

» Aerosolisiertes Gadolinium-DTPA zur Darstellung der Lungenventilation in der Magnetresonanztomographie

P. Haage¹, G. Adam¹, B. Misselwitz², S. Karaagac¹, J.-G. Pfeffer¹, A. Glowinski¹, S. Döhmen¹, J. Tacke¹, R. W. Günther¹

¹ Klinik für Radiologische Diagnostik, Universitätsklinikum der RWTH Aachen

² Schering AG Forschungslaboratorium, Berlin

Zusammenfassung. Ziel: Kernspintomographische Darstellung der normalen Lungenventilation mittels aerosolisiertem Gd-DTPA. **Methoden:** Elf Versuche wurden an vier Schweinen in einem 1,5-T-System durchgeführt. Die intubierten Tiere wurden über 30 Minuten mit aerosolisiertem Gd-DTPA beatmet. Das Kontrastmittel-Aerosol wurde über einen druckluftbetriebenen Vernebler erzeugt. Nach dem Verneblungsvorgang wurden die Veränderungen in der pulmonalen Signalintensität in peripheren Anteilen beider Lungenhälften gemessen. Die Darstellung der Ventilation erfolgte mit einer atemgesteuerten dynamischen T₁-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz (T_R 141 ms, T_E 8,5 ms, 6 Signalmittelungen, Schichtdicke 10 mm). **Ergebnisse:** Unmittelbar nach dem Ventilationsvorgang mit dem Gadolinium-Aerosol nahm die Signalintensität in beiden Lungen bei allen Versuchen signifikant zu mit Anstiegswerten von bis zu 237% (139 ± 48%), aber z. T. deutlichen regionalen, intra- und interindividuellen Schwankungen. Das Lungenparenchym zeigte bei den gesunden Tieren eine deutlich erkennbare starke Signalanreicherung bei guter räumlicher Auflösung. **Schlussfolgerungen:** Die vorgestellten Daten demonstrieren die Umsetzbarkeit der MR-Ventilationsbildgebung mit aerosolisiertem Gd-DTPA im Großtiermodell an Lungenvolumina, welche denen vom Menschen vergleichbar sind. Zur Bestimmung der Wertigkeit der Methode bei der Darstellung von Lungenerkrankungen und zur Verbesserung ihrer Reproduzierbarkeit sind weitere tierexperimentelle Untersuchungen notwendig.

Schlüsselwörter: Magnetresonanztomographie (MRT) – Lunge – Ventilation – Gadolinium

Aerosolized Gadolinium-DTPA for Demonstration of Pulmonary Ventilation in MR Imaging of the Lung. Purpose: Magnetic resonance assessment of lung ventilation with aerosolized Gd-DTPA. **Methods:** Eleven experimental procedures were carried out in a domestic pig model. The intubated pigs were aerosolized for 30 minutes with an aqueous formulation of Gd-DTPA. The contrast agent aerosol was generated by a small particle aerosol generator. Imaging was performed on a 1.5 T MR imager using a T₁-weighted turbo spin echo sequence with respiratory gating (T_R 141 ms, T_E 8.5 ms, 6 averages, slice thickness 10 mm). Pulmonary signal intensities before and after ventilation were measured in peripheral portions of both lungs. **Results:** Immediately after ventilation with aerosolized Gd-

DTPA, the signal intensity in both lungs increased significantly in all animals with values up to 237% above baseline (mean 139% ± 48%), but with in some cases considerable regional intra- and interindividual intensity differences. Distinctive parenchymal enhancement was readily visualized in all eleven cases with good spatial resolution. **Conclusion:** The presented data indicate that Gd-DTPA in aerosolized form can be used to demonstrate pulmonary ventilation in large animals with lung volumes comparable to man. Further experimental trials are necessary to improve reproducibility and to define the scope of this method for depicting lung disease.

Key words: Magnetic resonance imaging – Lung – Ventilation – Gadolinium

Einleitung

Der Wert der bildgebenden Verfahren für die Diagnostik von Erkrankungen der Lunge ist unbestritten. Zusätzlich zur deskriptiven Darstellung und Beurteilung ist es heute möglich, mittels nicht-invasiver Techniken dezidierte Aussagen zur Lungenfunktion zu machen. Dabei nimmt neben der Perfusionsdarstellung die Analyse der Lungenventilation einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik und Differentialdiagnostik verschiedenster pulmonaler Erkrankungen, wie der akuten und chronischen Thrombembolie, des Emphysems, den Neoplasien und des systemischen Lungenbefalls, ein.

