

Radiologie 2020 · 60:823–830
<https://doi.org/10.1007/s00117-020-00730-1>
 Online publiziert: 10. August 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Sylvia Nyilas¹ · Grzegorz Bauman² · Gregor Sommer³

¹ Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie (DIPR), Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz

² Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin – Radiologische Physik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

³ Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

Detektion von Lungenveränderungen bei Patienten mit Mukoviszidose

Innovationen der Magnetresonanztomographie des Thorax

Edward Weibel ist einer der Gründer und Pioniere der strukturellen Grundlagenphysiologie der Lunge. Vor allem bewegten ihn die Fragen: „What makes a good lung?“ [1] und „What on the structure of the lung would be of interest to physiologists?“ [2]. Anhand der ersten morphologischen Daten beschrieb er als Erster die wichtigsten Bauelemente, die eine gesunde Lunge ausmachen:

- eine große Oberfläche für einen maximalen Luft-Blut-Kontakt,
- eine dünne Schicht für eine adäquate Sauerstoffaufnahme, den alveolaren Surfactant,
- eine hierarchische Ordnung der Lungenarchitektur.

Die genannten Bedingungen ermöglichen eine homogene Belüftung mit einem konsekutiven Gasaustausch in den gasaustauschenden Atemwegen.

Die Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung, die insbesondere mit Pathologien in den kleinen Atemwegen einhergeht. Mit einer Inzidenz von 1:2500 ist sie eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen bei Neugeborenen der kaukasischen Bevölkerung in Europa. Die Gefahr dieser Erkrankung besteht in einer Verzögerung der normalen Lungenentwicklung und des Lungenwachstums, indem häufig schon vor klinischen Symptomen Ventilationsinhomogenitäten oder

Bronchiektasien sichtbar sind [3]. Später kann dies bei wiederholten Infektionen zu schweren Atemwegserkrankungen führen, was einer der Hauptgründe für die verminderte Lebenserwartung ist. Ein wichtiges Ziel in der Pädiatrie ist es, diese Lungenveränderungen frühzeitig nachzuweisen und eine Verschlimmerung zu verhindern (s. Beitrag von *M. Stahl et al.* in dieser Ausgabe). Durch die Einführung des CF-Neugeborenen-screensings stieg der Bedarf einer frühzeitigen Erfassung von Veränderungen mittels einer strahlenfreien und nichtinvasiven Technik. Für Kliniker, die Patienten mit CF betreuen, ist es eine der größten Herausforderungen, so frühzeitig und sensitiv wie möglich die oft asymptomatischen kleinen Atemwegsveränderungen nachzuweisen. Für die klinische Diagnostik sind gerade translationale Studienansätze, wie z. B. die Kombination aus Lungenfunktionstests und bildgebenden Verfahren, essenziell, um einen möglichst großen Bereich dieser Lungenerkrankung zu erfassen.

Konventionelle Lungenfunktionstests wie die Spirometrie erlauben die Beurteilung der Lungenvolumina und eine Differenzierung zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen, setzen aber die Durchführung forcierter Atemmanöver voraus. Sensitive Lungenfunktionstests wie Gasauswaschverfahren, z. B. der Stickstoffmehrfachgasaus-

waschtest (N₂-MBW), gewinnen zunehmend an Bedeutung, insbesondere zur frühzeitigen Erkennung von Veränderungen in den kleinen Atemwegen. Der N₂-MBW ist ein leicht durchführbarer Lungenfunktionstest in Atemruhelage. In verschiedenen Studien wurden seine Sensitivität zur Erkennung von Ventilationsinhomogenitäten bei unterschiedlichen Atemwegserkrankungen sowie seine Reproduzierbarkeit gezeigt [4–8].

Der Hauptparameter ist der Lung Clearance Index (LCI), welcher die globalen Ventilationsinhomogenitäten der Lunge aufzeigt. Dieser Test wird in spezialisierten Zentren im klinischen Alltag angewendet.

Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der regionalen Funktion der Lunge bei Patienten mit CF sind ebenfalls ein wichtiger Bestandteil im Management dieser Lungenerkrankung: Sie erlauben einen genaueren Einblick in pathophysiologische Prozesse auf regionaler Ebene und gestatten eine nichtinvasive Beurteilung von Krankheitsaktivität und therapeutischen Effekten im Verlauf.

Gerade die Möglichkeit, Messungen wiederholt oder in dynamischer, zeitlich aufgelöster Form durchzuführen, stellt einen besonderen Vorteil der Magnetresonanztomographie (MRT) im Hinblick auf die Darstellung der Lungenfunktion dar. Dabei gestattet diese die Messung ei-

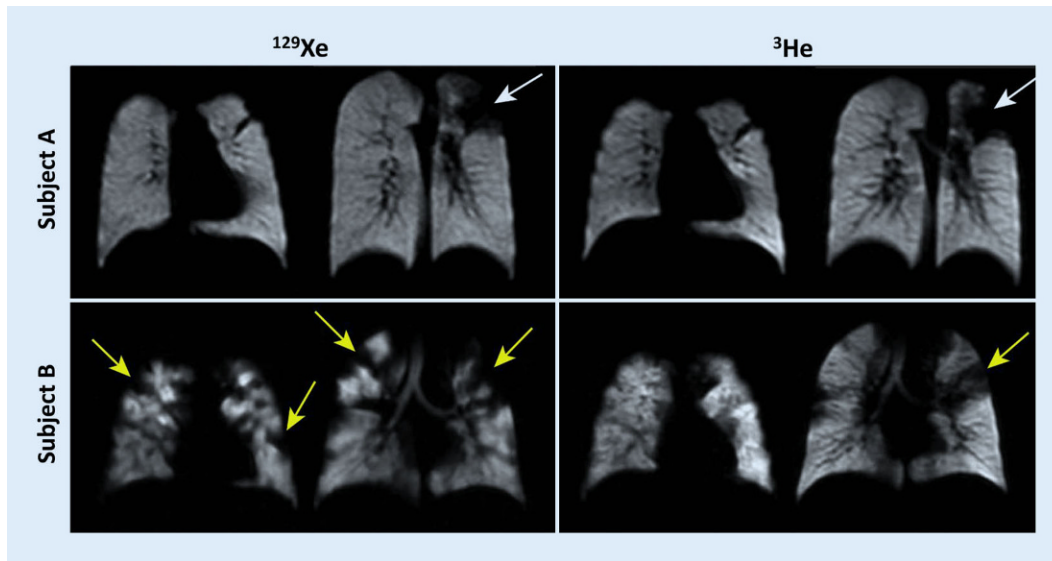


Abb. 1 ◀ Vergleich von am selben Tag aufgenommenen Ventilationsaufnahmen mit ^{129}Xe und ^3He bei 2 Patienten mit zystischer Fibrose (CF). Während sich bei Patient A mit beiden Verfahren ein vergleichbares Bild zeigt (weiße Pfeile), sind die Ventilationsdefekte bei Patient B in den Aufnahmen mit ^{129}Xe deutlich stärker ausgeprägt als in denen mit ^3He (gelbe Pfeile). Begründet wird der Effekt mit den unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der beiden Edelgase. (Aus [15] mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons)

