

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

**Funktionelle Magnetresonanztomographie zur
Charakterisierung Myelom-assoziiertes Nierenschäden**

Dissertation

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

vorgelegt von

Lukas Prehm

2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Hans-Jörg Wittsack

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Günter Niegisch

...für Jacqueline...

I. Zusammenfassung

Eine Nierenbeteiligung beim Multiplen Myelom kann prognoseentscheidend sein und wird fast immer durch das Paraprotein verursacht, welches in pathologischem Maße überproduziert wird. Es gibt mehrere Entitäten der Paraprotein-assoziierten Nierenschäden, die aktuell primär anhand einer Nierenbiopsie differenziert werden. Als wichtige Entität ist die Cast-Nephropathie zu nennen, die nur beim Multiplen Myelom vorkommt. Weitere Myelom-assoziierte Nierenpathologien sind die *monoclonal immunoglobulin deposition disease* (MIDD) oder die Amyloidose. Eine nicht invasive Diagnostik zur Charakterisierung und Differenzierung dieser Entitäten ist wünschenswert.

Neue funktionelle und kontrastmittelfreie MRT-Untersuchungen bieten das Potential feingewebliche und (patho)physiologische Informationen zu generieren. Sie zeigten schon bei einer Reihe von Nierenpathologien diagnostisches Potential und wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig bei Patienten mit Multiplem Myelom angewandt. Getrennt für Nierenrinde und -mark wurden diffusions- und diffusionstensorgewichtete Sequenzen, kontrastmittelfreie Perfusionssequenzen und die oxygenierungsabhängige *blood oxygenation level dependent* (BOLD) Bildgebung erfasst. 36 Patienten mit Multiplem Myelom, die anhand ihrer Nierenfunktion in zwei Gruppen – mit und ohne Nierenbeteiligung – aufgeteilt wurden, und eine Kontrollgruppe mit 10 gesunden Probanden wurden eingeschlossen. Alle 4 funktionelle MRT (fMRT-) Parameter zeigten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Nierenbeteiligung. Die Diskriminierungsfähigkeit der fMRT-Parameter zwischen Gruppe 1 und 2 wurde über eine *Receiver Operating Characteristic* Analyse quantifiziert. Am aussagekräftigsten zeigten sich die medullären Diffusions-Tensor-Messungen. Darüber hinaus ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den fMRT-Parametern, den laborchemischen Nierenfunktionsparametern und der Konzentration des Paraproteins im Blut.

Somit sind die hier untersuchten funktionalen MRT-Methoden in der Lage Myelompatienten mit Nierenbeteiligung zu identifizieren und zeigen Potential zur Differenzierung der unterschiedlichen Myelom-assoziierten Nephropathien.

II. Summary

Kidney damage is a potentially severe complication of Multiple Myeloma. Usually caused by the so called paraprotein, which is pathologically overproduced in Multiple Myeloma, there are several entities involving the kidneys. These can be differentiated by an invasive kidney biopsy. Especially important is the cast nephropathy, which usually shows up with acute kidney failure. Other paraprotein conveyed entities are Amyloidosis or monoclonal immunoglobulin deposition disease. Currently there is no non-invasive option to precisely characterise kidney damage caused by Multiple Myeloma.

New contrast agent free functional renal MRI-techniques could potentially gather information about tissue architecture and physiology and could be beneficial for patients suffering from Multiple Myeloma. They already showed significant potential in a variety of kidney diseases. For the first time, this work examined these fMRI-techniques in patients with Multiple Myeloma. Data from diffusion and diffusion-tensor weighted imaging, perfusion weighted imaging and blood oxygenation level dependent (BOLD) imaging were collected separately in the medulla and the cortex. 36 patients were included and divided into two groups – with and without kidney involvement. Additionally, a control group with 10 healthy age and sex matched volunteers was included. All 4 fMRI-parameters showed significant differences between patients with and without kidney involvement. A ROC analysis was used to quantify the potential to differentiate patients with and without kidney involvement. The most meaningful parameter in this regard was the medullary diffusion-tensor imaging. Moreover, many of the fMRI-parameters showed significant correlations with laboratory parameters reflecting the kidney function and to the concentration of the paraprotein.