Bereits 1992 wurde von Berthezène et al. [1] ein erster Ansatz zur Ventilationsbildgebung in der Magnetresonanztomographie (MRT) vorgestellt. Diese Arbeitsgruppe demonstrierte eine Zunahme der pulmonalen Signalintensität bei Ratten, denen ein Gadolinium(Gd)-DTPA-Kontrastmittel in Aerosolform verabreicht wurde. Ein derartiger Versuch an einem der menschlichen Lunge in Größe und Funktion vergleichbaren Organ zur Bestimmung der diagnostischen Relevanz und des potentiellen klinischen Nutzens steht jedoch noch aus.

Ziel dieser experimentellen Studie war es daher, die Durchführbarkeit einer Gd-Aerosol-gestützten Ventilationsdiagnostik im Großtiermodell zu überprüfen.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an vier weiblichen Hausschweinen (Kreuzung aus Deutscher Landrasse, Deutschem Edelschwein und Pietrain) mit einem mittleren Gewicht von 40

(38–43) kg durchgeführt. Eine Genehmigung der Tierversuche durch die zuständige Behörde lag vor. Um potentiell bestehenden Infektionen des Atmungstraktes, die Signalinhomogenitäten und Artefakte bei der MR-Diagnostik hervorrufen könnten, vorzubeugen, wurden die Tiere vor Versuchsbeginn über acht Tage mit insgesamt vier intramuskulären Injektionen Amoxicillin (Duphamox®, AHP AG, Zug, Schweiz, 15 mg/kg Körpergewicht) behandelt.

Alle Experimente erfolgten in tiefer Intubationsnarkose. Zur Einleitung der Narkose wurde den nüchternen Schweinen Azoperon (Stresnil®, Janssen, Neuss, 8 mg/kg Körpergewicht) und Ketaminhydrochlorid (Ketamin®, Sanofi, Düsseldorf, 11 mg/kg Körpergewicht) intramuskulär injiziert. Über eine in die Ohrvene plazierte 22G Kanüle wurde dann ein Pentobarbital-Kochsalzgemisch (Narcoren®, Rhone Merieux, Laupheim, 32 mg/ml) in Einzeldosen von 1–2 ml langsam intravenös appliziert. Anschließend wurden die Schweine intubiert und mit einem Sauerstoff-Lachgas-Raumluft-Gemisch maschinell (Sulla 808V, Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck, Atemvolumen 500 ml, Atemfrequenz 12/min, Inspirationsdruck 20 mbar) unter pulsoxymetrischer und kapnographischer Kontrolle beatmet.

Die Bildgebung erfolgte an einem 1,5 T ACS-NT-Kernspintomographen (Philips Medizinsysteme, Best, Niederlande). Die Tiere wurden in Rückenlage unter Verwendung von zwei flexiblen Quadraturoberflächenspulen, welche ventral und dorsal des Thorax fixiert wurden, positioniert. Die MR-tomographische Darstellung der Lunge erfolgte zunächst nativ mit einer atemgateseten, dynamischen T₁-gewichteten 2D-Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit einer T_R von 141 ms, einer T_E von 8,5 ms bei einem Gesichtsfeld von 345–380 mm (Rechteckmeßfeld 70%), einer Matrix von 256×256 für sechs Schichten mit einer Schichtdicke von 10 mm in coronarer Schichtorientierung. Die Sequenz wurde dynamisch, und zwar mit insgesamt fünf Wiederholungen bei einer Aufnahmezeit von jeweils 39 Sekunden, durchgeführt, um eine korrekte Berechnung der Signalintensitätsänderungen vor und nach Ventilation zu ermöglichen. Zur Verminderung von Atemartefakten wurde die Sequenz gegatet, d. h. die Datenakquisition erfolgt nur in der Expirationsphase. Nach Anfertigung der nativen Aufnahmen wurden die Tiere aus dem Kernspintomographen gefahren und das Narkosesystem ausgeschaltet.

Für die Dauer der Verneblung wurden die Schweine über einen Ambu-Beatmungsbeutel, der über ein T-Stück mit dem Endotrachealtubus verbunden ist, manuell beatmet. Ein 20 cm langer Atemschlauch, an dessen Ende der Vernebler (Dräger Medizintechnik GmbH) befestigt ist, wurde am dritten Ansatzstutzen des T-Stückes angebracht. Bei dem Aerosol-Generator handelt es sich um einen ursprünglich für die Sauerstoffanfeuchtung bei der Inhalations- und Insufflationstherapie konzipierten Vernebler, der in Verbindung mit einem O₂-Durchflußmesser aus einem zentralen Wandanschluß für Sauerstoff betrieben wird. In die Anfeuchterflasche des Verneblers wurden 10 ml Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering AG, Berlin, Kontrastmittelkonzentration 469 mg Gadopentetsäure Dimegluminsalz/ml) gefüllt. Nach Öffnen des Durchflußmessers (Einstellung 15 l/min) tritt Sauerstoff über eine Düse in den Vernebler ein und zerstäubt das Gd-DTPA aus dem Vorrat in der Anfeuchterflasche. Das mit diesem Mechanismus erzeugte Gadolinium-Aerosol weist eine mittlere Tröpfchen-

