

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

**Kontrastmittelfreie
balanced Steady-State Free Precession
3D-MR-Angiographie an
Nieren- und Nierentransplantatarterien**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Sonja-Marie Freitag

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: PD Dr. med. Blondin

Korreferent: Prof. Dr. med. Giessing

Danksagung

Mein erster und ganz herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Blondin, dessen aufmerksame und kontinuierliche Betreuung diese Arbeit zu einem sehr erfreulichen Projekt gemacht hat. Keine Frage blieb unbeantwortet, und selten hat sich wohl ein Doktorand so gut begleitet fühlen dürfen. Danke!!

Weiterhin danke ich PD Dr. med. Rotem Lanzman für seine Hilfe. Und ebenso und nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden und meiner Familie, die mich motiviert und unterstützt und manchmal auch ertragen haben.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lanzman R.S., Voiculescu A., Walther C., et al. ECG-gated Nonenhanced 3D Steady-State Free Precession MR Angiography in Assessment of Transplant Renal Arteries: Comparison with DSA. *Radiology* 2009;252:914-921 [99]

Lanzman R. S., Kröpil P., Schmitt P., et al. Nonenhanced Free-Breathing ECG-Gated Steady-State Free Precession 3D MR Angiography of the Renal Arteries: Comparison Between 1.5 T and 3 T. *AJR* 2010;194:794–798 [100]

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Niereninsuffizienz und Nierentransplantation	1
1.2. Nierengefäße und Gefäßprozesse	2
1.3. Bildgebende Verfahren der Nierengefäße	3
1.4. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie	4
1.5. Nephrogene Systemische Fibrose	6
1.6. Kontrastmittelfreie MRA	16
1.7. Fragestellung	18
2. Material und Methoden	19
2.1. Allgemein	19
2.2. Vergleich konventionelle DSA und bSSFP-MRA an Transplantatnierenarterien	19
2.2.1. Patienten	19
2.2.2. Konventionelle Angiographie (DSA)	20
2.2.3. MR-Angiographie	21
2.2.4. Bildanalyse	22
2.3. Vergleich der bSSFP-MRA von nativen Nieren bei 1,5T- und 3T-MRT	24
2.3.1. Probanden	24
2.3.2. MR-Angiographie	24
2.3.3. Bildanalyse	27
2.4. Statistik (beide Studien)	28

3. Ergebnisse	29
3.1. Vergleich konventionelle DSA und bSSFP-MRA an Nierentransplantatarterien	29
3.1.1. Konventionelle DSA	29
3.1.2. MR-Angiographie	31
3.2. Vergleich der bSSFP-MRA am 1,5T-MRT und 3T-MRT	35
4. Diskussion	39
4.1. Schlussfolgerungen	48
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	51
7. Anhang	60
7.1. Abkürzungsverzeichnis	60
7.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	62
Eidesstattliche Versicherung	64

1. Einleitung

1.1. Niereninsuffizienz und Nierentransplantation

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) im terminalen Stadium ist die häufigste Ursache für eine Nierentransplantation [1, 2].

Dabei ist die Niereninsuffizienz über eine erheblich reduzierte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ oder als Nierenschädigung, zum Beispiel gekennzeichnet durch pathologisch veränderte Laborwerte, definiert.

Die CNI wird in fünf Stadien unterteilt (Tabelle 1), wobei im Stadium CNI 5 ein etabliertes Nierenversagen vorliegt bzw. eine dauerhafte Dialyse notwendig sein kann [25].

CNI1	Nierenschädigung mit normaler Glomerulärer Filtrationsrate (GFR) bzw. $\text{GFR} >90\text{ ml/min/1,73m}^2$
CNI2	Nierenschädigung mit $\text{GFR } 60\text{-}89\text{ ml/min/1,73m}^2$
CNI3	$\text{GFR } 30\text{-}59\text{ ml/min/1,73m}^2$
CNI4	$\text{GFR } 15\text{-}29\text{ ml/min/1,73m}^2$
CNI5	etabliertes Nierenversagen mit entweder $\text{GFR} <15\text{ ml/min/1,73m}^2$ oder Dialysetherapie

Tabelle 1: Chronische Niereninsuffizienz (CNI): Stadien

Die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz (CNI5) beträgt in Deutschland derzeit ca. 750/1 Mio. Personen, wobei jährlich ungefähr 175 Patienten/1 Mio. Einwohner hinzukommen [2].

In den letzten zehn Jahren nahm die Zahl der terminal niereninsuffizienten Patienten in Deutschland um fast 50% zu, so dass entsprechend letzter Daten des deutschen Nephrologieregisters derzeit über 60.000 Patienten mit Dauerdialyse behandelt werden [2]. Hieraus ergibt sich ein stetig wachsender Bedarf an Organspenden. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland 2.272 Nieren postmortal transplantiert sowie 665 Lebendnierenspenden durchgeführt [1]. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 2937 Nierentransplantationen, dennoch befanden sich im Jahr 2010 durchschnittlich ca. 8000 Dialysepatienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation [1].

Nach einer Nierentransplantation liegen die Fünf-Jahres-Transplantatüberlebensraten bei ca. 84% für Lebend- und ca. 70% für postmortale Organspenden [1].

Neben immunologischen Abstoßungsprozessen, operationsbedingten und urologischen Komplikationen spielen auch vaskuläre Veränderungen – insbesondere Stenosen der Transplantatarterie – bei der Entwicklung von Transplantatdysfunktionen eine wesentliche Rolle.

Vaskuläre Komplikationen nach Nierentransplantation treten bei bis zu 8,9% der Transplantationen auf [3, 4].

Die Diagnostik einer Transplantatabstoßung ist bisher nur durch eine Biopsie sicher möglich [1]. Bei Verdacht auf eine vaskuläre Genese einer Transplantatfunktionsverschlechterung wird eine bildgebende Evaluation der Transplantatgefäße notwendig.

Die primäre Bildgebung von Organtransplantaten im Rahmen der Nachkontrolle ist die Sonographie. Auch zur Abklärung vaskulärer Komplikationen wird zumeist eine sonographische Untersuchung mittels Kontrastmittel (KM)-freier farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) durchgeführt, bevor kontrastmittelgestützte Untersuchungsverfahren zum Einsatz kommen. Die kontrastmittelgestützte Sonographie ist bisher für diese spezielle Fragestellung nicht ausreichend evaluiert, stellt jedoch eine vielversprechende weitere Möglichkeit dar, da die Ultraschallkontrastmittel keine sicherheitstechnischen Einschränkungen bei Niereninsuffizienz aufweisen [7, 8].

1.2. Nierengefäße und Gefäßprozesse

Der Algorithmus der Bildgebung ist auch bei der häufig notwendigen Untersuchung nativer Nierenarterien prinzipiell gleich. Einer bildmorphologischen Abklärung der nativen Nierengefäße bedarf es beispielsweise bei der Abklärung einer renalen Hypertonie, bei Verdacht auf eine arteriosklerotische Nierenarterienstenose (NAST) oder eine Stenose auf dem Boden einer Fibromuskulären Dysplasie (FMD). Auch hier wird zunächst die farbkodierte Duplexsonographie als primäre Diagnostik eingesetzt.

Die arteriosklerotische NAST ist eine bedeutende Ursache für sekundäre Hypertension und chronische Niereninsuffizienz und kann im Verlauf zu einer renalen Dysfunktion und zu weiteren Komplikationen wie beispielsweise Lungenödemem führen. Sie ist in den letzten Jahren

mit steigender Prävalenz diagnostiziert worden, wobei Schätzungen zufolge die Prävalenz in der Altersgruppe >65 Jahre bei ca. 7% liegt. Bei Patienten, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, findet sich eine Häufigkeit von 11-23% [5].

Für die bildgebende Untersuchung von Patienten mit NAST stellt die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) weiterhin den Goldstandard dar, die Diagnostik und Intervention ermöglicht [6, 9].

Eine weitere Ursache einer renovaskulären Hypertonie ist die FMD, eine nichtarteriosklerotische Erkrankung, die durch nichtentzündliche Proliferation von Bindegewebe und glatter Muskulatur in Arterienwänden bedingt ist. Sie betrifft besonders die Nierenarterien sowie die Arteria carotis interna. Für fast alle Gefäßregionen des Körpers liegen aber einzelne Fallbeschreibungen einer Beteiligung im Rahmen einer FMD vor.

Die Gefäße sind dabei durch seriell hintereinanderliegende Stenosen „perlschnurartig“ verengt. Die FMD tritt besonders häufig bei jungen Frauen, aber auch bei älteren Menschen auf und kann bei Vorliegen an den Nierenarterien eine arterielle Hypertonie induzieren. Auch bei der FMD kann mit der DSA neben der Untersuchung eine interventionelle Behandlung durch eine Ballondilatation versucht werden [10, 11].

1.3. Bildgebende Verfahren der Nierengefäße

Die Gefäße sowohl transplantiert als auch nativer Nieren müssen – beispielsweise bei den angeführten Erkrankungen – häufig radiologisch untersucht werden.

Die primäre Diagnostik erfolgt meist durch eine farbkodierte Duplexsonographie. Sie hat den Vorteil, für gewöhnlich kontrastmittelfrei und nichtinvasiv zu sein.

Die Sensitivität bzw. Spezifität dieser Methode für die Auffindung von Nierenarterienstenosen liegt bei 71-98% bzw. 62-98% [12].

Nachteilig bei der FKDS ist die hohe Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers sowie der Schallbedingungen des Patienten. So können Faktoren wie Adipositas oder ein ungünstiger oder geschlängelter Verlauf von Transplantatgefäßen die Aussagekraft deutlich senken [12, 13].

Weiterhin stehen für die Untersuchung der Gefäße die computertomographische Angiographie (CTA) und die Magnetresonanztomographie (MRA) zur Verfügung. Die CTA bedarf eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels, die MRA wird mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel durchgeführt.

Bei der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), die als Goldstandard der Gefäßdarstellung gilt, wird ebenfalls jodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt. Hier wird das Kontrastmittel mit einem Katheter direkt in die zu untersuchenden Gefäße eingebracht. Der große Vorteil der DSA ist die Möglichkeit der intraarteriellen Druckmessung und der Intervention (wie der endovaskulären Revaskularisierung mittels Perkutaner Transluminaler Angioplastie (PTA) und Stent beispielsweise bei NAST oder FMD). Nachteilig ist das Risiko einer Gefäßverletzung oder eines Organinfarkts durch die Kathetermanipulation. Daher sollten nur Patienten mit dringendem Verdacht auf eine Gefäßpathologie diese invasive Untersuchung erhalten.

Die Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel beinhaltet das Risiko einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie (KIN).

1.4. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie

Bei nierengeschädigten Patienten (mit z.B. einer Transplantat-Dysfunktion oder drohender Niereninsuffizienz) oder Diabetikern ist dieses Risiko aufgrund der erniedrigten Fähigkeit der Nieren, das Kontrastmittel auszuscheiden, erhöht [20].

Die KIN ist eine passagere Nierenfunktionseinschränkung, die als Komplikation nach Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel innerhalb von 48-72 Stunden nach dessen Applikation auftritt. Dabei muss ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Kreatininanstieg und Kontrastmittelapplikation bestehen und eine anderweitig bedingte Nierenfunktionseinschränkung ausgeschlossen sein.

Inzwischen ist die KIN recht gut untersucht. Das Risiko für die Entwicklung einer KIN hängt stark mit bestimmten Risikofaktoren wie Diabetes, Anämie, Herzinsuffizienz und besonders mit eingeschränkter Nierenfunktion zusammen (Tabelle 2) [16, 20].

Katzberg und Newhouse [97] konnten jedoch zeigen, dass auch bei hospitalisierten Patienten, denen kein Kontrastmittel gegeben wurde, ein Kreatinin-Anstieg zu beobachten sein kann, so dass die Entstehung der KIN noch nicht als vollständig geklärt gelten kann.

Risikofaktoren	Score-Wert	Score-Ergebnis	CIN-Risiko
Hypotonie	5	0-5	7,5%
Intraaortale Ballonpumpe	5	6-10	14%
Herzinsuffizienz	5	11-16	26,1%
Alter > 75 Jahre	4	> 16	57,3%
Anämie	3		
Diabetes	3		
Kontrastmittelmenge	1 pro 100cm ³		
Serumkreatinin >1,5mg/dl	4		
GFR (ml/Min./1,73 m ²)	40-60	2	
	20-40	4	
	< 20	6	

Tabelle 2: KIN – Risikoscore (nach den Leitlinien des American College of Radiology und der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [20])

Die Inzidenz der KIN schwankt zwischen <1% in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 50% bei Hochrisikopatienten. Sie kann die Mortalität der betroffenen Patienten erhöhen und ihre Langzeitprognose verschlechtern [14-18].

Zur Prophylaxe der KIN wird empfohlen, die Patienten vor einer Untersuchung mit jodhaltigem Kontrastmittel zu hydrieren und nierenschädigende Medikamente wie nicht-steroidale Antiphlogistika abzusetzen. Diese Maßnahmen sollten bei Patienten mit niedrigem Risiko genügen [14, 15].

Für Patienten mit hohem Risiko sind die Empfehlungen heterogen. N-Acetylcystein, Vitamin C, Theophyllin und andere Pharmaka werden als mögliche Protektion kontrovers diskutiert [14, 19], einheitliche Studien liegen jedoch nicht vor.

Das Kontrastmittelvolumen sollte bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion in jedem Fall so niedrig wie möglich gehalten werden [15].

Da die Zahl der Kontrastmitteluntersuchungen und vaskulären Interventionen wie auch der Anteil der Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus weiter zunehmen, ist das Problem der KIN aktuell [14, 15, 17].

1.5. Nephrogene Systemische Fibrose

Die Kontrastmittel-gestützte MRA wurde bis vor einigen Jahren als sicherere Alternative zur CTA angesehen, da sie kein jodhaltiges Kontrastmittel benötigt. Verglichen mit der FKDS, die ebenfalls ohne jodhaltige Kontrastmittel durchgeführt wird, erreicht sie eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Darstellung peripherer und Nierenarterien [21, 22]. Sie ist mit dem Einsatz Gadolinium (Gd)-haltiger Kontrastmittel verbunden, die bis vor einiger Zeit in den im Rahmen der MRT-Untersuchung applizierten Dosen für weitgehend unbedenklich erachtet wurden.

Diese Auffassung hat sich durch das Auftreten einer bis heute noch nicht vollständig verstandenen Erkrankung, der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF; früher Nephrogene Fibrosierende Dermopathie, NFD) geändert.

Im Jahr 1997 beschrieb der Dermatopathologe Philip LeBoit an der University of California die ersten Fälle dieser Erkrankung. Er untersuchte Hautbiopsien einiger Patienten des Sharp Medical Center in San Diego (Kalifornien), die unter unerklärlichen Hautverdickungen litten. Nach Aufarbeitung der Biopsien beschrieb er eine „Skleromyxödem-ähnliche Störung“, da die Histologie einem Skleromyxödem ähnelte, die typische klinische Symptomatik hierzu aber fehlte [26, 30, 31, 33].

Cowper et al. [26] publizierten im Jahr 2000 über 15 Fälle der „Skleromyxödem-ähnlichen Hauterkrankung“ und wiesen auf die Notwendigkeit einer genaueren Klassifizierung dieser Störung hin. Die bis hierher einzige erkannte Gemeinsamkeit der betroffenen Patienten war nach Cowper et al. eine renale Insuffizienz, die immer vorhanden war [27, 31].

Der klinische Befund dieser neuen Erkrankung präsentierte sich mit symmetrischen Hauteffloreszenzen (teilweise von Juckreiz oder Parästhesien begleitet) sowie einer Verdickung der Haut, die eine orangenhaut- oder sogar holzähnliche Textur bekam [33]. Häufig traten Kontrakturen der Gelenke auf [25].

Histologisch zeigte sich eine stark verdickte Haut mit Fibrosierung und Verdickung der kollagenen Septen im Subkutangewebe und deutlich vermehrtem Kollagen in den Proben. CD34-positive (Kollagen I-produzierende) und CD68-positive Zellen (Histiozyten) sowie Epitheloidzellen waren in den Proben stark vermehrt. Es zeigten sich keine malignen Eigenschaften. Weiterhin waren Muzinablagerungen sowie eine erhöhte Proliferation von Fibroblasten und elastischen Fasern zu finden [29, 31, 33].

Die Erkrankung erhielt im Folgenden den Namen „Nephrogene fibrosierende Dermopathie“ (NFD) und wird seit 2001 in einem Register der Yale University erfasst (The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research) [24].

Bis zum Jahr 2003 wurden bereits einige mögliche Trigger der Erkrankung evaluiert. So untersuchte man zum Beispiel den Einfluss von Hyperkoagulabilität (bei bis zu 12% der NFD-Patienten [27]), vorherige gefäßchirurgische Eingriffe (bei bis zu 15% der Patienten; bei Einbeziehung von Transplantations-Operationen bei bis zu 48% [27]), Dialysetherapie sowie azidotische Stoffwechsellage [28]. Viele Patienten wiesen auch Anti-Cardiolipin-Antikörper auf [28, 29, 31].

Die weiterhin aber einzige bei allen Patienten festgestellte Gemeinsamkeit war eine renale Insuffizienz (akut, chronisch oder transient), bei deren erfolgreicher Behandlung (auch durch Nierentransplantation) eine Verbesserung der Hautsymptome nachweisbar war. Alle anderen diskutierten Auslöser schienen möglicherweise zusätzliche Faktoren, aber nicht die Hauptursache zu sein [27, 31].

Im Jahr 2003 wurde die erste Autopsie eines NFD-Patienten publiziert [32]. Bei der Obduktion war neben der Hautfibrosierung eine Fibrosierung des Ösophagus, des Diaphragma sowie des M.psoas gefunden worden. Die NFD entpuppte sich als nicht auf die Haut beschränkte Erkrankung [27].

Weiterhin wurden durch Cowper und Bucala [53] sogenannte „zirkulierende Fibrozyten“ identifiziert. Hierbei handelte es sich um die bereits vorher beschriebenen CD34-positiven Zellen. Wenn sie – wie es bei der NFD vermutlich geschieht – aus der Blutzirkulation heraus rekrutiert werden, exprimieren sie Fibrozytenmarker und können so möglicherweise die Fibrose verursachen. Offenbar verbreiten sich diese Fibrosierungen dann über die Haut hinaus auch auf umgebendes Gewebe – die Muskulatur der autopsierten Patienten war in direkter Nähe zu betroffenen Hautarealen fibrotisch verändert [31, 32].