Thus, functional MRI-methods can identify kidney involvement in Multiple Myeloma and show potential to differentiate between the myeloma-related nephropathies.

III. Abkürzungsverzeichnis

A., Aa.	Arteria, Arteriae
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i>
ASL	<i>arterial spin labelling</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
BOLD	<i>blood oxygen level dependent</i>
CASL	<i>continuous arterial spin labeling</i>
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
CKD-EPI	<i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
EPI	<i>echo-planar-imaging</i>
FA	fraktionelle Anisotropie
FAIR	<i>flow-sensitive alternating inversion recovery</i>
FISH	<i>fluorescence in situ hybridisation</i>
FLASH	<i>fast low angle shot</i>
FLC	<i>free light chain</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HASTE	<i>Half-Fourier-Acquisition-Single-Shot-Fast-Spinecho</i>
HCDD	<i>heavy chain deposition disease</i>
HF-Puls	Hochfrequenzimpuls
Ig	Immunglobulin
IMWG	<i>international myeloma working group</i>
ISS	internationales Staging System
IVIM	<i>intravoxel incoherent motion</i>
KDIGO	<i>kidney disease: improving global outcomes</i>
LCDD	<i>light chain deposition disease</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LHCDD	<i>light and heavy chain deposition disease</i>
MGRS	monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MIDD	<i>monoclonal immunoglobulin deposition disease</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
PASL	<i>pulsed arterial spin labelling</i>
PD	<i>proton density</i>
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
R2*	Relaxationsrate

RF-Puls	Radiofrequenzimpuls
R-ISS	<i>revised international staging system</i>
ROC	<i>receiver operation characteristics</i>
ROI	<i>region of interest</i>
sFLCR	<i>serum free light chain ratio</i>
SSFP	<i>steady state free precession</i>
TE	<i>time of echo</i>
TI	Zeit zwischen der Inversion der Spins und der Aufnahme bei der ASL-Bildgebung
TLCO	<i>twelve layer concentric object</i>
TR	<i>time of repetition</i>
true FISP	<i>true fast imaging with steady precession</i>
TSE	Turbo-Spinecho
V., Vv.	Vena, Venae

IV. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Anatomie der Niere	2
1.2	Multiples Myelom	5
1.2.1	Epidemiologie und klinische Symptome	5
1.2.2	Krankheitsstadien und Diagnosekriterien	6
1.2.3	Staging	8
1.2.4	Paraprotein.....	8
1.2.5	Nierenbeteiligung.....	10
1.2.5.1	Cast-Nephropathie.....	10
1.2.5.2	Amyloidose	12
1.2.5.3	Monoclonal immunoglobulin deposition disease	12
1.2.6	Therapie	14
1.3	Ziele der Arbeit.....	14
2	Material und Methoden	16
2.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	16
2.1.1	Relaxation und Bildkontrast.....	16
2.1.2	Ortskodierung und k-Raum	17
2.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie	18
2.2.1	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	18
2.2.2	Diffusions-Tensor-Bildgebung	20
2.2.3	Arterial Spin Labelling.....	20
2.2.4	Blood Oxygenation Level Dependent	22
2.2.5	Untersuchungsprotokoll.....	23
2.2.6	Bildauswertung	24
2.3	Patientenkollektiv	26
2.4	Statistische Auswertung.....	29
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	32
3.1.1	Gruppe 1	32
3.1.2	Gruppe 2	33
3.1.3	Gruppe 3	34
3.1.4	Laborchemische Ergebnisse	35

3.2	Ergebnisse der funktionellen MRT-Bildgebung	36
3.2.1	Apparent Diffusion Coefficient	36
3.2.2	Fraktionelle Anisotropie	39
3.2.3	Arterial Spin Labelling.....	42
3.2.4	Blood Oxygenation Level Dependent	46
3.2.4.1	Twelve Layer Concentric Object Auswertung	50
3.3	Interobserver-Variabilität	52
4	Diskussion	54
4.1	Apparent Diffusion Coefficient.....	56
4.2	Fraktionelle Anisotropie.....	59
4.3	Arterial Spin Labelling	61
4.4	Blood Oxygenation Level Dependent.....	63
4.4.1	Twelve Layer Concentric Object.....	66
4.5	Limitationen.....	68
4.6	Weitere Ansätze.....	70
4.6.1	...für die Datenauswertung.....	70
4.6.2	...für zukünftige Studienplanung	72
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	73
6	Anhang	82

