

NMR-Imaging von fluorhaltigen Substanzen

¹⁹F-Fluor-Ventilations- und -Perfusionsdarstellungen

Von P. A. Rinck, S. B. Petersen und P. C. Lauterbur

8 Abbildungen

State University of New York at Stony Brook, Departments of Chemistry and Experimental Radiology, Stony Brook, New York 11794, USA

Wir stellen hier zum ersten Mal eine Methode für NMR-Lungenventilationsstudien mit In-vivo- und In-vitro-Experimenten sowie Perfusionsstudien mit Phantomexperimenten vor. Die Methode ermöglichte die Abbildung der Verteilung und des Gasaustausches innerhalb der Lungen. Die geschätzte räumliche Auflösung hierbei ist besser als 1,5 cm. Aufnahmezeiten, Auflösung und Signal-Rausch-Verhältnis sind ähnlich denen der bekannten Radioisotopenmethoden. Bei der Anwendung höherer Feldstärken wird eine real-time-Untersuchung möglich.

Einleitung

Gewisse Atomkerne besitzen magnetische Eigenschaften. Zu ihnen zählen Wasserstoff (¹H), Phosphor (³¹P), Natrium (²³Na) und Fluor (¹⁹F). Keines dieser Isotope ist radioaktiv.

Wenn derartige Atomkerne in ein Magnetfeld gebracht werden, können sie Radiowellen einer spezifischen Frequenz absorbieren. Die Absorptionsrate ist der Magnetfeldstärke proportional. Der Übergang aus dem hohen Energiezustand, der durch die Aufnahmen von Radiowellen erlangt worden ist, in den niedrigen Ausgangszustand wird von einer Energieabgabe in Form von Radiowellen begleitet. Die genaue Frequenz und die Zerfallsrate werden von der örtlichen Umgebung um den Atomkern und der Magnetfeldstärke bestimmt. Aus diesem Grunde kann eine Analyse der wiederausgestrahlten Radiowellen chemische und physikalische Informationen über den Atomkern offenlegen (1, 2).

Da die Magnetfeldstärke zu einem großen Ausmaß die Frequenz der wiederausgestrahlten Radiowellen bestimmt, können die Atomkerne räumlich zugeordnet werden, wenn die untersuchte Probe in einem Magnetfeld plziert wird, dessen Feldstärke sich zum Beispiel linear über dem zu untersuchenden Objekt verändert. Die Atomkerne einer derartigen Probe strahlen Radiowellen über ein Frequenzspektrum aus, dessen Größe vom Abfall des Gradientenfeldes abhängt (3).

Das Frequenzspektrum eines solchen Experimentes kann als Schatten des zu untersuchenden Objektes auf den Magnetfeldgradienten betrachtet werden. Durch Aufnahme der von der Probe ausgestrahlten Antwort unter einer großen Anzahl unterschiedlicher Magnetfeldgradienten können Informationen zur Berechnung eines Verteilungsplanes der Atomkerne innerhalb der Probe gesammelt werden. Diese Untersuchungsmethode (Zeugmatographie, NMR-Tomographie) wurde inzwischen bis zu einem Niveau entwickelt, auf dem zwei- oder dreidimensionale Bilder mit hoher Auflösung und hohem Kontrast erhalten werden können (4, 5).

Der Atomkern, der in praxi zur Zeit für derartige Untersuchungen verwendet wird, ist das Proton.

Von besonderem Interesse für NMR-Experimente ist allerdings auch ¹⁹Fluor, das in dieser Form zu 100 % vorkommt. Seine

NMR imaging of fluorine-containing substances. ¹⁹Fluor ventilation and perfusion studies

Physiologically inert perfluorinated gases may be used for lung ventilation imaging by Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Because the nuclear concentration in the gas is lower than in tissue, signals from large gas volumes must be integrated to produce an acceptable image quality. After a series of phantom studies, preliminary dog studies have been carried out, using breathable mixtures of CF₄ and O₂. The resulting images have been compared with Xe ventilation scans. Furthermore, perfluorinated solutions were imaged using phantoms. The results are described and the future potential of the technique discussed.

relative Sensitivität liegt knapp unter der des Protons, es hat ebenfalls ein Spin von 1/2, und sein gyromagnetisches Verhältnis liegt nur 6 % von dem des Wasserstoffs entfernt (Tab. 1). NMR-tomographische Untersuchungen von Gasen wurden bis jetzt noch nicht durchgeführt. Im Gaszustand ist die Relaxation vom hohen Energieniveau auf das niedrige sehr schnell, verglichen mit einer ähnlichen Relaxation im flüssigen Zustand. Obwohl die Dichte der Atomkerne im Gaszustand niedriger liegt, läßt sich daher ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis durch eine Erhöhung der Anzahl der Einzelaufnahmen erreichen. Die Gesamtaufnahmezeit wird derjenigen vergleichbar, die man sonst für eine typische Studie des Atomkerns in Lösung benötigt.