Bis 2006 war kein Auslöser für die NFD, die aufgrund der systemischen Beteiligung zunehmend als „Nephrogene Systemische Fibrose“ bezeichnet wurde, gefunden worden.

Im Januar 2006 beschrieb dann Grobner [28] NSF bei fünf von neun niereninsuffizienten Patienten, die Gadolinium als MRT-Kontrastmittel erhalten hatten. Wenig später publizierten Marckmann et al. [29] eine Studie an 370 mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel untersuchten Nierenpatienten – 13 von ihnen (3,5%) entwickelten eine NSF. Darüber hinaus wurde in einer weiteren Studie Gadolinium in Biopsaten betroffener Patienten nachgewiesen [36]. Somit rückte Gadolinium als mögliche Ursache der NSF in den Fokus der Diskussion.

Bis heute ist die Pathogenese der NSF noch immer nicht ganz geklärt, der Zusammenhang zwischen NSF und Applikation gadoliniumhaltiger Kontrastmittel aber wurde in zahlreichen weiteren Publikationen bestätigt und wird als signifikant angesehen [25, 34, 36, 51].

Bis Oktober 2010 wurden im Register der Yale University [24] 335 Fälle von NSF erfasst, davon ca. 80 in Europa (v.a. in Österreich und Dänemark). Seit Juli 2007 gibt es auch ein deutsches NSF-Register [23]. Die in diesen Registern erfassten Fälle traten bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Applikation von Gadolinium im Rahmen von MRT-Untersuchungen auf [24, 25].

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von NSF nach Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel bei Patienten mit CNI 5 wird in der Literatur mit 2 bis 25% [39, 40, 48] angegeben, nach mehrfacher Gadolinium-Gabe bis 36% [40]. Da die Ausprägung der NSF zwischen verschiedenen Patienten sehr stark variiert, die NSF anderen Hauterkrankungen ähnelt und wenig ausgeprägte Fälle leicht übersehen werden, existiert möglicherweise eine hohe Dunkelziffer [40].

Die primären Hautveränderungen stellen sich als raue Hautbereiche mit oder ohne Erythem und Papeln dar, die zu verhärteten, hyperpigmentierten, pflastersteinartigen Plaques konfluieren und atrophieren können. Neben der Haut kann sich die Fibrose auch auf die Skelettmuskulatur, die viszerale Muskulatur des Gastrointestinaltrakts, das Diaphragma sowie die Herzmuskulatur, Gefäße, die Leber und die Lunge ausbreiten [25, 27, 31, 32, 50].

Da die Hautläsionen häufig gelenkübergreifend auftreten, können sich Bewegungseinschränkungen bis hin zu Kontrakturen entwickeln – teilweise innerhalb von Tagen oder Wochen [25]. Bis zu 30% der Patienten klagen über schwerste Behinderungen, Kontrakturen, Hautulzerationen und massive Bewegungseinschränkungen bedingt durch die NSF [35].

Bei NSF-Patienten wurde ein beschleunigter Verlauf kardiovaskulärer Erkrankung beschrieben [25, 46], wobei allerdings unklar ist, ob diese Assoziation kausal bedingt ist.

Die Mortalität der NSF liegt bei ca. 5% [35], zumeist bedingt durch die Affektion innerer Organe.

Die Diagnose der NSF kann nicht über das Labor erfolgen, denn signifikante, spezifische Laborbefunde außer der stets vorhandenen eingeschränkten Nierenfunktion wurden bisher nicht beschrieben. Auch erhöhte CRP-Werte, wie Schieren et al. [43] sie bei 87% der von ihnen auf CRP- und Gadolinium-Blut- und Urin-Konzentration untersuchten, dialysepflichtigen Patienten ohne eine NSF nach Gd-diethylenetriaminepenta-acetic acid (Gd-DTPA)-MRA fanden, können so für die NSF nicht spezifisch beschrieben werden. Bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT oder MRT liefern ebenfalls nur unspezifische Ergebnisse. [25].

Die Diagnose der NSF erfolgt daher durch eine ausreichend große und tiefe Hautbiopsie, die das subkutane Fettgewebe mit erfasst [25, 31, 46, 47]. Die histopathologisch diagnostizierbaren Veränderungen sind abhängig vom Alter der Läsion [36].

Da die Biopsie allein nicht ausreichend spezifisch ist, muss sie immer mit den klinischen Befunden korreliert werden. Es ist daher sinnvoll, dem Dermatopathologen klinische Informationen (insbesondere Nierenfunktion und vorangegangener Einsatz von Gadolinium) mitzuteilen [25].

Differentialdiagnosen zur NSF umfassen eine Reihe anderer fibrosierender Hauterkrankungen, beispielsweise Skleromyxödem, Sklerodermie oder Systemische Fibrose, die aber klinisch und immunhistologisch unterschieden werden können [25, 30, 34].

NSF reduziert die Lebensqualität betroffener Patienten, ähnlich wie andere ernsthafte Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis. Die Werte von NSF-Patienten im Daily Life Quality Index wurden signifikant höher (und damit die Lebensqualität signifikant geringer) beschrieben als die gesunder Kontrollpersonen [45].

Gesichert scheint, trotz unklarem Pathomechanismus, die Rolle des Gadoliniums in der Entstehung der NSF [42, 50, 51].

Gadolinium ist ein seltenes Element der Lanthanid-Gruppe mit sieben Valenzelektronen, das im ionisierten Zustand $3+$ geladen ist. Es zählt zu den paramagnetischen Elementen, d.h. es ist kein Magnet, besitzt aber ein positives magnetisches Moment in einem Magnetfeld und kann aufgrund seiner T1-verkürzenden Wirkung als positives T1-Kontrastmittel eingesetzt werden.

Freie Gadoliniumionen (Gd^{3+}) sind toxisch, was in erster Linie auf dem beinahe identischen Ionendurchmesser von Gd^{3+} und Kalziumion (Ca^{2+}) beruht. Gd^{3+} kann so an Kalziumkanäle oder kalziumabhängige Enzyme binden und sie blockieren oder kalziumabhängige Rezeptoren aktivieren und auf diese Weise empfindlich in wichtige Körperfunktionen eingreifen [42, 50].

Um diese Toxizität zu vermeiden, enthalten Kontrastmittel Gadolinium in Chelatorkomplexen, die die Freisetzung ungebundenen Gadoliniums verhindern. Bedingt durch verschiedene Chelatoren existieren so unterschiedliche Arten von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, die sich nach ihren Eigenschaften klassifizieren lassen. Einteilungen gibt es z.B. nach linearen oder makrozyklischen Chelatoren, ionischen oder nichtionischen Verbindungen und proteinbindenden oder nicht proteinbindenden Substanzen [35, 42, 50, 52].

Durch Transmetallierung, d.h. den Austausch von Gadolinium durch körpereigene Ionen wie Kalzium (Ca^{2+}), Zink (Zn^{2+}), Kupfer (Cu^{2+}) oder Eisen (Fe^{3+}) kann toxisches Gd^{3+} aus den Chelatorkomplexen freigesetzt werden [42]. Wie wahrscheinlich eine Transmetallierung stattfindet, hängt von der Stabilität des Komplexes ab. Diese ist bei linearen Chelatoren sehr viel geringer als bei makrozyklischen [35, 42, 52] und bei Ionischen höher als bei Nichtionischen [42].

	Linear	Makrozyklisch
ionisch	Gadopentetate-Dimenglumine (Magnevist®) Gadobenate-Dimenglumine (MultiHance®) Gadoxetic acid disodium (Primovist®) Gadofosveset trisodium (Vasovist®)	Gadoterate-Meglumine (Dotarem®)
nichtionisch	Gadodiamide (Omniscan®) Gadoversetamide (OptiMARK®)*	Gadobutrol (Gadovist®) Gadoteridol (ProHance®)

Tabelle 3: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel (unterteilt nach Chelator-Eigenschaften) [25, 35, 42, 65]

*: in den USA gebräuchlich

Um die höhere Wahrscheinlichkeit der Gadolinium-Freisetzung bei linearen Chelatoren zu kompensieren, enthalten manche Kontrastmittel (Omniscan® und OptiMARK®) einen Überschuss des Chelators [42].

Außerdem ist die Möglichkeit einer Transmetallierung der Gadolinium-Chelatorkomplexe mit körpereigenen Ionen abhängig von der Zeitspanne, während der sich das Gadolinium im Körper des Patienten befindet.

Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit von beispielsweise Gadodiamide etwa 1,3 Stunden [35]. Bei renaler Insuffizienz hingegen steigt diese Halbwertszeit signifikant an [52]. Gadodiamide hat bei CNI 5 eine Halbwertszeit von ca. 34,3 Stunden, bei Patienten mit Hämodialyse ca. 2,6 Stunden und 52,7 Stunden bei Patienten mit Peritonealdialyse [35]. Möglicherweise kann Gadolinium über Monate hinweg im Körper nierengeschädigter Patienten akkumulieren [44].

Eine Übersicht der verschiedenen verfügbaren Gd-haltigen Kontrastmittel gibt Tabelle 3 sowie Abbildung 1.

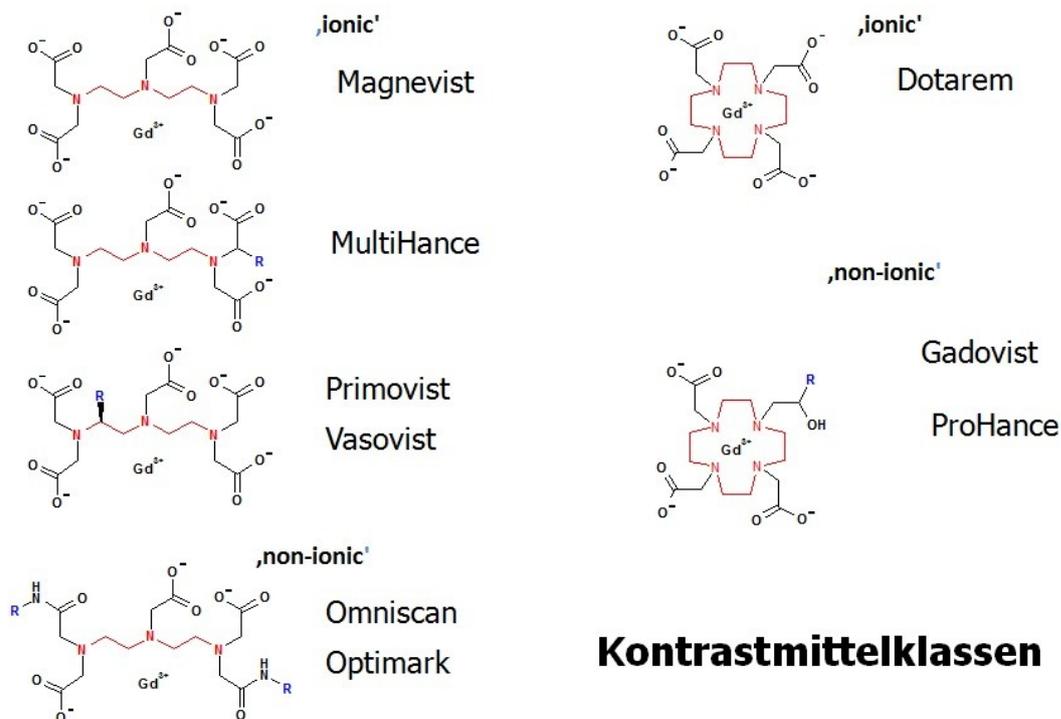


Abbildung 1: zyklische und lineare, ionische und nichtionische gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Fälle von NSF wurden zunächst nur bei Einsatz von Gadodiamide (Omniscan®, mit dem linearen Chelator DTPA-BMA (Diethylentriamine Penta-Acetic Acid Bismethamide) [41]) beobachtet [28, 29, 39]. Später wurden auch nach Einsatz anderer Gd-haltiger Kontrastmittel Fälle von NSF beschrieben [25, 41].

Die meisten NSF-Fälle wurden nach Einsatz der Kontrastmittel Omniscan® (Gadodiamide) und Magnevist® (Gadopentate-Dimenglumine) sowie OptiMARK® (in den USA – Gadoversetamide) berichtet, die lineare Chelatoren enthalten. Bisher wurden nur wenige Fälle bei den zyklischen Kontrastmitteln beschrieben [25, 35, 42].

Die beiden erstgenannten Kontrastmittel sind am weitesten verbreitet und wurden bisher ca. 47 bzw. 95 Mio. mal eingesetzt. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die aufgetretenen NSF-Fälle nach Kontrastmitteln aufgeschlüsselt sowie die Häufigkeit des Einsatzes der jeweiligen Kontrastmittel (Food and Drug Administration 2009).

Eigenschaften des KM	Gadolinium-haltiges Kontrastmittel (KM)	Anzahl berichteter Fälle von NSF		Anzahl klinischer Anwendungen (in Mio.)
		nur eine KM-Art verwendet	verschiedene KM-Arten verwendet	
linear, nicht-ionisch	Omniscan®(Gadodiamide)	438	90	47
	Optimark®(Gadoversetamide) – in den USA gebräuchlich	7	11	0,8
linear, ionisch	Magnevist® (Gadopentetate-Dimenglumine)	135	276	95
	MultiHance®(Gadobenate-Dimenglumine)	0	8	6
	Primovist®(Gadoxetic acid disodium)	0	0	0,15
	Vasovist®(Gadofosveset trisodium)	0	0	0,05
makrozyklisch	Gadovist®(Gadobutrol)	2	8	6,0 (Oktober 2010)
	ProHance®(Gadoteridol)	1	13	12,3
	Dotarem®(Gadoterate-Meglumine)	1	11	22,4

Abbildung 2: nach Kontrastmitteln aufgeschlüsselte Fallzahlen für die NSF und Kontrastmitteleinsatzhäufigkeiten bis Februar 2009 nach den „Global NSF Reports“ der FDA (Food and Drug Administration, USA), Februar 2009

Auch die Gd-Dosis spielt vermutlich eine wichtige Rolle, da nach wiederholter Gabe von Gadolinium erhöhte Fallzahlen von NSF beobachtet wurden [40, 44].

Für die Pathogenese der Fibrosierungen wird ein direkt toxischer Effekt des Gadoliniums diskutiert, da in den Biopsien betroffener Patienten Gadoliniumablagerungen gefunden wurden [36, 44, 46].

Es wird diskutiert, ob die Gadoliniumablagerungen möglicherweise zur Einwanderung der CD34+ Fibrozyten führen. Deren dauerhafte Aktivierung spricht allerdings gegen einen direkt toxischen Effekt des Gadoliniums, da dies normalerweise eher zu gestörter Zellfunktion und nicht zu Überaktivierung führt, und somit für einen indirekten Auslösungsmechanismus [42, 43].

Weiterhin ist nicht klar, warum der Großteil niereninsuffizienter Patienten nach Gadoliniumexposition keine NSF entwickelt [42]. Weitere Cofaktoren wie Azidose, Eisentherapie, Erythropoietingabe, Thrombophilie, chirurgische Eingriffe und Leberfunktionsstörungen werden diskutiert [48, 54]. Ob ein größeres proinflammatorisches Ereignis die NSF triggern kann, wird ebenfalls untersucht [55, 56].

Klare Therapieempfehlungen für die NSF gibt es bislang nicht [25, 31]. Eine vollständige Heilung der Erkrankung gelang noch nicht [50]. Die sofortige Hämodialyse nach Gadoliniumeinsatz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird konträr diskutiert – dreifache Hämodialyse nach Gd-Administration scheint das Gadolinium ausreichend zu eliminieren, belastet aber natürlich den Patienten auch sehr [25, 34].

Verringerungen der NSF-Ausprägung gingen in der Regel mit einer Verbesserung der Nierenfunktion einher [25, 31]. Versuche mit systemischen Steroiden, Thalidomid, Pentoxifyllin, Immunglobulinen, Plasmapherese, Cyclophosphamid, Natrium Thiosulfat und extrakorporaler Photopherese brachten bisher in einigen Fällen Linderung, konnten aber keine konstante Wirksamkeit zeigen. Die Therapie der NSF mit Nierentransplantation ist ebenfalls in der Diskussion, ihr Wert bislang aber unklar [25, 47, 57].

Da Risikofaktoren für die NSF insbesondere eine reduzierte Nierenfunktion in Kombination mit Gadoliniumexposition sowie unklaren Cofaktoren darzustellen scheint, werden im Moment besonders Patienten mit CNI 5, mit akutem oder chronischem Nierenversagen und GFR

<30ml/min/1,73m² und Patienten perioperativ nach Nieren- oder Lebertransplantation in die Risikogruppe für diese Erkrankung eingeordnet [25, 44, 55, 62, 64].

Die Food and Drug Administration (FDA) und die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) brachten daher Warnungen vor dem Gebrauch von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zur Untersuchung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion heraus [60, 62]. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichte ebenfalls hierzu [64-66], 2007 auch einen Rote Hand-Bogen zu Omniscan® [67]. Neue Warnhinweise wurden in die Produktinformationen zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln eingefügt.

Nach den aktuellen Empfehlungen der EMA [63], der FDA [61] und auch des American College of Radiology [59] sollen bei Patienten mit einer GFR <30ml/min/1,73m² nach Möglichkeit gar keine gadoliniumhaltigen Kontrastmittel eingesetzt werden; bei einer GFR <60ml/min/1,73m² nach Möglichkeit nur zyklische in reduzierter Kontrastmitteldosierung. Die Kontrastmittel Gadodiamide (Omniscan®), Gadoversetamide (OptiMARK®)*und Gadopentetate-Dimenglumine (Magnevist®) sollten bei einer eingeschränkten GFR überhaupt nicht eingesetzt werden (Abbildung 3).

Neue EMEA-Richtlinien



London, 20 November 2009

	High-Risk	Medium-Risk	Low-Risk
	Omniscan, Optimark, Magnevist und Generika	Multihance, Primovist, Vasovist	Dotarem, Prohance, Gadovist
GFR < 30ml/min	Verboten	Dosisminimierung	
GFR 30-60ml/min	Dosisminimierung		
Kleinkinder, LTx	Verboten		
Kreatinin-Bestimmung	Verpflichtend	Empfohlen	

Abbildung 3: Neue EMEA-Richtlinien zum Einsatz von Gd-haltigen Kontrastmitteln, Stand 20.11.2009

Wang et al. [58] verglichen 2011 am Massachusetts General Hospital (Boston, USA) retrospektiv die Inzidenz der Nephrogenen Systemischen Fibrose vor (2002 – 2007) und nach (2008 – 2010) der Einführung strenger Leitlinien zum Einsatz von Gadolinium bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen.

