel erhoben werden (178):

### Formel 2.1: Berechnung der ECV

$$ECV = (1 - Hkt) \times \left( \frac{\frac{1}{T1 \text{ Darm nach KM - Applikation}} - \frac{1}{T1 \text{ Darm nativ}}}{\frac{1}{T1 \text{ Blut nach KM - Applikation}} - \frac{1}{T1 \text{ Blut nativ}}} \right) \lambda$$

Für die Auswertung der gemessenen Relaxationszeiten in der T1w-FLASH- und der T2w-HASTE-Sequenz wurden semiquantitative Verfahren angewendet.

Mit Hilfe der in den T1w-FLASH-Sequenzen gemessenen Signalintensitäten erfolgte die Berechnung der Contrast to noise ratio (CNR). Die dafür notwendigen Messungen im arteriellen Blutpool erfolgten analog zu den Messungen im Mapping verfahren (siehe oben). Die Berechnung der CNR erfolgte anhand folgender Formel (179, 180):

**Formel 2.2: Berechnung der CNR**

$$CNR = \frac{(S \text{ Blut} - S \text{ Darm})}{0,5 \times (N \text{ Blut} + N \text{ Darm})}$$

S=Signalintensität. N=Standardabweichung

Für die semiquantitative Auswertung der T2w-HASTE-Sequenz erfolgte die Ermittlung eines einfachen Quotienten aus den T2-Signalintensitäten eines Darmsegmentes und eines Muskels im selben Spulenabstand. Als Referenzmuskel diente je nach Schnitthöhe die Gluteal- oder Psoasmuskulatur. Der ermittelte Quotient wird als T2Qmean bezeichnet (181).

**Formel 2.3: Berechnung des T2Qmean**

$$T2Qmean = \frac{S \text{ Darm}}{S \text{ Muskel}}$$

S=Signalintensität

## 2.8 Statistische Auswertung

Verglichen wurden die gemittelten T1- und T2-Relaxationszeiten sowie die ECV 3 und ECV 12, respektive T1- und T2-Signalintensitäten als CNR und T2Qmean, in drei Hauptgruppen. Diese Hauptgruppen waren: entzündete Darmsegmente von CED-Patienten, gesunde Darmsegmente von CED-Patienten und eine darmgesunde Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurden die CED-Patienten entsprechend des schriftlichen Endoskopiebefundes in drei Subgruppen klassifiziert, das heißt in leichtgradige, mittelgradige und hochgradige Entzündungsaktivität. Die Einteilung erfolgte durch die Radiologen im Konsens mit den Kollegen aus der Gastroenterologie.

**Tabelle 2.2: Unterteilung des Kollektivs in Gruppen und Subgruppen**

CED-Patienten			Kontrollgruppe
Entzündetes Darmsegment		Gesundes Darmsegment	Gesundes Darmsegment
Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig	

Die Ergebnisse wurden zunächst mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung der ermittelten Daten überprüft. Lag eine Normalverteilung vor, so erfolgte zum Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen der T-Test als parametrisches Verfahren der Auswertung. Lagen hingegen keine normalverteilten Daten vor, so wurde der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben als nicht parametrisches Verfahren verwendet. Wie in der statistischen Auswertung üblich wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant definiert, wobei in diesem Falle die Nullhypothese verworfen wurde. Die Ergebnisse wurden als Mediane unter Angabe des ersten und dritten Quartils aufgeführt. Die graphische Darstellung erfolgte mit Hilfe von Box-Plots unter Angabe der errechneten P-Werte.

Mit Hilfe einer Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse als logistische Regression sollte für die T1w- und T2w-Relaxationszeiten sowie das ECV gezeigt werden, wie gut sie sich als binäres Instrument zur Klassifikation in gesunde und entzündlich veränderte Darmabschnitte eignen. Hierfür wurden jeweils die Relaxationszeiten von den entzündlichen Darmabschnitten, sowie den nicht entzündlichen Darmabschnitten der CED Patienten herangezogen. Die Ergebnisse wurden mittels ROC-Kurve graphisch dargestellt und die Area under the curve (AUC) angegeben. Ab einer AUC von  $\geq 0,7$  wurde es als mäßiges, ab  $\geq 0,8$  als gutes und ab  $\geq 0,9$  als exzellentes Instrument definiert. Außerdem wurde für jede Sequenz ein Schwellenwert der Relaxationszeiten respektive des ECV für die binäre Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit der zugehörigen Sensitivität und Spezifität angegeben.

Zusätzlich sollte untersucht werden, in welcher Sequenz die höchsten prozentualen Unterschiede zwischen den Messwerten in der entzündlichen Läsion und in dem nicht inflammativ veränderten Darmabschnitt vorliegen. Dafür wurde bei jedem CED-Patienten ermittelt, um wie viel Prozent sich der Messwert in der entzündlichen Läsion vom Messwert im nicht inflammativ veränderten Darmabschnitt unterscheidet. Der Mittelwert der prozentualen Differenz in jeder angewendeten Sequenz wurde angegeben.



Um die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu untersuchen, erfolgte zusätzlich zur ersten Messreihe ein zweiter Messvorgang des selben Observer im Sinne eines Intraobserver agreements. Für ein Interobserver agreements wurde ein dritter Messvorgang von einem weiteren Observer durchgeführt. Es erfolgte die Gegenüberstellung der drei Messreihen jeweils in den drei Hauptgruppen: entzündete Darmsegmente von CED-Patienten, gesunde Darmsegmente von CED-Patienten und der darmgesunden Kontrollgruppe. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von Boxplots unter Angabe des Intraklassenkorrelationskoeffizienten graphisch dargestellt. Nach der Definition von Koo und Li et al. wurde ab einem Intraklassenkoeffizienten von  $\geq 0,5$  eine durchschnittlichen, ab  $\geq 0,75$  eine gute und ab  $\geq 0,9$  eine sehr gute Korrelation angenommen (182).

Zusätzlich wurden die Entzündungsparameter CRP und Leukozytenzahl auf Korrelation mit den T1- und T2-Relaxationszeiten sowie ECV 3 und ECV 12, respektive T1- und T2-Signalintensitäten als CNR und T2Qmean überprüft. Zur Überprüfung wurden Regressionsanalysen angewendet, wobei die Laborparameter jeweils als X-Werte und die T1- und T2-Relaxationszeiten als Y-Werte angesehen wurden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte graphisch mit Hilfe einer Punktwolke und einer linearen Trendlinie als Regressionsgeraden. Zusätzlich wurden die errechneten Werte für den Korrelationskoeffizienten, die Steigung sowie den Achsenabschnitt angegeben. Nach der Definition von Cohen (1988) wurde ab einem Korrelationskoeffizient von  $r \geq 0,1$  eine leichte, ab  $r \geq 0,3$  eine mittlere und ab  $r \geq 0,5$  eine hohe Korrelation angenommen (183).

Für die gesamte statistische Auswertung, sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden die Programme Microsoft® Excel 2016, IBM® SPSS® Statistics 24 IBM Corporation (©2017) und R statistics version 4.0.2 (2020) verwendet.

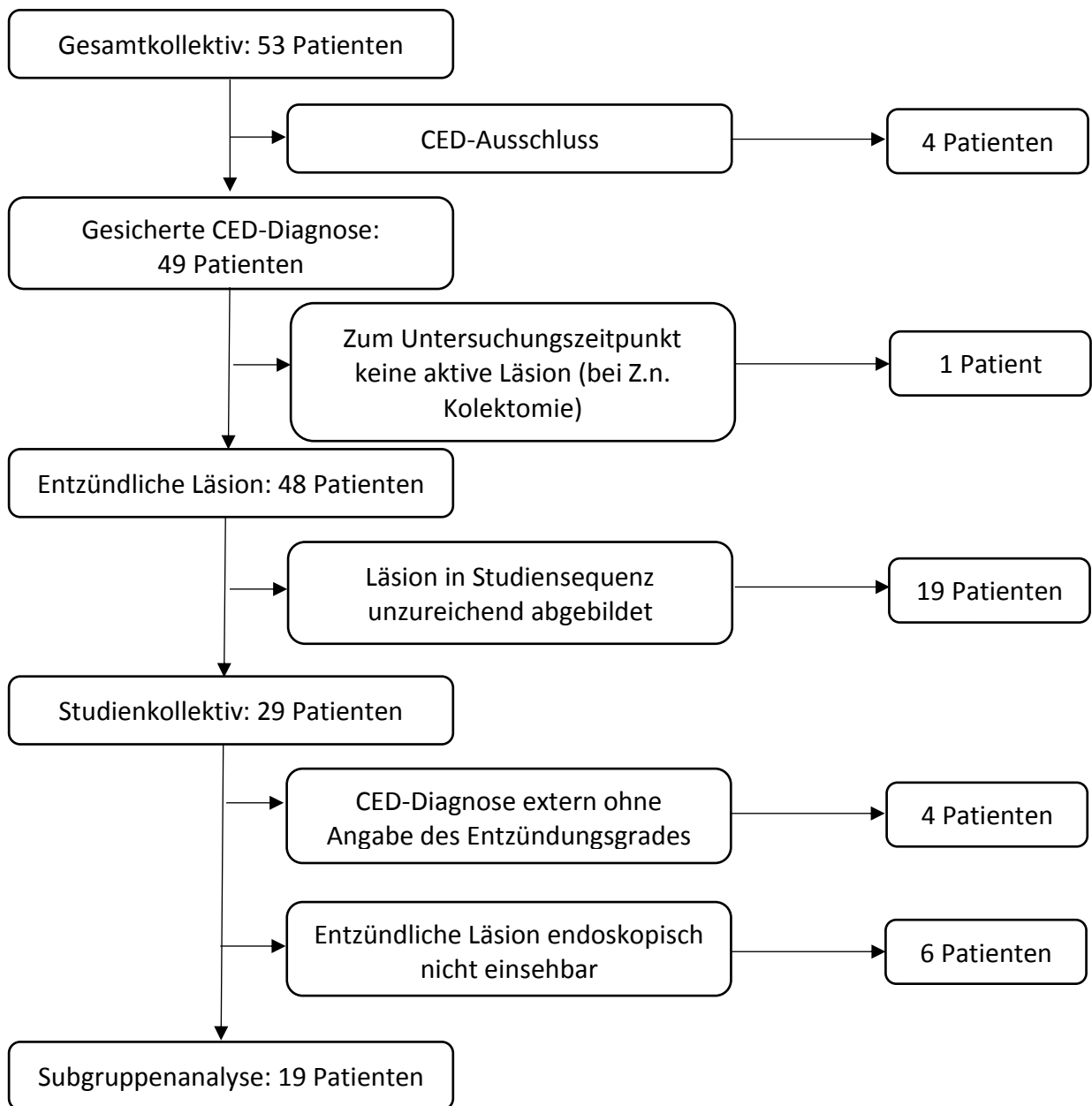
## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Charakteristika der Studienpopulation**

#### **3.1.1 Studienkollektiv der CED-Patienten**

Von ursprünglich 53 untersuchten Patienten wurden 4 Patienten aufgrund eines laborchemisch, histologisch und endoskopischen CED-Ausschlusses nicht in die engere Auswertung eingeschlossen und somit in die Kontrollgruppe der darmgesunden Patienten mit aufgenommen. Eine Person wurde nicht eingeschlossen da bei histologisch gesicherter CED zum Untersuchungszeitpunkt bei erfolgreicher Therapie (Zustand nach Kolektomie) keine entzündlichen Darmläsionen mehr vorlagen. Weitere 19 Patienten wurden ausgeschlossen, da die entzündlich veränderten Darmsegmente im MRT nicht suffizient abgebildet werden konnten. Letztlich wurden 29 Patienten als Studienkollektiv mit entzündlichen Darmläsionen erfasst. In der Subgruppenanalyse zur Beurteilung der Entzündungsaktivität konnten 4 Patienten nicht eingeschlossen werden, da die Diagnose in einer externen Koloskopie ohne Dokumentation der Entzündungsausprägung gestellt wurde. Weitere 6 Patienten wurden ausgeschlossen, da die entzündlichen Läsionen zum Untersuchungszeitpunkt endoskopisch nicht zugänglich waren. Somit konnten noch 19 verbleibende Patienten in die Subgruppenanalyse eingeschlossen werden (Abbildung 3.1).

Von den Patienten ist das Durchschnittsalter mit Standardabweichung sowie das Alter des jüngsten und ältesten Patienten in der folgenden Tabelle aufgeführt. Die Geschlechterverteilung und die Verteilung von MC, CU und Collitis Indeterminata sind in der Tabelle ersichtlich. Der zeitliche Abstand zwischen MRT und Endoskopie beziehungsweise Laborbefund ist jeweils angegeben (Tabelle 3.1).



**Abbildung 3.1 Entstehung des Patientenkollektivs**

In der Abbildung ist die Entstehung des Patientenkollektivs für die quantitative Auswertung und die Subgruppenanalyse dargestellt.

Gesamtkollektiv: Gesamtheit aller Patienten mit Verdacht auf CED, beziehungsweise bereits gesicherter CED Diagnose, welche im MRT untersucht wurden.

Studienkollektiv: Gesamtheit aller Patienten mit gesicherter CED und Abbildung der entzündlichen Läsion in allen studienrelevanten Sequenzen.

Subgruppenanalyse: Patienten, welche anhand des Endoskopiebefundes in leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität eingeteilt werden konnten.

CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung

**Tabelle 3.1: Charakteristika des Studienkollektivs und der Kontrollgruppe**

Merkmale	Studienkollektiv	Kontrollgruppe
Gesamtanzahl (n)	29	11
Weiblich (%)	20 (69,0 %)	6 (54,5 %)
Männlich (%)	9 (31,0 %)	5 (45,5 %)
Alter (Jahre) <sup>1</sup>	34,38 ± 12,4	48,9 ± 17,3
Alter min - max (Jahre)	19 - 66	26 - 72
MC (%)	24 (82,8 %)	-
CU (%)	4 (13,8 %)	-
CI (%)	1 (3,4 %)	-
Endoskopiebefunde von Läsion (n):	19	-
• Leichtgradige Entzündungsaktivität (%):	5 (29,4 %)	
• Mittelgradige Entzündungsaktivität (%):	4 (17,6 %)	
• Hochgradige Entzündungsaktivität (%):	10 (52,9 %)	
Abstand MRT zu Endoskopie in Tagen (n=25)	12,6 ± 25,4	-
Abstand MRT zu Laboruntersuchung in Tagen (n=25)	1,36 ± 1,5	-

MC: Morbus Crohn. CU: Colitis Ulcerosa. CI Colitis Indeterminata.

Werte in Klammern geben Prozentzahlen an.

<sup>1</sup> Angaben mit Standardabweichung

### 3.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe diente einerseits ein Patientenkollektiv (n=4) bei dem nach MRT-Untersuchung mittels Studienprotokoll im Anschluss eine CED histologisch, endoskopisch, laborchemisch und radiologisch ausgeschlossen wurde. Ergänzt wurde die Kontrollgruppe andererseits um ein Patientenkollektiv (n=7) mit MRT-Untersuchung des Abdomens beziehungsweise des Beckens inklusive intravenöser Applikation von Dotarem mit anderweitiger Fragestellung. In das MRT-Protokoll wurden zusätzlich die in der Tabelle 2.1 beschriebenen Sequenzen eingefügt. Die zeitliche Abfolge der Studiensequenzen war identisch mit dem Studienkollektiv. Auf eine Buscopanmedikation sowie eine orale Kontrastierung wurde bei nicht gegebener klinischer Indikation verzichtet. Die Charakteristika der Kontrollpopulation werden in der Tabelle 3.1 aufgeführt.

## 3.2 Messwerte in entzündlichen Läsionen und gesunden Darmsegmenten

### 3.2.1 T1w-Mapping

#### 3.2.1.1 T1w-Mapping nativ

Bei den Messungen in der nativen T1w-Mapping-Sequenz ergaben sich für die entzündlich veränderten Darmsegmente der CED-Patienten signifikant höhere Relaxationszeiten als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten (1.536,05 ms (1.479,03 ms – 1.634,36 ms) vs. 1.327,71 ms (1.222,0 ms – 1.435 ms);  $p = 2,53 \times 10^{-8}$ ). Die Relaxationszeit in den Läsionen war ebenfalls signifikant höher als in der darmgesunden Kontrollgruppe (1.536,05 ms (1.479,03 ms – 1.634,36 ms) vs. 1.269,67 ms (1.043,84 ms – 1.325,88ms);  $p = 5,89 \times 10^{-5}$ ). Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und der Kontrollgruppe (1.327,71 ms (1.222,0 ms – 1.435 ms) vs. 1.269,67 ms (1.043,84 ms – 1.325,88 ms);  $p = 0,24$ ) (Diagramm 3.1). Mittels ROC-Analyse wurde eine Area under the Curve (AUC) von 89,3 % nachgewiesen. Eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten ist bei einem Schwellenwert von 1461,8 ms mit einer Sensitivität von 86,2 % und einer Spezifität von 86,2 % möglich (Diagramm 3.2). Die Flächen der ROI's lagen bei  $78,1 \pm 50,1 \text{ mm}^2$  in den entzündlichen Läsionen, bei  $8,3 \pm 4,5 \text{ mm}^2$  in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und bei  $8,5 \pm 8,1 \text{ mm}^2$  bei der Kontrollgruppe. Beispielhaft ist eine Parameterkarte eines CED-Patienten und eines darmgesunden Probanden abgebildet (Abbildung 3.2)

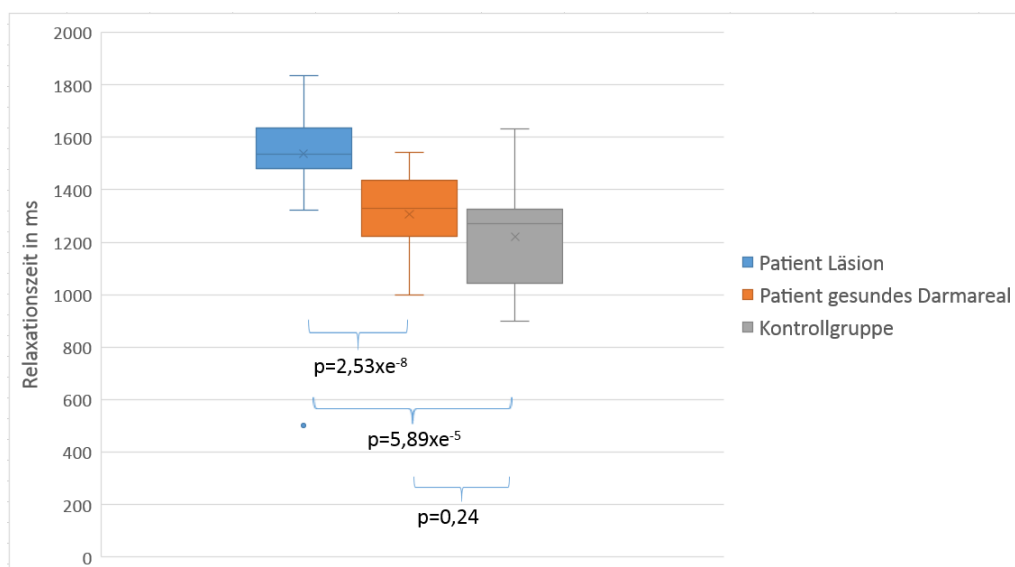
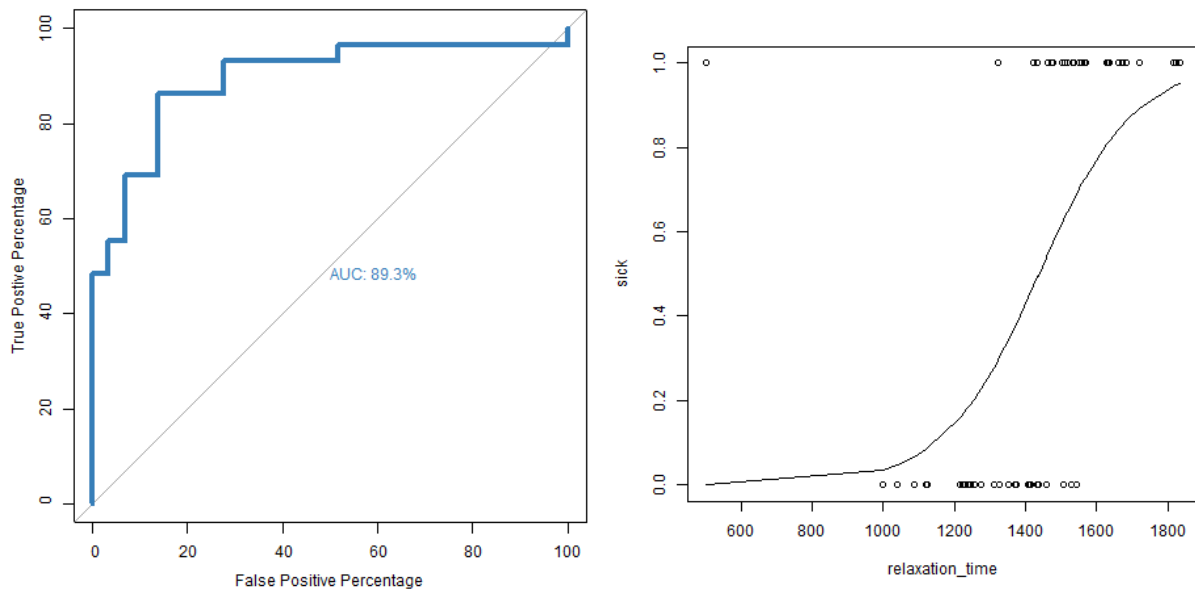


Diagramm 3.1: Relaxationszeiten im T1w-Mapping nativ

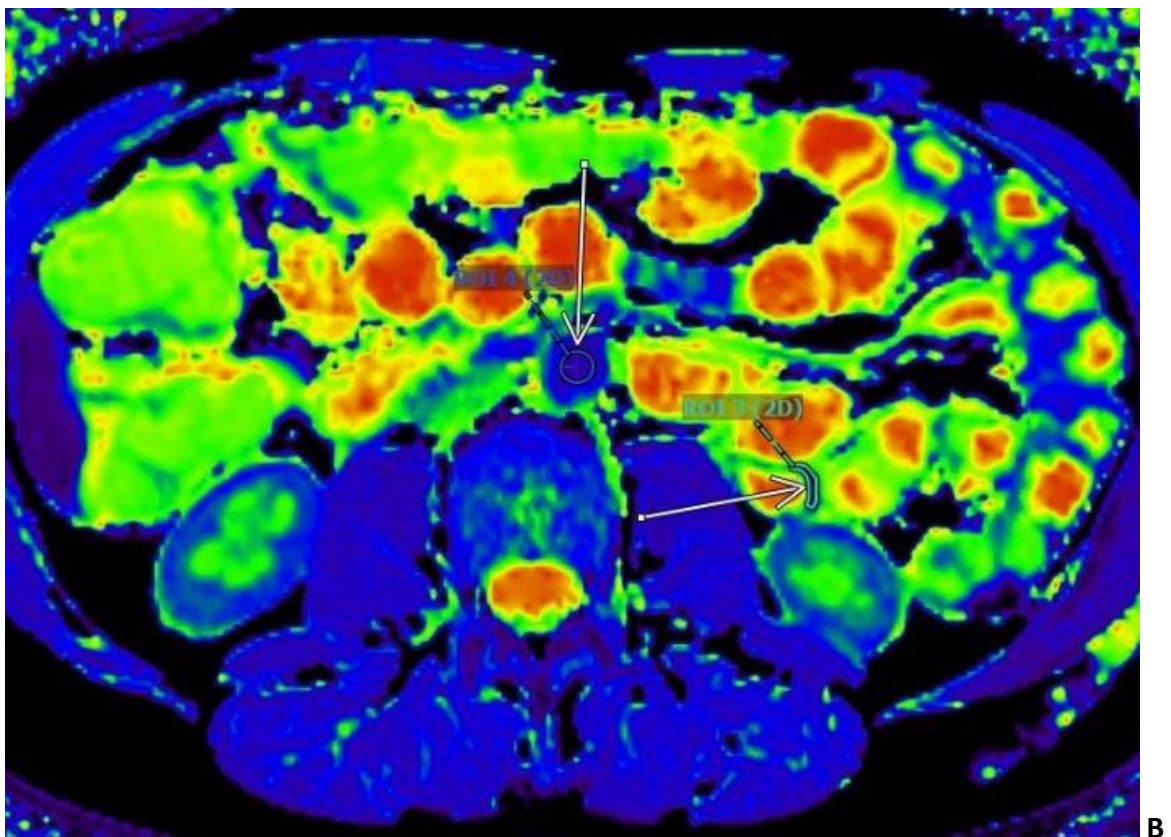
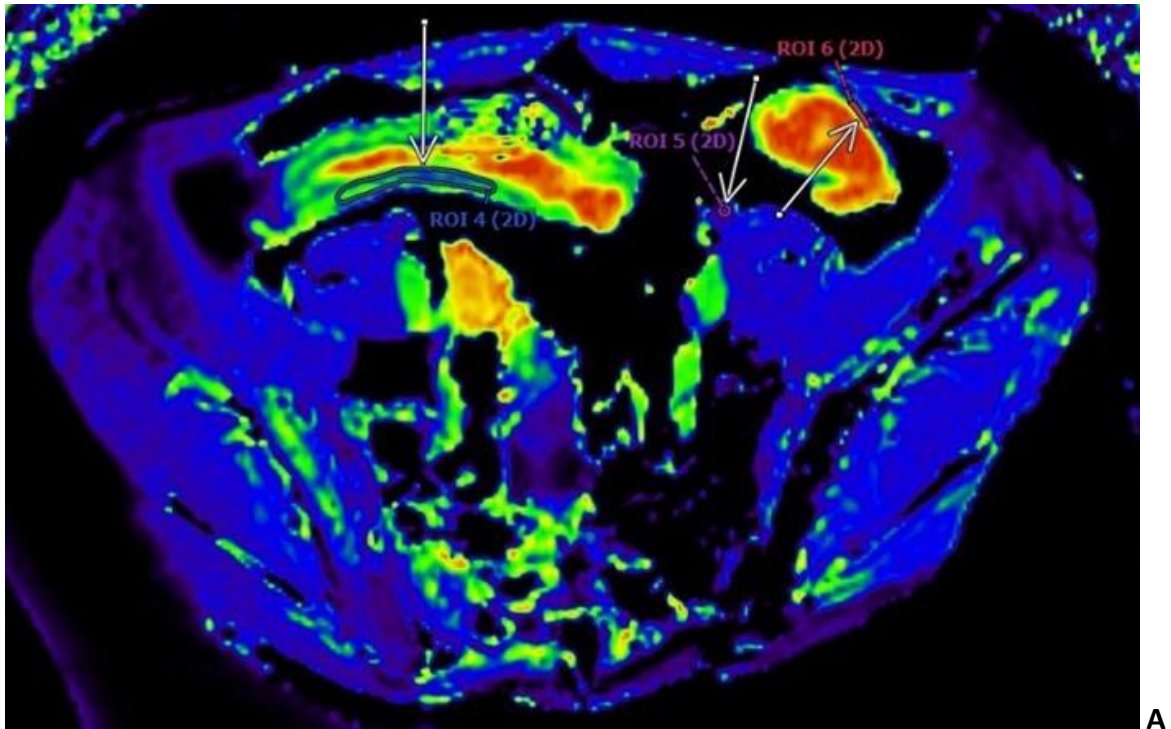
Dargestellt sind die im nativen T1w-Mapping ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten innerhalb der ROI's der Patienten. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant höhere Werte gemessen als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Kontrollgruppe und dem gesunden Abschnitt der CED-Patienten.

ROI: Region of interest. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



**Diagramm 3.2: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T1w-Mapping nativ**

Dargestellt ist die Performance der Relaxationszeiten des T1w-Mapping als diagnostisches Instrument zur Differenzierung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit Hilfe einer ROC-Kurve. Die Area under the Curve (AUC) liegt bei 89,3 %. Zusätzlich ist für unterschiedliche Schwellenwerte der Relaxationszeiten angegeben, wie viel Prozent der untersuchten Darmabschnitte entzündlich verändert waren. Bei einem Schwellenwert von 1461,8 ms ist eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit einer Sensitivität von 86,2 % und einer Spezifität von 86,2 % möglich.



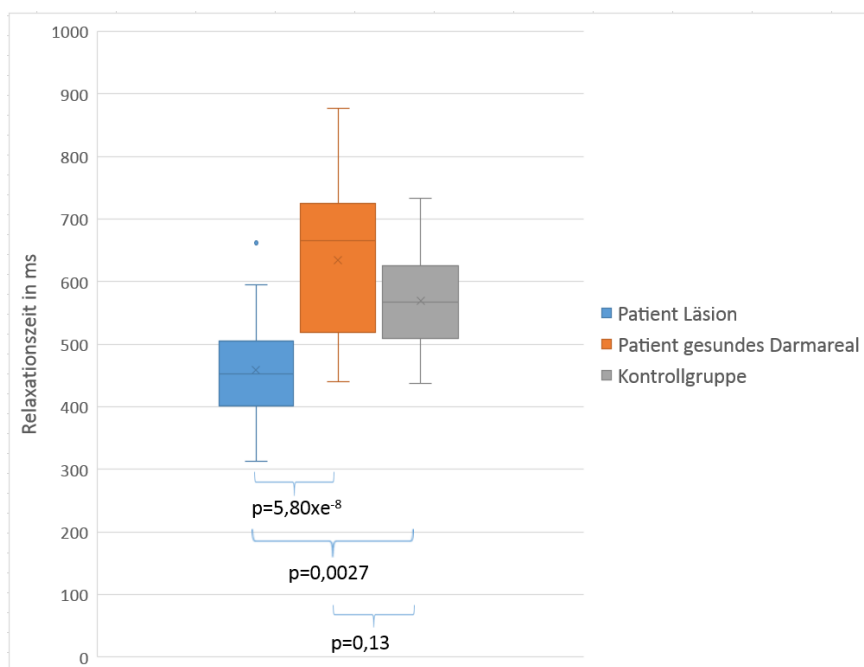
**Abbildung 3.2: Beispielbild für entzündliche Läsion in nativer T1w-Mapping-Sequenz**

Abgebildet sind zwei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer nativen T1w-Mapping-Sequenz. **A:** Langstreckige Entzündliche Läsion (ROI 4) und gesunder Darmabschnitt (ROI 6) einer MC-Patientin **B:** Gesunder Darmabschnitt (ROI 3) einer Kontrollproband/in ohne entzündliche Läsion.

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn.

### 3.2.1.2 T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation

In den T1w-Mapping Aufnahmen 3 Minuten nach der Gabe des KM ergaben sich bei den CED-Patienten signifikant niedrigere Relaxationszeiten in den Läsionen als in den gesunden Darmsegmenten (452,84 ms (401,73 ms - 505,68 ms) vs. 665,0 ms (518,57 ms - 724,33 ms);  $p = 5,80 \times 10^{-8}$ ). Die Relaxationszeiten in den Läsionen zeigten sich ebenfalls signifikant niedriger als in der darmgesunden Kontrollgruppe (452,84 ms (401,73 ms - 505,68 ms) vs. 567,20 ms (508,91 ms - 625,90 ms);  $p = 0,0027$ ). Für die gesunden Darmabschnitte der CED-Patienten wurden leicht höhere Werte gemessen, als für die Kontrollgruppe, allerdings ohne statistische signifikanz (665,0 ms (518,57 ms - 724,33 ms) vs. 567,20 ms (508,91 ms - 625,90 ms);  $p = 0,13$ ) (Diagramm 3.3). Mittels ROC-Analyse wurde eine Area under the Curve (AUC) von 88,5 % nachgewiesen. Eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten ist bei einem Schwellenwert von 553,9 ms mit einer Sensitivität von 87,9 % und einer Spezifität von 74,1 % möglich (Diagramm 3.4). Die Fläche der ROI's lag bei  $79,0 \pm 55,7 \text{ mm}^2$  in den entzündlichen Läsionen, bei  $12,4 \pm 8,4 \text{ mm}^2$  in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und bei  $12,7 \pm 16,1 \text{ mm}^2$  bei der Kontrollgruppe. Beispielhaft ist eine Parameterkarte eines CED-Patienten und eines darmgesunden Probanden abgebildet (Abbildung 3.3)



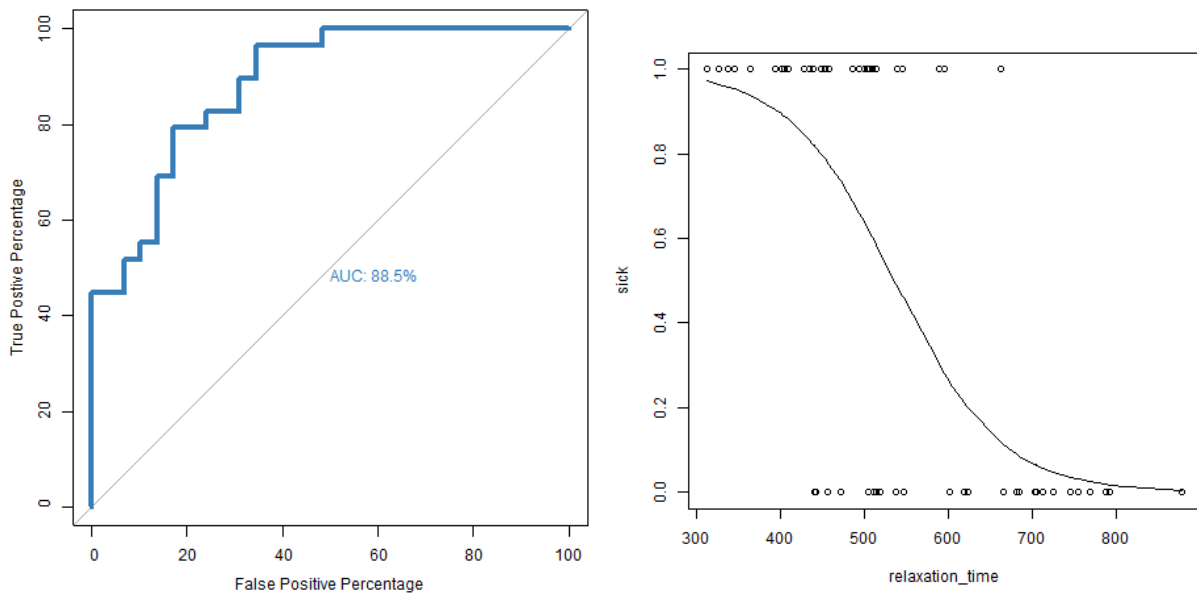
**Diagramm 3.3: Relaxationszeiten im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt sind die im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten in den ROI's der Patienten. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-



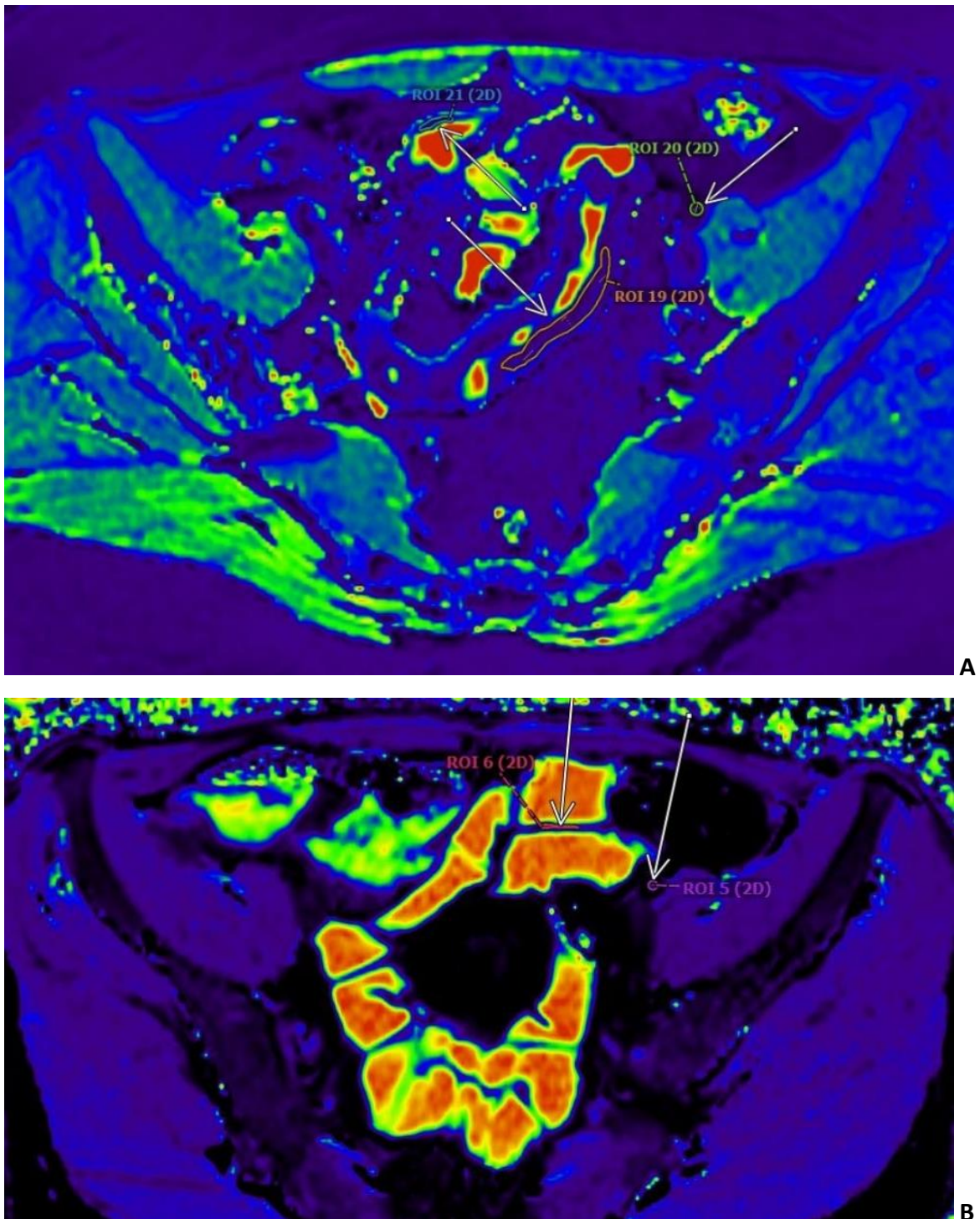
Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant niedrigere Werte gemessen als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen den gesunden Abschnitten der CED-Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt.

ROI: Region of interest. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



**Diagramm 3.4: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt ist die Performance der Relaxationszeiten des T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation als diagnostisches Instrument zur Differenzierung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit Hilfe einer ROC-Kurve. Die Area under the Curve (AUC) liegt bei 88,5 %. Zusätzlich ist für unterschiedliche Schwellenwerte der Relaxationszeiten angegeben, wie viel Prozent der untersuchten Darmabschnitte entzündlich verändert waren. Bei einem Schwellenwert von 553,9 ms ist eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit einer Sensitivität von 87,9 % und einer Spezifität von 74,1 % möglich.

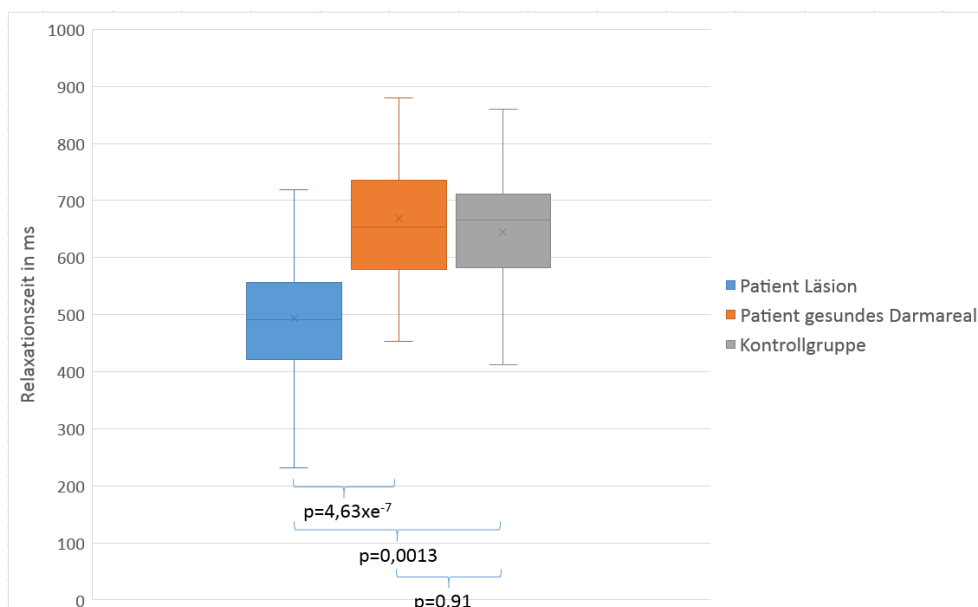


**Abbildung 3.3: Beispielbild für entzündliche Läsion in T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach KM-Applikation**

Abgebildet sind zwei transversale MRT-Aufnahmen des Abdomens aufgenommen in einer T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach der Applikation von KM. **A:** Langstreckige Entzündliche Läsion (ROI 19) und gesunder Darmabschnitt (ROI 21) einer MC-Patientin **B:** Gesunder Darmabschnitt (ROI 6) einer Kontrollproband/in ohne entzündliche Läsion. MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn.

