

Jürgen F. Schäfer

Nichtinvasives Lungenperfusionsmapping mittels flußsensitiver MR-Bildgebung bei 1.5 Tesla

Vergleich von gesunden Probanden und Patienten mit Cystischer Fibrose

JF Schäfer¹, A Boss¹, P Martirosian³, S Schäfer¹, U Graepler-Mainka², M Stern², CD Claussen¹, F Schick³.

1 Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

2 Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinik Tübingen

3 Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Sektion Experimentelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen

Einleitung

Die frühe pulmonale Manifestation der Cystischen Fibrose (CF) ist gekennzeichnet durch eine Entzündung insbesondere auch der kleinen Atemwege (1, 2). Regionale Veränderungen im Rahmen des Progresses der Erkrankungen können der rein morphologisch orientierten Bildgebung entgehen. Daher ist ein funktionseller Ansatz zur Beurteilung indiziert. Hierbei ist neben der Ventilations- auch die Perfusionsbildgebung sinnvoll (3). Die am häufigsten verwendete Methode zur bildgebenden Quantifizierung der regionalen Lungenperfusion ist die Szintigraphie mittels Technetium markierter Albumin-Partikel. Gegebenfalls wird diese auch mit einer Ventilationsszintigraphie kombiniert. Trotz der relativ niedrigen Strahlenexposition beider Verfahren (ca. 1,3 und 0,1 mSv) ist der Einsatz in der pädiatrischen Radiologie insbesondere für Wiederholungsuntersuchungen nur ausnahmsweise gerechtfertigt.

Unter diesem Gesichtspunkt ist die MRT die ideale Modalität, welche zur Beurteilung der regionalen Perfusion ein mittlerweile gut untersuchtes Verfahren bietet: die Gadolinium gestützte First-pass-Perfusionsmessung.

Mit ihr lassen sich neben der visuellen Beurteilung der Perfusion verschiedene Parameter, unter anderem auch der regionale pulmonale Blutfluss, evaluieren. Auch für die CF liegen Ergebnisse im Rahmen einer morphologischen kombinier-

ten funktionellen MRT-Untersuchung vor. Im Gegensatz zu den beschriebenen Verfahren liegen für nicht Kontrastmittel verstärkte Techniken – und damit nicht invasiv – nur geringe Erfahrungen außerhalb von Tierexperimenten oder Untersuchungen an gesunden Probanden vor.

Arterial spin labeling (ASL) nutzt das frei diffundierende Wasser des fließenden Blutes, welches durch einen Radiowellenpuls magnetisch markiert wurde, als endogenes

Kontrastmittel. Aufgrund der problematischen physikalischen Bedingungen der Lunge erscheint uns und anderen die gepulste ASL Technik am besten geeignet, da hier im Gegensatz zu kontinuierlichen Verfahren kurze Pulse zur Magnetisierung des einfließenden Blutes verwendet werden. Während bei einer Feldstärke von 0.2 Tesla eine True-FISP Sequenz in Kombination mit einer FAIR (flowsensitive alternating inversion recovery) Präparation eingesetzt werden kann, erschien dies bei einer Feldstärke

von 1,5 Tesla aufgrund der extrem kurzen T2*-Zeit des Lungenparenchyms und signifikanter Zunahme der Frequenz-Halbwertsbreiten nicht sinnvoll. Stattdessen untersuchten wir mittels modifizierter FAIR-HASTE (half Fourier acquisition single shot turbo spin-echo) Sequenzen (8).

Methodik

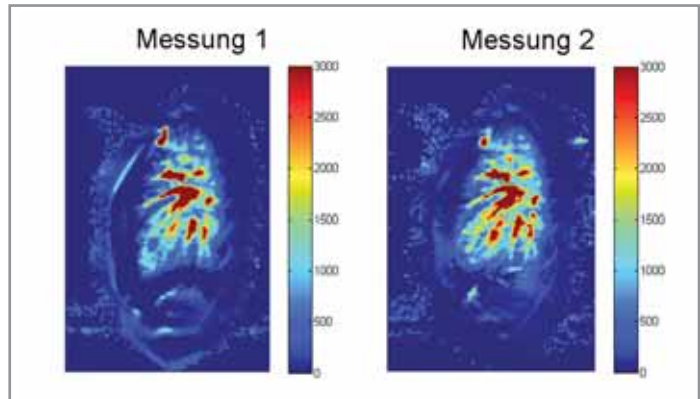
Probanden und Patienten

Es wurden zunächst 5 gesunde Probanden (mittleres Alter 24 Jahre) untersucht. Hierbei wurden die Messungen in einer Sitzung zweimalig durchgeführt. Es folgten dann die konsekutiven Untersuchungen an 25 Patienten mit bekannter CF. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 14 Jahren (± 5 Jahre). Die mittlere forcierte Einsekundenkapazität (FEV1 % Soll) lag bei 80% ($\pm 24\%$).