Ihre Vorgaben verlangen die Bestimmung des Serumkreatinins sowie der GFR bei Patienten über 60 Jahren und bzw. oder mit nierenfunktionsbezogenen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus innerhalb von 30 Tagen vor der Untersuchung. Bei Patienten mit einer GFR $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ wurde nur dann Gadolinium eingesetzt, wenn dies gar nicht zu umgehen war und dann mit einer Dosislimitierung von maximal 20ml bzw. 0,2ml/kgKG. Patienten mit einer GFR $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ wurden nur im größten Notfall und unter nephrologischer Betreuung mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln untersucht.

Seit Einhaltung dieser Richtlinien trat in Boston kein neuer Fall von NSF mehr auf.

Die einzige wirklich effektive Möglichkeit der Vermeidung dieser schweren Erkrankung scheint also in der möglichst weitgehenden Restriktion bzw. Vermeidung des Einsatzes gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zu liegen.

Gerade Patienten mit Nierenfunktionsstörung benötigen aber oft eine genaue Abklärung ihrer Nieren- oder Nierentransplantatgefäße. Auch die CT oder DSA kann jedoch aufgrund der Gefahr einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie bei reduzierter Nierenfunktion keine echte Alternative sein [35].

Vor diesem Hintergrund erscheint die Etablierung von Gadolinium-freien alternativen bildgebenden Verfahren zur Darstellung von nativen Nieren- und Transplantatnierenarterien unbedingt notwendig.

1.6. Kontrastmittelfreie MRA

Eine vielversprechende Möglichkeit stellt die Steady-State Free Precession-MRA (SSFP-MRA) dar [68, 69]. Sie wurde bereits in verschiedenen Gefäßgebieten eingesetzt, so beispielsweise an den Koronararterien oder den Karotiden, aber auch an den Nierenarterien [70-77]. Dort zeigte die SSFP-MRA im Vergleich zur Kontrastmittel-gestützten MRA eine vergleichbar hohe Sensitivität und Spezifität ($>90\%$) für die Erfassung von Stenosen [70, 73-77].

Durch eine EKG-Triggerung wird eine deutliche Optimierung der Gefäßdarstellung erreicht [74-76].

Für die Darstellung der Nierenarterien sind bei 1,5T sowohl Untersuchungen mit angehaltenem Atem [75] wie auch mit Atemnavigation [70, 76] durchgeführt worden – beide Techniken haben eine hohe Sensitivität in der Detektion von Stenosen gezeigt. Maki et al. [74] zeigte in einer Vergleichsstudie der beiden Techniken allerdings signifikant bessere Ergebnisse für mit Atemnavigation durchgeführte Aufnahmen.

Liu et al. [78] konnten im Rahmen einer Machbarkeitsstudie aufzeigen, dass mittels SSFP-MRA auch Transplantatnierenarterien ebenso gut wie mit kontrastmittelgestützter MRA dargestellt werden können. Allerdings wurden in dieser Studie nur 15 Patienten mit insgesamt 16 Transplantatnieren eingeschlossen.

Ein Vergleich der SSFP-MRA mit dem derzeitigen Goldstandard DSA wurde unseres Wissens bis dato nicht durchgeführt.

In der hier beschriebenen Vergleichsstudie zur balanced Steady-State Free Precession-MRA (bSSFP-MRA) bei Nierentransplantatgefäßen wurden die entsprechenden Gefäße von 20 nierentransplantierten Patienten, die aufgrund eines FKDS-begründeten Stenoseverdachts eine DSA erhielten, zusätzlich mit der bSSFP-MRA untersucht und die Ergebnisse mit denen der DSA verglichen.

Teil 2 unserer Untersuchungen beschäftigt sich mit dem Vergleich der Bildqualität der bSSFP-MRA bei 1,5T und 3T an nativen Nierenarterien, der bisher unseres Wissens nicht durchgeführt bzw. publiziert wurde.

Fast alle Studien zur kontrastmittelfreien SSFP-MRA der Nierenarterien wurden bisher bei 1,5Tesla (T) durchgeführt. Stafford et al. [79] führte 2008 die SSFP-MRA erstmals am 3T-MRT-Gerät Machbarkeitsstudie durch, allerdings nur bei 5 Probanden und ohne Vergleich mit 1,5T.

1.7. Fragestellung

Im Rahmen der beiden Studien wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Wie hoch ist die diagnostische Wertigkeit bzw. Genauigkeit der bSSFP-MRA im Vergleich zum Goldstandard DSA bei der Untersuchung von Transplantatarterien?
2. Führt die Steigerung der Feldstärke auf 3 Tesla zu einer messbaren Verbesserung der Bildqualität der bSSFP-MRA bei der Darstellung von nativen Nierenarterien im Vergleich zur Untersuchung bei 1,5 Tesla?

2. Material und Methoden

2.1. Allgemein

Beide Vergleichsstudien wurden in Zusammenarbeit mit zwei Angestellten des Siemens-Healthcare-Konzerns durchgeführt (Herr Peter Schmidt, Erlangen, Deutschland und Herr X. Bi, Chicago, Illinois). Sie wirkten bei der Entwicklung der Magnet-Resonanz (MR)-Technik mit.

Die beiden prospektiven Studien wurden von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt. Alle Patienten bzw. Probanden wurden vor Durchführung der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Einschlusskriterien waren das vollendete 18. Lebensjahr sowie das Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung.

Es wurden die üblichen Ausschlusskriterien für MRT-Untersuchungen angewandt. Beispielfhaft seien hier Herzschrittmacher, Klaustrophobie, künstliche Herzklappen oder Metallimplantate (z.B. Cochleaimplantat) genannt.

2.2. Vergleich konventionelle DSA und bSSFP-MRA an Transplantatnierenarterien

2.2.1. Patienten

Diese Studie (veröffentlicht in Radiology 2009 [99]) wurde zwischen Dezember 2007 und September 2008 an 20 nierentransplantierten Patienten ausgeführt, bei denen im Rahmen einer FKDS-Untersuchung (n=15) oder bei vorangegangener operativer Revision der Anastomose (n=4) die Indikation zur DSA gestellt worden war. Bei einem Patienten mit chronischer Transplantatdysfunktion wurde die Transplantatnierenarterie während einer konventionellen Angiographie der Iliakal- und unteren Extremitätenarterien mit dargestellt.

Die bSSFP-MRA wurde bei diesen Patienten zusätzlich zur DSA durchgeführt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten war 44,4 Jahre ($\pm 12,9$) – es konnten 9 Frauen (durchschnittliches Alter: 47,7 Jahre $\pm 12,4$) und 11 Männer (durchschnittliches Alter: 41,7 Jahre, $\pm 12,2$) eingeschlossen werden.

Am Tag der konventionellen DSA wurden Serum-Kreatinin-, Harnstoff- und Hämoglobinwerte bestimmt.

Die MR-Angiographie wurde gewöhnlich vor der DSA durchgeführt, bei vier Patienten erfolgte die DSA aus logistischen Gründen jedoch zuerst.

Der mittlere Zeitabstand zwischen MRA und DSA betrug 4 Wochen (Zeitspanne: 1-28 Tage).

2.2.2. Konventionelle Angiographie (DSA)

Alle DSA-Untersuchungen wurden in einer konventionellen Angiographie-Einheit (Multi-Star; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) im Institut für Radiologie der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt.

6 Stunden vor und nach der DSA wurde bei allen Patienten eine Hydratation mit Kochsalzlösung intravenös mit 1ml/kg/Stunde durchgeführt.

Die konventionellen Angiographien wurden von einem Facharzt für Diagnostische Radiologie durchgeführt, der für die Ergebnisse der bSSFP-MRA geblindet war.

Der Grad der Stenose wurde mit demselben Auswertungssystem (Stenosegrad 1-5) evaluiert, das auch für die MR-Angiographie verwendet wurde (Tabelle 4).

Grad 1	Stenose <20%
Grad 2	Stenose 20-49%
Grad 3 (relevante Stenose)	Stenose 50-74%
Grad 4 (relevante Stenose)	Stenose 75-99%
Grad 5 (relevante Stenose)	totaler Gefäßverschluss

Tabelle 4: Nierentransplantatarterienstenose – Einteilung

Für die Visualisierung der distalen Anteile der Aorta und der Beckengefäße wurden zunächst ein Pigtail-Katheter unter Terumodrahtführung in der distalen Aorta abdominalis platziert und 25ml eines Jod-haltigen Kontrastmittels (Imeron 300; Bracco, Mailand, Italien) mit 15ml/s mit einem Injektor (Angiomat® 3000; Liebel Flarsheim, Cincinnati, Ohio) injiziert.

Die selektive Darstellung der Transplantatnierenarterie und der Anastomose mit der Iliakalarterie erfolgte mit einem Cobra-Katheter. 8-10ml desselben Kontrastmittels wurden manuell pro Projektion injiziert.

Insgesamt wurden 60-110ml Kontrastmittel pro Untersuchung benötigt.

Bei drei Patienten wurden zusätzlich intraarterielle Druckmessungen proximal und distal der Gefäßstenose ausgeführt.

2.2.3. MR-Angiographie

Alle MRA-Untersuchungen wurden mit einem 1,5T-Ganzkörper-MRT (Magnetom Avanto; Siemens Medical Solutions) ausgeführt. Die Patienten wurden in Rückenlage untersucht. Eine Sechskanal-Oberflächenspule wurde über der Beckenregion platziert. MR-taugliche EKG-Elektroden wurden an der Thoraxwand angebracht.

Für die Darstellung der Transplantatniere und der Beckenanatomie wurde eine T2-gewichtete Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo (HASTE) in der Transversalebene eingesetzt. Die folgenden Bildparameter wurden verwendet: Repetitionszeit (TR) in ms/Echozeit (TE) in ms: 1000/92; Schichtdicke: 6mm; Field of View (FOV): 380mm x 315mm. Zusätzlich wurde eine koronare Fast-Imaging-Sequenz in bSSFP-Technik (3,2/1,3; Schichtdicke 6mm; FOV 420mm x 420mm) zur Planung der bSSFP-MRA eingesetzt.

Die nicht-kontrastmittelverstärkte bSSFP-MRA (NATIVE, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) besteht im Wesentlichen aus einer segmentierten, dreidimensionalen bSSFP-Akquisition nach vorangehender Schicht-selektiver Inversion, die der Suppression des Hintergrundsignals dient. Die Inversionsschichten wurden so positioniert, dass sie das Akquisitionsvolumen nach kaudal überragte, um das Signal von einströmendem venösem Blut zu supprimieren.

Um eine exakte Synchronisierung zwischen der Datensammlung und dem arteriellen Einstrom sicherzustellen, wurde eine elektrokardiographische Triggerung eingesetzt.

Da sich die Nierentransplantate und die zu untersuchenden Gefäße tief im kleinen Becken befinden, konnten die Aufnahmen dieser Studie ohne Atemtriggerung durchgeführt werden. Damit die Repetitionszeit an den Herzzyklus angepasst wurde und sichergestellt war, dass die Datenerhebung in der Enddiastole stattfand, wurde die Inversionszeit mit maximal möglichem Wert eingestellt. Es wurden Werte zwischen 600 und 950ms verwendet.

Bei jeder Messwiederholung wurde eine spektrale Standard-Fettsättigung durchgeführt.

Vor jeder Messung wurden 10 Dummy-Radiofrequenzanregungen mit linear ansteigenden Flipwinkeln eingefügt, um Artefakte durch Signaloszillationen in der frühen transienten Magnetisierungsphase zu vermeiden.

Eine Akquisition umfasste 49 Einheiten (Anregungen) mit einem Flipwinkel von 90° und einem Echo Spacing von 3,5ms, gefolgt von einem einzelnen $\alpha/2$ -Restore-Puls.

Ein transversales 3D-Volumen wurde mit den folgenden Parametern erstellt: Anzahl der Schichten: 80-120; FOV: 340mm x 242mm; Auflösung: 1,1mm x 1,1mm x 1,0mm; einem Parallel Imaging-Faktor von 2. Die Messzeit betrug in Abhängigkeit von der Herzfrequenz zwischen 1,5min. und 2,5min.

2.2.4. Bildanalyse

Es wurden axiale, sagittale und koronare Maximale Intensitäts-Projektionen (MIP) sowie dreidimensionale MIP-Rekonstruktionen an einer Bildnachverarbeitungs-Arbeitsstation (LEONARDO Workstation; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) erstellt.

Zwei Radiologen, die für die Ergebnisse der konventionellen DSA geblindet waren, bestimmten für die bSSFP-MRA unabhängig voneinander das Vorhandensein und den Grad von Stenosen der untersuchten Transplantatarterien.

Beide Radiologen kannten die Transplantations-Operationsberichte. Sie waren somit über das Vorhandensein eventueller akzessorischer Arterien sowie die Lage der Anastomose der Transplantatnierenarterie informiert.

Bei differenter Einstufung des Stenosegrades wurde eine zusätzliche Konsensus-Auswertung durchgeführt.

Das Ausmaß der Nierentransplantatarterienstenose (Transplant Renal Artery Stenosis = TRAS) wurde jeweils in fünf Grade eingeteilt (s.o., Tabelle 4).

Das Ausmaß einer Stenose wurde im optimalen Projektionswinkel entlang der Gefäßachse digital an einer Workstation bestimmt. Der Grad der TRAS wurde wie folgt berechnet: $[1 - (S/R)] \times 100$ (mit S und R jeweils als Durchmesser von Stenose und Referenzgefäß). Als Referenzgefäß R wurde dabei jeweils ein normkalibriger Abschnitt der Transplantatarterie distal der Stenose definiert.

I	A. iliaca externa und interna, inkl. Anastomose
II	Haupt-Transplantatarterie von Anastomose bis zu den Segmentästen
III	Segmentäste bis zum Nierenparenchym
IV	Intraparenchymale Gefäßäste

Tabelle 5: Segmente der Nierentransplantatarterie

Für die Analyse der subjektiven Bildqualität wurden vier Gefäßsegmente definiert (Tabelle 5):

I. Arteria ilaca externa und interna, inklusive der Anastomose; II. Transplantatnierenarterienhauptstamm von der Anastomose bis zur Aufzweigung in Segmentäste; III. extrarenale Segmentäste bis Nierenparenchym; IV. Gefäße innerhalb des Nierenparenchyms.

Die subjektive Bildqualität jedes Segments wurde anhand einer Vier-Punkt-Skala bestimmt (Tabelle 6):

1	nicht diagnostisch (kein Signal im Gefäß)
2	moderat (inhomogenes Signal im Gefäß, keine scharfe Abgrenzung)
3	gut (homogenes Signal, leichte Flussartefakte, beinahe vollständige, scharfe Gefäßabgrenzung)
4	exzellent (vollkommen homogenes Signal, keine Flussartefakte, scharfe Abgrenzung)

Tabelle 6: Bewertungsskala für die subjektive Bildqualität

1: nicht diagnostisch (kein Signal innerhalb des Gefäßes); 2: moderat (inhomogenes Signal innerhalb des Gefäßes, keine scharfe Abgrenzung der Gefäße); 3: gut (homogenes Signal

innerhalb des Gefäßes mit leichten Flussartefakten, beinahe vollständige und scharfe Abgrenzung des Gefäßes); und 4: exzellent (vollkommen homogenes Signal innerhalb des Gefäßlumens ohne Flussartefakte und vollständige und scharfe Abgrenzung des Gefäßes).

Jeder der beiden Radiologen bewertete die Bildqualität unabhängig voneinander.

2.3. Vergleich der bSSFP-MRA von nativen Nieren bei 1,5T- und 3T-MRT

2.3.1. Probanden

An der Studie (veröffentlicht in AJR 2010 [100]) nahmen 20 gesunde Probanden (Durchschnittsalter $23,2 \pm 2,3$ Jahre; davon 9 Frauen (Durchschnittsalter $24,2 \pm 3,3$ Jahre) und 11 Männer (Durchschnittsalter $23,1 \pm 2,3$ Jahre)) ohne kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen teil. Die Nierenarterien wurden mit einem maximalen Zeitabstand von zwei Wochen an einem 1,5T-MRT (Magnetom Avanto, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) und 3T-MRT (Magnetom Trio, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) mittels Kontrastmittel-freier bSSFP-MRA dargestellt.

Alle Probanden wiesen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchungen einen Sinusrhythmus auf. Es galten die allgemein üblichen Kontraindikationen für das MRT.

2.3.2. MR-Angiographie

Die Teilnehmer wurden in Rückenlage mit drei aufgeklebten MR-tauglichen EKG-Elektroden auf der Brust untersucht. Eine Sechskanal-Body Array-Spule wurde bei beiden Geräten zusammen mit der im Tisch integrierten Rückenspule verwendet.

Die Darstellung der Nieren mittels EKG-getriggelter bSSFP-MRA wurde bei 1,5T mit denselben Parametern, die auch bei der Untersuchung der Transplantatnieren eingesetzt wurden (s.o.) durchgeführt.

Der Inversionspuls wurde auch hier sorgfältig so positioniert, dass die obere Grenze genau mit der obersten Schicht des Messvolumens übereinstimmte (Abbildung 4).

Die untere Grenze überragte so das Messvolumen um ca. 10cm, um den venösen Bluteinstrom ins Messvolumen aus der Beckenstrombahn und Vena cava inferior zu unterdrücken.