Fluor kommt im menschlichen Körper nur in geringen Mengen vor. Der Durchschnittsgehalt in den Zähnen und Knochen beträgt etwa 0,02 %. Die Vorteile einer Fluorapplikation in Gasform oder als Blutersatzmittel in Lösung im menschlichen Körper liegt daher für das NMR-Experiment darin, daß kein Hintergrundrauschen vorhanden ist, was zum Beispiel die Darstellung von Protonen in der Gasphase in der wassergesättigten Luft der Lungen verhindert.

Eine NMR-Darstellung von Fluorlösungen wurde 1977 in Phantomexperimenten von *Holland* und Mitarb. vorgeschlagen (7).

Vorbereitende Experimente mit perfluorinierten Gasen im Lungenphantom wurden 1981 von *Heidelberger* und Mitarb., Stony Brook, durchgeführt (6).

Tab. 1

Atomkern	relative Häufigkeit (%)	relative Sensitivität	gyromagnetisches Verhältnis (MHz/T)
¹ H	99,98	1	42,58
¹³ C	1,11	0,016	10,71
¹⁹ F	100	0,83	40,05
²³ Na	100	0,093	11,26
³¹ P	100	6,6 × 10 ⁻²	17,23
³⁹ K	93,1	5,1 × 10 ⁻⁴	1,99

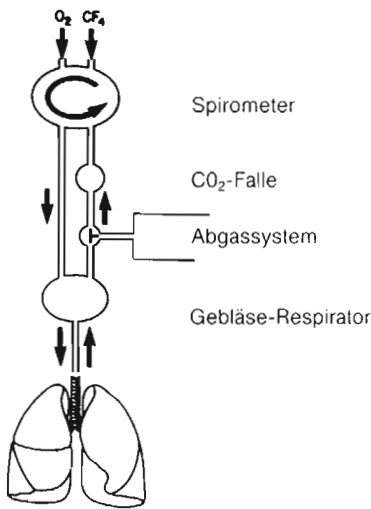


Abb. 1 Apparativer Aufbau 1.

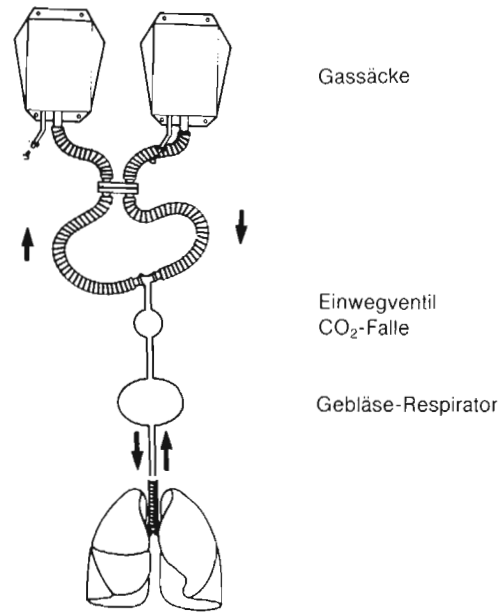


Abb. 2 Apparativer Aufbau 2.

Materialien und Methoden

Der für diese Studien benutzte Magnet war ein Vierspulen-Widerstandsmagnetsystem mit einer Weite von 62 cm, hergestellt von Walker Magnets. Die Magnetfeldstärke betrug 0,0938 T (938 Gauß). Die Protonenuntersuchungen wurden bei 4,00 MHz durchgeführt, die Fluoruntersuchungen bei 3,76 MHz. Dabei war die Gradientenstärke 100 Hz/cm für die Fluoruntersuchungen und 94 Hz/cm für die Protonenuntersuchungen.

