

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Gerald Antoch

Funktionelle und diagnostische MR-Bildgebung der Transplantatnieren
mittels DWI und ASL

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Philip Bilk
2013

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

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

Dekan

Referent: apl. Prof. Dr. Blondin

Korreferentin: Prof. Dr. Ivens

für meine Frau Annika und unseren Sohn Niklas

Inhalt

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung | 8 |
| 1.1 | Hintergrund | 8 |
| 1.2 | Die Nephrogene Systemische Fibrose..... | 11 |
| 1.3 | DWI Diffusionsgewichtete Bildgebung | 16 |
| 1.4 | Aterial Spin Labeling-Perfusion..... | 19 |
| 1.5 | Zielsetzung und Fragestellung | 23 |
| 2 | Material und Methoden | 24 |
| 2.1 | MRT Untersuchungsprotokoll..... | 25 |
| 2.1.1 | Anatomische Sequenzen | 25 |
| 2.1.2 | DWI Diffusionsgewichtete Sequenz..... | 26 |
| 2.1.3 | ASL Perfusionsmessung..... | 28 |
| 2.2 | Subgruppenanalyse klinischer Verlauf | 29 |
| 2.3 | Statistische Auswertung..... | 30 |
| 3 | Ergebnisse | 32 |
| 3.1 | DWI, Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung | 33 |
| 3.1.1 | Monoexponentielle Auswertung der ADC | 33 |
| 3.1.2 | Bi-exponentielle Auswertung der ADC..... | 34 |
| 3.2 | Monoexponentielle Auswertung der niedrigen und hohen b-Werte.... | 35 |
| 3.3 | Arterial Spin Labeling Perfusionsmessung..... | 36 |
| 3.4 | Korrelationen..... | 36 |
| 3.5 | Subgruppenanalyse klinischer Verlauf | 39 |
| 3.5.1 | monoexponentielle ADC | 39 |
| 3.5.2 | Biexponentielle ADC ^{Da} | 39 |
| 3.5.3 | Biexponentielle ADC ^{Db} | 39 |
| 3.5.4 | Monoexponentielle ADC ^D IntDiff und ADC ^D IntPerf..... | 39 |
| 3.5.5 | ASL-Perfusion..... | 39 |
| 3.5.6 | Subgruppenanalyse bei Transplantatversagen..... | 40 |
| 4 | Diskussion..... | 41 |
| 4.1 | Diffusionsgewichtete Bildgebung | 42 |
| 4.2 | ASL Perfusionsmessung..... | 48 |
| 4.3 | Subgruppenanalyse klinischer Verlauf | 51 |
| 4.4 | Limitationen..... | 52 |

| | | |
|-----|--------------------------------|----|
| 4.5 | Zusammenfassende Wertung | 52 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 56 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 59 |
| 7 | Lebenslauf | 68 |
| 8 | Danksagung..... | 70 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| MRT: | Magnetresonanztomographie |
| CT: | Computertomographie |
| PET: | Positronenemissionstomographie |
| SPECT: | Single Photon Emission Computertomographie |
| CTA: | Computertomographie-Angiographie |
| DWI: | Diffusion Weighted Imaging |
| ADC: | Apparent Diffusion Coefficient |
| ASL: | Arterial Spin Labeling |
| DTI: | Diffusion Tensor Imaging |
| BOLD: | Blood Oxygen Level Dependent |
| EPI: | Echo Planar Imaging |
| FAIR: | Flow Sensitive Alternating Inversion Recovery |
| STAR: | Signal Targeting with Alternating Radio-frequency |
| SSFSE: | Single-Shot Fast Spin Echo |
| bSSFP: | Balanced Steady-State Free Precession |
| NSF: | Nephrogene Systemische Fibrose |
| TNASt: | Transplatatnieren-Arterienstenose |
| GFR: | Glomeruläre Filtrationsrate |
| Gd: | Gadolinium |
| OP: | Operation |
| CD: | Cluster of Differentiation |
| mg: | Milligramm |
| dl: | Deziliter |
| mmol: | Millimol |
| mm: | Millimeter |
| s: | Sekunde |
| kg: | Kilogramm |
| a: | Anno |
| KIN: | Kontrastmittel-induzierte Nephropathie |
| ZNS: | Zentrales Nervensystem |
| °C: | Grad Celsius |

| | |
|----------|---|
| pH: | pondus Hydrogenii |
| FOV: | Field Of View |
| HASTE: | Half Fourier-Acquired Single Shot Turbo Spin Echo |
| TR: | Time to Repetition |
| TE: | Time to Echo |
| TA: | Total Acquisitiontime |
| ROI: | Region of interest |
| SNR: | Signal zu Rausch Verhältnis |
| ANCA: | Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper |
| IntDiff: | Intensität Diffusionsfraktion |
| IntPerf: | Intensität Perfusionsfraktion |
| BfArM: | Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| Gd-DTPA: | Gadopentetate-Dimeglumine |

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Nierentransplantation ist die am häufigsten durchgeführten Organtransplantation europa- und weltweit, gefolgt von der Leber-, Herz- und Lungentransplantation [1,2].

Allein in Deutschland liegt die Zahl der seit 1963 durchgeführten Nierentransplantationen derzeit bei 68263 [3].

In den Jahren 2009 und 2010 wurden in Deutschland ca. 2200 Nieren pro Jahr transplantiert. 2011 war die Zahl der Nierentransplantationen deutschlandweit mit 1862 geringfügig rückläufig [2].

Neben den klinischen Prüfungsverfahren und der Überprüfung der Histokompatibilität, kommt der Radiologie eine entscheidende diagnostische Funktion zu.

In der präoperativen Phase einer Transplantation ist die Darstellung der anatomischen Verhältnisse insbesondere für den Transplantations-Chirurg von hohem Interesse.

Die Frage nach der Anzahl der arteriellen und venösen Gefäße und die Darstellung der Ureteren sind relevante Fragestellungen an den Radiologen.

Auch bei der Beurteilung des Organparenchyms und dessen Durchblutung kommen die Bildgebendenverfahren zum Einsatz.

Im postoperativen Setting hingegen gilt es Komplikationen wie Blutungen, Hämatome, Lymphocelen und Urinome bildmorphologisch zu erfassen. Des Weiteren können funktionseinschränkende Durchblutungsstörungen und Harnabflussbehinderungen detektiert werden.

Den Schnittbildverfahren Computertomographie und Magnetresonanztomographie kommt hier neben der Sonographie die größte Bedeutung zu. Sie bieten die Möglichkeit Bildrekonstruktionen in verschiedenen Ebenen zu erstellen oder dreidimensionale Ansichten zu generieren. Die CT-Angiographie (CTA) hat die früher durchgeführte, invasive Katheterangiographie zur

Darstellung der vaskulären Strukturen des Transplantates weitestgehend ersetzt [4].

Des Weiteren verfügen sie über die Option der intravenösen Kontrastmittelgabe zur Beurteilung der Gefäße oder des Parenchyms.

Der Einsatz von CT-Kontrastmittel ist bei Nierengesunden, z.B. Lebendspendern, in der Regel risikoarm. Dem gegenüber sollte die Applikation von Röntgenkontrastmittel in der CT bei Nierentransplantierten nur nach strenger Indikationsprüfung erfolgen. Liegt eine Einschränkung der Nieren- oder Transplantatnierenfunktion vor, ist das Risiko der seit den 1960er Jahren bekannten Kontrastmittel-induzierten Nephropathie, kurz KIN [5], gegenüber der Fragestellung abzuwägen. Der durch das Röntgenkontrastmittel verursachte Tubulusschaden [6,7] kann die Funktion des Nierentransplantates weiter einschränken oder ein akutes Nierenversagen induzieren. Die native Computertomographie stellt jedoch nur eine begrenzte Alternative dar und kann lediglich einen höhergradigen Harnverhalt und lymphogene oder hämatogene Flüssigkeitsverhalte detektieren. Ein röntgendichter Harnleiter- oder Nierenbeckenkelchsystemstein wäre ebenfalls abgrenzbar. Aussagen zur Vitalität des Transplantatnierenparenchyms, der Gefäßsituation oder die Darstellung des Ureters, die als Ursache einer Verschlechterung der Nierenfunktion in Frage kommen, wären aufgrund des fehlenden Kontrastes nicht möglich.

Bis vor wenigen Jahren galt daher die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie neben der Sonographie als diagnostisches Mittel der Wahl. Sie diene der Gefäßdarstellung, der Detektion von entzündlichen Flüssigkeitsverhalten nach operativen Eingriffen, der Beurteilung von Transplantatparenchymveränderungen. Diese umfassen Raumforderungen, Organteilinfarkte oder entzündliche Prozesse.

Die Befunde der MRT-Untersuchung können das weitere therapeutische Vorgehen bei vaskulären und urologischen Komplikationen beeinflussen. Alle oben genannten pathologischen Veränderungen gefährden die Transplantatfunktion und somit den Erfolg der Transplantation. So bedarf der Verdacht auf eine Transplantatabstoßung einer umgehenden Umstellung der medikamentösen Immunsuppression, einer TNAST einer radiologisch-angiographischen Intervention oder einer Revisions-OP und die

Harnleiterverlegung, z.B. ausgelöst durch einen raumfordernde Lymphozele, der Anlage einer Ureterschleife oder einer operativen Dekompression.

Seit Anfang 2006 jedoch mehrten sich die Indizien für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Applikation von Gadolinium-haltigen (Gd) MR-Kontrastmitteln und dem Auftreten der Nephrogenen Systemischen Fibrose [8-11]. Als Konsequenz aus diesen Erkenntnissen gaben die europäischen Institutionen und das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Jahr 2009 entsprechende Warnhinweise heraus. Die aktuellen Richtlinien besagen, dass ein hohes Risiko für die Entwicklung einer NSF für nicht-ionische, lineare Gd-Chelatkomplexe, wie z.B. Gadodiamid, und für ionische, lineare Chelate, wie Gadopentetsäure, besteht. Die Applikation dieser Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmittel ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR): <30 ml/min) kontraindiziert. Bei mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR: 30-59 ml/min) muss eine strenge Indikationsstellung erfolgen und eine möglichst niedrige Dosis angewandt werden. Für ionische, lineare Chelate wie Gadoxetsäure, Gadofosveset und Gadobensäure besteht ein mittleres und für makrozyklische Komplexe ein geringes Risiko für die Entwicklung einer NSF. Zu den letztgenannten zählen die Gadotersäure, das Gadoteridol und das Gadobutrol. Diese Kontrastmittel dürfen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 ml/min) nur nach strenger Indikationsstellung und in einfacher, möglichst niedriger Dosis angewandt werden. Eine wiederholte Applikation ist nicht innerhalb der nächsten sieben Tage erlaubt [12].

Dieses Bewusstsein und die herausgegebenen Empfehlungen stellten die Bildgebung vor völlig neue Aufgaben und Herausforderungen.

Unverändert ist diese Thematik von hoher Aktualität und Bedeutung.

Als Standard Screening-Methode zur Nachuntersuchung der Transplantatnieren dient weiterhin die Sonographie einschließlich der Duplexsonographie zur Abklärung der Transplantatgefäße. Darüber hinaus sind engmaschige, postoperative Kontrollen der relevanten Laborparameter, wie Kreatinin im Serum, die hieraus errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und Harnstoff im Serum zur Beurteilung der Transplantatfunktion unerlässlich. Der

Goldstandard zur Diagnostik parenchymaler Pathologien stellt heutzutage die Sonographie-gesteuerte Biopsie dar. Diese kann jedoch als invasives Verfahren relevante Komplikationen wie z.B. eine Blutung oder die Ausbildung einer arteriovenösen Fistel hervorrufen.

Mögliche Komplikationen wie die Transplantatnierenarterienstenose (TNASt), Ureterobstruktionen, Flüssigkeitskollektionen und Veränderungen des Transplantatparenchyms sind von hoher klinischer und therapeutischer Relevanz. Es bedarf kontrastmittelfreier Untersuchungsmethoden, die eine vergleichbar suffiziente Aussagenkraft besitzen, wie die etablierten KM-gestützten Verfahren.

Wünschenswert wäre zusätzlich eine nicht-invasive Diagnostik, die eine Biopsie im optimalen Fall ersetzen kann.

Hier bietet die moderne MRT, neben den gebräuchlichen T1w und T2w gewichteten Sequenzen, welche morphologische Veränderungen darstellen können, die Option der funktionellen Bildgebung. So gestatten Untersuchungssequenzen wie die Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) Aussagen zur Beweglichkeit der Moleküle im Gewebe oder die Arterial-Spin-Labeling Perfusionsuntersuchung (ASL) Aussagen zur Durchblutung des Organs.

Vor dem Hintergrund des Potentials der modernen Bildgebung, der komplikationsbehafteten diagnostischen Punktion und dem Risiko der Nephrogenen Systemischen Fibrose durch Gd-haltige MR-Kontrastmittel wird noch einmal die Relevanz der Erforschung von kontrastmittelfreien, funktionellen MRT-Untersuchungsmethoden verdeutlicht.

1.2 Die Nephrogene Systemische Fibrose

Die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) ist eine systemische Erkrankung, welche bei Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR: < 30 ml/min) nach ein- oder mehrmaliger Applikation von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel auftreten kann [13].

Erste Fälle der NSF bei Dialysepatienten wurden im Jahre 2000 von Cowper et al veröffentlicht. Zu dieser Zeit wurde die NSF wegen der primären Manifestation an der Haut noch als "nephrogene fibrosierende Dermopathie" bezeichnet. Erst später, als man auch die Beteiligung der inneren Organe erkannte, erhielt die NSF ihren heutigen Namen: "Nephrogene Systemische Fibrose" [8]. 2006 beschrieben zwei europäische Veröffentlichungen aus Österreich und Dänemark zum ersten Mal eine Verbindung zwischen der Applikation von Gd-haltigen Kontrastmitteln und dem Auftreten einer NSF [10]. Am häufigsten wurde die NSF bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz diagnostiziert. Patienten mit akutem oder vorübergehendem Nierenversagen können jedoch auch betroffen sein. Fälle von NSF bei Nierengesunden sind bisher nicht beschrieben [14-16].

In erster Linie sind Cutis und Subcutis betroffen. Jedoch ist auch eine Manifestation an inneren Organen, wie Herz, Lunge, Skelettmuskulatur, Ösophagus, Nieren und Skleren beschrieben worden [17].

An der Haut finden sich insbesondere in den gelenknahen Bereichen der Extremitäten und am Körperstamm erythematöse Papeln und bräunlich-hyperpigmentierte, flächig-konfluierende Plaques [18]. Ein symmetrisches Befallsmuster ist häufig. Eine Beteiligung des Gesichts hingegen ist selten. Hierdurch ist eine Abgrenzung zu anderen dermatologischen Krankheitsbildern möglich [19]. Die Fossa antecubitalis und poplitea sind in der Regel ausgespart [13]. Die Cutis ist verdickt und erinnert an eine Orangenhaut („peau d'orange“). Die NSF ist charakterisiert durch eine progressive, fibrosierende, hölzern imponierende Cutisverhärtung [9]. Diese Indurationen führen zu Flexionskontrakturen der Gelenke und zu einer zunehmenden Immobilisierung der Patienten bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit. Bei Organmanifestation kommt es zudem zu einer entsprechenden Funktionseinschränkung bis zum -ausfall. Neben der enormen psychischen Belastung beschreiben die Betroffenen starke Extremitätenschmerzen, Juckreiz und ein brennendes Gefühl.

Der Beginn und Verlauf der NSF können stark variieren. Erste Symptome können bereits wenige Wochen nach Gadolinium Verabreichung auftreten [13]. Dabei besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung und der Wahrscheinlichkeit einer NSF. Häufiger sind langsam progrediente Verlaufsformen, bei denen der Beginn der

Erkrankung durch den Patienten und medizinisches Personal nicht oder verzögert wahrgenommen wird oder mit Ödemen verwechselt wird. Dem gegenüber stehen selten fulminante, meist letale Verläufe [15,16,20].

Da sowohl Dermis als auch das Subcutangewebe und die darunterliegende Muskulatur beteiligt sein können, sollte eine tiefe Hautbiopsie durchgeführt werden. Nur die Zusammenschau der klinischen Symptome und die Histologie erlauben eine Diagnosestellung. Die Histopathologie zeigt eine unspezifische Entzündungsreaktion mit verdickten Kollagenbündeln, Mucinablagerungen, eine Spindelzell-Proliferation und CD3⁺ positive Fibroblasten [9,13,18]. Auch bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie oder der Ultraschall zeigen ein eher unspezifisches Bild mit diffuser Hautverdickung und einer streifigen, netzartigen Septierung der Subcutis als Zeichen einer vermehrten Fibrosierung [21].

