

Schlüsselwörter: Lymphödem, gradiente AIK, Mehr-Kammer-Systeme, dynamische Lymphszintigraphie FA-Wirksamkeitsnachweis

Faktorielle Analyse in der dynamischen Lymphszintigraphie: Bewertung der Effektivität der apparativen intermittierenden Kompression (AIK)

Quelle:

Studie von F. Baulieu, J.L. Baulieu, L. Vaillant, V. Secchi, J. Barsotti

Departments of Nuclear Medicine and Ultrasound (FB, JLB, VS), Dermatology (LV), and Surgery (JB), Trousseau University Hospital, Tours, France

Factorial analysis in radionuclide lymphography: assessment of the effects of sequential pneumatic compression

Veröffentlicht in Lymphology 22 (1989) 178-185

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkungen der apparativen intermittierenden Kompression (AIK) wurden an 12 Patienten mit Lymphödemen an Armen oder Beinen untersucht. Verwendet wurde eine computergestützte Technik faktorielle Analyse (Factorial analysis) der dynamischen Lymphszintigraphie. Nach der subkutanen Injektion eines Radiokolloids in den ersten Finger- oder Zehenzwischenraum wurden 40 aufeinanderfolgende einminütige Einzelbilder beider Beine oder eines ödematösen Arms gemacht. Während der letzten 20 Minuten der Aufzeichnung wurden die Patienten mit AIK behandelt, 6 Patienten mit "einem gradienten 5-Kammer-System und 6 Patienten mit einem 12-Kammer-System. Für alle Extremitäten wurde anschließend eine faktorielle Analyse (FA) durchgeführt, in der drei Faktoren berücksichtigt wurden. Die FA ermöglichte es, "nicht-kontaminierte" Kurven darzustellen, die von benachbarten Strukturen unterschieden werden können und die der dynamischen Tracer-Aktivität im Interstitium, an der Injektionsstelle und in den Lymphgefäßen entsprechen.

Auf Grundlage der Ergebnisse der faktorielle Analyse der Lymphgefäße konnte eine positive Wirkung der AIK bei 18 von 22 untersuchten Extremitäten festgestellt werden. Das FA-Verfahren legt den Schluß nahe, daß die AIK den Transport des Radiokolloids in die weiter entfernten Abschnitte der Extremitäten erleichtert und auch den Tracer von der Injektionsstelle in die Lymphgefäße überführt. Die Wirkung der AIK, die unmittelbar nach Beginn der externen Kompressionstherapie offensichtlich wurde, war bei beiden mechanischen Geräten vergleichbar. Die Restaktivität des Tracers in den peripheren Lymphgefäßen war 20 Minuten nach der Behandlung mit AIK in den ödematösen Gliedmaßen höher als in den gesunden. Das FA-Verfahren ist eine neue und möglicherweise wertvolle Methode, um die Wirkungen einer externen pneumatischen Kompression im Rahmen der Behandlung peripherer Lymphödeme zu bewerten.

Die natürliche Entwicklung eines unbehandelten peripheren Lymphödems ist gekennzeichnet durch eine dauerhafte Schwellung und eine zunehmende Funktionsstörung der betroffenen Extremität. Eine nicht-operative Therapie umfaßt normalerweise verschiedene Kombinationen aus manueller Lymphdrainage (MLD), apparativer intermittierender Kompression (AIK), elastischen Kompressionsstrümpfen und Kompressionsbandagen. Tatsächlich wurde die AIK mit einer einzigen Luftdruckkammer bereits vor 30 Jahren beschrieben

Mehrere Studien dokumentieren, daß die Verwendung der AIK mit einem gradienten Drucksystem bei den meisten Patienten zu einer Reduzierung des Bein- oder Armvolumens führt. Objektive Daten über die Wirkung der externen Kompression (AIK) auf die Beschleunigung des lymphatischen Abflusses liegen jedoch noch nicht vor. Die IsotopenLymphoszintigraphie, eine Technik, die auf dem physiologischen Transport eines interstitiellen Radiokolloids beruht, ist theoretisch eine hilfreiche Methode, um Veränderungen der Lymphkinetik nach einer AIK darzustellen. Die meisten isotopischen Studien haben sich auf die Aufnahme bzw. die Zerstreuung des Radiokolloids an der Injektionsstelle konzentriert. Die vorliegende Studie versucht jedoch, mit Hilfe der dynamischen Lymphoszintigraphie die Wirkungen der AIK auf den Radiokolloidtransport durch die Lymphgefäße zu bewerten.

