

# Magnetresonanztomographie (T2\*) zur Messung der kardialen Eisenbelastung

Hanno Hoppe<sup>a</sup>, Michael Ith<sup>a</sup>, Peter Keller<sup>b</sup>

Inselspital Bern

<sup>a</sup> Radiologie

<sup>b</sup> Hämatologie

## Zusammenfassung

Eine erhöhte Eisenbelastung nach häufigen Bluttransfusionen, wie bei Patienten mit Thalassämie, myelodysplastischem Syndrom oder anderen chronischen Anämien, kann kardiale Komplikationen verursachen.

Die Eisenbelastung von Herzmuskel und Leber kann nun in einem validierten schweizerischen Zentrum (Inselspital) durch eine Magnetresonanztomographie-(MRT-)Untersuchung (T2\*-Messung) des Herzens gemessen werden.

Die Untersuchung mittels MRT ist nicht invasiv und ohne Strahlenbelastung und eignet sich deshalb ideal zur Steuerung und Überwachung einer Therapie mit Eisenchelatoren.

Dadurch kann das Risiko kardialer Komplikationen bei diesen Patienten minimiert werden, was letztlich zu einem verbesserten Überleben dieser Patienten führen könnte.

## Einführung/Hintergrund

Eine erhöhte Eisenbelastung nach häufigen Bluttransfusionen, wie bei Patienten mit Thalassämie, myelodysplastischem Syndrom oder anderen chronischen Anämien, kann kardiale Komplikationen verursachen. Bei der Kardiomyopathie als Folge von Eisenüberladung handelt es sich um eine restriktive Kardiomyopathie, die sich in Form einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion durch zunehmende Eisenablagerung im Herzmuskel manifestiert. Der genaue Entstehungsmechanismus des eiseninduzierten Herzversagens ist bis dato noch unbekannt, aber die Toxizität des Eisens in biologischen Systemen ist aller Wahrscheinlichkeit nach dadurch bedingt, dass Eisen die Entstehung von freien Sauerstoffradikalen katalysiert.

In der Vergangenheit gab es keine einfachen Methoden, um bei gefährdeten Patienten den Eisengehalt im Herzmuskel direkt zu messen. Ferner gab es auch keine Möglichkeit, die Wirkung einer Behandlung mit Eisenchelatoren auf den myokardialen Eisengehalt zu überwachen. Der behandelnde Arzt musste sich auf Laborwerte wie Serumferritin und die Eisenkonzentration in der Leber stützen, die das Gesamtkörpereisen widerspiegeln. Mittlerweile weiss man jedoch, dass nur ein geringer bzw. kein Zusammenhang zwischen diesen Werten und der Eisenbelastung des Herzens besteht.

Vor einigen Jahren wurde am Royal Brompton Hospital in London eine MR-Sequenz zur objektiven Bestimmung der Eisenbelastung von Herz und Leber entwi-



ckelt [1]. Mittlerweile wurden erste Studien bezüglich der Messung der kardialen Eisenbelastung mittels MRT in europäischen Thalassämie-Zentren in Italien, Griechenland und England durchgeführt. Auch wurden bereits erste Berichte über diese Technik bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom veröffentlicht [2]. Diese neue MR-Technik ermöglicht – in validierten Zentren – eine direkte Messung der kardialen Eisenbelastung und hat somit wichtige Auswirkungen auf das Patientenmanagement. Sie könnte in Zukunft die Überlebensrate von Patienten mit Kardiomyopathie durch Eisenüberladung verbessern.

## Hauptteil

Neue MR-Sequenzen haben unlängst das Management von Patienten, die häufig Bluttransfusionen benötigen, revolutioniert. Die Eisenmessung mittels MRT dauert nur wenige Minuten, und das Ausmass von Eiseneinlagerungen in Herz und Leber kann während derselben Sitzung bestimmt werden [3]. Die Messergebnisse variieren um weniger als 5%, was die Reproduzierbarkeit der Messwerte durch diese Methode unterstreicht [4]. MRT ist eine ausgezeichnete Methode zur Eisenbestimmung, da Eisen bekanntermassen paramagnetisch ist. Bei der bildgebenden MR-Untersuchung werden typischerweise die Wasserstoffkerne im Gewebe dargestellt, welche mit Radiowellen angeregt werden können, wenn sich der Körper in einem starken homogenen Magnetfeld befindet. Kehren die angeregten Atomkerne wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurück (Relaxation), wird Energie – wiederum in Form von Radiowellen – freigesetzt, die mit geeigneten Empfängern gemessen werden kann. Das homogene Magnetfeld im Gewebe wird dabei durch Eisenablagerung lokal verändert, was zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten an der betreffenden Stelle führt. Der T2\* (sprich «T zwei Stern»)Wert, gemessen in Millisekunden (ms), widerspiegelt die Magnetfeld-Inhomogenität und kann somit einen pathologischen Anstieg der Eisenablagerung im Gewebe anzeigen. Dabei wird T2\* umso kürzer, je mehr Eisen sich im Gewebe befindet.