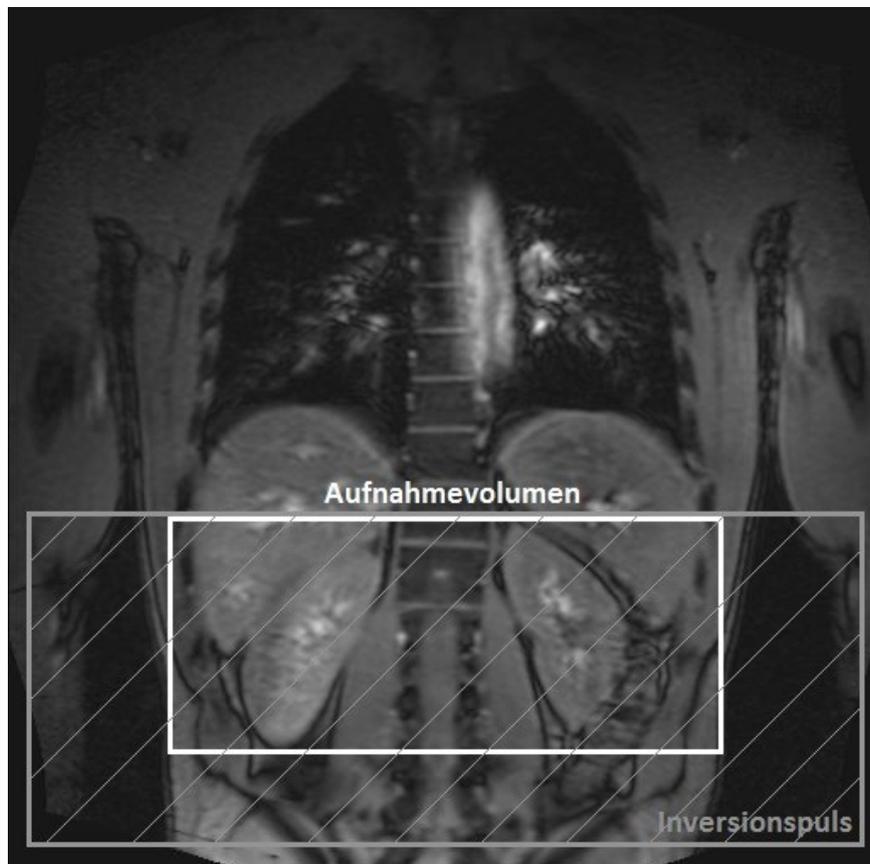


Abbildung 4:

Schema: Platzierung von Aufnahme- und Inversions-Schicht. Die oberen Grenzen der Schichten liegen exakt aufeinander, die untere Grenze der Inversionsschicht überragt die Aufnahmeschicht, um den venösen Einstrom zu unterdrücken (mod. nach Lanzman et al. [100])

Die Datenerhebung bei 1,5T bestand aus 49 Anregungen mit einem Flipwinkel von 90° , einer Repetitionszeit (TR) von 3,5ms, einer Echozeit (TE) von 1,59ms und einer Empfängerbandbreite von 783 Hz/pixel.

Aufgrund der Limitierung durch die Spezifische Absorptionsrate (SAR) [80] wurde der Flipwinkel beim 3T-MRT automatisch vom SAR-Monitor angeglichen. Bei 3T wurde die Messung mit einer TR von 3,7ms, einer TE von 1,69ms und einer Empfängerbandbreite von 783 Hz/pixel durchgeführt, gefolgt von einem einzelnen $\alpha/2$ -Restore-Puls.

Bei beiden Feldstärken wurden identische Bildparameter genutzt. Eine Messblock-Dicke von 96mm mit 48 Einzelschnitten in transversaler Orientierung wurde auf 96 Schnitte von 1mm

Dicke interpoliert. Die FOV betrug 340mm x 242mm und die Auflösung: 1,1mm x 1,1mm x 1,0mm. Es wurde ein Parallel-Imaging Faktor von 2 verwendet.

Bei den nativen Nieren müssen Atembewegungen mit berücksichtigt werden. Dies geschah mithilfe eines Spin-Echo-Navigators. Die Position des Diaphragmas in kranio-kaudaler (z-) Richtung kann so verfolgt und zur Steuerung der Messung einbezogen werden. Der Navigator wurde vor der Fettsättigungsvorbereitung, die der bSSFP-MRA vorangeht, eingefügt. Das Navigatorsignal wurde entlang der Schnittlinie zweier geneigter Schichten erzeugt, mit Radiofrequenzpulsen von jeweils 90° und 180° erregt, so dass eine zur Kuppel des Diaphragma rechtwinklige 1D-Projektion entstand. Die Aufnahmen wurden so Atemnavigator- und EKG-getriggert durchgeführt. Abbildung 5 zeigt den Sequenzaufbau.

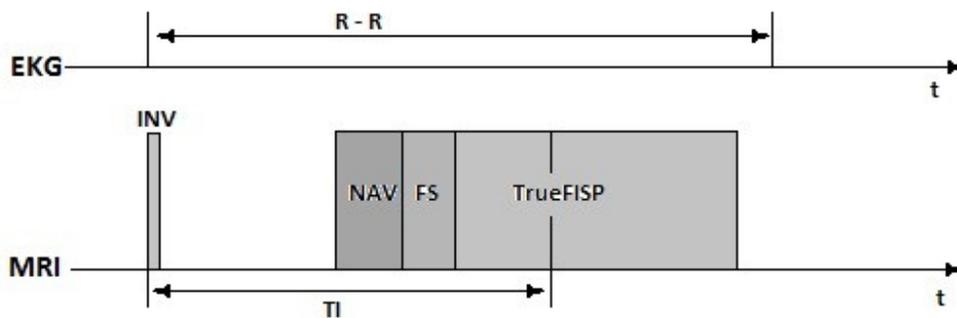


Abbildung 5:

Sequenzaufbau: Synchronisierung der Aufnahme mit dem Herzzyklus. Nach einem 180° Inversionspuls (INV) ist die Inversionszeit (TI) automatisch an ca. 90% des RR-Intervalls angepasst, um die Aufnahme in der Enddiastole durchzuführen. NAV=Navigator, FS=Fettsuppression, FISP=fast imaging with steady-state precession, t=time (mod. nach Lanzman et al. [100])

Ein Kantendetektions-Algorithmus berücksichtigte nach der Aufnahme der Navigator-Daten die jeweilige atembedingte z-Position des Diaphragma, so dass nur bei einer z-Position innerhalb des benutzerdefinierten Aufnahmezeitfensters Bilddaten des jeweiligen RR-Intervalls für die weitere Datenverarbeitung verwendet wurden. So konnten die Probanden frei atmen, wobei eine regelmäßige und gleichmäßige Atmung die Messung vereinfachte.

Die durchschnittliche Aufnahmezeit lag zwischen 4 und 8 Minuten und zeigte keine signifikante Differenz zwischen den beiden Feldstärken 1,5T und 3T.

Alle Daten wurden wiederum zu einer Bildnachverarbeitungs-Arbeitsstation (LEONARDO Workstation, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) transferiert, an der koronare und axiale Maximale Intensitäts-Projektionen (MIP) der renalen Arterien von einer nicht an der Bildanalyse beteiligten Mitarbeiterin angefertigt wurden.

2.3.3. Bildanalyse

Die subjektive Bildqualität wurde unabhängig von zwei Radiologen, die für die verwendete Feldstärke geblindet waren, bewertet.

Es wurden jeweils vier definierte Segmente (I. Aorta abdominalis und Ostium der Arteria (A.) renalis; II. Hauptstamm der A. renalis; III. Segmentäste der A. renalis bis zum Nierenparenchym; IV. Gefäße innerhalb des Nierenparenchyms) beurteilt (Tabelle 7).

I	Aorta abdominalis und Ostium der Aa. renalis
II	Hauptstamm der A. renalis
III	Segmentäste der A. renalis bis zum Nierenparenchym
IV	Intraparenchymale Gefäßzweige

Tabelle 7: Gefäßsegmente

Die koronaren und axialen MIP-Rekonstruktionen wurden dazu hinsichtlich der jeweiligen Feldstärke geblindet. Mithilfe der auch für die Beurteilung der Transplantatnierenarterienbilder verwendeten Vier-Punkt-Skala wurde wiederum die Bildqualität für jedes Segment bestimmt (Tabelle 6).

Zusätzlich wurde von beiden Betrachtern im Konsens bewertet, ob die subsegmentalen Äste der A. renalis im renalen Kortex sichtbar waren (0=nicht sichtbar, 1=sichtbar).

Für die quantitative Analyse der Bildqualität wurden von einem Radiologen vordefinierte „Region-of-Interest“ (ROI)-Messungen durchgeführt.

Es wurden dafür ROIs ostiumnah in der rechten und linken Nierenarterie platziert, um die Signalstärke (SI) zu bestimmen. Weiterhin wurden drei ROIs im Parenchym der rechten und

linken Niere eingezeichnet. Hierbei wurde darauf geachtet, dass keine Gefäße oder Artefakte innerhalb der ROIs eingeschlossen wurden. Die durchschnittliche SI und die Standardabweichung (SD, Standard Deviation) dieser drei Messungen wurden berechnet.

Da das Signal-Rauschen bei der parallelen Bildgebung ungleichmäßig verteilt ist [81], konnte die Standardabweichung einer außerhalb des Körpers platzierten ROI für die Berechnung des Hintergrundrauschens nicht verwendet werden [82]. Daher wurden die Standardabweichungen der im Nierenparenchym platzierten ROIs [83] genutzt, um ein relatives Signal-Rausch-Verhältnis (rSNR) und Kontrast-Rausch-Verhältnis (rCNR) bestimmen zu können.

Das rSNR und rCNR wurden für die rechte und linke Nierenarterie folgendermaßen berechnet:

$$\text{rSNR} = \text{SI}(\text{Arterie})/\text{SD}(\text{Niere}) \text{ und } \text{rCNR} = (\text{SI}(\text{Arterie})-\text{SI}(\text{Niere}))/\text{SD}(\text{Niere}).$$

Zusätzlich wurde die maximal sichtbare Gefäßlänge durch denselben Radiologen, der auch die ROIs platziert hatte, auf den Ausgangsbildern vermessen.

2.4. Statistik (beide Studien)

Die Durchschnittswerte und Standardabweichungen beider Studien wurden tabellarisch erfasst. Die statistischen Analysen erfolgten mit der „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS)-Software für Windows (Version 15.0, Chicago, Illinois).

Für die DSA-bSSFP-Vergleichsstudie wurden Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit (mit 95%igen Konfidenzintervallen) der bSSFP-MRA im Vergleich mit der konventionellen DSA jeweils pro Arterie errechnet.

Zur Auswertung der 1,5T-3T-Vergleichsstudie wurden relatives SNR, CNR und maximale Gefäßlänge bei 1,5T und 3T mit dem gepaarten t-Test verglichen und Unterschiede bezüglich der subjektiven Bildqualität mit dem Wilcoxon-Test analysiert.

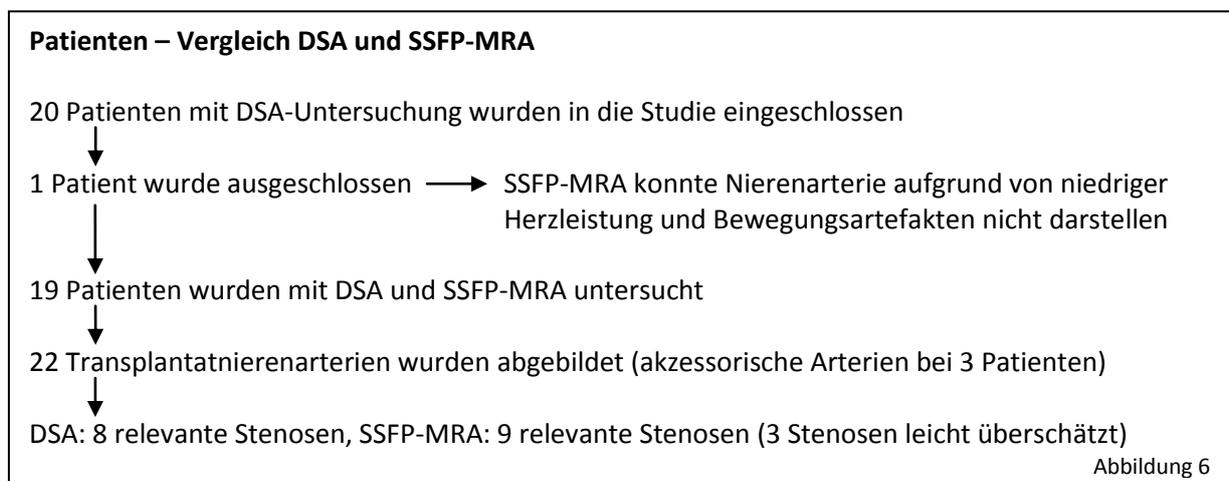
Für die Überprüfung der Übereinstimmung der subjektiven Bildqualitätsergebnisse zwischen den beiden jeweils an den Studien beteiligten Radiologen wurden κ -Werte verwendet. Ein κ -Wert von $<0,50$ entsprach dabei geringer Übereinstimmung, ein κ -Wert von $0,50 - 0,75$ guter und ein κ -Wert von $>0,75$ exzellenter Übereinstimmung.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich konventionelle DSA und bSSFP-MRA an Nierentransplantatarterien

Einer der 20 anfänglich in diese Vergleichsstudie [99] eingeschlossenen Patienten wurde aus der Studie ausgeschlossen, da bei manifester Herzinsuffizienz und ausgeprägten Bewegungsartefakten die Iliakal- und Transplantatnierenarterie mittels bSSFP-MR-Angiographie aus technischen Gründen nicht dargestellt werden konnten.

Daher wurden die bSSFP-MRA-Ergebnisse von 19 Patienten analysiert und mit den Ergebnissen der konventionellen DSA verglichen.



3.1.1. Konventionelle DSA

Es wurden bei 19 Patienten 22 Transplantatnierenarterien mittels DSA dargestellt (Abbildung 6) – drei Patienten hatten akzessorische Nierentransplantatarterien. Zwei der akzessorischen Arterien waren direkt an die Arteria iliaca externa anastomosiert und eine akzessorische Arterie war mit einer End-zu-Seit-Anastomose mit der Haupttransplantatnierenarterie verbunden.

17 von 19 Haupttransplantatnierenarterien entsprangen der Arteria iliaca externa. Bei einem Patienten war die Transplantatarterie in einer Revisionsoperation an die Arterie iliaca interna anastomosiert worden und bei einem weiteren Patienten war die Transplantatarterie (ebenfalls in einer Revisionsoperation) durch einen venösen Patch mit der Arteria iliaca communis verbunden worden.

Bei 5 von 19 Patienten – vier Follow-up-Untersuchungen nach einer Revisionsoperation und einem Patienten, dessen Transplantatarterie während einer Untersuchung der Beckengefäße dargestellt wurde – fand die Digitale Subtraktionsangiographie keine hämodynamisch relevanten Stenosen.

Von 14 Patienten mit pathologischen Flussprofilen in der FKDS wurde in der DSA bei sieben Patienten ein Kinking der Transplantatarterie ohne eine relevante Stenose festgestellt.

In sechs Transplantatarterien bei sechs Patienten wurden acht relevante Stenosen gefunden. Diese Stenosen waren an der Anastomose mit der Arteria iliaca externa (n=3), in der Haupttransplantatnierenarterie (n=2), in Segmentästen (n=2) und an der End-zu-Seit-Anastomose der Haupttransplantatarterie mit einer Polararterie (n=1) lokalisiert.

Bei drei Patienten wurden im Rahmen der DSA intraarterielle Druckmessungen durchgeführt. Es wurden Druckgradienten von 4 und 5mmHg bei zwei Patienten mit milder Stenose (Grad 2) an der Stelle der Anastomose bestimmt. Bei einem Patienten mit einer hochgradigen Stenose (Grad 4) bei Kinking wurde ein Druckgradient von 46mmHg proximal zu distal der Stenose gemessen.

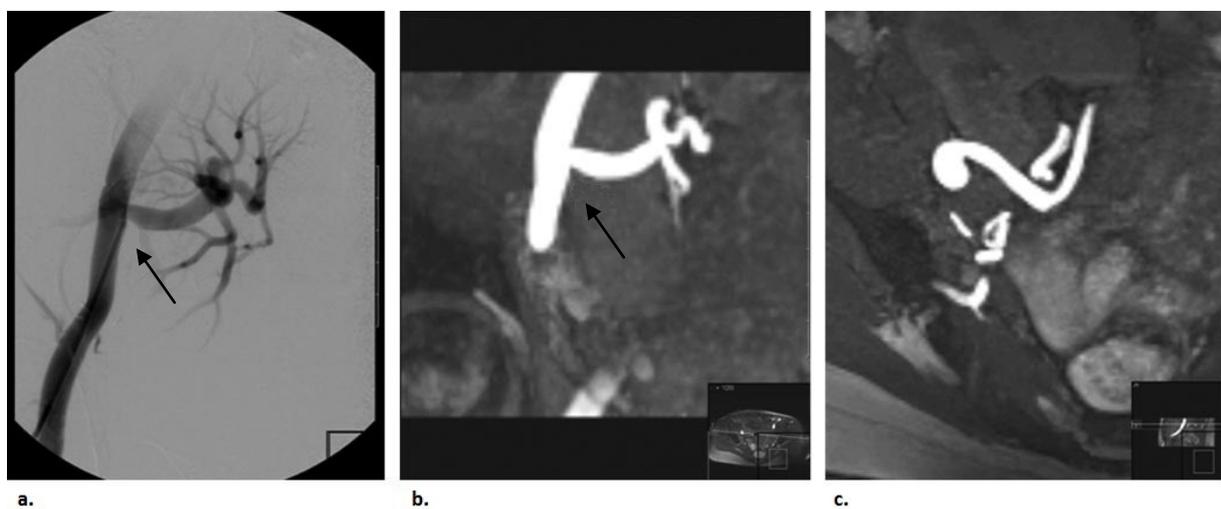


Abbildung 7:

32-jährige Patientin (Empfängerin einer Lebendnierenspende) mit FKDS-begründetem V.A. Transplantatarterienstenose. (a) DSA: leichtgradige (Grad 2) Stenose an der Anastomose zwischen Transplantatarterie und A. iliaca externa (Pfeil) bei einem intraarteriellen Druck von 4mmHg. (b) und (c) bSSFP-MRA: korrekt bestimmter Stenosegrad in (b) koronarer (Pfeil) und (c) axialer MIP-Rekonstruktion (mod. nach Lanzman et al. [99]).

3.1.2. MR-Angiographie

Bei 18 Patienten war es möglich, die bSSFP-MRA mit einer Messeinstellung erfolgreich durchzuführen. Bei einem Patienten mit zwei Transplantatarterien war es nicht möglich, diese beiden Arterien innerhalb einer transversalen Aufnahmeschicht darzustellen, da der Abstand der beiden Gefäße zu groß war. In diesem Fall wurden beide Arterien in der transversalen Ebene nacheinander mit zwei Sequenzeinstellungen bzw. Messungen untersucht.

Bei sieben Patienten war es mittels einer bSSFP-MRA-Einstellung nicht möglich, gleichzeitig den Verlauf der Transplantatarterie und das gesamte Nierentransplantat darzustellen. So wurden Parenchymäste am oberen oder unteren Pol der Niere nicht mit erfasst, während die Hauptarterie und ihre Segmentäste vollständig im Aufnahmevolumen enthalten waren.

Im Vergleich mit der DSA entdeckte die bSSFP-MRA alle relevanten Stenosen (Tabelle 8).

