

J.F. Schäfer¹, J. Vollmar¹, F. Zenneck¹, U. Graepler-Mainka², A. Boss¹, P. Martirosian³, R. Vonthein⁴, F. Prüfer¹, M. Stern², C.D. Claussen¹, F. Schick³

Air trapping und morphologische Veränderungen der Lunge bei cystischer Fibrose: Mögliche Rolle der MRT unter Verwendung spezieller Sequenzen mit ultrakurzer Echozeit

1 Abteilung für Radiologische Diagnostik und Pädiatrische Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

2 Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinik Tübingen

3 Abteilung für Radiologische Diagnostik, Sektion Experimentelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

4 Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinik Tübingen

Einleitung

Fokales Air trapping (AT) ist Ausdruck der Obstruktion der kleinen Atemwege und kann als wesentliche Frühveränderung bei cystischer Fibrose (CF) mit der CT und HRCT visualisiert werden (1). Darüber hinaus lassen sich neben der qualitativen und auch quantitativen Erfassung von AT im Sinne einer funktionellen Bildgebung morphologische Veränderungen der Lunge mit der CT genauer als im Röntgenbild erfassen, wodurch reversible von irreversiblen Schädigungen differenziert werden können (2, 3). Dies unterstreicht die prognostische Bedeutung der CT (4). Demgegenüber steht die nicht unerhebliche Strahlenexposition der CT, insbesondere dann, wenn häufige Verlaufskontrollen bei Änderung der Therapieschemata und der z. B. zusätzliche Einsatz von Corticosteroiden indiziert sind.

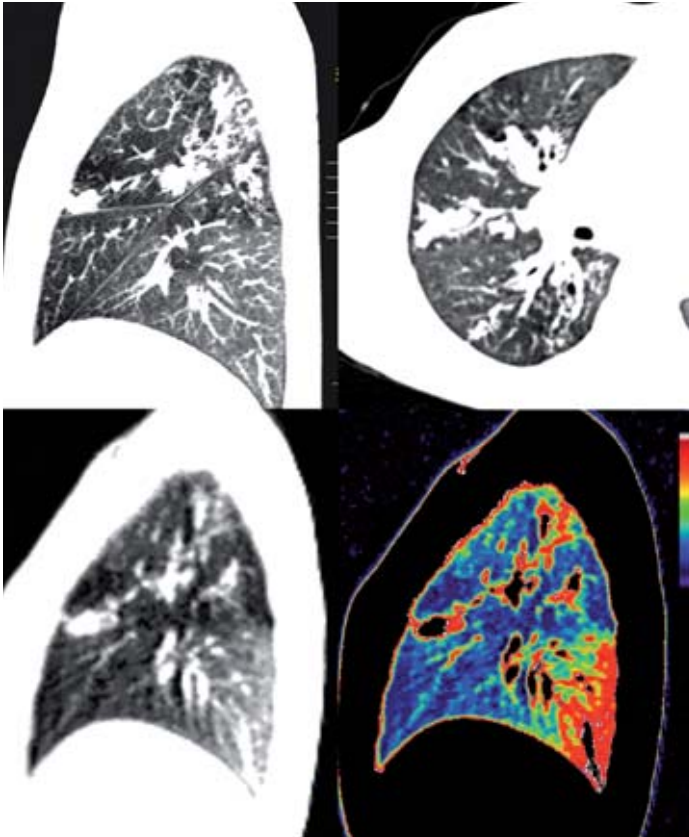
Mit der MRT konnten auf funktio-
neller Basis aber auch morpho-
logischer Basis relevante Daten
in verschiedenen Studien bei CF
gewonnen werden (5-8). Die Me-
thode hat sich aufgrund bekann-
ter Probleme, wie Artefakte und
geringer Protonendichte der Lunge
bisher aber nicht etabliert. Zur di-
rekten Darstellung von AT mit der
MRT gibt es unseres Wissens nach
noch keine Daten. Trotz des sehr
kurzen T2* der Lunge (1 ms bei 1,5
Tesla) ist es aber mittels ultrakurzer
Echozeiten möglich, die Protonen-
lungendichte mit der MRT abzu-
schätzen (9). Ziel der Studie war die
Messung der Protonendichte bei

gesunden Probanden im Vergleich
zu Patienten. Darüber hinaus soll-
te versucht werden AT in Kombi-
nation typischer morphologischer
Charakteristika bei CF in Korrelati-
on zur Lungenfunktion abzubilden.
Schließlich sollte die prognostische
Bedeutung solcher MRT-Messun-
gen abgeschätzt werden.