größe von ca. 2,5 µm auf und strömt zusammen mit der Raumluft aus dem Beatmungsbeutel in die Atemwege ein. Bei der Expiration drückt die ausgeatmete Luft das Nichtrückatmungsventil des Ambu-Beutels gegen die Inspirationsöffnung, so daß die Luft über den Expirationsauslaß in die umgebende Atmosphäre entweichen kann und eine Rückatmung ausgeschlossen ist.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose während des Verneblungsvorganges wurde bedarfsangepaßt Pentobarbital intravenös verabreicht. Auf diese Weise wurden unfreiwillige Bewegungen des Tieres, die eine Verfälschung der Meßergebnisse hervorrufen würden, vermieden.

Unmittelbar nach vollständiger Verneblung des Gadolinium-Präparates (Dauer durchschnittlich 30 min für 10 ml) erfolgten die Wiederaufnahme der kontrollierten maschinellen Beatmung über den Respirator und die Positionierung des Tieres in unveränderter Lagerung im Kernspintomographen. Die vorbeschriebene dynamische TSE-Sequenz wurde fortgesetzt und 30, 60 sowie 120 Minuten nach Abschluß der primären KM-angehobenen Sequenz nochmals wiederholt.

Zur Bestimmung eventueller intraindividuelle Unterschiede in der KM-Anreicherung und -verteilung wurden drei der vier Tiere innerhalb von acht Tagen dreimal narkotisiert und ventiliert, das vierte Tier wurde zweimal untersucht. Ein Mindestabstand von 72 Stunden zwischen den Versuchsteilen sollte gewährleisten, daß das inhalierte Aerosol den Organismus zwischenzeitlich vollständig verlassen hat.

Die intrapulmonale Kontrastmittelanreicherung wurde von drei erfahrenen Radiologen anhand der Aufnahmen vor und nach Ventilation sowie unter Zuhilfenahme von außerdem angefertigten Subtraktionsaufnahmen beurteilt. Der Versuch wurde als erfolgreich gewertet, wenn eine relativ homogene Verteilung des Gadolinium-Aerosols in der Lunge nachgewiesen werden konnte. Die quantitative Analyse erfolgte anhand von SI-Messungen an korrespondierenden Regionen (Mindestgröße 150 mm²) in den peripheren Ober-, Mittel- und Unterfeldern beider Lungenflügel vor und direkt nach Ventilation. Dabei wurde von den aufgenommenen sechs Schichten jeweils diejenige analysiert, welche ungefähr in der Thoraxmitte liegt, da beim Schwein fast der gesamte ventrale Thoraxanteil vom Herzen eingenommen wird und hier dementsprechend keine adäquaten Messungen möglich sind. Um sicherzustellen, daß tatsächlich immer an den gleichen drei regions-of-interest (ROIs) pro Lungenflügel gemessen wurde, wurden die anhand des Nativbildes festgelegten ROIs mit dem in der Software des MR-Rechners implementierten Befehl „copy all“ auf die Bilder nach Ventilation übertragen. Der prozentuale relative Intensitätsanstieg wurde nach folgender Formel bestimmt: $(SI_{\text{nach Ventilation}} - SI_{\text{nativ}}) / SI_{\text{nativ}} \times 100$. Zusätzlich wurde der relative Signalverlust innerhalb der sechs festgelegten ROIs über einen zeitlichen Verlauf von zwei Stunden nach Ventilationsabbruch gemessen.

Ergebnisse

Der Versuch wurde in allen elf Fällen komplikationslos durchgeführt und erfolgreich abgeschlossen. Die Aerosolverteilung wurde von den drei Untersuchern in 11/11 Experimenten als relativ homogen bewertet (Abb. 1). Pulmonale Signalintensi-