### 3.2.1.3 T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation

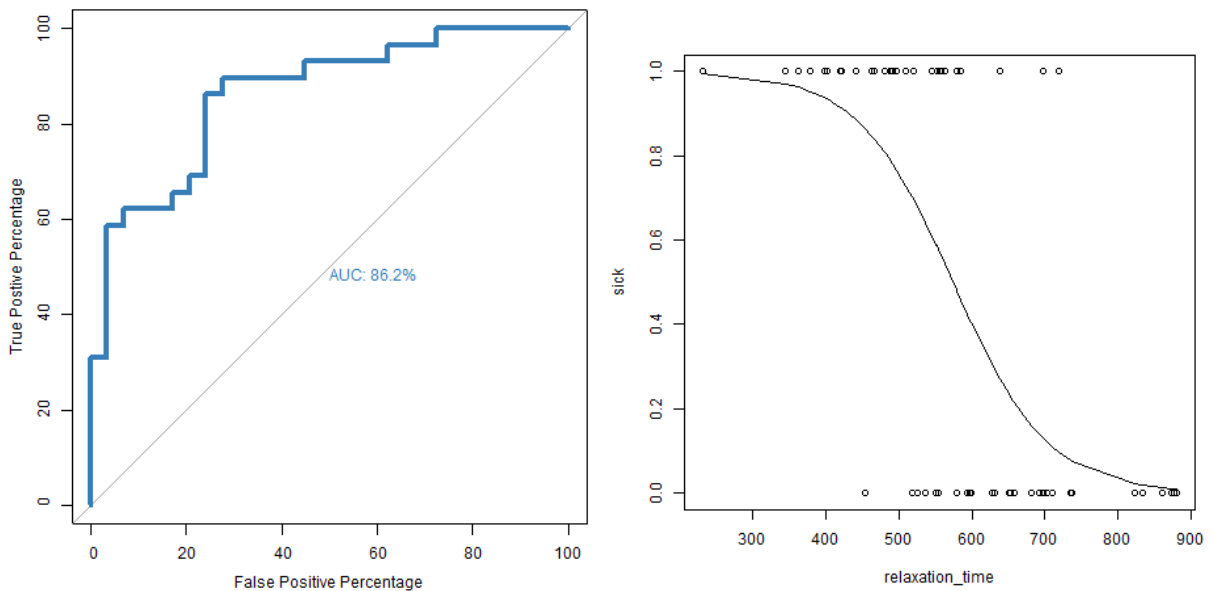
Wie bei dem 3 Minuten nach der KM-Applikation durchgeführten T1w Mapping konnten in den Läsionen auch nach 12 Minuten signifikant niedrigere Relaxationszeiten gemessen werden, als in der gesunden Darmwand von CED-Patienten (491,43 ms (421,1 ms - 556,29 ms) vs. 653,36 ms (579,92 ms - 735,0 ms);  $p = 4,63 \times 10^{-7}$ ). Auch im Vergleich zur Darmgesunden Kontrollgruppe zeigten sich signifikant niedrigere Werte in den entzündlich veränderten Segmenten (491,43 ms (421,1 ms - 556,29 ms) vs. 666,5 ms (582,18 ms - 711,5 ms);  $p = 0,0013$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den gesunden Darmarealen von CED-Patienten und der Kontrollgruppe konnte hingegen nicht festgestellt werden (653,36 ms (579,92 ms - 735,0 ms) vs. 666,5 ms (582,18 ms - 711,5 ms);  $p = 0,91$ ) (Diagramm 3.5). Mittels ROC-Analyse wurde eine Area under the Curve (AUC) von 86,2 % nachgewiesen. Eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten ist bei einem Schwellenwert von 589,7 ms mit einer Sensitivität von 89,7 % und einer Spezifität von 72,4 % möglich (Diagramm 3.6). Die Flächen der ROI's lagen bei  $96,7 \pm 83,1 \text{ mm}^2$  in den entzündlichen Läsionen, bei  $11,2 \pm 6,7 \text{ mm}^2$  in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und bei  $12,6 \pm 13,6 \text{ mm}^2$  bei der Kontrollgruppe. Beispielhaft ist eine Parameterkarte eines CED-Patienten und eines darmgesunden Probanden abgebildet (Abbildung 3.4)



**Diagramm 3.5: Relaxationszeiten im T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation**

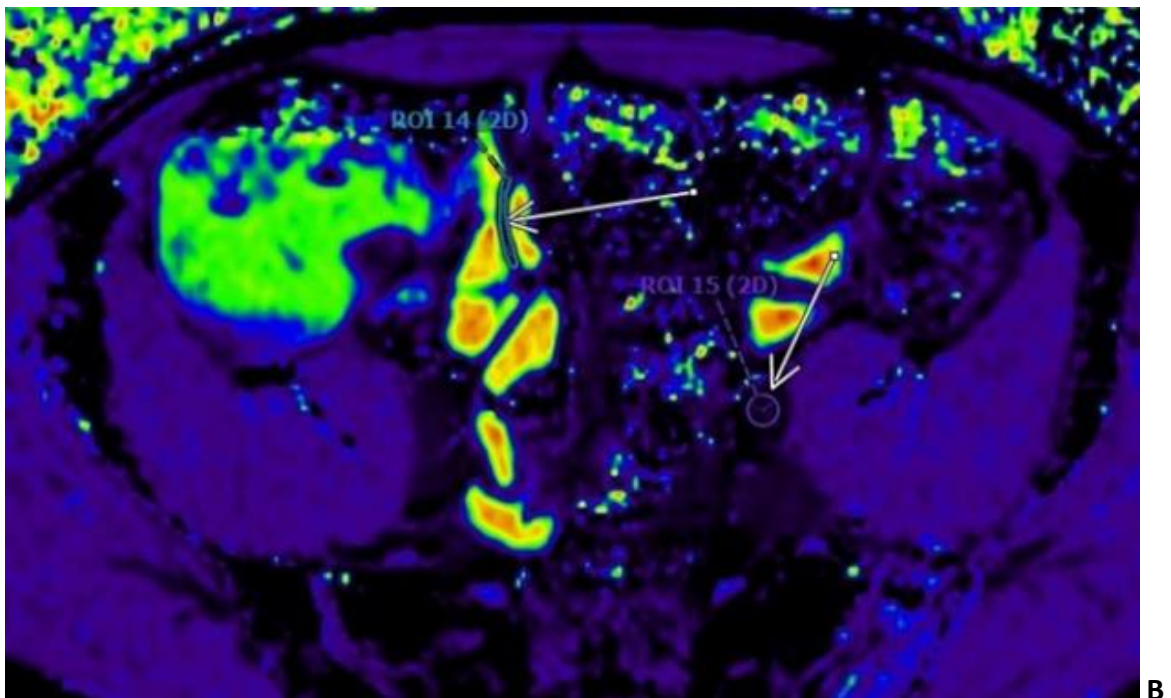
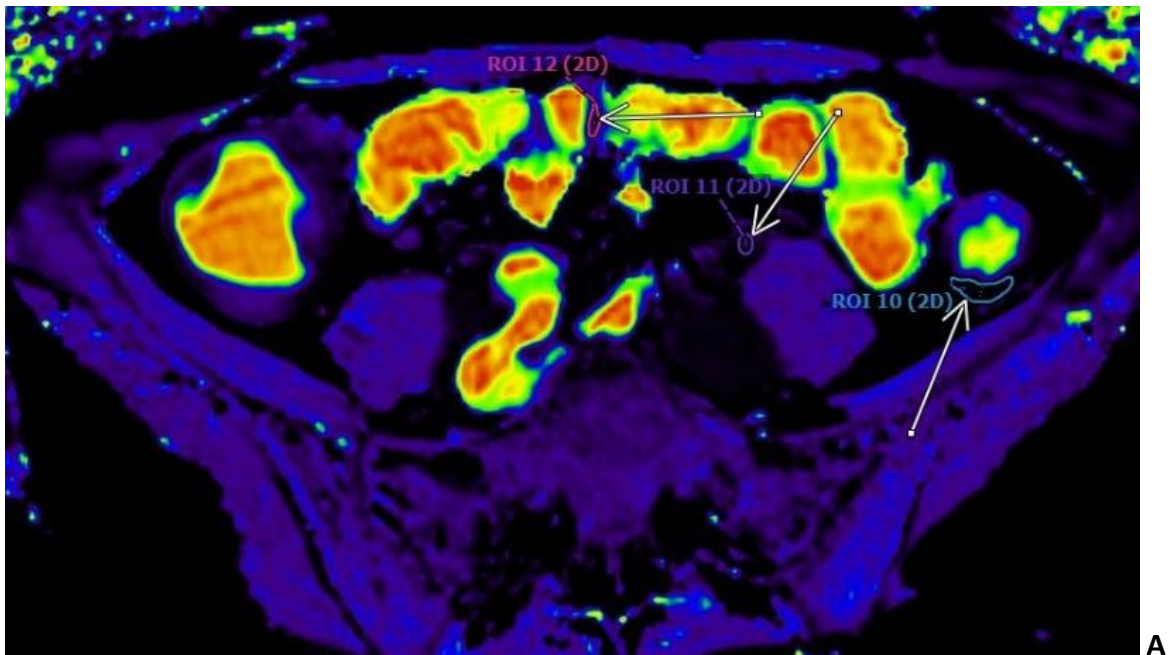
Dargestellt sind die im T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten in den ROI's der Patienten. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-

Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant niedrigere Werte gemessen als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Kontrollgruppe und dem gesunden Abschnitt der CED-Patienten. ROI: Region of interest. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



**Diagramm 3.6: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt ist die Performance der Relaxationszeiten des T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation als diagnostisches Instrument zur Differenzierung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit Hilfe einer ROC-Kurve. Die Area under the Curve (AUC) liegt bei 86,2 %. Zusätzlich ist für unterschiedliche Schwellenwerte der Relaxationszeiten angegeben, wie viel Prozent der untersuchten Darmabschnitte entzündlich verändert waren. Bei einem Schwellenwert von 589,7 % ms ist eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit einer Sensitivität von 89,7 % und einer Spezifität von 72,4 % möglich.

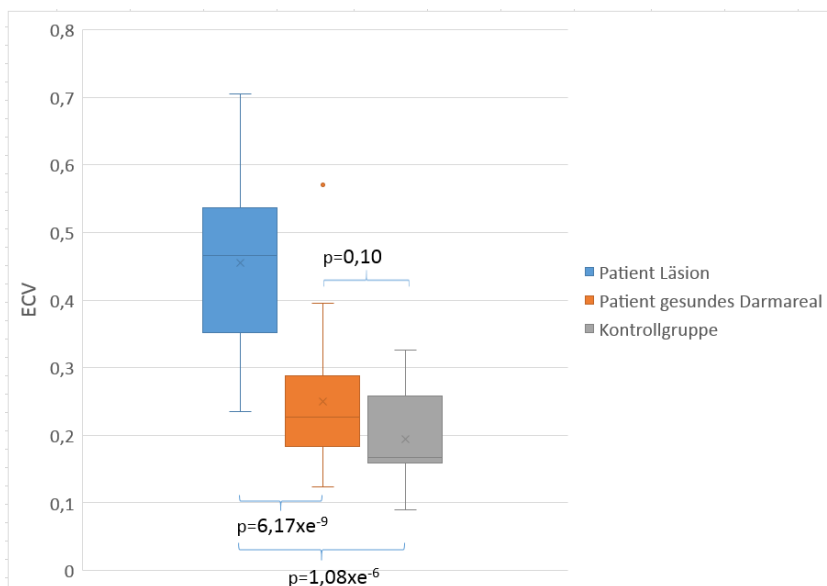


**Abbildung 3.4: Beispielbild für entzündliche Läsion in T1w-Mapping-Sequenz 12 Minuten nach KM-Applikation**

Abgebildet sind zwei transversale MRT-Aufnahmen des Abdomens aufgenommen in einer T1w-Mapping-Sequenz 12 Minuten nach der Applikation von KM. **A:** Entzündliche Läsion (ROI 10) und gesunder Darmabschnitt (ROI 12) einer CU-Patientin **B:** Gesunder Darmabschnitt (ROI 14) einer Kontrollproband/in (ROI) ohne entzündliche Läsion. MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. CU: Collitis Ulcerosa.

### 3.2.1.4 ECV für T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation

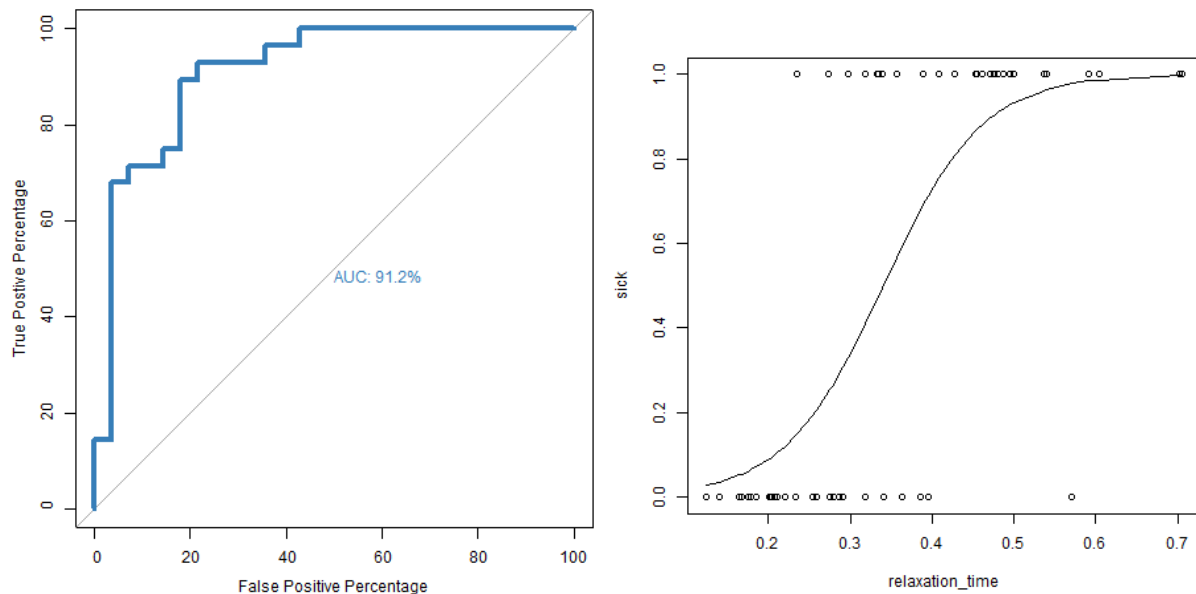
Die dargestellten Werte für das ECV 3 wurden mit Hilfe der gemessenen Relaxationszeiten im nativen T1w-Mapping und T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation errechnet. Es ergaben sich in den entzündlichen Läsionen signifikant höhere Werte für die ECV 3 als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (0,47 (0,35 - 0,54) vs. 0,23 (0,18 - 0,29);  $p = 6,17 \times 10^{-9}$ ). Die ECV 3 in den entzündeten Darmsegmenten lag ebenfalls höher als in der darmgesunden Kontrollgruppe (0,47 (0,35 - 0,54) vs. 0,17 (0,16 - 0,26);  $p = 1,08 \times 10^{-6}$ ). Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten und der darmgesunden Kontrollgruppe (0,23 (0,18 - 0,29) vs. 0,17 (0,16 - 0,26);  $p = 0,10$ ) (Diagramm 3.7). Mittels ROC-Analyse wurde eine Area under the Curve (AUC) von 91,2 % nachgewiesen. Eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten ist bei einem Schwellenwert von 0,31 mit einer Sensitivität von 91,1 % und einer Spezifität von 80,4 % möglich (Diagramm 3.8).



**Diagramm 3.7: ECV für T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt sind die Werte des ECV 3, welche aus den Relaxationszeiten im nativen T1w-Mapping und T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation errechnet wurden. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant höhere Werte für die ECV ermittelt als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Kontrollgruppe und dem gesunden Abschnitt der CED-Patienten.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.

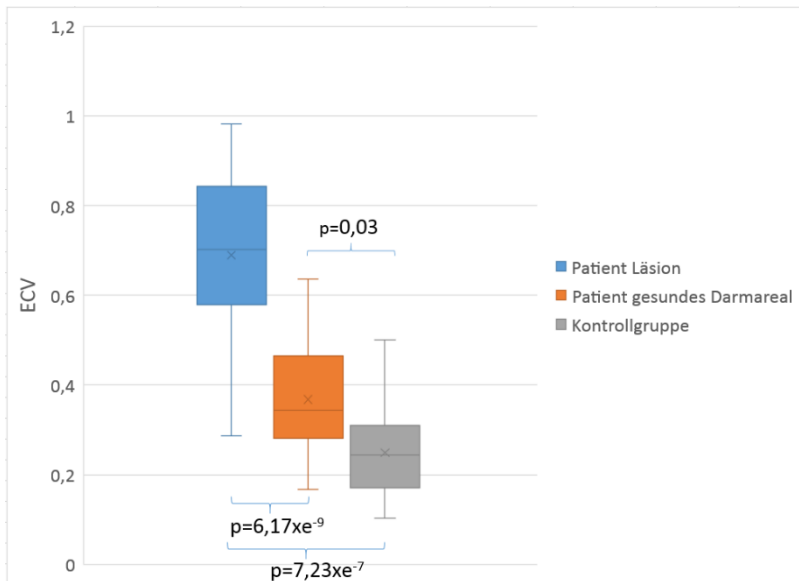


**Diagramm 3.8: ROC-Kurve und diagnostische Performance des ECV 3**

Dargestellt ist die Performance des ECV 3 als diagnostisches Instrument zur Differenzierung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit Hilfe einer ROC-Kurve. Die Area under the Curve (AUC) liegt bei 91,2 %. Zusätzlich ist für unterschiedliche Schwellenwerte des ECV angegeben, wie viel Prozent der untersuchten Darmabschnitte entzündlich verändert waren. Bei einem Schwellenwert von 0,31 ist eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit einer Sensitivität von 91,1 % und einer Spezifität von 80,4 % möglich.

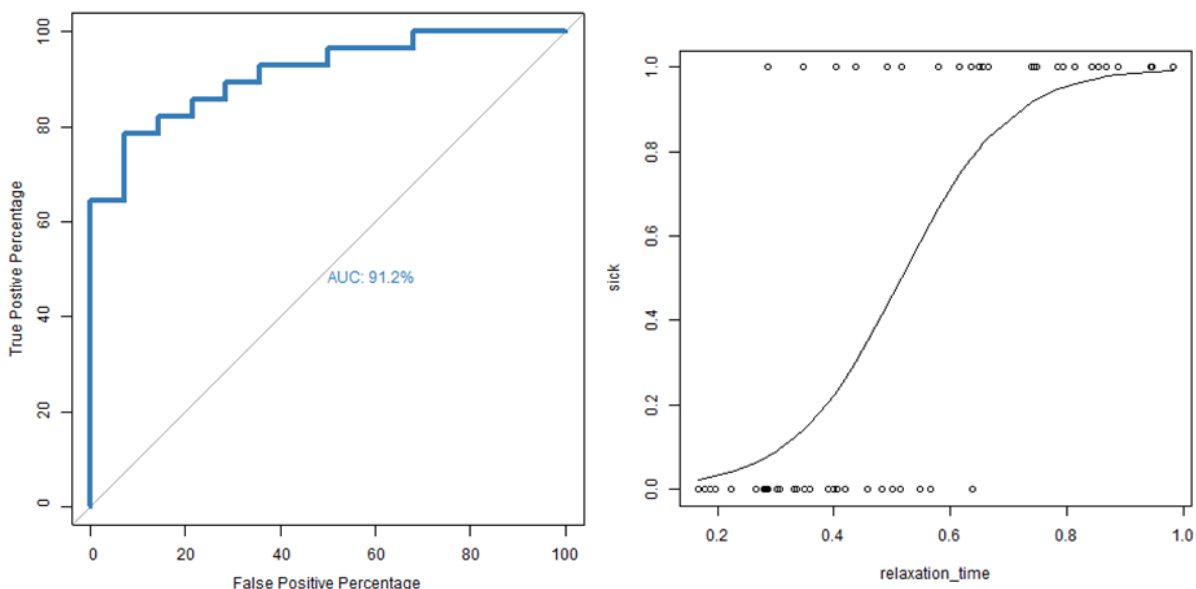
### 3.2.1.5 ECV für T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation

Nachfolgend werden die Werte für das ECV 12 dargestellt, welche mit Hilfe der gemessenen Relaxationszeiten im nativen T1w-Mapping und T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation errechnet wurden. Die errechneten Werte des ECV 12 zeigten signifikant höhere Werte für die ECV 12 in den entzündlichen Läsionen, als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (0,70 (0,58 - 0,84) vs. 0,34 (0,28 - 0,46);  $p = 6,17 \times 10^{-9}$ ). In den entzündlichen Darmsegmenten zeigten sich ebenfalls signifikant höhere Werte für die ECV 12 als in der Kontrollgruppe (0,70 (0,58 - 0,84) vs. 0,24 (0,17 - 0,31);  $p = 7,23 \times 10^{-7}$ ). Die gesunden Darmsegmente der CED-Patienten zeigten signifikant höhere Werte, als die Kontrollgruppe (0,34 (0,28 - 0,46) vs. 0,24 (0,17 - 0,31);  $p = 0,03$ ) (Diagramm 3.9). In der ROC-Analyse zeigte sich eine Area under the Curve (AUC) von 91,2 %. Eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten ist bei einem Schwellenwert von 0,57 mit einer Sensitivität von 78,6 % und einer Spezifität von 92,9 % möglich (Diagramm 3.10).



**Diagramm 3.9: ECV für T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt sind die Werte des ECV 12, welche aus den Relaxationszeiten im nativen T1w-Mapping und T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation errechnet wurden. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant höhere Werte für die ECV ermittelt als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Die gesunden Darmsegmente der CED-Patienten zeigten leicht signifikant höhere Werte, als die Kontrollgruppe. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



**Diagramm 3.10: ROC-Kurve und diagnostische Performance des ECV 12**

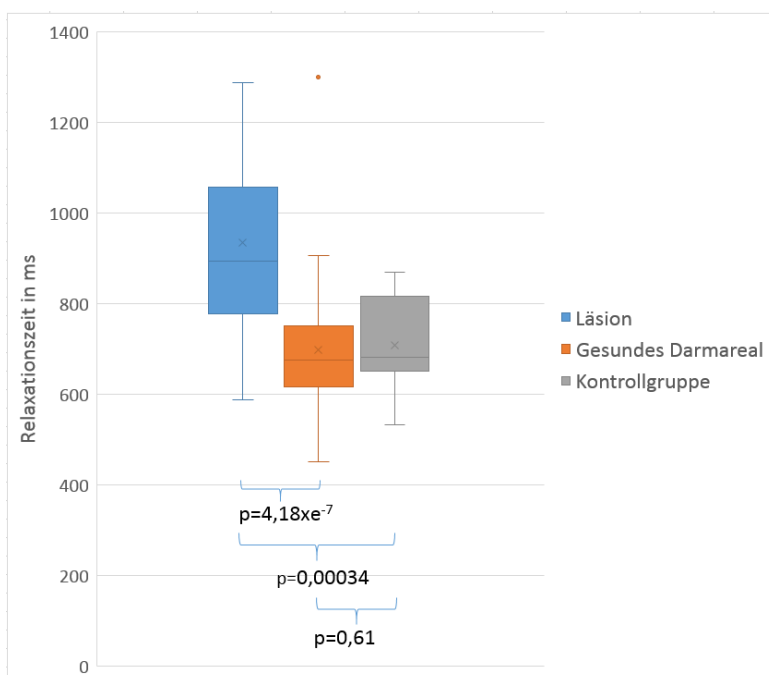
Dargestellt ist die Performance des ECV 12 als diagnostisches Instrument zur Differenzierung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit Hilfe einer ROC-Kurve. Die Area under the Curve (AUC) liegt bei 91,2 %. Zusätzlich ist für unterschiedliche Schwellenwerte des ECV angegeben, wie viel Prozent der untersuchten



Darmabschnitte entzündlich verändert waren. Bei einem Schwellenwert von 0,57 ist eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit einer Sensitivität von 78,6 % und einer Spezifität von 92,9 % möglich.

### 3.2.2 T2w-Mapping

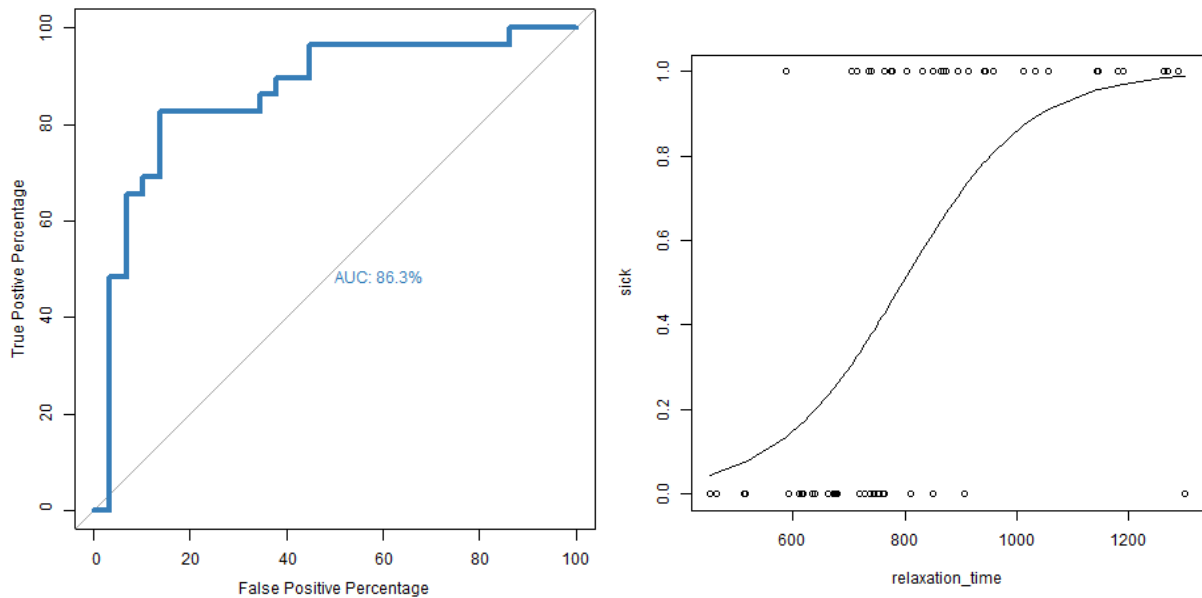
Bei der T2w-Mapping-Sequenz wurden für die inflammativ veränderten Darmabschnitte der CED-Patienten signifikant höhere Relaxationszeiten gemessen, als für die nicht entzündeten (893,06 ms (778,18 ms – 1.056,92 ms) vs. 676,37 ms (617,05 ms - 751,65 ms);  $p = 4,18 \times 10^{-7}$ ). Die Relaxationszeiten in den Läsionen zeigten sich ebenfalls höher als in der darmgesunden Kontrollgruppe (893,06 ms (778,18 ms – 1.056,92 ms) vs. 681,70 ms (651,93 ms - 816,10 ms);  $p = 0,00034$ ). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen den gesunden Darmsegmenten der CED-Patienten und der Kontrollgruppe (676,37 ms (617,05 ms - 751,65 ms) vs. 681,70 ms (651,93 ms - 816,10 ms);  $p = 0,61$ ) (Diagramm 3.11). Mittels ROC-Analyse wurde eine Area under the Curve (AUC) von 86,3 % nachgewiesen. Eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten ist bei einem Schwellenwert von 762,3 ms mit einer Sensitivität von 82,8 % und einer Spezifität von 86,2 % möglich (Diagramm 3.12). Die Flächen der ROI's lagen bei  $85,2 \pm 62,9 \text{ mm}^2$  in den entzündlichen Läsionen, bei  $6,9 \pm 4,4 \text{ mm}^2$  in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und bei  $15,2 \pm 15,1 \text{ mm}^2$  in der Kontrollgruppe. Beispielhaft ist eine Parameterkarte eines CED-Patienten und eines darmgesunden Probanden abgebildet (Abbildung 3.5).



**Diagramm 3.11:**  
Relaxationszeiten im T2w-Mapping

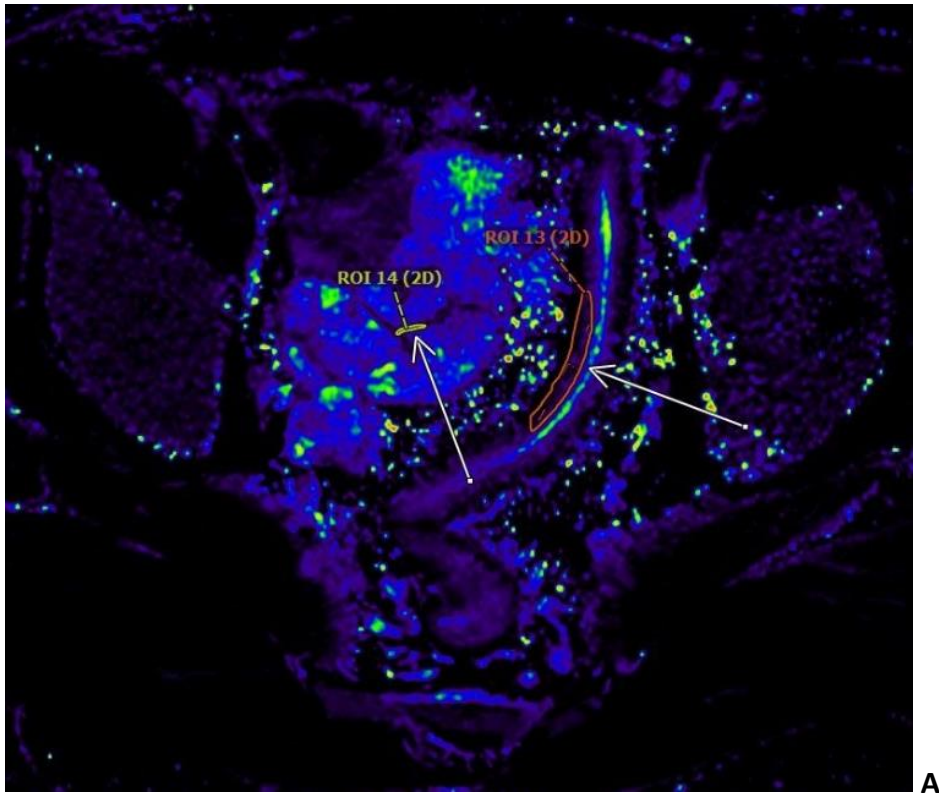
Dargestellt sind die im nativen T2w-Mapping ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten innerhalb der ROI's der Patienten. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant höhere Werte gemessen als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Kontrollgruppe und dem gesunden Abschnitt der CED-Patienten.

ROI: Region of interest. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.

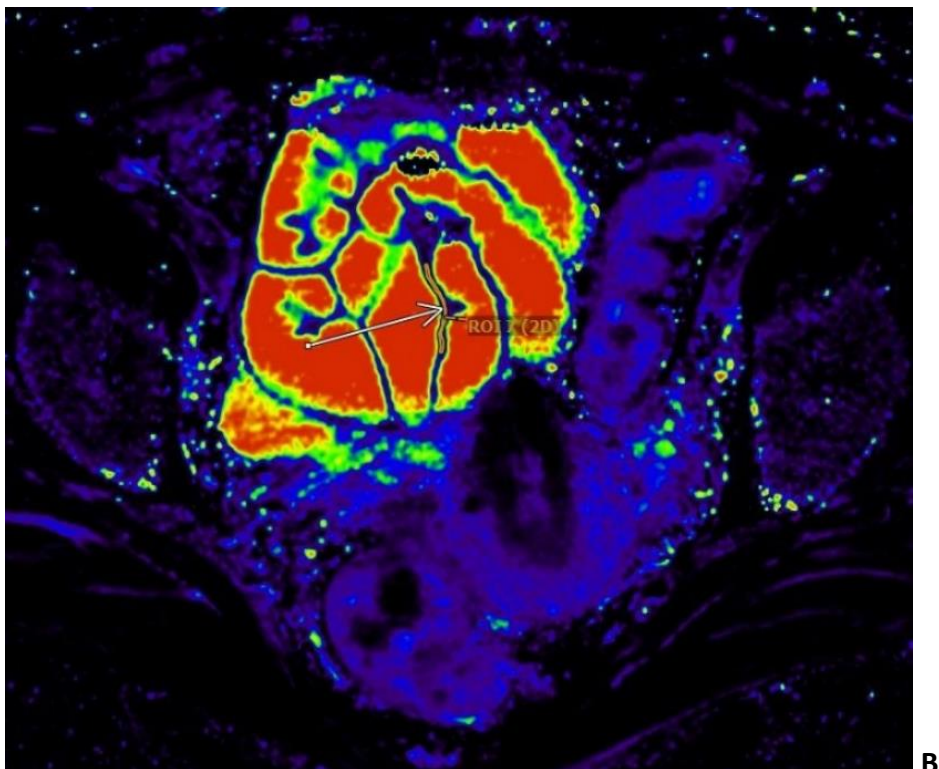


**Diagramm 3.12: ROC-Kurve und diagnostische Performance des T2w-Mapping**

Dargestellt ist die Performance der Relaxationszeiten des T2w-Mapping als diagnostisches Instrument zur Differenzierung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit Hilfe einer ROC-Kurve. Die Area under the Curve (AUC) liegt bei 86,3 %. Zusätzlich ist für unterschiedliche Schwellenwerte des ECV angegeben, wie viel Prozent der untersuchten Darmabschnitte entzündlich verändert waren. Bei einem Schwellenwert von 762,3 ms ist eine Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmabschnitten mit einer Sensitivität von 82,8% und einer Spezifität von 86,2 % möglich.



A



B

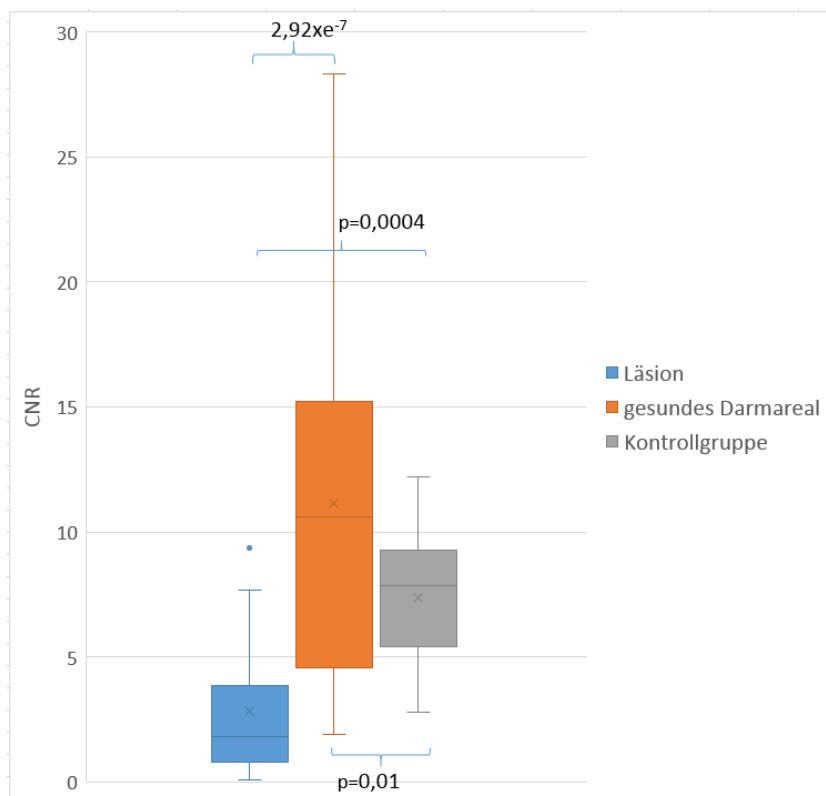
**Abbildung 3.5: Beispielbild für entzündliche Läsion in nativer T2w-Mapping-Sequenz**

Abgebildet sind zwei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer nativen T2w-Mapping-Sequenz. **A:** Langstreckige Entzündliche Läsion (ROI 13) und gesunder Darmabschnitt (ROI 14) eines MC-Patienten **B:** Gesunder Darmabschnitt (ROI 7) einer Kontrollproband/in ohne entzündliche Läsion.

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn.

### 3.2.3 T1w-FLASH-Sequenz

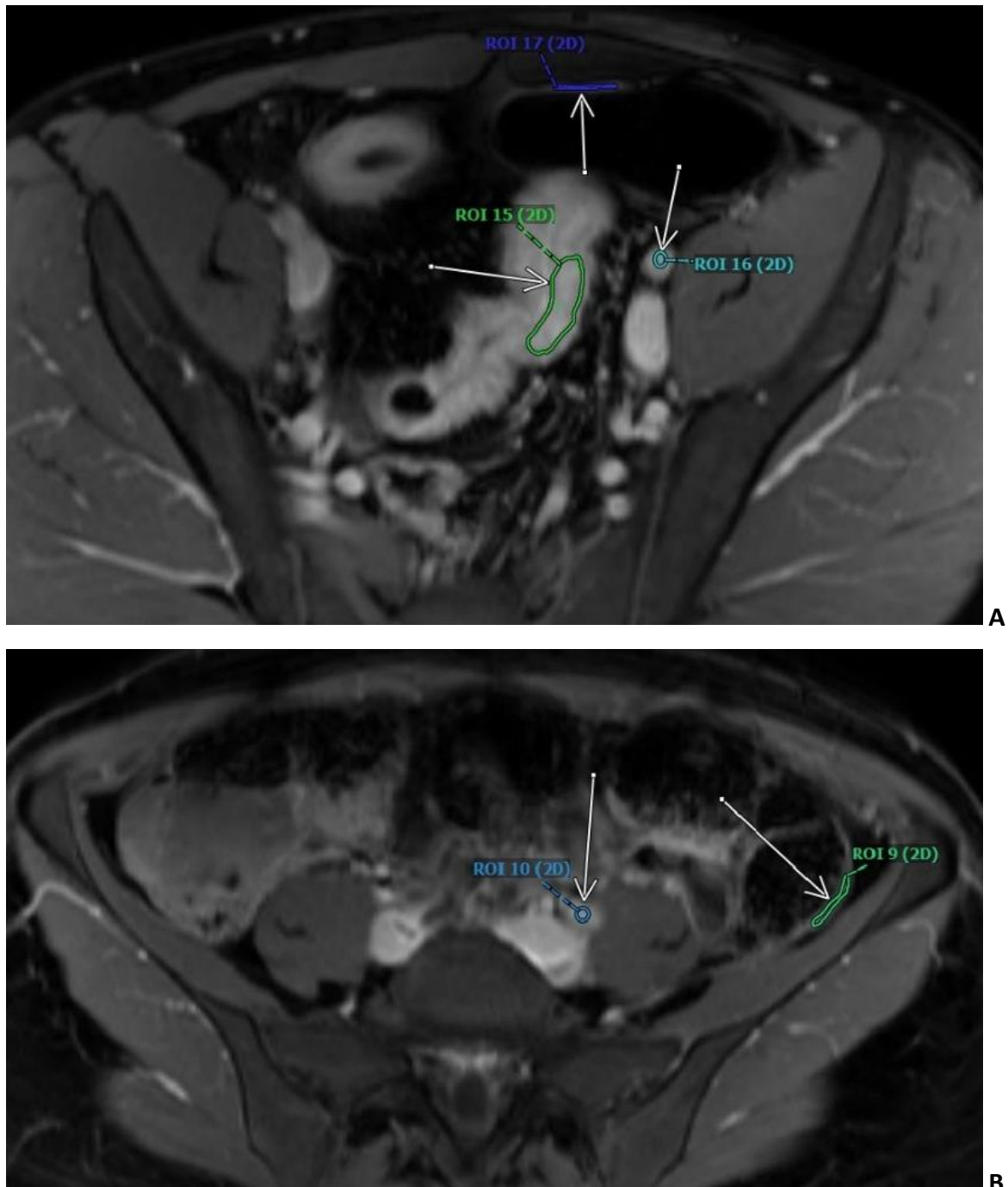
Für die semiquantitative Auswertung der gemessenen Signalintensitäten in der T1w-FLASH-Sequenz erfolgte die Berechnung der Contrast to noise ratios (CNR). Dabei zeigte sich in den Läsionen der CED-Patienten eine signifikant niedrigere CNR als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten (1,80 (0,81 - 3,86) vs. 10,62 (4,55 – 15,24);  $p = 2,92 \times 10^{-7}$ ). Die CNR in den Läsionen war ebenfalls signifikant niedriger als in der darmgesunden Kontrollgruppe (1,80 (0,81 - 3,86) vs. 7,84 (5,41 - 9,28);  $p = 0,0004$ ). In der Kontrollgruppe zeigte sich die CNR signifikant niedriger als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten (7,84 (5,41 - 9,28) vs. 10,62 (4,55 – 15,24);  $p = 0,01$ ) (Diagramm 3.13). Die Fläche der ROI's lag bei  $80,5 \pm 53,5 \text{ mm}^2$  in den entzündlichen Läsionen, bei  $10,8 \pm 6,7 \text{ mm}^2$  in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und bei  $18,5 \pm 22,1 \text{ mm}^2$  bei der Kontrollgruppe. Beispielhaft ist ein MRT-Bild in der T1w-FLASH-Sequenz eines CED-Patienten und eines darmgesunden Probanden abgebildet (Abbildung 3.6).