Material und Methodik Patienten und Kontrollgruppe

Aus der CF Ambulanz der Tübinger
Kinderklinik wurden 80 Patienten
(Mindestalter 8 Jahre) über die
Studie informiert und zur Teilnah-
me befragt. Dreiundzwanzig Pati-
enten (10 weiblich, 13 männlich)

erklärten sich bereit, teilzuneh-
men, wobei bei einer Patientin die
Messung wegen Klaustrophobie
abgebrochen werden musste. 22
konsekutive Patienten mit CF (10
adulte und 12 juvenile Patienten)
mit einem mittleren Alter von 24
und 11 Jahren wurden untersucht
und erhielten 2 Lungenfunktions-
tests (PFT) am Tag der MRT und
6 Monate später. Die Kontroll-
gruppe von Gesunden wurde so
ausgewählt, dass die Altersvertei-
lung weitgehend mit der Gruppe
der adulten Patienten (> 18 Jahre)
übereinstimmte (mittleres Alter
24).



■ Abb. 1 : Hohe Übereinstimmung von Air trapping in der CT und der MRT eines Patienten mit CF. Oben links: CT mit sagittaler Reformatierung der re. Lunge (MSCT, low dose, Inspiration). Oben rechts: Axiale CT rechtes Ober/Mittelfeld (Einzelschicht, Expiration). Unten links: Sagittale GRE der rechten Lunge in Expiration (TE=0,8ms). Unten rechts: Gleiche Ebene in Farbkodierung.

MRT Protokoll

Alle Messungen fanden an einem 1,5T Gerät (Vision-Sonata, Fa. Siemens) mit folgendem Protokoll statt: Zur Messung der Protonendichte wurde eine 2D GRE-Sequenz (TR=2,5ms, TE=0,8ms) in submaximaler In- und Expiration verwendet. Die Mitarbeit wurde mittels Atemgurt qualitativ beurteilt und gegebenenfalls wiederholt. Hierbei wurde zur

Optimierung der Signalintensität des Lungenparenchyms nicht nur eine minimale Echozeit verwendet, sondern weitere Parameter wie Schichtdicke und Mittelungen in einer Pilotphase optimiert (Abbildung 1 und 2). Die Akquisition wurde mit paralleler Bildgebung verkürzt (Grappa 2). Zur morphologischen Evaluation wurden hoch aufgelöste transversale 3D GRE (TR=2,9ms, TE=0,9 ms) in Atem-

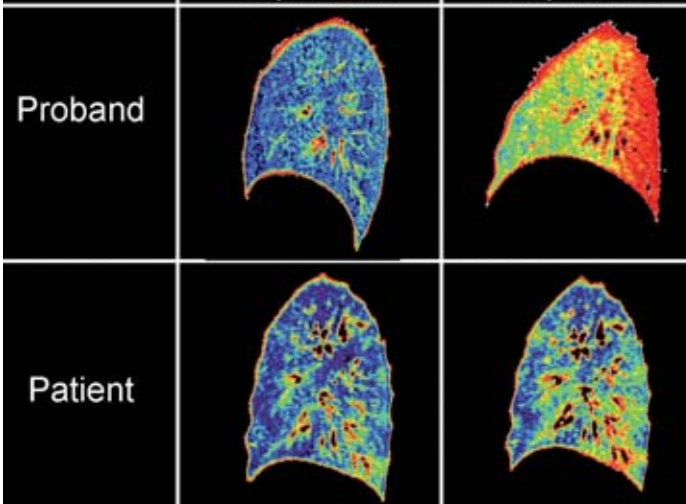
stopp (Inspiration) und atemgetriggerte coronare T2 gewichtete TSE Sequenzen verwendet (Abbildung 3 und 4).