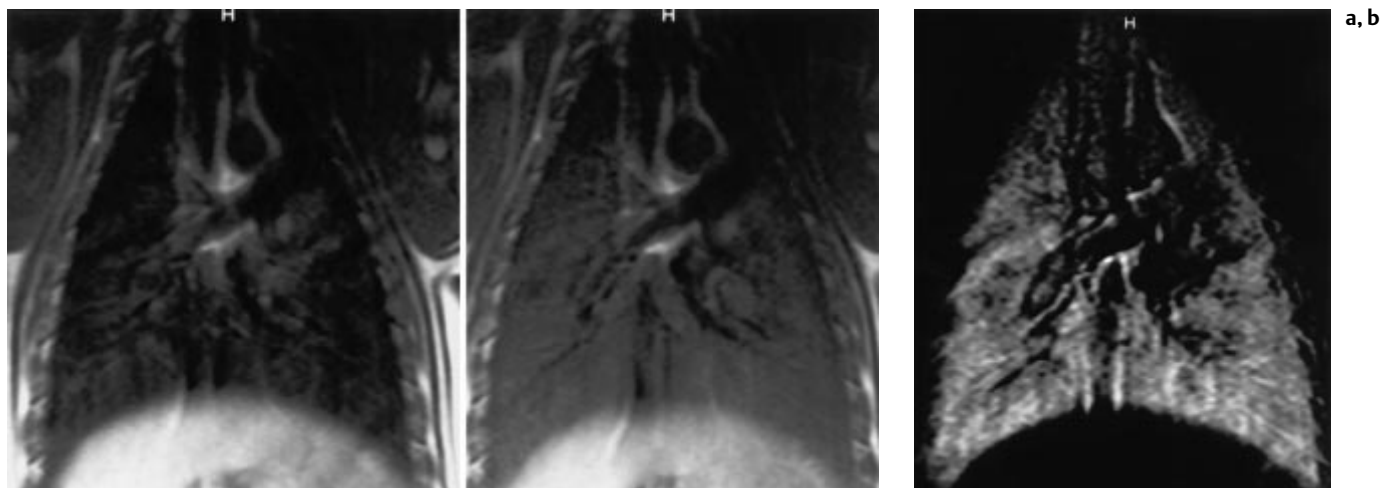


Abb. 1 (a) T₁-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz in koronarer Schichtorientierung vor (links) und nach (rechts) Ventilation mit aerosolisiertem Gd-DTPA. Hoher Signalintensitätsanstieg in beiden

Lungen nach Ventilation. (b) Subtraktionsaufnahme von Abb. 1 a, die eine Verteilung des Kontrastmittels in sämtlichen Lungenabschnitten zeigt.

Tab. 1 Relativer Signalintensitäts(SI)-Anstieg in der Lunge unmittelbar nach Ventilation.

SI-Anstieg (%)	rechtes Oberfeld	rechtes Mittelfeld	rechtes Unterfeld	linkes Oberfeld	linkes Mittelfeld	linkes Unterfeld	Mittelwert	Standardabweichung
Tier 1/1	270,1	190,3	220,9	126,7	279,6	336,7	237,4	67,6
Tier 1/2	81,6	74,2	115,6	92,3	82,1	96,1	90,3	13,4
Tier 2/1	155,3	182,1	71,8	92,8	143,4	126,7	128,7	37,2
Tier 2/2	123,3	126,4	125,0	164,0	96,1	82,1	119,5	25,9
Tier 2/3	68,7	80,5	73,7	89,0	84,9	86,0	80,5	7,2
Tier 3/1	127,3	92,7	69,1	85,5	182,4	142,0	116,5	38,5
Tier 3/2	148,3	181,5	112,1	132,4	312,0	186,9	178,9	65,0
Tier 3/3	190,1	237,9	151,2	93,3	182,9	203,1	176,4	45,2
Tier 4/1	285,4	146,1	143,7	186,4	102,1	195,1	176,5	57,5
Tier 4/2	181,8	69,4	56,8	54,1	47,6	31,6	73,6	49,7
Tier 4/3	159,1	144,0	226,7	88,9	110,0	144,4	145,5	43,3
Gesamt	162,8	138,6	124,2	109,6	147,6	148,2	138,5	47,9

täts(SI)-Änderungen unmittelbar nach Ventilation sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Bei einem mittleren relativen SI-Anstieg von $138,5 \pm 47,9\%$ lag die geringste Signalzunahme in einem Fall bei $90,3 \pm 13,4\%$. Durchschnittliche Maximalanreicherungen von $237,4 \pm 67,6\%$ wurden bei einem Experiment nachgewiesen mit einer regionalen Intensitätszunahme von bis zu 337%. Betrachtet man die einzelnen Meßregionen, so finden sich intraindividuelle Schwankungen in den verschiedenen Lungenfeldern von 0,5% bis 150,2% bei Gesamtstandardabweichungen zwischen 7,2% und 67,6% (Mittelwert 47,9%).

Die durchschnittlichen Signalintensitätsunterschiede zwischen den Ober-, Mittel- und Unterfeldern beider Lungenflügel waren gering. Die höchste mittlere KM-Anreicherung wurde mit 162,8% im rechten peripheren Oberfeld beobachtet, der niedrigste mittlere SI-Anstieg betrug 109,6% im linken peripheren Oberfeld.