1 Einleitung

Das Multiple Myelom ist mit etwa 3600 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland eine seltene hämato-onkologische Erkrankung, welche zu den B-Zell Lymphomen gezählt wird. Die klinisch sehr heterogene Erkrankung geht oftmals mit einer deutlich geminderten Lebensqualität einher und endet in vielen Fällen tödlich. Obwohl es zuletzt Fortschritte in der Therapie gab, bleibt diese langwierig und komplex. Eine vollständige Heilung kann in der Regel nicht erreicht werden. Die Erkrankung kann sich auf unterschiedliche Weise manifestieren und zu Beginn symptomlos sein. Besonders einschränkend für Patienten sind schmerzhafte Osteolysen, welche mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen. Müdigkeit und Infektneigung können weitere Symptome sein (1).

In dieser Arbeit steht die Nierenbeteiligung im Fokus, die bei bis zu 50 % der Patienten auftritt. Etwa 10 % der Patienten entwickeln sogar ein dialysepflichtiges Nierenversagen mit massiven Auswirkungen auf die Lebensqualität und mit hohen Belastungen für das Gesundheitssystem. Die renale Beteiligung, sowie deren Diagnostik und Therapie, kann entscheidend für die Prognose der Erkrankung sein. Bis auf wenige Ausnahmen sind die im Rahmen der Erkrankung übermäßig anfallenden funktionslosen Antikörper oder deren Bestandteile die Ursache der Nierenfunktionsstörungen. Es gibt unterschiedliche Nephropathien, die durch die pathologischen Proteine verursacht werden. Die Unterscheidung dieser Entitäten ist oft schwierig, jedoch für Therapieentscheidungen und Prognoseabschätzung wichtig (2, 3).

Aktuell basiert die Diagnostik Myelom-assoziierten Nierenschäden hauptsächlich auf einer invasiven Nierenbiopsie. Alternativ wird anhand der Klinik und der Konstellation der Laborparameter von der wahrscheinlichsten Entität ausgegangen. Eine präzise, nicht invasive Diagnostik ist aktuell noch nicht verfügbar. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) der Niere ist in diesem Zusammenhang ein vielversprechender Ansatz und soll in dieser Arbeit erstmals bei Patienten mit Multiplem Myelom angewandt werden, da sie das Potential einer nicht invasiven Diagnostik birgt. Langfristiges Ziel ist das möglichst frühzeitige Erkennen von Myelompatienten mit Nierenbeteiligung sowie die Charakterisierung der unterschiedlichen Myelom-assoziierten Nierenpathologien.

1.1 Anatomie der Niere

Die retroperitoneal gelegenen, doppelt angelegten Nieren sind lebenswichtige Organe und sorgen für die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure. Der Elektrolythaushalt und der Blutdruck werden in der Niere reguliert. Auch endokrine Funktionen, insbesondere die Produktion von Erythropoetin und Renin, werden von den Nieren übernommen und Teile des Vitamin D-Stoffwechsels laufen hier ab (4, 5).

Eingebettet sind die bohnenförmigen, etwa 12 x 6 x 3 cm großen Nieren in schützendes Fettgewebe, welches vom Nierenparenchym durch eine bindegewebige, derbe Kapsel getrennt ist. An der medialen Seite der Niere befindet sich der Nierenhilus, an dem die *Vena* und *Arteria renalis* in das Organ eintreten. Der Ureter beginnt hier und führt den Urin aus dem Kelchsystem in Richtung Harnblase ab. Im Querschnitt lässt sich eine etwa 1 cm breite, dunklere Nierenrinde gegen das hellere zentral gelegene Nierenmark abgrenzen. Die Nierenrinde liegt der Organkapsel direkt an und reicht an einigen Stellen in Form von *Columnae renales* direkt bis an das Kelchsystem. Das Nierenmark wird durch etwa 15 Pyramiden gebildet. In deren Spitzen kommunizieren die *Ductus papillaris* mit dem Kelchsystem und drainieren den Urin. Die Pyramidenbasen zeigen in Richtung der Organkapsel (siehe Abb. 1) (5).