Eine spezifische Therapie ist bis heute nicht bekannt. Verschiedenste Therapieansätze wie extrakorporale Plasmapherese [22], Photodynamische Therapie, Pentoxifyllin-Therapie, Immunglobulin-Gabe, Thalidomid-Gabe, Steroid-Gabe [13] und der Einsatz von Imatinib sowie anderer Immunsuppressiva [23] wurden ohne hinreichenden Erfolg untersucht. Letztlich bleibt eine frühestmögliche physiotherapeutische Behandlung zur Eindämmung der oben beschriebenen Kontrakturen [13]. Spontanremissionen sind selten und nur bei schnellstmöglicher Wiederherstellung der Nierenfunktion zu beobachten [15,16,20]. Auch durch eine erfolgreiche Nierentransplantation konnte die NSF in Einzelfällen behandelt werden [10,24,25]. Aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten und des potentiell letalen Verlaufs, kommt der Prävention eine besondere Bedeutung zu.

Die zu Grunde liegende Pathophysiologie der NSF ist auch aktuell noch nicht vollständig geklärt. Als möglicher Auslöser wird zurzeit die Dissoziation von Gd-Ionen aus der Chelatbindung durch Transmetallierung debattiert. Die freigewordenen Ionen kumulieren im Gewebe, wo sie einen inflammatorischen Reiz darstellen. Durch eine reduzierte renale Elimination wird eine vermehrte Gd-Ionen Einlagerung möglich [26]. Ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer NSF ist somit die Anwendung von Gd-haltigen Kontrastmittel in der MRT bei Patienten mit einer höhergradigen Nierenfunktionseinschränkung. Ein besonders hohes Risiko besteht dabei für Dialysepatienten oder Patienten mit

terminaler Niereninsuffizienz ohne Dialyse und einer eGFR < 15 ml/min. In den über 300 bisher publizierten Fälle von NSF lag die eGFR < 30 ml/min. Es sind keine Fälle beschrieben, bei denen die GFR über 30 ml/min lag [27]. Daher liegt der aktuelle „Cut off“ zur Gadolinium Gabe in den Empfehlungen der ACR bei einer eGFR \geq 30 ml/min [28].

Broome et al [29] entdeckten 2007 einen engen Zusammenhang zwischen der Dosis des applizierten Gd-Kontrastmittels und dem Auftreten einer NSF. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min, welche die Standarddosis von 0,1 mmol/kg erhielten, ein weitaus geringeres Risiko aufwiesen eine NSF zu entwickeln, als solche, die eine hohe Dosis von bis zu 0,3 mmol/kg erhielten.

2007 entdeckten Sadowski et al [30] einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer NSF und dem Krankheitsgrad der Patienten. Alle ausgewerteten NSF-Patienten waren hospitalisiert, ambulante Patienten hingegen waren nicht betroffen. Allen stationären Patienten wiederum war gemein, dass sie proinflammatorische Zustände aufwiesen. Hierzu zählten große Operationen, Infektionen oder eine Hyperkoagulabilität wie Thrombosen und Herzinfarkte. Es wurde diskutiert, ob eventuell auf Grund des proinflammatorischen Zustands zirkulierende Fibrozyten von Gadoliniumablagerungen in der Haut und in anderen Geweben angezogen werden. Diese „Anziehung“ wird wahrscheinlich durch von Makrophagen freigesetzte Zytokine, welche vorher Gadolinium phagozytiert hatten, ausgelöst. Des Weiteren wurde die durch Entzündungsreaktionen hervorgerufene Erweiterung des Interstitiums mit entsprechenden Ödemen angeschuldigt vermehrt Gadolinium zu speichern. Dies führt seinerseits wiederum zu einer Triggerung des oben genannten Effektes.

Diese These stützend, zeigte sich in einigen Studien, dass insbesondere niereninsuffiziente Patienten im Alter von 50 bis 60 Jahren (a) nach Gadolinium-Gabe eine NSF entwickelten. Man geht davon aus, dass ein kompetenteres Immunsystem bei jüngeren Patienten hierbei eine wichtige Rolle spielt. Des Weiteren ist die Kollagensyntheserate bei älteren (> 70 a) Menschen reduziert [13,31].

Die bei niereninsuffizienten Patienten regelmäßig angewendete Erythropoetin-Gabe wurde als ein weiterer Risikofaktor diskutiert. Dabei ging man davon aus,

dass die Anregung des Knochenmarks zur Bildung von roten und weißen Blutkörperchen einen proinflammatorischen Zustand darstellt [32,33].

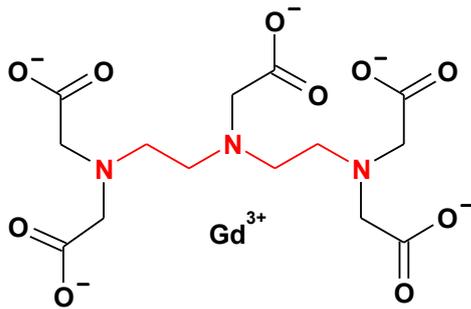
Auch verschiedene, pathologische Stoffwechsellagen, wie Azidose oder Hyperphosphatämie wurden als Ursache der NSF untersucht.

So zeigte sich eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit der Bindung von Gadolinium an Phosphat, Präzipitation und verminderter Reassoziaton von Gd^{3+} bei kurzfristigem Loslösen vom Chelator bei Blutphosphatkonzentrationen von ca. 7,2 mg/dl (norm: 2,5-4,5 mg/dl) [13,34,35].

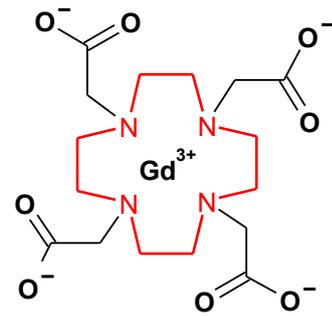
Grobner et al [24] konnten eine vermehrte Transmetallierung, d.h. Freisetzung von Gd-Ionen, bei niedrigen, azidotischen Blut-pH-Werten beschreiben. Dabei konkurrieren positiv geladenen Protonen um die Chelatorbindungsstelle mit den Gadolinium-Ionen und schwächen die Bindungskräfte.

Eine relevante Ursache der NSF scheint somit die Stabilität der Chelatbindung zu sein. So wird Gd^{3+} bei den verschiedenen Kontrastmitteln in makrozyklische und lineare sowie ionische und nichtionische Komplexe eingebunden.

Die nichtionischen, linearen Chelate werden am häufigsten mit der Entstehung der NSF in Verbindung gebracht. Hierbei zeigen die Molekülverbindungen dieser Kontrastmittel eine geringere thermodynamische und kinetische Bindungsstabilität als ionische, lineare Chelate. Da makrozyklische Chelate mehr als 3 negative Ladungen an ihrem Liganden tragen und somit negativ geladen bzw. ionisch sind [Abb. 1], weisen sie gegenüber den ionisch-linearen Verbindungen [Abb. 1] eine noch größere physikochemische Stabilität auf. Auch bei verzögerter Ausscheidung im Gewebe weisen sie keine Gadolinium-Ionen-Dissoziation auf [36,37]. In der Literatur sind daher weitaus weniger Fälle von NSF nach der Applikation von makrozyklischen, ionischen als nach der Gabe von linearen, nicht ionischen Kontrastmitteln bekannt [12].



Magnevist®: linear, ionisch



Dotarem®: zyklisch, ionisch

Abbildung 1: Beispiele eines linear ionischen und eines zyklisch ionischen MR-Kontrastmittels

1.3 DWI Diffusionsgewichtete Bildgebung

Die Diffusionsgewichtete Bildgebung basiert auf der unterschiedlichen Diffusionseigenschaft von Protonen in Abhängigkeit von ihrer Umgebung.

Als Diffusion bezeichnet man die zufällige Ortsänderung von Molekülen innerhalb eines Raumes. Diese wird auch Brownsche Molekularbewegung genannt. Die Bewegung ist unter anderem abhängig von der Temperatur, der Dichte und dem Aggregatzustand des Raumes in dem sich die Teilchen befinden [38,39]. Die Geschwindigkeit mit der dieser Vorgang von statten geht wird als Diffusionskoeffizient D bezeichnet und in mm^2/s angegeben. Für reines Wasser bei 40°C beträgt D : $2,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [40].

Jedes Medium weist einen charakteristischen Diffusionskoeffizienten D auf. So auch menschliches Gewebe, wobei hier neben den oben genannten Einflüssen viele weitere, wie z.B. Zellmembranen, Zelldichte, interstitieller Druck, Gewebeart sowie Gefäße und deren Perfusion Einfluss nehmen [41,42].

Dieser eingeschränkten Diffusion steht die freie Diffusion in Flüssigkeiten gegenüber. Dabei kann für einzelne Moleküle nicht vorhergesagt werden, in welche Richtung und mit welcher Geschwindigkeit sie sich bewegen werden.

Eine annähernd freie oder auch isotrope Diffusion wird im menschlichen Körper beispielsweise für Liquor angenommen [43].

Mit modernen MRT-Scannern können diffusionsgewichtete Bilder auf Basis schneller Echo-Planar-Imaging-Sequenzen (EPI), welche die Erfassung der Molekularbewegung möglich machen, erstellt werden [44,45]. Dabei werden für jede Untersuchungsschicht verschiedene Akquisitionen angefertigt. Zunächst erfolgt eine T2 gewichtete Akquisition bei $b=0$, also ohne Diffusionsgradient, dann werden Diffusionsgradientenpulse hinzugeschaltet. Diese Diffusionsgradienten werden bei einer Spinechopräparation vor und nach einem 180° Refokussierungspuls gesetzt. Durch die Gradienten bleiben die Signale der statischen Spins erhalten und die beweglichen Spins tragen nicht zum Signal bei [40,41]. Zur Verdeutlichung der resultierenden Bildeffekte dient die Abbildung 2.

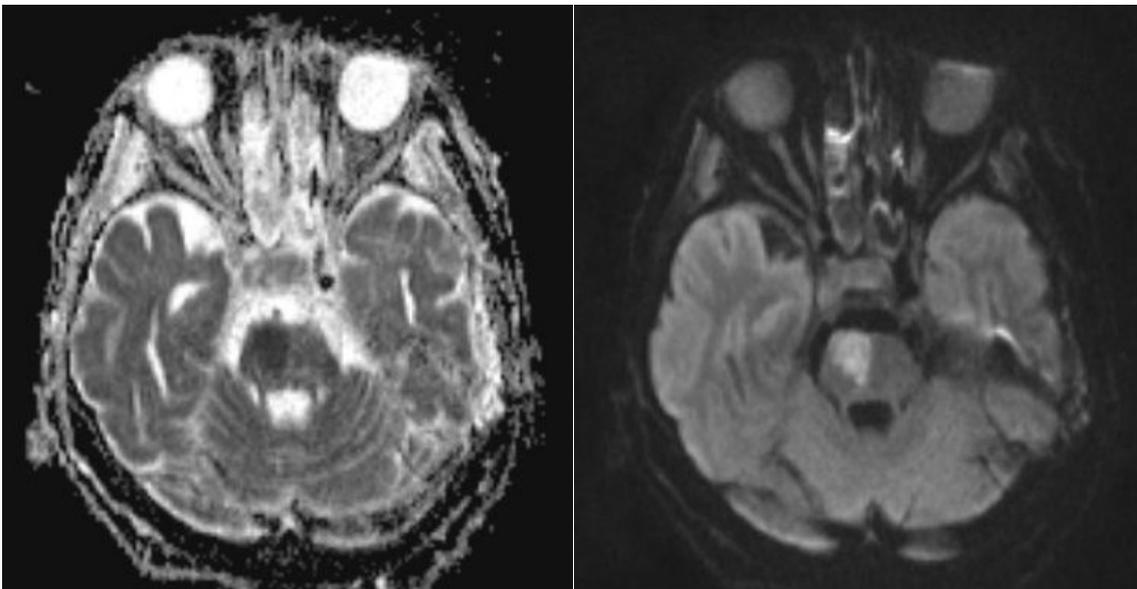


Abbildung 2: Diffusionsgewichtete Bildgebung des ZNS, axiale Schicht in der hinteren Schädelgrube. Ischämie-bedingte Diffusionsstörung in der rechten Pons, die sich in der DWI ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) re. signalreich und im entsprechenden ADC Parameterbild (li.) als Signalabsenkung darstellt.

Die primären Bildparameter der DWI sind der b-Wert und die Richtungen der Diffusionsgradienten. Dabei entspricht der b-Wert dem Gradientenfaktor, welcher von der Stärke und dem zeitlichen Abstand der Gradientenimpulse bestimmt wird.

Im klinischen Alltag und Einsatz steht pro Patient und Untersuchung nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung. Daher erfolgen Diffusionssequenzen als eine Art Kompromiss aus Schichtanzahl, Schichtdicke und wenigen b-Werten. Für

abdominelle Organe liegen die b-Werte üblicherweise zwischen 0 und 800 s/mm², Schichtdicke und -Anzahl bei 5-8mm und 15-20mm.

Je größer die Strecke ist, die sich ein Molekül von seinem „Ursprungsort“ zu Beginn der Messung zwischen den zwei Gradientenpulsen entfernt, desto geringer ist das akquirierte Signal. So weist der Liquor, wie bereits oben erwähnt, ein stark hypointenses Signal auf, während Gewebe höherer Dichte, in denen die Brownsche Molekularbewegung einschränkt ist, ein hyperintenses Signal aufweisen. Befinden sich im Bildausschnitt Pathologien, z.B. ein zytotoxisches Ödem, wird die Beweglichkeit weiter reduziert. Da hierdurch mehr Moleküle zum Signal beitragen, steigt seine Intensität konsekutiv an. Die Signalintensität kann daher als Maß für die Diffusionsbewegung herangezogen werden. Dieser Wert wird als „scheinbarer Diffusionskoeffizient“ (im englischen apparent diffusion coefficient, kurz: ADC) bezeichnet. Mit steigendem b-Wert, also stärkerer Diffusionsgewichtung, fällt die MR-Signalintensität in exponentiellem Zusammenhang ab. Dieser Sachverhalt wird durch die Formel:

$$\text{Formel 1.1 : } S_{(b)} = S_0 \exp(-ADC)$$

wiedergegeben.

Dabei entspricht ADC der apparenten Diffusionskonstanten, b dem Gradientenfaktor und S₀ der Signalstärke ohne Diffusionsgradienten.

Formel 1.1 erlaubt eine monoexponentielle Berechnung der ADC. Des Weiteren ist unter oben genannten, klinischen Bedingungen, nämlich maximal zwei bis drei b-Werte, nur eine monoexponentielle Analyse möglich. Die monoexponentielle ADC-Analyse geht dabei von der Prämisse aus, dass sich in einem Datenpunkt (Voxel) ein singulärer Molekularbewegungsanteil, nämlich der der Diffusion, befindet. Sollten sich zwei oder mehr Anteile in einem Voxel befinden, so seien diese nicht von einander zu differenzieren.

Bereits 1986 arbeiteten Le Bihan et al [40,41] an der Diffusionsgewichteten MRT Bildgebung des menschlichen Zentralnervensystems (ZNS). Dabei fiel in vergleichenden Phantom- und in vivo Messungen auf, dass die ADC-Signale im menschlichen Gehirn viel höher waren, als die Phantommessungen es hätten vermuten lassen. Die Autoren erklärten sich die in vivo höheren ADC-Werte durch die im Voxel miterfasste kapillare Mikrozirkulation, welche als

Pseudodiffusion zur Signalintensität beitragen könnte. In der Literatur wird dieser Effekt als IVIM-Modell (Intravoxel Incoherent Motion) bezeichnet. Die sogenannte Pseudodiffusion fällt besonders bei niedrigen b-Werten ($<200\text{s/mm}^2$) ins Gewicht.

Um dem Umstand des IVIM-Gedanken gerecht zu werden, konzipierten Le Bihan et al eine Formel, die sowohl einen Diffusions- als auch einen Perfusionsanteil beinhaltet.

$$\text{Formel 1.2 : } S_{(b)} = S_0 [(1 - F_P) e^{-ADC_D} + F_P e^{-ADC_P}]$$

$S_{(b)}$ entspricht der Signalintensität in Bezug zum b-Wert, b dem Gradientenfaktor, S_0 der Signalstärke ohne Diffusionsgradienten und F_P der Perfusionsfraktion. Die Diffusionskonstante D konnte in einen schnelleren Perfusionsanteil und einen langsameren Diffusionsanteil gegliedert werden. IVIM-Effekte können somit aus der Gewebstdiffusion und ihrer jeweiligen Volumen-Fraktion durch die Verwendung entsprechender b-Werte und die biexponentielle Analyse eliminiert werden [46-51].