Eine Interpretation der dynamischen Lymphoszintigraphie kann unter Verwendung der Standardmethode der ROI, (regions of interest) und von Zeit-Aktivität-Kurven erfolgen. Während das szintigraphische Bild eine zweidimensionale Darstellung eines dreidimensionalen Raums ist, beziehen sich willkürlich ausgewählte ROI's gewöhnlich nicht auf eine einzige anatomische Struktur. Die Auswahl der ROI's ist bei Lymphödem besonders schwierig, da sich die Lymphgefäße nur wenig vom Interstitium unterscheiden. Um die Abbildung der verschiedenen räumlichen Strukturen, darunter die Lymphgefäße und Zwischenräume, zu verbessern, haben wir eine computergestützte Technik verwendet, die als faktorielle Analyse oder FA bezeichnet wird. Methode und Software der FA wurden bereits früher von Barber, DiPaola und Bazin entwickelt. Der Algorithmus vereinigt die Eigenschaften einer mathematischen Methode, der Analyse der Hauptkomponenten, um die Faktoren durch ihre orthogonalen Hauptkomponenten zu bestimmen. Die Grundhypothese lautet, daß die zeitliche Entwicklung jedes Pixels oder jeder räumlichen Einheit in einer dynamischen Studie eine lineare Kombination einer beschränkten Anzahl physiologischer Komponenten oder Faktoren ist. Der Vorzug des FA-Verfahrens liegt in der Möglichkeit, diese Faktoren automatisch abzuleiten und trotz der anatomischen Überlagerung extrahieren zu können. Die Faktoren werden beschrieben durch eine Faktorkurve, die Zeitfunktion und eine faktorielle Darstellung, die den räumlichen Anteil an der Faktorkurve wiedergibt. Die faktoriellen Kurven werden in der Abbildung über ihre korrespondierenden faktoriellen Darstellungen gelegt.

Frühere Arbeiten legen nahe, daß die FA eine hilfreiche Methode zur Interpretation der Lymphtransportkinetik bei Patienten mit peripheren Lymphödem sein kann. **Die vorliegende Studie untersuchte die Wirkung der AIK auf die Lymphtransportkinetik unter Verwendung von dynamischer Lymphoszintigraphie und faktorielle Analyse.**

MATERIALIEN UND METHODEN

A. Klinischer Hintergrund

Die dynamische Lymphoszintigraphie wurde an 12 Patienten mit Lymphödem an Armen oder Beinen durchgeführt. Während der Aufzeichnung wurden 6 Patienten mit einem gradienten 5-Kammer-Gerät und 6 Patienten mit einem 12-Kammer-Gerät "behandelt."

Das gradienten 5-Kammer-Gerät besteht aus einem Stiefel mit fünf Luftkammern und erzeugt eine intermittierende gradienten Kompression. Die einzelnen Luftkammern werden der Reihe nach aufgepumpt und entleert. Der höchste Druck wird auf den distalen Teil der Extremitäten ausgeübt. In der Regel wird ein Kompressionsdruck von weniger als 40 mmHG verwendet.

Das 12-Kammer-System besteht aus 10-12 einander überlappenden Kammern. Nach einem vollständigen Aufpumpen entleeren und füllen sich die Kammern automatisch, so daß durch einen dem Melken vergleichbaren Bewegungsablauf der Druck zu- und abnimmt. Der Zyklus aus Aufpumpen und Entleeren ist kurz und erlaubt die Anwendung eines Drucks von 70-90 mmHG, ohne daß der Patient sich dabei unwohl fühlt.

Die auf klinischen Daten (darunter venöse Doppler-Untersuchungen) basierende Patientenpopulation umfaßte zwei Patienten mit Lymphödem an den Armen, die von einer Brustkrebstherapie (Mastektomie und Strahlentherapie) herrühren, und zehn Patienten mit Lymphödem an den Beinen, davon fünf bilateral. Die Lymphödeme waren bei einem Patienten die Folge einer Verletzung und wurden bei sechs Patienten mit einer venösen Dysfunktion in Verbindung gebracht.