Die Rekrutierung erfolgte aus klinisch indizierten Untersuchungen als Verlaufskontrollen oder erstmaligen MR-Tomographien der Lunge. Die Untersuchungen wurden im Rahmen eines umfassenden Messprotokolls bei CF durchgeführt, welches von der Ethikkommission positiv bewertet wurde.

FAIR-HASTE

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen (Vision Sonata, Siemens, Erlangen) mittels einer Sechs-Kanal body-array Spule durchgeführt.



■ Abb. 1: Perfusion der rechten Lunge in sagittaler Ebene bei einer Probandin. Vergleichbare Perfusionskarten der 1. und 2. Messung

Die Messung der Lungenperfusion erfolgte mit einer FAIR HASTE Sequenz (TR=7000ms, TE=23ms, TI=1200ms, Voxelgröße 3x3x20 mm³). Nach der Messung der Ausgangsmagnetisierung (M₀) erfolgten jeweils 20 Messungen – je 10 mit globaler und 10 mit schicht-selektiver Inversion – in einer repräsentativen sagittalen Schichtebenen zunächst der rechten und dann der linken Lungenhälfte. Um Bewegungsartefakte durch stationäres Gewebe zu verringern, wurden alle Untersuchten zunächst mit dem „in Takt atmen“ vertraut gemacht.

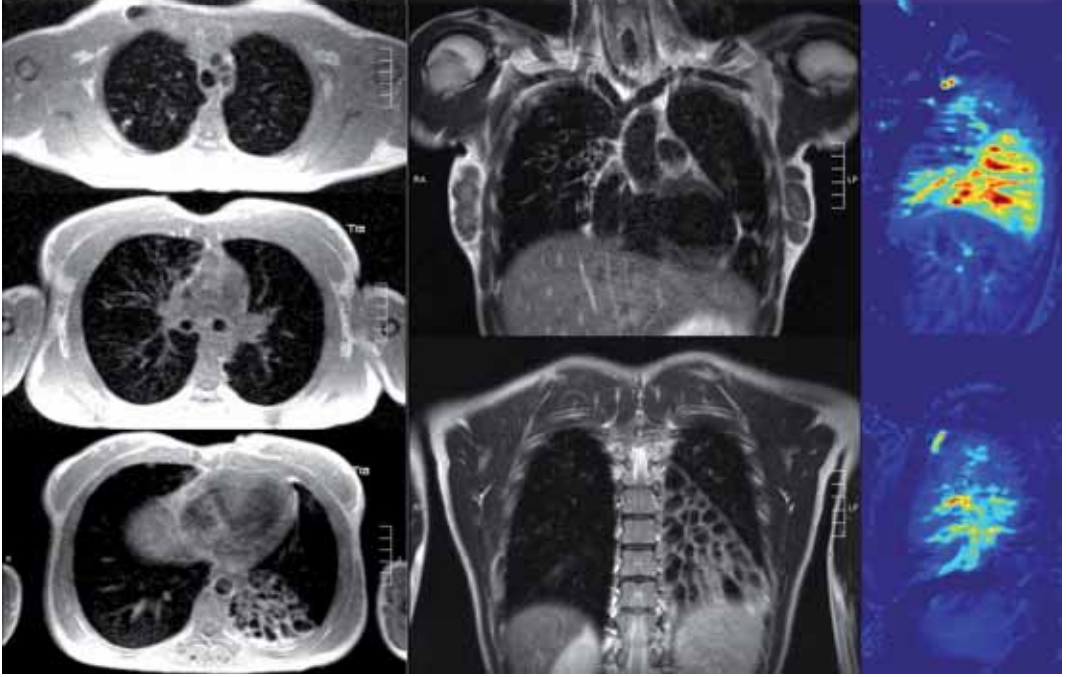
Es wurden während der kontinuierlich laufenden Messungen entsprechende Atemkommandos gegeben, so dass Inversionpuls und Akquisition (T1 1200ms) in Atemstopp in Expiration erfolgen konnten. Die reine Messzeit pro Seite betrug ca. 2,5 Minuten.