Den Autoren gelang mit der biexponentiellen ADC^{bi} Auswertung der Nachweis des Einflusses der Mikrozirkulation auf die Diffusionskonstante.

Neben der oben beschriebenen funktionellen Aussagekraft der DWI Untersuchungssequenz, erlaubt die diffusionsgewichtete MRT als kontrastmittelfreie Methode auch eine Klassifikation und Abgrenzung solider Raumforderungen, z.B. im Nierenparenchym [52-57].

1.4 Arterial Spin Labeling-Perfusion

Perfusionsmessungen können als Biomarker für zahlreiche physiologische und pathophysiologische Vorgänge und Funktionen dienen. Der enge Zusammenhang zwischen arteriellem Blutfluss und dem Zellstoffwechsel erlaubt Aussagen über die Funktion eines Organs oder Organregionen [58,59]. Spezielle Sequenzen der Magnetresonanztomographie messen die Perfusion als Rate bzw. Fluss, mit der das Blut in das Gewebe gelangt. In der Regel werden hierzu Verfahren mit exogenen Kontrastmitteln herangezogen. Das

Kontrastmittelverhalten wie Anflutung, Transitzeit und Auswaschen bzw. die Signalintensitätsunterschiede in der MRT lassen Rückschlüsse auf die Perfusion zu. Eine Quantifizierung findet in ml/100g/min statt [60]. Weitere Methoden mit denen eine Perfusionsuntersuchung von Organen mit exogenen Kontrastmitteln möglich ist, sind die Perfusionsszintigraphie [61], die Positronenemissionstomographie (PET) [62] und die Singlephoton Emission Computertomographie (SPECT) [60]. Jedoch ist die kontrastmittelgestützte Computertomographie mit dem Risiko der KIN und die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie mit dem Risiko der NSF behaftet. Die CT und MRT liefern, im Gegensatz zur Szintigraphie, PET und SPECT, eine hohe Ortsauflösung [58].

Ein interessantes, nicht-invasives Messverfahren stellt die Arterial Spin Labeling (ASL) Technik dar [59]. Diese Technik verwendet magnetisch markiertes Blut als endogenes Kontrastmittel. Die Protonen des arteriellen Blut-Wassers werden in den zuführenden Organgefäßen magnetisch markiert, „gelabelt“ [63,64]. Dazu werden sie durch Radiofrequenzpulse invertiert oder gesättigt, bevor sie in das Akquisitionsvolumen einströmen [59,64-66]. Durch eine zeitliche Verzögerung zwischen Labeling und Bildakquisition gelangen die markierten Wasser-Protonen mit dem Blut bis in die Kapillarebene und können dort als Signaländerung gemessen werden [67,68]. Die Markierungspulse können sowohl kontinuierlich (continuous ASL: CASL) als auch gepulst (pulsed ASL: PASL) gesetzt werden [69,70]. Auch die Markierung des Blutwasserstoffs kann auf unterschiedlichem Wege erfolgen. Ein Labeling mittels Flow Sensitive Alternating Inversion Recovery- (FAIR) oder Signal Targeting with Alternating Radiofrequency- (STAR) Technik ist möglich [71,72]. Die markierten, arteriellen Wasser-Protonen fließen durch das Kapillarbett und tauschen Ionen mit dem unmarkierten Gewebe aus. Ein perfusionsgewichtetes Bild entsteht durch die Subtraktion eines Bildes, in dem einfließende arterielle Spins markiert wurden, von einem Bild, in dem keine Spinmarkierung stattgefunden hat [Abb. 3 und 3a]. Die im Subtraktionsbild gemessene Signalintensität spiegelt somit die Perfusion wieder [69,73].

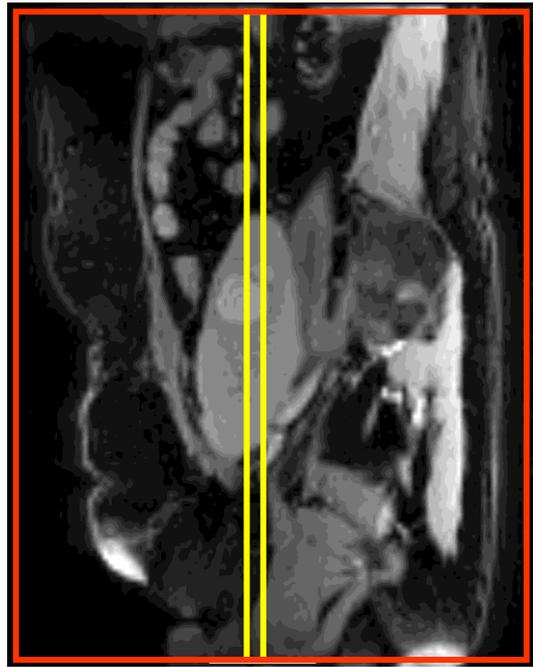
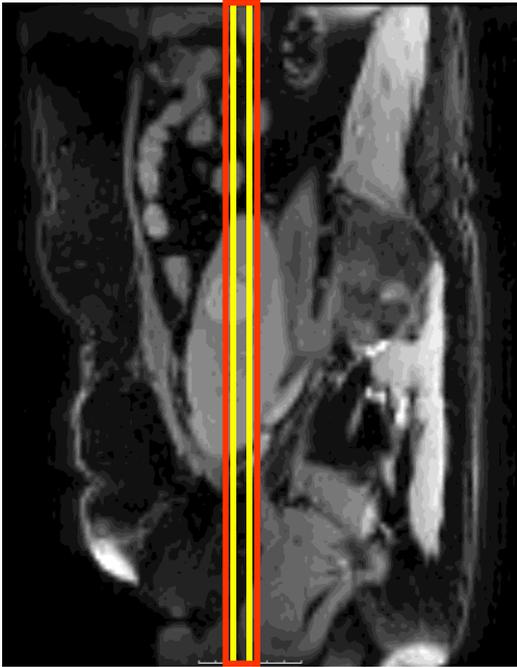


Abbildung 3: ASL mittels FAIR Technik, an einer sagittalen Sequenz eingezeichnete, koronare ASL-Messung (gelber Kasten). Links ist die Messung mit schichtselektivem Inversionspuls und rechts die Messung mit globalem (nicht selektivem) Inversionspuls dargestellt (roter Kasten).



Abbildung 3a: Zu der Einzeichnung oben entsprechendes koronares Rohdatenbild der ASL: li. signalreiche Gefäße nach schichtselektiver Inversion, re. nach globaler Inversion.

Da das gelabelte Blut nur 0,5%-1,5% des gesamten Gewebesignals ausmacht, ist das Signal zu Rausch Verhältnis (SNR) naturgemäß sehr gering [67]. Die Kombination dieser Tatsachen erfordert die Anfertigung vielfacher Messwiederholungen [60]. In der abdominalen Bildgebung werden in erster Linie Balanced Steady-State Free Precession-Sequenzen (bSSFP) und Single-Shot Fast Spin Echo-Sequenzen (SSFSE) eingesetzt, da sie im Gegensatz zu EPI Sequenzen unempfindlicher gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten sind. Diese entstehen an Grenzflächen von Luft zu Feststoffen [58,74].

Fenchel et al [75] konnten anhand von Patienten mit Nierenarterienstenose ermitteln, dass die gemessene Nierenperfusion mit dem Grad der Stenose korrelierte. Die ASL Untersuchung ist also in der Lage, die Durchblutung des Nierenparenchyms zu quantifizieren. Diese Eigenschaft macht die ASL insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten die regelmäßige „follow up“-Untersuchungen benötigen interessant. Auch für den Einsatz in der Pädiatrie bietet sich die ASL an, da bei Kindern eine Applikation von Kontrastmittel nur nach strenger Indikationsprüfung erfolgen sollte [67]. Die ASL verfügt ähnlich den konventionellen KM-Bolus-Techniken über die Möglichkeit der Quantifizierung der Perfusion. Unter anderem konnten Lanzman et al in einer Machbarkeitsstudie zeigen, dass die ASL-Messung stabil und reproduzierbar bei Nierentransplantaten eingesetzt werden kann und dass ein direkter Vergleich in mehrzeitigen Untersuchungen möglich ist [63,65,68,76].

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der durchgeführten Studie war die Überprüfung der klinischen Wertigkeit der beiden funktionellen Sequenzen DWI und ASL bei der diagnostischen Bildgebung der Transplantatniere.

1. Korrelieren die Ergebnisse der funktionellen MRT-Sequenzen, DWI (Diffusion) und ASL (Perfusion), mit den laborchemischen Funktionsparametern Kreatinin-Wert im Serum und berechneter Glomerulärer Filtrationsrate (eGFR)?
2. Sind signifikante Unterschiede in der diffusionsgewichteten Bildgebung und der ASL-Technik bei guter und schlechter Transplantatfunktion messbar?
3. Korrelieren die Ergebnisse der bi-exponentiellen Auswertung der Diffusionsbildgebung im Sinne des IVIM-Modells mit den Flussmessungen der ASL-Technik?
4. Können mit den Ergebnissen der funktionellen Sequenzen die für die Transplantatfunktionsverschlechterung ursächlichen Pathologien (z.B. akute Tubulusnekrose und akute Abstoßungsreaktion) differenziert werden?
5. Ist es möglich Grenzwerte der ADC und ASL zu definieren, die eine Prognose für eine definitive oder potentiell reversible Transplantatnierenerschädigung erlauben?
6. Sind die beiden untersuchten, funktionellen MR-Sequenzen in der Lage die diagnostische Funktion des Transplantats zu ersetzen?

2 Material und Methoden

Zu den durchgeführten Untersuchungen der vorliegenden Studie und zu Untersuchungsprotokollen lag das positive Votum der hiesigen Ethikkommission vor.

Alle Probanden willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien sowie MRT-Kontraindikationen kamen zu tragen:

Einschlusskriterien: 1. Volljährigkeit
2. Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien: 1. Klaustrophobie
2. Künstliche Herzklappe
3. Herzschrittmacher
4. Cochlea-Implantat
5. Minderjährigkeit
6. Implantierte Medikamentenpumpe
7. Hüft-Endoprothese
8. Fehlende Einverständniserklärung

Von Februar 2009 bis Januar 2011 wurden insgesamt 71 nierentransplantierte Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon erhielten 48 eine Leichennieren- und 23 eine Lebendnierentransplantation.

Die 23 weiblichen und 48 männlichen Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt $51,9 \pm 14,4$ Jahre alt.

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien in vier Gruppen eingeteilt:

Die Güte der Ausscheidungsfunktion wurde über einen Kreatininwert von $\leq 1,8$ mg/dl und einer eGFR von ≥ 40 ml/min definiert.

Der Gruppe a) waren 16 Probanden mit einem Abstand zur Nierentransplantation von über drei Monaten und guter Nierenfunktion zugeordnet. In Gruppe a) erhielten 10 Patienten eine Leichenniere und Sechs eine Lebendniere. In Gruppe b) waren 16 Patienten mit einem Abstand zur Transplantation von über drei Monaten und schlechter Transplantatfunktion. Gruppe b) beinhaltete 12 Leichennieren- und vier Lebendnieren-transplantierte. 23 Patienten mit einem Abstand zur Transplantation von unter drei Wochen und regelrechter Nierenfunktion konnten der Gruppe c) zugewiesen werden. In die Gruppe c) wurden 11 Lebendnierenempfänger und 12 Leichennierenempfänger eingeschlossen. Wiederum 16 Studienteilnehmer mit einem Abstand von unter drei Wochen zur Transplantation und reduzierter Transplantatfunktion beinhaltete die Gruppe d). Zur Gruppe d) gehörten jeweils 14 Patienten mit Leichennieren und zwei Patienten mit einer Lebendniere.

2.1 MRT Untersuchungsprotokoll

2.1.1 Anatomische Sequenzen

Die Untersuchungen wurden alle an einem Siemens Magnetom Avanto (Siemens Healthcare AG, Erlangen, Germany) 1,5 Tesla MRT durchgeführt.

Ein Sedativum oder intravenöses Kontrastmittel wurden nicht appliziert.

In Rückenlage erfolgte die Anfertigung einer axialen T2w HASTE-Sequenz mittels einer 6-Kanal Body-Array-Spule mit den Parametern: TR 2000ms, TE 92 ms, Schichtdicke 6 mm, Field of view (FOV) 380 x 315.

Eine koronare TrueFisp-Sequenz wurde zur Planung und Einzeichnung der funktionellen Untersuchungen durchgeführt (Parameter: TR 3,2 ms, TE 1,3 ms, Schichtdicke 6 mm, FOV 420 x 420).

2.1.2 DWI Diffusionsgewichtete Sequenz

Die DWI-Untersuchung wurde parakoronar, angepasst zur Lage der Transplantatniere durchgeführt. Auf Grund der nur geringen Atemverschieblichkeit des Transplantates in der Fossa iliaca, konnte auf eine Atemtriggerung verzichtet werden (Parameter: 16 b-Werte ($b=0,50,100,\dots,650,700,750$ s/mm², TR 3000 ms, TE 75 ms, TA 4:45 min, PAT 2, FOV 400mm, Matrix 192x192, av=3). Die Auswertung der gewonnen Bilddaten erfolgte an einer externen Workstation (Windows XP Professional, Microsoft Office Microsoft Corporation, USA). Mit dem Programm Stroketool V 2.4 (<http://www.digitalimagesolution.de>) wurde eine zentrale, koronare Schicht aufgesucht, die eine optimale renale Mark-Rinden-Differenzierung zu ließ [77]. Hierin wurde die gesamte Nierenrinde in einer Schicht umfahren und eingezeichnet (ROI). Aus diesen „Regions of interest“ (ROI) wurde die durchschnittliche Signalintensität für die verschiedenen b-Werte als Datensatz exportiert. Die hieraus erzielten Daten wurden ihrerseits mit dem Programm Table Curve 2D (Version 5.0, Automated Curve Fitting & Akquation Discovery, AISN Software, USA) ausgewertet.

Auf Basis des Levenberg-Marquard Algorithmus zur nichtlinearen Datenanpassung erfolgte die rechnerische Anpassung der Formel 1.1 für die ADC^{mono} und für die bi-exponentielle Auswertung ADC_D , ADC_P und F_P der Formel 1.2 in Table Curve 2D [78-80].

Formel 1.1: $S_{(b)} = \check{y}_0 e^{-ADC}$

Formel 1.2: $S_{(b)} = \check{y}_0 [(1 - \check{\tau}_P) e^{-ADC_D} + \check{\tau}_P e^{-ADC_P}]$

Um die unter der Formel 1.2 aufgetretene Streuung zu eliminieren bzw. reduzieren, erfolgte die weitere bi-exponentiellen Auswertung in dieser Studie durch eine Umstellung der Formel. Die Basis dazu liefern Klauß et al [81]. Diese Forschergruppe fixierte den Perfusionsanteil ADC_P . Wittsack et al [82] konnten aus Messungen an fünf gesunden Probanden den Perfusionsanteil ADC_P mit

12.717 $10^{-6}\text{s}/\text{mm}^2 \pm 3,15 \cdot 10^{-6}\text{s}/\text{mm}^2$ ermitteln. Da in unserer Studie Transplantatnieren untersucht wurden, erfolgte auf Basis früherer Erfahrungen eine Festsetzung des üblicherweise freien Parameters ADC_P in der mathematischen Berechnung auf $10.000 \cdot 10^{-6}\text{s}/\text{mm}^2$.

Formel 1.3: $S_{(b)} = S_0 [(1 - \tau_p) e^{-ADC_D} + \tau_p e^{-10\mu^2/ms}]$

Auf Basis des Levenberg-Marquard Algorithmus zur nichtlinearen Datenanpassung erfolgte die rechnerische Anpassung der Formel 1.3 für die ADC^D in Table Curve 2D [78-80].

Eine dritte Herangehensweise zur bi-exponentiellen Auswertung der ADC erlaubt die Festlegung des üblicherweise freien Parameters S_0 zur zusätzlichen Stabilisierung der Messdaten [81]. Dies wird in der Formel 1.4 ausgedrückt.