**Diagramm 3.13: CNR für T1w-FLASH-Sequenz**

Dargestellt sind die berechneten CNR's aus den gemessenen Signalintensitäten in der T1w-FLASH-Sequenz. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant niedrigere Werte für die CNR ermittelt als in den

gesunden Darmarealen der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Die Werte in der Kontrollgruppe lagen signifikant niedriger als in den gesunden Abschnitten der CED-Patienten.  
CNR: Contrast to noise ratio. CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung.



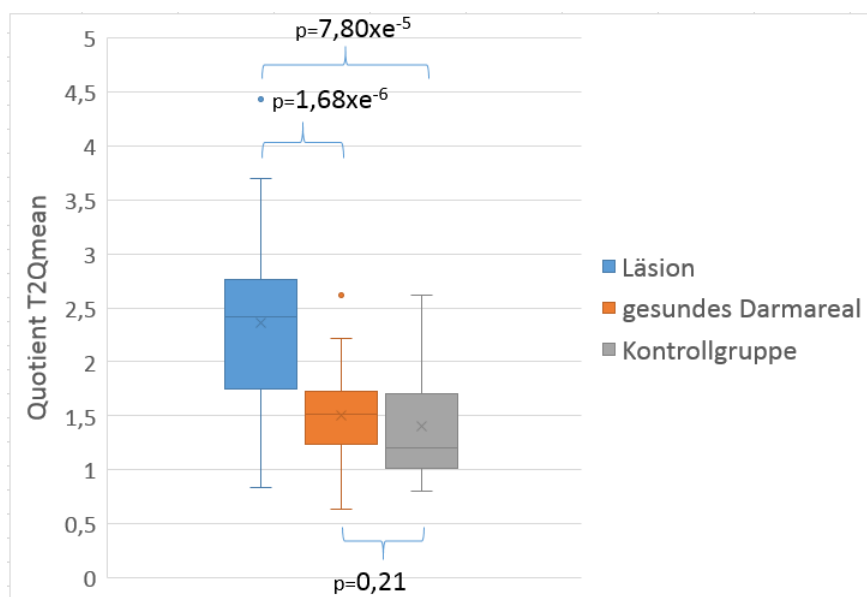
**Abbildung 3.6: Beispielbild für entzündliche Läsion in einer T1w-FLASH-Sequenz**

Abgebildet sind zwei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer T1w-FLASH-Sequenz. **A:** Langstreckige Entzündliche Läsion (ROI 15) und gesunder Darmabschnitt (ROI 17) eines MC-Patienten **B:** Gesunder Darmabschnitt (ROI 9) einer Kontrollproband/in ohne entzündliche Läsion.

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn.

### 3.2.4 T2w-HASTE-Sequenz

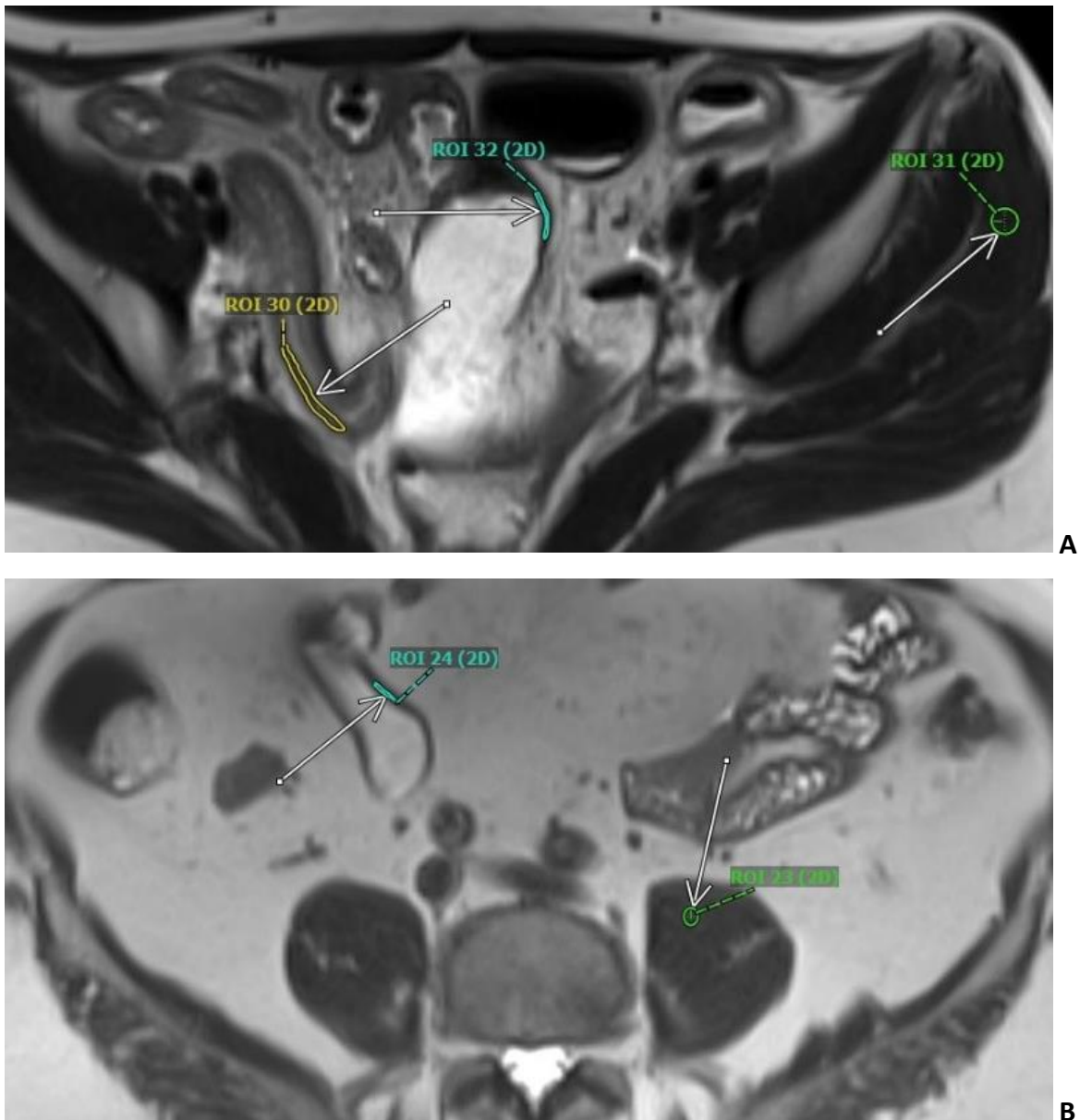
Die semiquantitative Auswertung der gemessenen Signalintensitäten in der T2w-HASTE-Sequenz erfolgte durch die Berechnung des Quotienten T2Qmean. Dabei lag der T2Qmean in den entzündlichen Läsionen signifikant höher als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten (2,42 (1,82 - 2,74) vs. 1,52 (1,26 - 1,71);  $p = 1,68 \times 10^{-6}$ ). Der T2Qmean in den entzündlichen Läsionen lag ebenfalls signifikant höher als in der Kontrollgruppe (2,42 (1,82 - 2,74) vs. 1,21 (1,06 - 1,60);  $p = 7,80 \times 10^{-5}$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten und der darmgesunden Kontrollgruppe zeigte sich nicht (1,52 (1,26 - 1,71) vs. 1,21 (1,06 - 1,60);  $p = 0,21$ ) (Diagramm 3.14). Die Flächen der ROI's lagen bei  $71,3 \pm 41,8 \text{ mm}^2$  in den entzündlichen Läsionen, bei  $8,8 \pm 9,0 \text{ mm}^2$  in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und bei  $2,9 \pm 1,5 \text{ mm}^2$  bei der Kontrollgruppe. Beispielhaft ist ein MRT-Bild in der T2w-HASTE-Sequenz eines CED-Patienten und eines darmgesunden Probanden abgebildet (Abbildung 3.7).



**Diagramm 3.14: Quotient T2Qmean für T2w-HASTE-Sequenz**

Dargestellt sind die Quotienten T2Qmean, welche aus den gemessenen Signalintensitäten in der T2w-HASTE-Sequenz ermittelt wurden. Unterschieden wurde in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Zusätzlich sind die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen angegeben. In den entzündlichen Läsionen wurden signifikant höhere Werte für T2Qmean ermittelt als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten beziehungsweise der Kontrollgruppe. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Kontrollgruppe und dem gesunden Abschnitt der CED-Patienten.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



**Abbildung 3.7: Beispielbild für entzündliche Läsion in nativer T2w-HASTE-Sequenz**

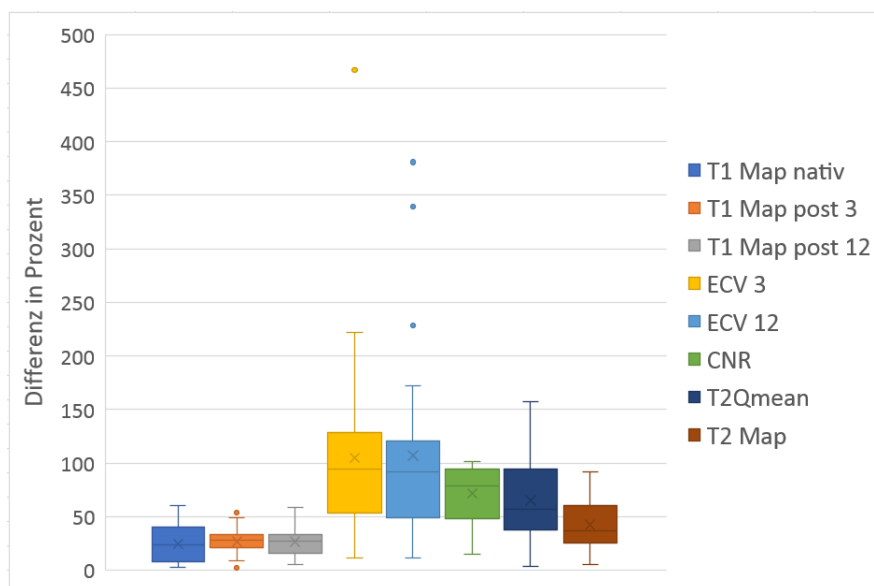
Abgebildet sind zwei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer T2w-HASTE-Sequenz. **A:** Langstreckige Entzündliche Läsion (ROI 30) und gesunder Darmabschnitt (ROI 32) einer MC-Patientin **B:** Gesunder Darmabschnitt (ROI 24) einer Kontrollproband/in ohne entzündliche Läsion.

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn.

### 3.2.5 Differenzen von Messwerten zwischen entzündlicher Läsion und gesundem Darm

Zusätzlich sollte untersucht werden, in welcher Sequenz die höchsten prozentualen Unterschiede zwischen den Messwerten in der entzündlichen Läsion und in dem nicht inflammatorisch veränderten Darmabschnitt vorliegen. Dafür wurde bei jedem CED-Patienten ermittelt, um wie viel Prozent sich der Messwert in der entzündlichen Läsion vom Messwert in dem nicht inflammatorisch

veränderten Darmabschnitt unterscheidet. Dabei zeigte sich die höchste Abweichung im ECV 12 mit im Durchschnitt um 107,1 % höheren Werten in den Läsionen als in den nicht entzündlichen Abschnitten. Für das ECV 3 zeigten ähnliche Verhältnisse mit durchschnittlich um 104,6 % höheren Werten für die Läsionen. Darauf folgt die aus der T1w-FLASH-Sequenz errechnete CNR, bei dem sich in den Läsionen um 71,5 % niedrigere Werte in den Läsionen fanden, als in den nicht entzündlich veränderten Darmabschnitten. Bei der T2w-HASTE-Sequenz lag der errechnete Quotient T2Qmean in den Läsionen um 64,9 % höher als in den nicht entzündlichen Darmabschnitten. In den T2w Maps konnten um 42,3 % höhere Relaxationszeiten in den Läsionen nachgewiesen. Im nativen T1w-Mapping lagen die Relaxationszeiten in den entzündlichen Läsionen um 24,4 % höher. Beim kontrastmittelverstärkten T1w-Mapping zeigte sich für die Aufnahmen 3 Minuten nach KM-Applikation eine um 26,7 % niedrigere Relaxationszeit in den Läsionen. Für die Aufnahmen 12 Minuten nach der Kontrastmittelgabe lagen die Werte in den entzündeten Abschnitten ebenfalls noch um 26,7 % niedriger (Diagramm 3.15).



**Diagramm 3.15: Differenz von Messwerten zwischen entzündlicher Läsion und gesundem Darm**

Dargestellt ist, um wie viel Prozent sich der Messwert in der entzündlichen Läsion von dem gesunden Darmareal des CED-Patienten unterscheidet. Die durchschnittliche prozentuale Differenz für jede angewendete Sequenz beziehungsweise Auswertungsmethode ist als Betrag angegeben. Die höchsten Differenzen wurden durch die Berechnung des ECV 3 und ECV 12 aus den Relaxationszeiten des T1w-Mapping erzielt (ECV 3: +107,1 %; ECV 12: +104,6 %). Bei den Differenzen der reinen Relaxationszeiten des nativen und Kontrastmittelverstärkten T1- und T2w-Mapping zeigten sich hingegen die geringsten Unterschiede (T1 nativ: +24,4 %; T1 post 3: -26,7 %; T1 post 12: -26,7 %). Dazwischen lagen die CNR (-71,5 %) der T2Qmean (+64,9 %) und das T2w-Mapping (42,3 %).

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



### 3.3 Intra- und Interobserver agreement

Um die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu untersuchen, erfolgte zusätzlich zur ersten Messreihe (Observer 1.1) ein zweiter Messvorgang des selben Observer (Observer 1.2) im Sinne eines Intraobserver agreements. Für ein Interobserver agreements wurde ein dritter Messvorgang von einem weiteren Observer (Observer 2) durchgeführt. Es erfolgte die Gegenüberstellung der drei Messreihen jeweils in den drei Hauptgruppen: entzündete Darmsegmente von CED-Patienten, gesunde Darmsegmente von CED-Patienten und der darmgesunden Kontrollgruppe.

#### 3.3.1 T1w-Mapping

##### 3.3.1.1 T1w-Mapping nativ

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (Intraklassenkorrelationskoeffizient (CI) = 0,96), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,94) und in der Kontrollgruppe (CI = 0,93). Auch für das Interobserver agreement zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,98) und der Kontrollgruppe (CI = 0,96), sowie eine gute Korrelation den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,82) (Diagramm 3.16).

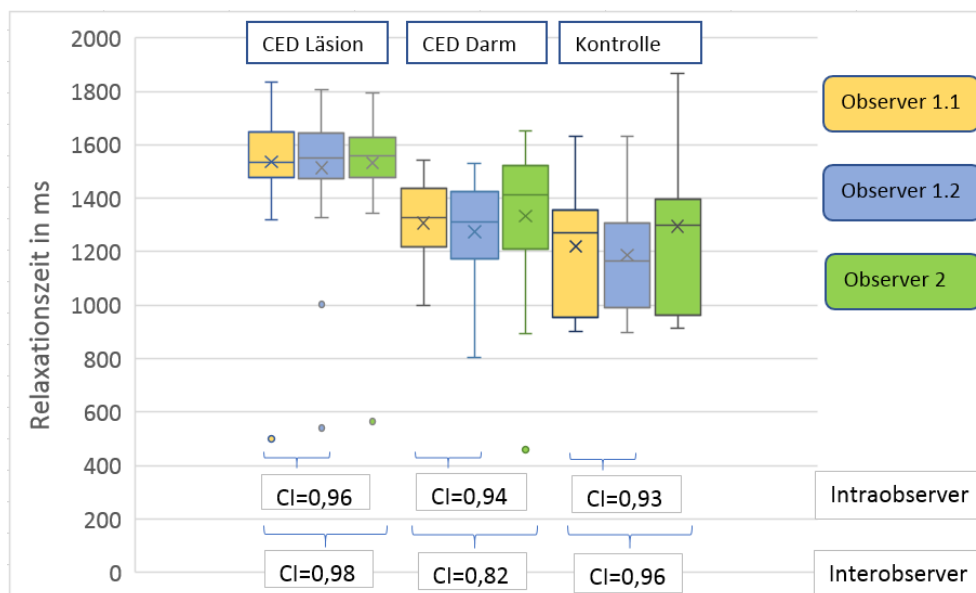


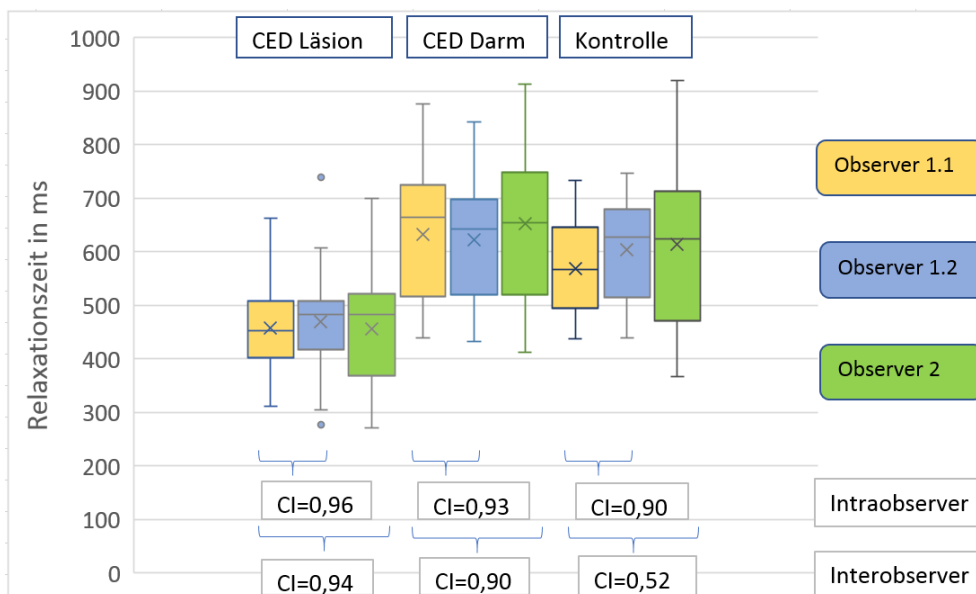
Diagramm 3.16: Intra- und Interobserver agreement für T1w-Mapping nativ

Dargestellt sind die erzielten Messwerte im T1w-Mapping nativ für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils gute oder sehr gute Korrelationen erreicht.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

### 3.3.1.2 T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,96), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,93) und in der Kontrollgruppe (CI = 0,90). Für das Interobserver agreement zeigte sich ebenfalls eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,94) und den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,90). In der Kontrollgruppe lag hingegen nur eine durchschnittliche Korrelation vor (CI = 0,52) (Diagramm 3.17).



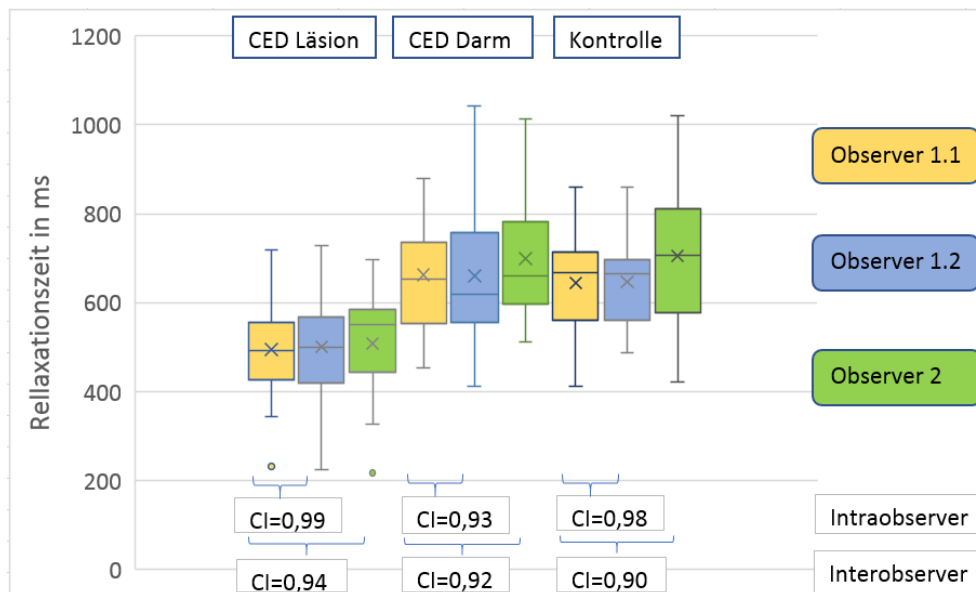
**Diagramm 3.17: Intra- und Interobserver agreement für T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt sind die erzielten Messwerte im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils sehr hohe Korrelationen erreicht, mit Ausnahme der Interobserver Auswertung der Kontrollgruppe.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

### 3.3.1.3 T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,99), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,93) und in der Kontrollgruppe (CI = 0,98). Auch für das Interobserver agreement zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,94), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,92) und der Kontrollgruppe (CI = 0,90) (Diagramm 3.18).

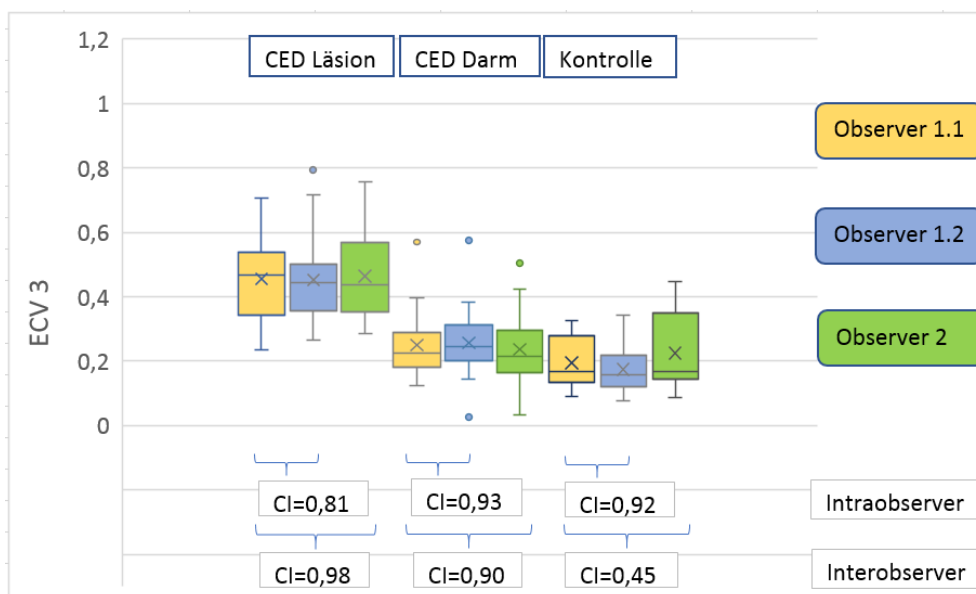


**Diagramm 3.18: Intra- und Interobserver agreement für T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt sind die erzielten Messwerte im T1w-Mapping nativ für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils sehr gute Korrelationen erreicht. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

### 3.3.1.4 ECV 3

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,81). In den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,93) und der Kontrollgruppe (CI = 0,92) konnte eine sehr gute Korrelation erzielt werden. Auch für das Interobserver agreement zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,98), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,90). In der Kontrollgruppe hingegen wurde nur eine schlechte Intraklassenkorrelation erreicht (CI = 0,45) (Diagramm 3.19).

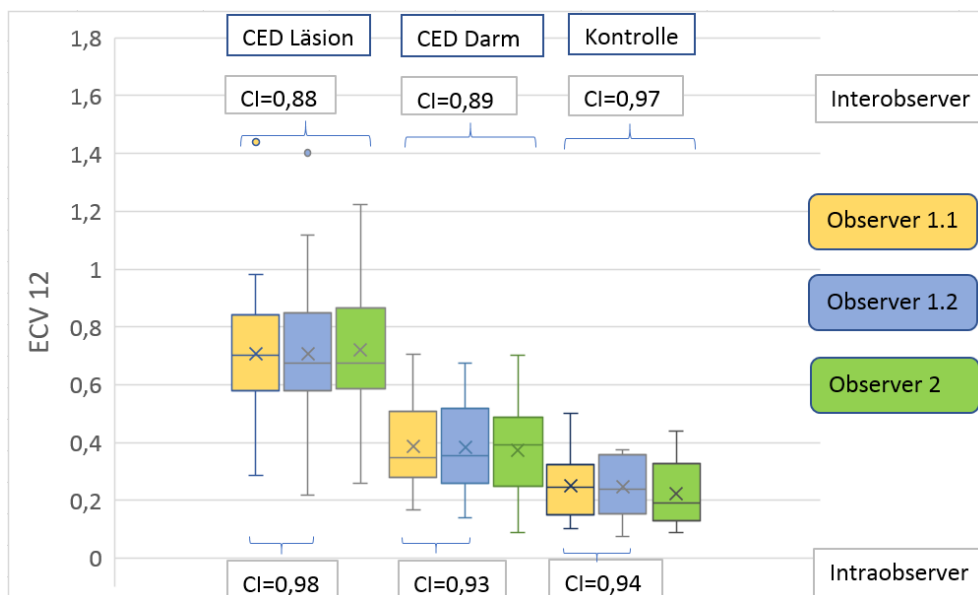


**Diagramm 3.19: Intra- und Interobserver agreement für ECV 3**

Dargestellt sind die aus den Relaxationszeiten des T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation berechneten ECV 3 für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils gute und sehr gute Korrelationen erreicht, mit Ausnahme der Interobserver Auswertung der Kontrollgruppe. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

### 3.3.1.5 ECV 12

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,98), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,93) und in der Kontrollgruppe (CI = 0,94). Für das Interobserver agreement zeigte sich eine gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,88), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,89) und eine sehr gute Korrelation in der Kontrollgruppe (CI=0,97) (Diagramm 3.20).



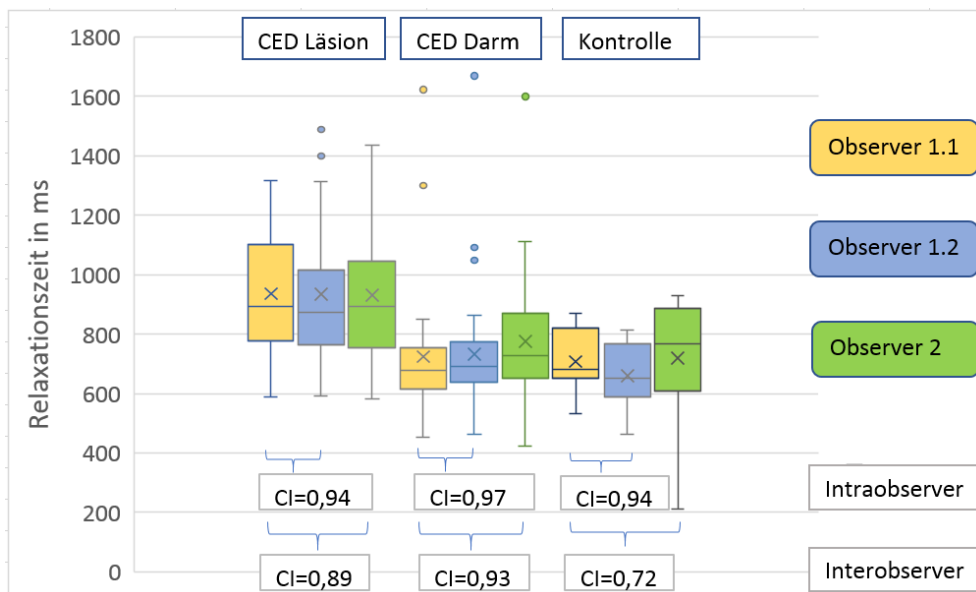
**Diagramm 3.20: Intra- und Interobserver agreement für ECV 12**

Dargestellt sind die aus den Relaxationszeiten des T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation berechneten ECV 12 für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils gute oder sehr gute Korrelationen erreicht.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

### 3.3.2 T2w-Mapping

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,94), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,97) und in der Kontrollgruppe (CI = 0,94). Für das Interobserver agreement zeigte sich eine gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,89) und eine sehr gute Korrelation in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,93). In der Kontrollgruppe hingegen wurde nur eine durchschnittliche Korrelation erreicht (CI = 0,72) (Diagramm 3.21).



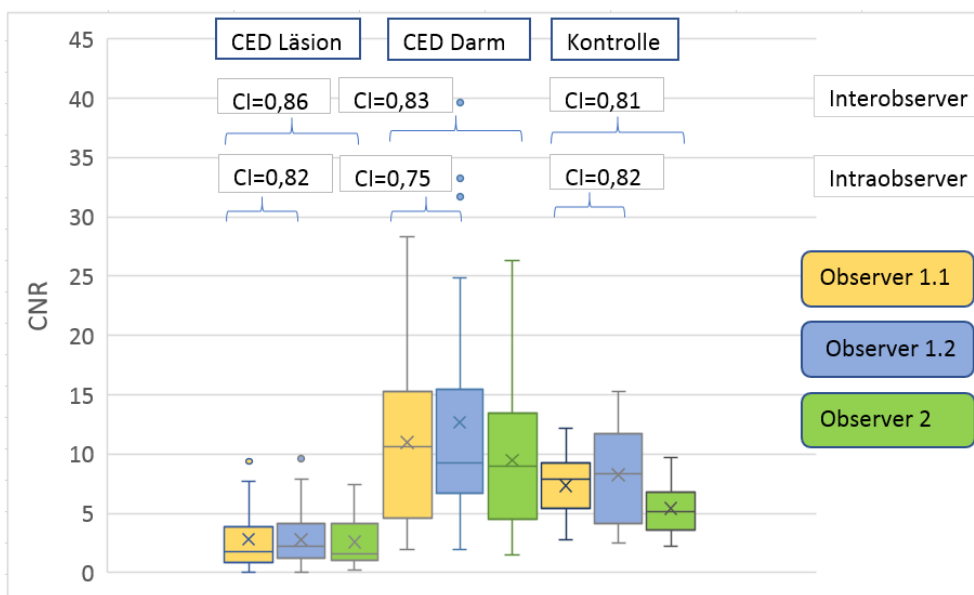
**Diagramm 3.21: Intra- und Interobserver agreement für T2w-Mapping**

Dargestellt sind die erzielten Messwerte im T2w-Mapping für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils sehr gute Korrelationen erreicht, mit Ausnahme der Interobserver Auswertung der Kontrollgruppe.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

### 3.3.3 T1w-FLASH-Sequenz

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,82), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,75) und in der Kontrollgruppe (CI = 0,82). Daneben zeigte sich für das Interobserver agreement eine gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,86), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,83) und der Kontrollgruppe (CI = 0,81) (Diagramm 3.22).



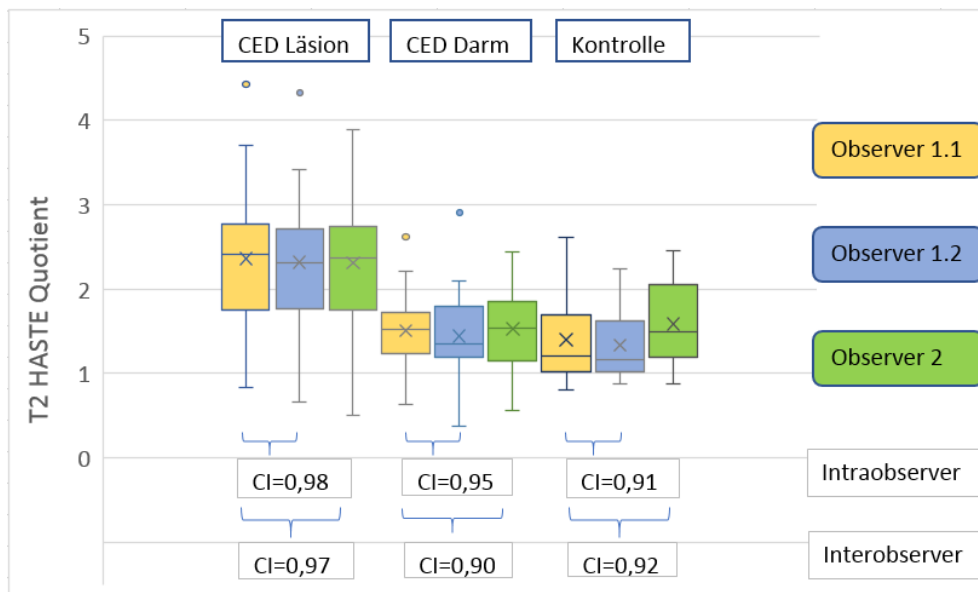
**Diagramm 3.22: Intra- und Interobserver agreement für T1w-FLASH-Sequenz**

Dargestellt sind die erzielten Messwerte für die CNR in der T1w-FLASH-Sequenz für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils gute Korrelationen erreicht.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

### 3.3.4 T2w-HASTE-Sequenz

Für das Intraobserver agreement in den CED-Läsionen zeigte sich eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,98), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,95) und in der Kontrollgruppe (CI = 0,91). Ferner ergab sich für das Interobserver agreement eine sehr gute Korrelation in den entzündlichen Läsionen (CI = 0,97), den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (CI = 0,90) und der Kontrollgruppe (CI = 0,92) (Diagramm 3.23).