Auswertung

Es wurden rauschkorrigierte Signalmessungen (SI) und daraus relative Kontraste (breath contrast, BrC) zwischen In- und Expiration für jeden Lungenlappen einzeln kalkuliert. Anhand eines selbstentwickelten Scores, dessen Anwendbarkeit in Voruntersuchungen überprüft wurde, erfolgte die Quantifizierung morphologischer Veränderungen der Lunge (10).

Die Beurteilung erfolgte blind zu den klinischen Befunden und den Ergebnissen der Lungenfunktion durch zwei erfahrene Untersucher im Konsensusverfahren. Mit Hilfe einer Dreipunkteskala wurde das Ausmaß von Bronchiektasen, Peribronchitis / Mucus Plugging, acinären Verdichtungen und Konsolidierungen bewertet. In gleicher Weise erfolgte die Beurteilung von regionalem AT.

Da bekanntermaßen bestimmte Pathologien sich an anatomische Grenzen halten, wurden alle Bewertungen für jeden Lappen getrennt vorgenommen, wodurch eine interne Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen und BrC vorgenommen werden konnte. Um die Auswirkung auf die globale Lungenfunktion ab-



■ Abb. 2 : Vergleich der Protonendichte (2D GRE Sequenz, TE=0,8 ms) zwischen Proband (FEV1 110%) und Patient (FEV1 63%). Obere Zeile (Proband): In Expiration ist der ventro-dorsale Gradient der Protonendichte gut erkennbar. Untere Zeile (Patient): Darstellung von subsegmentalem Air Trapping.

zuschätzen, wurde der Score jedes Lappens mit der Anzahl der Segmente multipliziert, so dass eine maximale Punktzahl von 200 möglich war (5 Kategorien, 2 Punkte, 20 Segmente). Das Gesamtergebnis wurde mit der Einsekundenkapazität (FEV1) korreliert. Inwieweit sich die detektierten Veränderungen zu prognostischen Parametern eignen könnten, wurde mittels einer ROC-Analyse (receiver operating characteristic) getestet.

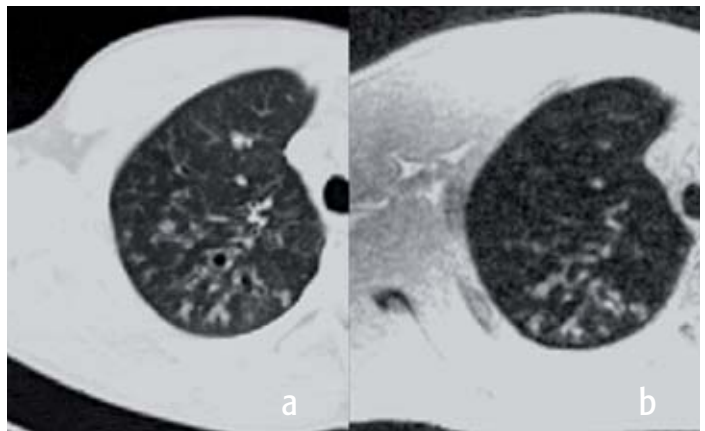
Ergebnisse

Die Messungen der Protonendichte ergaben deutliche Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken. In Inspiration wiesen die Probanden die niedrigste SI auf - gefolgt von den adulten Patienten. In Expiration wiesen die adulten Patienten die niedrigste SI gefolgt von den Probanden auf. Die juvenilen

Patienten hatten dementsprechend die höchste SI in beiden Atemphasen. Der Kontrast (BrC) zwischen In- und Expiration war

juvenile Patienten) (Abbildung 5). Der mediane Summen-Score war bei adulten Patienten doppelt so hoch wie bei juvenilen Patienten. Die Tabelle 1 zeigt die Verteilung der einzelnen Kategorien.