Formel 1.4: $\frac{S(b)}{S_0} = \left[(1 - \tau_p) e^{-ADC_D} + \tau_p e^{-10\mu^2/ms} \right]$

Auf Basis des Levenberg-Marquard Algorithmus zur nichtlinearen Datenanpassung erfolgte erneut die rechnerische Anpassung der Formel 1.4 für die ADC^D in Table Curve 2D [78-80].

Um die Qualität der Anpassung, der obengenannten Formeln zu überprüfen, wurde jeweils der Korrelationskoeffizient R^2 bestimmt.

Formel 1.5: $R^2 = 1 - \frac{SS_r}{SS_t}$

Dabei entspricht SS_r der Summe der Abstandsquadrate zwischen den Datenpunkten und der angepassten Kurve und SS_t der Summe der Abstandsquadrate zwischen den Datenpunkten und dem mittleren Durchschnittswert aller Datenpunkte.

Je näher R^2 an 1 liegt, desto besser ist das mathematische „Fitting“.

Zusätzlich wurde eine monoexponentielle Auswertung zuvor gruppierter b-Werte vorgenommen. Frühere Arbeiten zum IVIM-Modell haben nachgewiesen, dass insbesondere b-Werte unter 200 s/mm^2 den Perfusionsanteil widerspiegeln und höhere b-Werte der Diffusionsfraktion entsprechen [40,41]. So wurden für die Gruppe IntPerf (Intensität Perfusionsfraktion) die b-Werte $0-150 \text{ } \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und für die Gruppe IntDiff (Intensität Diffusionsfraktion) die b-Werte $350-750 \text{ } \mu\text{m}^2/\text{ms}$ festgelegt. Dann wurde diese, wie oben beschrieben, isoliert für IntPerf und IntDiff die ADC^{mono} berechnet.

2.1.3 ASL Perfusionsmessung

Die Einzelschicht FAIR TrueFisp ASL-Untersuchung wurde parakoronar, angepasst zur Lage der Transplantatnieren durchgeführt. Aufgrund der geringen Atemverschieblichkeit des Transplantates in der Fossa iliaca, war eine Atemtriggerung der Sequenz nicht notwendig. Folgende Parameter wurden angewandt: Es wurde ein Inversionspuls 10.24 ms mit $\mu = 5$, $\beta = 935$, Bandbreite von 1500 Hz und einer Schichtdicke von 20 mm vorgeschaltet um eine schichtselektive Inversion zu erreichen. In einem Abstand von $\text{TI } 1,2$ Sekunden nach dem Präparationspuls erfolgte die TrueFisp Datenakquise. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Bildern betrug $3-4$ Sekunden, $\text{TR } 4,6 \text{ ms}$, $\text{TE } 2,3 \text{ ms}$, Akquisitionsbreite 651 Hz/Pixel , Matrix 128×128 , Flipwinkel 70° , Schichtdicke 8 mm , 30 Messungen ohne und 30 Messungen mit Labeling, $\text{TA: } 4:30 \text{ min}$. Die Auswertung der gewonnenen Bilddaten erfolgte an einer externen Workstation (Windows XP Professional, Microsoft Office Microsoft Corporation, USA). Im Programm Stroketool V 2.4 (<http://www.digitalimagesolution.de>) wurde die gesamte Nierenrinde in der akquirierten, parakoronaren Schicht eingezeichnet (ROI). Mit der Gleichung:

Formel 1.6 :
$$f = \frac{\lambda}{2\text{TI}} \times \frac{\lambda^{-1}(\text{TI})}{M_0} \exp\left(\frac{\text{TI}}{T_1}\right)$$

wurde pixelweise die quantitative Perfusion auf dem Boden einer Analyse der Magnetisierungsdifferenz bestimmt.

Dabei entsprach M_0 der Equilibrium-Magnetisierung pro Gewebeeinheit und T_1 der longitudinalen Relaxationszeit des Gewebes (Nierenrinde, Nierenmark und arterielles Blut). Die T_1 -Zeit wurde nach Björnerud und Roberts [83,84] auf 1,2 Sekunden festgesetzt. f entspricht der Perfusionsrate in ml/100g/min und λ dem Koeffizienten des Blut-Gewebe-Wasser Anteils. Für λ wurde ein konstanter Wert von 80ml/100g festgelegt [85]. Die Perfusionsbilder mit und ohne Labeling wurden paarweise gemittelt und danach voneinander subtrahiert (entspricht ΔM). Die Farbkodierung wurde für den Bereich 0 bis 400 ml/100g/min determiniert. Perfusionswerte > 600 ml/100g/min entsprechen vaskulärem Fluss und wurden entsprechend gleich Null gesetzt. Pixelwerte zwischen 400-600 ml/100g/min wurden gemäß Vorarbeiten in der Literatur auf den vordefinierten Wert von 400 ml/100g/min gesetzt [58,86].

Die quantitative Auswertung wurde, wie oben erwähnt, für jeden Pixel mit der Formel 1.6 vollzogen.

2.2 Subgruppenanalyse klinischer Verlauf

Bei 28 Patienten mit zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung reduzierter Transplantatfunktion wurde der klinische und laborchemische Verlauf anhand der Parameter Kreatinin und eGFR nach 6 Monaten kontrolliert.

Hierbei wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe e) enthielt Patienten, die im Verlauf von 6 Monaten keine Besserung der Funktion zeigten. Der Gruppe f) konnten Patienten mit im Verlauf verbesserten Retentionsparametern zu geordnet werden. Dabei wurden der obengenannte Kreatininwert von $\leq 1,8$ mg/dl und die berechnete Glomeruläre Filtrationsrate ≥ 40 ml/min als Maß für eine gute bzw. schlechte Nierenfunktion erneut herangezogen.

Unter dieser Prämisse wurden der Gruppe e) insgesamt 16, vier weibliche und 12 männliche, Patienten zugeordnet. Der Gruppe f) konnten so drei weibliche und 10 männliche Teilnehmer zugewiesen werden.

Das durchschnittliche Alter in Gruppe e) lag bei $53,9 \pm 13,5$ Jahren. Die Patienten der Gruppe f) waren im Durchschnitt $57,6 \pm 13,3$ Jahre alt.

Die Messergebnisse der diffusionsgewichteten Sequenz und der ASL-Perfusionuntersuchung wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hin überprüft.

In eine weitere Subgruppenanalyse wurden 17 Patienten eingeschlossen. Diese Studienteilnehmer wiesen zum Untersuchungszeitpunkt alle eine eGFR von ≤ 30 ml/min auf. Eine Unterteilung in die Gruppen g) und h) erfolgte anhand der Folge eGFR von ≥ 30 ml/min und den Arztbriefen im Verlauf von ca. sechs Monaten.

So wurden der Gruppe g) neun Patienten zugewiesen, deren Transplantatfunktion sich im sechs-monatigen Verlauf erholte und keine Dialyse durchgeführt werden musste. In Gruppe h) befanden sich acht Patienten deren Ausscheidungsparameter sich im Verlauf nicht verbessert hatten und die eine Dialyse erhielten oder sich einer Transplantatnephrektomie unterziehen mussten.

Der Gruppe g) konnten drei weibliche und sechs männliche Teilnehmer zugeordnet werden, wovon ein Patient eine Lebendnierenspende und sieben Patienten eine Leichenniere erhielten. Von den zwei weiblichen und sechs männlichen Patienten der Gruppe h) waren zwei lebend- und sechs leichentransplantiert.

Das durchschnittliche Alter in Gruppe g) lag bei $60,4 \pm 7,6$ Jahren.

Die Patienten der Gruppe h) waren im Durchschnitt $55,5 \pm 16,3$ Jahre alt.

2.3 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Ergebnisse der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung und der ASL-Perfusionsuntersuchung sowie die Laborwerte und die den Arztbriefen entnommenen Informationen wurden in Tabellen und Diagrammen in Excel (Microsoft©2003) aufbereitet.

Die Daten wurden auf Plausibilität kontrolliert und deskriptiv dargestellt.

Die Statistische Auswertung erfolgte mit Wessa, P. (2011), [Free Statistics Software, Office for Research Development and Education, version 1.1.23-r7, URL <http://www.wessa.net/>] sowie in Excel (Microsoft©2003).

Die Überprüfung der Signifikanz der gefundenen Gruppenunterschiede wurde zu einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ mittels Student-T-Test durchgeführt.

Zunächst wurden Mittelwerte und Standardabweichung ermittelt und anschließend einer Signifikanzprüfung mittels Student-T-Test unterzogen.

Die Korrelationsprüfung erfolgte anhand des Pearson-Produkt-Moment-Korrelation in www.wessa.net (Wessa P., (2008), Pearson Correlation (v1.0.3) in Free Statistics Software (v1.1.23-r7), Office for Research Development and Education, URL http://www.wessa.net/rwasp_correlation.wasp/). Die graphische Darstellung der Korrelationen erfolgte über Excel (Microsoft©2003).

3 Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Probanden aller vier Gruppen lag bei $51,8 \pm 14,3$ Jahren. Das durchschnittliche Alter in Gruppe a) lag bei $50,68 \pm 11,94$ Jahren, in Gruppe b) bei $53,81 \pm 12,73$ Jahren, in Gruppe c) bei $47,69 \pm 16,91$ Jahren und in Gruppe d) bei $53,18 \pm 13,35$ Jahren. Signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich des Alters zwischen den Gruppen nicht ($p=0,21$).

In Gruppe a) fanden sich 7 weibliche und 9 männliche, in Gruppe b) 5 weibliche und 11 männliche, in Gruppe c) 8 weibliche und 15 männliche und in Gruppe d) 4 weibliche und 12 männliche Probanden.

Es wurden insgesamt 48 Leichen- und 23 Lebendspendernieren untersucht [Tab. 1].

| Gruppe | Anzahl | Alter in Jahren | Geschlecht | Lebendniere | Leicheniere |
|--------|--------|-----------------|------------|-------------|-------------|
| a) | 16 | $50,6 \pm 11,9$ | 7 ♀; 9 ♂ | 6 | 10 |
| b) | 16 | $53,8 \pm 12,7$ | 5 ♀; 11 ♂ | 4 | 12 |
| c) | 23 | $47,6 \pm 16,9$ | 8 ♀; 15 ♂ | 11 | 12 |
| d) | 16 | $57,1 \pm 13,3$ | 4 ♀; 12 ♂ | 2 | 14 |

Tabelle 1: Epidemiologische Daten der eingeschlossenen, den vier Gruppen zugeordneten 71 Patienten.

Die Mittelwerte und die Standardabweichung für die glomeruläre Filtrationsrate (ml/s) und der Kreatinin-Wert im Serum (mg/dl) lagen für die Gruppe a) bei $52,31 \pm 14,08$ und $1,36 \pm 0,26$, für die Gruppe b) bei $28,75 \pm 10,68$ und $2,64 \pm 1,03$, für die Gruppe c) bei $60,09 \pm 20,61$ und $1,33 \pm 0,29$ sowie für die Gruppe d) bei $17,31 \pm 6,75$ und $4,01 \pm 1,52$. Die Berechnung von Standardabweichung und Mittelwert für den Parameter Harnstoff in mg/dl hatten für Gruppe a) 54 ± 20 , für die Gruppe b) 96 ± 41 , für die Gruppe c) 52 ± 18 und für die Gruppe d) 142 ± 47 zum Resultat [Tab. 2].

| Gruppe | Kreatinin mg/dl | eGFR ml/min | Harnstoff mg/dl |
|--------|-----------------|---------------|-----------------|
| a) | 1,36 ± 0,26 | 52,31 ± 14,08 | 54 ± 20 |
| b) | 2,64 ± 1,03 | 28,75 ± 10,68 | 96 ± 41 |
| c) | 1,33 ± 0,29 | 60,09 ± 20,61 | 52 ± 18 |
| d) | 4,01 ± 1,52 | 17,31 ± 6,75 | 142 ± 47 |

Tabelle 2: Durchschnittliche laborchemische Daten der vier Patientengruppen.

3.1 DWI, Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung

Bei allen 71 untersuchten Probanden konnte eine diffusionsgewichtete MR-Sequenz ohne einschränkende Bildartefakte durchgeführt werden. Daher konnte für alle Datensätze eine mono- und biexponentielle Auswertung der ADC erfolgen.

3.1.1 Monoexponentielle Auswertung der ADC

Die in Formel 1.1 dargestellte monoexponentielle Berechnung der ADC (ADC^{mono}) lieferte für die Gruppen a) und b) im T-Test signifikant unterschiedliche Mittelwerte von $1989,6 \pm 106,2 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ für die Gruppe a) und für die Gruppe b) $1767,5 \pm 116,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p < 0,001$). Auch die ADC^{mono} der Gruppe c) war im Vergleich zur Gruppe d) mit $2044,9 \pm 172,9 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ zu $1695,0 \pm 198,9 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$) [Tab. 3].

| Gruppe | ADC ^{mono} (10 ⁻⁶ mm ² /s) | ADC ^{Da} (10 ⁻⁶ mm ² /s) | FP | ASL (ml/100g/min) |
|--------|--|--|-------------|----------------------|
| a) | 1989,6 ± 106,2 | 1599,4 ± 163 | 0,22 ± 0,05 | 286,6 ± 42 |
| b) | 1767,5 ± 116,6 | 1453,8 ± 166,6 | 0,21 ± 0,06 | 214,2 ± 45 |
| c) | 2044,9 ± 172,9 | 1565,8 ± 231,4 | 0,24 ± 0,07 | 287,8 ± 51 |
| d) | 1695,0 ± 198,9 | 1349,4 ± 211,6 | 0,21 ± 0,07 | 175,4 ± 56 |

Tabelle 3: Durchschnittliche Ergebnisse der DWI und ASL der vier Gruppen. Die ADC^{mono}, ADC^{Da} und ASL ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen a) und b) bzw. c) und d).

3.1.2 Bi-exponentielle Auswertung der ADC

3.1.2.1 Bi-exponentielle Auswertung der ADC^{Da} mit der Formel 1.3

Der Mittelwert der ADC^{Da} ergab mit $1599,4 \pm 163 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ einen höheren Wert bei Patienten der Gruppe a) im Vergleich zu den Patienten der Gruppe b) mit $1453,8 \pm 166,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ($p=0,016$). Die Messungen der Gruppen c) zeigten eine ADC^{Da} von $1565,8 \pm 231,4 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, die ADC^{Da} Werte der Gruppe d) hingegen waren mit $1349,4 \pm 211,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ reduziert, ($p=0,004$). Die Perfusionsfraktion (FP) der Gruppe a) war mit $0,22 \pm 0,05$ nur geringfügig höher als die der Gruppe b) mit $0,21 \pm 0,06$. Gleiches war für die Subgruppen c) und d) abzugrenzen, hier zeigten die FP für c) einen Wert von $0,24 \pm 0,07$ zu Vergleich zu d) mit $0,21 \pm 0,07$. Die Perfusionsfraktion FP zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

3.1.2.2 Biexponentielle Auswertung der ADC^{Db} mit der Formel 1.4

Die von Klauß et al [81] erstmals eingeführte Formel 1.4 lieferte für die Gruppe a) einen höheren Mittelwert von ADC^{Db} $1599,4 \pm 163 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ im Vergleich zu ADC^{Db} $1453,8 \pm 166,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Gruppe b), ($p=0,018$). Auch die ADC^{Db} der Gruppe c) war im Vergleich zu Gruppe d) mit ADC^{Db} $1565,8 \pm 231,4 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ zu ADC^{Db} $1349,4 \pm 211,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ höher, ($p=0,005$).

Wie für die Formel 1.3 zeigte sich keine Signifikanz bezüglich der FP.

3.2 Monoexponentielle Auswertung der niedrigen und hohen b-Werte

Die monoexponentielle Auswertung der DWI-Daten nach der Formel 1.1 erfolgte getrennt für die ADC^D IntPerf (niedrige b-Werte: 0-150 s/mm²) und die ADC^D IntDiff (hohe b-Werte 350-750 s/mm²).

Die Mittelwerte für die ADC^D IntPerf konnten für die Gruppe a) mit $2757,4 \pm 320,3 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und für die Gruppe b) mit $2573,9 \pm 355,3 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ berechnet werden. Der ADC^D IntPerf Mittelwert für die Gruppe c) lag bei $2858,9 \pm 402,3$ sowie $2481,4 \pm 487,5 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ für die Gruppe d).

Die Berechnung der ADC^D IntDiff lieferte für Gruppe a) $1680,3 \pm 195,7 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und für die Gruppe b) $1501,5 \pm 207,2 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Für die Gruppe c) wurde die ADC^D IntDiff mit $1563,7 \pm 277,1 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und für die Gruppe d) mit $1336,5 \pm 254 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermittelt.

Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen a) und b) ($p=0,018$) sowie c) und d) ($p=0,013$) bezogen auf die DWI-Daten der ADC^D IntDiff (hohe b-Werte). Keine Signifikanz wurde für die niedrigen, perfusionsgewichteten b-Werte (ADC^D IntPerf) der Gruppen a) und b) erreicht. Die Gruppen c) und d) wiesen diesbezüglich signifikante Unterschiede auf, $p=0,01$, [Tab. 4].

| Gruppe | IntPerf ($10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) | IntDiff ($10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) |
|--------|---|---|
| a) | 2757,4 ± 320,3 | 1680,3 ± 195,7 |
| b) | 2573,9 ± 355,3 | 1501,5 ± 207,2 |
| c) | 2858,9 ± 402,3 | 1563,7 ± 277,1 |
| d) | 2481,4 ± 487,5 | 1336,5 ± 254 |

Tabelle 4: Durchschnittliche Ergebnisse der IntPerf und IntDiff der vier Gruppen. Die Auswertung der IntDiff ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen a) und b) bzw. c) und d).

3.3 Arterial Spin Labeling Perfusionsmessung

Bei allen 71 Studienteilnehmern konnten die ASL Perfusionsmessung ohne Artefakte akquiriert werden. Somit konnte bei allen Patienten eine Auswertung der ASL-Bilddaten anhand der Formel 1.6 erfolgen.

Die mittlere ASL-Perfusion für die Patienten der Gruppe a) war mit $286,6 \pm 42 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ deutlich höher als in der Gruppe b) mit $214,2 \pm 45 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$. Der durchschnittliche Blutfluss der Patienten in Gruppe c) war mit $287,8 \pm 51 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ebenfalls relevant höher als für Gruppe d) mit $175,4 \pm 56 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$.

Der Unterschied der ASL Messung zwischen den Gruppen a) und b) sowie c) und d) war jeweils mit $p < 0,001$ hoch signifikant.

3.4 Korrelationen

Die ADC^{mono} zeigte mit $r=0,72$ eine sehr gute Korrelation zum Kreatininwert im Serum.

Korreliert man die ASL mit dem Kreatininwert ergibt sich ein zwar noch guter aber dennoch etwas geringerer Regressionskoeffizient von $r=0,59$.

Die Korrelation der ADC^{Da} , ADC^{Db} und die ADC^D IntDiff zum Funktionsparameter Kreatinin war mit jeweils $r=0,56$, $r=0,54$ und $r=0,52$ gut.

Die ADC^{mono} und ASL zeigte mit $r=0,68$ und $0,52$ eine gute Korrelation zu der glomerulären Filtrationsrate. Die eGFR korrelierte mäßig bis schlecht mit der ADC^{Da} , ADC^{Db} sowie der IntPerf und IntDiff, die Werte für „r“ lagen hier bei $0,42$, $0,44$, $0,34$ bzw. $0,36$.

Die ADC^{mono} zeigte zu den Messwerten der ASL, der ADC^{Da} und IntPerf bzw. IntDiff mit $r=0,6$ bis $r=0,64$ eine gute Korrelation.

Im Gegensatz hierzu korrelierte die ASL mit den zu vergleichenden Messparametern ADC^{Da} , ADC^{Db} , IntPerf und IntDiff nur mäßig, $r=0,36$ bis $r=0,42$. Eine exzellente Korrelation war für die ADC^{Da} und die monoexponentiell ausgewerteten hohen b-Werten (ADC^D IntDiff) zu ermitteln ($r=0,88$), [Abb. 4].

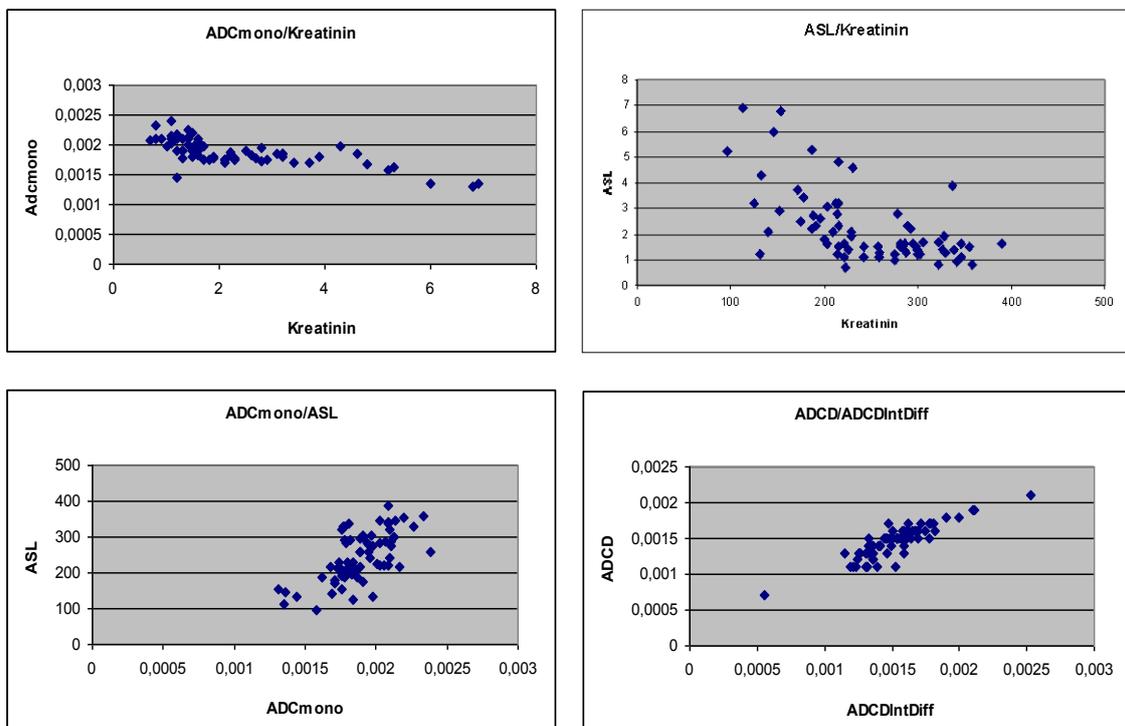


Abbildung 4: exemplarische Korrelationsgrade
oben links: $ADC^{mono}/Kreatinin$, oben rechts: $ASL/Kreatinin$
unten links: ADC^{mono}/ASL , unten rechts: $ADCD/ADC$ IntDiff

Als ursächlich für eine reduzierte Transplantatfunktion konnten unterschiedliche Pathologien aus den klinischen Daten und den Biopsien erhoben werden.

In 21 Fällen wurde bei Patienten mit einer Funktionsverschlechterung der Transplantatniere eine diagnostische Biopsie durchgeführt. Der Abstand zu der

MRT-Untersuchung war im durchschnitt mit 14 Tage festzuhalten. Die histologische Aufarbeitung der Stanzbiopsien zeigte in vier Fällen eine akute Abstoßungsreaktion und in neun Fällen einen akuten Tubulusschaden unterschiedlichen Schweregrades. Drei Patienten wiesen im Transplantatnierenparenchym eine benigne Nephrosklerose auf, wobei in zwei von drei Fällen ein koinzidenteller Tubulusschaden vorlag. In zwei weiteren Histologien wurde die Diagnose einer Nephritis und Glomerulopathie gestellt. Jeweils einmal konnte eine interstitielle Fibrose, eine Tubulusatrophie und eine ischämische Nekrose diagnostiziert werden.

Die statistische Analyse der ADC- und ASL-Messwerte erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion (n=4), einer Nephrosklerose (n=3) und einem potentiell reversiblen Tubulusschaden (n=7).

Die durchschnittliche ADC-Diffusion in den genannten Fällen lag bei 1655 ± 206 (n=4), 1710 ± 30 (n=3) und 1784 ± 104 (n=7) $10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die gemessenen Perfusionsdaten der ASL zeigten Mittelwerte von 156.4 ± 39 (n=4), 205.2 ± 30.3 (n=3) and 197.1 ± 74.2 (n=7) ml/100g/min.

Bei drei weiteren Empfängern konnte mittels Dopplersonographie eine hämodynamisch relevante Transplantatnierenarterienstenose diagnostiziert werden. In einem Fall führte eine akute Dissektion zu einem thrombotischen Verschluss der Transplantatnierenarterie und somit zu einer ausgedehnten Parenchymnekrose im Transplantat.

Eine hochgradige Harnleiterobstruktion, bedingt durch eine postoperative Ureternekrose oder große Lymphozelen wurden in vier Patienten als ursächlich für eine Reduktion der Ausscheidungsfunktion detektiert. Drei Transplantatnierenempfänger litten unter schweren oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen.

3.5 Subgruppenanalyse klinischer Verlauf

3.5.1 monoexponentielle ADC

Die Berechnung des Mittelwerts für die Gruppe e) ergab eine ADC^{mono} von $1711 \pm 198 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Der mittlere ADC^{mono} Wert für die Patienten der Gruppe f) war mit $1770 \pm 104 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ nahezu identisch, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen e) und f) konnte nicht ermittelt werden ($p=0,35$).

3.5.2 Biexponentielle ADC^{Da}

Die durchschnittliche ADC^{Da} konnte für Gruppe e) mit $1325 \pm 229 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und vergleichbar für Gruppe f) mit $1392 \pm 197 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bestimmt werden. Der Unterschied zwischen den Gruppen e) und f) war nicht statistisch signifikant, $p=0,41$.

3.5.3 Biexponentielle ADC^{Db}

Die ADC^{Db} lieferte für die Gruppe f) einen etwas höheren Mittelwert von ADC^{Db} $1429 \pm 190 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ im Vergleich zu ADC^{Db} $1381 \pm 208 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Gruppe e). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht festzustellen ($p=0,52$).

3.5.4 Monoexponentielle ADC^D IntDiff und ADC^D IntPerf

Der Mittelwert für die ADC^D IntDiff für die Gruppe e) lag bei $1391 \pm 269 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, der für die Gruppe f) bei $1458 \pm 237 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die durchschnittliche ADC^D IntPerf konnte für Gruppe e) mit $2464 \pm 441 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und für Gruppe f) mit $2663 \pm 418 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bestimmt werden

Mit $p=0,49$ für ADC^D IntDiff und $p=0,22$ für ADC^D IntPerf ergab sich keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen.

3.5.5 ASL-Perfusion

Die mittlere ASL-Perfusion für die Patienten war vergleichbar. Die mittleren Ergebnisse der Gruppe e) betragen $193 \pm 52 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ und die der Gruppe f)

198 ± 60 ml/100g/min. Auch in der Perfusionsanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,53, [Tab. 5]).

| Gruppen | ADC ^{mono} | ADC ^{Da} | IntDiff | IntPerf | ASL |
|---------|---------------------|-------------------|------------|------------|----------|
| e) | 1711 ± 198 | 1325 ± 229 | 1391 ± 269 | 2464 ± 441 | 193 ± 52 |
| f) | 1770 ± 104 | 1392 ± 197 | 1458 ± 237 | 2663 ± 418 | 198 ± 60 |

Tabelle 5: Durchschnittliche Ergebnisse der Subgruppen von Patienten mit reduzierter Transplantatfunktion bei Studieneinschluss im Vergleich zum klinischen Verlauf. Mit keiner Analyse konnte ein signifikanter Unterschied erreicht werden.

3.5.6 Subgruppenanalyse bei Transplantatversagen

Die ADC^{mono} lieferte für die Gruppe g) einen etwas höheren Mittelwert von ADC^{mono} 1777 ± 80 10⁻⁶ mm²/s im Vergleich zu ADC^{mono} 1637 ± 266 10⁻⁶ mm²/s für Gruppe h). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen g) und h) bezüglich der ADC^{mono} war nicht festzustellen (p=0,75).

Der durchschnittliche Blutfluss der Patienten in Gruppe g) war mit 222,1 ± 68 ml/100g/min relevant höher als für Gruppe h) mit 169,2 ± 39 ml/100g/min. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,03).

4 Diskussion

Eine suffiziente Diagnostik der Transplantatnieren ist unverändert von enormer Bedeutung.

Wären funktionelle MR-Sequenzen in der Lage, verschiedene Pathologien als Ursache einer Transplantatfunktionsverschlechterung zu erfassen bzw. diese zu differenzieren, könnten invasive Methoden wie die Biopsie zurückgestellt oder gar vermieden werden. Die Identifikation einer akuten Abstoßungsreaktion und die Abgrenzung zur akuten Tubulusnekrose ist eine große Herausforderung an die funktionelle MRT-Nierenbildgebung [76,87-90]. Klinisch ist kaum eine Unterscheidung möglich, da beide Krankheitsbilder ähnliche Symptome und gleichzeitig eine Erhöhung des Serum-Kreatininlevels sowie eine Reduktion der eGFR zeigen. Die diagnostische Standardprozedur stellt neben der Sonographie die Nieren-Punktion dar. Diese ist jedoch mit den verschiedensten Risiken, z.B. der akuten Blutung, AV-Fisteln oder Infektionen, behaftet. Um die Gefahr einer Komplikation so gering wie möglich zu halten, sollten zunächst alle nicht-invasiven Möglichkeiten ausgeschöpft werden. In Industriestaaten wie Deutschland steht die Magnetresonanztomographie ubiquitär zur Verfügung. Da die Nierenfunktion bei oben genannten Pathologien meist stark eingeschränkt ist, sollten Kontrastmittel-freie Verfahren bevorzugt angewandt werden. Die Arbeitsgruppe um Eisenberger et al [91] konnte zeigen, dass die ADC-Werte in Patienten mit histopathologisch nachgewiesener akuter Abstoßung in Rinde und Mark deutlich verringert war. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2009 verglich die mono- und biexponentielle Auswertung der ADC-Werte von Patienten mit akuter Abstoßung. Es zeigte sich, dass die biexponentielle Auswertung zwar mathematisch genauer war, die monoexponentielle ADC jedoch der klinisch suffizientere und stabilere Parameter war [92].

4.1 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Der Stellenwert der DWI wurde zunächst vornehmlich bei neuroradiologischen Fragenstellungen am ZNS in wissenschaftlichen Untersuchungen geprüft. In den letzten Jahren mehren sich auch Publikationen zu anderen Organsystemen [93-97].

Die zugrundeliegende Idee der DWI besteht in der Vorstellung, dass pathologische Prozesse im Intra- und Extrazellularraum die Molekularbewegung verändern. Die Beweglichkeit der Protonen kann mit der DWI ohne die invasive Gabe von Kontrastmittel gemessen werden. Die so gewonnenen Daten zur Diffusion der Protonen im Gewebe lassen Rückschlüsse auf die Integrität des untersuchten Organs zu. Insbesondere für organtransplantierte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind solche funktionellen Untersuchungsmethoden ein interessanter Ansatz, um nicht-invasiv Daten über die Anatomie hinaus zu gewinnen.

Pathologische Parenchymveränderungen nehmen Einfluss auf die Protonenbeweglichkeit, über die die ADC berechnet wird. So konnten Namimoto et al nachweisen, dass eine signifikante Signalreduktion der ADC bei Patienten mit akutem Nierenversagen oder mit einer Nierenarterienstenose auftrat [98]. Auch Thoeny et al fanden eine Verringerung der ADC-Werte in Nativnieren bei Patienten mit eingeschränkter, renaler Ausscheidungsfunktion [99]. Yildirim et al zeigten signifikant niedrigere ADC-Werte in Patienten mit Nierenarterienstenose im Vergleich zu Nieren ohne Arterienstenose [100].