**Diagramm 3.23: Intra- und Interobserver agreement für T2w-HASTE-Sequenz**

Dargestellt sind die erzielten Messwerte für den T2Qmean in der T2w-HASTE-Sequenz für die drei Messreihen: Observer 1.1, Observer 1.2 und Observer 2. Unterschieden wurde jeweils in drei Gruppen: entzündliche Läsion bei CED-Patienten, gesundes Darmareal bei CED-Patienten und Kontrollgruppe. Angegeben sind zusätzlich die CI zwischen den Messreihen. Sowohl für das Intra- als auch für das Interobserver agreement wurden jeweils sehr gute Korrelationen erreicht.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung. CI Intraklassenkorrelationskoeffizient

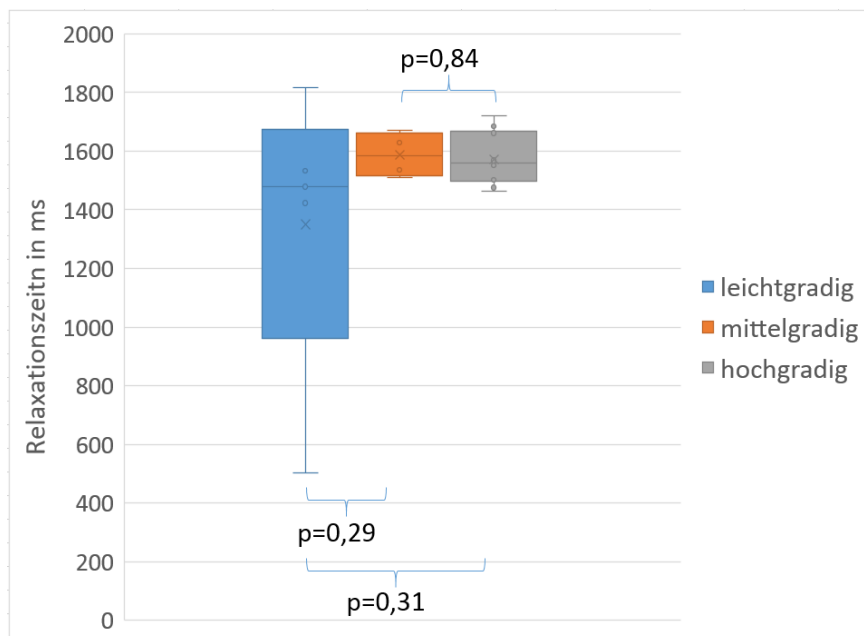


## 3.4 Messwerte und endoskopisch bestimmte Entzündungsaktivität

### 3.4.1 T1w-Mapping

#### 3.4.1.1 T1w-Mapping nativ

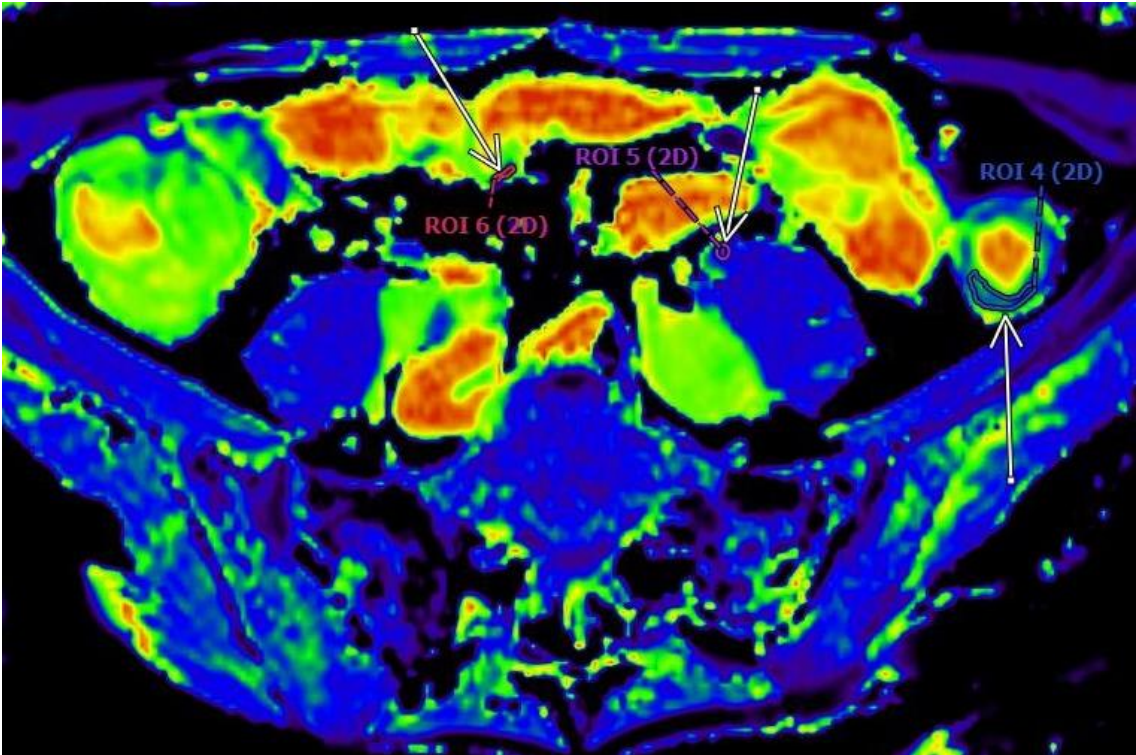
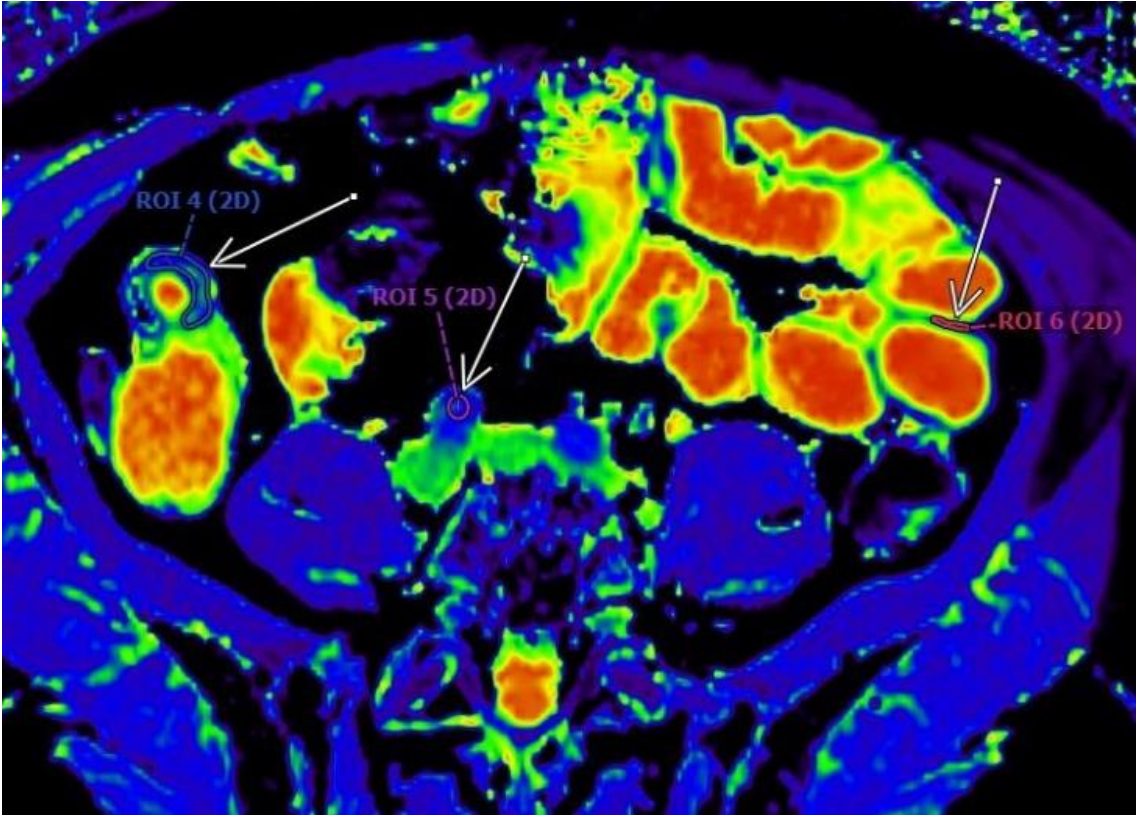
Bei dem nativen T1w-Mapping ergaben sich für die Gruppe mit einer leichten Entzündungsaktivität geringere Relaxationszeiten, als in der Gruppe mit einer mittleren Entzündungsaktivität, allerdings ohne statistische Signifikanz (1.479,03 ms (1.423,32 ms – 1.532,31 ms) vs. 1.583,06 ms (1.529,84 ms – 1.640,30 ms);  $p = 0,29$ ). Ebenfalls statistisch nicht signifikant niedrigere Relaxationszeiten zeigten sich in der Gruppe mit einer leichten Entzündungsaktivität gegenüber der Gruppe mit einer hohen Entzündungsaktivität (1.479,03 ms (1.423,32 ms – 1.532,31 ms) vs. 1.559,25 ms (1.507,22 ms – 1.638,58 ms);  $p = 0,31$ ). Bei einer mittelgradigen Entzündungsaktivität zeigten sich hingegen höhere Relaxationszeiten, als bei einer hochgradigen (1.583,06 ms (1.529,84 ms – 1.640,30 ms) vs. 1.559,25 ms (1.507,22 ms – 1.638,58 ms);  $p = 0,84$ ). Auch hier zeigten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz (Diagramm 3.24). Beispielhaft ist jeweils eine Parameterkarte eines CED-Patienten mit leicht-, mittel- und hochgradiger Entzündungsaktivität abgebildet (Abbildung 3.8)

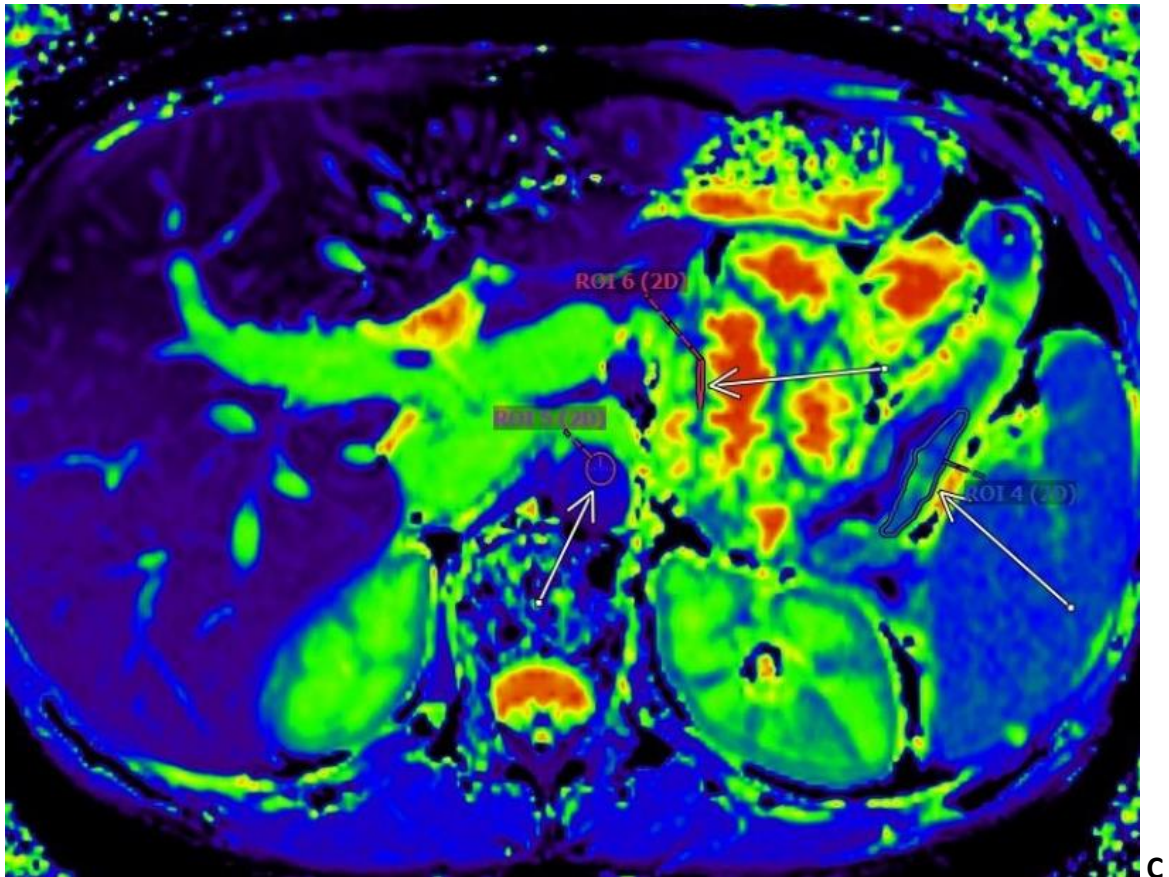


**Diagramm 3.24: Relaxationszeiten in T1w-Mapping nativ bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die im nativen T1w-Mapping ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten innerhalb der entzündlichen Läsionen der CED-Patienten. Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei

Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den mittelgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich die höchsten Relaxationszeiten, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden. CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.





**Abbildung 3.8: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in nativer T1w-Mapping-Sequenz**

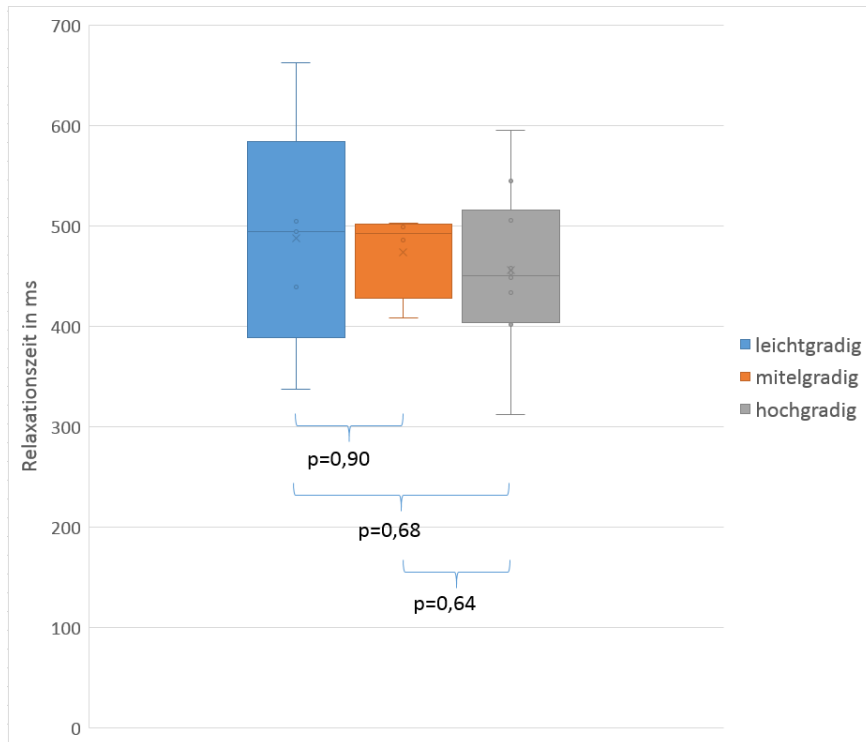
Abgebildet sind drei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer nativen T1w-Mapping-Sequenz. Die Beurteilung der Entzündungsaktivität erfolgte mittels Endoskopie. **A:** Leichtgradig entzündliche Läsion eines MC-Patienten (ROI 4). **B:** Mittelgradig entzündliche Läsion einer CU-Patientin (ROI 4). **C:** Hochgradig entzündliche Läsion einer MC-Patientin (ROI 4)

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn. CU: Colitis Ulcerosa

### 3.4.1.2 T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation

In der T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach KM-Applikation lagen die Relaxationszeiten bei einer leichtgradigen Entzündungsaktivität höher, als bei einer mittelgradigen (494,12 ms (439,16 ms - 505,06 ms) vs. 492,79 ms (466,76 ms - 500,14 ms);  $p = 0,90$ ). Auch im Vergleich mit den hochgradig entzündeten Darmabschnitten zeigten sich höhere Relaxationszeiten in den leicht entzündeten Darmabschnitten (494,12 ms (439,16 ms - 505,06 ms) vs. 450,70 ms (411,99 ms - 493,69 ms);  $p = 0,68$ ). Die Darmsegmente mit mittelgradiger Entzündungsaktivität zeigten ebenfalls höhere Relaxationszeiten, als hochgradig entzündete (492,79 ms (466,76 ms - 500,14 ms) vs. 450,70 ms (411,99 ms - 493,69 ms);  $p = 0,64$ ). Die Unterschiede

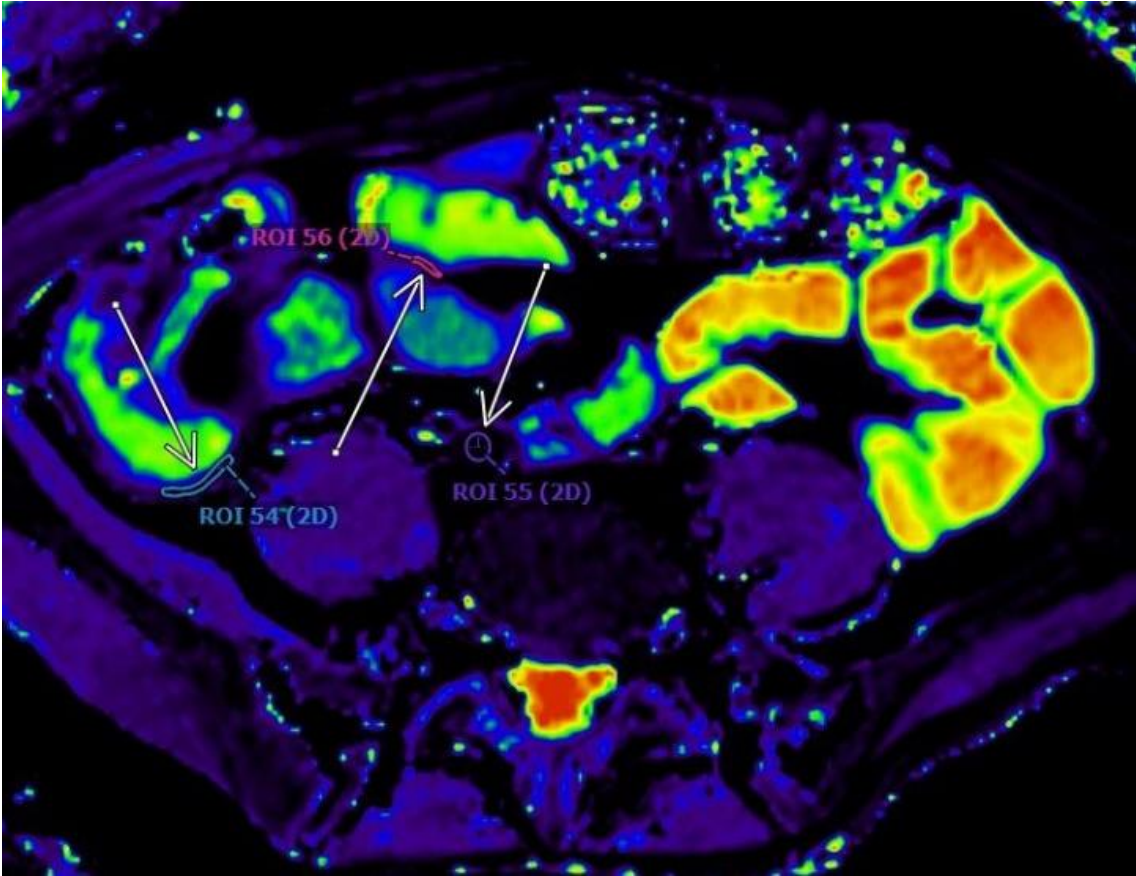
zwischen den einzelnen Gruppen zeigten jeweils keine statistische Signifikanz (Diagramm 3.25). Beispielhaft ist jeweils eine Parameterkarte eines CED-Patienten mit leicht-, mittel- und hochgradiger Entzündungsaktivität abgebildet (Abbildung 3.9)



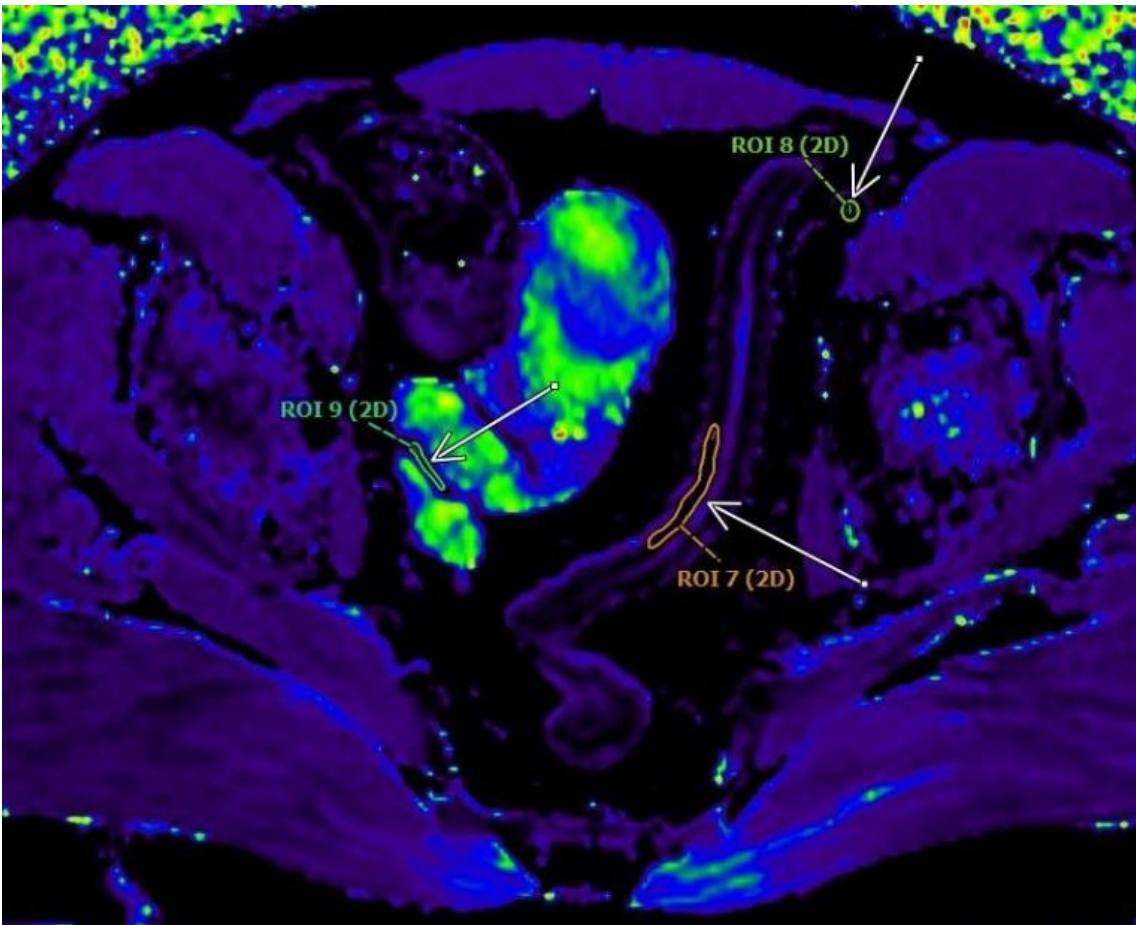
**Diagramm 3.25: Relaxationszeiten im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die im T1w-Mapping 3 Minuten nach der KM-Applikation ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten innerhalb der entzündlichen Läsionen der CED-Patienten. Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den hochgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich die niedrigsten Relaxationszeiten, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden.

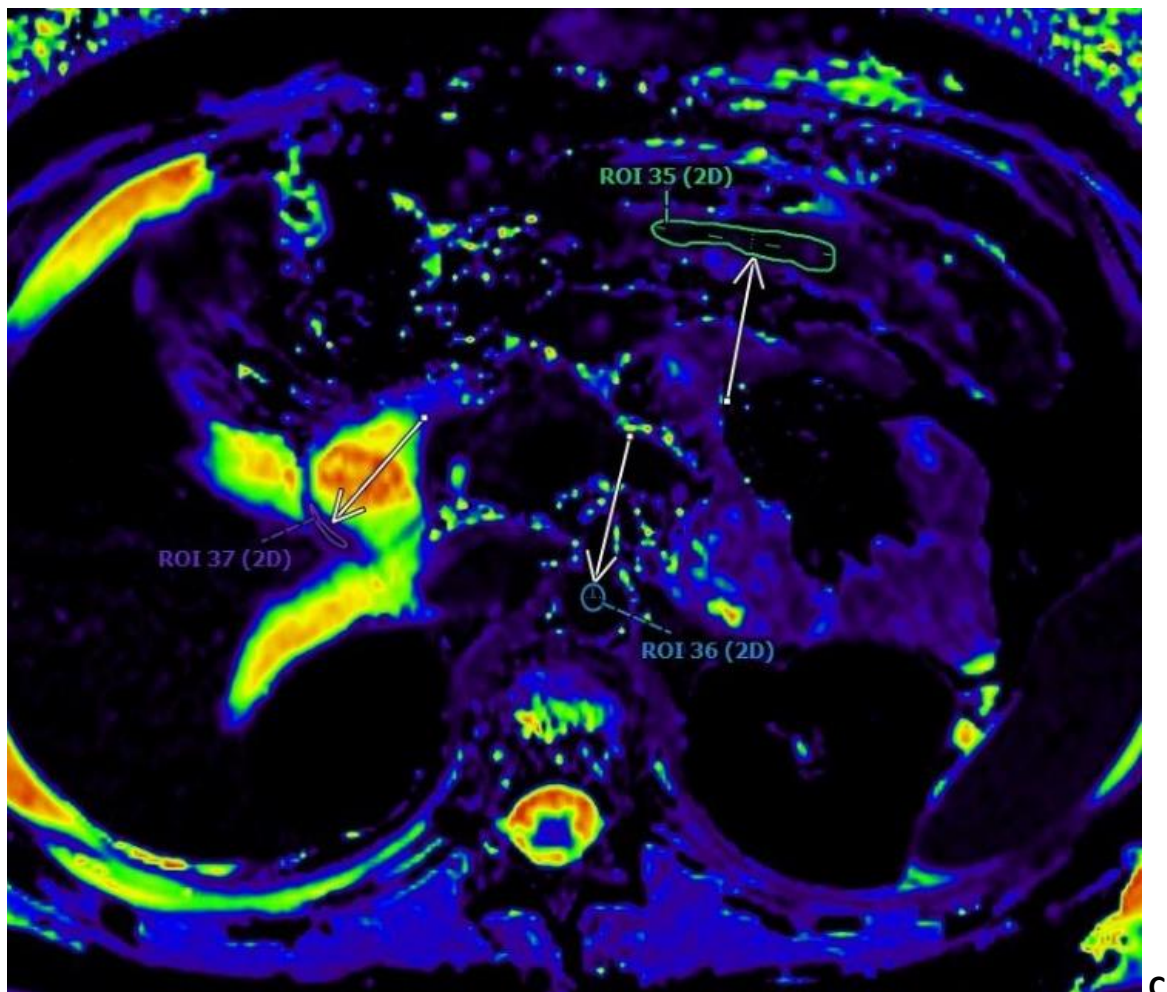
CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



A



B



**Abbildung 3.9: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsintensität in T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach KM-Applikation**

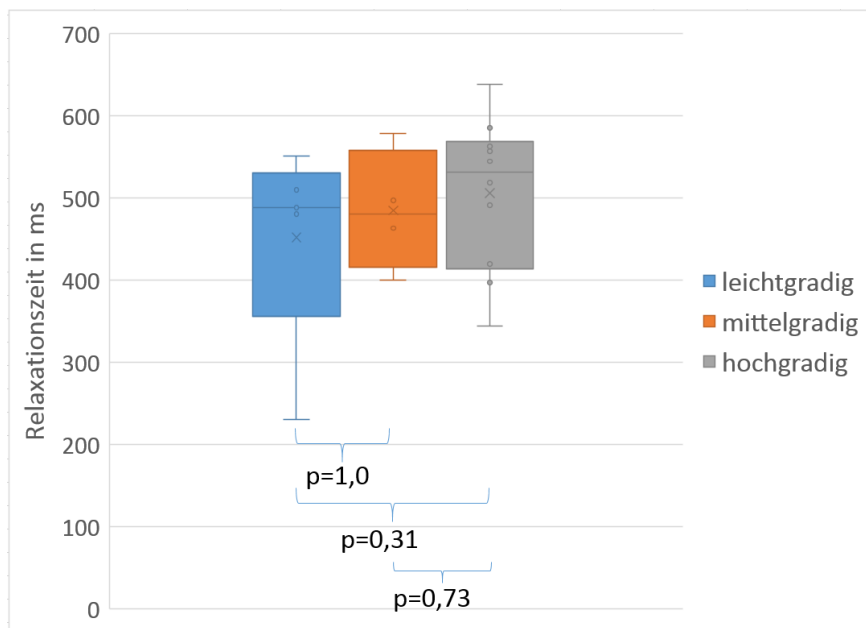
Abgebildet sind drei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer T1w-Mapping-Sequenz 3 Minuten nach KM-Applikation. Die Beurteilung der Entzündungsaktivität erfolgte mittels Endoskopie. **A:** Leichtgradig entzündliche Läsion einer MC-Patientin (ROI 54). **B:** Mittelgradig entzündliche Läsion eines MC-Patienten (ROI 7). **C:** Hochgradig entzündliche Läsion einer MC-Patientin (ROI 35)

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn.

### 3.4.1.3 T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation

Bei dem T1w-Mapping 12 Minuten nach der KM-Applikation lagen die Relaxationszeiten bei den Darmsegmenten mit einer leichten Entzündungsaktivität höher als bei denen mit mittelgradiger Entzündungsaktivität (488,70 ms (480,67 ms - 509,78 ms) vs. 480,37 ms (447,66 ms - 517,69 ms);  $p = 1,0$ ). Dahingegen lagen die Relaxationszeiten bei leicht entzündeten Darmabschnitten niedriger als bei hochgradig entzündeten (488,70 ms (480,67 ms - 509,78 ms) vs. 531,96 ms (437,76 ms - 561,08 ms);  $p = 0,31$ ). Bei den Segmenten mit mittelgradiger Entzündungsaktivität

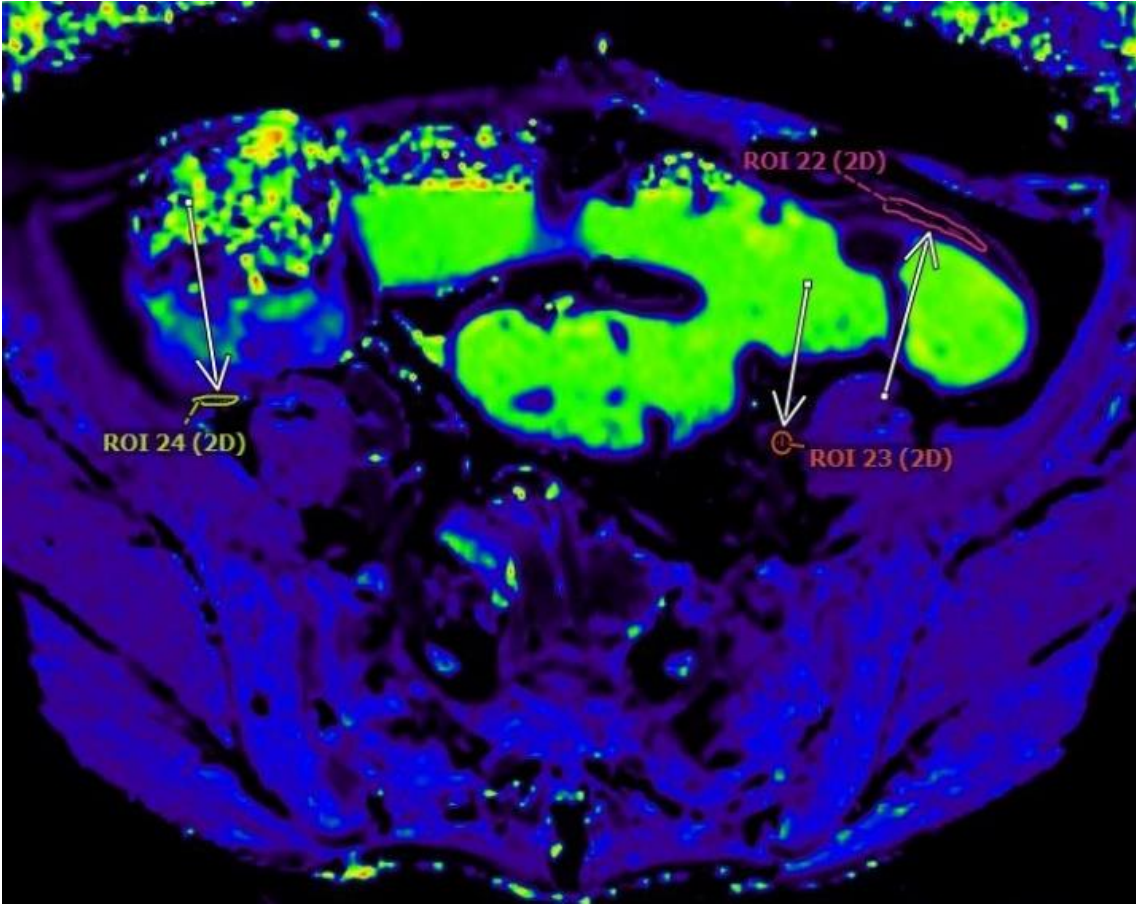
zeigten sich niedrigere Werte als bei hochgradiger (480,37 ms (447,66 ms - 517,69 ms) vs. 531,96 ms (437,76 ms - 561,08 ms);  $p = 0,73$ ). Die Unterschiede waren wie bei den anderen T1w-Mapping-Sequenzen statistisch nicht signifikant (Diagramm 3.26). Beispielhaft ist jeweils eine Parameterkarte eines CED-Patienten mit leicht-, mittel- und hochgradiger Entzündungsaktivität abgebildet (Abbildung 3.10)



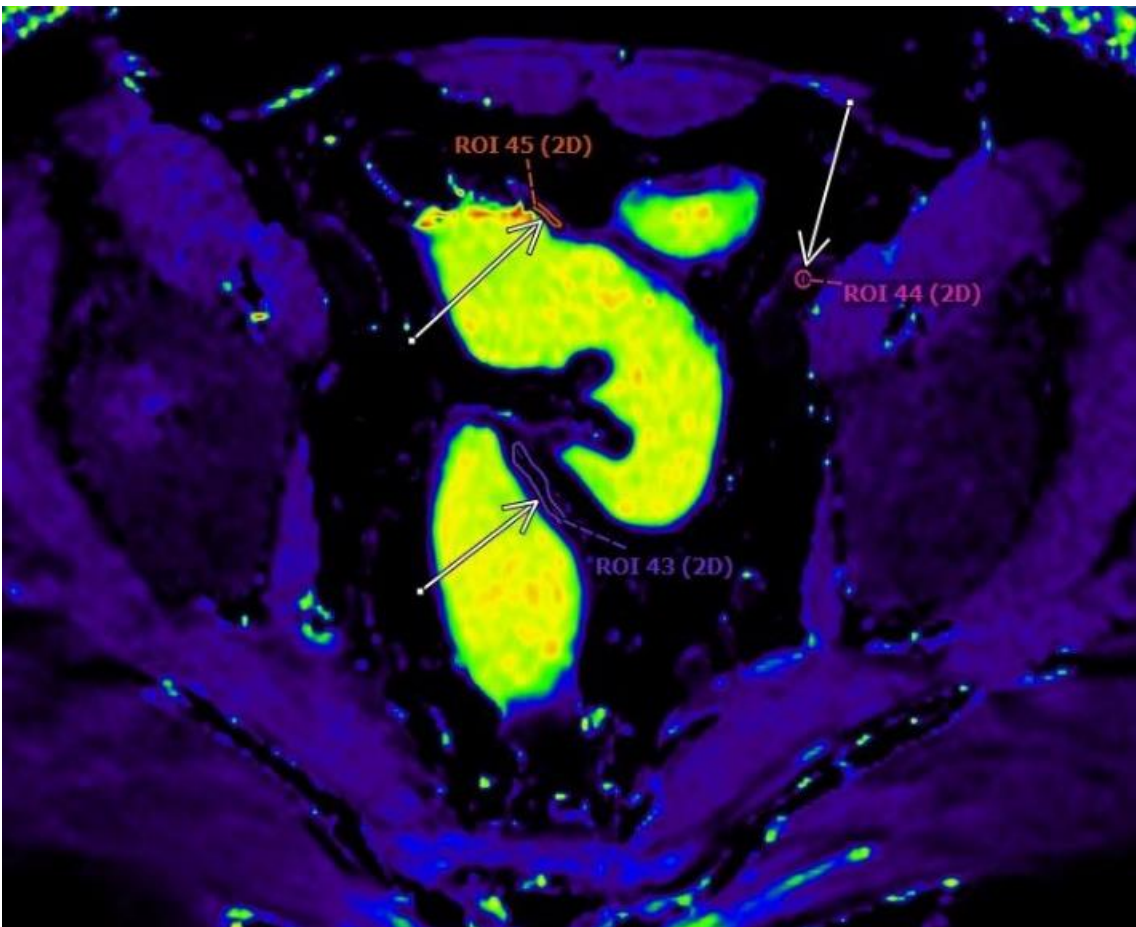
**Diagramm 3.26: Relaxationszeiten im T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die im T1w-Mapping 12 Minuten nach der KM-Applikation ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten innerhalb der entzündlichen Läsionen der CED-Patienten. Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den hochgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich die höchsten Relaxationszeiten, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.

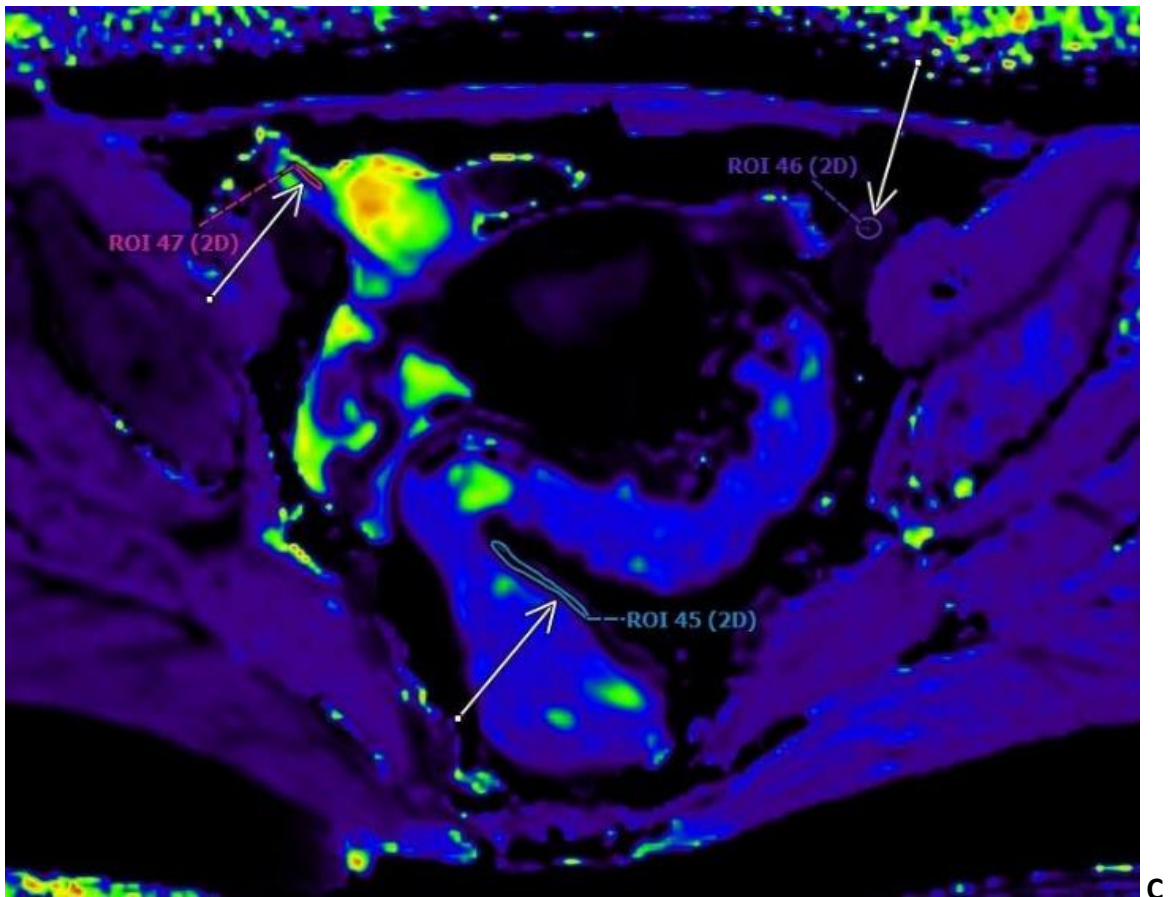


A



B





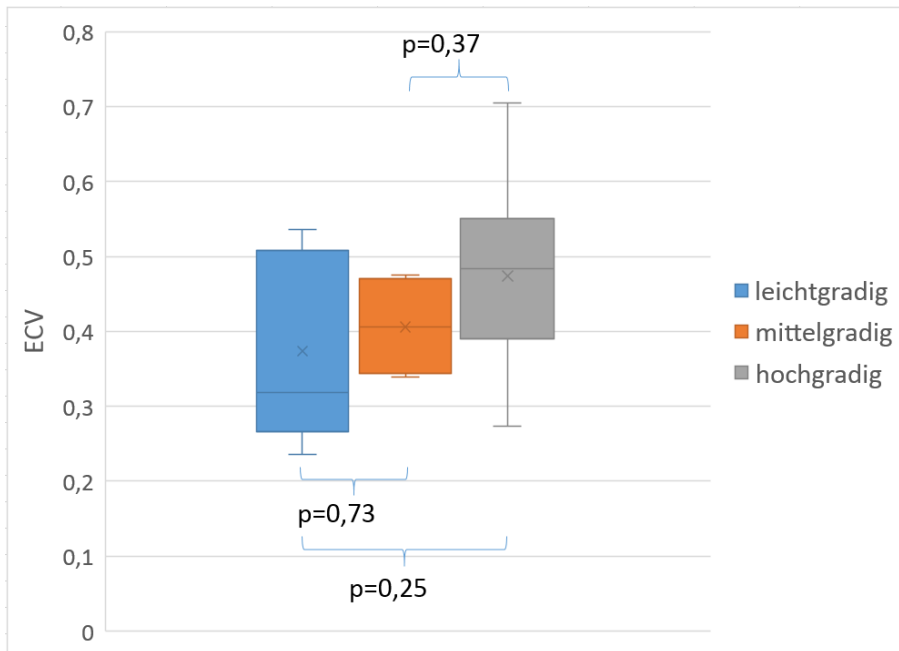
**Abbildung 3.10: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in T1w-Mapping-Sequenz 12 Minuten nach KM-Applikation**

Abgebildet sind drei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer T1w-Mapping-Sequenz 12 Minuten nach KM-Applikation. Die Beurteilung der Entzündungsaktivität erfolgte mittels Endoskopie. **A:** Leichtgradig entzündliche Läsion einer MC-Patientin (ROI 22). **B:** Mittelgradig entzündliche Läsion eines CU-Patienten (ROI 43). **C:** Hochgradig entzündliche Läsion einer MC-Patientin (ROI 45)

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn. CU: Colitis Ulcerosa

#### 3.4.1.4 ECV 3

Die aus dem T1w-Mapping ermittelten Werte für das ECV 3 zeigten sich bei CED-Patienten mit einer leichten Entzündungsaktivität niedriger als bei einer mittelgradigen Entzündungsaktivität (0,32 (0,30 - 0,48) vs. 0,41 (0,35 - 0,46);  $p = 0,73$ ). Die ECV 3 zeigte sich bei leichtgradiger Entzündung ebenfalls niedriger als bei hochgradiger Entzündung (0,32 (0,30 - 0,48) vs. 0,48 (0,41 - 0,53);  $p = 0,25$ ). Bei Läsionen mit mittelgradiger Entzündung zeigten sich niedrigere Werte als bei hochgradiger Entzündungsaktivität (0,41 (0,35 - 0,46) vs. 0,48 (0,41 - 0,53);  $p = 0,37$ ). Die Differenzen zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant (Diagramm 3.27).