ner Vielzahl von Parametern der Lungenfunktion nicht nur global, sondern auch regional, wie z. B. Lungenvolumina, Parameter der respiratorischen Dynamik und Parameter der regionalen Lungenfunktion wie Ventilation, Perfusion und Diffusion. Dieser Artikel gibt einen Überblick darüber, welche innovativen Methoden der MRT zur funktionellen Beurteilung der Lunge bei CF bereits in der Wissenschaft erprobt wurden und diskutiert die Möglichkeiten dieser Verfahren im klinischen Alltag.

MRT mit hyperpolarisierten Edelgasen

Neben dem Wasserstoffkern unterliegen mehrere weitere Kerne mit Kernspin ungleich Null dem Phänomen der Magnetresonanz. Besonders geeignet zur Darstellung der Atemwege und Lunge sind dabei die inerten Edelgase ^3He und ^{129}Xe . Grundlage dieser Technik ist die Polarisierung des Kernspins dieser Edelgase, die mittels der Anwendung von Lasern unter hoher Ausbeute erfolgen kann. Bei der Hyperpolarisation kann das MR-Signal um das etwa 10.000-Fache erhöht werden. Da die erzeugte Magnetisierung relativ rasch zerfällt, kann das hyperpolarisierte Gas nur für einen kurzen Zeitraum von wenigen Tagen gespeichert und nur über begrenzte Distanzen transportiert werden. Sind die technischen Voraussetzungen jedoch erfüllt, ermöglicht die Methodik eine statische und dynamische

Abbildung der Lungenventilation in hervorragender Bildqualität.

^3He -MRT

Hyperpolarisiertes ^3He wird der untersuchten Person während der Untersuchung im Gemisch mit Stickstoff als inhalierbarer Gas-Tracer zugeführt. Bei Verabreichung im Gemisch mit O_2 ist eine Darstellung des alveolären Sauerstoff-Partialdrucks möglich [9]. Die Datenakquisition erfolgt üblicherweise durch schnelle 2-D- oder 3-D-Gradientenechosequenzen vom Typ Fast Low Angle Shot (FLASH) oder balanced Steady-State Free Precession (bSSFP). Es werden Feldstärken von 1,5 oder 3 T verwendet. Auch eine Beurteilung von Diffusionsprozessen ist mit dieser Methode möglich [10].

Publizierte Studien zur klinischen Anwendung von hyperpolarisiertem ^3He bei der CF sind aktuell noch auf eine geringe Anzahl an Patienten beschränkt [11]. Eine Querschnittstudie verglich bei erwachsenen Patienten mit CF die Computertomographie (CT), ^3He -MRT und Spirometrie miteinander. Dafür verwendeten die Autoren als Hauptparameter ein bekanntes CF-spezifisches CT-Scoring sowie Obstruktionsparameter der Spirometrie und verglichen diese mit der ^3He -MRT, welche typischerweise eine fleckförmig inhomogene Anreicherung und ein zeitlich unregelmäßiges Anfluten der Untersuchungssubstanz aufzeigt (▣ Abb. 1). Die Autoren zeigten,

dass die Hauptparameter dieser drei unterschiedlichen Methoden miteinander korrelierten und das ^3He -MRT somit eine mindestens vergleichbare diagnostische Aussagekraft zu den Referenzverfahren aufzeigt [12].

Zur longitudinalen Beurteilung der CF mittels ^3He -MRT liegen mehrere publizierte Daten vor. So zeigte eine Studie bei Patienten mit stabilem klinischem Krankheitsverlauf eine gute Reproduzierbarkeit des Ventilationsparameters aus der ^3He -MRT im Verlauf von 4 Wochen [13]. Eine weitere longitudinale Studie an wenigen Kindern und Jugendlichen mit CF zeigte innerhalb eines Zeitraums von 1 bis 2 Jahren konstante Lungenfunktionsmessungen in der Spirometrie, während in den Gasauswaschverfahren wenige Kinder und Jugendliche Veränderungen aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigte die ^3He -MRT im longitudinalen Verlauf frühzeitig Veränderungen der Ventilationsinhomogenität und war somit sensitiver als die herkömmlichen Lungenfunktionsmessungen [14]. Die Autoren erklären dies damit, dass funktionelle ^3He -MRT-Verfahren Veränderungen gerade in den kleinen Atemwegen sensitiver nachweisen als herkömmliche, globale Lungenfunktionstests. Einer der Hauptgründe für diesen Unterschied ist, dass bei den Lungenfunktionsmessungen wie z. B. N_2 -MBW-Bereiche, welche nicht ventiliert sind, nicht als Ventilationsinhomogenität erfasst und damit quasi von der

S. Nyilas · G. Bauman · G. Sommer

Detektion von Lungenveränderungen bei Patienten mit Mukoviszidose. Innovationen der Magnetresonanztomographie des Thorax**Zusammenfassung**

Klinisches/methodisches Problem. Die differenzierte Beurteilung von Gasaustauschprozessen, Lungenzirkulation sowie die Erkennung struktureller Veränderungen sind wesentlich für die Therapie von Patienten mit Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF). Klinische Lungenfunktionstests sind oft nicht hinreichend spezifisch sowie häufig nicht durchführbar.

Radiologische Standardverfahren. Standardverfahren in der Lungendiagnostik sind die konventionell radiologische Thoraxbildgebung und die Computertomographie (CT) zur morphologischen Darstellung. In aktuellen Studien wird zur strukturellen Darstellung der Lunge zusätzlich die Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. Die funktionelle

Bildgebung ist vorerst nur auf spezialisierte Zentren beschränkt.

Methodische Innovationen. Zur Darstellung der Lungenventilation stehen die MRT mit hyperpolarisierten Gasen und die Fourier-Dekompositionen/Matrix-Pencil-MRT (FD/MP-MRT) zur Verfügung. Zur Perfusionsbestimmung können u. a. die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT (DCE-MRT) oder kontrastmittelfreie Methoden wie die FD-MRT angewendet werden.