In unserer Studie konnten wir ebenfalls nachweisen, dass eine Unterscheidung zwischen gesunder und pathologisch veränderter Transplantatniere mittels der ADC-Analyse der Nierenrinde möglich ist. So zeigte sich ein signifikanter Unterschied der ADC^{mono} und der ADC^D zwischen Patienten mit guter (definiert als $eGFR \geq 40 \text{ ml/min/m}^2$ und Kreatinin im Serum $\leq 1,8 \text{ mg/dl}$) und schlechter Transplantatfunktion. Exemplarisch zeigte sich bei einem Patienten mit Transplantatnierenarterien-Knickstenose eine deutlich reduzierte ADC^{mono} von $1730 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und eine niedrige ADC^{Da} von $1300 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Ein 41 jähriger Patient der Gruppe b) litt im Verlauf unter einer chronischen Transplantatniereninsuffizienz dritten Grades. Auch hier zeigte sich eine deutliche Reduktion der ADC^{mono} mit $1690 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. In Gruppe d) fand sich ein junger Patient mit einem akuten Verschluss der oberen Polararterie des

Transplantates in der perioperativen Phase. Während der Unterpol regelrechte ADC^{mono} -Werte von $1810 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ aufwies, zeigte der Oberpol stark reduzierte Werte von $1350 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Auch die ADC^{Da} war mit $1100 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ in diesem Rindenareal erheblich eingeschränkt. Zwei unterschiedliche Forschergruppen beobachteten eine Absenkung der ADC in Tierexperimentellen Untersuchungen nach Anlage einer Ureterobstruktion [101,102]. Hierbei konnte die Gruppe um Sheehan einen herabgesetzten Blutfluss im Nierenparenchym bei bestehendem Harnaufstau feststellen [101]. Die Beobachtungen von Sheehan et al konnten mit unseren Daten ebenfalls bestätigt werden. Besonders deutlich zeigte sich eine Absenkung der ADC und eine Reduktion der Gewebesperfusion der Nierenrinde bei hochgradigem Harnaufstau. Eine 51 Jahre alte Patientin, deren Transplantat die Anlagevariante einer Doppelniere aufzeigte, wies eine Obstruktion des oberen Harnleiters auf, so dass es am Oberpol zu einem Harnaufstau dritten Grades kam. Der ADC^{mono} -Wert von $1440 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und die ADC^{Da} ($1100 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) der betroffenen Rinde waren im Vergleich zum nicht gestauten Nierenbecken signifikant herabgesetzt. Die ASL des Nierenparenchyms angrenzend an das dilatierte Nierenbecken war ebenfalls signifikant reduziert [Abb. 5].

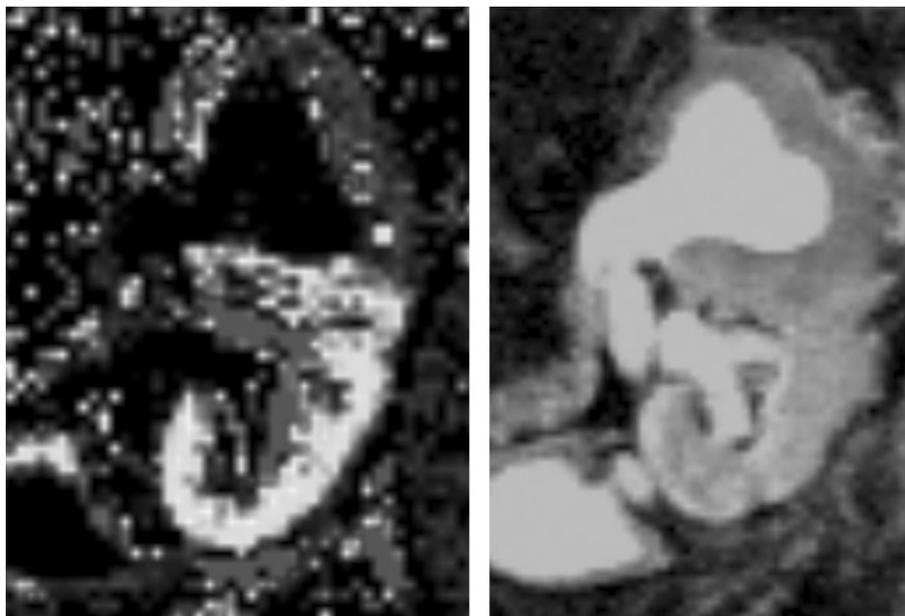


Abb. 5: ASL (li.) und ADC^{mono} (re.) einer transplantierten Doppelnierenanlage mit aufgestautem oberem Nierenbecken. Das gestaute Nierenparenchym zeigt eine reduzierte Perfusion und ADC.

Eine italienische Arbeitsgruppe fand in Übereinstimmung zu unserer Arbeit eine gute Korrelation der ADC zur glomerulären Filtrationsrate an Nativnieren [103]. So konnten auch wir eine gute Korrelation der ADC^{mono} von $r=0,68$ zur eGFR feststellen. 2006 konnten Thoeny et al die eine gute Korrelation der ADC zum Kreatininwert an Transplantatnieren beobachten [104]. In unsere Studie korrelierte die ADC^{mono} am besten mit dem Kreatininwert ($r=0,72$).

Le Bihan et al konnten anhand von vergleichenden Messungen am Phantom und in vivo herausarbeiten, dass das ADC Signal einen schnelleren Perfusionsanteil und einen langsameren Diffusionsanteil beinhaltet. Auf Basis des so entwickelten „intravoxel incoherent motion“-Modell (IVIM) führten die Autoren die biexponentielle Auswertung der ADC unter Berücksichtigung der Perfusions- und Diffusionsanteile ein. Der Perfusionsanteil (ADC^P) spiegelt im IVIM-Modell den miterfassten kapillären Blutfluß wider. Die ADC^D entspricht in der biexponentiellen Berechnung dem langsameren, tatsächlichen Diffusionsanteil [40,41].

2006 konnten Thoeny et al in einer Machbarkeitsstudie an Transplantatnieren zeigen, dass die biexponentielle Auswertung des apparenten Diffusionskoeffizienten ADC reproduzierbar einsetzbar war [104]. Powers et al konnten im Tierversuch an Kaninchen nach Anlage einer einseitigen Nierenarterienstenose eine Korrelation zwischen Perfusionsfraktion und renalem Blutfluss unter Anwendung des IVIM-Modells nachweisen [105]. Diese Arbeiten belegen, dass das IVIM-Modell nicht nur am ZNS, sondern auch an viszeralen Organen angewendet werden kann.

Für die ADC^{Da} zeigte sich in unserem Kollektiv eine mäßige Korrelation zur glomerulären Filtrationsrate, das Korrelationsniveau zum Kreatininwert hingegen war mit $r=0,56$ deutlich besser. Auch die ADC^{Db} sowie die zusätzlich berechneten IntPerf und IntDiff wiesen mit $r=0,52-0,54$ eine gute Korrelation zum Kreatininwert auf.

Die monoexponentielle Berechnung der ADC^{mono} erbrachte signifikante Unterschiede zwischen den definierten Patientengruppen mit guter bzw. schlechter Funktion. So konnte für die Gruppe a) ein durchschnittlicher Wert von $1989,6 \pm 106,2 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ermittelt werden, während in Gruppe b) eine

abgesenkte ADC^{mono} von $1767,5 \pm 116,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei Patienten mit reduzierter Transplantatfunktion abzugrenzen war.

Auch bei den Studienteilnehmern der Gruppen c) und d), bei denen die Nierentransplantation weniger als 21 Tage zurück lag, war die ADC^{mono} in der Gruppe mit guter Funktion im Mittel mit $2044,9 \pm 172,9 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ zu $1695,0 \pm 198,9 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ signifikant höher als bei denjenigen mit schlechter bzw. reduzierter Transplantatfunktion.

Vermutlich ist es dem zu geringen Signal zu Rausch Verhältnis anzulasten, dass das IVIM-Modell nach der Formel 1.2 nach Le Bihan et al nicht suffizient angewendet werden konnte. Die Streuung der Daten war so groß, dass sich keine sinnvolle Analyse durchführen ließ. 2010 wurde in Magnetic Resonance in Medicine eine Arbeit von Wittsack et al [82] veröffentlicht, in der der Einfluss des Signalrauschens auf die DWI an Nierenuntersuchung analysiert wurde. Eine suffiziente biexponentielle Auswertung war demnach nur mit einem guten Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) mit einem Rauschanteil <10% möglich. Unter diesen Voraussetzungen zeigte das IVIM-Modell eine größere mathematische Präzision. Folglich sollten in weiteren Studien zur DWI bei Transplantatnieren mehrere Messdurchgänge der Sequenz erfolgen, um ein möglichst hohes SNR zu erhalten. Dies ist jedoch mit einer verlängerten Untersuchungsdauer der DWI verbunden.

Um der biexponentiellen Berechnung eine höhere mathematische Stabilität zu geben und das zu geringe SNR auszugleichen, musste in unserem Falle eine Umformung der Formel 1.2 erfolgen.

2010 konnten ebenfalls Wittsack et al anhand von in vivo Messungen an gesunden Probanden zeigen, dass die Perfusionskonstante ADC_P in Nativnieren im Durchschnitt bei $12.717 \cdot 10^{-6} \text{ s}/\text{mm}^2 \pm 3,15 \cdot 10^{-6} \text{ s}/\text{mm}^2$ liegt.

Da es sich in unserer Studie um Transplantatnieren handelte und man davon ausgehen muss, dass hier die ADC_P operativ bedingt reduziert ist, wurde in der Formel 1.3 folglich die ADC_P auf $10.000 \cdot 10^{-6} \text{ s}/\text{mm}^2$ festgelegt.

Die ADC^{Da} war entsprechend der besseren Nierenfunktion für die Gruppe a) $1599 \pm 163 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ signifikant höher als die der Gruppe b) mit ADC^{Da} $1453,8 \pm 166,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p=0,016$. Auch für die frisch transplantierten Gruppen c) und d) zeigten sich mit ADC^{Da} $1565,8 \pm 231,4 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und ADC^{Da} $1349,4 \pm 211,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ signifikante Differenzen $p=0,004$.

Im Gegensatz zur ADC^{mono} war die Korrelation zum Kreatininwert mit $r=0,56$ geringer. Die Korrelation der ADC^D zur ASL Perfusion war schlecht ($r=0,38$), da die reine Diffusion nicht von der Durchblutung abhängen dürfte.

Entsprechend fand sich eine sehr gute Korrelation der ADC^D und der monoexponentiell ausgewerteten ADC der hohen b-Werte ($ADC^D IntDiff$) von $r=0,88$.

Unter Berücksichtigung der Arbeiten von Le Bihan et al [40,41] zum IVIM-Modell, in dem die niedrigen b-Werte die Perfusionseinflüsse darstellen und die hohen b-Werte die Diffusion, ist dieses Ergebnis eine Bestätigung. Durch die Festlegung der ADC_P in Formel 1.3 erfolgte eine stark diffusionsgewichtete Auswertung der biexponentiellen Berechnung. Das heißt die Perfusionskonstante wurde aus der Berechnung herausgenommen. Die ADC_D ihrerseits spiegelt im IVIM-Modell die Diffusionskonstante wider. Eine weitere mathematische Stabilisierung, wie sie bereits von Klauß et al angewendet wurde [81], erbrachte ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede. Hierbei wird S_0 (Signalstärke ohne Diffusionsgradient) durch die Signalintensität des b_0 -Bildes, eines weiteren, üblicherweise freien Parameters, ersetzt. Für Gruppe a) mit $ADC^{Db} 1599,4 \pm 163 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und für b) mit $ADC^{Db} 1453,8 \pm 166,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ zeigte sich ein Signifikanzniveau von $p=0,018$. Für die Gruppen c) und d) mit jeweils $ADC^{Db} 1565,8 \pm 231,4 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $ADC^{Db} 1349,4 \pm 211,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ fand sich eine Signifikanz von $p=0,005$. Auch dieses biexponentielle Modell korrelierte gut mit dem Kreatininwert, $r=0,54$.

Um einem weiteren Aspekt und Grundsatz des IVIM-Modell gerecht zu werden, erfolgte die getrennte monoexponentielle Auswertung der niedrigen und hohen b-Werte der gewonnenen Messdaten. Es kann, wie oben beschrieben, im IVIM-Modell angenommen werden, dass insbesondere b-Werte unter $200 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ eher den Perfusionsanteil widerspiegeln und höhere b-Werte dem Diffusionsanteil entsprechen [40,41]. Das heißt, dass bei niedrigen b-Werten weniger die passive Diffusion, als insbesondere der kapilläre Blutfluss, zur Signalintensität beitragen.

Für die Gruppen a) und b) konnten für die $ADC^D IntPerf$ die Parameter $2757,4 \pm 320,3 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $2573,9 \pm 355,3 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ gewonnen werden. Signifikante Unterschiede wurden hier nicht erreicht. Für die Gruppen c) und d) zeigte sich hingegen ein Signifikanzniveau von $p=0,01$ bei Werten für c) von

2858,9 ± 402,3 10⁻⁶ mm²/s und für d) von 2481,4 ± 487,5 10⁻⁶ mm²/s. Eine gute Korrelation zur berechneten glomerulären Filtrationsrate oder zum Kreatininwert wurde jedoch nicht erreicht. Das Korrelationsniveau zur ASL-Perfusion war für die perfusionsgewichtete ADC^D IntPerf mit r=0,41 zwar höher als das der diffusionsgewichteten ADC^D IntDiff mit r=0,36, insgesamt jedoch niedrig. Man hätte hier eine bessere Korrelation erwarten können, da die ASL-Perfusionsmessung die reine Durchblutung wiedergibt und die ADC der niedrigen b-Werte, wie oben aufgeführt, ebenfalls perfusionsabhängig ist. Möglicherweise ist ein Diffusionsanteil in den niedrigen b-Werten enthalten oder das SNR unserer Sequenz war auch für diese Analyse zu niedrig. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte das untersuchte Organ, die Niere, selbst liefern. Berücksichtigt man den mikroskopischen Aufbau der Nierenrinde, so finden sich dort neben Kapillaren noch weitere Strukturen, die einen tubulären Fluss aufweisen. Exemplarisch seien hier der proximale und distale Tubulus, die Vasa afferens et efferens und die Sammelrohre genannt. Die dort ablaufenden Vorgänge von Zu- und Abfluss können zur Signalintensität beitragen und beeinflussen wahrscheinlich die mit der IVIM Analyse erfassten Daten. Thoeny et al kommen in ihrer Arbeit zu einem vergleichbaren Schluss [106].

Die Berechnung der ADC^D IntDiff lieferte für die Patientengruppen a) mit guter und b) mit schlechter Funktion mit den Werten von 1680,3 ± 195,7 10⁻⁶ mm²/s und von 1501,5 ± 207,2 10⁻⁶ mm²/s signifikante Differenzen, p=0,018. Auch die Unterschiede zwischen den Gruppen c) und d) waren für die Parameter 1563,7 ± 277,1 10⁻⁶ mm²/s und 1336,5 ± 254 10⁻⁶ mm²/s signifikant, p=0,013. Die Korrelation zum Kreatininwert war mit r=0,52 gut. Die gute Korrelation der ADC^D IntDiff zur ADC^{mono} mit r=0,6 und die hervorragenden Korrelation zur ADC^{Da} mit r= 0,88 können als Bestätigung des IVIM Modells gewertet werden. Die gute Korrelation der ADC^D bzw. ADC^D IntDiff mit der Nierenfunktion mögen erklären, warum die ADC^{mono} eine bessere Korrelation zur Nierenfunktion aufwies als die ASL (r=0,72 zu r=0,59). Strukturelle Änderungen des Parenchyms, die Einfluss nehmen auf die Diffusion, wurden von der ADC^{mono} ebenso erfasst wie Änderungen der Perfusion. Somit ist die ADC^{mono} möglicherweise die umfassendere funktionelle Sequenz.

4.2 ASL Perfusionsmessung

Die derzeitige „state of the art“ Untersuchung zur Quantifizierung der Perfusion der Niere ist die Nieren-Perfusions-Szintigraphie. Dabei wird ein radioaktiver Trägerstoff in den Blutkreislauf gespritzt und mittels einer Gammakamera die Radionuklid-Aufnahme in der Niere detektiert [61].

Darüber hinaus ist die Positronenemissionstomographie unlängst eine klinisch gebräuchliche Methode den Blutfluss im Nierenparenchym zu messen [62].

Eine höhere Ortsauflösung wird in der Kontrastmittelgestützten Computertomographie erreicht [58].

Zur Perfusionsmessung in der Magnetresonanztomographie bestehen zwei Möglichkeiten. Zum Einen die Kontrastmittel-gestützte Perfusion mit intravenöser Applikation eines MR-Kontrastmittels und zum Anderen eine nicht-invasive Methode bei der Blutbestandteile als endogenes, magnetisch markiertes Kontrastmittel genutzt werden [59].

Bei der zuerst genannten Methode wird nach Bolus-Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels, z.B. Gadopentetate-Dimeglumine, Magnevist® (Gd-DTPA), in dynamischen T1 gewichteten oder T2* gewichteten Sequenzen das Anfluten und Abfluten im Gewebe beobachtet [107,108].

Eine nicht-invasive Beurteilung der Perfusion basiert auf der Technik des „arterial spin labeling“ (ASL).