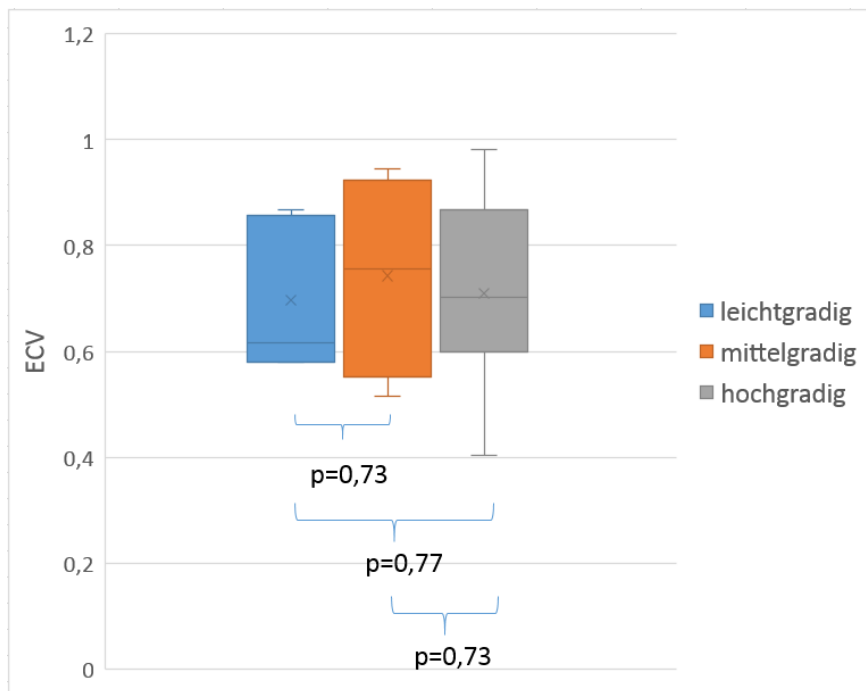


**Diagramm 3.27: ECV 3 bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die Werte des ECV 3, welche aus den Relaxationszeiten im nativen T1w-Mapping und T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation errechnet wurden. Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den hochgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich höhere Werte für die ECV als in den leicht- und mittelgradig entzündeten Arealen. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

### 3.4.1.5 ECV 12

Das aus den T1w-Mapping-Sequenzen errechnete ECV 12 zeigte sich bei Patienten mit leichtgradiger Entzündungsaktivität niedriger, als bei einer mittelgradigen Entzündungsaktivität (0,62 (0,58 - 0,84) vs. 0,76 (0,62 - 0,88);  $p = 0,73$ ). Läsionen mit einer leichten Entzündung zeigten ebenfalls niedrigere ECV 12 als Läsionen mit einer hochgradigen Entzündung (0,62 (0,58 - 0,84) vs. 0,70 (0,64 - 0,82);  $p = 0,77$ ). Dahingegen zeigten Läsionen mit einer mittelgradigen Entzündung höhere ECV 12, als Patienten mit einer hochgradigen Entzündung (0,76 (0,62 - 0,88) vs. 0,70 (0,64 - 0,82);  $p = 0,73$ ). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren statistisch nicht signifikant (Diagramm 3.28).



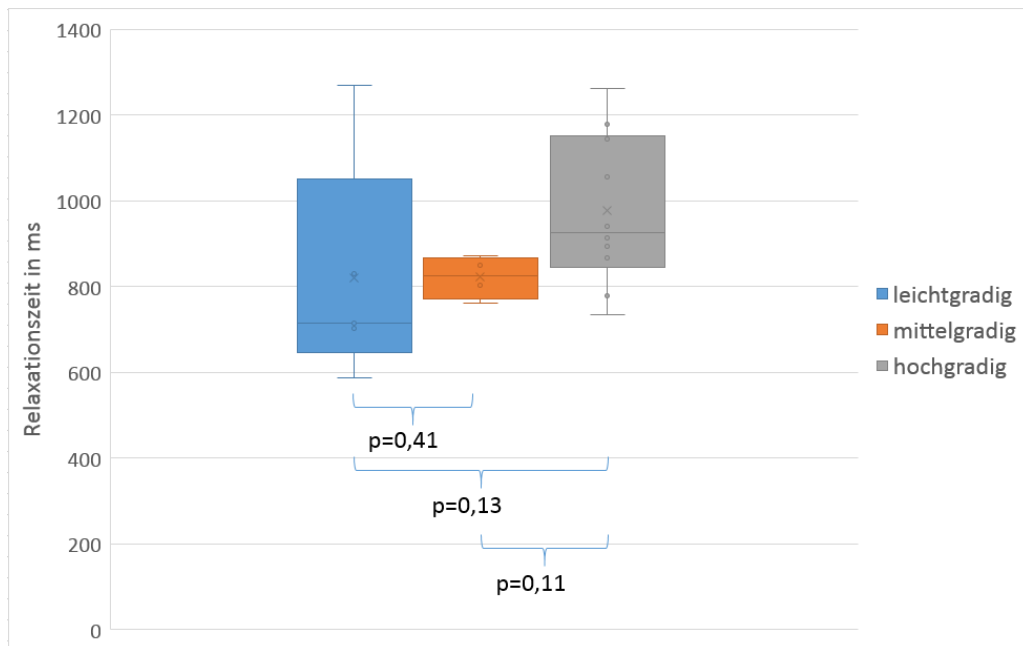
**Diagramm 3.28: ECV 12 bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die Werte des ECV 12, welche aus den Relaxationszeiten im nativen T1w-Mapping und T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation errechnet wurden. Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den mittelgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich höhere Werte für die ECV 12 als in den leicht- und hochgradig entzündeten Arealen. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

### 3.4.2 T2w-Mapping

Bei dem T2w-Mapping wurden für die Gruppe der Patienten mit einer leichtgradigen Entzündungsaktivität niedrigere Relaxationszeiten gemessen, als bei einer mittelgradigen Entzündungsaktivität (714,19 ms (703,95 ms - 830,91 ms) vs. 826,33 ms (793,17 ms - 855,14 ms);  $p = 0,41$ ). Die Relaxationszeiten zeigten sich bei leichtgradiger Entzündungsaktivität ebenfalls niedriger als bei einer hochgradigen Entzündungsaktivität (714,19 ms (703,95 ms - 830,91 ms) vs. 927,20 ms (873,85 ms - 1.122,10 ms);  $p = 0,13$ ). Bei den Läsionen mit einer mittelgradigen Entzündungsaktivität konnten niedrigere Relaxationszeiten gemessen werden, als in der Gruppe mit einer hochgradigen Entzündungsaktivität (826,33 ms (793,17 ms - 855,14 ms) vs. 927,20 ms (873,85 ms - 1.122,10 ms);  $p = 0,11$ ). Die ermittelten Unterschiede wiesen jeweils keine statistische Signifikanz auf (Diagramm 3.29). Beispielhaft ist jeweils eine Parameterkarte eines

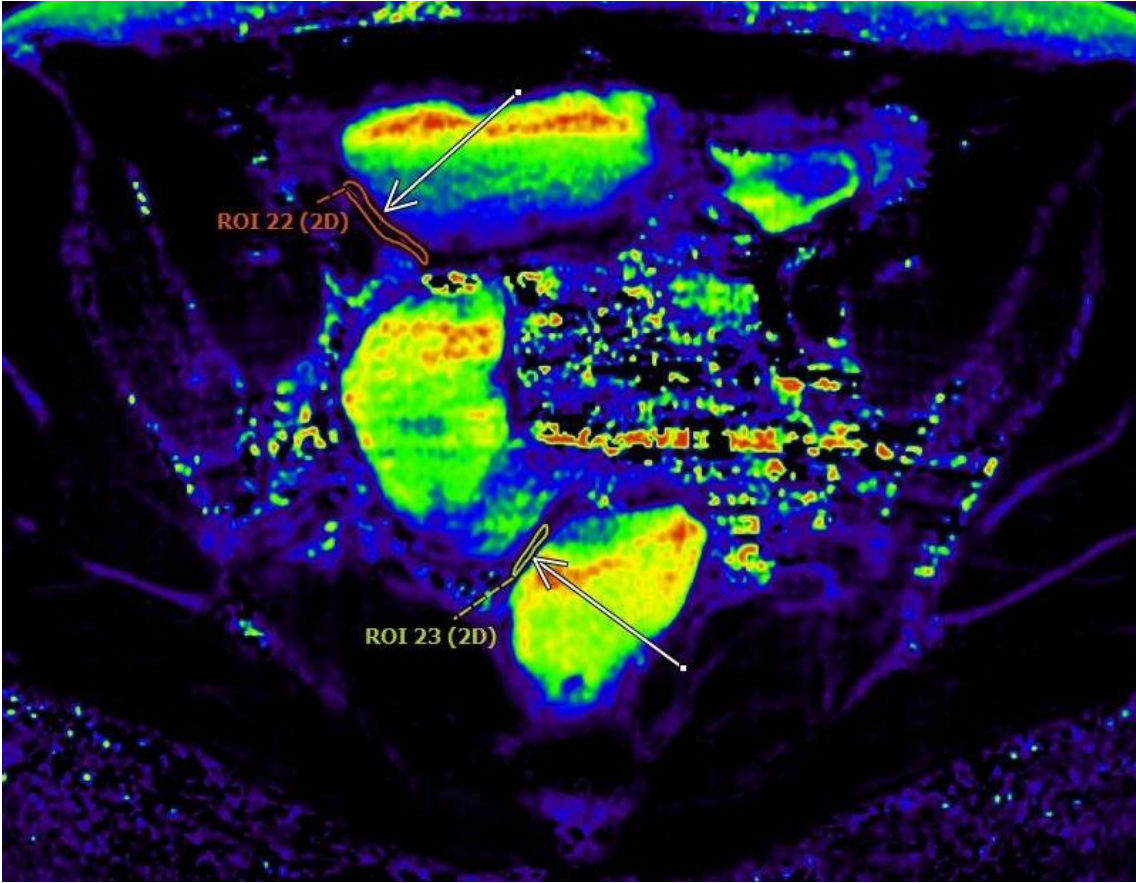
CED-Patienten mit leicht-, mittel- und hochgradiger Entzündungsaktivität abgebildet (Abbildung 3.11)



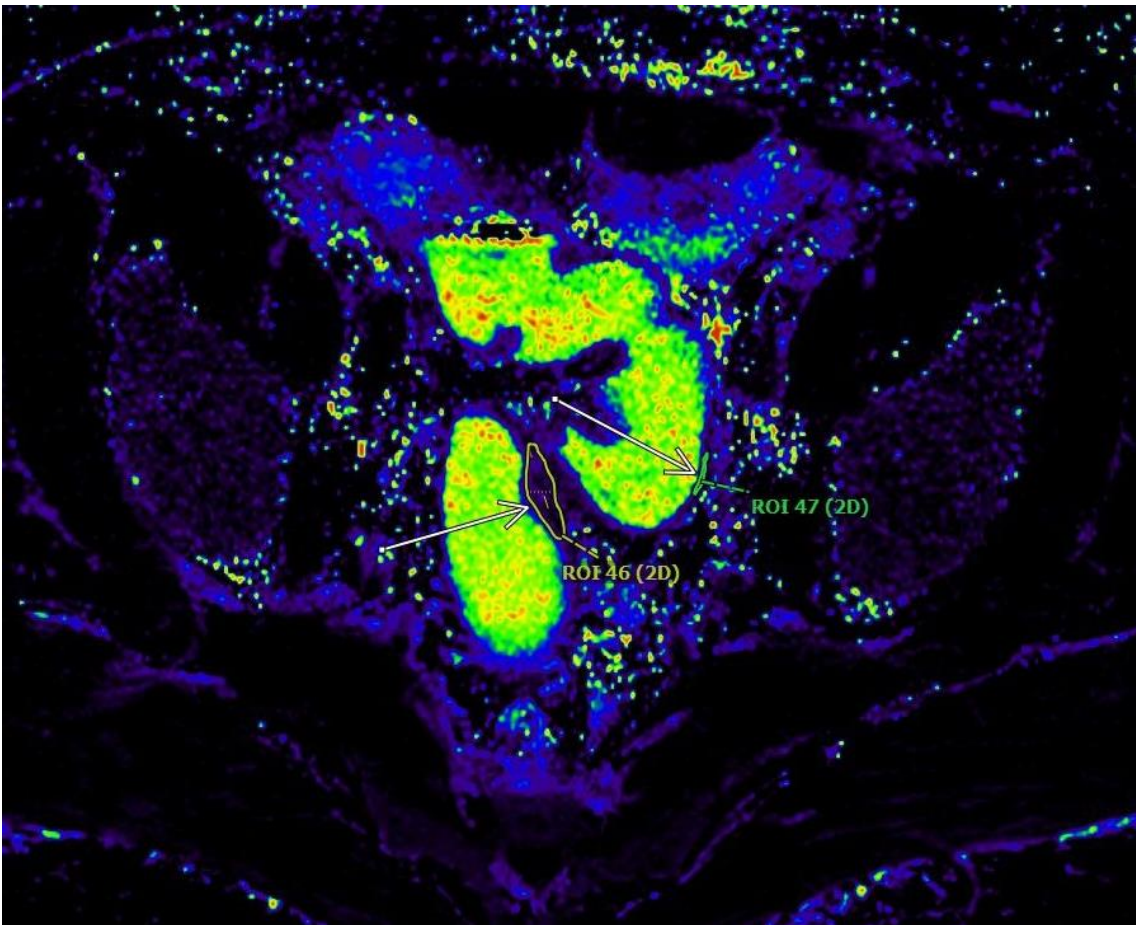
**Diagramm 3.29: Relaxationszeiten im T2w-Mapping bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die im nativen T2w-Mapping ermittelten durchschnittlichen Relaxationszeiten innerhalb der entzündlichen Läsionen der CED-Patienten. Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den hochgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich die höchsten Relaxationszeiten, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden.

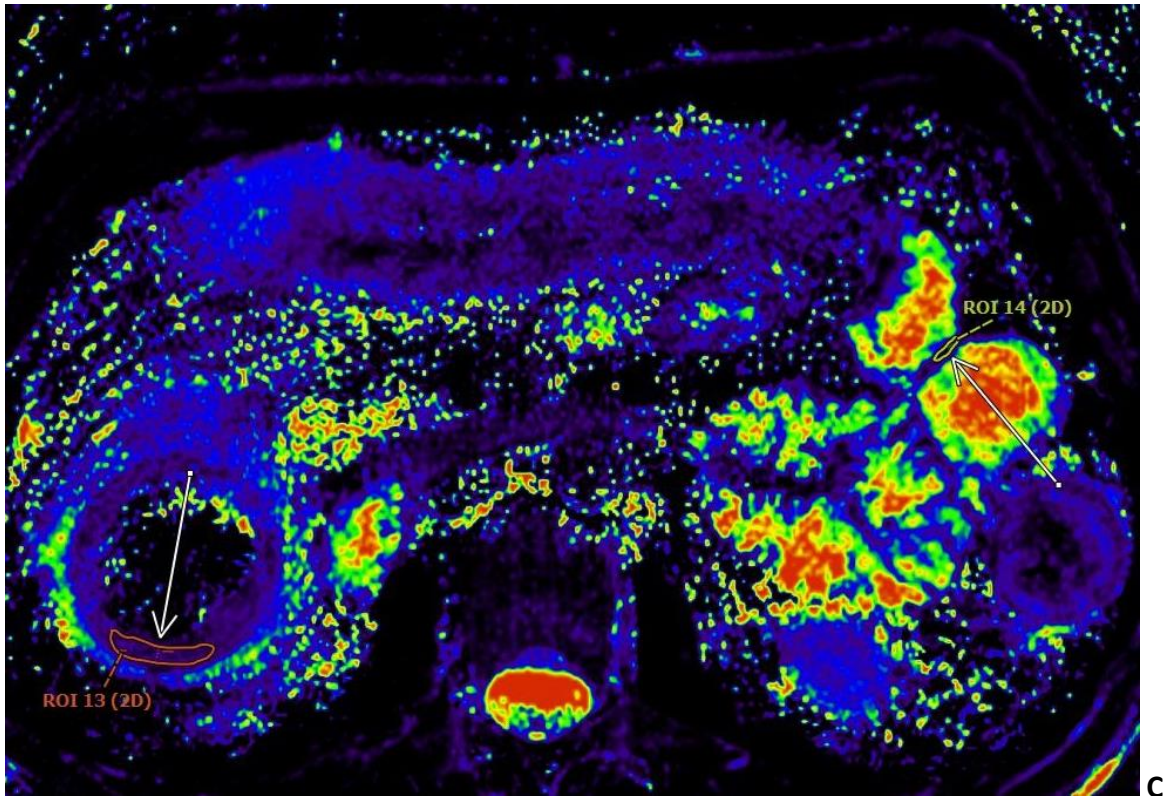
CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



A



B



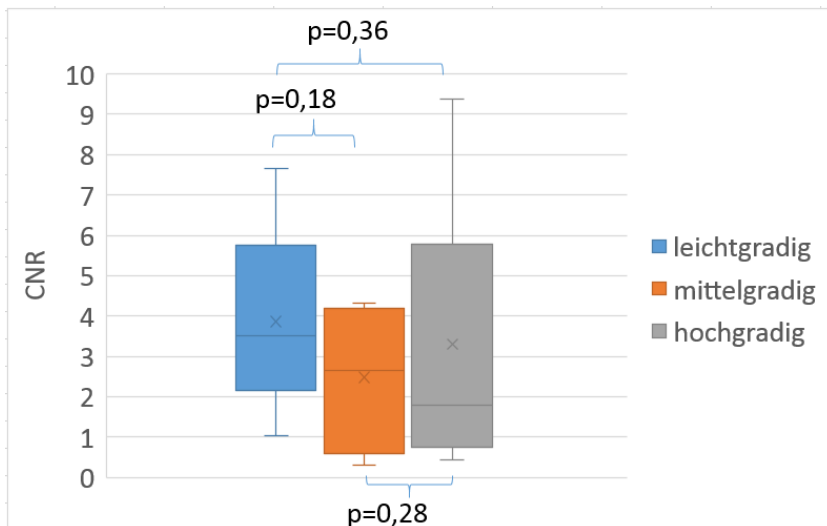
**Abbildung 3.11: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in T2w-Mapping-Sequenz**

Abgebildet sind drei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer nativen T2w-Mapping-Sequenz. Die Beurteilung der Entzündungsaktivität erfolgte mittels Endoskopie. **A:** Leichtgradig entzündliche Läsion einer MC-Patientin (ROI 22). **B:** Mittelgradig entzündliche Läsion eines CU-Patienten (ROI 46). **C:** Hochgradig entzündliche Läsion eines CU-Patienten (ROI 13)

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn. CU: Colitis Ulcerosa.

### 3.4.3 T1w-FLASH-Sequenz

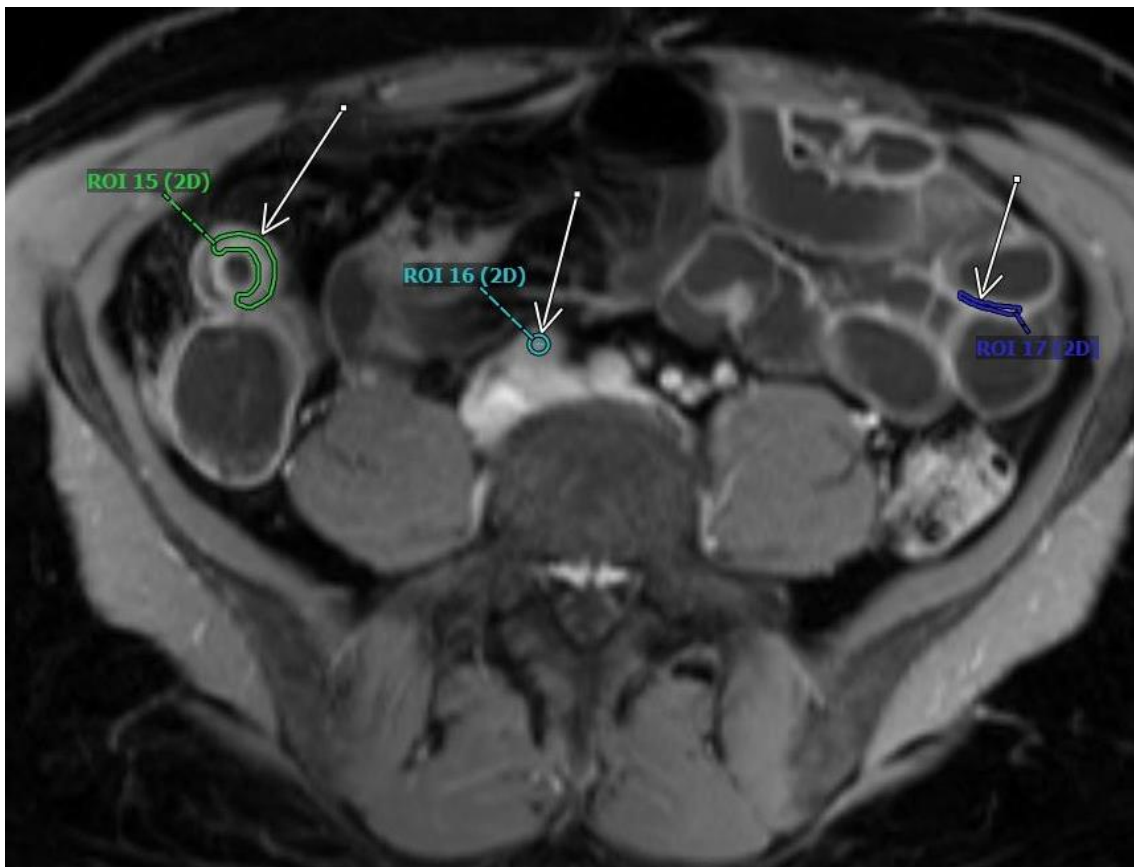
Für die aus den gemessenen Signalintensitäten errechnete CNR zeigten sich bei leichtgradig entzündlichen Läsionen höhere Werte für die CNR als in der Gruppe mit einer mittelgradigen Entzündung (3,52 (3,25 - 3,86) vs. 2,65 (1,19 - 3,94);  $p = 0,18$ ). Die Werte der CNR für leichtgradig entzündliche Läsionen war ebenfalls höher als in der Gruppe mit einer hochgradig entzündlichen Läsion (3,52 (3,25 - 3,86) vs. 1,80 (1,75 - 7,43);  $p = 0,36$ ). In der Gruppe mit einer mittelgradigen Entzündungsaktivität zeigten sich höhere Werte, als bei den Patienten mit einer hochgradigen Entzündungsaktivität (2,65 (1,19 - 3,94) vs. 1,80 (1,75 - 7,43);  $p = 0,28$ ). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren statistisch nicht signifikant (Diagramm 3.30). Beispielhaft ist jeweils ein MRT-Bild eines CED-Patienten mit leicht-, mittel- und hochgradiger Entzündungsaktivität abgebildet (Abbildung 3.12)



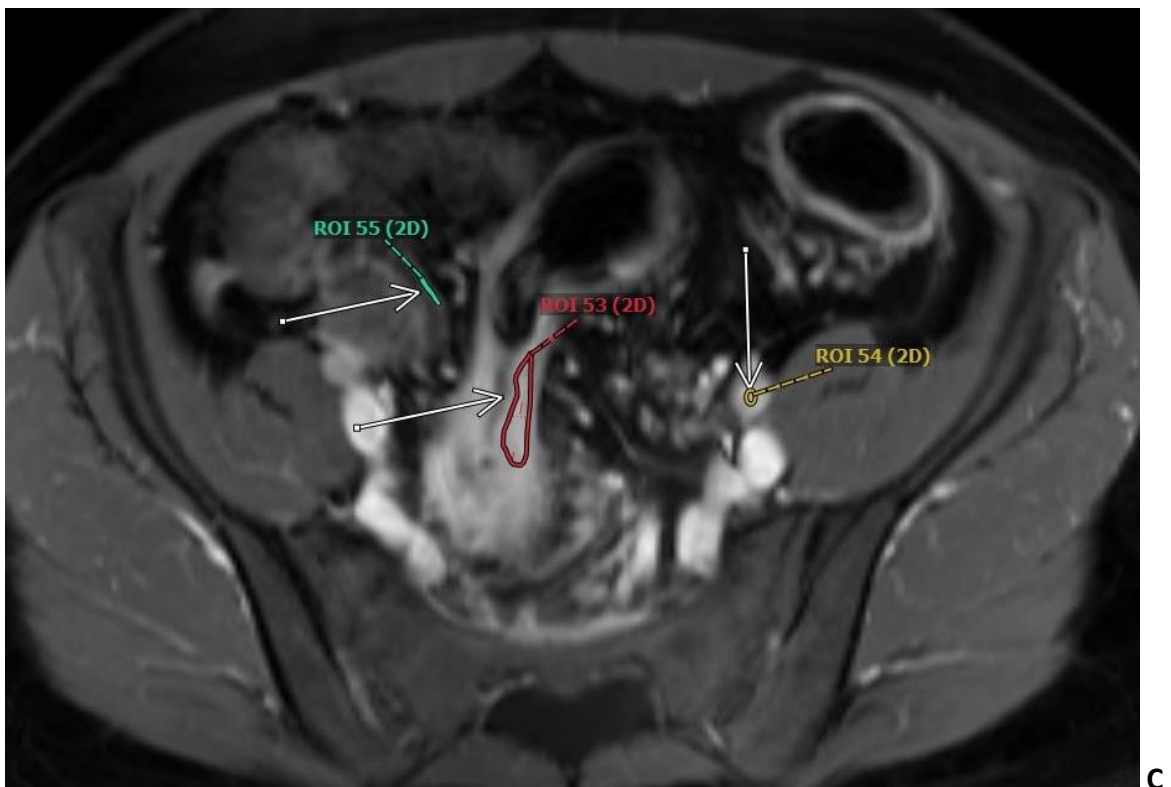
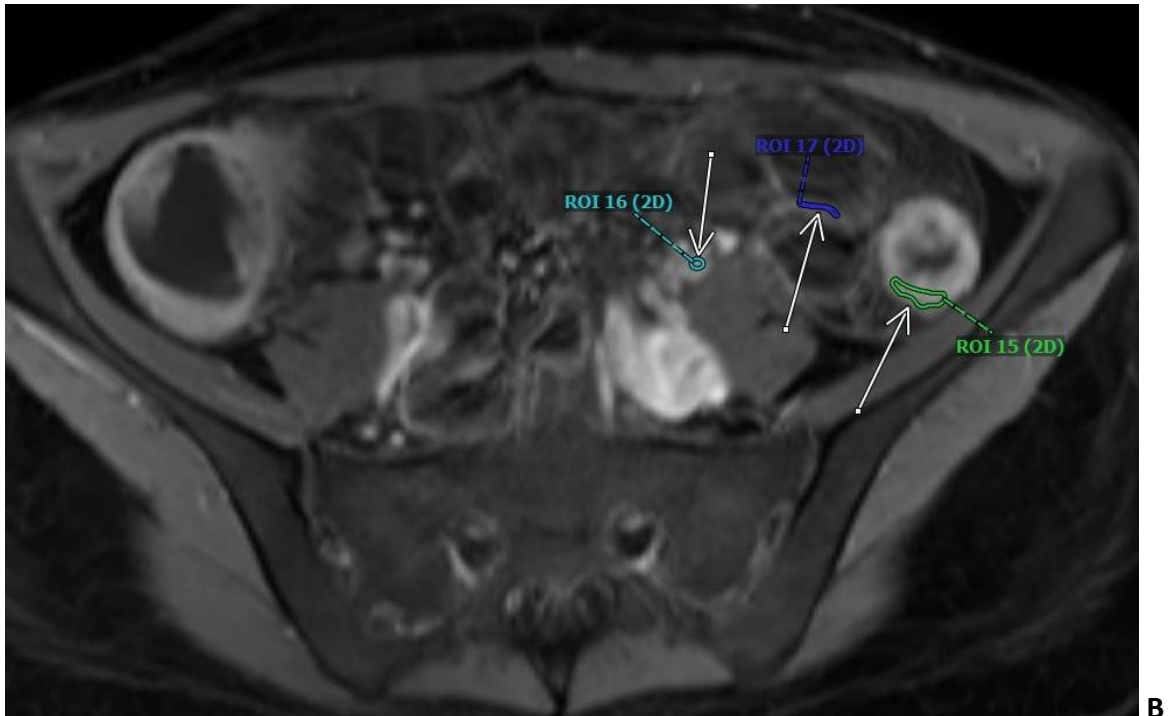
**Diagramm 3.30: CNR für T1w-FLASH-Sequenz bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die berechneten CNR's aus den gemessenen Signalintensitäten in der T1w-FLASH-Sequenz. Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den leichtgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich die höchsten Relaxationszeiten, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.



A



**Abbildung 3.12: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in T1w-FLASH-Sequenz**

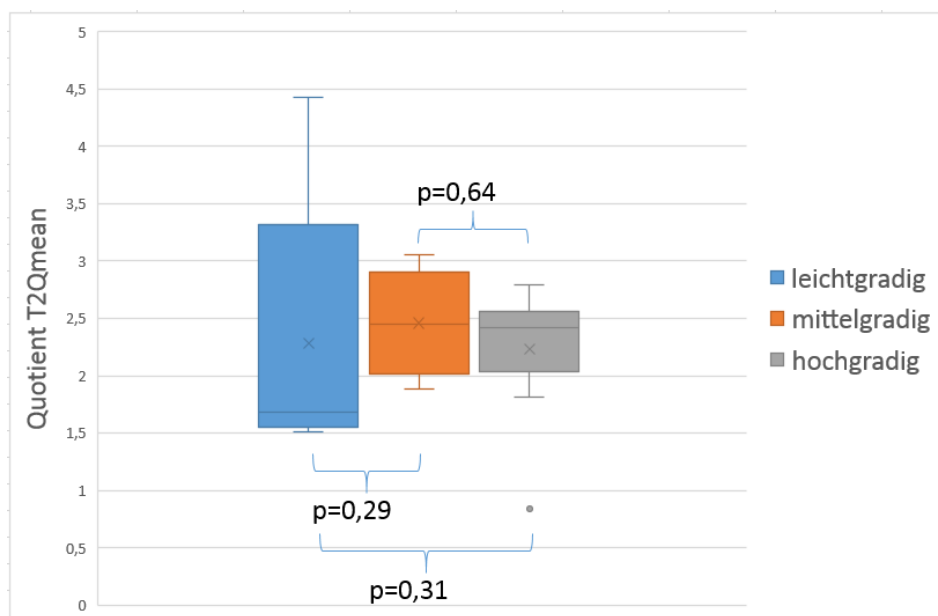
Abgebildet sind drei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer T1w-FLASH-Sequenz. Die Beurteilung der Entzündungsaktivität erfolgte mittels Endoskopie. **A:** Leichtgradig entzündliche Läsion eines MC-Patienten (ROI 15). **B:** Mittelgradig entzündliche Läsion einer CU-Patientin (ROI 15). **C:** Hochgradig entzündliche Läsion einer CU-Patientin (ROI 53)

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn. CU: Colitis Ulcerosa.



### 3.4.4 T2w-HASTE-Sequenz

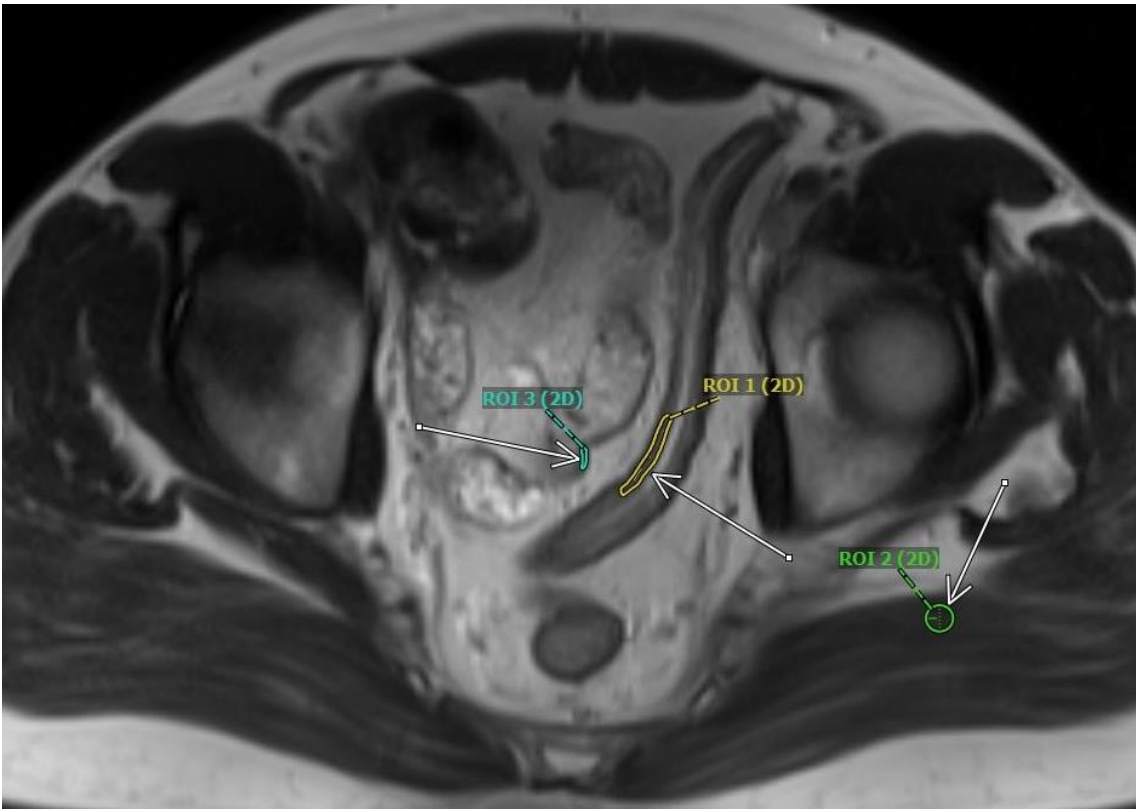
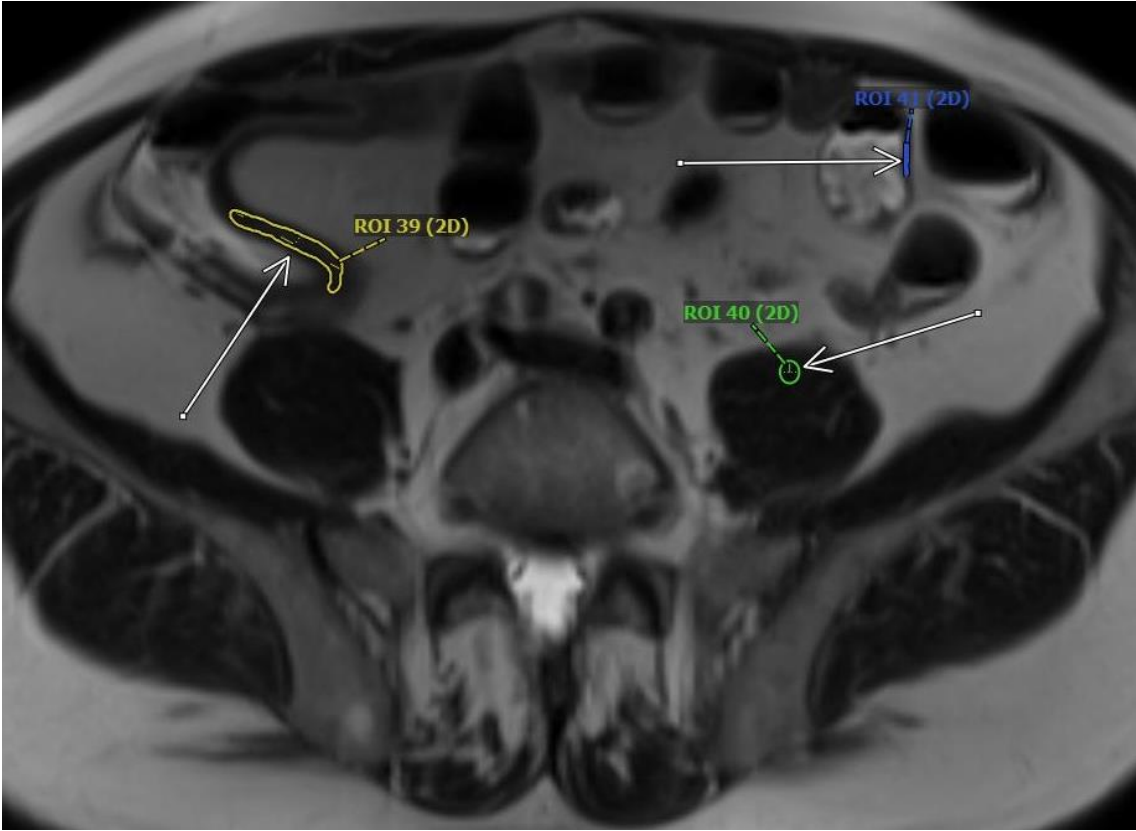
Bei den semiquantitativen Auswertungen der T2w-HASTE-Sequenz zeigte sich bei Läsionen mit leichter Entzündungsaktivität ein niedrigerer T2Qmean als bei mittelgradiger Entzündungsaktivität (1,68 (1,52 - 2,20) vs. 2,45 (1,88 - 2,62);  $p = 0,29$ ). Der T2Qmean in der Gruppe mit einer leichtgradigen Entzündung lag auch niedriger, als bei einer hochgradigen Entzündung (1,68 (1,52 - 2,20) vs. 2,42 (0,84 - 2,49);  $p = 0,31$ ). Bei dem T2Qmean für mittelgradige Entzündungen zeigten sich höhere Werte als für hochgradige Entzündungen (2,45 (1,88 - 2,62) vs. 2,42 (0,84 - 2,49);  $p = 0,64$ ). Alle Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz (Diagramm 3.31). Beispielhaft ist jeweils ein MRT-Bild eines CED-Patienten mit leicht-, mittel- und hochgradiger Entzündungsaktivität abgebildet (Abbildung 3.13)

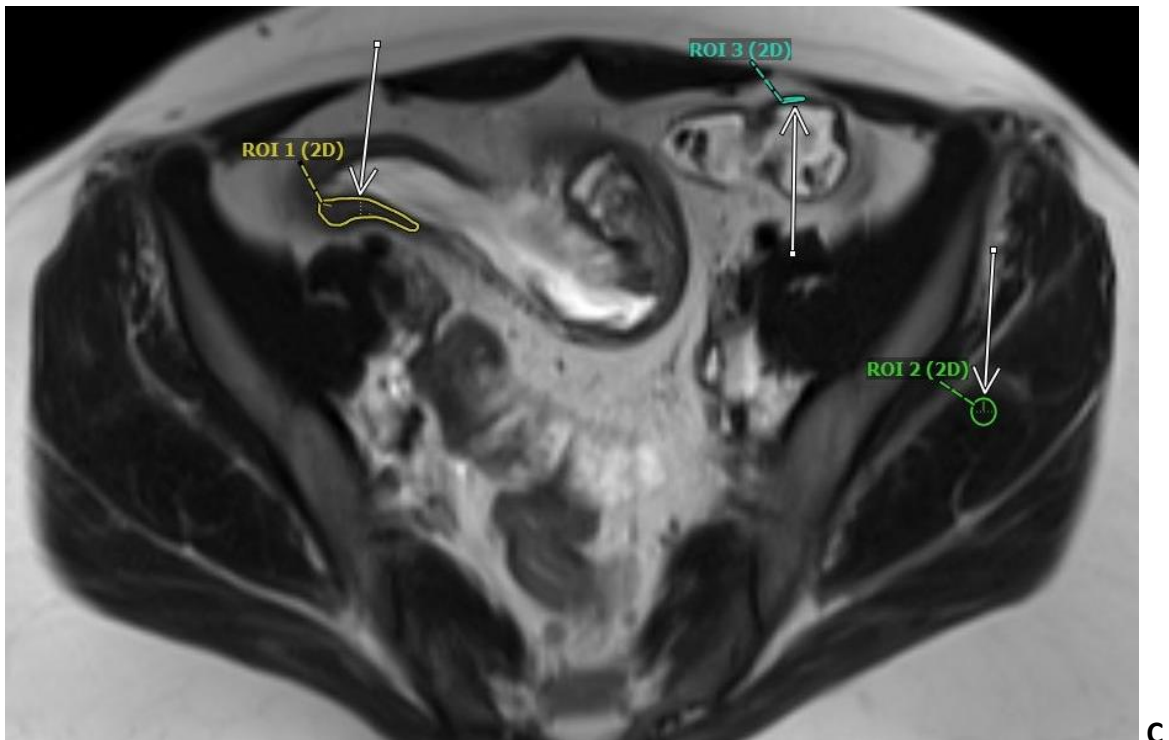


**Diagramm 3.31: Quotient T2Qmean für T2w-HASTE-Sequenz bei endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Dargestellt sind die Quotienten T2Qmean, welche aus den gemessenen Signalintensitäten in der T2w-HASTE-Sequenz ermittelt wurden (Relaxationszeit Läsion/Relaxationszeit Muskel). Die Patienten wurden anhand der endoskopischen Beurteilung in drei Gruppen eingeteilt: leicht-, mittel- und hochgradige Entzündungsaktivität. Die p-Werte für die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind angegeben. In den mittelgradig entzündeten Darmarealen zeigten sich die höchsten Relaxationszeiten, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden.

CED chronisch entzündliche Darmerkrankung.