Die Nieren sind sehr gut durchblutet und erhalten etwa 25 % des Herzminutenvolumens. Die *A. renalis* zweigt sich im Nierenhilus in die *Aa. interlobaris* auf, welche in den Nierensäulen nach peripher aufsteigen. An der Mark-Rinden-Grenze entspringen die *Aa. arcuatae*. Diese verlaufen orthogonal zu den *Aa. interlobaris* zwischen Mark und Rinde. Die *Aa. interlobularis* entstammen wiederum den *Aa. arcuatae* und liefern das Blut für die *Arteriolaeffferentes*. Eine dieser Arteriolen versorgt einen Glomerulus mit Blut. Die *Arteriolaeffferentes* führen das Blut aus dem Glomerulus ab. Einige der *Arteriolaeffferentes* der marknahen Glomeruli ziehen gestreckt verlaufend und weitgehend parallel in Form der *Vasa recta* in die Pyramiden. Die übrigen *Arteriolaeffferentes* bilden ein Kapillarnetz im Kortex und versorgen diesen trophisch. Über die *Vv. interlobularis*, *Vv. arcuatae* und *Vv. interlobaris* wird das Blut aus der Niere in die *V. renalis* abgeführt (5). Insgesamt fällt der Großteil (etwa 90 %) der renalen Durchblutung der Nierenrinde zu, die restlichen 10 % erhält das Nierenmark, wobei das innere Mark nochmals schlechter durchblutet ist als das äußere Mark (4). Im Gegensatz zu anderen Organen wird die Nierendurchblutung nicht über den Sauerstoffbedarf des Organs, sondern anhand ihrer spezifischen Aufgabe für den Gesamtorganismus reguliert. Der Sauerstoffbedarf der Niere wird zu einem großen Teil durch die aktiven Transportprozesse im Tubulussystem bestimmt. Insbeson-

dere die Reabsorption von Natrium ist ein energieaufwendiger Prozess. Eine erhöhte Nierendurchblutung führt über eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und eine gesteigerte Rückresorption von Elektrolyten deshalb letztlich zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf. Diese Abhängigkeit des Sauerstoffbedarfs von der Durchblutung ist eine Besonderheit der Niere (4).