Bei der ASL erfolgt die magnetische Markierung der Blutwasserstoffspins über selektive Radiofrequenzimpulse. Diese Kennzeichnung ändert sich nicht durch den Weitertransport im Blutstrom und kann im Parenchym des Zielorgans ausgelesen werden [66,69].

Die ASL-Bildgebung ist die einzige funktionelle, Kontrastmittel-freie MRT-Sequenz, die eine Quantifizierung der Durchblutung ermöglicht [59].

Exogene Kontrastmittel bergen verschiedene Risiken. Zum einen können CT-Kontrastmittel eine Kontrastmittelinduzierte-Nephropathie (KIN) auslösen und zum anderen stehen Gadolinium-haltige MR-Kontrastmittel im dringenden Verdacht eine nephrogene systemische Fibrose induzieren zu können. Beiden gemein ist die Gefahr von allergischen Reaktionen. Die „arterial spin labeling“

Technik ist zudem völlig frei von Röntgen- oder Radioaktiver-Strahlung, was als weiterer Vorteil zu werten ist.

Für das große Kollektiv der nierenerkrankten Patienten ist die ASL-Technik ein vielversprechendes diagnostisches Verfahren, das in verschiedenen klinischen Fragestellungen jedoch noch validiert werden muss.

In Ruhe liegt der durchschnittliche Blutfluss in beiden Nieren bei einem gesunden, erwachsenen Mann von 70 kg bei 1,2 l/min. Dies macht ca. 1700 l/Tag. 1700 l entsprechen ungefähr 23% des kardialen Auswurfvolumens in 24 Stunden. Geht man von einem Gesamtgewicht von 300 g aus, so ergibt sich rein rechnerisch eine spezifische Perfusionsrate für die Nieren von etwa 400ml/100g/min [109].

2004 konnten Martirosian et al in einer Studie unter Anwendung einer FAIR true FISP (flow-sensitive alternating inversion recovery perfusion preparation and true fast imaging with steady precession) ASL-Sequenz Perfusionsraten für die Nierenrinde von 230-260 ml/100g/min ermitteln [58]. Ähnliche Daten findet man bei Karger und Roberts et al. Hier werden durchschnittliche ASL-Perfusions Werte von 200-270 ml/100g/min und 278 ± 55 ml/100g/min angegeben [84,85]. Die Perfusion des Nierenmarks liegt in den obengenannten Publikationen mit 50-100 ml/100g/min deutlich darunter.

In der Literatur zur Nieren-Perfusions-Szintigraphie und zur Positronen-emissionstomographie wurden hingegen mit 300-550 ml/100g/min höhere Werte gemessen und veröffentlicht [110,111].

Die zur ASL-Perfusion publizierten Daten stimmen mit den von uns ermittelten Werten überein. So konnten wir für die Patientengruppen a) und c) mit kurz- und langfristig guter Transplantatfunktion Durchblutungsparameter von $286,6 \pm 42,2$ ml/100g/min und $287,8 \pm 51,8$ ml/100g/min errechnen.

Der von uns gemessene Blutfluss in der Nierenrinde von Transplantatnieren mit klinisch und laborchemisch guter Funktion, zusammengefasst in den Gruppen a) und c), war mit durchschnittlich $286,2 \pm 47,3$ ml/100g/min deutlich höher als der von Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion, zusammengefasst in den Gruppen b) und d), mit durchschnittlich $194,8 \pm 54,1$ ml/100g/min. Der Vergleich zwischen den einzelnen Subgruppen unseres Patientenkollektivs

zeigte signifikante Unterschiede in der Perfusion zwischen den Gruppen a) und b) sowie den Gruppen c) und d), $p < 0,001$.

Die ASL korrelierte sowohl gut mit der berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) als auch mit dem Kreatininwert, $r = 0,52$ und $r = 0,59$.

Ein gutes Korrelationsniveau zeigte sich auch zu den Daten der ADC^{mono} mit $r = 0,63$.

Unterschiede in der ADC des Nierenparenchyms können bildmorphologisch in ADC Parameterbildern dargestellt werden. Bei der weiter oben aufgeführten Patientin mit dem doppelten Nierenbecken zeigte sich sowohl in der DWI und auch in der ASL ein eindeutiger und gut ersichtlicher Unterschied zwischen gestautem Oberpol und regelrechtem Unterpol (Abb. 5). Lanzman et al wiesen mittels ASL-Perfusions-messungen eine signifikante Reduktion der Perfusion bei Nierentransplantierten mit akuter Funktionsverschlechterung nach [76].

In den Gruppen b) und d) mit reduzierter oder akut verschlechterter Transplantatnierenfunktion war die enge Verknüpfung von Perfusion und Pathologie ebenfalls besonders deutlich. Unterschiedliche Pathologien führten zu einer reduzierten Durchblutung der Transplantatnierenrinde. Dennoch war es weder anhand der gemessenen Perfusion noch mittels ADC^{mono} möglich, die verschiedenen Ursachen der Funktionsverschlechterung des Transplantats zu differenzieren.

Im Vergleich zu den KM-gestützten Verfahren weist die ASL-Methode ein geringes Signal-zu-Rausch Verhältnis auf [85]. Um diesen Nachteil wieder auszugleichen, müssen repetitive Bildakquisitionen durchgeführt werden. Dies wiederum führt zu einer Verlängerung der Untersuchungszeit, die jedoch mit einer Akquisitionszeit von ca. 4:24 Minuten zeitlich noch vertretbar ist.

Ein weiterer Nachteil der ASL-Technik ist, dass ein erhöhter Blutfluss zur artifiziellen Unterbewertung der Perfusion führen kann [112]. Eine Forschergruppe um Lin et al konnten nachweisen, dass die Raumrichtung in der die Bilder akquiriert werden und der Hauptperfluationsfluss bei unterschiedlicher Ausrichtung Einfluss auf die Messergebnisse haben [113].

4.3 Subgruppenanalyse klinischer Verlauf

Die Auswertung der Diffusions- und Perfusions-Messdaten von Patienten mit primär eingeschränkter Transplantatnierenfunktion und Besserung im Verlauf (Gruppe e), sowie derer, die keine Funktionsverbesserung mehr zeigten (Gruppe f), erbrachten keine signifikanten Unterschiede. Somit konnten wir für die funktionellen MRT-Sequenzen DWI und ASL keine Schwellenwerte definieren, die als Prognosefaktor für eine möglicherweise reversible Schädigung der Transplantatniere herangezogen werden können.

Grenzwerte, die eine potenziell reversible Schädigung anzeigen, hätten zur Folge, dass bei solchen Patienten nicht direkt eine Biopsie erfolgen müsste, sondern möglicherweise ein Verlauf abgewartet werden kann.

In einer weiteren Subgruppenanalyse der Gruppen g) und h) zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied in der Auswertung der ASL-Perfusionsdaten ($p=0,03$), während die ADC^{mono} keine Signifikanz aufwies. Hier muss jedoch einschränkend gesagt werden, dass ein sehr kleines Kollektiv von 17 Patienten mit akutem Transplantatnierenversagen ausgewertet wurde. Eine Unterscheidung erfolgte lediglich anhand der Tatsache ob das Transplantat seine Funktion wieder aufnahm oder eine dauerhafte Dialyse durchgeführt werden musste. In einem aktuellen Manuskript von Lanzman et al (eingereicht bei Radiology, Status: minor Revision) konnte für die Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) gezeigt werden, dass mit der fraktionalen Anisotropie (FA) eine Unterscheidung von irreversibel und reversibel geschädigten Transplantatnieren möglich ist. Daher sind weitere, prospektive Studien zur Ermittlung von prognostischen Grenzwerten zur Untersuchung der Wertigkeit der DWI, ASL und der DTI notwendig.

4.4 Limitationen

Eine große Limitation unserer Studie liegt darin, dass keine Korrelation zu einem Standardverfahren, zum Beispiel der Nierenperfusions-Szintigraphie, durchgeführt werden konnte.

Eine weitere Limitation ist die zu kleine Zahl der Patienten mit schlechter Transplantatfunktion und bioptischer Sicherung der ursächlichen Pathologie (n=21). Hierdurch war keine ausreichende Subgruppenanalyse der unterschiedlichen Pathologien möglich. Die vorhandenen Daten erreichten keine signifikanten Unterschiede für die ASL oder die ADC^{mono} .

Auch das zu geringe SNR der DWI Sequenz und die damit verbundene Schwankung der biexponentiell ausgewerteten DWI-Daten, sind als Einschränkung zu nennen. Wie bereits oben erwähnt, sollten in zukünftigen Studien mit diffusionsgewichteter Bildgebung an Transplantatnieren mehrfache Messdurchläufe (> 5) angefertigt werden, um die bezüglich des Rauschanteils im Signal anfälligere biexponentielle Analyse stabil durchführen zu können.

4.5 Zusammenfassende Wertung

In unsere Studie konnten reduzierte ADC- und ASL-Werte für Patienten mit Transplantatnierenfunktionsverschlechterung, einhergehend mit einem erhöhten Kreatinin im Serum Wert und reduzierter eGFR, gemessen werden. Sowohl die DWI als auch die ASL Sequenz wiesen signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit guter und schlechter Ausscheidungsfunktion auf. Bei einer akuten Abstoßungsreaktion und bei anderen Pathologien wie der Tubulusnekrose oder einem relevanten Harnaufstau wurden herabgesetzte Messergebnisse gezeigt. Eine Differenzierung zwischen den jeweiligen Pathologien war jedoch in der vorliegenden Studie nicht möglich. Die Subgruppenanalysen zum prognostischen Wert der funktionellen Bildgebung

mittels ASL und DWI zeigte nur eine geringe Power. Auch eventuelle Grenzwerte konnten nicht bestimmt werden. Die Auswertung der ASL-Perfusion bei Patienten mit akutem Transplantatnierenversagen ließ jedoch mit einem schwach signifikanten Unterschied einen Ausblick in die Zukunft und auf das mögliche Potential der funktionellen Untersuchungssequenzen zu. Möglicherweise kann die nicht-invasive, funktionelle MRT die Zahl der diagnostischen Biopsien bei nierentransplantierten Patienten eines Tages reduzieren. Zum jetzigen Zeitpunkt muss diese Frage jedoch verneint werden. Ein Vorteil der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographiebildung gegenüber der ASL Perfusionsmessung ist die höhere Schichtanzahl, so dass das gesamte Organ erfasst werden kann, während die von uns verwendete ASL-Technik nur eine Schicht in der Mitte des Transplantats erlaubte. Die ADC^{mono} erreichte das höchste Signifikanzniveau ($p < 0,001$) zwischen Patienten mit guter bzw. schlechter Transplantatfunktion, also den Gruppen a) und b) sowie c) und d) und wies zusätzlich sowohl mit den klinischen Parametern und den anderen Messverfahren sehr gute Korrelationen auf. Das IVIM-Modell nach Le Bihan et al [40] besagt, dass in einem Messvoxel der DWI nicht nur Anteile der Protonendiffusion, sondern auch Blutfluß der Mikrokapillaren erfasst werden. Dies konnte durch biexponentielle Analysen von Le Bihan am ZNS [41] und von Thoeny et al [106] an Transplantat- und Nativnieren gezeigt werden. Die Annahme, dass die monoexponentielle ADC somit sowohl Einflüsse der Diffusion als auch der Perfusion erfassen kann, wird von Wittsack et al [82] gestützt.

Die ADC^{mono} ist die Methode mit der simpleren Auswertung. Sie ist gegenüber dem Signal zu Rausch Verhältnis sehr stabil. Eine mathematische Stabilisierung, wie sie bei der biexponentiellen Auswertung erfolgen musste, war für die ADC^{mono} nicht notwendig. Folglich ist auch für Verlaufsuntersuchungen nach oder während einer Therapie eine bessere Vergleichbarkeit anzunehmen. Ein zusätzlicher Vorteil der DWI-Sequenz gegenüber der ASL-Sequenz ist die breitere Verfügbarkeit bei gleicher Untersuchungszeit.

Insgesamt konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass sowohl die DWI als auch die ASL Bildgebung in der Lage sind Änderungen der Diffusion, der Perfusion und der Parenchymstruktur zu erfassen. Die Ergebnisse dieser

funktionellen Sequenzen korrelierten gut mit der Transplantatfunktion. Insbesondere vor dem Hintergrund des Risikos der Induktion einer Nephrogenen-Systemischen-Fibrose nach Applikation von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln stellen diese beiden Untersuchungsmethoden hoffnungsvolle Techniken dar. Ohne den Einsatz eines exogenen Kontrastmittels können Aussagen zu Durchblutung und Integrität der Transplantatniere gemacht werden. Die biexponentielle Auswertung mag zwar die mathematisch und statistisch genauere Methode darstellen, ist jedoch anfälliger gegenüber Artefakten und einem schlechten Signal zu Rausch Verhältnis. Zusätzlich ist sie aufwendiger in der Datenakquise [114].

Die ADC^{mono} zeigte in dieser Studie eine gute Korrelation zu den Perfusionsdaten der ASL. Wie oben erwähnt konnten wir bei unterschiedlichen Pathologien eine Reduktion der ADC und der Durchblutung bei herabgesetzter Transplantatfunktion nachweisen. Die zusätzlich durchgeführte, Analyse der ADC mit Berechnung der ADC^D , welche die reinen Diffusionsanteile messen soll und der getrennten Analyse der niedrigen und hohen b-Werte (ADC^D IntPerf und ADC^D IntDiff) ergaben keine einheitlichen Ergebnisse. So korrelierten die Daten der ADC^D IntPerf schlecht mit der ASL und zeigten zwischen den Patienten mit guter und schlechter Nierenfunktion zum Teil keine signifikanten Unterschiede. Auffällig war jedoch, dass mit der ADC^D die Transplantatfunktion erfasst werden konnte. Die ADC^D erfasst nahezu ausschließlich die passive Protonenbewegung, i.e. die Diffusion. Diese wird durch strukturelle Änderungen des Parenchyms oder durch zytotoxische Ödeme beeinflusst. Die Änderung der Durchblutung bzw. Perfusion geht nicht in die ADC^D ein. Dieses Ergebnis, dass die Diffusion in der Transplantatniere die Funktion widerspiegelt, könnte erklären, warum die ADC^{mono} gegenüber der ASL, die nur die Durchblutung misst, die bessere Korrelation mit den funktionellen Laborparametern zeigte ($r=0,72$ vs. $r=0,59$). Unter Berücksichtigung der von Wittsack et al gezeigten höheren SNR-Stabilität der ADC^{mono} und der simpleren Auswertung dieser Sequenz, liegt die DWI gegenüber der ASL im Vorteil.

Unsere Daten erlauben jedoch nicht die Aussage, dass die ADC^{mono} die ASL überflüssig macht. Beide Sequenztechniken sind wichtige Bausteine in der

modernen MR-Bildgebung transplantierte Patienten und ermöglichen den Verzicht des Einsatzes eines intravenösen Kontrastmittels.

5 Zusammenfassung

Die Problematik der Nephrogenen Systemischen Fibrose im Zusammenhang mit Gadolinium-haltigen Magnetresonanztomographie-Kontrastmitteln bei Patienten mit akut und chronisch eingeschränkter Nierenfunktion bedingt eine zunehmende Bedeutung kontrastmittelfreier oder funktioneller Untersuchungssequenzen in der Magnetresonanztomographie. Im Folgenden wurden nieren-transplantierte Patienten im kurz- und längerfristigen Verlauf mit guter und schlechter Nierenfunktion mittels Diffusionsgewichteter Sequenz und Arterial Spin Labeling Perfusionstechnik untersucht. Insgesamt konnten 71 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Untersuchungssequenzen wurden alle an einem Siemens Magnetom Avanto (Siemens Healthcare AG, Erlangen, Germany) 1,5 Tesla MRT durchgeführt. Die vorgenommene mono- und biexponentielle Auswertung der diffusionsgewichteten MRT Sequenzen ergab signifikante Unterschiede bei Patienten mit guter und reduzierter Transplantatfunktion. Mit den funktionellen Sequenzen können sowohl vaskuläre, urologische als auch immunologische Ursachen einer Funktionsverschlechterung detektiert werden. Eine Differenzierung zwischen den Pathologien gelang jedoch nicht. Die ADC-Werte der Nierenrinde bei guter Funktion lagen mit durchschnittlich $1989,6 \pm 106,2 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $2044,9 \pm 172,9 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ signifikant höher als bei den korrespondierenden Patientengruppen mit reduzierter Funktion, $1767,5 \pm 116,6 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $1695,0 \pm 198,9 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. Auch die mittels Arterial Spin Labeling (ASL) ermittelte Perfusion des renalen Kortex zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit guter bzw. schlechter Nierenfunktion. Die ADC erreichte jedoch im Vergleich zur ASL die höhere Korrelation zur Nierenfunktion, $r=0,72$ zu $r=0,6$. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der funktionellen MRT Untersuchungssequenzen DWI und ASL Änderungen in der Diffusion und der Struktur sowie der Perfusion der Transplantatniere erfassen können und diese Ergebnisse mit der Funktion des Transplantats korrelieren. Grenzwerte die eine Unterscheidung von irreversibel und reversibel geschädigten Transplantatnieren zulässt wurden nicht gefunden. Durch die modernen Sequenzen ASL und DWI wird es zukünftig vermehrt

möglich sein bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf eine intravenöse Kontrastmittelgabe zu verzichten. Beide Verfahren können bereits heute in die diagnostische Routine eingebunden werden und erwiesen sich als stabile Methoden in der Auswertung im Rahmen dieser Studie.