Methode	Stenosen					
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Kinking ohne relevante ($\geq 50\%$) Stenose
DSA	7	9	4	4	0	7
bSSFP-MRA	7	8*	4	4	1	7

Anm.: bei zwei Patienten wurden zwei aufeinanderfolgende Stenosen in einer Transplantatarterie gefunden

* in der MR-Angiographie wurde ein Aneurysma vermutet, dass mit der DSA nicht bestätigt werden konnte

Tabelle 8: Stenosegrad und Kinking bei 22 Transplantatarterien (von 19 Patienten)

Bei sechs (75%) von acht relevanten Stenose wurde mit der MR-Angiographie der korrekte Stenosegrad bestimmt.

Eine Grad 3-Stenose wurde als Grad 4-Stenose überschätzt. Eine hochgradige (Grad 4)-Stenose einer akzessorischen Arterie (an der Lokalisation der End-zu-Seit-Anastomose mit der Haupttransplantatnierenarterie) wurde aufgrund der starken Signalabschwächung distal der hochgradigen Stenose als Gefäßverschluss (Grad 5) fehldiagnostiziert.

Weiterhin wurde mit der MR-Angiographie eine milde Stenose (Grad 2) fälschlich als relevante Stenose (Grad 3) interpretiert.

Bei einem Patienten nach Revisionsoperation stellte sich in der MR-Angiographie eine hyperintense runde Läsion neben einer Segmentarterie dar, die als Aneurysma interpretiert wurde. In der DSA konnte dieser Befund nicht bestätigt werden. Der Befund der MRA wurde demzufolge als falsch-positives Resultat gewertet.

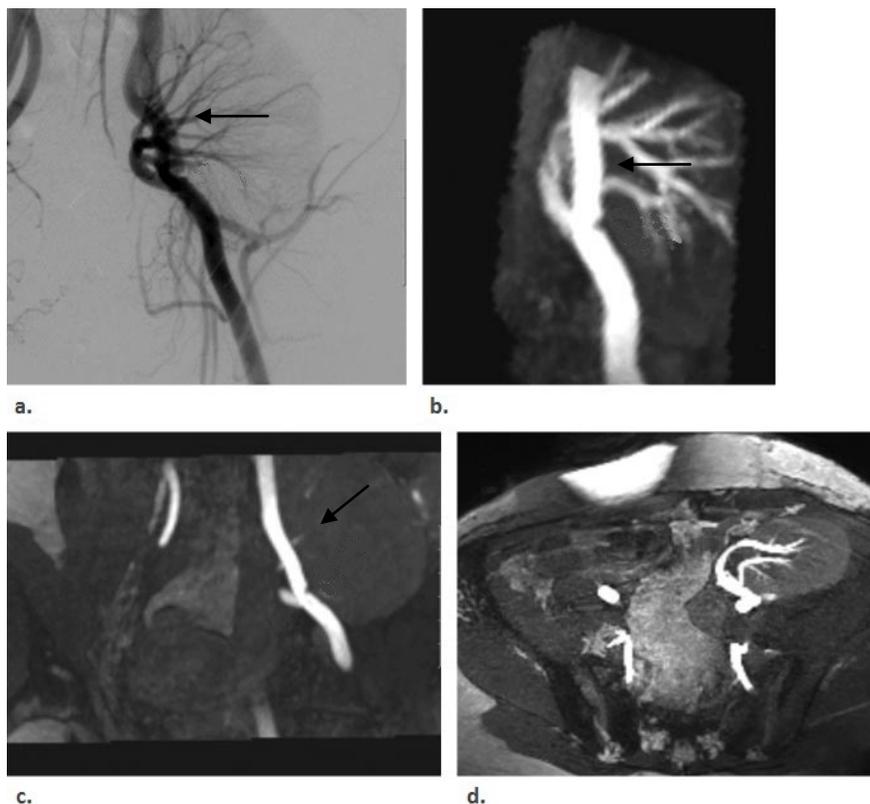


Abbildung 8:

29-jährige Patienten (Empfängerin einer Lebendnierenspende) mit FKDS-begründetem V.a. Stenose der A. iliaca externa. (a) DSA: niedriggradige (Grad 2) Stenose (Pfeil) der A. iliaca externa nahe der Anastomose. (b, c) bSSFP-MRA: Stenosegrad (Pfeil) korrekt bestimmt in (b) 3D- und (c) koronarer MIP-Rekonstruktion. (d) bSSFP-MRA: axiale MIP-Rekonstruktion mit exzellentem Kontrast der Parenchymäste (mod. nach Lanzman et al. [99]).

Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der bSSFP-MR-Angiographie bei der Diagnose relevanter Stenosen ($\geq 50\%$) wurde jeweils pro Arterie errechnet:

Sensitivität: 100% (sechs von sechs, 95% Konfidenzintervall: 54%, 100%); Spezifität: 88% (14 von 16, 95% Konfidenzintervall: 62%, 98%); Genauigkeit: 91% (20 von 22, 95% Konfidenzintervall: 79%, 99%).

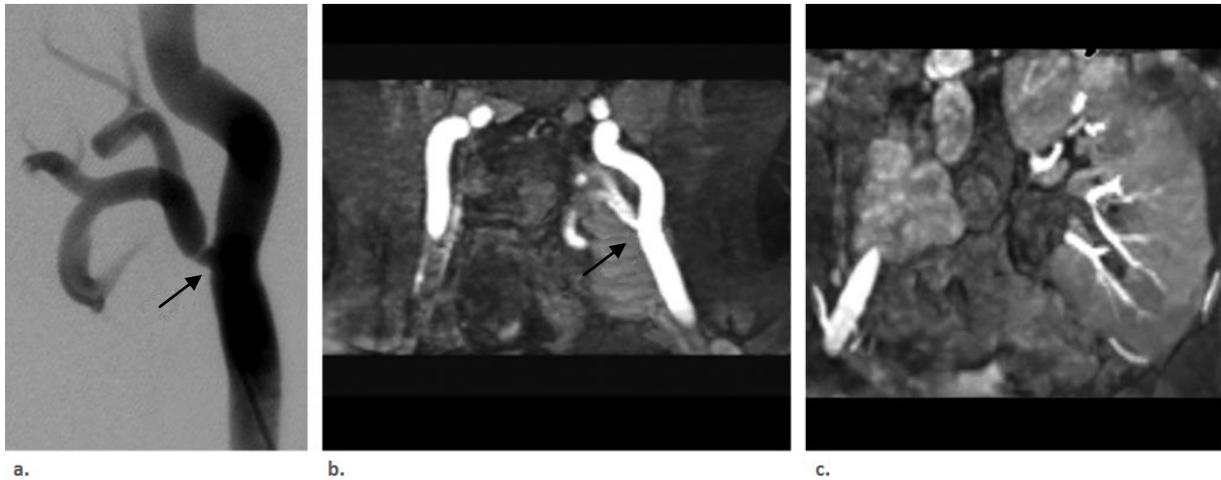


Abbildung 9:

31-jähriger Patient (Empfänger einer Lebendnierenspende) mit durch FKDS begründetem Verdacht auf Transplantatarterienstenose. (a) DSA: relevante (Grad 3) Stenose (Pfeil) an der Anastomose mit der A. iliaca externa. (b) bSSFP-MRA: korrekt bestimmtes Stenose-Ausmaß (Pfeil) in koronarer MIP-Rekonstruktion, aber Signalverlust in Transplantatarterie sichtbar. (c) bSSFP-MRA: koronare MIP-Rekonstruktion mit exzellenter Darstellung der Parenchymäste (mod. nach Lanzman et al. [99]).

Durchschnittliche Bildqualität (Radiologe 1+2)	I	3,98 ± 0,16
	II	3,5 ± 0,68
	III	2,71 ± 1,12
	IV	2,03 ± 1,09
Bildqualität – Radiologe 1	I	4,0 ± 0,0
	II	3,53 ± 0,68
	III	2,63 ± 1,09
	IV	2,05 ± 1,15
Bildqualität – Radiologe 2	I	3,95 ± 0,22
	II	3,47 ± 0,68
	III	2,79 ± 1,15
	IV	2,0 ± 1,03

Tabelle 9: Subjektive Bildqualität (durchschnittlich aller bSSFP-MRA-Aufnahmen bei 1,5T) auf einer 4-Punkt-Skala (4 – exzellent bis 1 – nicht diagnostizierbar) für vier vordefinierte Gefäßsegmente (I – IV)

Die jeweilige durchschnittliche subjektive Bildqualität für die Segmente I, II, III und IV der Transplantatnierenarterie ist $3,98 \pm 0,16$, $3,5 \pm 0,68$, $2,71 \pm 1,12$ und $2,03 \pm 1,09$ für beide Radiologen. Die Einzelwerte sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Der κ -Wert für die Übereinstimmung zwischen den beiden Bewertenden war mit 0,80 exzellent.

Die Bildqualität war exzellent oder gut bei allen Patienten im Segment I und bei 17 von 19 (89%) der Patienten im Segment II.

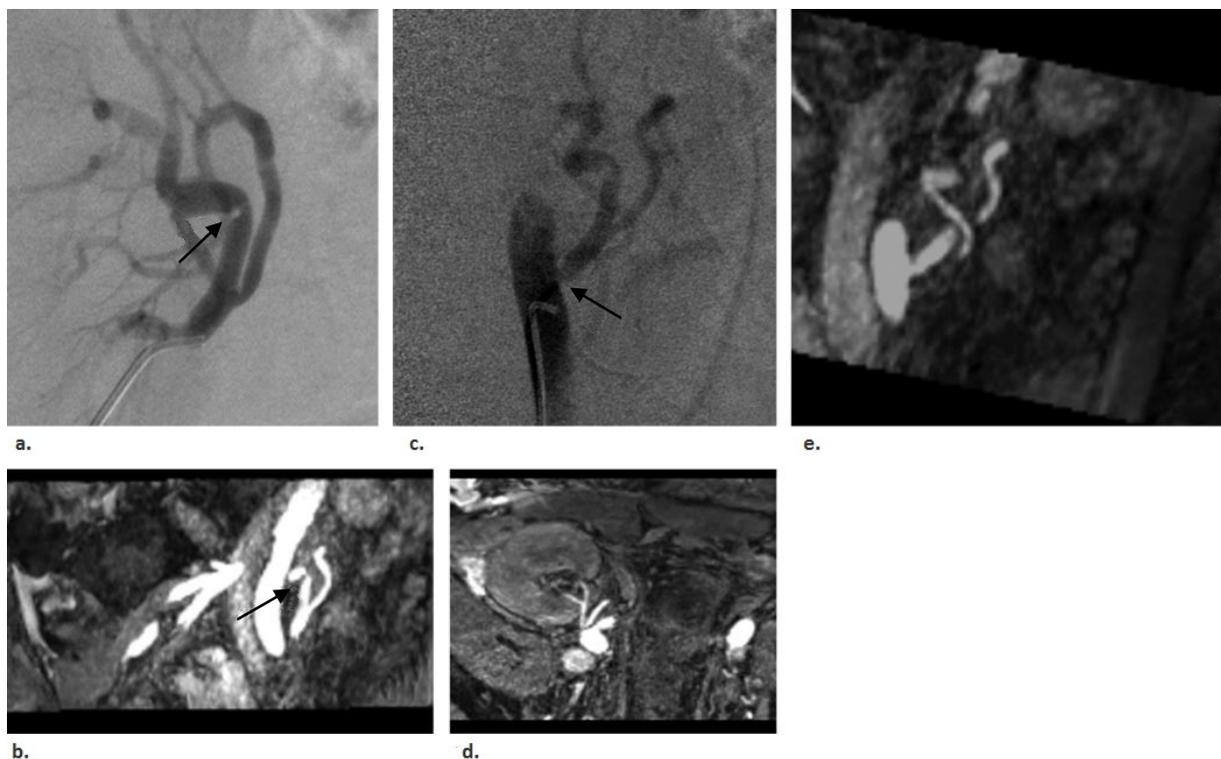


Abbildung 10:

30-jähriger Patient (Empfänger einer Lebendnierenspende) mit schlechter Transplantatfunktion (Serumkreatinin $3,3\text{mg/dl}$ [$3,3\mu\text{g/l}$]) und V.a. Transplantatarterienstenose nach FKDS. (a) DSA: relevante (Grad 4) Stenose (Pfeil) mit Kinking in Segmentarterie. (b) bSSFP-MRA: korrekt (Grad 4 – Pfeil) eingeschätzte Stenose, obwohl im Vergleich mit DSA hervorgehoben. (c) DSA: relevante Stenose (Grad 3 – Pfeil) an der Anastomose. (d, e) bSSFP-MRA: korrekt eingeschätzte Stenose in (d) axialer und (e) koronarer MIP-Rekonstruktion (mod. nach Lanzman et al. [99]).

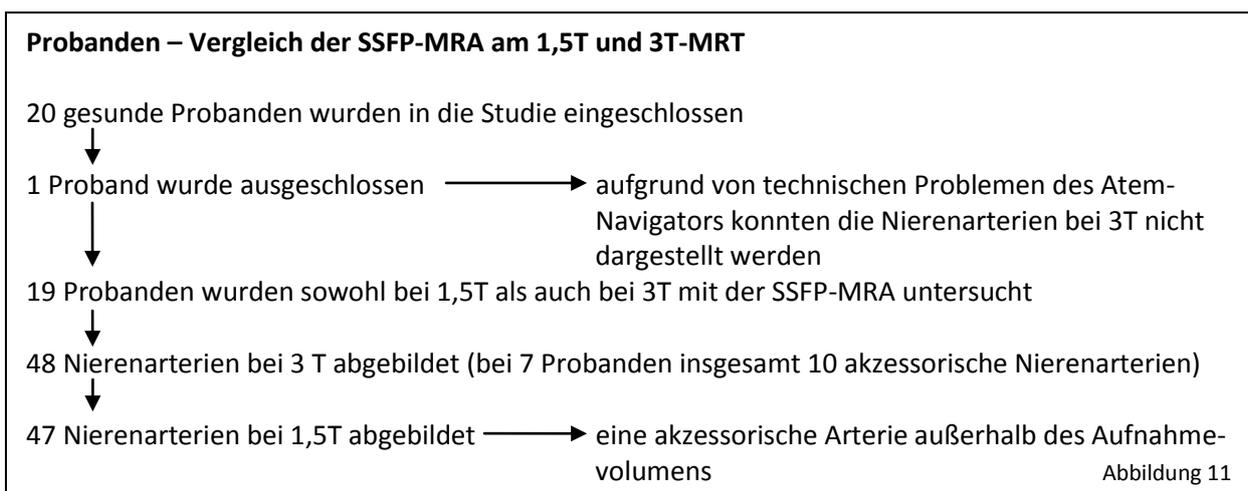
Bei zwei Patienten zeigte die Haupttransplantatnierenarterie im Segment II auffallende Flussartefakte distal von Stenosen. Es waren in diesen beiden Fällen chirurgische Clips neben

der Transplantatarterie abzugrenzen. Es lässt sich daher nicht entscheiden, ob die chirurgischen Clips oder aber poststenotische Alterationen des Blutflusses für die hier gesehene moderate Bildqualität verantwortlich waren.

Die Segmentäste (Segment III) wurden von Bewerter 1 bei 10 Patienten und von Bewerter 2 bei 12 Patienten als exzellent oder gut beurteilt. Die Parenchymäste waren bei 10 (53%) von 19 Patienten sichtbar.

3.2. Vergleich der bSSFP-MRA am 1,5T-MRT und 3T-MRT

Einer von 20 Probanden dieser Studie [100] wurde ausgeschlossen, da aufgrund von technischen Problemen des Atem-Navigators die Nierenarterien am 3T-Gerät mit der bSSFP-MRA nicht dargestellt werden konnten.



Bei 19 Probanden wurde die bSSFP-MRA bei 1,5T und 3T komplett durchgeführt, so dass insgesamt 48 Nierenarterien mit der bSSFP-MRA bei 3T dargestellt wurden (bei 7 Probanden wurden insgesamt 10 akzessorische Nierenarterien gefunden). Bei 1,5T wurde eine akzessorische Arterie nicht erfasst, da sie sich knapp außerhalb des Aufnahmevolumens befand (Abbildung 11).

Die subjektive Bildqualität der koronaren und axialen MIP-Rekonstruktionen (Tabelle 10) war für die Segmente I und II bei beiden Feldstärken exzellent (bei vergleichbaren Ergebnissen).

Die Bildqualität für das Segment III bei 3T (Durchschnitt: $3,88 \pm 0,32$; Bewerter 1: $3,84 \pm 0,36$, Bewerter 2: $3,92 \pm 0,27$) war signifikant höher als bei 1,5T (Durchschnitt: $3,32 \pm 0,32$; Bewerter 1: $3,26 \pm 0,71$, Bewerter 2: $3,37 \pm 0,74$)($p < 0,001$) (Abbildung 13).

	Segment	1,5T	3T
Durchschnittliche Bildqualität	I	$3,97 \pm 0,16$	$4,0 \pm 0,0$
	II	$3,84 \pm 0,43$	$3,88 \pm 0,32$
	III	$3,32 \pm 0,73$	$3,88 \pm 0,32$
	IV	$2,09 \pm 0,81$	$3,17 \pm 0,70$
Bildqualität – Radiologe 1	I	$3,97 \pm 0,16$	$4,0 \pm 0,0$
	II	$3,79 \pm 0,47$	$3,92 \pm 0,27$
	III	$3,26 \pm 0,71$	$3,84 \pm 0,36$
	IV	$2,0 \pm 0,83$	$3,08 \pm 0,66$
Bildqualität – Radiologe 2	I	$3,97 \pm 0,16$	$4,0 \pm 0,0$
	II	$3,89 \pm 0,38$	$3,84 \pm 0,36$
	III	$3,37 \pm 0,74$	$3,92 \pm 0,27$
	IV	$2,18 \pm 0,79$	$3,26 \pm 0,71$

Tabelle 10: Subjektive Bildqualität (durchschnittlich aller Aufnahmen) auf einer 4-Punkt-Skala (4 – exzellent bis 1 – nicht diagnostizierbar) für vier vordefinierte Gefäßsegmente (I – IV)

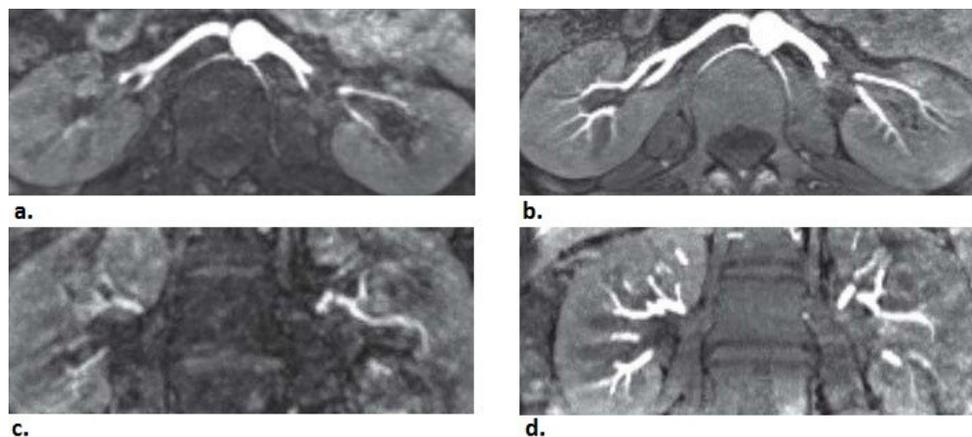


Abbildung 12:

23-jähriger gesunder Proband. (a) – (d) transversale, (a, b) und koronare (c, d) MIP-Projektion der bSSFP-MRA.