B. Szintigraphisches Protokoll

Ein Tc-99m Rhenium-Schwefel-Kolloid (111MBq) wurde subkutan in den ersten Finger- bzw. Zehenzwischenraum beider Füße bzw. einer Hand injiziert (Man bevorzugte diese Injektionsstelle gegenüber einer intradermalen Injektion, da sich auf diese Weise eine Punktion von kutanen Blutgefäßen leichter vermeiden läßt). Abbildungen von beiden Beinen und dem ödematösen Arm oberhalb der Injektionsstelle wurden mit Hilfe einer leistungsstarken Gammakamera (General Electric 529T) gemacht, die an ein Datenverarbeitungssystem (Sophia Simis V) angeschlossen wurde. Die Aufzeichnung bestand aus 40 aufeinanderfolgenden einminütigen Einzelbildern, die unmittelbar nach der Injektion gemacht wurden. Die Behandlungsmanschetten wurden vor der Injektion angebracht und die AIK wurde von der 21. bis 40. Minute nach der Injektion des Radiokolloids verabreicht.

C. Analyse der Aufzeichnung

Das FA-Verfahren wurde auf die dynamische Bilderserie beider Beine bzw. des ödematösen Arms angewendet. Es wurde nacheinander für jedes Bein durchgeführt, nachdem das jeweils andere Bein maskiert worden war. Bei jedem Durchgang wurde nach drei Faktoren gesucht. Die Größe eines Trixels (elementare Sucheinheit) betrug 4x4 Pixel. Die Berechnung der Faktoren wurde auf Grundlage der Kurven durchgeführt, die jeder der untersuchten Trixel lieferte; die faktorielle Kurven wurden auf einen allgemein gebräuchlichen Maximalwert von 100 geeicht. Mit der FA lassen sich bessere Kurven mit weniger Fluktuationen ermitteln als mit der ROI-Methode. Die Analyse der faktorielle Kurven und Bilder zeigte deutlich die unabhängigen physiologischen Komponenten der dynamischen Lymphoszintigraphieaufzeichnungen.

ERGEBNISSE

Die drei Faktoren, die mit Hilfe der FA aus der dynamischen Aufzeichnung extrahiert wurden, waren bei jedem Patienten verschieden. Die physiologische Signifikanz der Faktoren wurde bestimmt durch die Verteilung der Aktivität in der faktoriellen Abbildung und durch die Form der zugehörigen faktorielle Kurve. So war es möglich, Faktoren zu identifizieren, die mit den Lymphgefäßen, der lokalen Zerstreuung des Tracers von der Injektionsstelle und den interstitiellen Räumen korrespondierten. Der Faktor für die Injektionsstelle wurde durch eine "abfallende" Kurve dargestellt und der interstitielle Faktor, der die Aktivität in weichem Gewebe repräsentiert, durch eine "ansteigende" Kurve. Die Faktorkurve der Gefäße, die die Zufuhr des Tracers in das lymphatische System abbildet, war variabel.

Da das Ziel der Autoren eine gründlichere Analyse der Wirkung der AIK auf die Lymphkinetik war, legten sie den Schwerpunkt auf die Kurven, die die Aktivität in den interstitiellen Räumen und den Lymphgefäßen anzeigten. Sie konzentrierten sich nicht auf die Kurven, die die Aktivität an der Injektionsstelle anzeigten, da die Abbildungen nicht den gesamten Bereich der Injektionsstelle erfassen; die Bilder wurden oberhalb der Injektionsstelle erzeugt, um einen Sättigungseffekt durch eine hohe radioaktive Dichte zu verhindern. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen zwei Beispiele für das FA-Verfahren. Die durchschnittlichen faktorielle Kurven, die die Wirkungen der AIK abbilden, werden in den Abbildungen 3-7 dargestellt; sie wurden durch eine Punktdurchschnittsbildung geglättet, um Aktivitätsfluktuationen zu eliminieren und die Wirkung der AIK besser darstellen zu können.

A. Lymphatische faktorielle Kurven

Zwei Arten von Reaktionen auf die AIK konnten durch die lymphatische faktorielle Analyse identifiziert werden: Die erste Reaktionsweise bestand in einem Rückgang der Aktivität, die zweite in einer Zunahme der Radioaktivität, die unmittelbar nach Beginn der AIK eintrat.

1. Kurven mit einem durch AIK hervorgerufenem Abfall der Aktivität

16 Kurven mit einem Abfall der Radioaktivität nach der Verabreichung von AIK wurden bei 9 von 12 Patienten beobachtet. Diese abfallenden Kurven wurden für 4 von 5 gesunden Extremitäten und für 12 von 17 ödematösen Extremitäten ermittelt.