**Abbildung 3.13: Läsionen mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität in T2w-HASTE-Sequenz**

Abgebildet sind drei transversale MRT-Bilder des Abdomens, aufgenommen in einer T2w-HASTE-Sequenz. Die Beurteilung der Entzündungsaktivität erfolgte mittels Endoskopie. **A:** Leichtgradig entzündliche Läsion eines MC-Patienten (ROI 39). **B:** Mittelgradig entzündliche Läsion eines MC-Patienten (ROI 1). **C:** Hochgradig entzündliche Läsion einer MC-Patientin (ROI 1)

MRT: Magnetresonanztomographie. ROI: region of interest. MC: Morbus Crohn.

### 3.5 Korrelation der Messwerte mit Entzündungsparametern

Von den insgesamt 29 Patienten der Studie konnten vier Patienten bei fehlenden oder nicht aktuellen (älter als 7 Tage) Laborparametern nicht eingeschlossen werden.

Von den 25 CED-Patienten wiesen sechs zum Untersuchungszeitpunkt einen Normwertigen CRP von  $\leq 5$  mg/l auf (Normwert für CRP vom Labor Berlin). 19 Patienten hingegen zeigten einen erhöhten CRP mit Werten von  $> 5$  mg/l. Der Mittelwert des CRP bei den 25 Patienten lag bei 34,1 mg/l mit einer Standardabweichung von  $\pm 40,3$  mg/l.

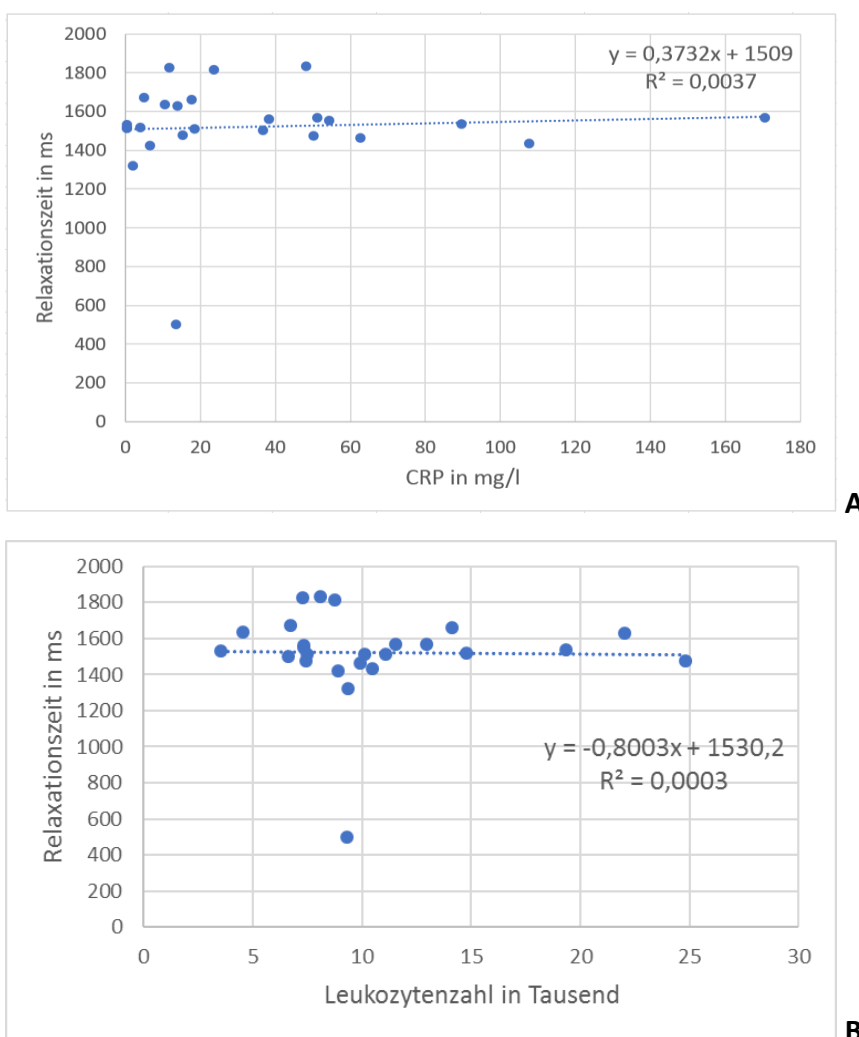
Die Leukozytenzahl lag, ausgehend von einem Referenzbereich von 4.000 - 10.000 Zellen/ $\mu$ l für gesunde Erwachsene, bei zehn Patienten oberhalb und bei einem Patienten unterhalb der Normwerte. 14 Patienten wiesen eine Leukozytenzahl im Referenzbereich auf. Der Mittelwert

der Leukozytenzahl lag bei 10.553 Zellen/ $\mu$ l mit einer Standardabweichung von  $\pm$  5.129 Zellen/ $\mu$ l.

### 3.5.1 T1w-Mapping

#### 3.5.1.1 T1w-Mapping nativ

Es lag keine Korrelation der gemessenen Relaxationszeit im T1w-Mapping mit der Höhe des CRP vor ( $R = 0,060$ ). Auch zwischen den Messwerten und der Höhe der Leukozytenzahl bestand keine Korrelation ( $R = -0,017$ ) (Diagramm 3.32).



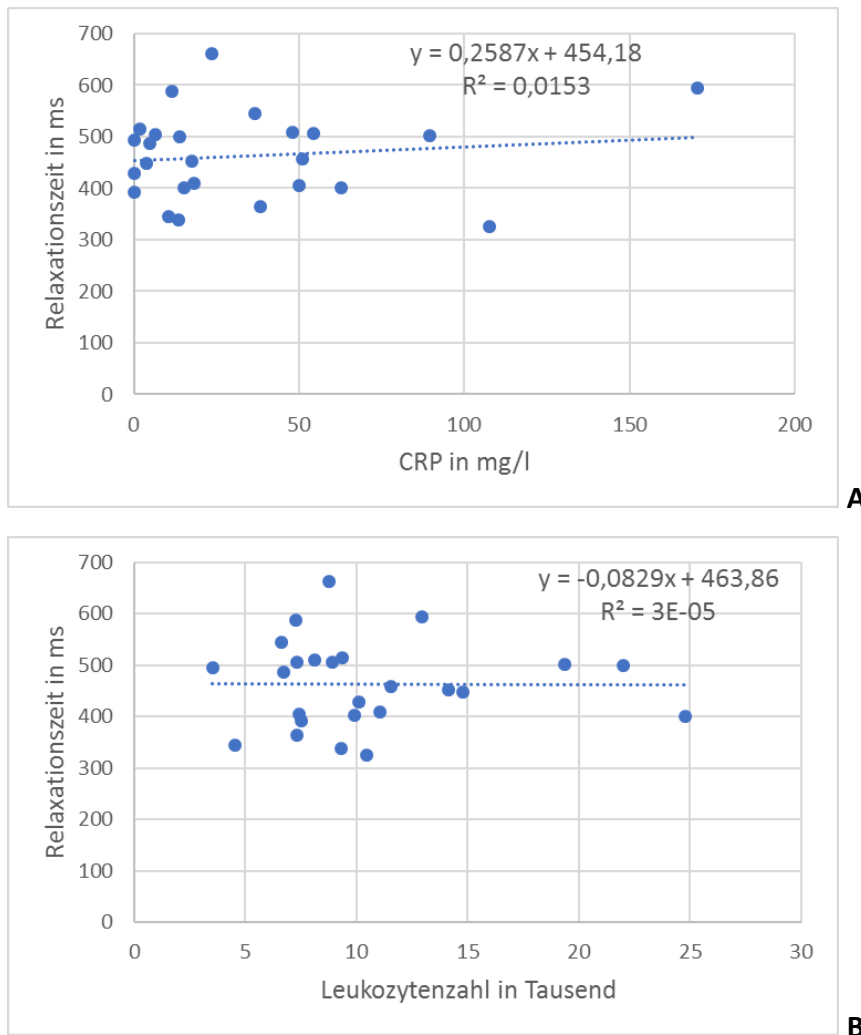
**Diagramm 3.32: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im T1w-Mapping nativ**

Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit der jeweils zugehörigen gemessene Relaxationszeit im T1w-Mapping nativ. **A:** Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe vom CRP und der Relaxationszeit. **B:** Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und der Relaxationszeit.

CRP: C-reaktives Protein.

### 3.5.1.2 T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation

Eine leichte Korrelation lag beim T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation zwischen den Messwerten und der Höhe des CRP vor ( $R = 0,12$ ). Bei höheren CRP-Werten zeigten sich hierbei höhere Relaxationszeiten. Es bestand keine Korrelation der gemessenen T1-Relaxationszeiten mit der Höhe der Leukozytenzahl ( $R = -0,005$ ) (Diagramm 3.33).



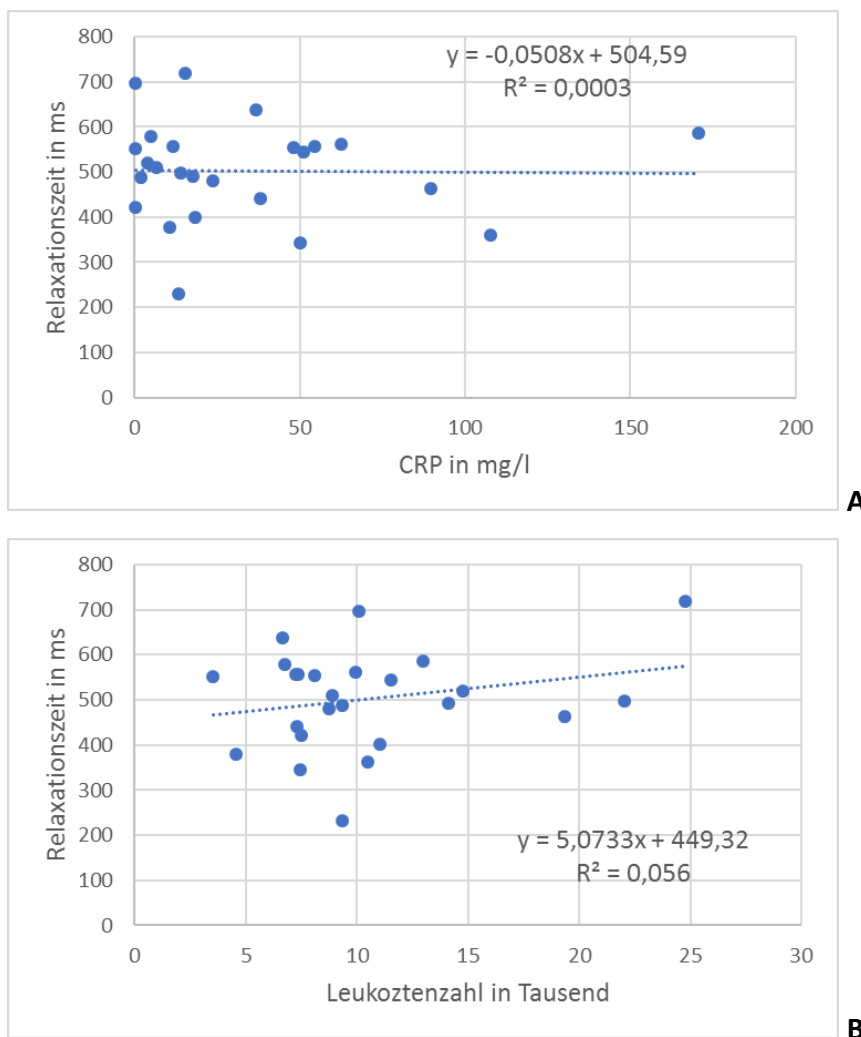
**Diagramm 3.33: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit der jeweils zugehörigen gemessenen Relaxationszeit im T1w-Mapping 3 Minuten nach der KM-Applikation. **A:** Es zeigte sich eine leichte Korrelation zwischen der Höhe vom CRP und der Relaxationszeit. **B:** Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und der Relaxationszeit.

CRP: C-reaktives Protein.

### 3.5.1.3 T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation

Wie bei der nativen T1w-Mapping-Sequenz konnte keine Korrelation der gemessenen Relaxationszeiten mit der Höhe des CRP festgestellt werden ( $R = 0,017$ ). Die Höhe der Leukozytenzahl der Patienten korrelierte bei den Analysen leicht mit den Messwerten der Relaxationszeiten ( $R = 0,24$ ). Hierbei zeigten sich bei höheren Leukozytenzahlen höhere Werte für die Relaxationszeiten (Diagramm 3.34).



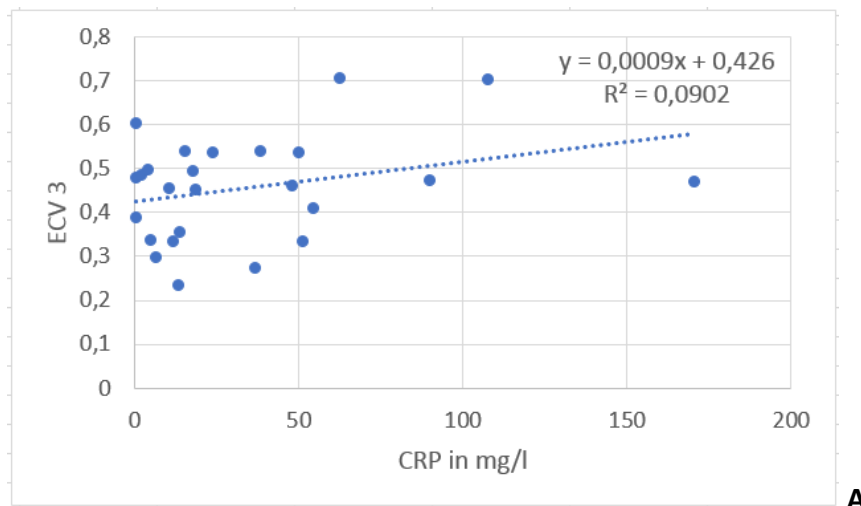
**Diagramm 3.34: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation**

Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit der jeweils zugehörigen gemessenen Relaxationszeit im T1w-Mapping 12 Minuten nach der KM-Applikation. **A:** Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe vom CRP und der Relaxationszeit. **B:** Ein leichter Zusammenhang zeigte sich zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und der Relaxationszeit.

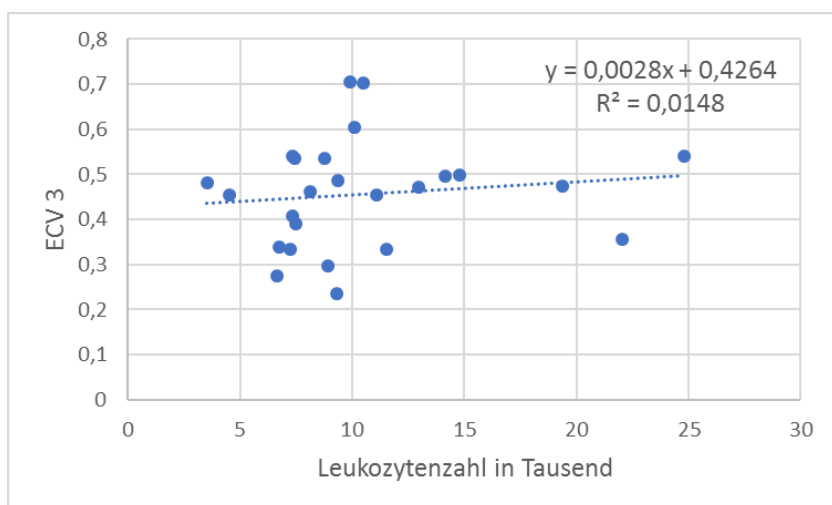
CRP: C-reaktives Protein.

### 3.5.1.4 ECV 3

Zwischen dem ECV 3 und dem CRP bestand eine mittlere Korrelation, wobei für höhere Werte des ECV 3 auch höhere Werte für das CRP vorlagen ( $R = 0,30$ ). Zwischen dem ECV 3 und der Höhe der Leukozytenzahl konnte eine leichte Korrelation nachgewiesen werden ( $R = 0,12$ ). Hierbei wurden hohen Leukozytenzahlen höhere Werte für die ECV gemessen (Diagramm 3.35).



**A**



**B**

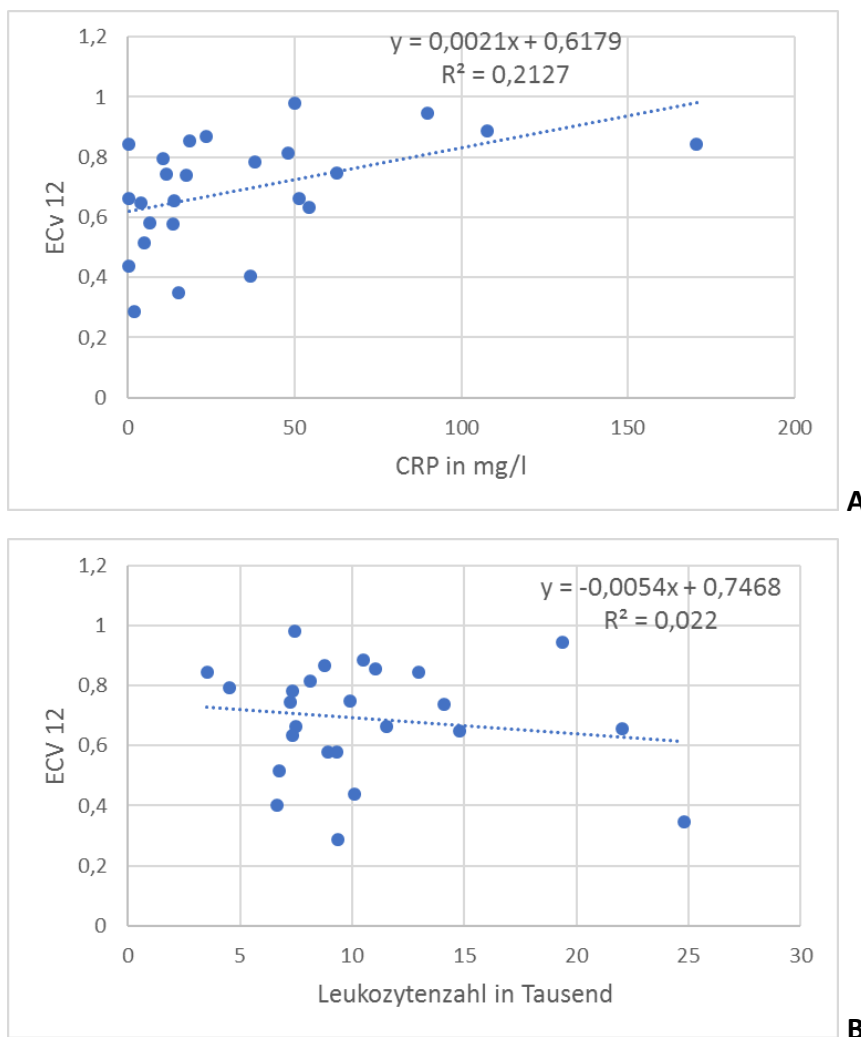
**Diagramm 3.35: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit ECV 3**

Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit dem jeweils zugehörigen Wert für das ECV 3, errechnet aus den Relaxationszeiten im T1w-Mapping vor- und 3 Minuten nach KM-Applikation **A**: Es zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen CRP und ECV 3. **B**: Es zeigte sich eine leichte Korrelation zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und dem ECV 3.

CRP: C-reaktives Protein.

### 3.5.1.5 ECV 12

Für das ECV 12 ergab sich eine mittlere Korrelation mit der Höhe des CRP ( $R = 0,47$ ). Hierbei wurden bei Patienten mit höheren Werten für den Entzündungsparameter CRP höhere Werte für die ECV 12 festgestellt. Zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und dem ECV 12 konnte eine leichte Korrelation nachgewiesen werden ( $R = -0,15$ ). Bei höheren Werten für die Leukozytenzahl zeigten sich hierbei niedrigere Werte für die ECV 12 (Diagramm 3.36).



**Diagramm 3.36: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit ECV 12**

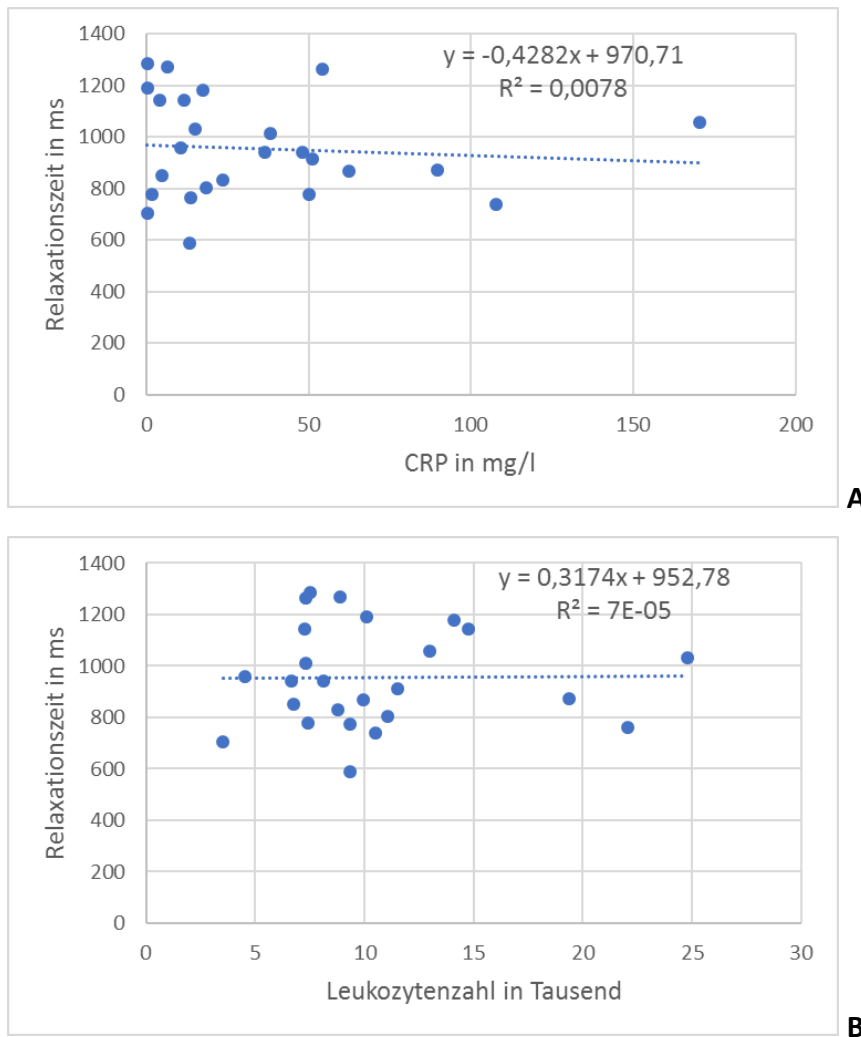
Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit dem jeweils zugehörigen Wert für das ECV 12, errechnet aus den Relaxationszeiten im T1w-Mapping vor- und 12 Minuten nach KM-Applikation **A**: Es zeigten sich eine mittlere Korrelation zwischen CRP und den Werten für das ECV 12. **B**: Es zeigte sich eine leichte Korrelation zwischen der Leukozytenzahl und dem ECV 12.

CRP: C-reaktives Protein.



### 3.5.2 T2w-Mapping

Im T2w-Mapping konnte keine Korrelation der Relaxationszeiten mit der Höhe des Entzündungsparameters CRP gezeigt werden ( $R = -0,09$ ). Eine Korrelation zwischen den gemessenen Relaxationszeiten und der Höhe der Leukozytenzahl der Patienten bestand ebenso nicht ( $R = 0,008$ ) (Diagramm 3.37).



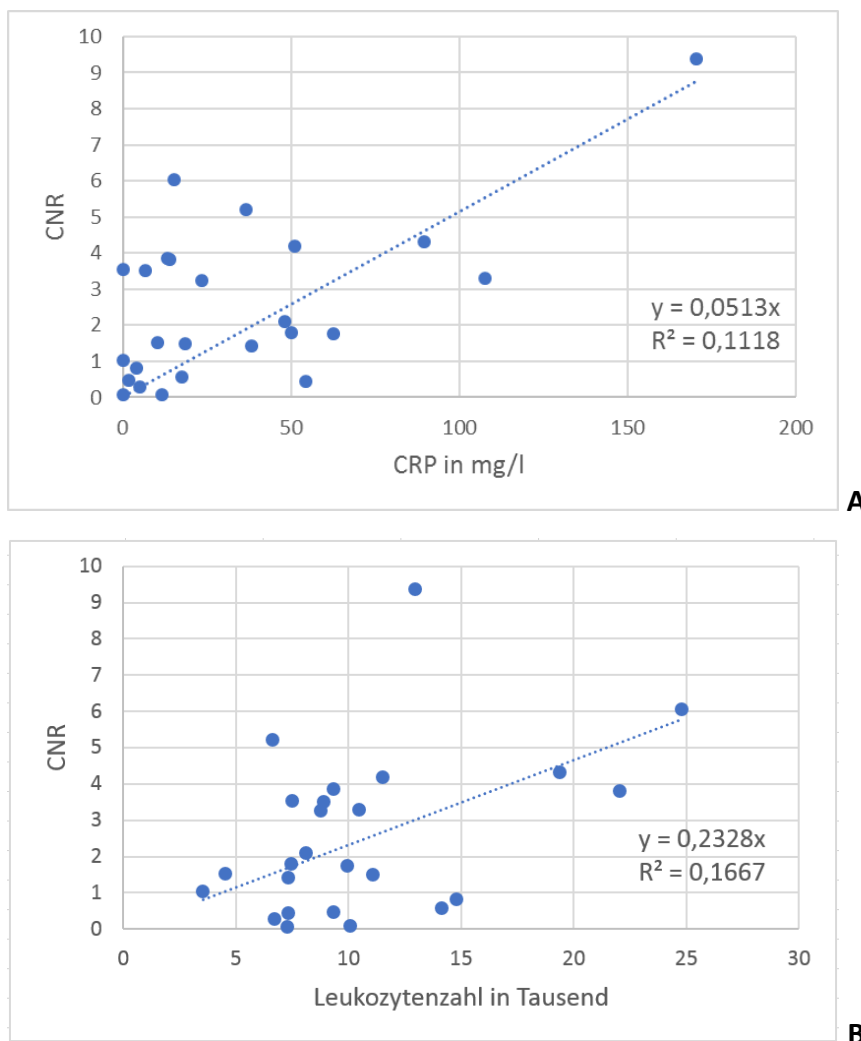
**Diagramm 3.37: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit Relaxationszeit im T2w-Mapping**

Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit der jeweils zugehörigen gemessenen Relaxationszeit im T2w-Mapping. **A:** Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe vom CRP und der Relaxationszeit. **B:** Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und der Relaxationszeit.

CRP: C-reaktives Protein.

### 3.5.3 T1w-FLASH-Sequenz

Zwischen der errechneten CNR in der T1w-FLASH-Sequenz und der Höhe des Entzündungsparameters CRP konnte eine mittlere Korrelation gezeigt werden ( $R = 0,33$ ). Dabei wurde bei höherem CRP höhere Werte für die CNR gemessen werden. Zwischen der CNR und der Leukozytenzahl lag ebenfalls eine mittlere Korrelation vor ( $R = 0,41$ ) mit höheren Werten für die CNR bei höheren Werten der Leukozytenzahl (Diagramm 3.38).



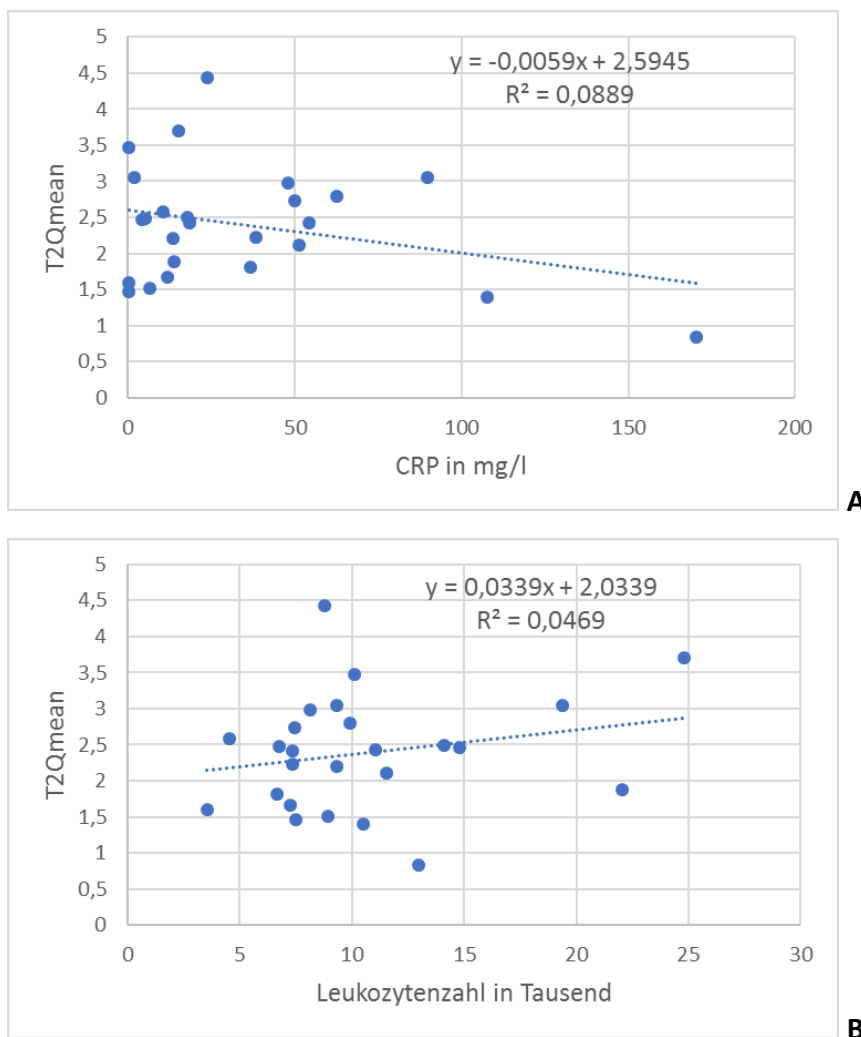
**Diagramm 3.38: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit CNR in T1w-FLASH-Sequenz**

Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit der jeweils zugehörigen ermittelten CNR in der T1w-FLASH-Sequenz. **A:** Es zeigte sich ein mittlerer Zusammenhang zwischen der Höhe vom CRP und der CNR. **B:** Es zeigte sich ebenfalls ein mittlerer Zusammenhang zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und der CNR.

CRP: C-reaktives Protein. CNR: Contrast to noise ratio.

### 3.5.4 T2w-HASTE-Sequenz

In der T2w-HASTE-Sequenz lag eine mittlere Korrelation zwischen dem aus den Signalintensitäten errechneten T2Qmean und dem CRP vor ( $R = -0,30$ ). Dabei wurden bei höherem CRP niedrigere Werte für den T2Qmean ermittelt. Zwischen den ermittelten T2Qmean und der Höhe der Leukozytenzahl lag eine leichte Korrelation vor ( $R = 0,22$ ). Bei Patienten mit höheren Leukozytenzahlen wurden demnach niedrigere Werte für der T2Qmean (Diagramm 3.39).



**Diagramm 3.39: Korrelation von CRP und Leukozytenzahl mit T2Qmean in T2w-HASTE-Sequenz**

Dargestellt ist die Höhe der Entzündungsparameter mit dem jeweils zugehörigen errechneten Quotienten T2Qmean in der T2w-HASTE-Sequenz. **A:** Es zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen der Höhe vom CRP und dem T2Qmean. **B:** Zwischen der Höhe der Leukozytenzahl und dem T2Qmean zeigte sich eine leichte Korrelation.

CRP: C-reaktives Protein.

## 4. Diskussion

### 4.1 Studienpopulation

In der Studienpopulation befanden sich insgesamt 29 CED-Patienten, von denen 20 (69 %) weiblich und 9 (31,0 %) männlich waren. Von den 29 Patienten waren 24 an einem MC erkrankt, wobei für diese Erkrankung die Geschlechterverteilung bei 17 Frauen (71 %) zu sieben Männern (29 %) lag. Die vier Patienten, welche an einer CU erkrankt waren zeigten ein ausgeglichenes Verhältnis von 2 Frauen (50 %) zu 2 Männern (50 %). Die Geschlechterverteilung deckte sich jeweils mit den Angaben der Literatur (2, 6, 7, 184). Eine Patientin aus dem Studienkollektiv präsentierte sich mit einer Collitis indeterminata. Bedingt durch den geringen Anteil der CU-Patienten lassen sich anhand unserer Studie keine Differenzen zwischen MC und CU in der Auswertung der MRT-Mapping-Sequenzen machen.

Das Alter in unserem Studienkollektiv hatte einen Durchschnitt von  $34,4 \pm 12,4$  Jahren und liegt damit im oberen Bereich des von epidemiologischen Studien beschriebenen Alters zwischen 20 und 40 Jahren, in dem die Prävalenz für das Erstauftreten eines MC oder CU besonders hoch ist (5, 184, 185). Leicht höhere Werte für das Durchschnittsalter im Vergleich zu großen epidemiologischen Studien lassen sich vor allem dadurch erklären, dass nicht ausschließlich neu diagnostizierte CED-Patienten eingeschlossen wurden, sondern auch Patienten, mit seit mehreren Jahren bekannten Erkrankungen (4, 6, 7, 184, 185).

Insgesamt stellt die Studienpopulation einen in Bezug auf das Patientenalter äußerst repräsentative Auswahl für das gesamte Kollektiv der CED-Patienten dar.

## 4.2 Aktuelle Literatur zum Thema

### 4.2.1 Etablierte Anwendungsbeispiele von T1w-Mapping

In der kardialen MRT sind die derzeit verfügbaren Mapping-Sequenzen mittlerweile sowohl in Forschung als auch in der klinischen Routine fest etabliert. Anhand dieser lassen sich diffuse myokardiale Erkrankungen wie Amyloidose, Myokarditiden und Kardiomyopathien sowie eine Myokardfibrose erfassen. Diese Erkrankungen können anhand von konventionellen MRT-Sequenzen auf Grund der globalen anstatt fokalen Gewebsveränderungen schlecht bis gar nicht erfasst werden. Mit Hilfe der Mapping Sequenzen werden die veränderten Eigenschaften anhand von Relaxationszeiten vom Untersucher ausgemessen und quantifizierbar (186). Beispielhaft kann die LGE-Bildgebung (Late Gadolinium Enhancement) angebracht werden, welche als wichtiger Parameter für die Erfassung einer myokardialen Fibrose gilt. Für die sichere Befundung ist die Erkennung von Unterschieden in der verzögerten Kontrastmittelanreicherung innerhalb der Ventrikelwände essenziell. Dies macht es schwierig eine diffuse Myokardfibrose zu erkennen, die im gesamten Herzmuskel generalisiert sein kann. Die zunehmende Anwendung des T1w-Mapping war zunächst vor allem auf die Möglichkeit der besseren Erfassung solcher subtiler Fibrosierungen zurückzuführen (155). Zusätzlich kann anhand der erhobenen Relaxationszeiten im Myokard und im arteriellen Blutpool in nativen und kontrastmittelverstärkten Aufnahmen, bei der Kenntnis des Hämatokrits, das ECV berechnet werden. Wie die absoluten T1-Werte beim Mapping, zeigte das ECV am Myokard die Möglichkeit der Beurteilung von diffusen Myokardschäden ohne die Beurteilung von Referenzgewebe (187-190). Ebenso werden hierbei ortsspezifische Faktoren effektiv kompensiert. Als Hauptvorteile gegenüber dem T1w-Mapping zeigten sich in der myokardialen Bildgebung die Kompensation von Störgrößen wie der Bildverzögerung nach KM-Injektion (187, 188, 190-192). Das ECV gilt in der kardialen MRT als guter Marker für eine myokardiale Fibrose (193-195). Grundsätzlich kann mit Hilfe der T1w-Mapping-Sequenzen die Menge an freiem Wasser bestimmt werden, womit eine Einschätzung vom Vorhandensein und Schweregrad von Ödemen im Gewebe möglich ist (196, 197). Darüber hinaus ermöglicht die Mapping-Technik Rückschlüsse auf histologische Veränderungen wie die Hypertrophie von Kardiomyozyten, als Vorstufe der diffusen myokardialen Fibrose und generalisierten Herzinsuffizienz (198).

Weitere bereits etablierte Anwendungsbereiche von Mapping-Techniken sind unter anderem die Leber-, Nieren- oder Prostata-MRT. Beispielsweise zeigten sowohl Yoon JH et al., als auch Katsube T et al., dass anhand der T1-Relaxationszeiten eine eindeutige Differenzierung zwischen nicht zirrhotischer Leber sowie einer Leberfibrose im Stadium Child Pough A und B möglich ist und somit Rückschlüsse auf die Leberfunktion gezogen werden können (199, 200). Luettkens et al. zeigten unter Berücksichtigung der Histopathologie als Goldstandard, dass sich das ermittelte ECV signifikant zwischen Patienten mit geringer und schwerer Leberzirrhose unterscheidet (201). Gleiches gilt für fibrotische Veränderungen der Niere. Im Tiermodell zeigte sich eine gute Korrelation zwischen T1-Relaxationszeiten und dem Ausmaß der diffusen Fibrose und Entzündung (202). Nach Transplantationen scheint anhand der gemessenen T1-Relaxationszeiten eine frühe Aussage hinsichtlich der Nierenfunktion und Entwicklung etwaiger Komplikationen möglich zu sein (203).

#### **4.2.2 Anwendung vom T1w-Mapping bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Bei einer CED liegen ebenso diffuse, globale Veränderungen des Gewebes zugrunde wie beim Myokard oder der Leber. In der akuten Entzündungsphase findet sich eine stark ödematöse Darmwand mit vermehrtem intramuralem Wassergehalt (48, 49). Nach langjähriger Erkrankung steht häufig eine zunehmende Fibrosierung der entzündeten Darmsegmente im Vordergrund, was beim MC zu Stenosen und assoziierten Passagestörungen führt (48). Ziel dieser Studie war es diese pathophysiologischen Veränderungen anhand der bereits am Myokard etablierten Mapping-Sequenzen zu erfassen und mit gesundem Darmgewebe zu vergleichen.

In der Literatur findet sich lediglich eine Studie von Horsthuis et al., welche die Möglichkeiten vom T1w-Mapping bei neun Patienten mit floridem MC anhand von nativen und kontrastmittelverstärkten Sequenzen untersucht. Bei stärkerer Entzündungsaktivität ermittelt durch Endoskopie, Histologie, CRP und Harvey-Bradshaw index (HBI) lagen die gemessenen KM-Konzentration in der Darmwand signifikant höher (204). Untersuchungen an größeren Kollektiven liegen bislang nicht vor.

### **4.2.3 Derzeitige Anwendung von T2w-Mapping**

In der kardialen MRT ist das T2w-Mapping ähnlich etabliert wie das T1w-Mapping, wobei ihre Stärke insbesondere in der Erfassung von diffusen Ödemen liegt, wie sie zum Beispiel im Rahmen von Myokarditiden oder akuten Infarkten auftreten (176, 177, 205, 206). Einige Nachteile der T2w-Bildgebung, wie Bewegungsartefakte und die erhöhte Signalintensität von stagnierendem Blut mit dem potentiellen Auftreten falsch hoher Messwerte im Subendokard konnten durch diese Technik verringert werden (207, 208). Bisher wurden auf diesem Gebiet jedoch weniger Ergebnisse publiziert als für das T1w-Mapping (209).

### **4.2.4 Anwendung vom T2w-Mapping bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

T2w-Mapping-Sequenzen bieten analog zu den zuvor hinsichtlich des T1w-Mapping beschriebenen Vorteilen die Möglichkeit, Ödeme regional oder überregional quantitativ zu erfassen (176, 205). Für das T2w-Mapping ist bisher noch keine Veröffentlichung bekannt, welche die Anwendungsmöglichkeit am Darm bei CED-Patienten untersucht.

In einer Studie von Huang et al. aus 2018 wurde bei 27 Patienten die Fibrosierung der Darmwand im Rahmen von MC mittels T2\*-Mapping untersucht. Dieses berücksichtigt neben der natürlichen T2-Zeit, auch T2-Feldinhomogenitäten, wodurch sich der T2\*-Wert ergibt. Hierbei zeigten sich zwischen leicht-, mittel- und hochgradiger Fibrosierung statistisch signifikante Unterschiede der Relaxationszeiten (210).