Studien an Patienten mit Herzversagen zeigen, dass 9 von 10 Patienten einen T2\*-Wert unter 10 ms haben [5]. Zur Risikoevaluierung wurden folgende Richtwerte

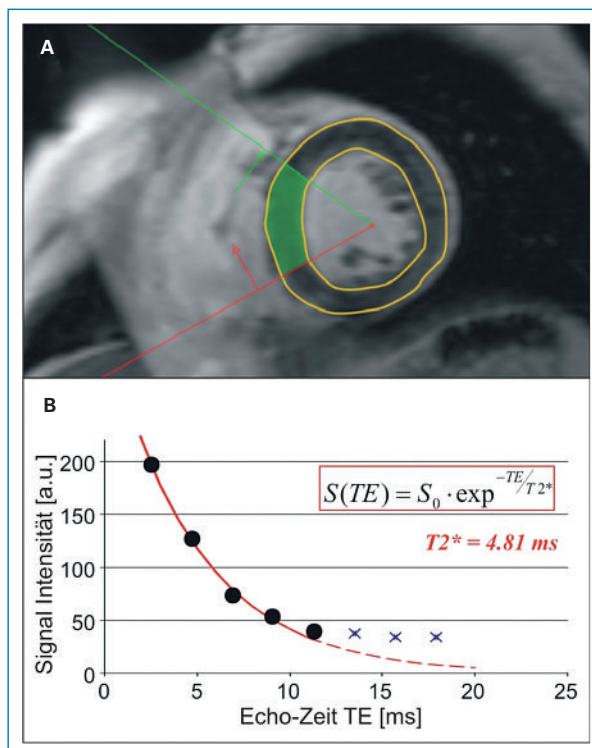
Die Validierung des Inselspitals als erstes schweizerisches Referenzzentrum für direkte Messung der Eisenbelastung von Herz und Leber mittels MRI (T2\*) wurde von der Fa. Novartis Pharma Schweiz AG (Oncology Division) unterstützt.

festgelegt (Tab. 1 ): Ein T2\*-Wert unter 10 ms steht für ein hohes Risiko einer Kardiomyopathie (Abb. 1 ) , zwischen 10 und 20 ms besteht ein intermediäres Risiko, und bei Werten über 20 ms ist das Risiko gering. Ein Schwellenwert von 10 ms bietet sich an, um eine Be-

**Tabelle 1. Richtwerte zur Eisenbelastung von Herz und Leber mittels 1,5-Tesla-MRI (T2\* in ms).**

Eisenbelastung	T2*-Wert	Eisenkonzentration, bezogen auf Trockengewicht
<b>Herz</b>		
Keine	>20 ms	
Niedrig	14–20 ms	
Mittel	10–14 ms	
Hoch*	<10 ms	
<b>Leber</b>		
Keine	>6,3 ms	<2 mg/g
Niedrig	2,7–6,3 ms	2–5 mg/g
Mittel	1,4–2,7 ms	5–10 mg/g
Hoch	<1,4 ms	>10 mg/g

\* Von den Patienten mit Herzversagen haben 89% einen myokardialen T2\*-Wert kleiner 10 ms.



**Abbildung 1**

Herz-MR eines 37-jährigen Patienten mit Beta-Thalassämie major.

**A** Die T2\*-Sequenz wurde in einer mid-ventrikulären Kurzachse akquiriert. Mittels Auswertesoftware wurde die äussere und innere Kontur der linksventrikulären Wand eingezeichnet. Im Anschluss wurde ein Septumabschnitt segmentiert (grün), in welchem die myokardiale Eisenbelastung gemessen wird.

**B** Die Auswertung ergibt einen T2\*-Wert von 4,81 ms, was einer hohen myokardialen Eisenbelastung entspricht (siehe Tab. 1). Von den Patienten mit Herzversagen haben 89% einen myokardialen T2\*-Wert kleiner 10 ms.

handlung mit Eisenchelatoren zu überwachen und gegebenenfalls die Medikamentendosis anzupassen. Sobald der T2\*-Wert kleiner als 20 ms ist, besteht Verdacht auf eine myokardiale Dysfunktion, obgleich der Patient noch keine Symptome zeigt. Es bietet sich daher an, die Herzfunktion und -anatomie mittels MRT während derselben Sitzung gleich mitzubestimmen.