Perfusionskarten und Region of Interest (ROI) Messungen

Das vereinfachende, quantitative Modell der Perfusion unter Verwendung von FAIR Sequenzen ignoriert Transiteffekte der Wassermoleküle im Blut und setzt voraus, dass die T1 Zeiten von Blut und Gewebe gleich sind. Die Korrelation zwischen messbarem Signal (entspricht der Differenzmagnetisierung zum Zeitpunkt der Inversion) und Perfusion ist durch folgende Gleichung gegeben, welche sich aus den erweiterten Bloch-Gleichungen ableitet:

$$\Delta M(TI) \cong M_S(TI) - M_{nsd}(TI) \cong 2M_0 TI \frac{f}{\lambda} \exp\left(-\frac{TI}{T1}\right)$$

Hierbei entspricht M₀ der Ausgangsmagnetisierung, T1 der Längsmagnetisierungszeit des Gewebes, λ dem Blut/Gewebe Verteilungskoeffizienten und f der Perfusionsrate (ml/100g/min). Unter diesen Bedingungen lassen sich Perfusionskarten nach Mittelung und Subtraktion der Amplituden-



■ Abb. 2: MRT der Lunge einer 16-jährigen Patientin. Links, GRE Sequenz, Mitte TSE Sequenz, rechts Perfusionskarten der rechten (oben) und linken Seite (unten). Korrespondierend zu den deutlichen morphologischen Veränderungen (in erster Linie Bronchiektasen und Bronchialwandverdickungen) des rechten Oberlappens findet sich eine Reduktion der Perfusion. Auf der linken Seite zeigen sich bei nur geringen morphologischen Veränderungen eine Reduktion im Oberlappen und zusätzlich ein Defekt der Perfusion im gesamten Unterlappen bei chronischer Atelektase und Bronchiektasen.

bilder (Msl und MnsI) nach folgender Gleichung berechnen:

$$f \cong \lambda \frac{M_{sl}(TI) - M_{nsl}(TI)}{2M_0} \frac{1}{T_1} \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right)$$

Alle Berechnungen erfolgten unter Verwendung der PC-basierten Software Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA). Für jeden Lungenlappen wurde eine ROI-Quantifizierung vorgenommen. Die ROIs wurden auf den korrespondierenden Bildern mit schichtselektiver Inversion eingezeichnet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass sichtbare Gefäße nicht mit einbezogen wurden.

Statistische Auswertung

Für die ROI Analyse der 1. und 2. Messung der Probandenunter-

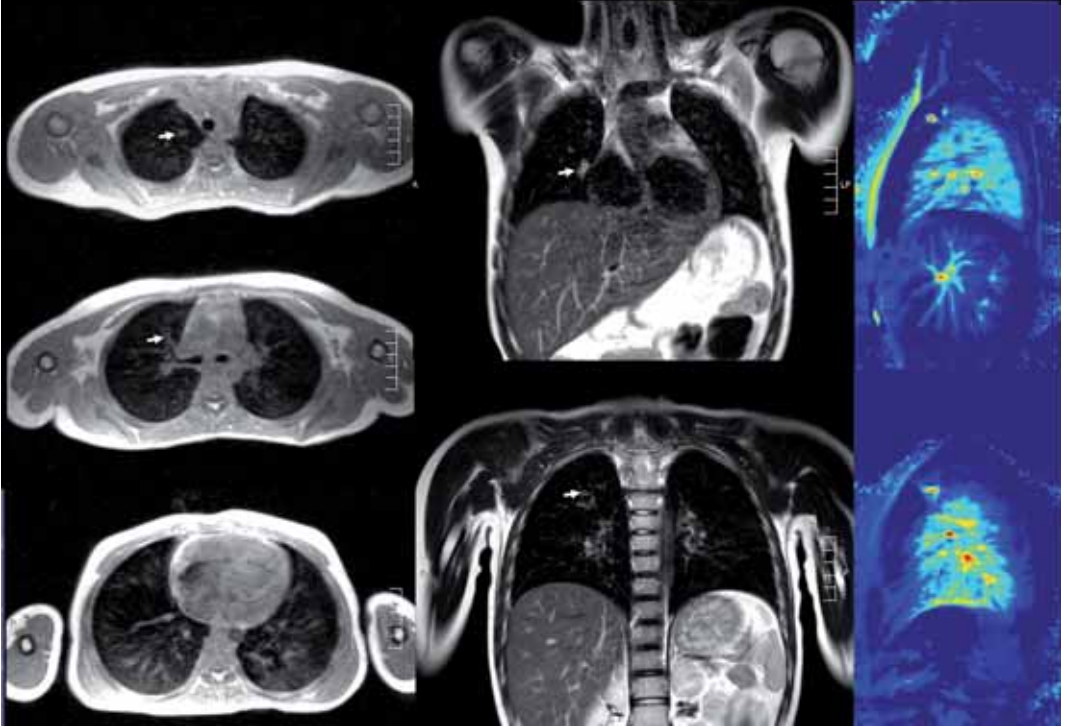
suchungen wurden die mittleren Differenzen und die Standardabweichungen berechnet. Das Ausmaß der Artefakte wurde auf den gemittelten Aufnahmen auf einer Skala von 1 bis 4 (keine, geringe, moderate und deutliche Artefakte) bewertet und als Median aller Bewertungen mit dem Alter der Patienten korreliert. Die Ergebnisse der ROI Analyse von Patienten und Probanden wurden verglichen. Es erfolgte eine Korrelation des Mittelwertes mit der FEV1%.