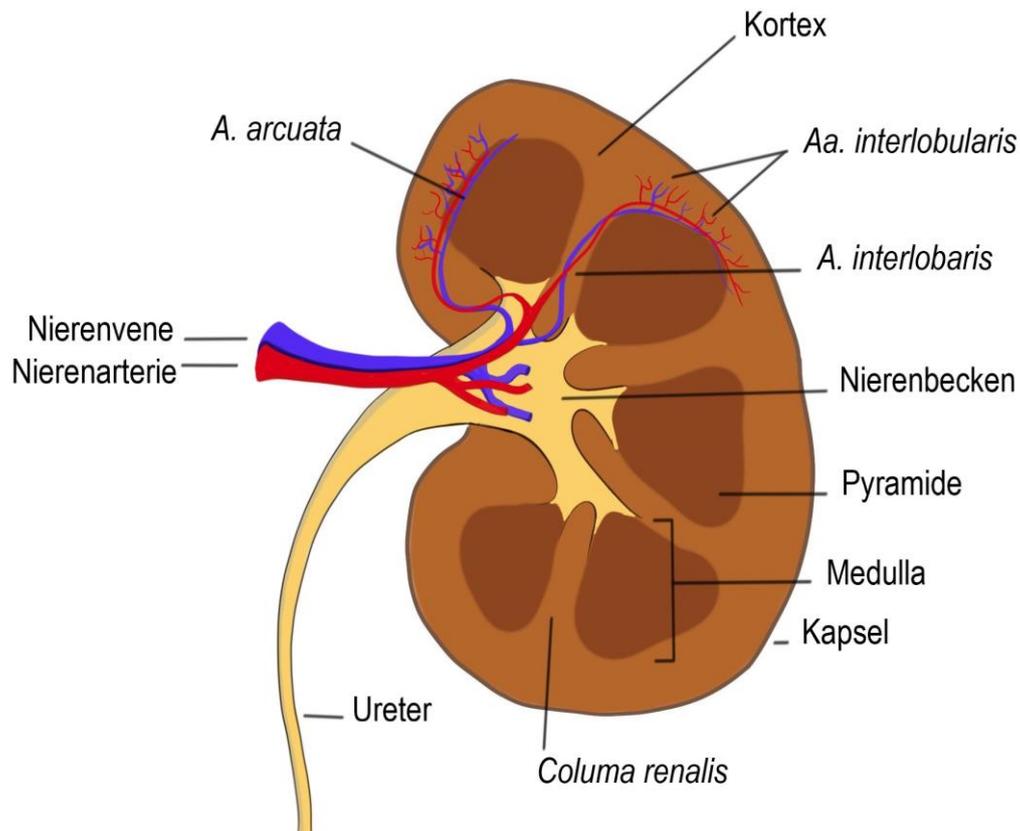


Abb.1: **Anatomie der Niere**

Darstellung eines Nierenquerschnittes. Venen sind blau, Arterien rot dargestellt.

Die Filtration des Blutplasmas und die Bildung des Primärharns geschehen in den Nierenkörperchen, welche sich im Kortex befinden. Sie bestehen aus einem Gefäßknäuel, dem Glomerulus, einer doppelwandigen Kapsel, der Bowman-Kapsel, und dem Mesangium. Der Filtrationsraum wird von der inneren und der äußeren Bowman-Membran gebildet. Die äußere Bowman-Membran definiert dabei das Nierenkörperchen räumlich. Die innere Membran nimmt zusammen mit ihrer Basallamina essenzielle Funktionen der Blut-Harn-Schranke wahr.

Die spezialisierten Epithelzellen der inneren Bowman-Membran werden Podozyten genannt. Das Mesangium liegt zwischen den Schlingen des Glomerulus und stützt diesen. Es besteht aus einer speziellen extrazellulären Matrix und den sie produzierenden Zellen (vgl. Abb. 2).