Jedes Fluorsignal wurde 128mal gemittelt, es wurden 90 unterschiedliche Gradientenrichtungen benutzt, was für die Fluorsummbilder zu einer totalen Datensammelzeit von 25 min führte. Die Protonensummbilder wurden aus einer Serie von dreidimensionalen NMR-zeugmatographischen Bildern der Thoraxregion errechnet, die sofort im Anschluß an die Datenacquisition der Fluorsummbilder aufgenommen wurden. Die dreidimensionalen Bilder wurden auf einer 65×65×65-Matrix aus 2025 Projektionen rekonstruiert, was zu einer Pixelgröße von 2–3 mm führte.

Weitere Angaben über das NMR-System, die Datenacquisitions- und dreidimensionalen Rekonstruktionstechniken wurden an anderer Stelle veröffentlicht (8, 9).

Die Rekonstruktion der Summbilder wurde mit einem Digital Equipment Corporation PDP 11/44 Computer durchgeführt, wobei ein einschrittgefiltertes Projektions-Rekonstruktions-Programm benutzt wurde. Die dreidimensionale Bildrekonstruktion der Protonenuntersuchung wurde mit Hilfe eines hybrid gefilterten Projektions-Rekonstruktions-Programms durchgeführt.

Das Tetrafluoromethan (CF₄; Linde Division, Union Carbide Corporation: ¹⁴Halocarbon) wurde mit Sauerstoff in einem Volumenverhältnis von 80 zu 20 Teilen gemischt. Es wurde mit Hilfe eines Respirators (Harvard Apparatus Company) in einen geschlossenen Kreislauf zirkuliert. Während eines Teils der Versuche wurde als Reservoir ein Spirometer (Godart) benutzt, später ein 200-l-Luftsack (Harvard Apparatus Company).

Das gesamte System wurde vor Beginn der Einzelversuche mit der CF₄-O₂-Mischung angefüllt, dann wurde für etwa 15 min diese Gas-mischung und die übrige Luft aus den Lungen in das Abgassystem gepumpt. Anschließend wurde das System geschlossen, um das CF₄ zurückzugewinnen, CO₂ ausgefiltert und im Falle der Benutzung des Spirometers Sauerstoff zugeleitet, um die 80 zu 20 Volumenanteilmischung beizubehalten (Abb. 1 u. 2).

Für die Untersuchungsreihe wurden 5 weibliche Beaglehunde mit einem Durchschnittsgewicht von 6,5 kg benutzt. Um sie während der

Untersuchung bewegungslos zu halten, wurden die Hunde mit 0,5 mg/kg Pentobarbital anästhesiert. Es wurden keine akuten Nebenwirkungen bei den Hunden beobachtet.

Für die Phantomuntersuchungen mit den Fluorlösungen wurde ein Doppelkammerphantom verwendet (Abb. 9), die Instrumentierung des NMR-Systems war dieselbe wie oben beschrieben.

Resultate

In Abb. 3 a–c werden die frontalen, sagittalen und transversalen zeugmatographischen Fluorsummbilder der Lungen eines Hundes gezeigt. Abb. 4 stellt ein von posterior aufgenommenes dazugehöriges Xenoninhalationsszintigramm dar.

Während in den NMR-Bildern die Ventilation der rechten Lunge unauffällig erscheint, zeigt sich im linken Obergeschoß eine Minderventilation. Dies wird durch die Radioisotopenaufnahme als Referenzuntersuchung ebenfalls nachgewiesen. Klinisch litt der Hund zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer Pneumonie im oberen Anteil der linken Lunge.

Abb. 5 zeigt ein frontales Wasserstoffsummbild der Lungen, in Abb. 6 wurden Fluor- und Wasserstoffbilder übereinander projiziert, wobei eine gute Übereinstimmung zwischen den anatomischen Strukturen, die in den Fluor- und Wasserstoffuntersuchungen erlangt wurden, nachgewiesen werden konnte. Der Kontrast zwischen Fluorbild (tiefschwarz) und Wasserstoffbild (grau) läßt sich auf einem zweifarbigen Display besser aufzeigen.

Abb. 7 zeigt ein Bild eines Doppelkammerphantoms; die beiden Halbkreise sind mit einer perfluorinierten Lösung gefüllt. Das Fluorsignal wurde vom Wasserstoffsignal subtrahiert, dadurch der Kontrast zwischen den beiden Kammern einerseits und der Umgebung andererseits angehoben.

Diskussion

Es wird geschätzt, daß in den Vereinigten Staaten von Amerika in jedem Jahr 600 000 neue Fälle von Lungenembolie auftreten und daß etwa 75 % dieser Fälle nicht diagnostiziert werden.



