

Regionale Lungenbildgebung mittels Fourier Dekomposition ^1H MRT – Weiterentwicklung, Reproduzierbarkeit und Anwendung in Patienten nach Doppellungentransplantation

A. Voskrebenzev^{1,3}, M. Greer^{2,3}, M. Gutberlet,^{1,3} L. Becker^{1,3}, T. Kaireit^{1,3}, F. Klimes^{1,3}, C. Schönfeld^{1,3}, J. Renne^{1,3}, A. Rotärmel^{1,3}, J. Hinrichs^{1,3}, T. Welte^{2,3}, F. Wacker^{1,3}, J. Gottlieb^{2,3}, und Jens Vogel-Claussen^{1,3*}

¹ Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland.

² Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland.

³ Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland

* Vogel-Claussen.Jens@mh-hannover.de

Abstract: Fourier Decomposition (FD) MRI is a method for obtaining lung perfusion- and ventilation-weighted images within one free-breathing acquisition. This work comprises an alternative approach for improved image quality and stability, a reproducibility study using a MRI compatible spirometer, the application of FD in 62 patients after double lung transplantation and a new post-processing method for increased temporal resolution, which can be used to derive dynamic ventilation and perfusion parameters. Thus, important steps for clinical translation of FD are presented.

Zusammenfassung: Fourier Dekomposition (FD) ist eine MRT Methode zur gleichzeitigen Messung der Ventilation und Perfusion in der Lunge in freier Atmung. Diese Arbeit beschreibt einen neuen Ansatz zur verbesserten Bildqualität und Stabilität, eine Reproduzierbarkeitsuntersuchung mit einem MRT Spirometer, die Anwendung der FD in 62 Patienten nach Doppellungentransplantation und eine neue Post-Processing Methode zur Steigerung der zeitlichen Auflösung. Letztere kann dazu verwendet werden, dynamische Ventilations- und Perfusionsparameter zu berechnen. Zusammenfassend werden wichtige Schritte zur klinischen Translation der FD vorgestellt.

Motivation

Fourier Dekomposition (FD) ist eine patientenfreundliche, ^1H MRT Methode zur Messung der Ventilation (V) und Perfusion (Q) in der Lunge in freier Atmung (1). Obwohl die FD bereits in mehreren Patientenkollektiven validiert wurde (2-4), wurden insbesondere bei der Bildqualität und Stabilität der Ventilation Probleme festgestellt (5). Als möglicher Grund wird die hohe Variabilität der Respiration zwischen und während der MRT Untersuchung

angeführt (Abb. 1). Diese Anfälligkeit ist auf die Annahme zurückzuführen, dass die Respiration mit einer einheitlichen Frequenz und Amplitude erfolgt.

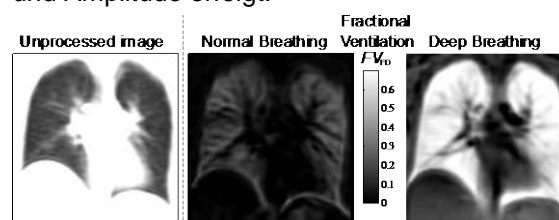


Abb. 1: Gezeigt ist das unverarbeitete Bild einer Fourier Dekomposition Aufnahme (links) und das endgültige Ergebnis der Ventilationsberechnung mit FD - während normaler Atmung (Mitte) und tiefer Atmung (rechts). Es lässt sich erkennen, dass das Ergebnis eine starke Abhängigkeit von der Atemtiefe aufweist.

Diese Annahme führt dazu, dass Signale mit leicht veränderter Frequenz nicht zur Amplitudenberechnung beitragen, während Ausreißer, die innerhalb des ausgewählten Frequenzbereichs liegen, in die Rechnung aufgenommen werden. Daher erscheint es sinnvoll die Amplitudenberechnung im Zeitraum auszuführen. Dies erlaubt das Aussortieren von Ausreißern und die Auswahl von geeigneten Aufnahmen durch ein gleitendes Fenster. Der Perfusionseinfluss kann weiterhin mit einem breiten Tiefpass im Frequenzraum supprimiert werden (low-pass of dynamic acquisitions (LIDA)).