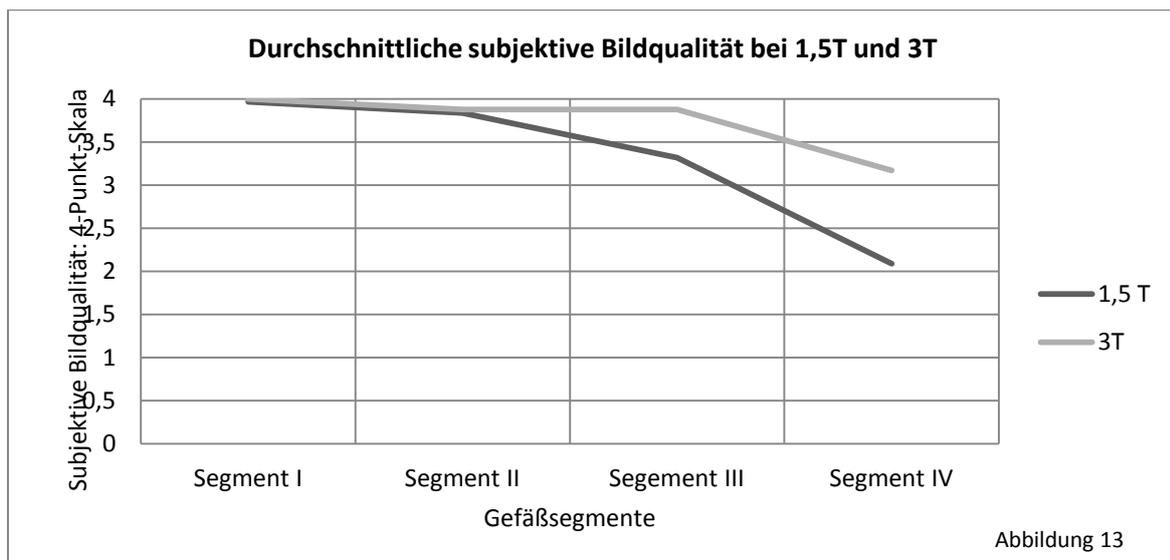
Bei 3T (b, d) ist eine deutliche Verbesserung in der Sichtbarkeit peripherer Nierenarteriensegmente im Vergleich mit 1,5T (a, c) zu erkennen.

Bei 3T waren relative SNR (rechte Nierenarterie (NA): 43,1, linke NA: 48,5) und CNR (rechte NA: 33,2, linke NA: 38,6) höher als bei 1,5T (SNR rechte NA: 26,1, linke NA: 26,0; CNR rechte NA: 17,9, linke NA: 17,8) (mod. nach Lanzman et al. [100]).

Bei Segment IV zeigte sich ein noch deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Feldstärken – die subjektive Bildqualität war für 3T (Durchschnitt: $3,17 \pm 0,70$; Bewerter 1: $3,08 \pm 0,66$, Bewerter 2: $3,26 \pm 0,71$) verglichen mit 1,5T (Durchschnitt: $2,09 \pm 0,81$; Bewerter 1: $2,0 \pm 0,83$, Bewerter 2: $2,18 \pm 0,79$) signifikant höher ($p < 0,001$).

Die Übereinstimmung zwischen den beiden Radiologen war exzellent mit einem κ von 0,77. Parenchymäste der Nierengefäße innerhalb des renalen Kortex waren bei 9 Probanden bei 3T sichtbar und lediglich bei einem Probanden bei 1,5T.

Abbildung 13 zeigt graphisch die subjektive Bildqualität der MRT-Aufnahmen bei 1,5T und 3T.



Die maximal sichtbare Gefäßlänge war bei 3T (rechte Nierenarterie: $9,85 \pm 0,82$ cm ($p < 0,001$), linke Nierenarterie: $8,3 \pm 0,79$ cm ($p < 0,003$)) signifikant höher als bei 1,5T (rechte Nierenarterie: $8,94 \pm 1,38$ cm, linke Nierenarterie: $7,58 \pm 1,18$ cm).

Bei 3T waren die relative SNR und CNR der rechten (SNR $50,8 \pm 11,4$ und CNR $41,4 \pm 10,2$) und linken (SNR $50,5 \pm 12,3$ und CNR $40,8 \pm 10,6$) Nierenarterie signifikant höher als bei 1,5T

(rechte Nierenarterie: SNR $43,9 \pm 12,2$ und CNR $33,8 \pm 10,8$; linke Nierenarterie: SNR $44,8 \pm 12,9$ und CNR $35,0 \pm 11,5$)($p < 0,05$).

Insgesamt konnten bei 3T periphere Nierenarteriensegmente besser als bei 1,5T dargestellt werden, wohingegen für das Nierenarterienostium und den Nierenarterienhauptstamm kein Unterschied festgestellt werden konnte.

4. Diskussion

In den beiden hier durchgeführten Studien wurde die nicht-contrastmittelgestützte balanced Steady-State Free Precession MR-Angiographie an Transplantatnierenarterien mit dopplersonographischem Verdacht auf Nierenarterienstenose bei 1,5T und an nativen Nierenarterien gesunder Probanden vergleichend bei 1,5T und 3T untersucht.

Da jodhaltiges Röntgenkontrastmittel zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen kann, sind Verfahren wie CTA und DSA bei Patienten mit verringerter Nierenfunktion nicht uneingeschränkt anwendbar [14]. Auch wenn derzeit die Gefahr, nach Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel eine KIN zu entwickeln, tendenziell wieder geringer eingeschätzt wird [97], muss es dennoch nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Die kontrastmittelgestützte MRA ist aufgrund des potentiellen Risikos der Entwicklung einer NSF bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung oder Nierentransplantat ebenfalls nur dann verwendbar, wenn eine ausreichende Nierenfunktion (mindestens $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) vorhanden ist oder eine vital relevante Indikation zur Gadoliniumgabe vorliegt [58, 63].

Wünschenswert wäre demnach die Etablierung einer kontrastmittelfreien Untersuchungsmethode, die in der Qualität ihrer Ergebnisse mit der DSA oder kontrastmittelgestützter MRA vergleichbar ist und eine bessere anatomische Darstellung liefert als die ebenfalls kontrastmittelfreie FKDS. Die KM-gestützte Sonographie ist ein relativ neues Verfahren, das die Darstellung der Gefäße unterstützt, jedoch nicht die weiteren Schwächen der Sonographie wie das kleinere FOV oder die schlecht standardisierbare Dokumentation aufwiegt [7, 8].

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass die bSSFP-MRA sowohl bei nativen als auch bei Nierentransplantatarterien durchgeführt werden kann. Aufgrund der extraperitonealen, nicht atemverschieblichen Lage der Transplantate im kleinen Becken ist bei diesen keine Atemtriggerung erforderlich.

Die Untersuchung von Nierentransplantatarterien hat hierdurch den Vorteil einer schnellen Aufnahmezeit, da auf den Einsatz eines Navigatorpulses zur Atemtriggerung verzichtet werden kann.

Bisher liegen vor allem Ergebnisse weniger Studien an nativen Nieren zur SSFP-MRA vor. Die publizierten Untersuchungen mit der SSFP-MRA fanden in der Regel im Vergleich zu KM-gestützter MRA statt.

Dabei zeigten Maki et al., Herborn et al., Wyttenbach et al. und Wilson et al. [73-77] an nativen Nierenarterien eine hohe Qualität der Bildergebnisse der SSFP-MRA im Vergleich zur KM-MRA. Es konnte bei 1,5T eine hohe Sensitivität der SSFP-MRA für eine NAST >50% gezeigt werden.

Nierentransplantatarterien untersuchten Liu et al. [78] mit der SSFP-MRA bei 1,5T und der KM-MRA und konnten hier eine vergleichbar hohe Bildqualität zeigen.

Die KM-MRA beinhaltet den Nachteil eines möglicherweise fehlerhaften Timings der KM-Bolus-Applikation. Aus zeitlichen Fehlern des Sequenzstarts folgen kontrastarme oder venös überlagerte MRA-Aufnahmen nach Durchlaufen des Kontrastmittels, die unter Umständen eine Wiederholung der Untersuchung mit doppelter Kontrastmittelbelastung des Patienten bedeuten [92]. Dieses Problem besteht mit kontrastmittelfreien MRA-Techniken wie der bSSFP-MRA nicht. Die Sequenz kann bei technischen Problemen wiederholt werden, um ein optimales Ergebnis zu erzielen.

Andere, schon länger verwendete kontrastmittelfreie Techniken zur Gefäßdarstellung mittels MRT sind die Phasen-Kontrast-MRA [84] und die Time-of-flight (TOF)-MRA [85]. Diese beiden haben verglichen mit der SSFP-MRA allerdings diverse Nachteile.

Die Phasen-Kontrast-MRA ist zwar unabhängig von der Aufnahmeorientierung, allerdings sehr zeitaufwändig [69]. Sie bedarf einer optimalen Abstimmung von Echozeit und Flussgeschwindigkeit, um Stenosen trotz der Strömungsturbulenzen darin abbilden zu können. Daraus ergaben sich bei Gedroyc et al. [84] Scanzeiten von 12 min. und zusätzliche Rekonstruktionszeiten von 14 min. Dagegen benötigt die von uns verwendete bSSFP-MRA zur Darstellung von Nierentransplantatgefäßen nur jeweils Aufnahmezeiten von ca. 1,5 – 2,5 Minuten. Bei der TOF-MRA kann es durch Sättigungseffekte besonders in peripheren, weiter als 3cm vom Gefäßabgang entfernten oder geschlängelten Gefäßabschnitten zu einem relevanten

Signalverlust kommen. So ist die Gefäßdarstellung gerade der peripheren Segmentäste nicht ausreichend und es können mit der TOF-MRA lediglich die proximalen Nierenarterienabschnitte suffizient beurteilt werden [86, 87].

Weiterhin ist die TOF-MRA richtungsabhängig und neigt so zur Überschätzung von Stenosen bei Flüssen in Aufnahmeschichtrichtung [69].

Gerade bei Transplantatnierenarterien, die oft geschlängelt verlaufen, ist aber die Darstellung von peripheren Gefäßabschnitten bei Verdacht auf eine Stenose wichtig.

Mit der SSFP-MRA lässt sich hier u.a. aufgrund des günstigen T2/T1-Verhältnisses der Sequenz ein viel beständigeres Gefäßsignal auch in distalen Segmenten erreichen.

Dank der Flusskompensation in allen drei Raumrichtungen (durch symmetrisch geformte Gradientenpulse) kann ein stabiles Signal in den Gefäßen erzielt werden [76].

In unserer Studie an Nierentransplantatgefäßen konnten bei 10 von 19 Patienten kleine Parenchymgefäße sichtbar gemacht werden.

Die SSFP-MRA stellt also auch für kleine, periphere oder geschlängelte Gefäße und damit besonders für Transplantatarterien eine sehr gute kontrastmittelfreie Darstellungsmöglichkeit dar.

Um die Arterien möglichst deutlich hervorzuheben, ist eine effektive Unterdrückung des Gewebes, d.h. des Hintergrundsignals, erforderlich. Mit der hier verwendeten Inversionschicht gelingt eine gute Suppression des Umgebungsgewebes und des Venenflusses. Das Signal des einfließenden arteriellen Blutes wird hingegen nicht unterdrückt [70]. So werden die arteriellen Gefäße signalreich dargestellt.

Die bSSFP-MRA-Aufnahmen wurden in beiden hier beschriebenen Studien EKG-getriggert in der Enddiastole durchgeführt, um immer den arteriellen Einstrom jeweils eines Herzzyklus auswerten zu können.

Unseres Wissens wurden bisher keine Studien publiziert, bei denen die bSSFP-MRA bei Nierentransplantatarterien mit Verdacht auf NAST mit der DSA verglichen wurde.

Zur Detektion von Gefäßstenosen gilt die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Goldstandard. Sie ist aber mit der Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel verbunden. Das damit

verbundene Risiko einer KIN [14] wurde bereits erwähnt. Die DSA ist darüber hinaus eine invasive Untersuchungsmethode und bedarf der Gefäßpunktion mit dem möglichen Risiko einer Gefäßverletzung oder eines Niereninfarktes durch Katheter-induzierte Embolien oder Gefäßdissektionen.

Stenosegrade werden mit der KM-MRA tendenziell eher überbewertet [91]. Diese Einschränkung wurde auch für die kontrastmittelfreie MRA beschrieben [76].

Auch in der von uns durchgeführten Studie wurden die Stenosegrade mit der bSSFP-MRA bei einigen Patienten überschätzt. So wurde z.B. bei einem Patienten eine subtotale Stenose als Gefäßverschluss fehlinterpretiert.

Es wurden jedoch alle von der DSA nachgewiesenen Stenosen auch von der bSSFP-MRA dargestellt. Eine Tendenz zur Unterschätzung einer Stenose bestand nicht.

So zeigte sich in unserer Studie für die bSSFP-MRA eine Sensitivität von 100% bei der Detektion relevanter (>50% des Gefäßes verschlossen) Transplantatarterienstenosen.

Die Spezifität erreichte 88% (14 von 16 Patienten ohne relevante Stenosen wurden korrekt eingestuft). Unsere Ergebnisse sind somit mit den bei KM-MRA-Untersuchungen beschriebenen vergleichbar (Sensitivität 88 – 100%, Spezifität 67 – 100% [88-90]).

Dieses Ergebnis ist gerade für eine mögliche Screeningmethode, für die in erster Linie eine sehr gute Sensitivität entscheidend ist, sehr zufriedenstellend.

Die Notwendigkeit eines Inversionspulses stellt einen Nachteil der bSSFP-MRA-Technik in Bezug auf die Sichtbarkeit von Venen dar. Aufgrund der Hintergrundsättigung wird das Signal der Venen mit unterdrückt, so dass die Transplantatvenen nicht suffizient untersucht werden können. Ließe man den Inversionspuls weg, wären die Venen sichtbar und es wäre eine deutlich reduzierte Abgrenzbarkeit der Arterie zum Umgebungsgewebe gegeben.

Venöse Komplikationen bei Transplantatgefäßen sind allerdings deutlich seltener. So ist das Auftreten von Transplantatvenenthrombosen mit einem Anteil von nur 5% bis 7% an den vaskulären Komplikationen nach einer Nierentransplantation (bzw. bei ca. 0,5% der Gesamtheit aller Transplantationen) beschrieben worden [3, 4].

Stenosen venöser Transplantatgefäße sind meist in der Anastomosenregion durch eine zu enge chirurgische Naht bedingt und kommen nur sehr selten vor. Venen können darüber hinaus mit bSSFP-Sequenzen ohne Inversionspuls dargestellt werden.

Arterielle Komplikationen (Transplantatarterienstenose und –thrombose) machen hingegen bis ca. 80% der vaskulären Probleme nach Nierentransplantation aus (der Restanteil der Komplikationen nach Nierentransplantation wird v.a. durch arteriovenöse Fisteln und Hämorrhagien bestimmt) [3]. Somit ist in der Regel die nichtinvasive Untersuchung der Arterien des Transplantats die klinisch relevantere Fragestellung.

Die Vergleichsstudie von bSSFP-MRA und DSA an Nierentransplantatarterien weist jedoch auch Einschränkungen auf.

Die Anzahl der untersuchten Patienten ist relativ gering, da die DSA als invasive Technik nur nach strenger Indikationsstellung durchgeführt wird. Somit konnten nur Patienten eingeschlossen werden, bei denen eine DSA im Rahmen ihrer Transplantatnachsorge indiziert war.

Bei sieben Patienten wurden parenchymale Äste des oberen oder unteren Transplantatpols in der bSSFP-MRA nicht mit erfasst. Dies resultierte aus dem begrenzten transversalen Aufnahmevolumen der Sequenz.

Für einen optimalen Gefäßkontrast, der in erster Linie vom einfließenden arteriellen Blut aus den Bereichen außerhalb des Aufnahmevolumens abhängt, müssen das Aufnahmevolumen und der Inversionspuls transversal orientiert sein. Daher waren bei einem Patienten mit zwei Transplantatarterien zwei Messungen in unterschiedlicher Höhe notwendig, woraus eine Verdopplung der Aufnahmezeit resultierte.

Durch das begrenzte transversale Aufnahmevolumen können mit der bSSFP-MRA die distalen Anteile der Aorta und die proximalen Iliakalarterien nicht mit dargestellt werden.

Bei ca. 1,5% der NTP-Patienten bestehen Stenosen der Aortenbifurkation oder der Iliakalarterien [93]. Diese können ebenfalls ursächlich für eine Transplantatdysfunktion sein. Daher müsste bei entsprechender klinischer Konstellation ein zweiter Messblock über der distalen Aorta und den Iliakalarterien durchgeführt werden, was eine längere Messzeit nach sich ziehen würde.

Nicht nur MRA-, sondern auch DSA-Untersuchungen unterliegen gewissen Einschränkungen. Zwar ist die DSA der derzeitige Goldstandard für die Diagnostik von Transplantatnierenarterienstenosen. Wegen des begrenzt einzusetzenden Kontrastmittels ist damit aber nur eine limitierte Menge an Aufnahmen bzw. Serien durchführbar.

Je nach postoperativer Lage und Krümmung der Transplantatgefäße können aber mehrere DSA-Aufnahmen aus mehreren Winkeln nötig sein, um die Gefäße, Anastomosen und eventuelles Kinking und insbesondere Stenosen korrekt zu erfassen. Eventuell können diese aufgrund der begrenzten Kontrastmittelmenge nicht alle durchgeführt werden.