Die Durchschnittskurve zeigte deutlich einen Abfall der Radioaktivität, unmittelbar nachdem die AIK-Therapie begonnen wurde (Abb. 3). Die Verringerungsrate der Radioaktivität in den Lymphgefäßen (DR, depletion rate) wurde bestimmt durch das Verhältnis zwischen der Reduzierung der Radioaktivität während der ersten 5 Minuten der AIK-Therapie und der lymphatischen Aktivität unmittelbar vor der Kompression, oder:

$$DR = \frac{\text{Aktivität (A) 20 Min.} - \text{A 25 Min.}}{\text{A 20 Min.}}$$

$$DR (\text{Durchschnitt} \pm \text{Standardabweichung}) = 0.53 \pm 0.2$$

Es gab keinen bedeutsamen Unterschied im Verhältnis der DR zwischen ödematösen und gesunden Extremität (0.50 ± 0.19 bzw. 0.61 ± 0.20). Die Kurven divergierten jedoch nach 5 Minuten AIK-Therapie (Abb. 4), wobei die Radioaktivität normalerweise in den gesunden Extremitäten auf Null zurückgeht, während sie in den ödematösen Extremitäten weitgehend konstant bleibt.

Die für das gradiente 5-Kammer-System (6 Kurven) und das 12-Kammer-System (10 Kurven) ermittelten DR-Werte waren vergleichbar (0.53 ± 0.14 bzw. 0.53 ± 0.23).

2. Kurven mit einer durch AIK hervorgerufenen Zunahme der Aktivität

11 Kurven bei 7 Patienten zeigten eine Zunahme der Radioaktivität und repräsentierten die Lymphzufuhr als Folge der AIK. Dieses Kurvenmuster wurde bei 8 von 17 ödematösen und bei 3 von 5 gesunden Gliedmaßen festgestellt (Abb. 5).

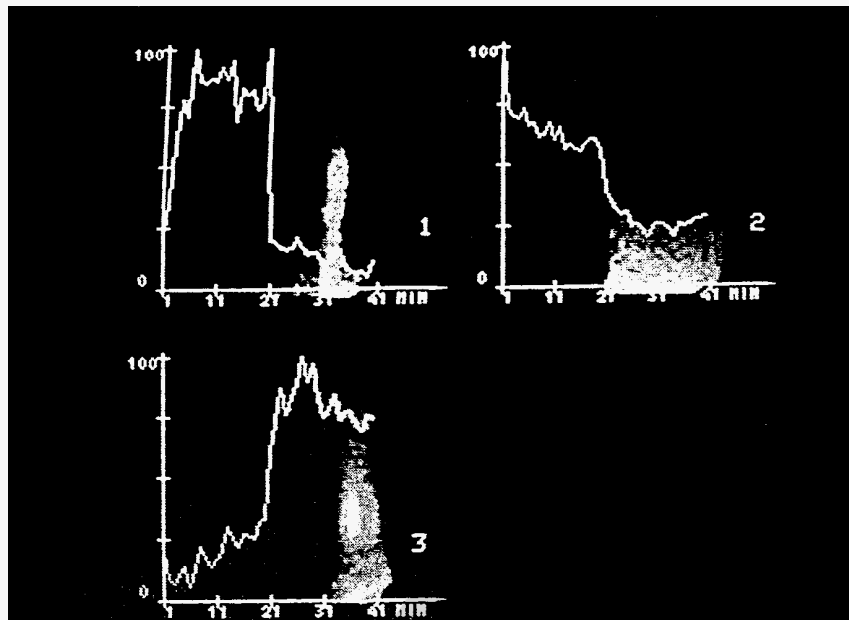
Die Füllungsrate (FR, filling rate) wurde bestimmt durch das Verhältnis zwischen der Zunahme der Traceraktivität während der ersten 5 Minuten nach Beginn der AIK und der Aktivität bei 25 Minuten, oder:

$$FR = \frac{\text{A 25 Min.} - \text{A 20 Min.}}{\text{A 25 Min.}}$$

$$FR (\text{Durchschnitt} \pm \text{Standardabweichung}) \text{ betrug } 0.64 \pm 0.21.$$