Die Registrierung (6) ist ein wesentlicher Schritt bei der FD Analyse. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich aufeinander folgende FD Aufnahmen nur geringfügig unterscheiden und zyklisch wiederholen, kann diese daher dahingehend optimiert werden, dass eine schrittweise gruppenorientierte Registrierung (GOREG) eingesetzt wird.

Der Einsatz von ultraschnellen Sequenzen und nichtlinearer Rekonstruktionstechniken (7) bzw. selbst-gesteuerten radialen Sequenzen

(8) erlaubt die phasenaufgelöste FD. Erste Ergebnisse legen nahe, dass die Phase eine gewisse Sensitivität in Patienten mit zystischer Fibrose (CF) aufweist (7,9). Im Rahmen dieser Arbeit wird eine modelbasierte post-processing Methode (phase resolved functional lung imaging (PREFUL)) untersucht, welche zur Steigerung der effektiven zeitlichen Auflösung eingesetzt werden kann und damit die phasensensitive FD mit einer herkömmlichen Akquisition ermöglichen soll.

Der letzte Teil der Arbeit befasst sich mit der Anwendung der FD in Patienten nach Lungentransplantation (LTx). Das chronische Transplantatversagen (CLAD) stellt dabei den limitierenden Faktor für das Langzeitüberleben dar. Bereits 5 Jahren nach LTx sind 50% der Patienten von der Krankheit betroffen (10). Mangels Alternativen stellt die Einsekundenkapazität (FEV1) immer noch das primäre Mittel zur CLAD Diagnose und Beurteilung des Schweregrads dar (11). Mittels Sauerstoffgestützter MRT konnte in einer Querschnittsstudie signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Schweregraden (Einteilung: BOS 0 – 3) nachgewiesen werden (12). Es liegt daher nahe, auch die Sensitivität der FD Methode in der CLAD Patientengruppe zu untersuchen.

Material und Methoden

Zum Vergleich zwischen der konventionellen FD Methode und dem LIDA+GOREG Ansatz wurden 6 gesunde Probanden und ein Patient mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingeschlossen.

Für die Messung der Reproduzierbarkeit wurden 12 gesunde Probanden rekrutiert.

Für die Machbarkeitsstudie der PREFUL Methode wurden 2 gesunde Probanden und jeweils ein Patient mit COPD, CF und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) untersucht.

Schließlich wurden 62 LTx Patienten für die Anwendung der FD in CLAD untersucht.

Alle FD Messungen wurden auf einem 1.5 T Scanner mit einer Spoiled-Gradientenecho Sequenz mit folgenden oder ähnlichen Parametern aufgenommen: FOV 50 x 50 cm², Matrix 256 x 192, Schichtdicke 15 mm, TE 1.04 ms, TR 3 ms, Flipwinkel 5°, Bandbreite 1500 Hz/Px, 2-fach beschleunigte parallele Bildgebung mit GRAPPA (generalized autocalibrating partially parallel acquisitions). Die Aufnahmezeit bzw. zeitliche Auflösung betrug dabei ca. 1 Minute pro Schicht bzw. 0.3 s / Bild.

Zusätzlich zur FD Aufnahme wurden morphologische Aufnahmen mittels MRT und bei Patienten CT und dynamic contrast

enhanced (DCE) MRT als Vergleich herangezogen.

Der Vergleich zwischen konventioneller FD und Registrierung (CR) und LIDA bzw. GOREG erfolgte in verschiedenen Kombinationen dieser Verfahren um die Auswirkungen der einzelnen Veränderungen festzustellen. Die Bildqualität wurde anhand einer Bildschärfemetrik (ISM) und dem Parenchym-Gefäß Kontrast (C_{PV}) beurteilt.