Daher ist nicht auszuschließen, dass Stenosen oder ein Kinking der Anastomose mit der DSA in unserer Studie trotz eines erfahrenen Untersuchers nicht vollständig dargestellt wurden und der Stenosegrad eventuell nicht korrekt bestimmt wurde.

Unseres Wissens existiert bisher kein Vergleich der bSSFP-MRA der Nierenarterien bei 1,5 und 3T.

In den letzten Jahren sind 3T-Magnetresonanztomographen vermehrt im klinischen Einsatz. Vorteil der höheren Feldstärke sind eine bessere Ortsauflösung und ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis [79, 80, 98].

In der subjektiven Bewertung der Bildergebnisse waren die 3T-Aufnahmen in Segment 3 der Gefäße (Segmentäste bis zum Nierenparenchym) und 4 (intraparenchymale Gefäßzweige) signifikant überlegen. Weiterhin waren bei 3T Segmentäste von 9 Studienteilnehmern noch im renalen Kortex sichtbar – bei 1,5T war dies nur bei einem Probanden der Fall.

Die signifikant bessere Bildqualität in peripheren Segmenten und die höhere maximal erkennbare Gefäßlänge bei 3T liegen möglicherweise an einer bei 3T effektiveren Hintergrundsuppression. Diese kann sich durch die verlängerte T1-Zeit des Nierenmarks und –kortex bei 3T ergeben [94].

Periphere Segmente der Nierenarterien mit kontrastmittelgestützter MRA abzubilden ist in früheren Studien als Einschränkung beschrieben worden [95, 96].

Die Darstellung besonders der peripheren Nierengefäße ist dabei stark von der Atmung abhängig. Die Nieren – und damit auch ihre Gefäße – weisen eine atemabhängige Beweglich-

keit von 3-7 cm auf. Sogar bei angehaltenem Atem können leichte Bewegungen des Zwerchfells auftreten und die Position der Nieren geringfügig verändern. Dies kann die Aufnahme von Segmentästen besonders in der Peripherie stark erschweren [96].

Die MRA der nativen Nieren wurde daher in der vorliegenden Studie mit einem Atemnavigator durchgeführt. Der Atemnavigator erlaubt den Patienten bzw. Probanden frei zu atmen. Das Navigatorsystem registriert die jeweilige Zwerchfellposition und misst nur in Expirationsstellung.

Es wurden mögliche Dysfunktionen des Atemnavigators in Studien beschrieben [74]. Auch bei einem Probanden unserer Studie konnten die Nierengefäße aufgrund eines Fehlers des Navigatorsystems nicht dargestellt werden.

In Fällen wie diesem stellt die bSSFP-MRA-Aufnahme in einer Atemanhaltephase, die bereits in Studien eingesetzt wurde, eine Alternative zum Atemnavigator-getriggerten System dar [73]. Dies erfordert allerdings eine Verkürzung der Messzeiten. Mit dieser Methode lassen sich die Nierenarterien ebenfalls nichtinvasiv untersuchen und auf eine Stenose überprüfen. Allerdings zeigt die Datenlage eine höhere Bildqualität für Navigator-getriggerte Aufnahmen [74], so dass wenn möglich die Navigator-Technik eingesetzt werden sollte.

Diese Daten (für 1,5T) decken sich auch mit unseren Ergebnissen.

Bei 3T gelang die Darstellung von peripheren Nierenarterienästen mit der bSSFP-MRA sehr gut – sogar die feinen parenchymalen Gefäße im Nierenkortex waren bei 47% der Probanden noch mit erfasst.

Bisherige Studien zur Stenosesuche mit der kontrastmittelfreien SSFP-MRA an nativen Nierenarterien [74, 76] ergaben für die SSFP-MRA einen negativ prädiktiven Wert von 100%. Es ist daher unwahrscheinlich, dass von der SSFP-MRA als intakt eingestufte Gefäße pathologische Veränderungen aufweisen.

Daher ist es gerechtfertigt, davon auszugehen, dass tatsächlich keiner der Probanden pathologische Veränderungen seiner Nierengefäße aufwies.

Der arterielle Blutfluss wird in einer Stenose stark verändert. Turbulenzen und irregulärer Fluss können sich auf die Bildqualität auswirken. In dieser Studie wurden keine Teilnehmer mit NAST eingeschlossen. Es ist daher nicht möglich, eine klare Voraussage zu treffen, inwiefern auch bei pathologisch veränderten Gefäßen bei 3T eine optimierte Darstellung gegenüber 1,5T erreicht werden kann.

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR = Signal to Noise Ratio) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR = Contrast to Noise Ratio) nahm bei 3T im Vergleich zu 1,5T um jeweils 13-16% bzw. 16-23% zu.

Bei 3T lässt sich das erhöhte SNR für eine verbesserte räumliche Auflösung oder schnellere Akquisition der Daten nutzen [80]. Theoretisch sollte bei 3T die SNR wegen der doppelt so hohen Magnetfeldstärke B_0 doppelt so hoch sein wie bei 1,5T. Allerdings hängt der Gefäßkontrast der SSFP-MRA vor allem vom Verhältnis T_2/T_1 ab. Da bei 3T verlängerte T_1 - und verkürzte T_2 -Zeiten vorhanden sind [94], fällt die Steigerung des SNR und CNR in vivo geringer aus. Es ergeben sich aber immer noch höhere SNR-Werte als bei 1,5T.

In der konventionellen MRT-Bildgebung ist das Bildrauschen regelmäßig über das gesamte Bild verteilt. Bei der hier eingesetzten, schnelleren Parallelen Bildgebung ist das Bildrauschen unregelmäßig gestreut [81]. Dies macht die Bestimmung des Bildrauschens des gesamten Untersuchungsvolumens mittels einer solitären Region-of-interest (ROI) unzuverlässig [82]. Um dennoch quantitative Aussagen zum Bildsignal treffen zu können, wurden ROI-basiert Messungen im Nierenmark durchgeführt, wodurch das Rauschen um die Nierenarterien herum annäherungsweise bestimmt werden konnte. Hieraus konnten dann die relative SNR und CNR berechnet werden. In Studien wurde diese Technik der SNR-Bestimmung als zuverlässige Alternative etabliert [81-83].

Für den Vergleich der bSSFP-MRA bei 1,5T und 3T wurden identische Aufnahmeparameter eingesetzt. Allerdings steigt die Hochfrequenz-Einstrahlung und damit die Energieabsorption des untersuchten Körpers quadratisch mit der Feldstärke – bei 3T im Vergleich zu 1,5T also um den Faktor 4 – an. Die rechtlich festgelegten Schwellenwerte der Energieabsorption, d.h. der Spezifischen Absorptionsrate (SAR) werden bei 3T somit schneller erreicht.

Die zur Ausführung eines bestimmten Pulswinkels in einer bestimmten Zeit nötige Hochfrequenz-Leistung ist bei 3T ebenfalls um den Faktor 4 höher. Eine Sequenz, die bei 1,5T im Rahmen der zulässigen SAR liegt, kann also bei 3T die Grenzwerte überschreiten. Bei 3T mögliche Hochfrequenzpulsfolgen müssen demnach zur Vermeidung einer Überwärmung gebremst werden, die Messzeiten werden damit länger und die Zahl der messbaren Schichten wird begrenzt.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, dem zu begegnen und die Belastung des Körpers durch die SAR zu minimieren. Auch die hier eingesetzte Parallele Bildgebung trägt hierzu bei. Weiterhin ist die Wahl von verschiedenen Flipwinkeln wesentlich [80].

Bei 3T musste aufgrund der SAR eine Reduktion des Flipwinkels auf 47-55° erfolgen, während bei 1,5T der Flipwinkel bei 90° lag. In früheren Analysen an koronaren Gefäßen bei 3T zeigte sich, dass ein kleinerer Flipwinkel zu einer Abnahme des Gefäßsignals führt [98]. Dieser Effekt steht der besseren SNR bei 3T gegenüber.

Inwieweit unsere Ergebnisse von der Differenz der Pulswinkel bei 1,5T und 3T beeinflusst worden sind, ist nicht sicher zu differenzieren, muss jedoch als Einschränkung der Studie erwähnt werden.

Ein Vergleich der bSSFP-MRA-Aufnahmen mit einem Kontrastmittelgestützten Verfahren wie DSA oder KM-MRA zur Bestätigung der Ergebnisse hinsichtlich der Gefäße der Probanden fehlt – dies kann als eine Limitation der Studie aufgefasst werden.

Bei gesunden Probanden ist die Durchführung einer invasiven DSA ethisch nicht vertretbar. Da nur die Qualität und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der beiden Feldstärken erarbeitet werden sollten, waren Vergleiche mit anderen Verfahren auch nicht notwendig. Zwingend erforderlich sind weitere Studien an Patienten mit Nierenarterienpathologien, um den hier gefundenen Vorteil der bSSFP-MRA bei 3T zu überprüfen.

4.1. Schlussfolgerungen

Beide hier durchgeführten Studien zeigen, dass die bSSFP-MRA eine vielversprechende Methode zur nichtinvasiven MRA der Nieren- und Transplantatnierenarterien darstellt.

Eine derart nichtinvasive Methode ist besonders mit Blick auf Patienten mit chronischer oder akuter Niereninsuffizienz relevant. Der Bedarf an nichtinvasiven Techniken wird in der Zukunft noch zunehmen, da die Anzahl betroffener Patienten in Deutschland ansteigt [1, 2]. Das Risiko einer KIN oder NSF, der diese Patienten mit kontrastmittelgestützten Verfahren der CTA und MRA potentiell ausgesetzt werden, könnte so vermieden werden. Hierzu wird in Zukunft nach weiterer Evaluation sicherlich auch die KM-Sonographie beitragen können.

Gadoliniumfreie MRA-Techniken sind daher wichtige diagnostische Werkzeuge, deren Optimierung in weiteren Studien erarbeitet werden muss.

Neben der bSSFP-MRA ist die einzige alternative im Moment verbreitete nichtinvasive und strahlungsfreie Untersuchungsmethode der Nierenarterien die Duplexsonographie.

Die bSSFP-MRA ist ihr aber in der Darstellungsqualität der Gefäße überlegen. Sie hat ein größeres FOV, erlaubt sowohl MIP- als auch 3D-Darstellung der Arterien und ist dabei nicht Untersucher- oder patientenabhängig.

Lediglich die schnelle und mittlerweile fast ubiquitäre Verfügbarkeit stellt einen großen Vorteil für die FKDS-Untersuchung im Vergleich zur MRA dar. Als primäre Bildgebung vor der bSSFP-MRA hat die FKDS-Untersuchung so weiterhin ihren klaren Stellenwert.

Mit nahe 100% für Sensitivität und negativ prädiktiven Wert scheint die bSSFP-MRA sehr gut für den Einsatz als Screening-Methode nach oder anstelle der FKDS geeignet zu sein. Der Ausschluss einer Stenose ist mit der bSSFP-MRA sehr gut möglich.

Der klinische Einsatz der bSSFP-MRA bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz könnte folgenden Arbeitsfluss ermöglichen: Bei dopplersonographischem Stenoseverdacht zum Beispiel im Rahmen der Transplantatnachsorge oder bei Verdacht auf eine NAST erfolgt zunächst eine bSSFP-MRA und nur bei einem Befund in der bSSFP-MRA wäre nachfolgend die Durchführung einer DSA in Interventionsbereitschaft anzuraten.

In unserer Studie hatten nur 8 von 19, d.h. 42% der Patienten tatsächlich eine relevante Stenose, d.h. nur ca. die Hälfte der Patienten hätte demnach einer DSA zugeführt werden müssen.

Die bSSFP-MRA wird die DSA zum jetzigen Zeitpunkt nicht ersetzen können. Zur Abklärung der DSA-Indikation ist ihr Einsatz jedoch gut denkbar. Die DSA sollte in der Zukunft bei Niereninsuffizienz vornehmlich zur Durchführung von Interventionen und nicht zur Diagnostik eingesetzt werden.

Die Resultate der von uns durchgeführten 1,5T versus 3T-Vergleichsstudie legen eine Überlegenheit der bSSFP-MRA-Bildergebnisse bei 3T besonders in peripheren Gefäßabschnitten bei nativen Nieren nahe.

Diese erste Vergleichsstudie von 1,5T und 3T bei gesunden Probanden erfordert eine Überprüfung an größeren Kollektiven und Patienten mit renaler Gefäßpathologie sowie mit Nierentransplantaten.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse ein hohes Potential der bSSFP-MRA bei Nieren- bzw. bei Nierentransplantatarterien. Von einer Verbesserung bzw. Weiterentwicklung der bSSFP-MRA oder neuen KM-freien MRA-Techniken ist auszugehen.

Die bSSFP-MRA kann aufgrund der guten Sensitivität als Screening-Methode unnötige DSA-Untersuchungen und damit eine Strahlen- und Kontrastmittelbelastung der Patienten vermeiden.

5. Zusammenfassung

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten möglichst ohne Kontrastmittel untersucht werden. Der Einsatz jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (KIN) führen, der Einsatz gadoliniumhaltiger MRT-Kontrastmittel bedingt das Risiko einer Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF).

In dieser Arbeit wurde der diagnostische Wert der kontrastmittelfreien balanced Steady-State Free Precession-Magnetresonanzangiographie (bSSFP-MRA) für die Darstellung und Quantifizierung möglicher Stenosen in Nieren- und Nierentransplantatarterien untersucht.

Dafür wurde die bSSFP-MRA in einer Studie mit 20 nierentransplantierten Patienten, bei denen dopplersonographisch der Verdacht auf Transplantatarterienstenose bestand, bei 1,5T ausgeführt. Die Ergebnisse wurden mit dem Goldstandard der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) hinsichtlich der Erkennung und Quantifizierung von Stenosen verglichen. Da in vielen Kliniken inzwischen immer häufiger 3T-MR-Tomographen zum Einsatz kommen, wurde die bSSFP-MRA in einer weiteren Studie an nativen Nieren 20 gesunder Probanden bei 1,5T und 3T verglichen. Das relative Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und Kontrast-Rausch-Verhältnis (CNR) und die subjektive Bildqualität wurden untersucht.

Im Vergleich zur DSA wurden mit der bSSFP-MRA alle Stenosen gefunden (Sensitivität 100%). Dabei bestand jedoch in 3 Fällen eine leichte Überschätzung der Stenose durch die SSFP-MRA (Spezifität 88%).

Der Vergleich der bSSFP-MRA bei 1,5T und 3T ergab in der subjektiven Bildqualität eine Überlegenheit der bSSFP-MRA bei 3T in peripher gelegenen Abschnitten der Nierenarterien. Für die relative SNR und CNR ergaben sich bei 3T signifikant höhere Werte.

Die bSSFP-MRA ist eine vielversprechende, kontrastmittelfreie Methode zur Untersuchung von Nierenarterien, zu deren Stellenwert und Optimierung weitere Studien erforderlich sind. Sie ist sowohl bei nativen als auch bei transplantierten Nierenarterien stabil einsetzbar und kann bei dopplersonographischem Verdacht auf Gefäßstenosen als Screeninguntersuchung eingesetzt werden. So kann sie niereninsuffizienten Patienten eine unnötige Belastung durch kontrastmittelgestützte Untersuchungen ersparen.

6. Literaturverzeichnis

1. Kirste G., Beck T., Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Organspende und Transplantation in Deutschland 2010. Jahresbericht 2010;26-32
2. Frei U., Schober-Halstenberg H.-J. Nierenersatztherapie in Deutschland – Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. QuaSi-Niere gGmbH 2008;14-28
3. Dimitroulis D., Bokos J. Zavos G., et al. Vascular Complications in Renal Transplantation: A Single-Center Experience in 1367 Renal Transplantations and Review of the Literature. Trans Proceed 2009;41:1609-1614
4. Salehipour M., Heshmatollah S., Hamed J., et al. Vascular Complications Following 1500 Consecutive Living and Cadaveric Donor Renal Transplantations: A Single Center Study. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009;20(4):570-572
5. Wieneke H., Konorza T.M.K., Eggebrecht H., et al. Die Nierenarterienstenose – Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Medizinische Klinik 2009;104:349-355
6. Shetty R., Mitesh A., Ion S.J. Atherosclerotic renal artery stenosis: Current therapy and future developments. Am Heart J 2009;158:154-162
7. K.F. Stock. Ultraschalldiagnostik der Nierengefäße und der Transplantatniere. Radiologe 2009;49:1040–1047
8. Jimenez C., Lopez M.O., Gonzalez E., et al. Ultrasonography in kidney transplantation : values and new developments. Transplant Rev 2009;23(4):209-213
9. Elliott W.J. Renovascular Hypertension: An Update. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10:522-533
10. Slovut D.P., Olin J.W. Fibromuscular Dysplasia. N Engl J Med 2004;350:1862-1871
11. Schoepf D., Eller P. Fibromuscular dysplasia of renal arteries. Wien Klein Wochenschr 2009;121:33
12. Zeller T., Bonvini R., Sixt S. Color-Coded Duplex Ultrasound for Diagnosis of Renal Artery Stenosis and as Follow-up Examination After Revascularization. Cath Cardiovasc Intervent 2008;71:995-999
13. Grant E.G., Duerinckx A.J., El Saden S.M., et al. Ability to Use Duplex US to Quantify Internal Carotid Arterial Stenoses: Fact or Fiction? Radiology 2000;214:247-252

14. McCullough P.A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419-1428
15. Hörl W.H. Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. *Wien Klein Wochenschr* 2009;121:15-32
16. Reddan D., Laville M., Garovic V. Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol* 2009;22:333-351
17. Mc Cullough P.A. Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol* 2008;109(4):61-72
18. Schieren G., Rump L.C. Kontrastmittel und Niereninsuffizienz. *Nephrologe* 2009;4:33-41
19. Amini M., Salarifar M., Amirbaigloo A., et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Trials* 2009;10:45
20. Manker W. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie – Genese und optimierte Prophylaxe. *J Kardiologie* 2006;13:344-350
21. Browne R.F.J., Tuite D.J. Imaging of the renal transplant: comparison of MRI with duplex sonography. *Abdom Imaging* 2006;461-482
22. Visser K., Hunink M.G.M. Peripheral Arterial Disease: Gadolinium-enhanced MR Angiography versus Color-guided Duplex US – A Meta-analysis. *Radiology* 2000;216:67-77
23. Kribben A. NSF-Register für Deutschland (nephrogene systemische Fibrose). Stand 7/2009, www.nsf-register.de (abgerufen am 30.01.2012)
24. Cowper SE. Nephrogenic Systemic Fibrosis (The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research, ICNSFR Website). 2001-2009. <http://www.icnsfr.org>. (abgerufen am 30.01.2012)
25. Kribben A., Witzke O., Hillen U., et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis – Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1621-1628
26. Cowper S.E., Robin H.S., Steinberg S.M., et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1001
27. Cowper S.E. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:785-790

28. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-1108
29. Marckmann P., Skov L., Rossen K., et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359-2362
30. Rota E., Nallino M.G., Bainotti S., et al. Nephrogenic systemic fibrosis: an unusual scleroderma-like fibrosing disorder. *Rheumatol Int.* 2010;30(10):1389
31. Cowper S.E. Nephrogenic Systemic Fibrosis: An Overview. *J Am Coll Radiol* 2008;5:23-28
32. Ting W.W., Stone M.S., Madison K.C., et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003;139:903-906
33. Cowper S.E., Su L., Robin H., et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23:383-393
34. Hellman R.N. Gadolinium-Induced Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Seminars in Nephrology* 2011;31:310-316
35. Michaely H.J., Thomsen H.S., Reiser M.F., et al. Nephrogene systemische Fibrose (NSF) – Implikationen für die Radiologie. *Radiologe* 2007;47:785-793
36. Boyd A.S., Zic J.A., Abraham J.L. Gadolinium deposition in Nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:27-30
37. Agarwal R., Brunelli S.M., Williams K., et al. Gadolinium-based contrast agents and Nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:856-863
38. Ortonne N., Lipsker D., Chantrel F., et al. Presence of CD45RO+ CD34+ cells with collagen synthesis activity in Nephrogenic fibrosing dermopathy; a new pathogenetic hypothesis. *Br. J Dermatol* 2004;150:1050-1052
39. Rydahl C., Thomsen H.S., Marckmann P. High Prevalence of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Chronic Renal Failure Patients Exposed to Gadodiamide, a Gadolinium-Containing Magnetic Resonance Contrast Agent. *Invest Radiol* 2008;43:141-144
40. Thomsen H., Marckmann P. Extracellular Gd-CA: Differences in prevalence of NSF. *Eur Radiol* 2008;66:180-183

41. Leiner T., Herborn C.U., Goyen M. Nephrogenic systemic fibrosis is not exclusively associated with gadodiamide. *Eur Radiol* 2007;17:1921-1923
42. Kuo P.H. Gadolinium-Containing MRI Contrast Agents: Important Variations on a Theme for NSF. *J Am Coll Radiol* 2008;5:29-35
43. Schieren G., Tokmak F., Lefringhausen L., et al. C-Reactive Protein Levels and Clinical Symptoms Following Gadolinium Administration in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2008;51:976-986
44. Marckmann P., Skov L., Rossen K., et al. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3174-3178
45. Bangsgaard N., Marckmann P., Rossen K., et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis – Late Skin Manifestations. *Arch Dermatol* 2009; 145(2):183-187
46. Swaminathan S., High W.A., Horn T.D., et al. Cardiac and vascular metal deposition with high mortality in nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2008;73:1413-1418
47. Swaminathan S., Shah S.V. New insights into Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2636-2643
48. Marckmann P. Nephrogenic systemic fibrosis: epidemiology update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:315-319
49. Thomsen H.S., Marckmann P., Logager V.B. Update on nephrogenic systemic fibrosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16(4):551-560
50. Stratta P., Canavese C., Aime S. Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging, Renal Failure and Nephrogenic Systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. *Curr Med Chem* 2008;15:1229-1235
51. Haemel A.K., Sadowski E.A., Shafer M.M., et al. Update on nephrogenic systemic fibrosis: are we making progress? *International Journey of Dermatology* 2011;50:659-666
52. Idée J.M., Port M., Medina C., et al. Possible involvement of gadolinium chelates in the pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: A critical review. *Toxicology* 2008;248:77-88
53. Cowper S.E., Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol* 2003;25:358

54. Swaminathan S., Ahmed I., McCarthy J.T., et al. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and High-Dose Erythropoietin Therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:234-235
55. Sadowski E.A., Bennett L.K., Chan M.R., et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk Factors and Incidence Estimation. *Radiology* 2007; 243:148-157
56. Heinrich M., Uder M. Nephrogene systemische Fibrose nach Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel – ein Statuspapier zum akutellen Stand des Wissens. *Fortschr Röntgenstr* 2007;179:613-617
57. Marckmann P., Nielsen A.H., Sloth J.J. Possibly enhanced Gd excretion in dialysate, but no major clinical benefit of 3-5 months of treatment with sodium thiosulfate in late stages of nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3280-3282
58. Wang Y., Alkasab T.K., Narin O. et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology* 2011;260:105-111
59. Segal A., Ellis J., Baumgartner B., et al. (ACR). Manual On Contrast Media Version 7, Stand 2010, www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/contrast_manual/FullManual.aspx, Seite 49 (abgerufen am 31.01.2012)
60. Food and Drug Administration Public Alert. Important Drug Warning for Gadolinium-Based Contrast Agents. Stand 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM154532.pdf> (abgerufen am 22.08.2009)
61. U.S. Food and Drug Administration. New warnings required on use of gadolinium-based contrast agents. U.S. Food and Drug Administration Website. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm225286.htm> . Publiziert 09.09.2010. (abgerufen am 31.01.2012)
62. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Public assessment report: increased risk of nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing MRI contrast agents. Stand 05/2008 <http://www.ismrm.org/special/EMA3.pdf> (abgerufen am 23.08.2009)
63. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). European Medicines Agency makes recommendations to minimize risk of nephrogenic systemic fi-

brosis with gadolinium-containing contrast agents.

http://www.esur.org/fileadmin/News/EMEA_091120_1.pdf. Publiziert 20.11.2009

(abgerufen am 31.01.2012)

64. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Omniscan[®] (Gadodiamid) und andere Gadolinium-haltige MRT-Kontrastmittel: Anwendungsbeschränkungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und weitere Warnhinweise angeordnet, Stand 09.02.2007. http://www.bfarm.de/cln_012/nn_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/1007/gadodiamid_nierenfunktionseinschraenkung.html_nnn=true. (abgerufen am 22.08.2009)
65. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Gadolinium-haltige Kontrastmittel für MRT: Aktualisierter Stand zur Anzahl von Berichten über NSF-Risiken. Stand 12.12.2008. http://www.bfarm.de/cln_012/nn_1278858/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2008/gadoliniumhaltige-km.html_nnn=true (abgerufen am 22.08.2009)
66. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II, betroffene Wirkstoffe: Gadolinium-enthaltende Röntgenkontrastmittel: Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadobensäure, Gadoxersäure, Gadoteridol, Gadobutrol und Gadotersäure. Risikobewertungsverfahren zu nephrogenen systemischen Fibrosen (NSF) (EU-Risikobewertungsverfahren). 18.03.2009
67. GE Healthcare, Wichtige Information zur Arzneimittelsicherheit OMNISCAN[™] und nephrogene systemische Fibrose, Roter Handbogen, 07.02.2007
68. Scheffler K., Lehnhardt S. Principles and applications of balanced SSFP techniques. *Eur Radiol* 2003;13:2409-2418
69. Morita S., Aasukawa A., Suzuki K., et al. Unenhanced MR Angiography : Techniques and Clinical Applications in Patients with Chronic Kidney Disease. *RadioGraphics* 2011;31:13-33
70. Katoh M., Spuentrup E., Stuber M., et al. Free-Breathing Renal Magnetic Resonance Angiography with Steady-State Free-Precession and Slab-Selective Spin Inversion Combined with Radial *k*-Space Sampling and Water-Selective Excitation. *Magn Reson Med* 2005;53:1228-1233

71. Nguyen T.D., Spincemaille P., Cham M.D., et al. Free breathing 3D steady-state free precession coronary magnetic resonance angiography: comparison of diaphragm and cardiac fat navigators. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:509-514
72. Koktzoglou I., Edelmann R.R. Fast projective carotid MR angiography using arterial spin-labelled balanced SSFP. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:778-782
73. Herborn C.U., Watkins D.M., Runge V.M., et al. Renal Arteries: Comparison of Steady-State Free Precession MR Angiography and Contrast-enhanced MR Angiography. *Radiology* 2006;239:263-268
74. Maki J.H., Wilson G.J., Eubank W.B., et al. Navigator-Gated MR Angiography of the Renal Arteries: A Potential Screening Tool for Renal Artery Stenosis. *AJR* 2007;188:W540-W546
75. Maki J.H., Wilson G.J., Eubank W.B., et al. Steady-State Free Precession of the Renal Arteries: Breath-hold and Navigator-Gated Techniques vs. CE-MRA. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:966-973
76. Wyttenbach R., Braghetti A., Wyss M., et al. Renal Artery Assessment with Nonenhanced Steady-State Free Precession versus Contrast-enhanced MR Angiography. *Radiology* 2007;245:186-195
77. Wilson G.J., Maki J.H. Non-contrast-enhanced MR imaging of renal artery stenosis at 1.5 tesla. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17(1):13-27
78. Liu X., Berg N., Sheehan J., et al. Renal Transplant: Nonenhanced Renal MR Angiography with Magnetization-prepared Steady-State Free Precession. *Radiology* 2009;251:535-542
79. Stafford R.B., Sabati M., Haakstad M.J., et al. Unenhanced MR Angiography of the Renal Arteries with Balanced Steady-State Free Precession Dixon Method. *AJR* 2008;191:243-246
80. Baudendistel K.T., Heverhagen J.T., Knopp M.V. Klinische MRT bei 3 Tesla: Aktueller Stand. *Radiologe* 2004;44:11-18
81. Reeder S.B., Wintersperger B.J., Dietrich O., et al. Practical approaches to the evaluation of signal-to-noise ration performance with parallel imaging: Application with cardiac imaging and a 32-channel cardiac coil. *Magn Reson Med* 2005;54:748-754

82. Dietrich O., Raya J.G., Reeder S.B., et al. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging and reconstruction filters. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:375-378
83. Heverhagen J.T. Noise measurement and estimation in MR imaging experiments. *Radiology* 2007;245:638-639
84. Gedroyc W.M., Negus R., al-Kutoubi A., et al. Magnetic resonance angiography of renal transplants. *Lancet* 1992;339:789-791
85. Johnson D.B., Lerner C.A., Prince M.R., et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of renal transplants. *Magn Reson Imaging* 1997;15:13-20
86. Loubeyre P., Revel D., Garcia P., et al. Screening patients for renal artery stenosis: value of three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Am J Roentgenol* 1994;162:847-852
87. Fellner C., Strotzer M., Geissler A., et al. Renal arteries: evaluation with optimized 2D and 3D time-of-flight MR angiography. *Radiology* 1995;196:681-687
88. Huber A., Heuck A., Scheidler J., et al. Contrast-enhanced MR angiography in patients after kidney transplantation. *Eur Radiol* 2001;11(12):2488-2495
89. Wiesner W., Pfammatter T., Krestin G.P., et al. The MRT and MRA of kidney transplants: vascular and perfusion assessment [in German]. *Rofo* 1998;169:290-296
90. Ferreiros J., Mendez R., Jorquera M., et al. Using gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography to assess arterial inflow stenosis after kidney transplantation. *Am J Roentgenol* 1999;172:751-757
91. Shetty A.N., Bis K.G., Kirsch M., et al. Contrast-enhanced breath-hold three dimensional magnetic resonance angiography in the evaluation of renal arteries: optimization of technique and pitfalls. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:912-923
92. Schmidt M., Morgan R. Renal Contrast-enhanced MR Angiography: Timing Errors and Accurate Depiction of Renal Artery Origins. *Radiology* 2008;249:178-186
93. Voiculescu A., Hollenbeck M., Plum J., et al. Iliac artery stenosis proximal to a kidney transplant: clinical findings, duplex-sonographic criteria, treatment, and outcome. *Transplantation* 2003;76(2):332-339

94. de Bazelaire C.M., Duhamal G.D., Rofsky N.M., et al. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3,0T : preliminary results. *Radiology* 2004;230:652-659
95. Schoenberg S.O., Rieger J., Weber C.H., et al. High-spatial-resolution MR angiography of renal arteries with integrated parallel acquisitions: comparison with digital subtraction angiography and US. *Radiology* 2005;235:687-698
96. Vasbinder G.B., Maki J.H., Nijenhuis R.J. et al. Motion of the distal renal artery during three-dimensional contrast-enhanced breath-hold MRA. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(6):685-696
97. Katzberg R.W., Newhouse J.H. Intravenous Contrast Medium-induced Nephrotoxicity: Is the Medical Risk Really as Great as We Have Come to Believe? *Radiology* 2010;256:21-28
98. Bi X., Deshpande V., Simonetti O., et al. Three-dimensional breathhold SSFP coronary MRA: A comparison between 1,5T and 3,0T. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:206-212
99. Lanzman R.S., Voiculescu A., Walther C., et al. ECG-gated Nonenhanced 3D Steady-State Free Precession MR Angiography in Assessment of Transplant Renal Arteries: Comparison with DSA. *Radiology* 2009;252:914-921
100. Lanzman R. S., Kröpil P., Schmitt P., et al. Nonenhanced Free-Breathing ECG-Gated Steady-State Free Precession 3D MR Angiography of the Renal Arteries: Comparison Between 1.5 T and 3 T. *AJR* 2010;194:794–798

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

A	=	Arterie
ACR	=	American College of Radiology
BfArM	=	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Ca	=	Calcium
CNI	=	Chronische Niereninsuffizienz
CNR	=	Contrast to Noise-Ratio (Kontrast-Rausch-Verhältnis)
CRP	=	C-reaktives Protein
CTA	=	Computertomographische Angiographie
Cu	=	Kupfer
DSA	=	Digitale Subtraktions-Angiographie
EMA	=	Evaluation of Medicinal Products
FDA	=	Food and Drug Administration
Fe	=	Eisen
FKDS	=	Farbkodierte Duplexsonographie
FMD	=	Fibromuskuläre Dysplasie
FOV	=	Field of View
Gd	=	Gadolinium
GFR	=	Glomeruläre Filtrationsrate
HASTE	=	Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo
KIN	=	Kontrastmittelinduzierte Nephropathie
KM	=	Kontrastmittel
MIP	=	Maximale Intensitäts-Projektion

MRA	=	Magnet-Resonanz-Angiographie
NAST	=	Nierenarterienstenose
NFD	=	Nephrogene Fibrosierende Dermopathie
NSF	=	Nephrogene Systemische Fibrose
ROI	=	Region of Interest
SAR	=	Spezifische Absorptionsrate
SI	=	Signalstärke
SD	=	Standardabweichung
SNR	=	Signal to Noise-Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
SPSS	=	Statistical Package for Social Sciences
SSFP	=	Steady-State Free Precession
T	=	Tesla
TE	=	Echozeit
TOF	=	Time of Flight
TR	=	Repetitionszeit
TRAS	=	Transplant Renal Artery Stenosis
Zn	=	Zink

7.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Chronische Niereninsuffizienz (CNI): Stadien	1
Tabelle 2:	KIN-Risikoscore (nach den Leitlinien des American College of Radiology und der European Society of Urogenital Radiology (ESUR))	5
Tabelle 3:	Gadoliniumhaltige Kontrastmittel (unterteilt nach Chelator-Eigenschaften).....	11
Tabelle 4:	Nierentransplantatarterienstenose – Einteilung	20
Tabelle 5:	Segmente der Nierentransplantatarterie	23
Tabelle 6:	Bewertungsskala für die subjektive Bildqualität	23
Tabelle 7:	Gefäßsegmente	27
Tabelle 8:	Stenosegrad und Kinking bei 22 Transplantatarterien (v. 19 Patienten) ..	31
Tabelle 9:	Subjektive Bildqualität (durchschnittlich aller SSFP-MRA-Aufnahmen) auf einer 4-Punkt-Skala (4 – exzellent bis 1 – nicht diagnostizierbar) für vier vordefinierte Gefäßsegmente (I – IV)	33
Tabelle 10:	Subjektive Bildqualität (durchschnittlich aller Aufnahmen) auf einer 4-Punkt-Skala (4 – exzellent bis 1 – nicht diagnostizierbar) für vier vordefinierte Gefäßsegmente (I-IV)	36
Abbildung 1:	zyklische und lineare, ionische und nichtionische gadoliniumhaltige Kontrastmittel	12
Abbildung 2:	nach Kontrastmitteln aufgeschlüsselte Fallzahlen für die NSF NSF und Kontrastmitteleinsatzhäufigkeiten bis Februar 2009 nach den „Global NSF Reports“ der FDA (Food and Drug Administration, USA), Februar 2009 FDA: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM241072.pdf , abgerufen am 31.01.2012	13

Abbildung 3: Neue EMEA-Richtlinien zum Einsatz von Gd-haltigen Kontrastmitteln, Stand 20.11.2009	15
Abbildung 4: Platzierung von Aufnahme- und Inversionsschicht	25
Abbildung 5: Sequenzaufbau	26
Abbildung 6: Patienten – Vergleich DSA und SSFP-MRA	29
Abbildung 7: 32-jährige Patientin (Empfängerin einer Lebendnierenspende) mit FKDS- begründetem V.a. Transplantatarterienstenose. DSA und SSFP-MRA	30
Abbildung 8: 20-jährige Patientin (Empfängerin einer Lebendnierenspende) mit FKDS- begründetem V.a. Stenose der A. iliaca externa. DSA und SSFP-MRA	32
Abbildung 9: 31-jähriger Patient (Empfänger einer Lebendnierenspende) mit FKDS- begründetem V.a. Transplantatarterienstenose. DSA und SSFP-MRA	33
Abbildung 10: 30-jähriger Patient (Empfänger einer Lebendnierenspende) mit schlechter Transplantatfunktion (Serumkreatinin 3,3mg/dl [3,3µg/l]) und FKDS- begründetem V.a. Transplantatarterienstenose. DSA und SSFP-MRA	34
Abbildung 11: Probanden – Vergleich der SSFP-MRA am 1,5T und 3T-MRT	35
Abbildung 12: 23-jähriger gesunder Proband. BSSFP-MRA bei 1,5T und 3T	36
Abbildung 13: Durchschnittliche subjektive Bildqualität bei 1,5T und 3T	37

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation

„Kontrastmittelfreie balanced Steady-State Free Precession 3D-MR-Angiographie an Nieren- und Nierentransplantatarterien“

selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, 12.09.2012

Sonja-Marie Freitag