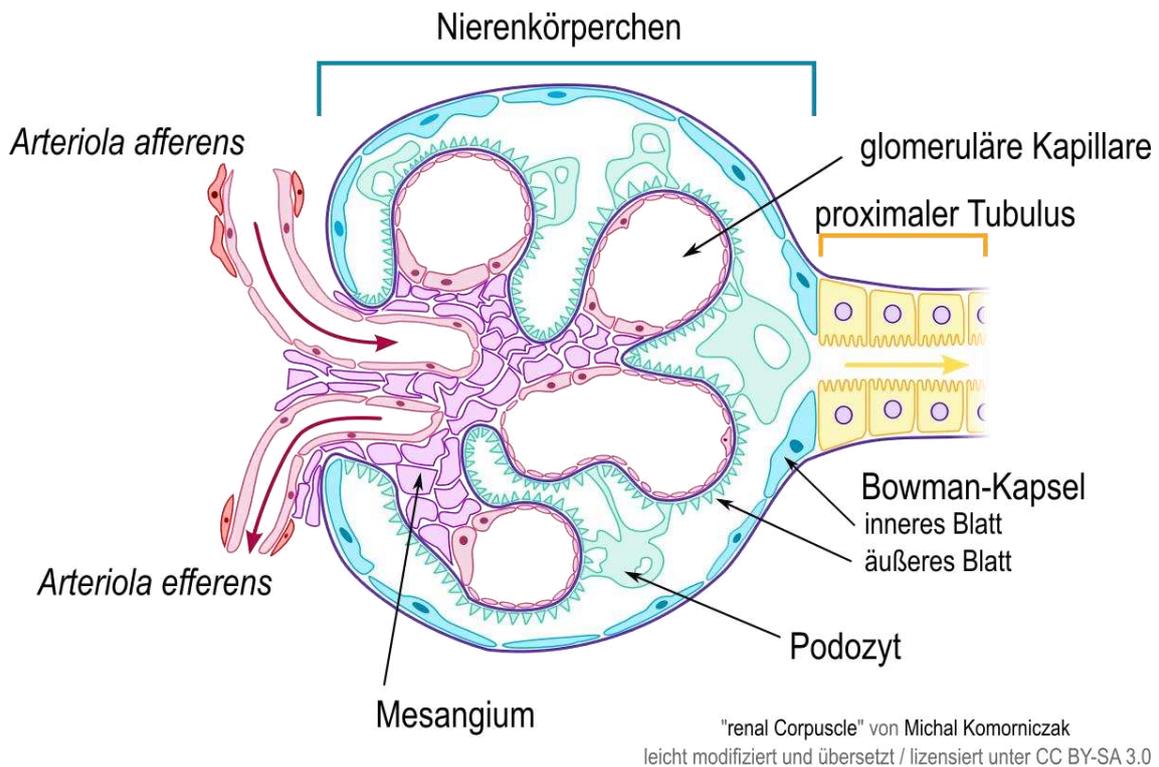


Abb. 2: **Schematische Darstellung eines Querschnitts durch ein Nierenkörperchen (6)**

Gezeigt sind außerdem die zu- und abführenden Gefäße, welche die glomerulären Kapillaren mit Blut versorgen. Der Primärharn wird zunächst in den durch die Bowman-Kapsel gebildeten Raum filtriert und dann über das Tubulussystem (hier beginnend mit abgebildet) drainiert.

Der Primärharn fließt in das Tubulussystem. Dort werden für den Organismus wertvolle Stoffe, unter anderem auch Wasser, rückresorbiert, was zu einer Konzentration des Primärharns führt. Das zu einem Nierenkörperchen gehörende Tubulussystem besteht aus einem singulären Kanal, welcher sich in gewundene und gerade Abschnitte unterteilt. Während die gewundenen Anteile in der Nierenrinde liegen, sind die geraden Abschnitte primär im Nierenmark zu finden. Folgende tubuläre Abschnitte werden, entlang des Harnflusses, unterschieden: proximaler Tubulus (zunächst gewunden, dann gerade), Intermediärtubulus (nur gerade Anteile; zunächst nach medullär ab-, dann wieder nach kortikal aufsteigend) und distaler Tubulus (zunächst gerade, dann gewunden). Die geraden Teile bilden eine funktionelle Einheit, die Henle-Schleife, welche essenziell für die Harnkonzentrierung ist. Zusammen mit dem Nierenkörperchen bildet das Tubulussystem die Funktionseinheit der Niere, das Nephron. Pro Niere gibt es etwa 1 Millionen Nephrone. Der Harn von etwa 10 Nephrone wird über ein Sammelrohr letztlich in die Kelche drainiert (4, 5).

Die GFR ist das pro Zeiteinheit filtrierte Volumen der Nieren und beträgt physiologisch bei jungen Erwachsenen ca. 120 ml/min. Sie ist essenziell für die Beurteilung der Nierenfunktion. Im klinischen Alltag ist die Formel der *chronic kidney disease epidemiology collaboration*

(CKD-EPI) zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) etabliert (7). Neben der Kreatininkonzentration im Serum berücksichtigt sie Alter, Ethnie und Geschlecht. Sie wurde auch in einem Patientenkollektiv mit Multiplem Myelom validiert und wird von der *International Myeloma Working Group* (IMWG) empfohlen (8).

Die von der *kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO) entwickelten Stadien zur Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz finden auch bei Nierenschäden durch das Multiple Myelom Anwendung. Es werden 5 Stadien unterschieden:

Stadium	GFR in ml/min/1,73m ²	Beschreibung
1	≥ 90	Normale Nierenfunktion
2	60 - 89	Leichte Funktionseinschränkung
3	30 - 59	Mittlere Funktionseinschränkung
4	15 - 29	Schwere Funktionseinschränkung
5	< 15	Nierenversagen

Tabelle 1: **Stadien der Niereninsuffizienz nach KDIGO** (übersetzt und modifiziert nach (9))

1.2 Multiples Myelom

1.2.1 Epidemiologie und klinische Symptome

Die Ursache des Multiplen Myeloms sind übermäßig proliferierende monoklonale Plasmazellen, welche in der Regel funktionslose Antikörper produzieren. Die Erkrankung tritt vermehrt im höheren Alter auf (mittleres Erkrankungsalter: 73 Jahre), wobei Männer geringfügig häufiger betroffen sind als Frauen. Mit etwa 6500 Neuerkrankungen jährlich und einer Lebenszeitprävalenz von 0,6 - 0,7 % ist das Multiple Myelom eine eher seltene Erkrankung. Trotz verbesserter Therapieoptionen ist die Prognose weiterhin ungünstig. Das relative-5-Jahres-Überleben liegt bei 47 - 49 % (10).