Leistungsfähigkeit. Die funktionelle MRT erlaubt einen genaueren Einblick in die Pathophysiologie der Lungenfunktion auf regionaler Ebene. Vorteile gegenüber den röntgenbasierten Verfahren sind die fehlende Strahlenbelastung, die Vielzahl der über verschiedene Kontraste zugänglichen

Parameter der Lungenfunktion sowie die gute Wiederholbarkeit.

Bewertung. Funktionelle Messungen sind insbesondere zur frühzeitigen Erkennung von Lungenfunktionseinschränkungen unabdingbar. Ausreichende Erfahrungen in der klinischen Anwendung bei CF existieren nur für bestimmte MRT-Verfahren.

Empfehlung für die Praxis. Ein klinischer Einsatz der genannten Verfahren sollte mit Ausnahme der DCE-MRT nur innerhalb von Studien erfolgen.

Schlüsselwörter

Magnetresonanztomographie · Perfusionsbildgebung · Ventilationsbildgebung · Kontrastmittel · Lungenfunktionstests

Assessment of lung impairment in patients with cystic fibrosis. Novel magnetic resonance imaging methods**Abstract**

Clinical/methodological issue. The differentiated assessment of respiratory mechanics, gas exchange and pulmonary circulation, as well as structural impairment of the lung are essential for the treatment of patients with cystic fibrosis (CF). Clinical lung function measurements are often not sufficiently specific and are often difficult to perform.

Standard radiological methods. The standard procedures for pulmonary imaging are chest X-ray and computed tomography (CT) for assessing lung morphology. In more recent studies, an increasing number of centers are using magnetic resonance imaging (MRI) to assess lung structure and function. However, functional imaging is currently limited to specialized centers.

Methodological innovations. In patients with CF, studies showed that MRI with hyperpolarized gases and Fourier decomposition/matrix pencil MRI (FD/MP-MRI) are feasible for assessing pulmonary ventilation. For pulmonary perfusion, dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) or contrast-free methods, e.g., FD-MRI, can be used.

Performance. Functional MRI provides more accurate insight into the pathophysiology of pulmonary function at the regional level. Advantages of MRI over X-ray are its lack of ionizing radiation, the large number of lung function parameters that can be extracted using different contrast mechanisms, and ability to be used repeatedly over time.

Achievements. Early assessment of lung function impairment is needed as the structural changes usually occur later in the course of the disease. However, sufficient experience in clinical application exist only for certain functional lung MRI procedures.

Practical recommendations. Clinical application of the aforementioned techniques, except for DCE-MRI, should be restricted to scientific studies.

Keywords

Magnetic resonance Imaging · Perfusion imaging · Ventilation · Contrast media · Lung function measurements

Lungenfunktionsmessung ausgeschlossen werden. Dahingegen rechnet die ^3He -MRT-Methode diese Bereiche zu den Ventilationsinhomogenitäten hinzu und erfasst somit gerade minderbelüftete Bereiche des Lungenparenchyms.

Eine weitere Studie in diesem Bereich untersuchte schließlich die Erkennung von Therapieeffekten mit der ^3He -MRT-Methode. Hierbei wurde bei einer geringen Anzahl von Patienten mit CF die

^3He -MRT vor und nach der Inhalation eines Bronchiodilatators durchgeführt. Die Studie zeigte, dass eine kleine, aber statistisch signifikante Zahl von Patienten nach der Anwendung von Bronchiodilatoren weniger Ventilationsdefekte aufzeigte als zuvor [11].

 ^{129}Xe -MRT

Das zweite, für die Ventilationsdarstellung im MRT nutzbare Edelgas, ^{129}Xe , hat gegenüber dem ^3He den Vorteil einer besseren biologischen Verfügbarkeit. Ein besonderes Merkmal des Xenons ist seine hohe Löslichkeit in Blut und Geweben, wobei die chemische Verschiebung zwischen den Resonanzfrequenzen des gelösten und gasförmigen ^{129}Xe eine

getrennte Darstellung von Gasphase und gelöster Phase möglich macht [15]. Durch Nutzung der Diffusionseigenschaften des Xenons können zudem mikrostrukturelle Parameter wie das Alveolarvolumen bestimmt werden und neben den Ventilationsinhomogenitäten auch Diffusionseinschränkungen (Blut-Gas-Schranke) erfasst werden [16–18].

Da das ^{129}Xe eine anästhetische Wirkung besitzt, was eine Überwachung der Sauerstoffsättigung im Blut erforderlich macht, wurde auch in Bezug auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit CF zunächst die Durchführbarkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dieser MRT-Methode untersucht [19]. Hierbei wurden jeweils 17 gesunde Kinder und Jugendliche sowie 11 mit CF eingeschlossen. In beiden Gruppen wurden die Pulsrate und die Sauerstoffsättigung nach der Inhalation von Xenon gemessen. Einen und 30 Tage nach der Untersuchung wurde jeweils ein Telefonat durchgeführt, um unerwünschte Nebenwirkungen zu erfassen. Zusammenfassend konnte eine kurzfristige, vollständig reversible Veränderung der Pulsrate sowie der Sauerstoffsättigung gesehen werden. Es wurden kurzfristige, milde jedoch vollständig reversible Begleiterscheinungen beobachtet, welche auf die anästhetische Wirkung des Xenons zurückzuführen waren.

Eine weitere Studie im Bereich der CF untersuchte bei 11 gesunden Kindern und Jugendlichen sowie 11 mit einer milden Form der CF die Lungenventilation. Bei allen Probanden und Patienten wurden jeweils eine Spirometrie und die ^{129}Xe -MRT am gleichen Tag durchgeführt. Hierbei zeigten die Autoren, dass zum einen die ^{129}Xe -MRT eine höhere Spezifität aufwies und zum anderen einzelne Patienten mit CF trotz unauffälliger Werte in der Spirometrie bereits Ventilationsinhomogenitäten in der MRT-Untersuchung zeigten [20]. Weitere CF-spezifische Studien mit ^{129}Xe -MRT zeigen eine hohe Sensitivität in der Erkennung minderbelüfteter Regionen in der Lunge sowie eine gute Korrelation mit Lungenfunktionsparametern [21, 22]. Eine aktuelle Studie untersuchte bei 15 Kindern und Jugendlichen mit CF während einer Exazerbation das An-

sprechen auf eine Antibiotikatherapie mithilfe von ^{129}Xe -MRT, Spirometrie und der N_2 -MBW-Methode. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass sich in allen Modalitäten die Lungenfunktionsparameter verbesserten. Anhand der ^{129}Xe -MRT-Daten war der Effekt indes am deutlichsten nachweisbar [17].