Die Abbildungen 2, 3 und 3a entstanden im Rahmen der Studie sowie im klinischen Alltag und wurden freundlicherweise durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf zur Verfügung gestellt.

In Abbildung 5 ist das linke Bild modifiziert nach Lanzman et al [76] und das rechte Bild ist modifiziert nach Blondin et al [92].

6 Literaturverzeichnis

1. Statista. Organtransplantationen weltweit. Internet: www.de.statista.com, erstellt: September 2010, aufgerufen: November 2011
2. Eurotransplant. Jahresstatistik 2011. Eurotransplant, Internet: www.eurotransplant.org, aktualisiert: 13.2.2012 aufgerufen: Februar 2012
3. DSO. In. DSO Deutsche Stiftung Organtransplantation, Internet: www.dso.de, Transplantationen, aufgerufen: November 2011,
4. Blondin D, Andersen K, Kroepil P, Analysis of 64-row multidetector CT images for preoperative angiographic evaluation of potential living kidney donors. *Radiologe* 2008;48:673-680
5. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954;150:297-302
6. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 1:i6-11
7. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1542-1550
8. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1001
9. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23:383-393
10. 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
11. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-1108
12. BfArM. Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte, Internet: www.bfarm.de, aktualisiert: 7.9.2010, aufgerufen: Januar 2012, Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Umsetzung des Beschlusses der Europäischen Kommission zum Risiko nephrogener systemischer Fibrosen.

13. Prince MR, Zhang HL, Prowda JC, Grossman ME, Silvers DN. Nephrogenic systemic fibrosis and its impact on abdominal imaging. *Radiographics* 2009;29:1565-1574
14. Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:763-765
15. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005;46:754-759
16. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:614-617
17. Streams BN, Liu V, Liégeois N, Moschella SM. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:42-47
18. Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardy MA, Knobler EH, Grossman ME. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease). *J Am Acad Dermatol* 2003;48:55-60
19. Cowper SE, Boyer PJ. Nephrogenic systemic fibrosis: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:151-157
20. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007;242:647-649
21. Morris MF, Zhang Y, Zhang H. Features of nephrogenic systemic fibrosis on radiology examinations. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:61-69
22. Mathur K, Morris S, Deighan C, Green R, Douglas KW. Extracorporeal photopheresis improves nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: three case reports and review of literature. *J Clin Apher* 2008;23:144-150
23. Kay J, High WA. Imatinib mesylate treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2543-2548
24. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-1108
25. Weigle JP, Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis: chronic imaging findings and review of the medical literature. *Skeletal Radiol* 2008;37:457-464
26. Prince MR, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W. Risk factors for NSF: a literature review. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:1298-1308

27. Willicombe M, Cunningham J. Nephrogenic systemic fibrosis: a sufficient reason to avoid gadolinium-based contrast in all patients with renal impairment? *Semin Dial* 2008;21:140-141
28. Wang Y, Alkasab TK, Narin O, Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology* 2011;260:105-111
29. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:586-592
30. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-157
31. Seidenari S, Pagnoni A, Di Nardo A, Giannetti A. Echographic evaluation with image analysis of normal skin: variations according to age and sex. *Skin Pharmacol* 1994;7:201-209
32. Peak AS, Sheller A. Risk factors for developing gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1481-1485
33. Grobner T, Prischl FC. Patient characteristics and risk factors for nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure. *Semin Dial* 2008;21:135-139
34. Wiginton CD, Kelly B, Oto A, Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1060-1068
35. Marckmann P. An epidemic outbreak of nephrogenic systemic fibrosis in a Danish hospital. *Eur J Radiol* 2008;66:187-190
36. Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? *Br J Radiol* 2007;80:73-76
37. Schmitt-Willich H. Stability of linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents. *Br J Radiol* 2007;80:581-582; author reply 584-585
38. R. B. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen and plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. In. *Phil Mag*; 1928:161-173
39. JL. D. The Brownian movement and stochastic equations. In. *Ann Math*; 1942:351-369
40. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505

41. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407
42. Delorme S, Helmberger T, Stieltjes B. Application of diffusion imaging. *Radiologie* 2011;51:169
43. Mentzel H. Diffusions-MRT des Gehirns im Kindesalter. In: Ros C, Güllmar D eds. *Moantsschrift Kinderheilkunde*: Springer-Verlag; 2011:325-332
44. T M. Diffusion-Weighted MR Imaging of the brain. In: Ekholm S WP ed: Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 2005
45. Stejeskal EO. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of time dependent field gradient. In: Tanner JE ed. *J Chem Phys*; 1965:288-292
46. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology* 2008;249:891-899
47. Callot V, Bennett E, Decking UK, Balaban RS, Wen H. In vivo study of microcirculation in canine myocardium using the IVIM method. *Magn Reson Med* 2003;50:531-540
48. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:589-600
49. Wirestam R, Borg M, Brockstedt S, Perfusion-related parameters in intravoxel incoherent motion MR imaging compared with CBV and CBF measured by dynamic susceptibility-contrast MR technique. *Acta Radiol* 2001;42:123-128
50. Yao L, Sinha U. Imaging the microcirculatory proton fraction of muscle with diffusion-weighted echo-planar imaging. *Acad Radiol* 2000;7:27-32
51. Chandarana H, Lee VS, Hecht E, Taouli B, Sigmund EE. Comparison of biexponential and monoexponential model of diffusion weighted imaging in evaluation of renal lesions: preliminary experience. *Invest Radiol* 2011;46:285-291
52. Zhang J, Tehrani YM, Wang L, Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging--a preliminary experience. *Radiology* 2008;247:458-464
53. Zhang JL, Sigmund EE, Chandarana H, Variability of renal apparent diffusion coefficients: limitations of the monoexponential model for diffusion quantification. *Radiology* 2010;254:783-792
54. Cova M, Squillaci E, Stacul F, Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol* 2004;77:851-857

55. Squillaci E, Manenti G, Di Stefano F, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23:39-45
56. Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2009;251:398-407
57. Kim S, Jain M, Harris AB, T1 hyperintense renal lesions: characterization with diffusion-weighted MR imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2009;251:796-807
58. Martirosian P, Klose U, Mader I, Schick F. FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys. *Magn Reson Med* 2004;51:353-361
59. Martirosian P, Boss A, Schraml C, Magnetic resonance perfusion imaging without contrast media. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37 Suppl 1:S52-64
60. Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol* 2010;2:384-398
61. Peters AM. Scintigraphic imaging of renal function. *Exp Nephrol* 1998;6:391-397
62. Alpert NM, Rabito CA, Correia DJ, Mapping of local renal blood flow with PET and H₂(15)O. *J Nucl Med* 2002;43:470-475
63. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1228-1234
64. Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics* 2007;4:346-359
65. Petersen ET, Zimine I, Ho YC, Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *Br J Radiol* 2006;79:688-701
66. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:212-216
67. Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med* 2006;55:219-232
68. Pollock JM, Tan H, Kraft RA, et al. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17:315-338

69. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992;23:37-45
70. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed* 1997;10:237-249
71. Edelman RR SB, Darby DG. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signaltargeting with alternating radio frequency. In. *Radiology*; 1994;192:513-120
72. Kim SG. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn Reson Med* 1995;34:293-301
73. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed* 1994;7:75-82
74. Robson PM, Madhuranthakam AJ, Dai W, Strategies for reducing respiratory motion artifacts in renal perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 2009;61:1374-1387
75. Fenchel M, Martirosian P, Langanke J, Perfusion MR imaging with FAIR true FISP spin labeling in patients with and without renal artery stenosis: initial experience. *Radiology* 2006;238:1013-1021
76. Lanzman RS, Wittsack HJ, Martirosian P, Quantification of renal allograft perfusion using arterial spin labeling MRI: initial results. *Eur Radiol* 2010;20:1485-1491
77. Wittsack HJ. Benutzerfreundliche Auswertung von MR-Untersuchungen der zerebralen Perfusion: Windows basierte Bildverarbeitung. In: Ritzel A MU ed. *Fortschritte Röntgenstr.*; 2002:174, 742-746
78. M. L. Damping-Undamping Strategies for the Levenberg-Marquard Nonlinear Least-Squares Method. In. *Computers in Physics Journal*; 1997:110-115
79. K. L. A Method for the Solution of Certain Non-linear Problems in Least-Squares. In. *Quarterly of Applied Mathematics*; 1944:164-168
80. D.W. M. An Algorithm for the Least-Squares Estimation of nonlinear Parameters. In. *SIAM Journal of Applied Mathematics*; 1963:431-441
81. Klauss M, Lemke A, Grünberg K, Intravoxel incoherent motion MRI for the differentiation between mass forming chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Invest Radiol* 2011;46:57-63
82. Wittsack HJ, Lanzman RS, Mathys C, Statistical evaluation of diffusion-weighted imaging of the human kidney. *Magn Reson Med* 2010;64:616-622

83. Bjørnerud A, Johansson LO, Briley-Saebø K, Ahlström HK. Assessment of T1 and T2* effects in vivo and ex vivo using iron oxide nanoparticles in steady state--dependence on blood volume and water exchange. *Magn Reson Med* 2002;47:461-471
84. Roberts DA, Detre JA, Bolinger L, Renal perfusion in humans: MR imaging with spin tagging of arterial water. *Radiology* 1995;196:281-286
85. Karger N, Biederer J, Lüsse S, Quantitation of renal perfusion using arterial spin labeling with FAIR-UFLARE. *Magn Reson Imaging* 2000;18:641-647
86. Boss A, Martirosian P, Schraml C, Morphological, contrast-enhanced and spin labeling perfusion imaging for monitoring of relapse after RF ablation of renal cell carcinomas. *Eur Radiol* 2006;16:1226-1236
87. Djamali A, Sadowski EA, Muehrer RJ, BOLD-MRI assessment of intrarenal oxygenation and oxidative stress in patients with chronic kidney allograft dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F513-522
88. Sadowski EA, Djamali A, Wentland AL, Blood oxygen level-dependent and perfusion magnetic resonance imaging: detecting differences in oxygen bioavailability and blood flow in transplanted kidneys. *Magn Reson Imaging* 2010;28:56-64
89. Szolar DH, Preidler K, Ebner F, Functional magnetic resonance imaging of human renal allografts during the post-transplant period: preliminary observations. *Magn Reson Imaging* 1997;15:727-735
90. Wentland AL, Sadowski EA, Djamali A, Quantitative MR measures of intrarenal perfusion in the assessment of transplanted kidneys: initial experience. *Acad Radiol* 2009;16:1077-1085
91. Eisenberger U, Thoeny HC, Binser T, Evaluation of renal allograft function early after transplantation with diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20:1374-1383
92. Blondin D, Lanzman RS, Mathys C, Funktionelle MRT der Transplantatniere: klinische Wertigkeit der Diffusionsbildgebung. *Rofo* 2009;181:1162-1167
93. Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho KS. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:714-719
94. Bohlscheid A, Nuss D, Lieser S, Busch HP. Tumor search with diffusion-weighted imaging--first experience. *Rofo* 2008;180:302-309
95. Lin G, Ho KC, Wang JJ, Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:128-135

96. Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2008;248:643-654
97. Kwee TC, Takahara T, Koh DM, Nievelstein RA, Luijten PR. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1141-1148
98. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:832-837
99. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology* 2005;235:911-917
100. Yildirim E, Kirbas I, Teksam M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in renal artery stenosis. *Eur J Radiol* 2008;65:148-153
101. Sheehan SJ, Moran KT, Dowsett DJ, Fitzpatrick JM. Renal haemodynamics and prostaglandin synthesis in partial unilateral ureteric obstruction. *Urol Res* 1994;22:279-285
102. Pedersen M, Wen JG, Shi Y, The effect of unilateral ureteral obstruction on renal function in pigs measured by diffusion-weighted MRI. *APMIS Suppl* 2003:29-34
103. Carbone SF, Gaggioli E, Ricci V, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study. *Radiol Med* 2007;112:1201-1210
104. Thoeny HC, Zumstein D, Simon-Zoula S, Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion-weighted and BOLD MR imaging: initial experience. *Radiology* 2006;241:812-821
105. Powers TA, Lorenz CH, Holburn GE, Price RR. Renal artery stenosis: in vivo perfusion MR imaging. *Radiology* 1991;178:543-548
106. Thoeny HC, De Keyzer F. Diffusion-weighted MR imaging of native and transplanted kidneys. *Radiology* 2011;259:25-38
107. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* 1988;6:164-174
108. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990;14:249-265
109. G. T. Autonomic functions in human physiology. In: P. V ed. Berlin: Springer; 1985

110. LD D. The renal circulation. In: BM. B ed. Die Niere. Saunders, Philadelphia; 1981
111. Lorenz CH, Powers TA, Partain CL. Quantitative imaging of renal blood flow and function. Invest Radiol 1992;27 Suppl 2:S109-114
112. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2003;228:523-532
113. Lin YR, Wu MT, Huang TY, et al. Comparison of arterial spin labeling and first-pass dynamic contrast-enhanced MR imaging in the assessment of pulmonary perfusion in humans: the inflow spin-tracer saturation effect. Magn Reson Med 2004;52:1291-1301
114. Blondin D, Lanzman RS, Klasen J, Diffusion-attenuated MRI signal of renal allografts: comparison of two different statistical models. AJR Am J Roentgenol 2011;196:W701-705

7 Lebenslauf

Name: Philip H. Bilk

Geburtsdatum: 03.08.1978

Geburtsort: Essen

Familienstand: verheiratet, ein Sohn

Adresse: Vennhauser Alle 236
40627 Düsseldorf

Kontakt: Telefon: 0211/97712172 mobil: 0151/20784203
e- mail: Ph.Bilk@gmx.de

Schulbildung: 1985-1989 Grundschule, Stiftsschule Essen
Stadtwald

1989 – 1998 Goethe Gymnasium Essen Bredeney,
Abschluss mit dem Abitur 1998

1998 – 1999: Zivildienst, Johanniter Unfallhilfe Essen, mit
ergänzender Ausbildung zum Rettungssanitäter

1999 – 2000: Studium der Volkswirtschaftslehre an der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

2000 – 2001: Tätigkeit als Rettungssanitäter, Malteser Hilfsdienst
Essen, mit berufsbegleitender Ausbildung zum
Rettungsassistent am Klinikum Niederberg Velbert

- 2001 – 2002: Tätigkeit als Rettungsassistent, Malteser Hilfsdienst
Essen
- WS 2002-WS 2009: Medizinstudium an der Heinrich Heine Universität
Düsseldorf
- Juli 2009-März 2013: Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf, Direktor: Univ. Prof.
Dr. med. Gerald Antoch
- Seit April 2013: Assistenzarzt der Klinik für Radiologie und
Neuroradiologie, Alfried Krupp Krankenhaus Essen,
Dr. Montag, Prof. Dr. Chapot,

8 Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dirk Blondin. Ich danke Ihnen für die hervorragende Unterstützung und Förderung sowie für die optimale Begleitung dieser Doktorarbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Rotem Lanzman und Herrn PD Dr. Hans-Jörg Wittsack für die uneingeschränkte Unterstützung und Hilfestellung bei der Durchführung und Auswertung dieses Wissenschaftsprojekts.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, insbesondere Herrn Dr. Christian Buchbender und Herrn Christian Rubbert, für die stets kollegiale und freundschaftliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich fortwährend motiviert und unterstützt hat. Insbesondere meiner Ehefrau Annika und meinem Sohn Niklas danke ich aus tiefsten Herzen für den liebevollen Rückhalt und den uneingeschränkten Beistand.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

16.8.2013, Philip Bilk