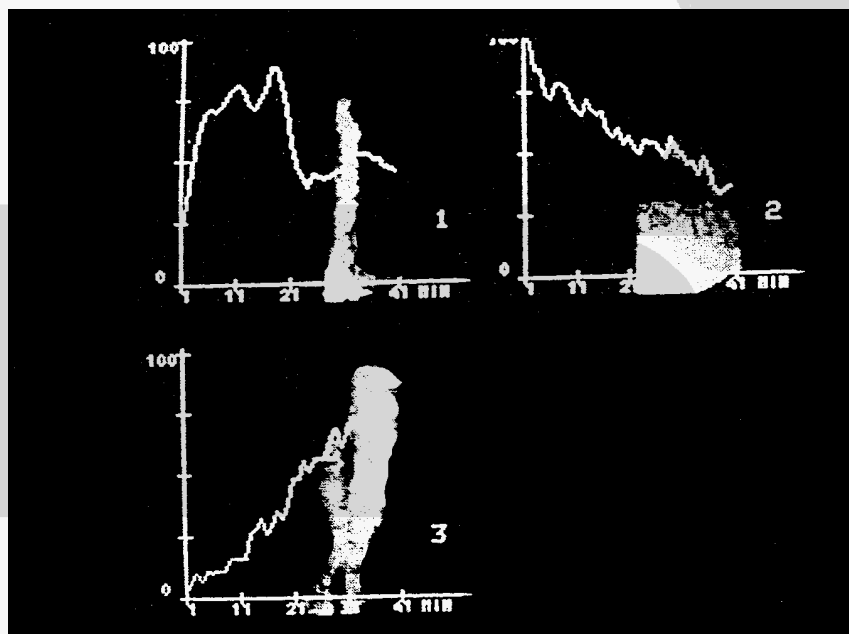
Die FR-Werte waren bei gesunden und ödematösen Gliedmaßen vergleichbar (0.64 ± 0.16 bzw. 0.63 ± 0.24). Andererseits war die Restaktivität des Tracers 20 Minuten nach der Lymphzufuhr in nicht-ödematösen Gliedmaßen wesentlich deutlicher erkennbar (Abb. 6).

Der FR-Wert des gradienten 5-Kammer-Systems (6 Kurven, 0.49 ± 0.03) war niedriger als der des 12-Kammer-Systems FR-Wert (5 Kurven, 0.81 ± 0.20 , $p < 0.01$).



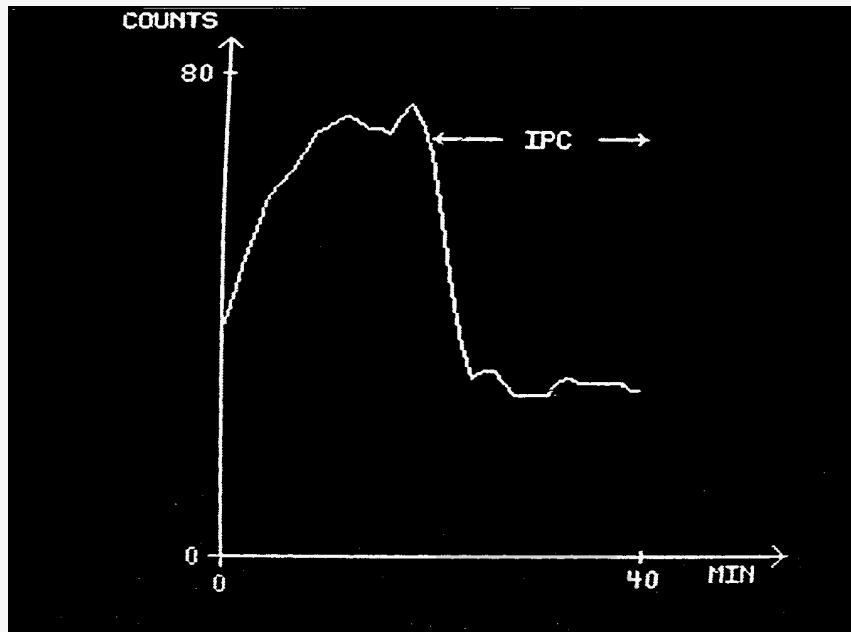
Quelle: Lymphology 22 (1989) 178-185

Abb. 1: Lymphödem des linken Beins; Resultate einer FA mit drei Faktoren; maximale Zählrate jeder Kurve = $A_M = 100$. Faktor 1: Frühe Zufuhr des Radiokolloids in das lymphatische System mit einem scharfen Abfall der Radioaktivität bei 21 Minuten, eine Minute nach Beginn der AIK (IPC); $A_{20} = 100$, $A_{25} = 17$, $A_{40} = 11$. Faktor 2: Lokalisierte Zerstreuung des Tracers von der Injektionsstelle mit einer leichten Zunahme der Radioaktivität bei 21 Minuten; $A_{20} = 56$, $A_{25} = 30$, $A_{40} = 28$. Faktor 3: Lymphzufuhr bei 21 Minuten in einer anderen lymphatischen Bahn mit segmentaler Erweiterung; $A_{20} = 33$, $A_{25} = 87$, $A_{40} = 74$.