Der Nutzen der MRT zur Diagnose einer Kardiomyopathie durch Eisenüberladung wurde durch Studien belegt. Dabei zeigte eine Studie, inwieweit Eisenbelastung und Herzfunktion durch Therapien mit Eisenchelatoren kurzfristig beeinflusst werden [6]; eine andere zeigte den Langzeitverlauf dieser Therapien einschliesslich Morbidität und Mortalität [7]. Beide Studien ergänzen sich ausgezeichnet und zeigen eindrücklich, dass MRT eine erhöhte Eisenbelastung des Herzens, welche in mehr als drei Viertel der betroffenen Patienten die Todesursache darstellt, frühzeitig erkennen kann. Zusätzlich kann diese Methode dazu verwendet werden, um zu bestimmen, welcher Eisenchelator an welchem Organ die beste Wirkung zeigt. Die Eisenclearance aus dem Herzmuskel war bei oraler Therapie mit Deferipron (Ferriprox®, PFC Pharma Focus AG, Volketswil) 2,5-mal höher als mit parenteralem Deferoxamin (Desferal®, Novartis Pharma Schweiz AG, Bern), wahrscheinlich weil die Moleküle kleiner und nicht geladen sind und deshalb einfacher nach intrazellulär in die kardialen Myozyten gelangen und diese auch leichter wieder verlassen können. Obwohl Deferipron im Vergleich zu Deferoxamin und Deferasirox (Exjade®, Novartis Pharma Schweiz AG, Bern) weiterhin nur eine Zweitlinienoption darstellt, könnte es in Zukunft in Spezialfällen mit fortgeschrittener kardialer Eisenüberladung häufiger Anwendung finden.

Die Studie, bei der es um die Beurteilung des Langzeitverlaufs geht, vergleicht die Häufigkeit kardialer Komplikationen und Todesfälle durch Herzversagen bei Patienten mit Beta-Thalassämie major, die über einen Zeitraum von acht Jahren entweder mit Deferipron oder Deferoxamin behandelt wurden. Die Studienergebnisse zeigten keine kardialen Komplikationen bzw. Todesfälle in der Deferipron-Gruppe, jedoch 52 kardiale Zwischenfälle bei Patienten unter Therapie mit Deferoxamin, darunter auch 15 Todesfälle. Erste Studienergebnisse zum neuen oralen Eisenchelator Deferasirox zeigen, dass auch dieses Medikament effektiv die Eisenbelastung bei Patienten mit Thalassämie oder myelodysplastischem Syndrom zu senken vermag [8, 9].

Seit Juni 2009 ist das Inselspital Bern in Kooperation von Hämatologie und Radiologie als erstes Referenzzentrum der Schweiz für diese Methode validiert. Die Validierung wurde von Prof. D. Pennell und einem erfahrenen MR-Physiker des Londoner Royal Brompton Hospital in Bern durchgeführt. Am 1,5-Tesla-MR-Gerät (Siemens Sonata) wurde die Sequenz für T2\*-Messungen installiert und mittels Phantommessungen kalibriert. Es wurde ein Protokoll für Eisenmessungen sowohl des Herzens als auch der Leber erstellt. Im Anschluss wurden bei mehreren Patienten mit einer erhöhten Eisenbelastung wiederholt MR-Messungen durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit dieser Methode zu belegen und das Personal bezüglich Durchfüh-

rung und Auswertung der Messungen auszubilden. Zur Auswertung der MR-Sequenzen verwendet man eine spezielle, von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zertifizierte Auswertesoftware (CMR Tools, Cardiovascular Imaging Solutions, London, UK), welche bereits auf der ganzen Welt erfolgreich eingesetzt wird.

## Ausblick

Schlussfolgernd kann die Eisenbelastung des Herzmuskels in einem validierten Zentrum mittels MRT direkt gemessen werden, um eine Therapie mit Eisenchelatoren zu steuern und das Ansprechen einer solchen Therapie zu überwachen. Folglich steht uns ein leistungsfähiges Werkzeug zur Verfügung, um Patienten zu führen, die häufig Bluttransfusionen benötigen, sowie deren Risiko für kardiale Komplikationen zu minimieren und somit letztlich ihre Überlebensrate zu verbessern.

### Korrespondenz:

PD Dr. med. Hanno Hoppe  
 Institut für Diagnostische, Interventionelle  
 und Pädiatrische Radiologie (DIPR)  
 Universitätsspital Bern  
 CH-3010 Bern  
[hanno.hoppe@insel.ch](mailto:hanno.hoppe@insel.ch)

### Literatur

- Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–9.
- Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, Hamblin TJ, Wonke B, Levy T, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2\* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Br J Haematol*. 2007;138:587–93.
- Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:29–33.
- He T, Kirk P, Firmin DN, Lam WM, Chu WC, Au WY, et al. Multi-center transferability of a breath-hold T2 technique for myocardial iron assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:11.
- Tanner MA, Porter JB, Westwood MA. Myocardial T2\* in patients with cardiac failure secondary to iron overload. *Blood*. 2005;106:406 (abstract).
- Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferoxamine or deferasirox in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738–44.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferasirox-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107:3733–7.
- Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:20 (epub).
- Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, Dorn-Beineke A, Lutz K, Leisemann O, et al. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload—a phase-II study. *Ann Hematol*. 2009;88:301–10.