Abb. 3 a Fluorsummationsbild, frontal (rechts = links).



Abb. 3 b Fluorsummationsbild, sagittal.



Abb. 3 c Fluorsummationsbild, transversal.

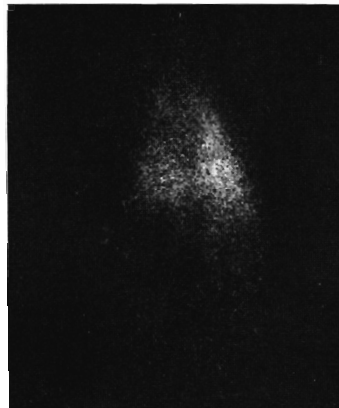


Abb. 4 Xenoninhalationsszintigramm, posterior (rechts = rechts).



Abb. 5 Wasserstoffsummationsbild.

Abb. 4

Abb. 5

Abb. 6 Überprojektion des Fluor- und des Wasserstoffbildes (Reproduktion einer Farbaufnahme; dadurch Kontrastverlust zwischen der Ventilationsdarstellung und der Darstellung der Anatomie in der Wasseraufnahme).



Abb. 6

Abb. 7 Subtraktionsdarstellung zur Kontrasterhöhung: Das Signal einer fluorhaltigen Lösung wurde vom Signal des umgebenden Wassers abgezogen.

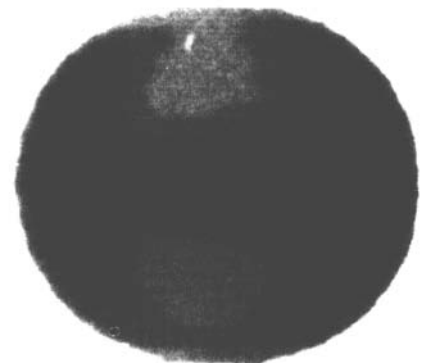


Abb. 7

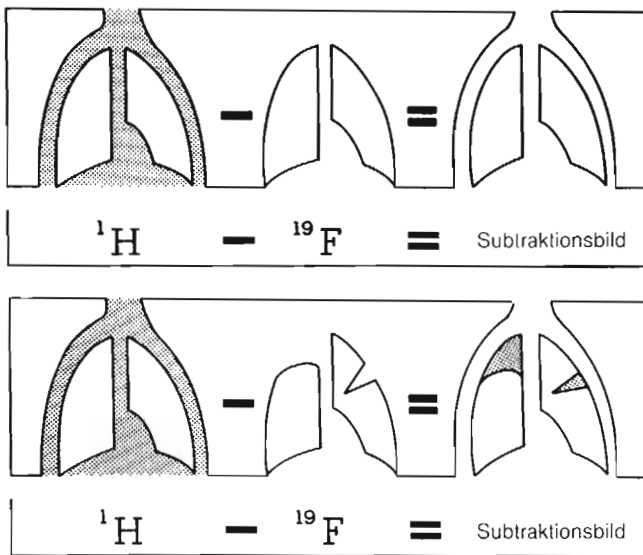


Abb. 8 Prinzipdarstellung der NMR-Kontrasterhöhung bei Verwendung verschiedener Atomkerne mit magnetischen Eigenschaften.

Die Mortalität einer unbehandelten Lungenembolie liegt etwa bei 30 % (10). Eine bedeutende Hilfe für die Diagnose dieser und anderer pulmonarer Erkrankungen war die Einführung von ^{131}J -markierten Makroaggregaten im Jahre 1964 (11) und der späteren Weiterentwicklung der nuklearmedizinischen Techniken. Für die Ventilationsuntersuchungen haben sich heute die ^{133}Xe -Ventilationsuntersuchungen durchgesetzt, deren Indikation neben der Lungenembolie obstruktive Lungenerkrankungen, angeborene -erkrankungen, entzündliche -erkrankungen und Bronchialobstruktionen sind.

Wir stellen hier eine Alternative zu dieser Untersuchungsmöglichkeit mit radioaktiven Isotopen vor; sie liegt in der Anwendung der NMR-Zeugmatographie mit Fluor in gasförmigem Zustand. Die prinzipielle Durchführbarkeit dieser Methode war mit Phantomuntersuchungen und In-vitro-Versuchen mit exzidierten Kaninchenlungen in unserem Labor nachgewiesen worden (6).