Bei der Krankheitsentstehung wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Onkogene Substanzen erhöhen ebenso wie radioaktive Strahlung das Erkrankungsrisiko. Auch eine genetische Prädisposition ist bekannt. Ferner spielt das Immunsystem eine Rolle in der Krankheitsentstehung. Chronisch-entzündliche Reize, beispielsweise durch Viren oder autoimmune Prozesse, scheinen die Entartung der Plasmazellen zu fördern (11).

Die Symptome der Erkrankung lassen sich weitgehend auf die Wirkung der produzierten Antikörper und auf die lokalen Effekte der malignen Plasmazellen zurückführen. In der 2003 von

Kyle et al. veröffentlichten Studie zeigten von 1027 Patienten 58 % bei Diagnosestellung Knochenschmerzen, 32 % zeigten eine Erschöpfungssymptomatik als Folge der Anämie und 24 % wurden mit Gewichtsverlust auffällig. Weitere seltenere Symptome waren Fieber und Parästhesien (12).

Folgende Effekte resultieren aus den übermäßig proliferierenden Plasmazellen:

1. Knochenläsionen können beim Multiplen Myelom ubiquitär auftreten. Typischerweise sind Achsskelett oder Schädel betroffen. Der radiologische Begriff „Schrotschussschädel“ beschreibt diese osteolytischen Läsionen. Neben der lokalen Invasion der Plasmazellen spielen aktivierte Osteoklasten und inhibierte Osteoblasten eine Rolle bei der Entstehung der Knochenläsionen. Knochenschmerzen sind zudem oft die ersten Symptome der Erkrankung.
2. Anämie und Thrombozytopenie mit entsprechender Klinik sind weitere typische Erscheinungen. Die räumliche Verdrängung der normalen Hämatopoese durch die malignen Plasmazellen und eine negative Beeinflussung durch eine veränderte Mikroumgebung im Knochenmark sind an der Entstehung der Anämie beteiligt.
3. Eine Immunschwäche mit resultierenden Infektionen, auch durch Opportunisten, ist typisch. Dabei spielen eine Inhibierung der normalen Antikörperproduktion sowie eine Störung der Leukopoese eine Rolle (1, 13).

Die fast immer durch das Paraprotein verursachten Myelom-assoziierten Nierenpathologien werden genauer in Kapitel 1.2.5 betrachtet.

1.2.2 Krankheitsstadien und Diagnosekriterien

Mehrere Stadien werden typischerweise bei der Entwicklung eines Multiplen Myeloms durchlaufen, es kann jedoch auch *de novo* auftreten.

Die **monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz** (MGUS) ist eine Labordiagnose, welche bei der Detektion eines Paraproteins im Blut gestellt wird. Besonders bei älteren Patienten ist die MGUS ein häufiger Zufallsbefund, bei dem klinische Symptome fehlen. Nur etwa einer von 100 Patienten entwickelt jährlich aus einem MGUS ein behandlungsbedürftiges Multiples Myelom. Per Definition liegt beim MGUS die Konzentration des Paraproteins unter 3 g/dl und es finden sich weniger als 10 % monoklonale Plasmazellen in der Knochenmarksbiopsie. Fast immer geht dem Multiplen Myelom eine MGUS voraus (14).

Wenn die Konzentration des Paraproteins größer als 3 g/dl und/oder die Infiltration der Plasmazellen ins Knochenmark 10 - 60 % beträgt, wird von einem **schwelenden Myelom** (*smoldering myeloma*) gesprochen. Es ist ein Zwischenstadium auf der Entwicklung zum Multiplen Myelom. Endorganschäden liegen noch nicht vor, die Wahrscheinlichkeit eines Progresses liegt mit etwa 10 % pro Jahr jedoch deutlich höher als bei der MGUS (14).