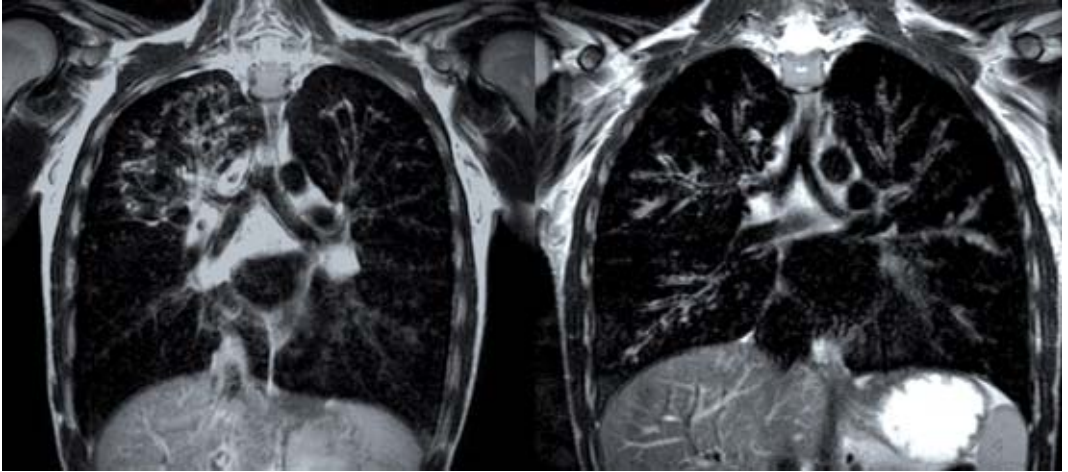
Während für beide Patientengruppen eine gute Übereinstimmung zwischen morphologischen Veränderungen und relativem Kontrast nachweisbar war (Abbildung 6), ergab sich nur eine schwache Korrelation zwischen dem morphologischen Score und FEV1 bei juvenilen Patienten ($r = -0,27$) und eine moderate Korrelation bei Erwachsenen ($r = -0,56$). Durch Berücksichtigung des AT am Gesamtscore konnte die Korrelation



■ Abb. 3a/b: Beispiel einer eins zu eins Korrelation (nicht Teil der Studie) zwischen CT (links) und MRT (rechts). Auch in der MRT (3D GRE, TE=0,9ms, SD 3 mm) sind die zentroacinarären Knoten (tree in bud) sowie die Verdickungen der Bronchialwände erkennbar.

mit einem Mittel von 154% bei Probanden relevant höher als bei Patienten (65% adulte und 64%

deutlich verbessert werden ($r = -0,37$ und $r = -0,77$). Die mittlere Differenz des FEV1 betrug zu Be-



■ Abb. 4 : Darstellung typischer Veränderungen der Lunge bei CF in der T2w TSE.

ginn und nach 6 Monaten bei -5% bzw. -7%. Bei 13 der 22 Patienten (7 juvenile und 6 adulte Patienten) ergab sich nach 6 Monaten eine Reduktion über 3%. Unter Berücksichtigung des mit der MRT gefundenen Ausmaßes von AT, Peribronchitis und acinären Verdichtungen ließ sich diese für beide Patientengruppen prognostizieren (AUC 0,875 und 0,94).

Diskussion

Gegen die bisherige Einschätzung, dass AT mit der Protonen-MRT überhaupt nicht beurteilt werden kann, sprechen die Ergebnisse dieser Pilotstudie.