## **4.3 Ergebnisse im Vergleich zur Studienlage**

Aufgrund fehlender valider Daten zur Anwendung von T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen bei Patienten mit CED wird im Folgenden ein Vergleich mit Studienergebnissen bei Patienten mit Myokarditis beziehungsweise postischämischer Inflammation nach einem akuten Myokardinfarkt herangezogen. Somit soll beurteilt werden, ob sich in der Darmwand im Rahmen von Entzündungsprozessen ähnliche Veränderungen der Messwerte wie am Herzmuskel finden.

### 4.3.1 Relaxationszeiten in entzündlichen Läsionen und gesunden Darmarealen

#### 4.3.1.1 T1w-Mapping nativ

Im nativen T1w-Mapping waren die Relaxationszeiten in den entzündlichen Läsionen signifikant höher als in den nicht inflammatorisch veränderten Darmarealen in den CED-Patienten (1.536,05 ms (1.479,03 ms - 1.634,36 ms) vs. 1.327,71 ms (1.222,00 ms - 1.435,00 ms);  $p = 2,53 \times 10^{-8}$ ). In den entzündlichen Arealen waren die Werte ebenfalls signifikant höher als in der darmgesunden Kontrollgruppe (1.536,05 ms (1.479,03 ms - 1.634,36 ms) vs. 1.269,67 ms (1.043,84 ms - 1.325,88 ms);  $p = 5,89 \times 10^{-5}$ ). Dahingegen bestand kein signifikanter Unterschied der Relaxationszeiten zwischen den gesunden Darmarealen der CED-Patienten und der Kontrollgruppe (1.327,71 ms (1.222,00 ms - 1.435,00 ms) vs. 1.269,67 ms (1.043,84 ms - 1.325,88 ms);  $p = 0,24$ ). Dies deckt sich mit Daten aus der kardialen MRT sowohl hinsichtlich der Beurteilung der Inflammation bei Ischämie als auch bei entzündlichen Prozessen im Rahmen einer Myokarditis.

Bulluck et al. untersuchte 48 Patienten  $4 \pm 2$  Tage nach der Reperfusion eines akuten Myokardinfarktes und nach  $5 \pm 2$  Monaten im Rahmen eines Follow-up. Bei der ersten Untersuchung wurden signifikant höhere Relaxationszeiten gemessen als bei der Follow-up Untersuchung (1.245 $\pm$ 75 ms vs. 1.141 $\pm$ 53 ms,  $p = 0,0001$ ). In den nicht direkt von der Ischämie betroffenen Myokardarealen wurde in der akuten Phase etwas höhere Werte gemessen als in dem gesunden Myokard der Kontrollgruppe (1.032 $\pm$ 51 ms vs. 1.000 $\pm$ 25 ms;  $p = 0,001$ ). Dahingegen bestand in der Follow up Untersuchung kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem nicht von der Ischämie betroffenen Arealen und der Kontrollgruppe (1.004 $\pm$ 39 ms vs. 1.000 $\pm$ 25 ms) (211).

Eine Studie von Messroghli et al. untersuchte ebenfalls Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt  $4,5 \pm 1,7$  Tage nach dem Erstauftreten der Symptome und zusätzlich sechs Monate später als Follow-up. In den akuten Infarktarealen zeigten sich signifikant höhere Relaxationszeiten als in den Follow up Untersuchungen (1.197 $\pm$ 76 ms vs. 1.060 $\pm$ 61 ms,  $p < 0,0001$ ). In den nicht vom Infarkt betroffenen Herzarealen lagen die Relaxationszeiten selbst 6 Monate nach dem Infarkt noch signifikant niedriger als im ehemals von der Ischämie betroffenen Myokard (1.060 $\pm$ 61 ms vs. 987 $\pm$ 34 ms,  $p < 0,0001$ ). Bei Arealen, welche nicht vom Infarkt betroffen waren, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden



Messzeitpunkten (1.011±66 ms vs. 987±34 ms,  $p = 0,13$ ). In einer gesunden Kontrollgruppe wurde im Myokard eine Relaxationszeit von 986±46 ms ermittelt (212).

Bei Hinojar et al. wurden Patienten mit einer akuten Myokarditis untersucht. Bei einer akuten Myokarditis zeigten sich höhere Relaxationszeiten als bei der bereits ausheilenden Myokarditis (1.189±52 ms vs. 1.099±22 ms;  $p < 0,001$ ). Die gesunde Kontrollgruppe zeigte niedrigere Messwerte als die akute, respektive ausheilende Myokarditis (1.189±52 ms vs. 1.045±23 ms;  $p < 0,0001$ ; 1.099±22 ms vs. 1.045±23 ms;  $p < 0,0001$ ) (213).

Eine weitere Studie an Patienten mit akuter Myokarditis wurde von Radunski et al. durchgeführt. Im Rahmen der Entzündung wurden signifikant höhere globale Relaxationszeiten nachgewiesen als in der gesunden Kontrollgruppe (1.098 ms (1.057 ms - 1.139 ms) vs. 1.051ms (1.010 ms - 1.063 ms);  $p < 0,0001$ ) (187).

#### **4.3.1.2 T1w-Mapping nach KM-Applikation**

In den T1w-Mapping-Sequenzen nach KM-Applikation wurden sowohl für die Aufnahmen nach 3 Minuten, als auch für die Aufnahmen nach 12 Minuten signifikant niedrigere Relaxationszeiten für die entzündlichen Läsionen ermittelt, als für die nicht inflammativ veränderten Darmareale der CED-Patienten (Post 3: 452,84 ms (401,73 ms - 505,68 ms) vs. 665,00 ms (518,57 ms - 724,33 ms);  $p = 5,80 \times 10^{-8}$ ; Post 12: 491,43 ms (421,1 ms - 556,29 ms) vs. 653,36 ms (579,92 ms - 735,00 ms);  $p = 4,63 \times 10^{-7}$ ). Die entzündlichen Läsionen zeigten für beide Sequenzen nach KM-Applikation ebenfalls signifikant niedrigere Relaxationszeiten gegenüber der Kontrollgruppe (Post 3: 452,84 ms (401,73 ms - 505,68 ms) vs. 567,20 ms (508,91 ms - 625,90 ms);  $p = 0,0027$ ; Post 12: 491,43 ms (421,10 ms - 556,29 ms) vs. 666,5 ms (582,18 ms - 711,5 ms);  $p = 0,0013$ ). Dahingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem nicht inflammativ veränderten Darmabschnitt der CED-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe (Post3: 665,00 ms (518,57 ms - 724,33 ms) vs. 567,20 ms (508,91 ms - 625,90 ms);  $p = 0,13$ ; Post 12: 653,36 ms (579,92 ms - 735,00 ms) vs. 666,50 ms (582,18 ms - 711,50 ms);  $p = 0,91$ ). In den entzündlichen Läsionen lagen die Relaxationszeiten drei Minuten nach KM-Applikation niedriger als nach zwölf Minuten, allerdings ohne statistische Signifikanz (452,84 ms (401,73 ms - 505,68

ms) vs. 491,43 ms (421,10 ms - 556,29 ms);  $p = 0,08$ ). Auch hier decken sich unsere Ergebnisse mit denen der kardialen MRT bei Myokardinfarkten und Myokarditiden.

Messroghli et al. untersuchte Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt  $3 \pm 1$  Tage nach der Reperfusion des Verschlusses mit nativem und 10 Minuten nach KM-Applikation durchgeführtem T1w-Mapping. Vor der Gabe von Magnevist® zeigten sich im ischämischen Gewebe signifikant längere Relaxationszeiten als in dem nicht vom Infarkt betroffenen Regionen beziehungsweise dem globalen Myokard ( $849 \pm 60$  ms vs.  $721 \pm 37$  ms,  $p < 0,05$ ;  $849 \pm 60$  ms vs.  $771 \pm 49$  ms,  $p < 0,05$ ). Nach der KM-Applikation waren die in den Infarktarealen gemessenen Relaxationszeiten signifikant niedriger als in den nicht von der Ischämie betroffenen Myokardarealen beziehungsweise dem globalen Myokardium ( $262 \pm 19$  ms vs.  $362 \pm 27$  ms,  $p < 0,05$ ;  $262 \pm 19$  ms vs.  $331 \pm 23$  ms,  $p < 0,05$ ). Der prozentuale Unterschied zwischen infarziertem- und nicht infarziertem Gewebe war dabei in den Aufnahmen nach KM-Applikation größer als in den nativen Aufnahmen ( $27 \pm 4$  % vs.  $+18 \pm 7$  %) (214).

In der bereits für das native Mapping zitierten Studie von Hinojar et al. kamen zusätzlich kontrastmittelverstärkte Aufnahmen 20 Minuten nach KM-Applikation zum Einsatz. Bei einer akuten Myokarditis wurden im 3 T-MRT Relaxationszeiten von  $397 \pm 62$  ms für den Herzmuskel gemessen. In der Phase der Ausheilung zeigten sich bereits höhere Relaxationszeiten mit Werten von  $426 \pm 73$  ms. Nochmals höhere Werte von  $442 \pm 68$  ms wurden in der gesunden Kontrollgruppe gemessen. Allerdings wiesen die Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen keine statistische Signifikanz auf ( $p = 0,06$ ). Bei den 1,5 T-MRT-Aufnahmen ergaben sich statistisch signifikant niedrigere Werte ( $p < 0,05$ ) für die akute Myokarditis, als für die ausheilende Myokarditis respektive Kontrollgruppe (213).

Auch Radunski et al. untersuchte Myokarditispatienten mit kontrastmittelverstärkten Aufnahmen 15 Minuten nach KM-Applikation. Dabei zeigten sich niedrigere Relaxationszeiten in den pathologisch veränderten Herzmuskeln als in der gesunden Kontrollgruppe, wobei die Ergebnisse keine statistische Signifikanz aufwiesen ( $555$  ms ( $501$  ms -  $602$  ms) versus  $579$  ms ( $544$  ms -  $608$  ms),  $p = 0,1748$ ) (187).

#### 4.3.1.3 ECV

Sowohl bei den Berechnungen der ECV 3, als auch der ECV 12 ergaben sich für die entzündeten Darmabschnitte der CED-Patienten statistisch signifikant höhere Werte, als für die nicht von der Inflammation betroffenen Darmanteile (ECV 3: 0,47 (0,35 - 0,54) vs. 0,23 (0,18 - 0,29);  $p = 6,17 \times 10^{-9}$ ; ECV 12: 0,70 (0,58 - 0,84) vs. 0,34 (0,28 - 0,46);  $p = 6,17 \times 10^{-9}$ ). In beiden ECV-Auswertungen wurden in den entzündlichen Läsionen der CED-Patienten signifikant höhere Werte ermittelt als in der gesunden Kontrollgruppe (ECV 3: 0,47 (0,35 - 0,54) vs. 0,17 (0,16 - 0,26);  $p = 1,08 \times 10^{-6}$ ; ECV 12: 0,70 (0,58 - 0,84) vs. 0,24 (0,17 - 0,31);  $p = 7,23 \times 10^{-7}$ ). Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde zwischen den nicht inflammativ veränderten Darmarealen der CED-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe in der ECV 3 festgestellt (ECV 3: 0,23 (0,18 - 0,29) vs. 0,17 (0,16 - 0,26);  $p = 0,10$ ). In der ECV 12 hingegen lagen die Werte für die gesunden Darmabschnitte bei CED-Patienten leicht höher als in der gesunden Kontrollgruppe. (ECV 12: 0,34 (0,28 - 0,46) vs. 0,24 (0,17 - 0,31);  $p = 0,03$ ).

In den Läsionen lag der Wert für die ECV 3 signifikant niedriger als für die ECV 12 (0,47 (0,35 - 0,54) vs. 0,70 (0,58 - 0,84);  $p = 5,48 \times 10^{-7}$ ). Auch für die ECV decken sich unsere Ergebnisse weitgehend mit denen der kardialen MRT bei akuter Myokarditis.

Radunski et al. hat zusätzlich zu den bereits zitierten Untersuchungen auch eine Ermittlung des ECV bei Patienten mit Myokarditis durchgeführt. Dabei wurden die Relaxationszeiten der T1w-Mapping-Sequenz 15 Minuten nach der KM-Applikation für die Berechnung herangezogen. Die globale Myokardiale ECV zeigte sich in Patienten mit einer Myokarditis dabei signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollpopulation (31 % (28-34 %) vs. 25 % (24-27 %),  $p < 0,0001$ ). Insgesamt konnte das ECV eine nochmals höhere diagnostische Genauigkeit für das Erkennen von Entzündungen im Rahmen einer akuten Myokarditis zeigen, als die absoluten Relaxationszeiten des T1w-Mapping (sowohl vor als auch nach KM-Applikation), sowie dem T2w-Mapping (187).

In einer Studie von Lurz et al. wurden ebenfalls Patienten mit akuter Myokarditis untersucht. Für die Berechnung des ECV wurden die gemessenen Relaxationszeiten in einer T1w-Mapping-Sequenz 15 Minuten nach der KM-Applikation herangezogen. Dabei wurde jeweils ein Messvorgang an einem 1,5 T-MRT und an einem 3 T-MRT durchgeführt. Für beide Feldstärken zeigte sich bei dem Vorliegen einer akuten Myokarditis ein signifikant höherer Wert für die ECV

als in der gesunden Kontrollgruppe (1,5 T:  $37,2 \% \pm 6,5$  vs.  $31,8 \% \pm 4,9$ ,  $p = 0,001$ ; 3 T:  $30,1 \% \pm 5,7$  vs.  $25,6 \% \pm 3,7$ ,  $p = 0,006$ ) (215).

#### 4.3.1.4 T2w-Mapping

Die Auswertungen der T2w-Mapping-Sequenzen zeigten, dass die Relaxationszeiten in den entzündlichen Läsionen der CED-Patienten signifikant höher sind als in den gesunden Darmabschnitten der CED-Patienten (893,06 ms (778,18 ms – 1.056,92 ms) vs. 676,37 ms (617,05 ms - 751,65 ms);  $p = 4,18 \times 10^{-7}$ ). In in den entzündlichen Läsionen wurden ebenfalls signifikant höhere Relaxationszeiten gemessen als in der Kontrollgruppe (893,06 ms (778,18 ms – 1.056,92 ms) vs. 681,70 ms (651,93 ms - 816,10 ms);  $p = 0,00034$ ). Zwischen der Kontrollgruppe und den nicht inflammatorisch veränderten Darmabschnitten der CED-Patienten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (676,37 ms (617,05 ms - 751,65 ms) vs. 681,70 ms (651,93 ms - 816,10 ms);  $p = 0,61$ ). Auch hier decken sich unsere Daten mit den Ergebnissen der kardialen Bildgebung.

Bei Bulluck et al. wurden 48 Patienten mit akutem Myokardinfarkt  $4 \pm 2$  Tage nach der Reperfusion untersucht. Für die Infarktregionen mit der postischämischen Inflammation ergaben sich höhere Relaxationszeiten von  $65 \pm 5$  ms als für die nicht von der Ischämie betroffenen Myokardareale mit  $50 \pm 3$  ms. In der Kontrollgruppe wurden Relaxationszeiten von  $50 \pm 4$  ms gemessen, womit die Werte deutlich unter denen des Infarktareals liegen, aber kaum von den nicht vom Infarkt betroffenen Arealen abweichen ( $p = 0,94$ ) (211).

In den Untersuchungen von Radunski et al. zeigten Patienten mit einer Myokarditis signifikant höhere Relaxationszeiten als in dem gesunden Kontrollkollektiv (61 ms (58 ms-65 ms) vs. 55 ms (54 ms-60 ms),  $p = 0,0003$ ) (187).

Im Rahmen einer Studie von Bohnen et al. wurden die globalen Relaxationszeiten des Herzmuskels bei Patienten mit Myokarditis und einer Kontrollgruppe analysiert. Dabei konnten bei einer Myokarditis signifikant höhere Relaxationszeiten als in der gesunden Kontrollgruppe gemessen werden (65 ms (61 ms–70 ms) vs. 59 ms (55 ms–64 ms),  $p = 0,0096$ ) (216).

#### 4.3.1.5 T1w-FLASH-Sequenz

Für die semiquantitative Auswertung erfolgte aus den gemessenen Signalintensitäten in den T1w-FLASH-Sequenzen die Berechnung der CNR, welche in den entzündlichen Läsionen signifikant niedriger lag als in den nicht inflammativ veränderten Darmarealen der CED-Patienten (1,80 (0,81 - 3,86) vs. 10,62 (4,55 – 15,24);  $p = 2,92 \times 10^{-7}$ ). Auch im Vergleich zur darmgesunden Kontrollgruppe wurden in den entzündlichen Arealen niedrigere Werte bestimmt (1,80 (0,81 - 3,86) vs. 7,84 (5,41 - 9,28);  $p = 0,0004$ ). Bei der Kontrollgruppe wurden signifikant niedrigere Werte gemessen als in den gesunden Darmarealen der CED-Patienten (7,84 (5,41 - 9,28) vs. 10,62 (4,55 – 15,24);  $p = 0,01$ ). Die Ergebnisse decken sich allerdings nicht mit den Daten aus der kardialen MRT hinsichtlich der Beurteilung von Inflammationen nach akuten Myokardinfarkten.

Eine Studie von Ibrahim et al. untersuchte 10 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt 6 Tage sowie 3 Monate nach einer Koronarintervention. Dabei wurden T1w-Gradient-Echo-Sequenzen angewendet und für die semiquantitative Auswertung die CNR aus den gemessenen Signalintensitäten der Koronararterienwand und des arteriellen Blutpools ermittelt. Das „Noise“ wurde hierbei in der Brustwand der Patienten bestimmt ( $CNR = (S \text{ Arterienwand} - S \text{ Blutpool})/\text{noise}$ ). Die CNR lag bei der Messung 6 Tage nach der Koronarintervention signifikant höher, als bei der Folgemessung nach 6 Monaten ( $7,8 \pm 4,4$  vs.  $6,5 \pm 4,7$ ;  $p < 0,03$ ). Zu beiden Zeitpunkten lag die CNR über der einer herzgesunden Kontrollgruppe, wobei der Unterschied nur für die Messung nach 6 Tagen statistisch signifikant war ( $7,8 \pm 4,4$  vs.  $5,3 \pm 3,2$ ;  $p < 0,001$  und  $6,5 \pm 4,7$  vs.  $5,3 \pm 3,2$ ;  $p < 0,1$ ) (217).

#### 4.3.1.6 T2w-HASTE-Sequenz

Für die semiquantitative Auswertung der T2w-HASTE-Sequenz erfolgte aus den gemessenen Signalintensitäten die Berechnung des Quotienten T2Qmean. Dieser zeigte signifikant höhere Werte in den entzündlichen Läsionen der CED-Patienten, als in den nicht inflammativ veränderten Darmabschnitten der CED-Patienten (2,42 (1,82 - 2,74) vs. 1,52 (1,26 - 1,71);  $p = 1,68 \times 10^{-6}$ ). Ebenso wurden höhere Werte für den T2Qmean in den entzündlichen Arealen bestimmt als in der darmgesunden Kontrollgruppe (2,42 (1,82 - 2,74) vs. 1,21 (1,06 - 1,60);  $p = 7,80 \times 10^{-5}$ ). Zwischen dem T2Qmean der gesunden Darmareale der CED-Patienten und der Kontrollgruppe bestand hingegen kein signifikanter Unterschied (1,52 (1,26 - 1,71) vs. 1,21 (1,06

- 1,60);  $p = 0,21$ ). Dieses Verfahren wurde bereits in der pulmonalen T2w-MRT angewendet und zeigte hier ähnliche Ergebnisse in Bezug auf entzündliche beziehungsweise maligne Veränderungen.

Nagel et al. untersuchte 29 Patienten mit T2w-MRT-Sequenzen zur Differenzierung zwischen infektiösen und malignen pulmonalen Läsionen. Die im Lungenrundherd ermittelte Signalintensität wurde ins Verhältnis zur Signalintensität der Brustwandmuskulatur gesetzt. Die ermittelte Ratio lag in den entzündlichen Rundherden höher als in den malignen, ohne statistische Signifikanz ( $1,37 \pm 1,17 - 1,78$  vs.  $1,3 \pm 1,0 - 1,5$ ;  $p = 0,21$ ) (181).

Des Weiteren untersuchte Concatto et al. 49 Patienten zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lungenrundherden. Aus der Signalintensität des Rundherdes und der Signalintensität im Musculus longissimus dorsi wurde eine Ratio gebildet. Dieses Verhältnis unterschied sich signifikant zwischen unspezifischen gutartigen und bösartigen Läsionen ( $0,8 \pm 0,2$  vs.  $1,6 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ). Eine Vergleichsmessung in gesundem Gewebe beziehungsweise einer Kontrollgruppe wurden nicht durchgeführt (218).

#### **4.3.2 Diagnostische Performance der quantitativen Bildgebung**

Mit Hilfe der ROC-Analyse konnte sowohl für die T1w- und T2w-Relaxationszeiten, als auch für das ECV gezeigt werden, dass sie sich als binäres Instrument zur Klassifikation in gesunde und entzündlich veränderte Darmabschnitte eignen. Für das native T1w-Mapping zeigte sich eine AUC von 89,3 %, womit es als gutes Instrument zur Klassifikation gilt. Auch das frühe und späte kontrastmittelverstärkte T1w-Mapping eigneten sich mit einer AUC von über 80 % gut zur Klassifikation in gesunde und entzündlich veränderte Darmabschnitte (Post 3: AUC = 88,5 %; Post 12: AUC = 86,2%). Für das aus den Relaxationszeiten errechnete ECV 3 und ECV 12 lag die AUC jeweils bei über 90 %, womit diese sich als exzellentes Instrument zur Klassifikation in gesunde und entzündlich veränderte Darmabschnitte eignen (ECV 3: AUC = 91,2 %; ECV 12: AUC = 91,2 %). Die diagnostische Performance des ECV 3 und ECV 12 lag somit höher als bei den anderen in der Studie angewendeten quantitativen Verfahren. Das T2w-Mapping eignete sich wie das T1w-Mapping als gutes Instrument mit einer AUC von 86,3 %.

Im Rahmen unserer Analysen konnten Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmarealen für die einzelnen Sequenzen mit zugehöriger Sensitivität und Spezifität berechnet werden. Die höchste Sensitivität für das T1w-Mapping zeigte sich im T1w-Mapping 12 Minuten nach KM Gabe mit 89,7% bei einem Schwellenwert von 589,7 ms (Nativ: 86,2%; Post 3: 87,9%; Post 12: 89,7%). Die mit Abstand höchste Spezifität im T1w-Mapping wurde im T1w-Mapping nativ erzielt mit 86,2% bei einem Schwellenwert von 1461,8 ms (Nativ: 86,2%; Post 3: 74,1%; Post 12: 72,4%) Das ECV 3 zeigte sich dem ECV 12 bei der Sensitivität deutlich überlegen (ECV3: 91,1%; ECV12: 78,6%). Ein umgekehrtes Bild zeigte sich bei der Spezifität, mit höheren Werten im ECV 12 (ECV3: 80,4%; ECV12: 92,9%). Das T2 Mapping zeigte sich weder in Sensitivität noch in Spezifität den anderen Sequenzen überlegen, allerdings lagen hier sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität bei über 80% bei einem Schwellenwert von 762,3 ms (Sensitivität: 82,8%; Spezifität: 86,2%).

#### **4.3.3 Differenzen von Messwerten zwischen entzündlicher Läsion und gesundem Darm**

Zusätzlich wurde für jede Sequenz beziehungsweise Auswertungsmethode ermittelt, um wie viel Prozent sich der Messwert in der entzündlichen Läsion vom Messwert im gesunden Darmareal des CED-Patienten unterscheidet. Der höchste Unterschied wurde durch die Berechnung des ECV 3 und ECV 12 aus den Relaxationszeiten des T1w-Mapping erzielt (ECV 3: +107,1 %; ECV 12: +104,6 %). Der geringste Unterschied wurde hingegen bei der Auswertung der reinen Relaxationszeiten des nativen respektive kontrastmittelverstärkten T1w-Mapping beobachtet (T1 nativ: +24,4 %; T1 post 3: -26,7 %; T1 post 12: -26,7 %). Somit ergibt sich in dieser Hinsicht ein deutlicher Vorteil durch die Berechnung des ECV aus den Relaxationszeiten.

Die prozentualen Unterschiede beim T2Qmean und beim T2w-Mapping lagen über dem des T1w-Mapping allerdings deutlich unter dem des ECV 3 und des ECV 12 (T2Qmean: +64,9 %; T2w-Mapping: +42,3 %).

#### **4.3.4 Gesunde Darmabschnitte der CED Patienten als interne Referenz**

Im Rahmen der Untersuchungen wurden die Messwerte zwischen nicht inflammativ veränderten Darmabschnitten der CED Patienten und der Kontrollgruppe verglichen. Sowohl in den nativen, als auch den kontrastmittelverstärkten T1w-Mapping Sequenzen lagen keine signifikanten

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor. Auch für die aus den Relaxationszeiten errechnete ECV 3 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Lediglich in der ECV 12 wurde ein signifikanter Unterschied nachgewiesen, mit höheren Werten in den gesunden Darmabschnitten der CED Patienten als in der Kontrollgruppe. Im T2w-Mapping hingegen ergab sich wie im T1w-Mapping kein statistisch signifikanter Unterschied. Die nicht inflammativ veränderten Darmabschnitte von CED-Patienten zeigten sich somit im Rahmen quantitativer Bildgebung als interne Kontrollreferenz geeignet und mit einer darmgesunden Kontrollgruppe als annähernd gleichwertig.

Bei der semiquantitativen Auswertung wurde für die T1w-FLASH-Sequenz ein signifikant höherer Werte in den nicht entzündlichen Darmabschnitten der CED-Patienten gemessen, als in der Kontrollgruppe. In der T2w-HASTE Sequenz waren die Unterschiede ohne statistische Signifikanz.

#### **4.3.5 Intra- und Interobserver agreement**

Um die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu untersuchen, erfolgte ein zweiter Messvorgang des selben Observer (Intraobserver agreement) und ein dritter Messvorgang eines weiteren Observer (Interobserver agreements). Sowohl im nativen, als auch im kontrastmittelverstärkten T1w-Mapping konnten für das Intra- und Interobserver agreement gute beziehungsweise sehr gute Korrelationen erreicht werden. Auch für das aus den Relaxationszeiten berechnete ECV 3 und ECV 12 konnten gute respektive sehr gute Korrelationen erreicht werden. Eine Ausnahme bildete das Interobserver agreement der Kontrollgruppe im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation und das daraus berechnete ECV 3. Für das T2w-Mapping lag eine gute respektive sehr gute Korrelationen der drei Messreihen vor, allerdings ebenfalls mit Ausnahme einer durchschnittlichen Korrelation im Intraobserver agreement in der Kontrollgruppe. Ursächlich schienen sowohl im T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation als auch im T2w-Mapping einzelne Ausreißer-Werte. Auf Grund der geringen Patientenzahl in der Kontrollgruppe hatten diese bereits einen starken Einfluss auf den Intraklassenkorrelationskoeffizienten.

Für die semiquantitative Auswertung der T1w-FLASH-Sequenz lag eine gute Korrelation der CNR zwischen den drei Messreihen vor. Der T2Qmean der T2w-HASTE-Sequenz wies sehr gute Korrelationen im Inter-und Interobserver agreement auf.



Zusammenfassend konnte für alle quantitativen und semiquantitativen Verfahren eine hohe Reproduzierbarkeit der Messergebnisse nachgewiesen werden.

#### **4.3.6 Zusammenhang von Messwerten mit endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität**

Um einen möglichen Effekt der Entzündungsaktivität bei CED auf die Relaxationszeiten respektive ECV zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse erstellt. Anhand des endoskopischen Befundes konnten von den 29 Patienten mit bekannter florider CED insgesamt 19 Patienten auf drei Gruppen mit leichtgradiger- (5 Patienten), mittelgradiger- (4 Patienten) und hochgradiger- (10 Patienten) Entzündungsaktivität eingeteilt werden. 10 Patienten konnten auf Grund von einer zuvor bereits extern gestellten Diagnose ohne Angabe eines Entzündungsgrades, beziehungsweise einer endoskopisch zum Untersuchungszeitpunkt nicht einsehbaren Läsion nicht in eine der drei Subgruppen eingeteilt werden.

##### **4.3.6.1 T1w-Mapping nativ**

Die Auswertungen unserer Messungen zeigten in dem nativen T1w-Mapping niedrigere Relaxationszeiten in den leichtgradig entzündeten Darmarealen, als in den mittelgradig-beziehungsweise hochgradig entzündeten Darmarealen, wobei die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant waren (leichtgradig vs. mittelgradig: 1.479,03 ms (1.423,32 ms - 1.532,31 ms) vs. 1.583,06 ms (1.529,84 ms - 1.640,30 ms);  $p = 0,29$ ; leichtgradig vs. hochgradig: 1.479,03ms (1.423,32 ms - 1.532,31 ms) vs. 1.559,25 ms (1.507,22 ms - 1.638,58 ms);  $p = 0,31$ ). Bei einer mittelgradigen Entzündungsaktivität waren die Messwerte höher als in der Gruppe mit einer hochgradigen (1.583,06 ms (1.529,84 ms - 1.640,30 ms) vs. 1.559,25 ms (1.507,22 ms - 1.638,58 ms);  $p = 0,84$ ).

Derzeit sind uns noch keine Studien bekannt, welche den Zusammenhang zwischen endoskopisch bestimmter Entzündungsaktivität und den Relaxationszeiten im nativen T1w-Mapping untersucht haben. Somit kann für die Ergebnisse kein Vergleich mit der Literatur vorgenommen werden.

#### 4.3.6.2 T1w-Mapping nach KM-Applikation

In den T1w-Mapping-Sequenzen drei Minuten nach KM-Applikation wurden die niedrigsten Relaxationszeiten in den hochgradig entzündeten Darmarealen gemessen (leichtgradig vs. hochgradig: 494,12 ms (439,16 ms - 505,06 ms) vs. 450,70 ms (411,99 ms - 493,69 ms);  $p = 0,68$ ; mittelgradig vs. hochgradig 492,79 ms (466,76 ms - 500,14 ms) vs. 450,70 ms (411,99 ms - 493,69 ms);  $p = 0,64$ ). Die Relaxationszeiten bei mittelgradiger Entzündungsaktivität lagen niedriger als bei leichtgradiger Entzündungsaktivität (494,12 ms (439,16 ms - 505,06 ms) vs. 492,79 ms (466,76 ms - 500,14 ms);  $p = 0,90$ ). Eine statistische Signifikanz war nicht nachweisbar.

Dahingegen wurden 12 Minuten nach der KM-Applikation, die niedrigsten Relaxationszeiten bei den Patienten mit einer mittelgradigen Entzündung gemessen (leichtgradig vs. mittelgradig: 488,70 ms (480,67 ms - 509,78 ms) vs. 480,37 ms (447,66 ms - 517,69 ms);  $p = 1,0$ ; mittelgradig vs. hochgradig: 480,37 ms (447,66 ms - 517,69 ms) vs. 531,96 ms (437,76 ms - 561,08 ms);  $p = 0,73$ ). Die Relaxationszeiten bei leichtgradiger Entzündung lagen niedriger als bei einer hochgradigen Entzündung (leichtgradig vs. hochgradig: 488,70 ms (480,67 ms - 509,78 ms) vs. 531,96 ms (437,76 ms - 561,08 ms);  $p = 0,31$ ). Eine statistische Signifikanz war nicht nachweisbar.

Eine Studie von Horsthuis et al. untersuchte neun Patienten mit MC mit Hilfe von T1w-Mapping 70 Sekunden nach KM-Applikation. Bei Patienten mit einer hochgradigen Inflammation ergaben sich höhere Gadoliniumkonzentrationen und damit niedrigere Relaxationszeiten, als bei einer leichtgradigen Entzündungsaktivität. Auf eine Überprüfung der Signifikanz wurde auf Grund der geringen Patientenzahl verzichtet (204). Diese Ergebnisse konnten sich in unserer Studie für die frühe Phase 3 Minuten nach KM-Applikation bestätigen. In der späten Phase 12 Minuten nach KM-Applikation hingegen wurden in unserer Studie bei Patienten mit einer hochgradigen Entzündung höhere Relaxationszeiten gemessen als bei Patienten mit einer leichten Entzündung. Nur in der Gruppe mit einer mittelgradigen Entzündung lagen die Relaxationszeiten niedriger als bei einer leichtgradigen.

#### **4.3.6.3 ECV**

Die Werte für das ECV 3 lagen bei Patienten mit einer hochgradigen Entzündungsaktivität am höchsten (leichtgradig vs. hochgradig: 0,32 (0,30 - 0,48) vs. 0,48 (0,41 - 0,53);  $p = 0,25$ ; mittelgradig vs. hochgradig: 0,41 (0,35 - 0,46) vs. 0,48 (0,41 - 0,53);  $p = 0,37$ ). Bei einer mittelgradigen Entzündungsaktivität lagen das ECV 3 zudem höher als bei einer leichtgradigen (leichtgradig vs. mittelgradig: 0,32 (0,30 - 0,48) vs. 0,41 (0,35 - 0,46);  $p = 0,73$ ). Eine statistische Signifikanz war nicht nachweisbar.

Für das ECV 12 zeigten sich die höchsten Werte bei Patienten mit einer mittelgradigen Entzündung (leichtgradig vs. mittelgradig: 0,62 (0,58 - 0,84) vs. 0,76 (0,62 - 0,88);  $p = 0,73$ ; mittelgradig vs. hochgradig: 0,76 (0,62 - 0,88) vs. 0,70 (0,64 - 0,82);  $p = 0,73$ ). Das ECV 12 bei Patienten mit einer hochgradigen Entzündung lag höher als bei einer leichtgradigen (leichtgradig vs. hochgradig: 0,62 (0,58 - 0,84) vs. 0,70 (0,64 - 0,82);  $p = 0,77$ ). Eine statistische Signifikanz war nicht nachweisbar.

Für den von uns untersuchten Zusammenhang von endoskopischer Entzündungsaktivität und der Höhe des ECV lagen bis zum Abschluss der Arbeit keine vergleichbaren Studien vor.

#### **4.3.6.4 T2w-Mapping**

Bei dem T2w-Mapping wurden die höchsten Relaxationszeiten bei hochgradig entzündeten Läsionen gemessen (leichtgradig vs. hochgradig: 714,19 ms (703,95 ms - 830,91 ms) vs. 927,20 ms (873,85 ms - 1.122,10 ms);  $p = 0,13$ ; mittelgradig vs. hochgradig: 826,33 ms (793,17 ms - 855,14 ms) vs. 927,20 ms (873,85 ms - 1.122,10 ms);  $p = 0,11$ ). Bei einer mittelgradigen Entzündung lagen die Werte zudem höher als bei einer leichtgradigen Entzündung (leichtgradig vs. mittelgradig: 714,19 ms (703,95 ms - 830,91 ms) vs. 826,33 ms (793,17 ms - 855,14 ms);  $p = 0,41$ ). Die Unterschiede wiesen wie in den anderen Sequenzen keine statistische Signifikanz auf.

Aufgrund mangelnder Studienlage für das T2w-Mapping kann für die Ergebnisse kein Vergleich mit der Literatur vorgenommen werden.

#### **4.3.6.5 T1w-FLASH-Sequenz**

Für die aus den gemessenen Signalintensitäten errechnete CNR zeigten sich die niedrigsten Werte bei Patienten mit einer hochgradigen Entzündungsaktivität (leichtgradig vs. hochgradig: 3,52 (3,25 - 3,86) vs. 1,80 (1,75 - 7,43);  $p = 0,36$ ; mittelgradig vs. hochgradig: 2,65 (1,19 - 3,94) vs. 1,80 (1,75 - 7,43);  $p = 0,28$ ). Bei Patienten mit einer mittelgradigen Entzündung lagen die Werte zudem niedriger als bei Patienten mit einer leichtgradigen Entzündung (leichtgradig vs. mittelgradig: 3,52 (3,25 - 3,86) vs. 2,65 (1,19 - 3,94);  $p = 0,18$ ). Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Es konnten bis zum Abschluss der Arbeit keine weiteren Studien, welche den Zusammenhang von Entzündungsintensität und CNR untersucht haben, recherchiert werden.

#### **4.3.6.6 T2w-HASTE-Sequenz**

Die höchste Werte für den T2Qmean bei der Auswertung der T2w-HASTE-Sequenz fand sich bei den Läsionen mit einer mittelgradigen Entzündungsaktivität (leichtgradig vs. mittelgradig: 1,68 (1,52 - 2,20) vs. 2,45 (1,88 - 2,62);  $p = 0,29$ ; mittelgradig vs. hochgradig: 2,45 (1,88 - 2,62) vs. 2,42 (0,84 - 2,49);  $p = 0,64$ ). Die Werte für eine mittel- und hochgradige Entzündungen lagen dabei sehr dicht beieinander. In den hochgradig entzündlichen Veränderungen lag der T2Qmean höher als in den leichtgradigen (leichtgradig vs. hochgradig: 1,68 (1,52 - 2,20) vs. 2,42 (0,84 - 2,49);  $p = 0,31$ ). Alle Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz. Studien, welche ebenfalls den Zusammenhang von Entzündungsintensität und dem T2Qmean untersucht haben, lagen bis zum Abschluss der Arbeit nicht vor.

#### **4.3.6.7 Entzündungsaktivität im T1w- und T2w-Mapping an anderen Organsystemen**

Die Untersuchungen anderer Organsysteme konzentrierten sich vor allem darauf, wie bei den bereits dargelegten Studien zum Myokard, Unterschiede zwischen pathologischem und nicht pathologischem Gewebe darzustellen. Differenzierungen innerhalb einer pathologischen Entität wurden bisher kaum vorgenommen (209, 219). Für die Myokarditis wurden lediglich Veränderungen der Relaxationszeiten im Rahmen des Ausheilungsprozesses, welcher mit einer Reduktion der Entzündungsaktivität einhergeht, untersucht. Dabei wurden in den Follow-up

Untersuchungen signifikant niedrigere Relaxationszeiten in den nativen T1w-Mapping- und T2w-Mapping-Aufnahmen gemessen als in der Phase der akuten Myokarditis (213, 220).

#### **4.3.6.8 Entzündungsaktivität von CED in konventionellen MRT-Sequenzen**

In älteren Studien wurde bereits untersucht, wie gut sich die Krankheitsaktivität von CED's mit Hilfe von konventionellen T1w- und T2w-MRT-Bildern, ohne den Einsatz von quantitativen Mapping-Sequenzen, ermitteln lässt. Für die subjektiven Befunde der Untersucher wurden die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung stets als Referenz für die Krankheitseinschätzung herangezogen. Hierbei konnte im Rahmen von vier Studien eine deutliche Korrelation zwischen der radiologisch erhobenen und der endoskopisch befundeten Krankheitsaktivität gezeigt werden (221-224). Es existieren allerdings zwei weitere Veröffentlichungen, in denen eine Korrelation zwischen radiologischem und endoskopischem Befund nicht bestätigt werden konnte (225, 226).

#### **4.3.7 Korrelation von Messwerten mit dem Entzündungsparameter CRP**

Zusätzlich wurde ein Zusammenhang zwischen dem Laborparameter CRP und den Relaxationszeiten respektive Signalintensitäten in den MRT-Sequenzen untersucht. Für das native T1w-Mapping, das kontrastmittelverstärkte T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation und das T2w-Mapping konnten keine Korrelationen zwischen dem Entzündungsparameter CRP und den gemessenen Relaxationszeiten nachgewiesen werden. Eine Korrelation mit höheren Messwerten bei höheren CRP-Werten wurden für das kontrastmittelverstärkte T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation ( $R = 0,12$ ), das ECV 3 ( $R = 0,3$ ), das ECV 12 ( $R = 0,47$ ) und die CNR der T1w-FLASH-Sequenz ( $R = 0,33$ ) ermittelt. In der T2w-HASTE-Sequenz hingegen lag der T2Qmean niedriger bei höheren CRP-Werten ( $R = -0,30$ ). Beim kontrastmittelverstärkten T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation lag eine leichte, bei den anderen Parametern eine mittlere Korrelation vor.

Eine Referenzuntersuchung existiert lediglich für den Zusammenhang zwischen den Relaxationszeiten im kontrastmittelverstärkten T1w-Mapping und dem CRP. In der bereits zitierten Arbeit von Horsthuis et al., wurden neun MC-Patienten mit T1w-Mapping-Sequenzen nach KM-Applikation untersucht. Hierbei ergaben sich bei vier Patienten mit erhöhtem CRP

Werten auch höhere Gadoliniumkonzentrationen und somit niedrigere Relaxationszeiten als bei einem normwertigen CRP (204). Dieses Ergebnis ließ sich von uns weder im frühen, noch im späten kontrastverstärkten T1w-Mapping nachweisen.