Die durchschnittlichen Unterschiede in den SI-Anstiegswerten an verschiedenen Untersuchungstagen beim gleichen Versuchstier variierten zwischen 2,5% und 147,1%. Dabei fand sich

bei 3 von 4 Tieren die höchste relative Zunahme nach dem ersten Ventilationsversuch, bei einem Tier nach dem zweiten Versuchstag. Bei der Hälfte der Tiere wurde der geringste mittlere Anstieg nach dem zweiten und bei der anderen Hälfte nach dem dritten Versuchstag beobachtet. Bei in allen Fällen konstant erzielbarer homogener Ventilation gab es insgesamt keinen festen vorhersehbaren und ableitbaren Zusammenhang zwischen den zeitlich versetzten Versuchsabschnitten und der relativen KM-Anreicherung.

In Tab. 2 sind die aus den sechs festgelegten regions-of-interest (ROIs) gemittelten prozentualen relativen Signalverluste für alle elf Versuche 30, 60 und 120 Minuten nach Ventilationsende aufgelistet. Als Referenzwert wurde jeweils der unmittelbar nach Ventilationsabschluß gemessene Grauwert herangezogen. Nach 30 Minuten betrug die SI-Abnahme im Vergleich zum Ursprungswert zwischen 8% und 22% ($12,7 \pm 3,6\%$) mit weiterem Abfall auf $25,9 \pm 4,5\%$ nach einer Stunde und $42,5 \pm 5,4\%$ nach zwei Stunden. Eine Zunahme der SI-Intensität im zeitlichen Verlauf wurde nicht beobachtet.

Tab. 2 Durchschnittliche relative Signalintensitäts(SI)-Abnahme im zeitlichen Verlauf nach Abschluß des Ventilationsvorganges.

SI-Abfall (%)	30 min	60 min	120 min
Tier 1/1	12%	31%	45%
Tier 1/2	16%	22%	34%
Tier 2/1	22%	32%	42%
Tier 2/2	11%	34%	54%
Tier 2/3	12%	23%	47%
Tier 3/1	8%	22%	44%
Tier 3/2	9%	25%	37%
Tier 3/3	14%	26%	36%
Tier 4/1	11%	19%	42%
Tier 4/2	12%	27%	41%
Tier 4/3	13%	24%	45%
gesamt	13% ± 3,6	26% ± 4,5	43% ± 5,4

Diskussion

Nach dem Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1998 machen Lungenerkrankungen, die zu Atemfunktionsstörungen führen, mit 2,9 Millionen Toten pro Jahr die vierthäufigste Todesursache nach den infektiösen und parasitären Erkrankungen, den Herz-Kreislaufkrankungen und den Krebserkrankungen aus. Ein wichtiges Element in der Bekämpfung der Mortalität von Atemwegserkrankungen besteht somit in ihrer frühzeitigen Diagnostik und Therapie. Patientenanamnese, klinische Untersuchung, Laborparameter und bildgebende Verfahren sind zentrale Säulen der Lungendiagnostik. Zu den etablierten Meßmethoden in der Lungenfunktionsprüfung gehört u. a. die Spirometrie, welche die Bestimmung sowohl statischer als auch dynamischer Funktionsparameter erlaubt. Die ermittelten Meßwerte reflektieren jedoch die Gesamtfunktion beider Lungen und vermögen nicht regionale Variationen in der Lungenfunktion aufzuzeigen.

Die Inhalationsszintigraphie ist die zur Zeit einzige in der klinischen Routine angewandte Methode zum funktionellen Nachweis bzw. Ausschluß von regionalen und globalen Ventilationsdefekten [2–4]. Bekannte Nachteile der Szintigraphie sind zum einen die radioaktive Belastung und zum anderen die niedrige zeitliche und örtliche Auflösung. Neuere Methoden nutzen die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bildgebung der Lunge. Dabei bestehen grundsätzliche Probleme der MRT zur Darstellung des Lungenparenchyms durch dessen niedrige Protonendichte, Artefakte durch Herz- und Atembewegungen sowie die Entstehung von Suszeptibilitätsartefakten aufgrund von Luft-/Gewebeübergängen, welche ein sehr kurzes T_2^* bedingen. Durch geeignete Pulssequenzen können diese limitierenden Faktoren zum Teil ausgeglichen werden [5,6]. Die Inhalation von hyperpolarisierten Gasen ($^3\text{Helium}$, $^{129}\text{Xenon}$) wurde zur Beurteilung der Lungenventilation herangezogen [7–11]. Hierbei konnten eindeutige Vorteile der Ventilations-MRT gegenüber anderen Modalitäten durch die Kombination der Vorzüge der Nuklearmedizin (funktionelle Diagnostik) und der Kernspintomographie (hohe örtliche und zeitliche Auflösung) demonstriert werden. Aufgrund aufwendiger Produktionsvoraussetzungen, schwieriger Lagerungsbedingungen und hoher Kosten haben diese Methoden aber noch keine breite Anwendung gefunden. $^{129}\text{Xenon}$ weist zudem noch einen narkotisierenden Effekt auf.