Zusammengefasst ist die Anwendung der MRT mit hyperpolarisierten Gasen auf spezialisierte Zentren beschränkt. Ein Grund sind die hohen Material- und Anschaffungskosten. Daneben ist die Durchführbarkeit bei kleinen Kindern durch die Compliance eingeschränkt, obwohl gerade diese von einer Früherkennung der Ventilationsinhomogenitäten profitieren würden. Wie zu Anfang beschrieben, ist das Zusammenspiel der Blut-Luft-Schranke von immenser Bedeutung bei der Entstehung und Diagnostik der CF-Erkrankung. Durch die pathophysiologische Grundlage des Euler-Liljestrand-Mechanismus ist bekannt, dass Bereiche in der Lunge, welche nicht ventiliert werden, auch nicht oder vermindert perfundiert werden. Obstruktive Erkrankungen wie die CF manifestieren sich dabei durch Atelektasen, Bronchiektasen und Konsolidierungen, welche nicht bei Lungenfunktionstests, wohl aber mit bildgebenden Verfahren unterschieden werden können.

Dynamische Kontrastmittelverstärkte Perfusions-MRT

Die dynamische Kontrastmittelverstärkte MRT (DCE-MRT) ist die in der klinischen Routine am besten etablierte und am häufigsten verwendete Methode zur Darstellung der regionalen Perfusion des menschlichen Körpers. Das Grundprinzip dieser Technik ist die zeitaufgelöste Datenakquisition mit einer Gradienten-Echo-Pulssequenz nach intravenöser Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels. Die Erhöhung der lokalen Kontrastmittelkonzentration führt im betreffenden Gewebe zu einer Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit und somit zu einem Signalanstieg im T_1 -gewichteten Bild. T_1 -gewichtete, zeitaufgelöste Sequenzen mit 3-D-Aufnahmetechnik ermöglichen die Darstellung der Signaländerung durch das Kontrastmittel

im gesamten Thorax als Funktion der Zeit. Die Daten werden entweder visuell, semiquantitativ durch deskriptive Parameter oder quantitativ ausgewertet, basierend auf mathematischen Modellen der Kontrastmittelkinetik. Die visuelle Beurteilung erfolgt meist nach Berechnung eines Subtraktionsdatensatzes, der aus einer einfachen Subtraktion der Daten vor Kontrastmittelapplikation von denen zum Zeitpunkt des Maximums der Kontrastmittelanreicherung resultiert. Regionen mit reduzierter Perfusion demarkieren sich dabei als Areale mit vermindertem Signal (Abb. 2). Die Subtraktionsmethode ist einfach, benötigt keine zusätzliche Software und kann direkt auf dem MRT-Scanner durchgeführt werden, vernachlässigt jedoch einen Teil der in den dynamischen Daten enthaltenen, zeitlichen Informationen.

Bei der semiquantitativen Analyse werden zusätzliche Parameter wie die Steigung des initialen Signalanstiegs, die maximale Signalsteigerung, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalsteigerung („time to peak“) und die Ankunftszeit des Bolus berechnet [23]. Die semiquantitative Methode findet z. B. eine Anwendung bei der räumlichen Darstellung der Lungenbereiche mit verzögerter Perfusion, wie in Abb. 2e dargestellt. Für die quantitative Bestimmung der Parameter „pulmonales Blutvolumen“ (PBV), „pulmonaler Blutfluss“ (PBF) und „mittlere Transitzeit“ (MTT) sind komplexere Analysen des zeitlichen Verlaufs der Kontrastmittelanreicherung mit Hilfe der Indikatorindilutionstheorie erforderlich [24], sodass diese in der Praxis eher selten durchgeführt wird. Zudem ist der hierbei vorausgesetzte lineare Zusammenhang zwischen der lokalen Kontrastmittelkonzentration und der gemessenen Signalintensität nur bei geringen Kontrastmittelkonzentrationen mit hinreichender Genauigkeit erfüllt [25]. Für die Akquisition von DCE-MRT-Daten werden schnelle 3-D-Gradientenecho-Sequenzen verwendet, welche Dank paralleler Bildgebung und sog. View-sharing-Techniken eine sehr gute räumliche und zeitliche Auflösung bieten (z. B. $1,5 \times 1,5 \times 5$ mm und 1–2 komplette Datensätze/s). Der erste Teil der Aufnahme wird in einem