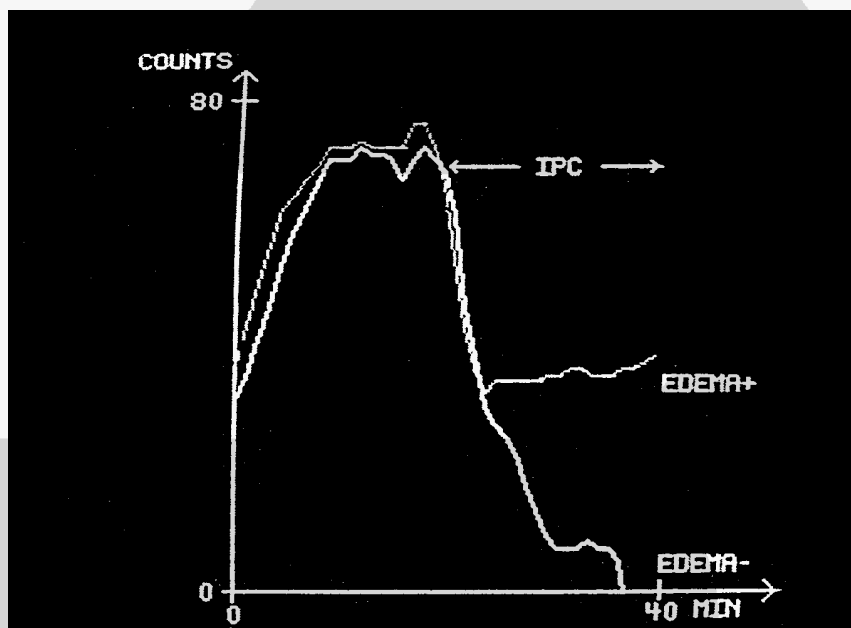
Quelle: Lymphology 22 (1989) 178-185

Abb. 2: Kombination Venen- und Lymphödem des linken Beins; maximale Aktivität jeder Kurve $A_M = 100$. Faktor 1: Leichter Abfall der Radioaktivität in Lymphgefäßen bei 21 Minuten, eine Minute nach Beginn der AIK (IPC); $A_{20} = 90$, $A_{25} = 48$, $A_{40} = 42$. Faktor 2: Lokalisierte Zerstreuung des Tracers von der Injektionsstelle; $A_{20} = 55$, $A_{25} = 51$, $A_{40} = 35$. Faktor 3: Zunehmende Radioaktivität im Interstitium; $A_{20} = 40$, $A_{25} = 48$, $A_{40} = 100$.



Quelle: Lymphology 22 (1989) 178-185

Abb. 3: Durchschnittliche Faktorkurve, die einen durch AIK (IPC) hervorgerufenen Abfall der Radioaktivität der Lymphgefäße darstellt, bei Patienten mit oder ohne Ödem; $A_{20} = 64$, $A_{25} = 30$, $A_{40} = 27$.



Quelle: Lymphology 22 (1989) 178-185

Abb. 4: Durchschnittliche faktorielle Kurve, die eine durch AIK (IPC) hervorgerufene Reduzierung der Radioaktivität bei Patienten mit und ohne Ödem darstellt; Patienten mit Ödem $A_{20} = 68$, $A_{25} = 34$, $A_{40} = 38$; Patienten ohne Ödem $A_{20} = 69$, $A_{25} = 27$, $A_{40} = 1$.

B. Kurven für interstitielle Räume

13 Kurven, die die Tracerkinetik in den interstitiellen Räumen darstellen, wurden für 4 gesunde und 9 ödematöse Gliedmaßen ermittelt. Die Durchschnittskurve ist in Abbildung 7 dargestellt. Um zu bewerten, ob die AIK Lymphe in Richtung der interstitiellen Räume verdrängte, verglichen wir die Rate der Aktivitätszunahme an zwei Zeitpunkten: 4 Minuten vor und nach Beginn der AIK, oder:

$$\frac{A_{20 \text{ Min.}} - A_{16 \text{ Min.}}}{A_{20 \text{ Min.}}}$$

oder

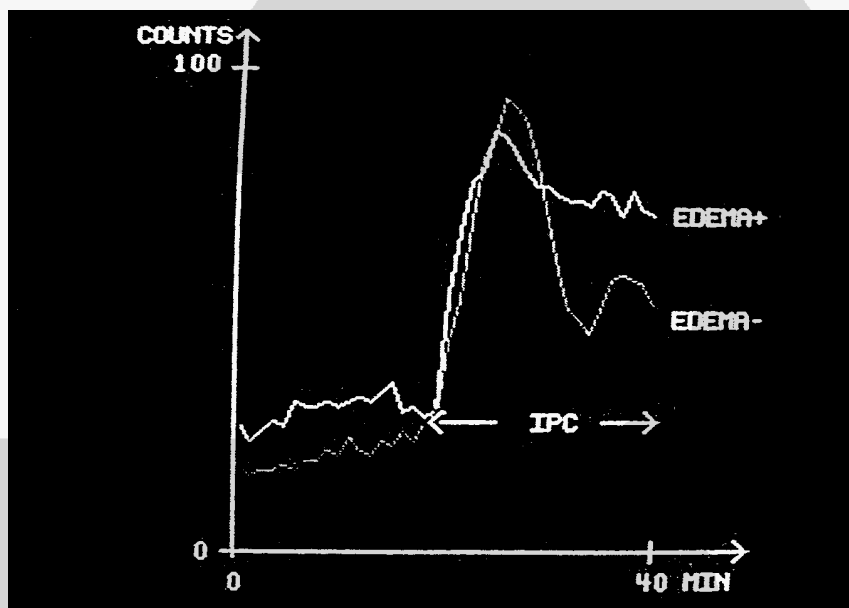
$$\frac{A_{25 \text{ Min.}} - A_{21 \text{ Min.}}}{A_{25 \text{ Min.}}}$$

Die Werte (Durchschnitt $\pm$ Standardabweichung) betrugen 0.21 ± 0.22 bzw. 0.145 ± 0.126 , was darauf



Quelle: Lymphology 22 (1989) 178-185

Abb. 5: Durchschnittliche faktorielle Kurve, die eine durch AIK (IPC) hervorgerufene Zunahme der Radioaktivität der Lymphgefäße bei Patienten mit und ohne Ödem darstellt; $A_{20} = 23$, $A_{25} = 64$, $A_{40} = 69$.



Quelle: Lymphology 22 (1989) 178-185

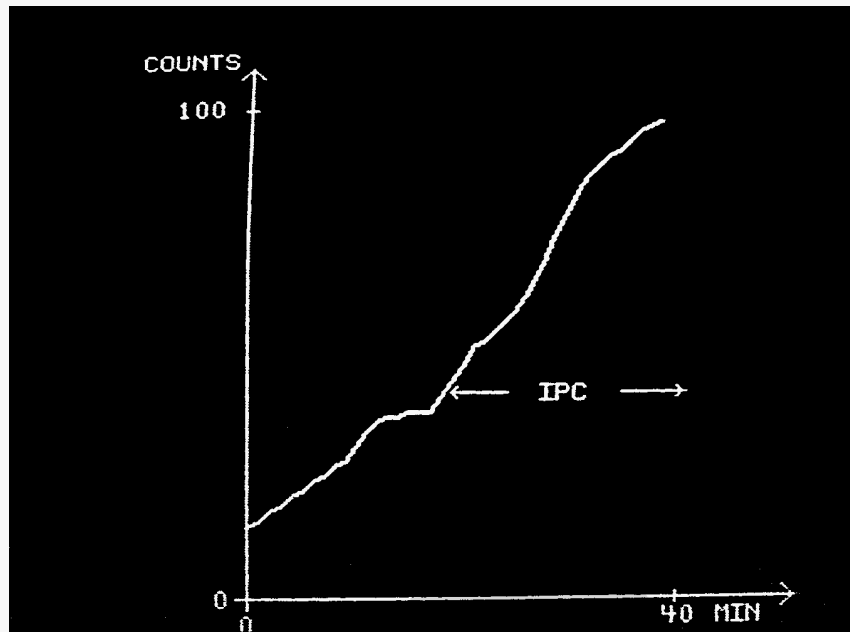
Abb. 6: Durchschnittliche faktorielle Kurve, die eine durch AIK (IPC) hervorgerufene Zunahme der Radioaktivität bei Patienten mit und ohne Ödem darstellt; Patienten mit Ödem $A_{20} = 30$, $A_{25} = 82$, $A_{40} = 67$; Patienten ohne Ödem $A_{20} = 30$, $A_{25} = 84$, $A_{40} = 49$.

hinweist, daß die AIK die Bewegung von Flüssigkeiten durch das Interstitium nicht verbesserte.