Ergebnisse

Für die Probandenmessungen fanden sich Perfusionsraten von 438 bis 546 ml/100g/min (Mittelwert 438 ± 48 ml/100g/min). Die Wie-

derholbarkeit der Probandenmessung war relativ genau mit einer mittleren Differenz aller Messungen von 2.6 ml/100g/min (± 11.7 ml/100g/min) (Abb. 1). Während die Probandenmessungen kaum Artefakte aufwiesen, lag der Median aller Bewertungen der Patienten bei 3. Es zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen Alter und Artefakt-Bewertung (Spearman Rho = 0.5; p = 0,01).

Die nach Lappen getrennt vorgenommene Quantifizierung in ml/100g/min ergab bei Patienten im Vergleich zu Probanden eine signifikant niedrigere Perfusion in den Oberlappen (Median 393 vs. 496; p = 0,02) passend zur Dominanz



■ *Abb. 3: MRT der Lunge einer 11-jährigen Patientin. Links GRE Sequenz, Mitte TSE Sequenz, rechts Perfusionskarten der rechten (oben) und linken Seite (unten). Nur minimale Bronchialwandverdickung des rechten Oberlappens und Mittellappens (Pfeile). Erkennbare Reduktion der Perfusion rechts ventral und apical, inhomogene Kartierung links dorsal.*

der morphologischen Veränderungen, während in den Unterlappen kein signifikanter Unterschied (Median 423 vs. 471; $p = 0,27$) nachweisbar war (Abbildung 2 und 3). Es zeigte sich eine relevante Korrelation der Messergebnisse zur Einsekundenkapazität ($r = 0,75$; $P < 0,01$) (Abb. 4).

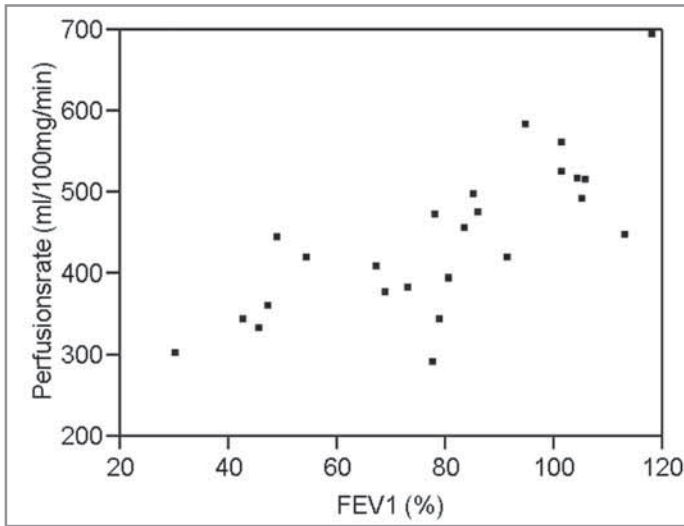
Diskussion

Die als vorläufig anzusehenden Resultate zeigen, dass grundsätzlich die Möglichkeit besteht, mit der ASL Technik auch bei Kindern und Erwachsenen mit CF die Lungenperfusion zu messen. Während bisher in erster Linie Probanden untersucht wurden, konnten wir anhand der vorliegenden Daten zeigen,

dass relevante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit CF zu erkennen sind, und dass darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung (anhand der aktuellen FEV1) und der Perfusionsrate zu bestehen scheint.