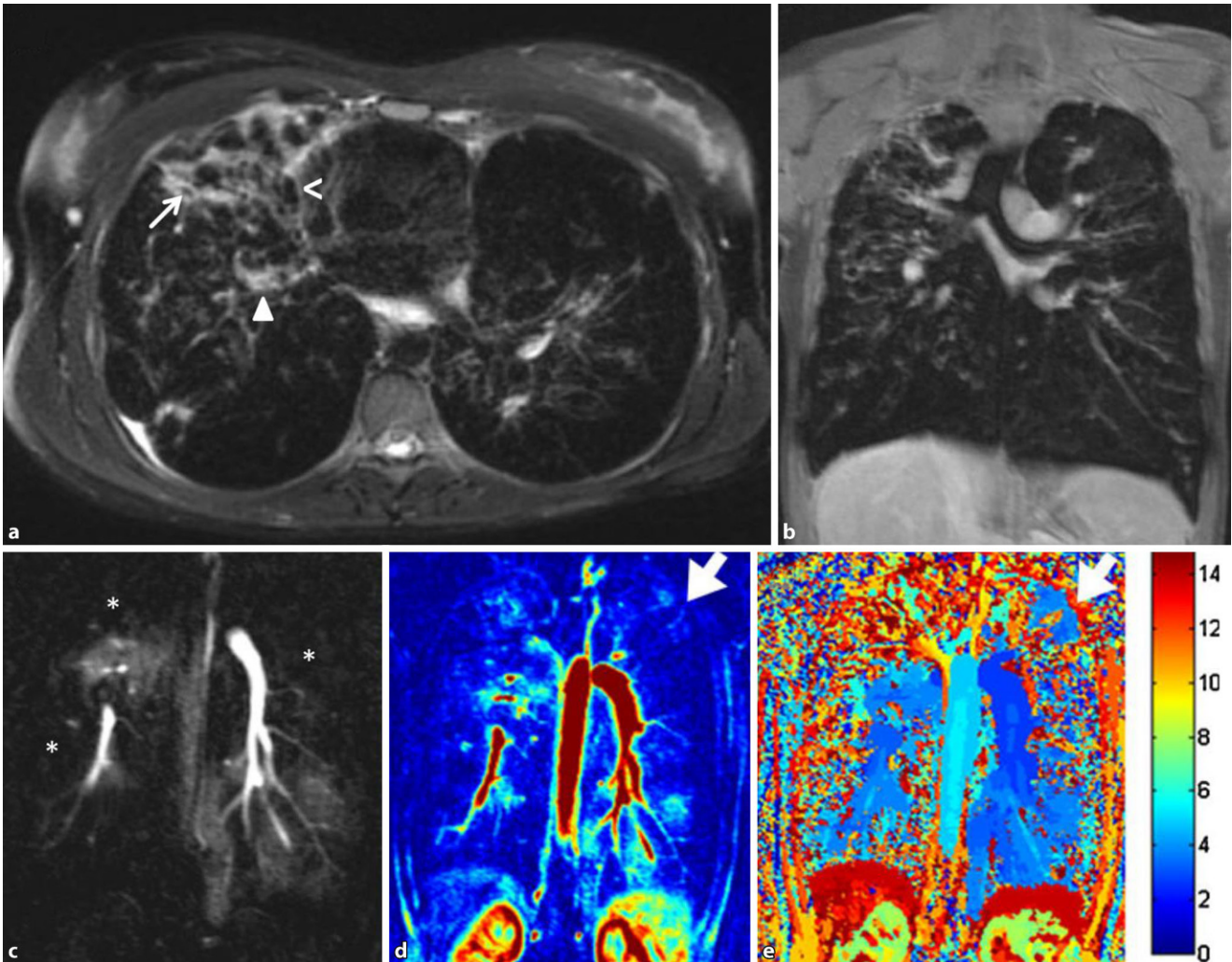


Abb. 2 ▲ Magnetresonanztomographie (MRT) einer 29-jährigen Patientin mit zystischer Fibrose (CF). Die T2-gewichtete BLADE (a) und 3-D-GRE-VIBE (b) zeigen schwere Bronchiektasien (<) mit Bronchialwandverdickung (→) und „mucus plugs“ (Δ), einen minimalen Pleuraerguss und eine fortgeschrittene strukturelle Zerstörung des Lungenmittellappens. Das Subtraktionsbild (c) der DCE-MRT-Aufnahme (dynamische Kontrastmittelverstärkte MRT) zeigt ein stark verändertes Perfusionsmuster mit vielen minderperfundierten Bereichen (*). Die semiquantitative Karte der maximalen Signalamplitude (MAX-Karte; hohe Werte – rot, niedrige Werte – blau; d) und der Zeit bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums („time to peak“, TTP-Karte) ermöglichen eine weitere Charakterisierung der Perfusionsstörung. Die meisten Bereiche mit eingeschränkter Perfusion korrespondieren mit Bereichen mit reduzierten Werten auf der MAX-Karte und verzögerter Perfusion auf der TTP-Karte. Im linken Oberlappen befindet sich ein Defekt mit reduzierter, aber nicht verzögerter Perfusion (Pfeil). (Aus [29])

Atemanhaltmanöver durchgeführt. Bei der Anwendung der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel gehören allergische Reaktionen und die seltene Gefahr der Induktion einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie, insbesondere bei wiederholter Anwendung, intrakranielle Gadoliniumablagerungen zu den möglichen Risiken, die Beachtung finden sollten [26–28].

Die DCE-MRT ist bisher die am besten validierte Methode der funktionellen Lungen-MRT und wurde ausführlich

gegenüber den Standardverfahren wie Szintigraphie, SPECT (Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie) und CT validiert. Die Technik spielt bei der Früherkennung und dem Therapiemonitoring der Patienten mit CF eine wichtige Rolle [29]. Erste vielversprechende Studien zu dynamischen Kontrastmittelverfahren der MRT-Diagnostik zeigten eine gute Durchführbarkeit der Methode bei Kindern und Jugendlichen mit CF. Hierbei konnten bei 11 Kindern und Jugendlichen mit CF regelrecht perfundierte von funktionsgeminderten

Lungenanteilen unterschieden werden. Diese Studie verdeutlichte nochmals das mögliche Potenzial der Methode z. B. im Therapiemonitoring [30]. Eine weitere Studie entwickelte aufgrund der morphologischen und funktionellen MRT-Daten den Eichinger-Score, welcher speziell bei CF-Kindern die wesentlichen Merkmale der Lungenveränderungen zusammenfasst. Dieser Score ist einer der Hauptparameter bei verschiedenen CF-Studien und ermöglicht eine detaillierte Beschreibung morphologischer und funktioneller Perfusionsverände-