C. Globale Analyse der AIK

Die faktorielle Analyse ergab eine positive Wirkung durch AIK bei 18 von 22 untersuchten Extremitäten, durch Verbesserung des Lymphtransports

entweder vom Bein zur Wade (16 Patienten) oder von der Injektionsstelle aus in die höherliegenden Bereiche des Beins (11 Patienten). Bei 4 Patienten konnte die FA keine Veränderung der Lymphkinetik erkennbar machen (2 Patienten mit Veneninsuffizienz, 1 mit lymphatischer Hypoplasie und 1 mit Lymphödem als Folge einer Mastektomie ohne identifizierbare axillare Lymphgefäße).



Quelle: Lymphology 22 (1989) 178-185

Abb. 7: Durchschnittliche faktorielle Kurve, ohne eine bedeutende AIK (IPC) hervorgerufene Zunahme in interstitiale Radioaktivität $A_{16} = 34$, $A_{20} = 43$, $A_{21} = 47$, $A_{25} = 55$, $A_{40} = 95$.

DISKUSSION

Geräte zur AIK werden bei der Behandlung von peripheren Lymphödemen in großem Umfang eingesetzt. Diese nicht-operative Behandlungsmethode zielt darauf ab, überflüssige interstitielle Flüssigkeit aus dem subkutanen Gewebe zu verdrängen. Theoretisch kann die AIK den Transport der Gewebeflüssigkeit durch das Interstitium oder existierende Lymphgefäße verbessern oder die Öffnung natürlicher lymphatisch-venöser Kommunikationswege anregen. Die Ergebnisse isotopischer Studien über die Wirkung der AIK auf die Reinigung des Gewebes von radioaktiv markierten Proteinen werden kontrovers diskutiert. Partsch und Leduc vertreten die Ansicht, daß die Wirkung der AIK auf das Volumen der Extremitäten vor allem darin besteht, daß die Resorption von Wasser erleichtert wird und daß die Konzentration von interstitiellen Proteinen nicht vermindert wird. Zelikovski andererseits behauptet, daß sich der Gewebetransport von radioaktiv markiertem Albumin nach externer Kompression erhöht und daß darüberhinaus die Reduzierung des Volumens der Extremitäten von einer besseren Reinigung von interstitiellen Proteinen begleitet wird.

Das Prinzip der Lymphszintigraphie basiert auf dem physiologischen Transport von interstitiell injizierten, radioaktiv markierten Makromolekülen. Ungefähr 90 % der injizierten kolloidalen Partikel werden lokal phagozytiert und von Makrophagen in das lymphatische

System transportiert. Die Bewegung radioaktiver Partikel durch die Lymphgefäße umfaßt sowohl Zerstreuung als auch die Migrationsrate der Makrophagen in der Lymphe und kann daher für eine indirekte Messung des Transports von Lymphflüssigkeit genutzt werden.

Unter Verwendung der Faktorenanalyse extrahierten wir aus der dynamischen Lymphoszintigraphie die Wirkungen der AIK auf die Lymphkinetik und das periphere Gewebe. Faktorielle Kurven und Abbildungen zeigten, daß die AIK den lymphatischen Antrieb zentralwärts erleichtert und den Lymphtransport von der Injektionsstelle zu den Lymphkollektoren verstärkte, ohne die Bewegung extrazellulärer Flüssigkeit von der Injektionsstelle in das Interstitium zu erhöhen. Anders ausgedrückt, die Hauptwirkung der AIK bestand in einer Verbesserung des Lymphflusses in den Lymphgefäßen.

Auf Grundlage der faktoriellen Kurven läßt sich sagen, daß die AIK ihre höchste Wirkung während der ersten 5 Minuten entfaltet und von der Compliance der Lymphkollektoren abzuhängen scheint. In ödematösen Extremitäten ist die radioaktive Restaktivität in den Lymphgefäßen 20 Minuten nach Beginn der externen Kompression höher als in gesunden. Um eine Überlastung des lymphatischen Systems in den Abflußgebieten proximal der Extremität zu vermeiden und die AIK zu optimieren, wäre es dementsprechend sinnvoll oder sogar erforderlich, die AIK mit manueller Lymphdrainage zu kombinieren.

AIK-INFO