Eine einfache, reproduzierbare Methode zur Visualisierung und Quantifizierung regionaler Ventilation wurde von der Arbeitsgruppe um Edelman vorgestellt [12,13]. Durch die Nutzung der paramagnetischen Eigenschaften von reinem Sauerstoff konnte mittels einer T_1 -gewichteten inversion-recovery Turbo-Spin-Echo-Sequenz im Tierexperiment ein durchschnittlicher Signalintensitätsanstieg von $34 \pm 12\%$ in gesunden Lungen beobachtet werden. Müller et al. [14] verzeichneten einen Anstieg von $11,3 \pm 3,1\%$ beim gesunden Probanden.

Eine weitere wenig invasive Alternative stellt die Ventilationsbildgebung auf der Basis von dem kommerziell erhältlichen Gd-DTPA dar. Berthezène et al. [1] berichteten erstmals über die Inhalation eines Gd-DTPA-Aerosols (250 mmol Gd/l) bei Ratten und registrierten einen Anstieg in der Signalintensität von 55–120%. Aufgrund des kleinen Bronchialbaumdurchmessers der untersuchten Ratten bzw. der für die Größe der Versuchstiere zu großen Aerosolpartikel erreichten nur geringe Anteile des Aerosols die Lungenperipherie, in 75% der Versuche fand sich eine überwiegend zentrale Kontrastmitteldeposition. Ein ebenfalls auf Gadolinium-DTPA basierendes, modifiziertes Kontrastmittel wurde von Misselwitz et al. [15] erprobt, welches, im Vergleich zu dem ursprünglichen Präparat, durch den Zusatz von Mannitol und dem Detergenz Lutrol nach Inhalation eine stärkere und homogenere Anreicherung in der Lunge von Ratten hervorrief. Die Zugabe von Mannitol führt zu einer erhöhten Protonendichte durch seinen osmotischen Effekt; das Detergenz Lutrol reduziert die Tröpfchengröße über eine Reduktion der Oberflächenspannung.

Die Verteilung des aerosolisierten Kontrastmittels wird durch die spezifischen Eigenschaften des gewählten Aerosols, das Atmungs- bzw. Beatmungsmuster, die Anatomie des Bronchialbaumes sowie die gravitationsbedingte Sedimentation größerer Partikel beeinflusst [16,17]. Der generierten Tröpfchengröße kommt hierbei die entscheidende Bedeutung zu [15]. Für eine homogene Parenchymanreicherung muß ein Aerosol mit Partikeldurchmessern von etwa 1–3 μm erzeugt werden, welches dann in die Lungenperipherie gelangen kann [17,18]. Bei einem durchschnittlichen Durchmesser von 2 μm erreicht ein signifikanter Anteil der Tröpfchen die Lungenalveolen [19]. Die bis zum jetzigen Zeitpunkt beschriebenen Studien zur MR-tomographischen Darstellung der Lungenventilation, bei der ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel in Aerosolform verabreicht wurde, wurden an Kleintieren in experimentellen NMR-Spektrometern und nicht in klinisch eingesetzten Ganzkörpertomographen durchgeführt. Die geringen Lungenvolumina der Ratten sowie die unterschiedlichen Gesichtsfeldgrößen, Auflösungsvermögen und Feldstärken ermöglichen jedoch nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf den Menschen. Eine Verifizierung der Methode setzt den Versuch an Tieren mit einer dem Menschen vergleichbaren Lungenanatomie und -größe voraus. Die Ergebnisse der vorgestellten experimentellen Studie belegen die Durchführbarkeit einer auf Gd-DTPA basierenden Darstellung der Lungenventilation im Großtiermodell. Das vernebelte Kontrastmittel bewirkt eine deutliche und relativ homogene Anreicherung in der Lunge. SI-Werte wurden in der Lungenperipherie berechnet, um Meßfehler durch eventuell auftretende Signalspitzen aufgrund von zentralen Kontrastmittelseen zu vermeiden. Da die dorsobasalen Lungenabschnitte beim auf dem Rücken liegenden Versuchstier zwar bevorzugt ventiliert werden, hier aber auch schnell minder-

belüftete Areale entstehen können, welche Meßverfälschungen hervorrufen könnten, wurde gewollt zur SI-Messung eine Schicht etwa in Thoraxmitte herangezogen.

Unser Versuchsaufbau erfordert weder zusätzliche Soft- und Hardwarevoraussetzungen noch eine spezielle Kontrastmittelaufbereitung. Durch die starke Signalzunahme kann, im Gegensatz zu den mit Sauerstoff angefertigten Aufnahmen, eine Beurteilung der Aerosolverteilung nicht nur anhand der Subtraktionsbilder, sondern auch durch den direkten Vergleich der nativen mit den KM-gestützten Aufnahmen erfolgen. Auch bei z.T. bereits nativ zu beobachtenden hohen Signalintensitäten, wie etwa in den basalen Lungenabschnitten von Abb. 1a, ermöglicht der hohe SI-Anstieg nach Ventilation eine direkte Einschätzung der Aerosolverteilung.

Gd-DTPA bietet sich aufgrund seiner fehlenden Toxizität als Kontrastmittel an. Die Inhalation von aerosolisiertem Gd-DTPA bewirkte im Tierexperiment keine hämodynamischen Veränderungen [20]. Histopathologisch fanden sich weder Entzündungszeichen noch Hinweise auf Zeldestruktion oder Lungenödem drei Tage nach Ventilation [20]. Die Halbwertszeit von Gadolinium bei Ratten liegt bei ca. 2,5 Stunden, die renale Elimination ist nach 30 Stunden beendet [20]. Partikel, die aufgrund ihrer Größe nur bis zu den proximalen Anteilen des Bronchialbaumes gelangen, werden mukoziliär abtransportiert, verschluckt und über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden [21]. Unsere Ergebnisse mit einem durchschnittlichen Signalabfall von 43% nach zwei Stunden korrespondieren in etwa mit der Gd-Eliminationszeit bei Ratten, so daß nach spätestens 48 Stunden eine Untersuchungswiederholung unter erneut nativen Bedingungen möglich ist.

Nachteile von Gadolinium sind dessen hohe Viskosität und schlechte Verneblungsfähigkeit. In Vorversuchen getestete Ultraschallvernebler stellten sich als unbrauchbar heraus. Der in der vorliegenden Studie verwendete druckluftbetriebene Aerosolgenerator vermag zwar das Gd-DTPA adäquat zu vernebeln, die Verneblungszeit ist jedoch mit 30 Minuten nicht praktikabel. Die Nutzung leistungsfähigerer Geräte könnte hier Abhilfe leisten.

Bemerkenswert sind die bei einigen Experimenten zu beobachtenden intraindividuellen Unterschiede in der KM-Anreicherung an verschiedenen Untersuchungstagen, welche primär auf die manuell durchgeführte Beatmung während der Ventilationsphase zurückzuführen sein dürften. Des weiteren kann die Ausbildung kleinerer, dystelektatischer Bezirke eine vollständig gleichmäßige Aerosolverteilung behindert haben. Um diese Limitationen zu vermeiden, wäre die Verneblung bei Spontanatmung in einem geschlossenem System, wie aus der Ganzkörperplethysmographie bekannt, eine interessante Alternative; dies würde aber bei einem Tier dieser Größe den Versuchsaufbau erheblich komplizieren. Erstrebenswert wäre zumindest die Gd-Verneblung auf maschineller Basis zur besseren Protokollstandardisierung.

Inwiefern die intraindividuellen SI-Unterschiede und teilweise beachtlichen Standardabweichungen auch die Beurteilung der Ventilation im Falle einer Lungenerkrankung beeinflussen, wird die Aufgabe weiterer Studien unter verbesserten Bedingungen (u. a. leistungsfähigerer Vernebler) sein, da zum jetzigen Zeitpunkt eine Quantifizierung der regionalen Lungenventilation

noch nicht sicher möglich ist. Die Ausbildung von Minderbelüftungen durch die manuelle Beatmung selbst könnte beispielsweise durch die Untersuchung von Schweinen mit identischem Protokoll ohne Gd-Aerosolierung kontrolliert werden.

Schlußfolgerung

Unsere experimentellen Erfahrungen legen die Vermutung nahe, daß die Verneblung von Gd-DTPA eine vielversprechende Methode zur MR-tomographischen Bildgebung der Lungenventilation darstellen könnte. Um das vollständige Potential dieser Methode zu erfassen, sind weitere methodische Verbesserungen, die Fortführung der experimentellen Untersuchungen und später auch klinische Versuche erforderlich.

Literatur

- Berthezène Y, Vexler V, Clement O, Muhler A, Moseley ME, Brasch RC. Contrast-enhanced MR imaging of the lung: assessments of ventilation and perfusion. *Radiology* 1992; 183: 667–672
- Hayes M, Taplin GV, Chopra SK, Knox DE, Elam D. Improved radioaerosol administration system for routine inhalation lung imaging. *Radiology* 1979; 131: 256–258
- Alderson PO, Biello DR, Gottschalk A, Hoffer PB, Kroop SA, Lee ME, Ramanna L, Siegel BA, Waxman AD. Tc-99m-DTPA aerosol and radioactive gases compared as adjuncts to perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1984; 153: 515–521
- Ball WC, Stewart PB, Newsham LGS, Bates DV. Regional pulmonary function studied with Xenon-133. *J Clin Invest* 1962; 41: 519–531
- Bergin CJ, Glover GH, Pauly JM. Lung parenchyma: magnetic susceptibility in MR imaging. *Radiology* 1991; 180: 845–848
- Bergin CJ, Pauly JM, Macovski A. Lung parenchyma: projection reconstruction MR imaging. *Radiology* 1991; 179: 777–781
- Kauczor HU, Ebert M, Kreitner KF, Grossmann T, Nilgens H, Hofmann D, Surkau R, Roberts T, Heil W, Otten EW, Thelen M. Helium-3-MRT der Lungenventilation: Erste klinische Anwendungen. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 166: 192–198
- Kauczor HU, Hofmann D, Kreitner KF, Nilgens H, Surkau R, Heil W, Pottthast A, Knopp MV, Otten EW, Thelen M. Normal and abnormal pulmonary ventilation: Visualization at hyperpolarized He-3 imaging. *Radiology* 1996; 201: 564–568
- Markstaller K, Kauczor HU, Weiler N, Eberle B, Surkau R, Kienast K, Otten EW, Thelen M. Neue Methode zur Darstellung der Verteilung der Ventilation mittels polarisiertem Helium in der Magnetresonanztomographie (MRT). *Pneumologie* 1998; 52: 286–292
- de Lange EE, Mugler JP, Brookeman JR, Knight-Scott J, Truwit JD, Teates CD, Daniel TM, Bogorad PL, Cates GD. Lung air spaces: MR imaging evaluation with hyperpolarized ³He gas. *Radiology* 1999; 210: 851–857
- Albert MS, Cates GD, Driehuis B, Happer W, Saam B, Springer CS, Wishnia A. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized Xe-129. *Nature* 1994; 370: 199–201
- Edelman RR, Hatabu H, Tadamura E, Li W, Prasad PV. Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nat Med* 1996; 2: 1236–1239
- Chen Q, Levin DL, Kim D, David V, McNicholas M, Chen V, Jakob PM, Griswold MA, Goldfarb JW, Hatabu H, Edelman RR. Pulmonary disorders: Ventilation-perfusion MR imaging with animal models. *Radiology* 1999; 213: 871–879
- Müller C, Schwaiblmair M, Scheidler J, Peller M, Deimling M, Vogelmeier C, Löffler R, Reiser M. Mehrschicht MR-Bildgebung der Lunge während Raumluft- und 100% Sauerstoff-Atmung bei

- Lungenemphysem und -fibrose im Vergleich zur gesunden Lunge. Fortschr Röntgenstr 1999; 170: S97–98
- ¹⁵ Misselwitz B, Muehler A, Heinzelmann I, Boeck JC, Weinmann HJ. Magnetic resonance imaging of pulmonary ventilation: initial experiences with a Gadolinium-DTPA-Based Aerosol. Invest Radiol 1997; 32: 797–801
- ¹⁶ Darquenne C, Paiva M. Two- and three-dimensional simulations of aerosol transport and deposition in alveolar zone of human lung. J Appl Physiol 1996; 80: 1401–1414
- ¹⁷ Sweeney TD, Brain JD. Pulmonary deposition: Determinants and measurement techniques. Toxicol Pathol 1991; 19: 384–397
- ¹⁸ Waldrep JC, Keyhani K, Black M, Knight V. Operating characteristics of 18 different continuous-flow jet nebulizers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol. Chest 1994; 105: 106–110
- ¹⁹ Stahlhofen W, Gebhart J, Heyder J, Scheuch G. Deposition pattern of droplets from medical nebulizers in the human respiratory tract. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19: 459–463
- ²⁰ Berthezène Y, Mühler A, Lang P, Shames DM, Clement O, Rosenau W, Kuwatsuru R, Brasch RC. Safety aspects and pharmacokinetics of inhaled aerosolized gadolinium. J Magn Reson Imaging 1993; 3: 125–130
- ²¹ Snipes MB, Olson TR, Yeh HC. Deposition and retention patterns for 3-, 9-, and 15-micron latex microspheres inhaled by rats and guinea pigs. Exp Lung Res 1988; 14: 37–50

Dr. med. Patrick Haage

Klinik für Radiologische Diagnostik
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52057 Aachen

Tel. 0241-80-88332
Fax 0241-88-88480
E-mail: haage@rad.rwth-aachen.de