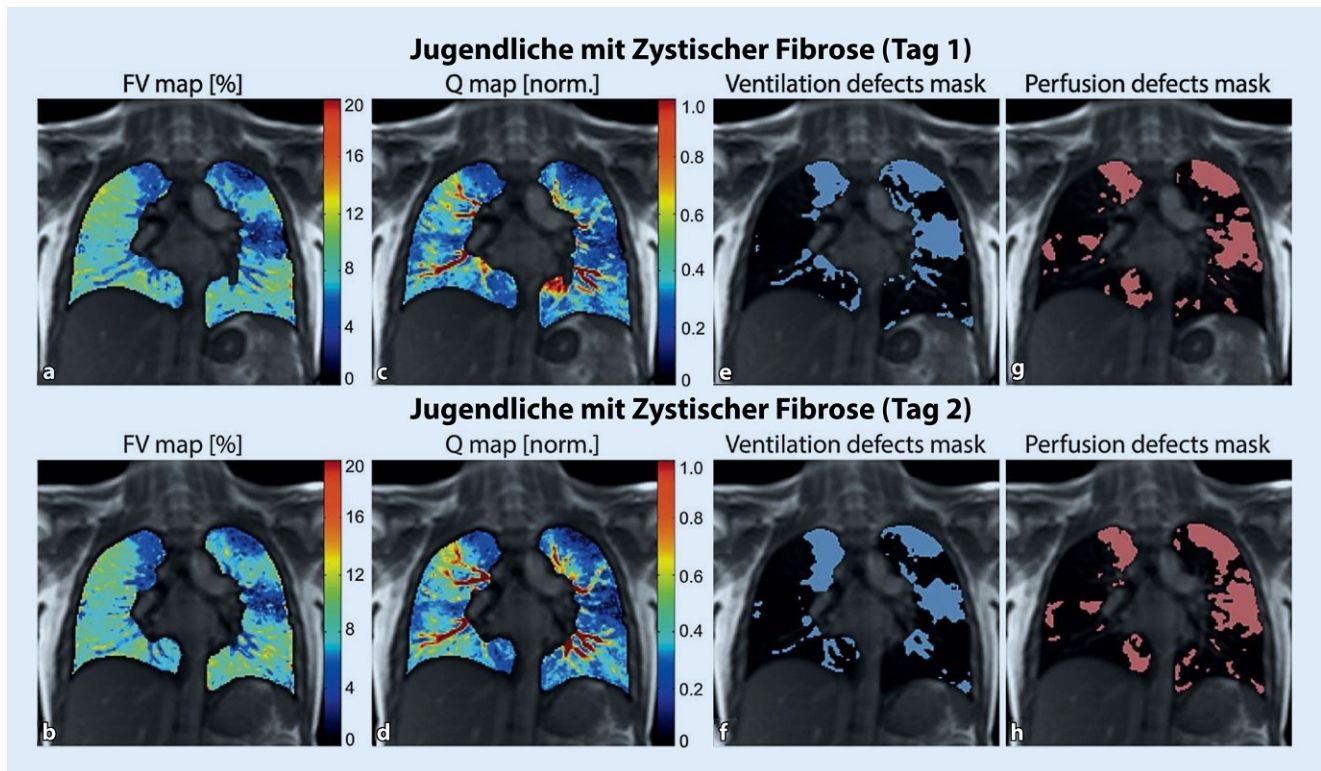


Abb. 3 ▲ Im Abstand von 24 h aufgenommene Daten der Fourier-Dekompositions/Matrix-Pencil-Magnetresonanztomographie (FD/MP-MRT) eines 15-jährigen Mädchens mit moderat ausgeprägter zystischer Fibrose (CF). Normales FEV_1 , erhöhter Lung Clearance Index (LCI). Die an den beiden Zeitpunkten akquirierten Parameterkarten der fraktionellen Ventilation (FV; **a, b**) und relativen Perfusion (Q; **c, d**) zeigen übereinstimmend ausgedehnte Areale mit verminderten Signalwerten. Die Größe der Regionen mit eingeschränkter FV (*blaue Areale* in **e** und **f**) und Q (*rote Areale* in **g** und **h**) kann dabei mittels Schwellenwertberechnungen durch Masken quantifiziert und auf die morphologischen Bilder überlagert werden. Für die globale Funktionseinschränkung relativ zum Gesamtvolumen der Lunge ergaben sich bei der ersten und zweiten Visite die Werte $R_{FV} = 32\%$ und $R_Q = 28,7\%$ bzw. $R_{FV} = 29,9\%$ und $R_Q = 29\%$, was die hohe Konstanz der Parameterkarten demonstriert. Die Werte für FEV_1 (als z-score) lagen bei $-1,32$ und $-1,39$, die LCI-Werte bei $13,1$ und $12,6$. (Aus [43] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

rungen der CF-Patienten [31]. Weitere Studien zeigten die hohe Sensitivität zur Erkennung von Lungenperfusionseinschränkungen mittels DCE-MRT [32]. Interessanterweise zeigten Perfusionsparameter einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit herkömmlichen Lungenfunktionsparametern, ermöglichten darüber hinaus aber eine räumliche Darstellung der betroffenen Areale. Weitere Studien in diesem Bereich zeigten in der MRT bei Patienten mit CF während einer Exazerbation einen deutlichen Therapieeffekt nach Antibiotikatherapie [5, 33].

Sauerstoffverstärkte MRT

Die sauerstoffverstärkte MRT ist eine weitere Methode in der funktionellen Lungenbildgebung. Als Kontrast wird

molekularer Sauerstoff verwendet, welcher schwache paramagnetische Eigenschaften besitzt. Die Methode basiert auf zwei unterschiedlichen T1-gewichteten Bildern: Zum einen werden Aufnahmen während normoxämer Atmung und zum anderen während hyperoxämer Atmung durchgeführt. Eine erhöhte Konzentration führt zu einer Verkürzung der T1-Zeit und somit zur Signalanhebung auf T1-gewichteten Bildern. Aus den während der Inhalation verschiedener O_2 -Konzentrationen erstellten T1-Maps können Sauerstofftransferfunktionen (OTF) als Maß des lokalen Sauerstofftransports erstellt werden [34]. Eine wichtige Limitation dieser Methode ist die nicht vollständige Abbildung des gesamten Lungenvolumens und eine lange Aufnahmezeit. Oft werden diese Aufnahmen mit 3-D-Ultra-Short-Echo

(UTE) kombiniert um die „signal noise ratio“ zu verbessern, während das ganze Lungenvolumen aufgenommen wird und kardiale Bewegungen signifikant reduziert werden. Kürzlich erschienene Studien bei Patienten mit Mukoviszidose zeigten bei den T1-Maps eine reduzierte Diffusionskapazität und einen eingeschränkten Sauerstofftransport [35, 36].

Kontrastmittelfreie Methoden

Alle der o.g. Methoden zur Beurteilung der Lungenfunktion benötigen die Verwendung eines extrinsischen Kontrastmittels (intravenös) oder Tracers (inhalativ). Zudem muss bei den meisten Methoden ein Atemanhalten durchgeführt werden. Da dies gerade für die junge und sensible Patientengruppe der CF-Patienten sehr relevante Nachteile sind, stel-

len neuartige alternative Bildgebungsverfahren, die ohne Kontrastmittel und in freier Atmung durchgeführt werden können, in diesem Kontext potenziell einen großen Gewinn dar.