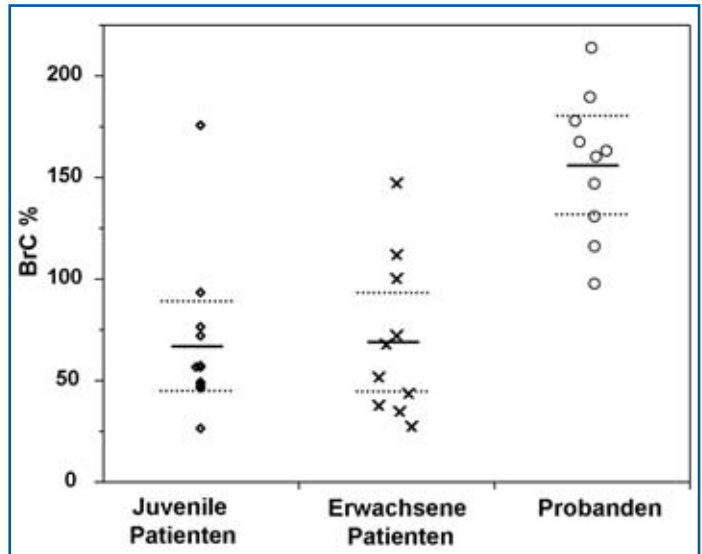
Zwischen Gesunden und Patienten fanden sich deutliche Unterschiede der Lungendichte, bei Patienten in Abhängigkeit vom Ausmaß morphologischer Veränderungen.

Für adulte Patienten konnte durch Einbeziehung des AT in den Score eine gute Korrelation zur FEV1 erreicht werden. Die Messungen waren robust, so dass alle Untersuchungen ausgewertet werden konnten. Auch wenn die Quantifizierung noch nicht mit spirometrischen Daten validiert ist, und auch die Mitarbeit der Patienten eine wesentliche Einflussgröße darstellt, erscheint zumindest ein semiquantitativer Ansatz in Form eines Scores für die Praxis tauglich. Dieser lässt sich dann gut mit einem Score für morphologische Veränderungen kombinieren. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit die regionale „Lungenfunktion“ direkt morphologischen Pathologien zuzuordnen. Dies gelingt umso besser, je höher aufgelöste Bilddaten zur Verfügung stehen. So lassen sich z.B. vergleichbar zur CT die Lappen und auch die

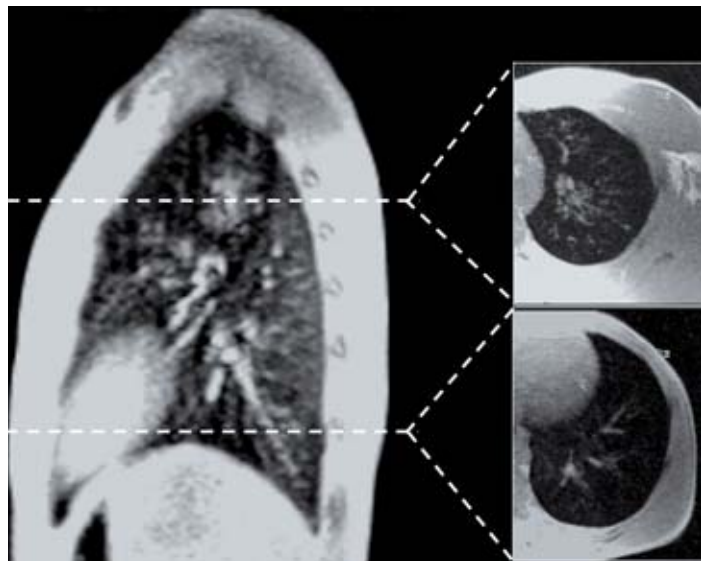
Segmente abgrenzen, wie direkte Korrelationen im Einzelfall gezeigt haben. Die CT bleibt hinsichtlich der Auflösung unübertroffen und wird weiterhin die Referenzmethode für die Messung der Lungendichte sein. Allerdings sind weder Volumenscans der gesamten Lunge in verschiedenen Atemphasen, wie hier mit der MRT durchgeführt, vertretbar, noch häufige Wiederholungen solcher Untersuchungen. Die Möglichkeit progressiv eine Therapie auch bildgebend zu überprüfen, könnte hierbei von entscheidender Bedeutung sein. Insbesondere, da das von uns favorisierte Messprotokoll keinerlei invasiven Charakter hat. So sind für die kombinierte funktionelle und morphologische Bildgebung weder intravenöses Kontrastmittel noch inhalative Substanzen, wie von anderen Arbeitsgruppen vorgeschlagen, notwendig. Inwie-