Die frontalen, sagittalen und transversalen Fluorsumptionsbilder in Abb. 1 stellen deutlich Begrenzungen und Größe der Lungen dar. Als Summationsbilder lassen sich diese Abbildungen mit den bekannten nuklearmedizinischen Darstellungen vergleichen. Bilder in anderen Projektionen, z. B. LAO und RAO, können ohne Schwierigkeiten hergestellt werden. Die Aufnahme bzw. die Errechnung transversaler Schnitte in der Nuklearmedizin ist schwierig, wenn nicht unmöglich.

Die unter unseren experimentellen Bedingungen mögliche räumliche Auflösung liegt ziemlich niedrig, ist jedoch, wie die simultan angefertigten Xenonventilationsstudien erkennen lassen, den nuklearmedizinischen Bildern gut vergleichbar. Wenn man von einer Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 von 3 msec ausgeht, beträgt die Linienbreite etwa 53 Hz. Da wir eine Gradientenstärke von 100 Hz/cm gewählt hatten, liegt die geschätzte Auflösung in der Größenordnung von 0,5 bis 1,0 cm. In dieser Berechnung wurden keine Berichtigungen für Diffusions- und Flußphänomene durchgeführt, da die hierfür notwendigen Daten zur Zeit noch nicht vorliegen.

Die Zeit, die für die Aufnahme von 90 Projektionen benötigt wird, kann drastisch gesenkt werden, sofern Softwareprogramme für schnellere Datenaufnahme zur Verfügung stehen, da die Spin-Gitterrelaxationszeit T_1 unter 10 msec liegt. Auf

diese Weise können im Prinzip die Daten für eine Projektion in weniger als einer Sekunde und der gesamte Datensatz innerhalb von 1,5 min aufgenommen werden.

Darüber hinaus würde die Anwendung höherer Feldstärken die Datensammelzeit noch einmal herabsetzen, da sich der Signal-Rausch-Faktor mit der Erhöhung der Feldstärke verbessert. Eine Durchführung der Experimente bei 0,5 T (5 kG) sollte zu einer mehr als zehnfachen Verbesserung im erreichbaren Signal-Rausch-Verhältnis führen. Dies wiederum bedeutet, daß Bilder, die bei 0,1 T (1 kG) innerhalb von 1,5 Minuten erhalten werden können, bei 0,5 T in etwa 1 Sekunde hergestellt werden.

Wir glauben aus diesen Gründen, daß real-time-Ventilationsstudien mit der hier beschriebenen Methode bei einer Feldstärke von 0,5 T und darüber möglich sein werden. Dasselbe gilt auch für wahr-dreidimensionale Studien, für die die Daten in etwa 1 Minute gesammelt werden können.

Da sich die T_2 -Werte mit der Heraufsetzung der Feldstärke nur wenig ändern, wird die Begrenzung der räumlichen Auflösung der oben diskutierten vergleichbar bleiben.

Weiterführende Phantom- und In-vivo-Untersuchungen werden zur Zeit durchgeführt. Theoretisch könnte eine Verbesserung der räumlichen Auflösung und dadurch des klinischen Wertes der Ventilationsuntersuchungen vielleicht durch eine Synchronisierung der Datensammlung mit der Atemfrequenz erreicht werden; wir zweifeln jedoch an der Notwendigkeit eines solchen Vorgehens, da die Hunde während unserer Experimente und wahrscheinlich auch zukünftige Patienten nur oberflächlich atmen werden, und da die relativ schlechte Auflösung durch die Synchronisierung in einem für die diagnostische Auswertung kaum verwertbaren Maße verbessert werden dürfte.

In Abb. 7 ist das Ergebnis eines Phantomversuches mit einer perfluorinierten Lösung dargestellt. Dabei konnte der Fluoranteil bis auf 500 mmol gesenkt werden. Der Kontrast zwischen den beiden Halbkreisen und der Umgebung wurde durch Subtraktion der Fluor- von den Wasserstoffaufnahmen in ähnlicher Weise heraufgesetzt, wie es in den Ventilationsversuchen beschrieben wurde. Abb. 8 zeigt das Prinzip dieser Technik.

Die Subtraktions- bzw. Additionstechniken werden neben den Fluoruntersuchungen bei Phosphoruntersuchungen höherer Feldstärken Anwendung finden können, wo über das Wasserstoffbild mit hohem Kontrast und räumlicher Auflösung ein Phosphorstoffwechselbild zur exakten Zuordnung pathologischer Prozesse gelegt werden kann.