Eine der neusten Entwicklungen auf dem Gebiet der funktionellen Lungen-MRT ist die Matrix-Pencil-MRT (MP-MRT), die auch in ihrer früherer Form als Fourier-Dekompositions-MRT bekannt ist [37, 38]. Die MP-MRT ist in der Lage, ohne Verwendung von Kontrastmitteln oder Gastracer sowohl ventilationsgewichtete als auch perfusionsgewichtete Informationen simultan aus der Akquisition eines zeitaufgelösten Multischicht-2-D-Datensatzes zu generieren. Die Datenaufnahme findet bei freier Atmung statt, sodass eine spezifische Kooperation des Patienten in Form von Atemstoppmanövern nicht notwendig ist. Als Pulssequenz wird eine zeitaufgelöste 2-D ultra-fast Steady State Free Precession (ufSSFP) verwendet, welche zur Maximierung des Signals mit einer asymmetrischen Echoauslesung, einer sehr kurzen Repetitionszeit von etwa 1,5 ms und paralleler Bildgebung ausgestattet ist. Nach einer initialen Korrektur der Atembewegung durch Registrierung auf ein Referenzbild [39] wird die Lunge auf den Bildern durch den Einsatz von auf KI (künstlicher Intelligenz) basierten Nachbearbeitungsverfahren automatisch detektiert und segmentiert. Die Signalintensität jedes Voxels im resultierenden, registrierten Datensatz ist sowohl durch die Atmung als auch die Pulsationen des Herzschlags periodisch moduliert, wobei sich jeweils in Expiration bzw. während der Systole ein Signalanstieg registrieren lässt. Die Amplituden der beiden durch Atmung und Puls bestimmten Signalanteile können durch eine Frequenzanalyse Pixel für Pixel separiert und in Form perfusions- und ventilationsgewichteter Karten wiedergegeben werden (Abb. 3). Auch eine absolute Quantifizierung der Lungenperfusion und der Blutankunftszeit („blood arrival time“) ist möglich [38, 40]. Die MP-MRT ist problemlos auf herkömmlichen MRT-Geräten der klinischen Routine implementierbar. Wegen der physikalischen Eigenschaften der Lunge und technischer Aspekte der ufSSFP-Bild-

gebung wird die Magnetfeldstärke von 1,5 T bevorzugt. Der Zeitaufwand für die Untersuchung beläuft sich in Abhängigkeit von der Anzahl der gemessenen Schichten auf 5–10 min.

Die FD-MRT wurde in Großtierversuchen gegenüber der Ventilations-/Perfusions-SPECT (Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie) und hyperpolarisierten ^3He -MRT als Referenzstandard validiert [39, 41]. Inzwischen liegen aber auch weitreichende klinische Daten zur Anwendung bei CF vor. Die Durchführbarkeit und der Vergleich der funktionellen MRT-Parameter mit herkömmlicher Lungenfunktionsdiagnostik wurden in verschiedenen Arbeiten gezeigt. In einer Studie bei 12 gesunden Kindern und Jugendlichen und 40 Kindern mit CF wurden am gleichen Tag sowohl verschiedene Lungenfunktionstests als auch ein strukturelles MRT sowie ein FD-MRT durchgeführt. Hierbei erwies sich, dass gesunde Kinder sowohl in der Ventilation als auch in der Perfusion, anders als Kinder und Jugendliche mit CF, kaum Veränderungen zeigten. Des Weiteren konnte eine starke Korrelation zwischen am Mund gemessenen Lungenfunktionsparametern vom N_2 -MBW und Perfusions- und Ventilationsinhomogenitäten in der MRT-Diagnostik der Lunge gezeigt werden [42]. Eine weitere Studie mit 23 Kindern und Jugendlichen mit CF und 12 gesunden Kindern konnte eine gute Reproduzierbarkeit der funktionellen MRT-Parameter und der Lungenfunktionsmessung innerhalb von 24 h zeigen. Insbesondere wurde hierbei gezeigt, dass nach 24 h dieselben Anteile der Lunge Perfusions- und Ventilationsinhomogenitäten aufzeigten wie in der Erstuntersuchung. Zusätzlich wurde an beiden Tagen eine Korrelation der Lungenfunktion mit den funktionellen MRT-Parametern bestätigt [43].

Fazit für die Praxis

- **Motiviert durch wissenschaftliche Fragestellungen zur Pathophysiologie der zystischen Fibrose wurde eine Vielzahl von Methoden der funktionellen MRT entwickelt, die zum Teil**

bereits klinische Anwendungsreife erlangt haben.

- **Zur Darstellung der Ventilation stehen die MRT mit hyperpolarisierten Gasen (^3He , ^{129}Xe) und die MP-MRT zur Verfügung.**
- **Zur Darstellung der Perfusion kann die DCE-MRT und als kontrastmittelfreie Alternative die MP-MRT verwendet werden.**
- **Die Vielfalt der damit zugänglichen Parameter der Lungenfunktion ergänzt die Informationen der morphologischen MRT in idealer Weise bei gleichermaßen patientenschonender Anwendung.**

Korrespondenzadresse



Dr. med. et phil.

Sylvia Nyilas

Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie (DIPR), Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse, INO B 111,
3010 Bern, Schweiz
sylvia.nyilas@insel.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Nyilas, G. Bauman und G. Sommer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Ma-