weit die Erhebung eines aktuellen Status mit der MRT vergleichbar zur CT auch längerfristig prognostische Bedeutung aufweist, kann noch nicht abschließend beurteilt werden, unsere Daten weisen zumindest in diese Richtung. Es wurde dabei deutlich, dass Entzündungen mit Zeichen der Peribronchitis und Bronchiolitis wichtige Faktoren für eine Verschlechterung im Halbjahresverlauf waren. Folgende Limitationen sind bei der Interpretation unserer Untersuchung zu berücksichtigen: Die Wiederholbarkeit der quantitativen Messungen wurde hier nicht systematisch überprüft, da hierzu eine direkte und gleichzeitige Messungen des Atemzugvolumens notwendig gewesen wäre. Dies erschien uns aber aus methodischen Gründen sehr aufwendig und muss in einer gesonderten Untersuchung erfolgen.

Die direkte Korrelation zur Referenzmethode CT wurde nicht im Rahmen der Studie durchgeführt, da die CT am Universitätsklinikum Tübingen in der Diagnostik bei CF keine Standardmethode darstellt. Im Einzelfall wurden aber hohe Übereinstimmungen zwischen beiden Methoden gefunden. Die Patientenrekrutierung erfolgte auf freiwilliger Basis, sodass ein Selektionsbias nicht beurteilt werden kann. Anhand der Verteilung des Scores lässt sich aber erkennen, dass verschiedene Schweregrade



■ Abb. 5: Graphische Darstellung des relativen Kontrasts (BrC %) zwischen In- und Expiration mit geometrischem Mittel (○) und Konfidenzintervallen (---) bei Patienten und Probanden.



■ Abb. 6: Interne Korrelation zwischen Morphologie und AT. Links: Sagittale Darstellung der Protonendichte der linken Seite. Rechts: Deutliche Veränderungen im Oberlappen, weniger im Unterlappen.

Mediane Punkteverteilung des Scores

	Juvenile Patienten	Adulte Patienten
Bronchiektasen	7.0	15.5
Peribronchitis	16.0	25.5
Acinäre Schattten	8.0	24.0
Konsolidierungen	4.0	5.0
Summe	37.0	80.0
Air trapping	10.5	21.5
Summe plus AT	52.5	105.5

■ Abb. 7: Mediane Punkteverteilung bei juvenilen und adulten Patienten

der Erkrankung untersucht wurden. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten war in dieser Pilotstudie niedrig. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass mit Hilfe eines relativ einfachen, nicht invasiven Messprotokolls wertvolle funktionelle und morphologische Informationen gewonnen werden können. Hierdurch ist die klinische Akzeptanz der Methode mittlerweile so hoch, dass in Kürze die Daten einer größeren Anzahl von Untersuchungen zur Verfügung stehen.

Literatur

1. Arakawa H, Webb WR. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1349-1353.
2. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al.: Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. In: *Radiology*, 1991; 783-788.
3. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:375-380.
4. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:588-593 Epub 2003 May 2013.
5. Donnelly LF, MacFall JR, McAdams HP, et al. Cystic fibrosis: combined hyperpolarized ³-He-enhanced and conventional proton MR imaging in the lung-preliminary observations. *Radiology* 1999; 212:885-889.
6. Eichinger M, Puderbach M, Fink C, et al. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis -

initial results. *Eur Radiol* 2006; 16:2147-2152 Epub 2006 May 2144.

7. Jakob PM, Wang T, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D. Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis. *Magn Reson Med* 2004; 51:1009-1016.
8. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, et al. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Radiol* 2007; 42:715-725.
9. Hatabu H, Alsop DC, Listerud J, Bonnet M, Geftter WB. T2* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 1999; 29:245-252.
10. Schaefer J, Vollmar J, Schick F, et al.: Morphologische und funktionelle MRT-Bildgebung der Lunge bei Cystischer Fibrose - Erste Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173, Supplement (1): 187.

► PD Dr. med. Jürgen Schäfer
Radiologische Diagnostik/
Kinderradiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 TÜBINGEN