Eine weitere Untersuchung fluorhaltiger Lösungen im Hinblick auf Perfusions- und Flowmessungen wird momentan durchgeführt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in der hier vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden konnte, daß In-vivo-NMR-Untersuchungen mit Fluor im gasförmigen Zustand möglich sind.

Berechnungen zeigen, daß real-time-Lungenventilationsstudien bei Magnetfeldstärken um 0,5 T und darüber möglich sind, dreidimensionale Studien werden bei denselben Feldstärken etwa innerhalb einer Minute durchgeführt werden können.

Die erreichte räumliche Auflösung kann mit derjenigen nuklearmedizinischer Ventilationsstudien verglichen werden. In Lösung können Fluorverbindungen in sehr niedriger Konzentration noch dargestellt werden.

Digitale Subtraktions- und Additionsmethoden unterschiedlicher Atomkerne in der NMR-Tomographie bieten ein großes Potential zur Kontrastanhebung und damit Verbesserung der diagnostischen Aussagemöglichkeiten.

Danksagungen

Dr. *Rinck* wird von der Max-Kade-Foundation, New York, und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung, Bonn, unterstützt.

Dr. *Petersen* wird von The Danish Heart Foundation unterstützt.

Wir danken folgenden Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe für die wertvolle Unterstützung unserer Arbeit, ohne die es uns kaum möglich gewesen wäre, die Experimente durchzuführen: *Vergil Acuff, Marcelino Bernardo jr., Kyle Hedges, Edwin Heidelberger, Melanie Marsh, Robert N. Muller, Johan Reinders.*

Literatur

- (1) Lauterbur, P. C.: Progress in NMR zeugmatographic imaging. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 289 (1980) 483–487
- (2) Petersen, S. B., R. N. Muller, P. A. Rinck: An Introduction to Nuclear Magnetic Resonance Imaging. The University of Mons Press. Mons 1983
- (3) Lauterbur, P. C.: Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242 (1973) 190
- (4) Rinck, P. A., S. B. Petersen, R. N. Muller: NMR-Ganzkörpertomogra-

phie. *Klinische Anwendungen. Deutsches Ärzteblatt* 80, 17 (1983) 25–31

(5) Rinck, P. A.: NMR-Tomographie des Gehirns. Normalwerte und -bilder, notwendige Grundlagen. *Kliniker* 12 (1983) 355–368

(6) Heidelberger, E., P. C. Lauterbur: Gas phase ^{19}F -NMR zeugmatography: A new approach to lung ventilation imaging. *Society of Magnetic Resonance in Medicine. First Annual Meeting. Scientific Program, Boston* (1982) 70–71

(7) Holland, G. N., P. A. Bottomley, W. S. Hinshaw: ^{19}F magnetic resonance imaging. *J. Mag. Res.* 28 (1977) 133–136

(8) Lauterbur, P. C.: Spatially-resolved studies of whole tissues, organs and organisms by NMR zeugmatography. In: Dwek, R. A., I. D. Campbell, R. E. Richards, R. J. P. Williams: *NMR in Biology*. Academic Press, London (1977) 323–355

(9) Lai, C.-M., W. V. House jr., P. C. Lauterbur: Nuclear magnetic resonance zeugmatography for medical imaging. Presented at Session 30, "Technology for Non-Invasive Monitoring of Physiological Phenomena", ELECTRO/78, sponsored by IEEE (The Institute of Electrical and Elec-

tronics Engineers, Inc.) and ERA, Boston, Mass., May 25, 1978; 1–15

(10) Budinger, T. F., B. J. McNeil, P. O. Alderson: Perspectives in nuclear medicine: pulmonary studies. *J. Nuc. Med.* 23 (1982) 60–65

(11) Quinn, J. L., J. E. Whitley, A. S. Heedsfeth, R. W. Pritchard: Early clinical applications of lung scintiscanning. *Radiology* 82 (1964) 315–317

(12) Petersen, S. N., M. BolmsjØ, P. A. Rinck, R. N. Muller, J. Reinders, K. Hedges, M. Bernardo: Contrast enhancement in proton NMR imaging using fluorinated compounds. *Congress of the Federation of the Society of Nuclear Medicine and Biology, Brussels* 1983 (Abstract)

*Dr. Peter A. Rinck
NMR-Arbeitsgruppe
Deutsche Klinik für Diagnostik
Postfach 2149
D-6200 Wiesbaden 1*