Bei der GOREG Registrierung wurden Bilder mit der gleichen Diaphragma Position zu Gruppen zusammengefasst und gemittelt. Benachbarte Gruppen wurden in Richtung der mittleren Gruppe (die Gruppe mit einer mittleren Diaphragma Position) registriert. Durch Anwendung von aufeinander folgenden Registrierungen konnte auf diese Weise jedes Bild auf die mittlere Diaphragma Position registriert werden. Bei der CR wurden die Bilder in einem Schritt ohne Mittelung auf ein Bild in der mittleren Position registriert.

Für LIDA wurde ein Tiefpass mit cut-off bei 0.7 Hz verwendet. Das gefilterte Signal wurde im Zeitraum nach den häufigsten Signalhöhen für Expiration und Inspiration mit einem automatischen Algorithmus untersucht und für die Berechnung der Fraktionellen Ventilation (FV) nach Zapke et al. verwendet:

$$FV = (S_{Exp} - S_{Insp}) / S_{Exp} \quad (13).$$

Für die Berechnung der konventionellen FD wurden die publizierten Methoden verwendet (1,14).

Bei der Reproduzierbarkeitsstudie wurden das Bestimmtheitsmaß R² und die Intra-Klassen-Korrelation (ICC) berechnet. Außerdem wurde das Spirometer benutzt um eine globale FV zu berechnen, welche als Mittel zur Normalisierung der FV ausgewertet wurde. Als Alternativmethode wurde die Registrierungsinformation genutzt um eine Lungenmaske auf die gesamte Bildzeitserie auszuweiten und damit die Flächenveränderung für jeden Zeitpunkt zu berechnen. Daraufhin wurde diese Information ebenfalls zur Normalisierung der FV genutzt.

PREFUL basiert auf der Annahme, dass bei der Messung von aufeinanderfolgenden Signalzyklen unterschiedliche Phasen akquiriert werden, die genutzt werden können um ein neues Signal mit einer erhöhten zeitlichen Auflösung zusammensetzen (Abb. 2). Für die konkrete Umsetzung wurde für die Perfusion ein abschnittweiser Sinus-Fit verwendet, aus dem die Phase für jede Messung hervorging.

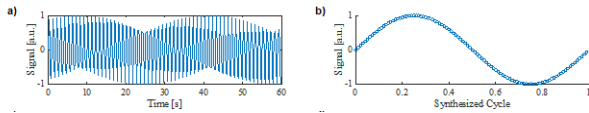


Abb. 2: Das PREFUL Prinzip: a) Mehrere Zyklen eines Sinus werden zu einem Zyklus b) mit einer erhöhten zeitlichen Auflösung zusammengesetzt.

Für die Ventilation wurden die Signale nach der Amplitude sortiert und je nach Steigung der Inspiration bzw. Expiration zugeordnet.

Bei der CLAD Studie wurde anhand von optimierten Schwellwertparametern (VDP_{1,2}, ventilation defect percentage), dem Median und der Heterogenität der FV (anhand des Dispersionsmaß QCD) die Sensitivität in Bezug auf Patienten mit verschiedenem Krankheitsstadium untersucht. Dabei wurden folgende Gruppen verglichen: CLAD 0 (BOS 0), CLAD1 (BOS 0_p, BOS 1), CLAD 2 (BOS 2, BOS 3).

Ergebnisse

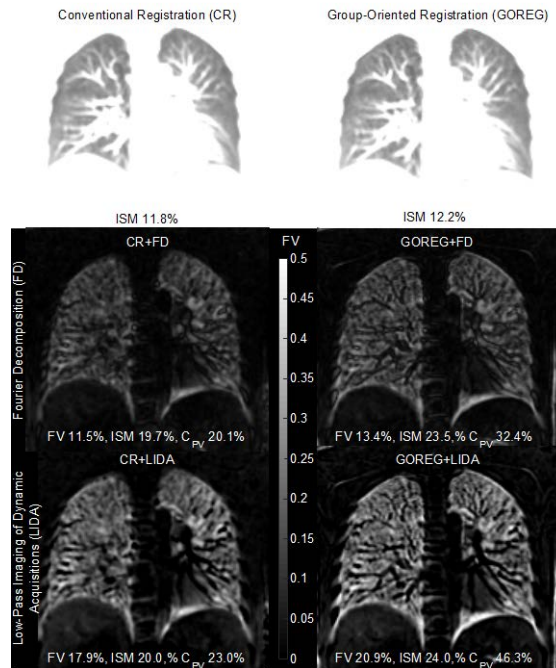


Abb. 3: Der Vergleich zwischen konventioneller FD und Registrierung (CR) zu dem GOREG und LIDA Ansatz. Die Kombination aus GOREG und LIDA zeigt die höchste Bildschärfe und den höchsten Lungengewebe-Gefäß Kontrast.

Der Vergleich der verschiedenen Ansätze zeigte, dass die Bildschärfe vor allem durch GOREG (P<0.0125) und der Kontrast durch LIDA (P<0.0125) verbessert wurde. Die beste Bildqualität wurde durch die Kombination von GOREG+LIDA erzielt (siehe Abb. 3).

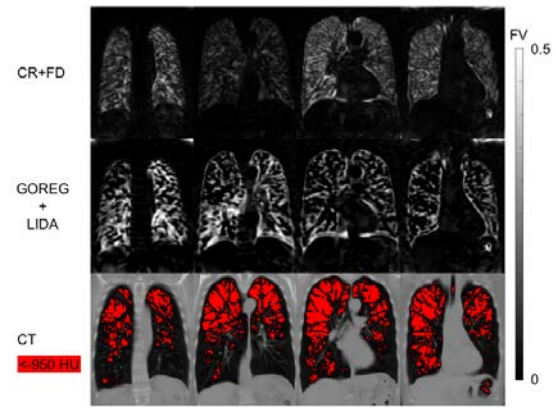


Abb. 4: Vergleich von CR+FD, GOREG+LIDA und CT in einem Patienten mit COPD.

Bei der Anwendung in einem COPD lieferte GOREG+LIDA eine zum CT vergleichbare Verteilung von Ventilationsdefekten. Die konventionelle FD lieferte in diesem Fall keine Übereinstimmung.

Die Reproduzierbarkeit der FV betrug R²=71%, ICC=93%. Nach Normalisierung mit der globalen Flächen FV konnte die Reproduzierbarkeit auf R²=84%, ICC=97% erhöht werden.

	Healthy Volunteer	COPD	CTEPH	CF	
Fractional Ventilation (V)	46% (7%)	44% (13%)	20% (7%)	15% (6%)	FV
V-TTP	46% (5%)	43% (11%)	43% (6%)	50% (6%)	TTP [ms]
Perfusion weighted (Q)					
Q-TTP	27 (32) ms	60 (63) ms	262 (196) ms	78 (130) ms	TTP [ms]
V/Q-TTP map	92% 2% 6%	77% 13% 10%	28% 0% 72%	72% 6% 22%	V/Q Match V Defect Q Defect

Abb. 5: Übersicht über die PREFUL Parameter für den gesunden Probanden und den COPD, CTEPH und CF Patienten.

PREFUL lieferte homogene time-to-peak (TTP) Perfusions- und Ventilationskarten für den gesunden Probanden (Abb. 5). Für den CTEPH Patienten wurden verlängerte Q-TTP Werte in Übereinstimmung mit DCE MRT ermittelt. Bei dem CF und COPD Patienten wurden Bereiche mit erhöhten V-TTP und Q-TTP Werten festgestellt.

Die Auswertung der Ventilationsdynamik zeigte Unterschiede im Vergleich zum gesunden Probanden und in regionaler Übereinstimmung mit CT (Abb. 6).

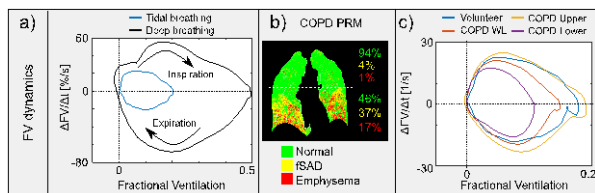


Abb. 6: Auswertung der Ventilationsdynamik durch die zeitliche Ableitung der FV in Abhängigkeit von der FV (a,c) und parametric response mapping (PRM) des COPD Patienten b). Man beachte die verringerte Ventilationsdynamik c) des COPD Patienten im unteren Lungenbereich (Lila Linie).

Patienten mit $BOS \geq 2$ hatten signifikant erhöhte VDP_1 Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen ($P < 0.001$). Unabhängig vom BOS Stadium zeigten Patienten mit erhöhten VDP_1 Werten ($> 2\%$) ein signifikant niedrigeres Transplantat Überleben ($P = 0.005$). VDP_2 (basierend auf einem mittleren Schwellwert) zeigte einen Unterschied zwischen BOS 0 und BOS 1 ($AUC = 0.71$, $p = 0.03$).

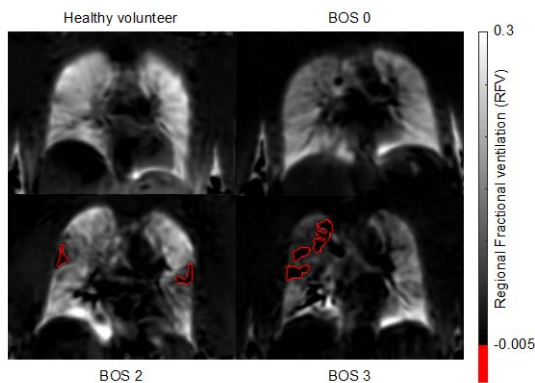


Abb. 7: Ventilationskarten für einen gesunden Probanden und CLAD Patienten. Der Anteil der Ventilationsdefekte (rot) nimmt mit dem Krankheitsverlauf zu.

Diskussion

Sowohl LIDA, als auch GOREG konnten die Bildqualität verbessern. Das Lungenparenchym stellt aufgrund des geringen Signals eine Herausforderung für die Registrierung dar. Durch GOREG kann das SNR innerhalb der Lunge erhöht und die nötige Deformation verringert werden. Die Berechnung im Zeitraum profitiert zum einen vom Aussortieren der Ausreißer und zum anderen von der Signalauslöschung (unter Berücksichtigung des Vorzeichens) in Regionen ohne Ventilation (z.B. Gefäßen).

Die Reproduzierbarkeit lag in einem vergleichbaren Bereich wie bei Lederlin et al. (5). Durch die Berücksichtigung der globalen FV konnte die Reproduzierbarkeit verbessert werden. Allerdings erwies sich hier die Flächenmethode stabiler als die Spirometer Messung. Die Unsicherheit bei der Abschätzung des absoluten Volumens zur Berechnung der globalen FV und die

bekanntes Messfehler bei langen Spirometer Messungen (Drift) sind mögliche Erklärungen für dieses Ergebnis.

Durch die modellbasierte Bestimmung der Atem- bzw. Herzphase konnten zeitlich hochaufgelöste Zyklen der Ventilation und Perfusion bestimmt werden. Die daraus abgeleiteten Parameterkarten waren in Übereinstimmung mit CT und DCE MRI. Die verzögerte Perfusion in dem CF Patienten war in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der ultraschnellen (7) bzw. SENCEFUL Akquisition (9). Eine Limitation dieser Technik ist die mögliche Synchronisation zwischen Aufnahme und Atmung / Herzschlag, sodass ungenügend Phasen gesammelt werden könnten.

Der mit FD berechnete VDP erwies sich als sensitiver Marker zur Erkennung von CLAD Stadien. Das prognostische Potential sollte in longitudinalen Studien weiter untersucht werden.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Schritte hinsichtlich Bildqualität, Reproduzierbarkeit, Extraktion von dynamischen Ventilations- und Perfusionsparametern und der möglichen Anwendung in Patienten nach LTx vorgestellt. Dies stellt einen wichtigen Beitrag zur klinischen Translation der FD Methode dar.

Referenzen

1. Bauman G, Puderbach M, Deimling M, Jellus V, Ched'hotel C, Dinkel J, Hintze C, Kauczor HU, Schad LR. Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI. *Magnetic resonance in medicine* 2009;62(3):656-664.
2. Bauman G, Puderbach M, Heimann T, Kopp-Schneider A, Fritzscheing E, Mall MA, Eichinger M. Validation of Fourier decomposition MRI with dynamic contrast-enhanced MRI using visual and automated scoring of pulmonary perfusion in young cystic fibrosis patients. *Eur J Radiol* 2013;82(12):2371-2377.
3. Schönfeld C, Cebotari S, Voskrebenez A, Gutberlet M, Hinrichs J, Renne J, Hoepfer MM, Olsson KM, Welte T, Wacker F, Vogel-Claussen J. Performance of perfusion-weighted Fourier decomposition MRI for detection of chronic pulmonary emboli. *J Magn Reson Imaging* 2015;42(1):72-79.

4. Capaldi DP, Sheikh K, Guo F, Svenningsen S, Etemad-Rezai R, Coxson HO, Leipsic JA, McCormack DG, Parraga G. Free-breathing pulmonary 1H and Hyperpolarized 3He MRI: comparison in COPD and bronchiectasis. *Academic radiology* 2015;22(3):320-329.
5. Lederlin M, Bauman G, Eichinger M, Dinkel J, Brault M, Biederer J, Puderbach M. Functional MRI using Fourier decomposition of lung signal: reproducibility of ventilation- and perfusion-weighted imaging in healthy volunteers. *Eur J Radiol* 2013;82(6):1015-1022.
6. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 2011;54(3):2033-2044.
7. Bauman G, Eichinger M, Uecker M. High temporal resolution radial bSSFP sequence with nonlinear inverse reconstruction for the measurement of the pulmonary blood inflow time using Fourier decomposition MRI. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2012;20:1340.
8. Fischer A, Weick S, Ritter CO, Beer M, Wirth C, Hebestreit H, Jakob PM, Hahn D, Bley T, Köstler H. SElf-gated Non-Contrast-Enhanced FUncional Lung imaging (SENCEFUL) using a quasi-random fast low-angle shot (FLASH) sequence and proton MRI. *NMR in Biomedicine* 2014;27(8):907-917.
9. Veldhoen S, Weng AM, Wirth C, Kunz AS, Knapp JN, Stäb D, Segerer F, Hebestreit HU, Bley TA, Köstler H. Pulmonary Phase Imaging using Self-Gated Fourier Decomposition MRI in Patients with Cystic Fibrosis. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2016;24:1144.
10. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Lung and Heart/Lung Transplantation Report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(9):957-969.
11. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, Brozek J, Glanville AR, Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Glanville AR, Aurora P, Egan JJJ, Arcasoy S, Aris RM, Avery RK, Belperio J, Behr J, Bhorade S, Boehler A, Chaparro C, Christie JD, Dupont LJ, Estenne M, Fisher AJ, Garrity ER, Hadjiliadis D, Hertz MI, Husain S, Iversen M, Keshavjee S, Lama VN, Levine DJ, Levine SM, Lee JC, Massard G, Mehta AC, Nathan SD, Orens JB, Palmer SM, Snell GI, Stern M, Studer SM, Sweet SC, Tazelaar HD, Whelan TP, Wilkes DS, Williams TJ, Zamora MR, Brozek J, Wilson KC. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014;44(6):1479-1503.
12. Renne J, Laueremann P, Hinrichs JB, Schönfeld C, Sorrentino S, Gutberlet M, Jakob P, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Wacker FK, Gottlieb J, Vogel-Claussen J. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Oxygen-enhanced T1-Mapping MR Imaging of the Lung. *Radiology* 2015;276(1):266-273.
13. Zapke M, Topf H-G, Zenker M, Kuth R, Deimling M, Kreisler P, Rauh M, Chefd'hotel C, Geiger B, Rupprecht T. Magnetic resonance lung function - a breakthrough for lung imaging and functional assessment? A phantom study and clinical trial. *Respir Res* 2006;7(1):106.
14. Kjorstad A, Corteville DM, Henzler T, Schmid-Bindert G, Hodneland E, Zollner FG, Schad LR. Quantitative lung ventilation using Fourier decomposition MRI; comparison and initial study. *MAGMA* 2014;27(6):467-476.