#### **4.3.8 Korrelation von Messwerten mit der Leukozytenzahl**

Der Zusammenhang zwischen der Leukozytenzahl als Entzündungsparameter und den Relaxationszeiten respektive Signalintensitäten wurde ebenfalls untersucht. Für das native T1w-Mapping, das kontrastmittelverstärkte T1w-Mapping 3 Minuten nach KM-Applikation und das T2w-Mapping konnte keine Korrelation zwischen der Leukozytenzahl und den gemessenen Relaxationszeiten nachgewiesen werden. Höhere Messwerte bei höheren Leukozytenzahlen zeigten sich im kontrastmittelverstärkten T1w-Mapping 12 Minuten nach KM-Applikation ( $R = 0,24$ ), im ECV 3 ( $R = 0,12$ ), bei dem T2Qmean der T2w-HASTE-Sequenz ( $R = 0,22$ ) und bei der CNR in der T1w-FLASH-Sequenz ( $R = 0,41$ ). Niedrigere Messwerte bei höheren Leukozytenzahlen wurden im ECV 12 nachgewiesen ( $R = -0,15$ ). Beim CNR lag eine mittlere, bei den anderen Parametern eine leichte Korrelation vor.

Bisher existieren keine Untersuchungen des Zusammenhangs von Relaxationszeiten und Leukozytenzahl. Allerdings bestätigt unser Ergebnis frühere gastroenterologische Untersuchungen. Zwar kann die Leukozytenzahl im Rahmen der akuten Phase Reaktion, wie der CRP, mit ansteigen, allerdings lassen sich über das Ausmaß des Anstieges kaum Rückschlüsse auf die Erkrankungsschwere treffen (40).

#### 4.4 Limitationen der Ergebnisse

In unserer Studie konnten lediglich 29 kranke Patienten eingeschlossen werden, wodurch eine adäquate Subgruppenanalyse nicht möglich war. Jedoch liegt die Patientenzahl damit bereits deutlich höher als in den Untersuchungen des T1w-Mapping von Horsthuis et al an neun Patienten mit floridem MC. In den sechs zitierten Referenzstudien zu Mapping-Techniken in der kardialen MRT lag die Zahl eingeschlossener Patienten zwischen acht und 165 Patienten bei einem Median von 36 Patienten.

Auf Grund der geringen Patientenzahl wurde nicht zwischen entzündlich veränderten Dick- und Dünndarmsegmenten differenziert, mögliche Unterschiede der Relaxationszeiten aufgrund des verschiedenen Darmwandaufbaus könnten die Messungen beeinträchtigt haben.

Im Kollektiv der kranken Patienten sind sämtliche Ausprägungen der Floridität zusammengefasst. Anhand des archivierten Bildmaterials, sowie des vorliegenden schriftlichen Endoskopiebefundes erfolgte eine Einteilung in drei Schweregrade (leichtgradig – mittelgradig – hochgradig) mit Hilfe eines erfahrenen Gastroenterologen. Signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen ließen sich nicht nachweisen, jedoch bleibt zu erwähnen, dass die Fallzahl in den Subgruppen zu gering war, um mögliche signifikante Unterschiede nachzuweisen.

In unserem Studienkollektiv wurde nicht zwischen MC, CU und IC differenziert, da die abschließende Diagnose in einigen initial unklaren CED-Patienten erst im weiteren Verlauf gestellt wurde, in einem Fall (IC) auch weiter unklar blieb. Da das Hauptaugenmerk auf einer Etablierung quantitativer Darmbildgebung lag, wurden in Anbetracht der Patientenzahl auch Patienten mit CU (n=4) oder einer IC eingeschlossen, eine Differenzierung zwischen diesen Erkrankungen ist in unserem Kollektiv nicht möglich.

Als Kontrollkollektiv wurde eine Gruppengröße von mindestens 10 Patienten anvisiert. Im Rahmen der Studiendauer konnte jedoch bei lediglich 4 der 53 mit dem etablierten MRT-Protokoll untersuchten Patienten eine CED ausgeschlossen werden. Um eine adäquate Gruppengröße zu erreichen wurden weitere 7 Studienteilnehmer rekrutiert, welche ein MRT des Abdomens nach i.v. KM-Applikation mit einer anderen Fragestellung erhielten.

Da eine über die klinische Routine hinausgehende Medikamentengabe nicht vom Ethikvotum gedeckt war, musste hier auf die orale Kontrastierung mittels verdünnter Mannitol-Lösung, sowie auf die Buscopan-Medikation verzichtet werden. Trotzdem zeigte sich zwischen der Kontrollgruppe und den als interne Kontrollreferenz verwendeten, nicht entzündeten Darmsegmenten der CED-Patienten kein signifikanter Unterschied.

Zu beachten ist, dass im Rahmen unserer Studie alle Untersuchungen im gleichen Zentrum und an nur einem MRT-Gerät unter identischen Untersuchungsbedingungen durchgeführt wurden. Somit sind die Ergebnisse, insbesondere für die errechneten Schwellenwerte für die Unterscheidung zwischen gesunden und entzündlich veränderten Darmarealen, nicht ohne weiteres übertragbar.

#### **4.5 Schlussfolgerungen**

Unsere Studie konnte zeigen, dass sich anhand von T1- und T2-Parameterkarten signifikante Unterschiede der Relaxationszeiten von entzündlichen und nicht entzündlich veränderten Darmabschnitten messen lassen. Dies zeigt sich ebenso in den anhand zusätzlicher Parameter berechneten Verteilungskoeffizienten ECV 3 und ECV 12. In den semiquantitativen Auswertungen der T1w-FLASH- und T2w-HASTE-Sequenzen waren die Unterschiede ebenfalls nachweisbar, jedoch weniger eindrücklich. Die höchste diagnostische Performance zur Klassifikation in gesunde und entzündlich veränderte Darmabschnitte erreichte das ECV 3 und ECV 12 mit einer Area under the Curve AUC von jeweils über 90 %.

Als Kontrollreferenz diente einerseits eine Gruppe gesunder Patienten (keine bekannte CED) sowie andererseits nicht floride veränderte Darmsegmente des erkrankten Studienkollektivs. Im T1w- und T2w-Mapping, sowie dem ECV 3 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den nicht inflammativ veränderten Darmabschnitten in den CED-Patienten. Lediglich für das ECV 12 ergaben sich signifikant höhere Werte für die nicht inflammativ veränderten Abschnitte der CED-Patienten als für die Kontrollgruppe. Zusammenfassend zeigten sich die nicht inflammativ veränderten Darmabschnitte von CED-Patienten im Rahmen quantitativer Bildgebung als interne



Kontrollreferenz geeignet, wodurch auf die Rekrutierung einer Kontrollgruppe könnte in Folgeuntersuchungen verzichtet werden kann.

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die Verwendung von modernen T1w- und T2w-Mapping-Sequenzen durch die Möglichkeit der Quantifizierung des Befundes einen Nutzen in der Diagnostik von CED hat. Sie ermöglichen, wie in der kardialen Bildgebung, eine Unterscheidung zwischen gesundem und entzündlich verändertem Gewebe mit hoher Sensitivität und Spezifität. Das T1w-Mapping war dabei durch die anschließende Berechnung der Verteilungskoeffizienten ECV 3 und ECV 12 den semiquantitativen Auswertungen konventioneller MRT-Sequenzen überlegen. Die Durchführung einer Messung mittels T1w-Mapping zu einem späten Zeitpunkt 12 Minuten nach KM-Applikation konnte keinen Vorteil gegenüber der frühen Messung nach 3 Minuten aufzeigen. Dies betrifft sowohl die absoluten Relaxationszeiten, als auch den Vergleich von ECV 3 vs. ECV 12.

Die hohe Reproduzierbarkeit der erzielten Messergebnisse konnte durch fast durchgängig gute respektive sehr gute Intraklassenkorrelation im Rahmen des Intra- und Interobserver agreement gezeigt werden.

Bedingt durch die geringe Patientenzahl lässt sich noch nicht abschließend beurteilen, ob sich die Relaxationszeiten bei unterschiedlich schwerer Ausprägung einer CED unterscheiden. Anhand unserer kleinen Subgruppen war kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Eine Korrelation zwischen den Laborparametern CRP und Leukozytenzahl mit den gemessenen Relaxationszeiten ließ sich für das native T1w und T2w-Mapping nicht nachweisen. Für das kontrastmittelverstärkte T1w-Mapping, die T1w FLASH- und T2w-HASTE-Sequenz konnten trotz leichter oder allenfalls mittlerer Korrelationen zwischen den Messwerten und den Entzündungsparametern keine sinnvollen Zusammenhänge hergestellt werden. Einzig die höheren Werte für das ECV 3 und ECV 12 bei höheren CRP-Werten erscheinen im Rahmen des Entzündungsgeschehens plausibel.

## 5. Ausblick

Im Rahmen zukünftiger Studien ist die Überprüfung der hier erstmals publizierten Parameterkarten (Maps) chronisch entzündlicher Darmerkrankung an einem größeren Kollektiv anzustreben. Zielsetzung hierbei wäre die Etablierung weiterer Referenzwerte der T1w- und T2w-Relaxationszeiten sowie des ECV von gesunden und entzündlich veränderten Darmsegmenten anhand einer größeren Studienpopulation. Darüber hinaus wäre es interessant zu untersuchen, ob anhand der Parameterkarten eine Graduierung der entzündlichen Aktivität analog zu den etablierten Endoskopie-Scoring-Systemen wie dem CDEIS (Crohn's disease index of severity) oder dem UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) erfolgen könnte. Diese lagen nur bei einem geringen Teil unserer Studienteilnehmer vor und in der Nachbefundung war lediglich eine qualitative Einordnung der entzündlichen Aktivität in leicht-, mittel- und hochgradig anhand des archivierten Bildmaterials und des schriftlichen Endoskopiebefundes möglich. Deshalb kann hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Entzündungsaktivität und den Relaxationszeiten keine Aussage getroffen werden.

Die Differenzierung zwischen Entzündung und Fibrose ist anhand unserer Untersuchung nicht möglich, da nur einzelnen Studienteilnehmern im Verlauf stenosierte Darmsegmente entnommen und histologisch aufgearbeitet wurden, welche zuvor in den Parameterkarten erfasst waren. Anhand einer systematischen, präoperativen MRT-Untersuchung von Fibrostenosen bei CED könnte anhand der Auswertung von Parameterkarten möglicherweise eine Differenzierung zwischen Entzündung und Fibrose erfolgen.

In unserem Studienkollektiv finden sich vor allem Patienten mit MC (n=24; 83 %). Da sich die abschließende Diagnose teils erst im Verlauf zeigte, sind in unserem Studienkollektiv ebenso Patienten mit einer CU (n=4; 14 %) als auch IC (n=1; 3 %) eingeschlossen, stellen jedoch die Minderheit dar. Da die abschließende Differenzierung zwischen MC und CU bei einigen Patienten nicht abschließend geklärt werden kann (bezeichnet als IC) wäre es interessant zu untersuchen, ob eine MRT anhand quantitativer Bildgebung messbare Unterschiede liefern und differentialdiagnostische Einordnungen unterstützen könnte.

Ein weiterer interessanter Ansatzpunkt wäre der Einsatz der quantitativen MRT als nicht invasives Monitoring-Tool. Anhand einer longitudinalen Untersuchung von Patienten unter Therapie könnten mögliche Veränderungen der T1w- und T2w-Relaxationszeiten erfasst werden. Gegenüber der bisher routinemäßig durchgeführten Endoskopie könnte die MRT eine quantitative, Untersucher-unabhängige Beurteilung der entzündlichen Aktivität bei einem günstigeren Risikoprofil ermöglichen.

## Literaturverzeichnis

1. Shen B. Endoscopic, imaging, and histologic evaluation of Crohn's disease and ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(s1):S41.
2. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(8):942-51.
3. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonova O, Vind I, Avnstrom S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Bjornsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinkas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihiu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
5. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(11):1351-61.
6. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Norregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1274-82.
7. Romberg-Camps MJ, Hesselink-van de Kruijs MA, Schouten LJ, Dagnelie PC, Limonard CB, Kester AD, Bos LP, Goedhard J, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991-2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms. *Journal of Crohn's & colitis*. 2009;3(2):115-24.
8. Cătană C-S, Neagoe IB, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(19):5823.
9. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(21):2066-78.
10. Verstockt B, Smith KG, Lee JC. Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future. *Clinical & translational immunology*. 2018;7(1):e1001.
11. Corridoni D, Chapman T, Ambrose T, Simmons A. Emerging Mechanisms of Innate Immunity and Their Translational Potential in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in medicine*. 2018;5:32.
12. Johansson ME, Gustafsson JK, Sjoberg KE, Petersson J, Holm L, Sjovall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One*. 2010;5(8):e12238.

13. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Wedrychowicz A, Jedynak-Wasowicz U, Sladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Kochan P, Heczko PB. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(42):5287-94.
14. Simms LA, Doecke JD, Walsh MD, Huang N, Fowler EV, Radford-Smith GL. Reduced alpha-defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut*. 2008;57(7):903-10.
15. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(5):968-84.
16. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *The American journal of pathology*. 2006;169(6):1901-9.
17. Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nature immunology*. 2004;5(1):104-12.
18. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(9):2191-9.
19. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(2):165-73.
20. Duijvestein M, Battat R, Vande Casteele N, D'Haens GR, Sandborn WJ, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Current treatment options in gastroenterology*. 2018;16(1):129-46.
21. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):235-41.
22. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer research*. 2009;29(7):2727-37.
23. Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Report*. 2018;6(2):75-82.
24. Jeon SR, Chai J, Kim C, Lee CH. Current Evidence for the Management of Inflammatory Bowel Diseases Using Fecal Microbiota Transplantation. *Current infectious disease reports*. 2018;20(8):21.
25. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(7):1088-103.
26. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1741-55.
27. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(11):1691-5.
28. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OØ. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2009;6(2):92.
29. Gasparetto M, Angriman I, Guariso G. The multidisciplinary health care team in the management of stenosis in Crohn's disease. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2015;8:167-79.
30. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.

31. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Fausa O, Aadland E, Lygren I, Sauar J, Schulz T. Incidence of inflammatory bowel disease in southeastern Norway: evaluation of methods after 1 year of registration. Southeastern Norway IBD Study Group of Gastroenterologists. *Digestion*. 1995;56(5):377-81.
32. Haskell H, Andrews CW, Jr., Reddy SI, Dendrinis K, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM, Odze RD. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(11):1472-81.
33. Dotti I, Mora-Buch R, Ferrer-Picon E, Planell N, Jung P, Masamunt MC, Leal RF, Martin de Carpi J, Llach J, Ordas I, Batlle E, Panes J, Salas A. Alterations in the epithelial stem cell compartment could contribute to permanent changes in the mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2017;66(12):2069-79.
34. Sonavane AD, Sonawane P, Amarpurkar DN. Inflammatory Bowel Disease Across the Age Continuum: Similarity and Disparity. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018:1-6.
35. Waljee AK, Joyce JC, Wren PA, Khan TM, Higgins PD. Patient reported symptoms during an ulcerative colitis flare: a Qualitative Focus Group Study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009;21(5):558-64.
36. Jalan KN, Sircus W, Card WI, Falconer CW, Bruce CB, Crean GP, McManus JP, Small WP, Smith AN. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology*. 1969;57(1):68-82.
37. Strauss RJ, Flint GW, Platt N, Levin L, Wise L. The surgical management of toxic dilatation of the colon: a report of 28 cases and review of the literature. *Annals of surgery*. 1976;184(6):682.
38. Greenstein A, Sachar D, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz H, Aufses JA. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 1985;7(2):137-43.
39. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*. 1987;317(26):1625-9.
40. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
41. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(8):707-12.
42. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne J, Florent C, Bouvry M, Mary J, Modigliani R. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut*. 1994;35(2):231-5.
43. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190-7.
44. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(4):429-38.
45. Ott C, Liebold A, Taksas A, Strauch UG, Obermeier F. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012.

46. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, Mariotti S. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(1):41-5.
47. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *The New England journal of medicine*. 1995;332(14):924-33.
48. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1):3-25.
49. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagorowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(6):649-70.
50. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1443-50.
51. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, Camilleri M, Hanauer SB. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1309-14.
52. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(8):1407-15.
53. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, Martines D, Sturniolo GC. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(4):429-37.
54. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, Lopez P, Lopez-Palacios N, Calvo M, Gonzalez-Lama Y, Carneros JA, Velasco M, Mate J. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(8):1190-8.
55. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, Gotz M, Katsanos KH, Kiesslich R, Ordas I, Repici A, Rosa B, Sebastian S, Kucharzik T, Eliakim R. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(12):982-1018.
56. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 1984;30(3):167-72.
57. Nahon S, Bounnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, Vahedi K, Messing B, Matuchansky C, Rambaud J-C. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(12):3102-7.
58. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdominal imaging*. 2008;33(4):407-16.

59. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79.
60. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1321-9.
61. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*. 1989;30(7):983-9.
62. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(4):505-12.
63. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *British medical journal*. 1966;1(5501):1442-7.
64. Thia KT, Loftus EV, Jr., Pardi DS, Kane SV, Faubion WA, Tremaine WJ, Schroeder KW, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1257-64.
65. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagan BG, Hanauer SB, Lemann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Bernhardt CA, Mary JY, Sandborn WJ. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61(4):535-42.
66. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, David E, Arrigoni A, Rocca G, Verme G. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*. 1987;92(1):181-5.
67. Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG, Trikudanathan G, Shen B. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011;5(3):189-95.
68. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, Venkatesh PG, Remzi FH, Kiran RP, Shen B. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(4):470-5.
69. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, Stokkers PC, van der Woude CJ, Hommes DW, de Jong DJ, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Oldenburg B, Samsom M. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(9):1246-51.
70. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1311-9.
71. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2004;287(1):G7-17.
72. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmestraux A, Svrcek M, Beaugerie L, Cosnes J. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2405-11.



73. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2407-18.
74. Tanaka M, Riddell RH. The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease. *Hepato-gastroenterology*. 1990;37(1):18-31.
75. Bernades P, Hecketsweiler P, Benozio M, Descos L, Geffroy Y, Hemet J, Loygue J, Modigliani R, Potet F, Weill J. Proposal of a system of criteria for the diagnosis of cryptogenetic inflammatory enterocolitis (Crohn's disease and hemorrhagic rectocolitis). A cooperative study by the Cryptogenetic Enterocolitis Study Group. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1978;2(12):1047.
76. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(3):281-6.
77. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*. 1991;32(12):1514-20.
78. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *Journal of Clinical Pathology*. 2002;55(12):955-60.
79. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R, Geboes K. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;464(5):511-27.
80. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(10):827-51.
81. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2003;16(4):347-58.
82. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-Biroulet L, Rimola J, Rogler G, van Assche G, Ardizzone S, Ba-Ssalamah A, Bali MA, Bellini D, Biancone L, Castiglione F, Eehalt R, Grassi R, Kucharzik T, Maccioni F, Maconi G, Magro F, Martin-Comin J, Morana G, Pendse D, Sebastian S, Signore A, Tolan D, Tielbeek JA, Weishaupt D, Wiarda B, Laghi A. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(7):556-85.
83. Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, Huprich JE. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1795-806. e7.
84. Strobel D, Goertz RS, Bernatik T. Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(27):3192-7.
85. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*. 2009;253(1):241-8.

86. Migaletto V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D, Azzali L, Virgilio G. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):43-52.
87. Maconi G, Bollani S, Porro GB. Ultrasonographic detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(8):1643-8.
88. Maconi G, Di Sabatino A, Ardizzone S, Greco S, Colombo E, Russo A, Cassinotti A, Casini V, Corazza GR, Bianchi Porro G. Prevalence and clinical significance of sonographic detection of enlarged regional lymph nodes in Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(11):1328-33.
89. Maconi G, Greco S, Duca P, Ardizzone S, Massari A, Cassinotti A, Radice E, Bianchi Porro G. Prevalence and clinical significance of sonographic evidence of mesenteric fat alterations in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(11):1555-61.
90. Dietrich CF. Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(4):482-93.
91. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Prospective evaluation of high-frequency mini-probe ultrasound colonoscopic imaging in ulcerative colitis: a valid tool for predicting clinical severity. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005;17(12):1325-31.
92. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(4):373-82.
93. Tarján Z, Tóth G, Györke T, Mester Á, Karlinger K, Makó EK. Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. *European journal of radiology*. 2000;35(3):176-82.
94. Huprich JE, Fletcher J. CT enterography: principles, technique and utility in Crohn's disease. *European journal of radiology*. 2009;69(3):393-7.
95. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, Johnson CD, Bruining DH, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Pardi DS, Mandrekar JN. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(1):113-21.
96. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, Bonomo L. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease. *The British journal of radiology*. 2011;84(998):112-9.
97. Rubesin SE, Levine MS. Radiologic diagnosis of gastrointestinal perforation. *Radiologic clinics of North America*. 2003;41(6):1095-115, v.
98. Vandembroucke F, Mortelet KJ, Tatli S, Pelsser V, Erturk SM, De Mey J, Silverman SG. Noninvasive multidetector computed tomography enterography in patients with small-bowel Crohn's disease: is a 40-second delay better than 70 seconds? *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2007;48(10):1052-60.
99. Toma P, Granata C, Magnano G, Barabino A. CT and MRI of paediatric Crohn disease. *Pediatric radiology*. 2007;37(11):1083-92.
100. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(1):3-15.
101. Coakley FV, Gould R, Yeh BM, Arenson RL. CT radiation dose: what can you do right now in your practice? *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(3):619-25.

102. Ochsenuhn T, Herrmann K, Schoenberg SO, Reiser MF, Goke B, Sackmann M. Crohn disease of the small bowel proximal to the terminal ileum: detection by MR-enteroclysis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(10):953-60.
103. Scott LJ. Gadobutrol: A Review in Contrast-Enhanced MRI and MRA. *Clinical drug investigation*. 2018:1-12.
104. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Gobel CM, Lotterer E, Nietsch HH, Behrmann C, Fleig WE. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut*. 2005;54(12):1721-7.
105. Lawrance IC, Welman CJ, Shipman P, Murray K. Small bowel MRI enteroclysis or follow through: which is optimal? *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(42):5300.
106. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, Healy JC. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;177(6):1325-32.
107. Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, Weber P, Jenss H, Kueper K, Hess CF. Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1989;152(5):999-1003.
108. Essary B, Kim J, Anupindi S, Katz JA, Nimkin K. Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatric radiology*. 2007;37(2):201-8.
109. Sempere GJ, Martinez Sanjuan V, Medina Chulia E, Benages A, Tome Toyosato A, Canelles P, Bulto A, Quiles F, Puchades I, Cuquerella J. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(6):1829-35.
110. Sen A. Unconventional abdominal uses of FIESTA (CISS) sequence. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2013;23(4):386.
111. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(15):1383-95.
112. Kruis W, Katalinic A, Klugmann T, Franke GR, Weismuller J, Leifeld L, Ceplis-Kastner S, Reimers B, Bokemeyer B. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(7):e263-70.
113. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnar T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84.
114. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, Nilsson LG, Persson T. Oral budesonide for active Crohn's disease. *Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group*. *The New England journal of medicine*. 1994;331(13):836-41.
115. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, Reshef R, Odes S, Moshkovitz M, Bruck R, Eliakim R, Maoz E, Mittmann U. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *The Israeli Budesonide Study Group*. *Gastroenterology*. 1998;115(4):835-40.
116. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 1994;331(13):842-5.

117. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, Kaplan GG, Seow CH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(6):Cd000296.
118. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Lofberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lemann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):199-212; quiz 3.
119. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27.e3.
120. Tung J, Loftus EV, Jr., Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, Harmsen WS, Sandborn WJ, Faubion WA, Jr. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(12):1093-100.
121. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollon F. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(2):135-49.
122. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2007;9(8):686-94.
123. Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *International journal of colorectal disease*. 1986;1(2):104-7.
124. van Koperen PJ, Safiruddin F, Bemelman WA, Slors JF. Outcome of surgical treatment for fistula in ano in Crohn's disease. *The British journal of surgery*. 2009;96(6):675-9.
125. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(1):Cd004115.
126. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, Befrits R, Midhagen G, Rademaker J, Foldager M. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(7):960-5.
127. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):167-76; author reply 77.
128. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, Koval G, Nichols T, Targan S, Fleishman C, Wiita B. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(10):1867-71.
129. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, Wiltink E, Tytgat G. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention

- enemas in active ulcerative proctitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1996;8(6):549-53.
130. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, Gordon GL, Clemmons DR, Golden PL, Rolleri RL, Yu J, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology*. 2015;148(4):740-50.e2.
131. Chebli LA, de Miranda Chaves LD, Pimentel FF, Guerra DM, de Freitas Barros RM, Gaburri PD, Zanini A, Chebli JMF. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;16(4):613-9.
132. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2462-76.
133. Pancione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Khalif I, Flint L, van Hoogstraten H, Zheng H, Danese S, Rutgeerts PJ. Infliximab, azathioprine, or infliximab+ azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S-134.
134. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
135. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Jarnerot G, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1.
136. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):699-710.
137. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(6):705-16.
138. Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, Marteau P, Zmora O, Kotze PG, Espin-Basany E, Turet E, Sica G, Panis Y, Faerden AE, Biancone L, Angriman I, Serclova Z, de Buck van Overstraeten A, Gionchetti P, Stassen L, Warusavitarne J, Adamina M, Dignass A, Eliakim R, Magro F, D'Hoore A. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(1):4-25.
139. Richards D, Hughes S, Irving M, Scott N. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Disease*. 2001;3(4):223-6.
140. Marceau C, Alves A, Ouaisi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery*. 2007;141(5):640-4.
141. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(3):379-85.

142. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52(2):187-92.
143. Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World journal of surgery*. 2000;24(7):851-6.
144. Sandborn WJ. Pouchitis following heal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1856-60.
145. Bloch F. Nuclear induction. *Physical review*. 1946;70(7-8):460.
146. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review*. 1946;69(1-2):37.
147. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, McGregor C, Christakis M, Symons S, Nelson A, Roberts TP. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2006;26(2):513-37.
148. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005;25(4):1087-99.
149. Bloembergen N, Purcell EM, Pound RV. Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. *Physical Review*. 1948;73(7):679-712.
150. Hoult DI, Richards R. The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. 1976;24(1):71-85.
151. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. 1971;171(3976):1151-3.
152. Weißhaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Science & Business Media; 2014. p. 1-161.
153. Bydder GM, Young IR. MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. *Journal of computer assisted tomography*. 1985;9(4):659-75.
154. Hahn EL. Spin echoes. *Physical review*. 1950;80(4):580.
155. Jerosch-Herold M, Kwong RY, Timmer T. Cardiac T1 imaging. 2014;23(1):3.
156. Brown MA, Semelka RC. MR imaging abbreviations, definitions, and descriptions: a review. *Radiology*. 1999;213(3):647-62.
157. Tanner J. Pulsed field gradients for NMR spin-echo diffusion measurements. *Review of Scientific Instruments*. 1965;36(8):1086-7.
158. Mansfield P, Maudsley A, Bains T. Fast scan proton density imaging by NMR. *Journal of Physics E: Scientific Instruments*. 1976;9(4):271.
159. Bangert V, Mansfield P. Magnetic field gradient coils for NMR imaging. *Journal of physics E: Scientific instruments*. 1982;15(2):235.
160. Bangert V, Mansfield P, Coupland R. Whole-body tomographic imaging by NMR. *The British journal of radiology*. 1981;54(638):152-4.
161. Mustarelli P, Rudnicki M, Savini A, Savoldi F, Villa M. Synthesis of magnetic gradients for NMR tomography. *Magnetic resonance imaging*. 1990;8(2):101-5.
162. Haase A, Frahm J, Hanicke W, Matthaei D. 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Physics in Medicine & Biology*. 1985;30(4):341.
163. Maccioni F, Viscido A, Broglio L, Marrollo M, Masciangelo R, Caprilli R, Rossi P. Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging. *Abdominal imaging*. 2000;25(3):219-28.

164. Fidler JL, Guimaraes L, Einstein DM. MR imaging of the small bowel. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2009;29(6):1811-25.
165. Semelka RC, Kelekis NL, Thomasson D, Brown MA, Laub GA. HASTE MR imaging: description of technique and preliminary results in the abdomen. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 1996;6(4):698-9.
166. Lee J, Marcos HB, Semelka RC. MR imaging of the small bowel using the HASTE sequence. *AJR American journal of roentgenology.* 1998;170(6):1457-63.
167. Beall DP, Regan F. MRI of bowel obstruction using the HASTE sequence. *Journal of computer assisted tomography.* 1996;20(5):823-5.
168. Kiefer B. Image acquisition in a second with half-Fourier-acquisition single-shot turbo spin echo. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 1994;4:86.
169. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hanicke W, Merboldt K-D. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance (1969).* 1986;67(2):258-66.
170. Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *Journal of computer assisted tomography.* 1986;10(2):363-8.
171. Crawley AP, Wood ML, Henkelman RM. Elimination of transverse coherences in FLASH MRI. *Magnetic resonance in medicine.* 1988;8(3):248-60.
172. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magnetic resonance in medicine.* 2004;52(1):141-6.
173. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2007;26(4):1081-6.
174. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2010;12:69.
175. Brittain JH, Hu BS, Wright GA, Meyer CH, Macovski A, Nishimura DG. Coronary angiography with magnetization-prepared T2 contrast. *Magnetic resonance in medicine.* 1995;33(5):689-96.
176. Giri S, Chung YC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, Simonetti OP. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2009;11:56.
177. Huang TY, Liu YJ, Stemmer A, Poncelet BP. T2 measurement of the human myocardium using a T2-prepared transient-state TrueFISP sequence. *Magnetic resonance in medicine.* 2007;57(5):960-6.
178. Radenkovic D, Weingärtner S, Ricketts L, Moon JC, Captur G. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart failure reviews.* 2017;22(4):415-30.
179. Makowski MR, Wiethoff AJ, Uribe S, Parish V, Botnar RM, Bell A, Kiesewetter C, Beerbaum P, Jansen CH, Razavi R. Congenital heart disease: cardiovascular MR imaging by using an intravascular blood pool contrast agent. *Radiology.* 2011;260(3):680-8.
180. Arai AE, Epstein FH, Bove KE, Wolff SD. Visualization of aortic valve leaflets using black blood MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 1999;10(5):771-7.
181. Nagel SN, Kim D, Penzkofer T, Steffen IG, Wyschkon S, Hamm B, Schwartz S, Elgeti T. Pulmonary MRI at 3T: Non-enhanced pulmonary magnetic resonance Imaging Characterization Quotients for differentiation of infectious and malignant lesions. *Eur J Radiol.* 2017;89:33-9.

182. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of chiropractic medicine*. 2016;15(2):155-63.
183. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Academic press; 2013.
184. Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Stray N, Sauar J, Schulz T. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(4):355-61.
185. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;17(12):2558-65.
186. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014;34(2):377-95.
187. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(7):667-75.
188. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(8):891-903.
189. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi C, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippón J. other authors. 2006; Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*114.1581-90.
190. White SK, Sado DM, Flett AS, Moon JC. Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging. *Heart*. 2012;98(10):773-9.
191. Ugander M, Oki AJ, Hsu L-Y, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *European heart journal*. 2012;33(10):1268-78.
192. Arheden Hk, Saeed M, Higgins CB, Gao D-W, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with 99mTc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology*. 1999;211(3):698-708.
193. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, Alharethi R, Li D, Hershberger RE. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008;295(3):H1234-h42.
194. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-44.
195. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, Ridgway JP, Bainbridge G, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;187(6):W630-5.
196. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, Friedrich MG, Robson MD, Neubauer S. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic



- resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:42.
197. Dall'Armellina E, Ferreira VM, Kharbanda RK, Prendergast B, Piechnik SK, Robson MD, Jones M, Francis JM, Choudhury RP, Neubauer S. Diagnostic value of pre-contrast T1 mapping in acute and chronic myocardial infarction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(6):739-42.
  198. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TG, Moreno H, Jr., Simonson B, Kwong R, Rosenzweig A, Das S, Jerosch-Herold M. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation*. 2013;128(11):1225-33.
  199. Yoon JH, Lee JM, Paek M, Han JK, Choi BI. Quantitative assessment of hepatic function: modified look-locker inversion recovery (MOLLI) sequence for T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MR imaging. *European radiology*. 2016;26(6):1775-82.
  200. Katsube T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, Kudo M, Kitagaki H, Murakami T. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2011;46(4):277-83.
  201. Luetkens JA, Klein S, Traeber F, Schmeel FC, Sprinkart AM, Kuetting DLR, Block W, Hittatiya K, Uschner FE, Schierwagen R, Gieseke J, Schild HH, Trebicka J, Kukuk GM. Quantitative liver MRI including extracellular volume fraction for non-invasive quantification of liver fibrosis: a prospective proof-of-concept study. *Gut*. 67. England2018. p. 593-4.
  202. Friedli I, Crowe LA, Berchtold L, Moll S, Hadaya K, de Perrot T, Vesin C, Martin PY, de Seigneux S, Vallee JP. New Magnetic Resonance Imaging Index for Renal Fibrosis Assessment: A Comparison between Diffusion-Weighted Imaging and T1 Mapping with Histological Validation. *Scientific reports*. 2016;6:30088.
  203. Peperhove M, Vo Chieu VD, Jang MS, Gutberlet M, Hartung D, Tewes S, Warnecke G, Fegbeutel C, Haverich A, Gwinner W, Lehner F, Brasen JH, Haller H, Wacker F, Gueler F, Hueper K. Assessment of acute kidney injury with T1 mapping MRI following solid organ transplantation. *European radiology*. 2018;28(1):44-50.
  204. Horsthuis K, Nederveen AJ, de Feiter MW, Lavini C, Stokkers PC, Stoker J. Mapping of T1-values and Gadolinium-concentrations in MRI as indicator of disease activity in luminal Crohn's disease: a feasibility study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;29(2):488-93.
  205. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, Raman SV. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(3):269-78.
  206. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schuler J, Doganguzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, Kellman P, Schulz-Menger J. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(2).
  207. Arai AE. Using magnetic resonance imaging to characterize recent myocardial injury: utility in acute coronary syndrome and other clinical scenarios. *Circulation*. 118. United States2008. p. 795-6.
  208. Pennell D. Myocardial salvage: retrospection, resolution, and radio waves. *Circulation*. 113. United States2006. p. 1821-3.
  209. Dekkers IA, Lamb HJ. Clinical application and technical considerations of T1 & T2(\*) mapping in cardiac, liver, and renal imaging. *Br J Radiol*. 2018:20170825.
  210. Huang SY, Li XH, Huang L, Sun CH, Fang ZN, Zhang MC, Lin JJ, Jiang MJ, Mao R, Li ZP, Zhang Z, Feng ST. T2\* Mapping to characterize intestinal fibrosis in crohn's disease. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2018.

211. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, White SK, Bhuva AN, Treibel TA, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Reant P, Ramlall M. Automated Extracellular Volume Fraction Mapping Provides Insights Into the Pathophysiology of Left Ventricular Remodeling Post-Reperused ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003555.
212. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magnetic resonance in medicine*. 2007;58(1):34-40.
213. Hinojar R, Foote L, Ucar EA, Jackson T, Jabbour A, Yu C-Y, McCrohon J, Higgins DM, Carr-White G, Mayr M. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(1):37-46.
214. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction: myocardial infarction and scar. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2003;5(2):353-9.
215. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(15):1800-11.
216. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(6):e003073.
217. Ibrahim T, Makowski MR, Jankauskas A, Maintz D, Karch M, Schachoff S, Manning WJ, Schömig A, Schwaiger M, Botnar RM. Serial contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging demonstrates regression of hyperenhancement within the coronary artery wall in patients after acute myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):580-8.
218. Concatto NH, Watte G, Marchiori E, Irion K, Felicetti JC, Camargo JJ, Hochegger B. Magnetic resonance imaging of pulmonary nodules: accuracy in a granulomatous disease-endemic region. *European radiology*. 2016;26(9):2915-20.
219. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 mapping in characterizing myocardial disease: a comprehensive review. *Circulation research*. 2016;119(2):277-99.
220. Bohnen S, Radunski U, Lund G, Ojeda F, Looft Y, Senel M, Radziwolek L, Avanesov M, Tahir E, Stehning C. Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2017;18(7):744-51.
221. Low RN, Sebrechts CP, Politoske DA, Bennett MT, Flores S, Snyder RJ, Pressman JH. Crohn disease with endoscopic correlation: single-shot fast spin-echo and gadolinium-enhanced fat-suppressed spoiled gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 2002;222(3):652-60.
222. Shoenut JP, Semelka RC, Magro CM, Silverman R, Yaffe CS, Micflikier AB. Comparison of magnetic resonance imaging and endoscopy in distinguishing the type and severity of inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 1994;19(1):31-5.
223. Florie J, Horsthuis K, Hommes DW, Nio CY, Reitsma JB, van Deventer SJ, Stoker J. Magnetic resonance imaging compared with ileocolonoscopy in evaluating disease severity in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(12):1221-8.
224. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, Colaiacomo MC, Cocco A, Montesani C, Caprilli R, Marini M. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2- versus T1-weighted gadolinium-

enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology*. 2006;238(2):517-30.

225. Durno CA, Sherman P, Williams T, Shuckett B, Dupuis A, Griffiths AM. Magnetic resonance imaging to distinguish the type and severity of pediatric inflammatory bowel diseases. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(2):170-4.

226. Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, Dugougeat-Pilleul F, Lachaux A, Valette P-J. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2005;29(8-9):803-8.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, **Robert Billig**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „MRT-basierte Quantifizierung von entzündlichen Läsionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und gesunden Darmabschnitten / MRI-based quantification of inflammatory lesions in inflammatory bowel disease and healthy intestinal sections“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

Nachfolgend möchte ich den Personen danken, die mich in den vergangenen Jahren intensiv unterstützt haben und ohne die eine Fertigstellung meiner Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zuerst möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer Prof. Dr. med. Marcus Makowski bedanken, der dank seiner herausragenden Expertise im Bereich der MRT-Forschung offene Fragen stets rasch beantworten und die Forschungsarbeit in die richtige Richtung leiten konnte. Ein klarer Fahrplan für das Vorgehen sowie nützliche Hinweise seinerseits haben erheblich zum Erfolg der Arbeit beigetragen.

Anschließend gilt ein besonderer Dank meinem Zweitbetreuer Dr. med. Sebastian Wyschkon, mit dem ich die vergangenen Jahre eine hervorragende Zusammenarbeit am Campus Benjamin Franklin hatte. Dank seiner Einarbeitung konnte ich sehr schnell selbstständig mit den Befundungsprogrammen arbeiten sowie die MRT-Geräte bedienen. Sowohl während, als auch außerhalb seiner Arbeitszeiten war er stets erreichbar und motiviert das Forschungsprojekt voran zu bringen und die erfolgten Auswertungen zu besprechen. Auch bei der Fertigstellung der Monographie hat er durch viel konstruktives Feedback wichtige Impulse gesetzt.

Ich möchte hierbei hervorheben, dass ich jederzeit wieder eine Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. med. Marcus Makowski und Betreuung von Dr. med. Sebastian Wyschkon beginnen würde!

Außerdem gilt ein großer Dank meiner Freundin Amélie Göhlich, welche mich bereits das gesamte Medizinstudium begleitet und mir für die Dissertation viel Motivation und Inspiration gab.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Ines Billig und Sven Billig bedanken, ohne die ich meinen Lebensweg bisher nicht so erfolgreich hätte bestreiten können. Sie waren mir mein gesamtes Leben, auch während der Zeit der Dissertation, eine große Stütze. Deshalb widme ich Ihnen diese Arbeit.



## CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

**Name, Vorname:** Billig, Robert

**Emailadresse:** robert.billig@charite.de

**Matrikelnummer:**

**PromotionsbetreuerIn:** Dr. med. Sebastian Wyschkon

**Promotionsinstitution / Klinik:** Institut für Radiologie

**Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)**

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Robert Billig innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 29.09.2020*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *ROC Kurven/AUC Wert zur Beurteilung der Klassifikationsgüte*
- *Spearman Korrelation für nicht normalverteilte Werte*

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 29.09.2020

Name der Beraterin: Anne Pohrt

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel