

Marilisa Konietzke

Dr. sc. hum.

Quantification of perfusion abnormalities using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in muco-obstructive lung diseases

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor

Die Perfusion der Lunge ist bei muko-obstruktiven Lungenerkrankungen, wie zystischer Fibrose (CF) und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), aufgrund der Zerstörung der Lungenkapillaren und aufgrund der Reaktion des Euler-Liljestrand-Mechanismus auf alveoläre Hypoxie regional beeinträchtigt. Die dynamisch kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (DCE-MRT) ist ein etabliertes Verfahren zur Beurteilung regionaler Anomalien der pulmonalen Perfusion, indem die Kontrastverstärkung im Lungenparenchym während des ersten Durchgangs eines intravenös injizierten Kontrastmittelbolus beurteilt wird. Üblicherweise werden pulmonalen Perfusionsanomalien in klinischen Studien mittels visueller Befundung durch einen Radiologen oder mittels Computeralgorithmen, die den pulmonalen Blutfluss (PBF) und das pulmonale Blutvolumen (PBV) quantifizieren, beurteilt. Eine automatisierte Quantifizierung kann dazu beitragen, die Intra- und Inter-Reader-Variabilität zu reduzieren, ermöglicht eine detaillierte Analyse der Perfusion und ist zeitsparend. Die derzeit verwendete absolute Quantifizierung von PBF und PBV weist jedoch eine hohe Variabilität auf. Daher wurde ein Algorithmus zur Quantifizierung des Ausmaßes von pulmonalen Perfusionsdefekten in Prozent (QDP) unter Verwendung von

unüberwachten Clustering-Algorithmen entwickelt, was zu einer intrinsischen Normalisierung führt und die Variabilität im Vergleich zur absoluten Perfusionsquantifizierung reduzieren kann. Die Ziele dieser Arbeit waren die Entwicklung eines robusten Algorithmus zur Quantifizierung von QDP, die Untersuchung der Reproduzierbarkeit von QDP und die Validierung von QDP unter Verwendung von MRT-Perfusions-Scoring, quantitativen Computertomographie (CT)-Parametern und Lungenfunktionstest (PFT)-Parametern. Darüber hinaus wurde die Leistung von QDP mit der von PBF und PBV verglichen.

Die Entwicklung von QDP sowie die technische und klinische Validierung erfolgte anhand von Daten aus zwei Studien, die DCE-MRT verwenden: Zunächst wurde der Algorithmus anhand der Daten von 83 COPD-Patienten aus der nationalen COPD-Kohorte "COSYCONET" entwickelt, indem verschiedene unüberwachte Clustering-Ansätze verglichen wurden, darunter das Verfahren von Otsu, k-means-Clustering und die 80. Perzentil-Schwelle. Als nächstes wurde die Reproduzierbarkeit von QDP in einer Studie mit 15 CF- und 20 COPD-Patienten untersucht, die eine DCE-MRT-Untersuchung zu Studienbeginn und einen Monat später umfasste (Reproduzierbarkeitsstudie). Gemäß der Indikatorverdünnungstheorie wurden Impulsantwortkarten aus den DCE-MRT-Daten berechnet, die die Grundlage für die Quantifizierung von QDP, PBF und PBV bildeten.

Insgesamt zeigte der nach dem Verfahren von Otsu berechnete QDP-Ansatz in der COSYCONET-Studie die höchste Übereinstimmung mit dem MRT-Perfusionsscore, den quantitativen CT-Parametern und den PFT-Parametern und wurde daher für weitere Untersuchungen ausgewählt. QDP korrelierte moderat mit dem MRT-Perfusionsscore bei CF ($r=0,46$, $p<0,05$) und moderat bis stark bei COPD ($r=0,66$ und $r=0,72$, $p<0,001$). PBF und PBV korrelierten schwach mit dem MRT-Perfusionsscore bei CF ($r=-0,29$, $p=0,132$ bzw. $r=-0,35$, $p=0,067$) und moderat bei COPD ($r=-0,49$ bis $-0,57$, $p<0,001$). QDP korrelierte stark mit dem quantitativen CT-Parameter für Emphysem ($r=0,74$, $p<0,001$) und schwach mit dem für

funktionellen Erkrankung der kleinen Atemwege ($r=0,35$, $p<0,001$) bei COPD. Das Ausmaß von QDP auf dem MRT entsprach dem Ausmaß abnormaler Lunge (=Emphysem+funktionelle Erkrankung der kleinen Atemwege) auf dem CT mit einer mittleren Differenz von $6,03\pm 16,94$. QDP korrelierte in beiden Studien und beiden Patientengruppen moderat mit den untersuchten PFT-Parametern, mit einer Ausnahme in der Reproduzierbarkeitsstudie, bei der keine Korrelation in der COPD-Gruppe beobachtet wurde. Die Verwendung von unüberwachten Clustering-Ansätzen erhöhte die Reproduzierbarkeit ($\pm 1,96SD$ bezogen auf den Median) von QDP (CF: $\pm 38\%$, COPD: $\pm 37\%$) im Vergleich zu PBF (CF: $\pm 89\%$, COPD: $\pm 55\%$) und PBV (CF: $\pm 55\%$, COPD: $\pm 51\%$) und reduzierte Ausreißer.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Quantifizierung der pulmonalen Perfusion mit Hilfe von unüberwachten Clustering-Ansätzen in Kombination mit den mathematischen Modellen der Indikatorverdünnungstheorie die Korrelationen mit dem visuellen MRT-Perfusionsscore, quantitativen CT-Parametern und PFT-Parametern sowie die Reproduzierbarkeit verbessert. QDP zeigte einen starken Zusammenhang mit dem MRT-Perfusionsscore, weshalb die pulmonale Perfusion in zukünftigen klinischen Studien objektiv durch Computeralgorithmen analysiert werden könnte und die zeitaufwändige visuelle Befundung ersetzt werden könnte. Die Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß von Perfusionsdefekten und dem Ausmaß abnormaler Lunge deutet darauf hin, dass Veränderungen der pulmonalen Durchblutung zur Entwicklung eines irreversiblen Emphysems beitragen oder diesem vorausgehen können. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass QDP aufgrund seiner signifikanten Assoziationen mit dem MRT-Perfusionsscore, den quantitativen CT-Parametern und den PFT-Parametern bei muko-obstruktiven Lungenerkrankungen klinisch bedeutsam ist.