terials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Weibel ER (2009) What makes a good lung? *Swiss Med Wkly* 139(27–28):375–386
- Weibel ER (2013) A retrospective of lung morphometry: from 1963 to present. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 305(6):L405–L408
- Grasemann H, Ratjen F (2013) Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 1(2):148–157
- Oude Engberink E, Ratjen F, Davis SD, Retsch-Bogart G, Amin R, Stanojevic S (2017) Inter-test reproducibility of the lung clearance index measured by multiple breath washout. *Eur Respir J* 50(4):1700433. <https://doi.org/10.1183/13993003.00433-2017>
- Stahl M, Wielputz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU et al (2017) Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 195(3):349–359
- Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL et al (2015) Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A cystic fibrosis foundation workshop report. *Annals ATS* 12(6):932–939
- Svedberg M, Gustafsson PM, Robinson PD, Rosberg M, Lindblad A (2017) Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J Cyst Fibros*. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.08.004>
- Usemann J, Yammine S, Singer F, Latzin P (2017) Inert gas washout: background and application in various lung diseases. *Swiss Med Wkly* 147:w14483
- Miller GW, Mugler JP 3rd, Altes TA, Cai J, Mata JF, de Lange EE et al (2010) A short-breath-hold technique for lung pO₂ mapping with ³He MRI. *Magn Reson Med* 63(1):127–136
- Habib D, Grebenkov D, Guillot G (2008) Gas diffusion in a pulmonary acinus model: experiments with hyperpolarized helium-3. *Magn Reson Imaging* 26(8):1101–1113
- Mentore K, Froh DK, de Lange EE, Brookeman JR, Paget-Brown AO, Altes TA (2005) Hyperpolarized HHe 3 MRI of the lung in cystic fibrosis: assessment at baseline and after bronchodilator and airway clearance treatment. *Acad Radiol* 12(11):1423–1429
- McMahon CJ, Dodd JD, Hill C, Woodhouse N, Wild JM, Fische S et al (2006) Hyperpolarized ³helium magnetic resonance ventilation imaging of the lung in cystic fibrosis: comparison with high resolution CT and spirometry. *Eur Radiol* 16(11):2483–2490
- O'Sullivan B, Couch M, Roche JP, Walvick R, Zheng S, Baker D et al (2014) Assessment of repeatability of hyperpolarized gas MR ventilation functional imaging in cystic fibrosis. *Acad Radiol* 21(12):1524–1529
- Smith L, Marshall H, Aldag I, Horn F, Collier G, Hughes D et al (2018) Longitudinal assessment of children with mild cystic fibrosis using hyperpolarized gas lung magnetic resonance imaging and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med* 197(3):397–400
- Mugler JP, Altes TA (2013) Hyperpolarized ¹²⁹Xe MRI of the human lung. *J Magn Reson Imaging* 37(2):313–331
- Ebner L, He M, Virgincar RS, Heacock T, Kaushik SS, Freemantle MS et al (2017) Hyperpolarized ¹²⁹Xe magnetic resonance imaging to quantify regional ventilation differences in mild to moderate asthma: a prospective comparison between semiautomated ventilation defect percentage calculation and pulmonary function tests. *Investig Radiol* 52(2):120–127
- Raymont JH, Couch MJ, McDonald N, Kanhere N, Manson D, Santyr G et al (2019) Hyperpolarized ¹²⁹Xe magnetic resonance imaging to monitor treatment response in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 53(5):1802188. <https://doi.org/10.1183/13993003.02188-2018>
- Stewart NJ, Parra-Robles J, Wild JM (2016) Finite element modeling of ¹²⁹Xe diffusive gas exchange NMR in the human alveoli. *J Magn Reson* 271:21–33
- Walkup LL, Thomen RP, Akinyi TG, Watters E, Ruppert K, Clancy JP et al (2016) Feasibility, tolerability and safety of pediatric hyperpolarized ¹²⁹Xe magnetic resonance imaging in healthy volunteers and children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 46(12):1651–1662
- Thomen RP, Walkup LL, Roach DJ, Cleveland ZI, Clancy JP, Woods JC (2016) Hyperpolarized ¹²⁹Xe for investigation of mild cystic fibrosis lung disease in pediatric patients. *J Cyst Fibros*. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.008>
- Kanhere N, Couch MJ, Kowalik K, Zanette B, Raymont JH, Manson D et al (2017) Correlation of lung clearance index with Hyperpolarized ¹²⁹Xe magnetic resonance imaging in pediatric subjects with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 196(8):1073–1075
- Santyr G, Kanhere N, Morgado F, Raymont JH, Ratjen F, Couch MJ (2019) Hyperpolarized gas magnetic resonance imaging of pediatric cystic fibrosis lung disease. *Acad Radiol* 26(3):344–354
- Risse F, Eichinger M, Kauczor HU, Semmler W, Puderbach M (2011) Improved visualization of delayed perfusion in lung MRI. *Eur J Radiol* 77(1):105–110
- Levin DL, Chen Q, Zhang M, Edelman RR, Hatabu H (2001) Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 46(1):166–171
- Puderbach M, Risse F, Biederer J, Ley-Zapozhyan J, Ley S, Szabo G et al (2008) In vivo Gd-DTPA concentration for MR lung perfusion measurements: assessment with computed tomography in a porcine model. *Eur Radiol* 18(10):2102–2107
- Carr TF (2016) Pathophysiology of immediate reactions to injectable gadolinium-based contrast agents. *Top Magn Reson Imaging* 25(6):265–268
- Costello JR, Kalb B, Martin DR (2016) Incidence and risk factors for gadolinium-based contrast agent immediate reactions. *Top Magn Reson Imaging* 25(6):257–263
- McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR et al (2015) Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 275(3):772–782
- Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G et al (2012) MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. *Insights Imaging* 3(4):373–386
- Eichinger M, Puderbach M, Fink C, Gahr J, Ley S, Plathow C et al (2006) Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis—initial results. *Eur Radiol* 16(10):2147–2152
- Eichinger M, Optazaita DE, Kopp-Schneider A, Hintze C, Biederer J, Niemann A et al (2012) Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol* 81(6):1321–1329
- Wielputz MO, Eichinger M, Wege S, Eberhardt R, Mall MA, Kauczor HU et al (2019) Midterm reproducibility of chest magnetic resonance imaging in adults with clinically stable cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 200(1):103–107
- Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O et al (2014) Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189(8):956–965
- Stadler A, Stiebellehner L, Jakob PM, Arnold JF, Bankier AA (2006) T1 maps and O₂-enhanced MRT of the diseased lung. Emphysema, fibrosis, mucoviscidosis. *Radiologe* 46(4):282(4–9)
- Martini K, Gygas CM, Benden C, Morgan AR, Parker GJM, Frauenfelder T (2018) Volumetric dynamic oxygen-enhanced MRI (OE-MRI): comparison with CT Brody score and lung function in cystic fibrosis patients. *Eur Radiol* 28(10):4037–4047
- Zha W, Kruger SJ, Johnson KM, Cadman RV, Bell LC, Liu F et al (2018) Pulmonary ventilation imaging in asthma and cystic fibrosis using oxygen-enhanced 3D radial ultrashort echo time MRI. *J Magn Reson Imaging* 47(5):1287–1297
- Bauman G, Bieri O (2017) Matrix pencil decomposition of time-resolved proton MRI for robust and improved assessment of pulmonary ventilation and perfusion. *Magn Reson Med* 77(1):336–342
- Bauman G, Puderbach M, Deimling M, Jellus V, Chef'd'hotel C, Dinkel J et al (2009) Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI. *Magn Reson Med* 62(3):656–664
- Bauman G, Scholz A, Rivoire J, Terekhov M, Friedrich J, de Oliveira A et al (2013) Lung ventilation- and perfusion-weighted Fourier decomposition magnetic resonance imaging: in vivo validation with hyperpolarized ³He and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 69(1):229–237
- Kjorstad A, Corteveille DM, Fischer A, Henzler T, Schmid-Bindert G, Zollner FG et al (2014) Quantitative lung perfusion evaluation using Fourier decomposition perfusion MRI. *Magn Reson Med* 72(2):558–562
- Bauman G, Lutzen U, Ullrich M, Gaass T, Dinkel J, Elke G et al (2011) Pulmonary functional imaging: qualitative comparison of Fourier decomposition MR imaging with SPECT/CT in porcine lung. *Radiology* 260(2):551–559
- Nyilas S, Bauman G, Sommer G, Stranzinger E, Pusterla O, Frey U et al (2017) Novel magnetic resonance technique for functional imaging of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 50(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.01464-2017>
- Nyilas S, Bauman G, Pusterla O, Ramsey K, Singer F, Stranzinger E et al (2019) Ventilation and perfusion assessed by functional MRI in children with CF: reproducibility in comparison to lung function. *J Cyst Fibros* 18(4):543–550