Neben den unterschiedlichen Sequenzansätzen z. B. zusätzlicher Fokussierungspuls oder Triggerdelay für Messungen in der Diastole (5, 6, 10), ist nach unserer Erfahrung sowohl bei Probanden als auch Patienten entscheidend, dass immer in der gleichen respiratorischen Phase akquiriert wird. Dies gelingt aber nur bedingt, so dass hierdurch die Ergebnisse verfälscht

werden können. Neben einer generellen Bewegungsunschärfe sind Signaländerungen durch stationäres Gewebe problematisch, während Sättigungseffekte durch unterschiedliche Flussgeschwindigkeiten entsprechend der Herzphase durch Mittelungen minimiert werden können. Durch Einüben des Atemhalte-Taktes lässt sich die Qualität der Messung bei einem großen Teil der Patienten verbessern. Dennoch zeigte die Artefaktbildung als Maß der Mitarbeit in unseren Ergebnissen eine Korrelation zum Alter der Patienten. Trigger-Techniken (Atmung und Herz) sind vorgeschlagen worden (5, 11). Diese können aber ihrerseits zu Messfehlern führen, da zwischen



■ Abb. 4: Korrelation zwischen FEV1 und Perfusion mit einem Koeffizienten von 0,75

Inversionspuls und Messung 1.2 s vergehen oder sich die Atemanhaltezeit erheblich verlängert. Letzteres ist bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz oder bei jüngeren Kindern problematisch.

Die in eine umfassende morphologisch-funktionelle Untersuchung eingepasste Perfusionsbildgebung hat ohne Zweifel den Nachteil, dass sie zeitaufwändig ist, wenn mehr als zwei repräsentative Schnittebenen gemessen werden sollen. Idealerweise wäre eine lückenlose Perfusions-Kartierung, wie bei der SPECT oder der Kontrastmittel gestützten MRT, anzustreben. Hierzu gibt es aber wenige, ältere Daten (11), wobei dieser Ansatz mittels GRE Bildgebung aufgrund des niedrigen SNR problematisch ist, und unseres Wissens nach nicht weiter verfolgt wurde.

Es konnten verschiedene Effekte der Lageabhängigkeit und Inspirationstiefe auf die Perfusion mit ASL gezeigt werden (5, 12). Zum Teil wurde jedoch hierbei nur ein Surrogat der Perfusion berechnet ohne die Ausgangsmagnetisierung zu berücksichtigen. In unseren Beobachtungen war der Effekt der Schwerkraft nicht so deutlich, was früheren Resultaten entsprach (8). Die medianen Flussarten der Probanden entsprachen den publizierten Werten. Sie liegen bei etwa 400 bis 500 ml/100h/min. und sind als realistisch anzusehen (10). Im Einzelfall kann jedoch eine zu hohe oder zu niedrige Rate durch die genannten Effekte gemessen werden.

Die gezeigten Beispiele legen jedoch nahe, dass auch bei geringen oder fehlenden morphologischen

Veränderungen die Perfusionsreduktion bestimmt werden kann, auch wenn in dieser Studie ein Vergleich mit einem Referenzstandard (idealerweise die Perfusionszintigraphie) nicht erfolgte. Nach unserer Einschätzung kann der Wert der Methode aber nicht nur durch solche Vergleiche validiert werden, sondern ließe sich durch longitudinale Untersuchungen im Vergleich zu sensitiven Methoden der Lungenfunktion (z.B. lung clearance index (13)) ermitteln.

Zusammenfassend erscheint die vorgestellte Methode grundsätzlich anfällig für Artefakte. Bei guter Mitarbeit können reproduzierbare Perfusionsmaps erstellt werden. Entsprechend der klinischen und morphologischen Veränderungen finden sich relevante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit CF. Der Wert der Methode im Rahmen eines umfassenden MRT Messprotokolls bei CF sollte aus unserer Sicht weiter untersucht werden.

Literatur

Die Literaturliste zu diesem Aufsatz fordern Sie bitte beim Verfasser an.

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