Die klassische Diagnose des **Multiplen Myeloms** ist an das Vorliegen von Endorganschäden gekoppelt. Diese werden über die sogenannten CRAB-Kriterien zusammengefasst (vgl. Tabelle 2) (15). Zur Diagnosestellung muss mindestens einer der vier Punkte erfüllt und Folge der entarteten Plasmazellen sein. In der Regel stellt dies eine Therapieindikation dar. Mit weiterentwickelter Diagnostik und besseren, nebenwirkungsärmeren Therapien wird es zunehmend sinnvoll, Patienten zu identifizieren, welche kurz vor der Entwicklung von Endorganschäden stehen, um sie einer frühzeitigen Therapie zuführen zu können. Aus diesem Grund wurden die CRAB-Kriterien um 3 weitere Punkte ergänzt, von denen für die Diagnosestellung mindestens einer erfüllt sein muss (vgl. Tabelle 3). Diagnose und Therapie werden so auch ohne Endorganschäden möglich (14, 16). Nach einer Diagnose über die SLiM-CRAB-Kriterien muss eine Therapieentscheidung individuell getroffen werden. Auch eine engmaschige Überwachung ist möglich (1).

C	Hyperkalzämie	Calcium > 2,75 mmol/l
R	Renale Insuffizienz	Kreatinin ≥ 173 mmol/l
A	Anämie	Hämoglobin < 10 g/dl
B	<i>Bone lesions</i>	osteolytische Läsion oder Osteoporose mit Kompressionsfraktur
	Andere: symptomatisches Hyperviskositätssyndrom, Amyloidose, rezidivierende bakterielle Infektionen (> 2 Episoden in 12 Monaten)	

Tabelle 2: **Myelom-assoziierte Organ oder Gewebeschäden** (übersetzt und leicht modifiziert aus (15))
Die CRAB-Kriterien fassen die typischen Organschäden des Multiplen Myeloms zusammen und sind wichtig für die Diagnosestellung.

S	> <i>sixty percent</i> monoklonale Plasmazellen im Knochenmark
Li	<i>free light chain</i> -Quotient > 100
M	> eine fokale Knochenläsion im MRT

Tabelle 3: erweiterte **SLiM-CRAB-Kriterien** (16)
Sie sind eine Ergänzung der CRAB-Kriterien und ermöglichen eine frühere Diagnosestellung.

1.2.3 Staging

Das bekannteste klinische Staging-System wurde 1975 von Durie und Salmon vorgestellt (17). Obwohl das Staging nach Durie und Salmon auch heute noch eine gewisse klinische Relevanz hat, sind inzwischen neuere Systeme etabliert worden. Das 2005 von der IMWG vorgestellte System orientiert sich an den Konzentrationen von β 2-Mikroglobulin und Albumin im Blut. Große multizentrische Untersuchungen konnten zeigen, dass anhand dieser Laborparameter das Überleben der Patienten abgeschätzt werden kann. Dieses System ist ebenfalls in drei Gruppen organisiert und unter dem Namen ISS (*international staging system*) bekannt. Das Stadium 1 zeichnet sich durch eine Konzentration von β 2-Mikroglobulin von weniger als 3,5 mg/l und einer Serumalbuminkonzentration von mehr als 3,5 g/dL aus. Im Stadium 3 ist die Konzentration von β 2-Mikroglobulin größer als 5,5 mg/L, alle anderen Patienten werden Stadium 2 zugeordnet (18). β 2-Mikroglobulin ist die lösliche Untereinheit des MHC-1-Komplexes und kommt ubiquitär im Körper vor. Weil es bei erhöhtem Zelluntergang vermehrt im Blut anfällt und bei eingeschränkter Nierenfunktion vermindert ausgeschieden wird, ist es bei Myelompatienten häufig erhöht. Die Konzentration von β 2-Mikroglobulin hat sich als eine der relevantesten prognostischen Laborparameter erwiesen und ist Bestandteil des ISS. Sie korreliert mit der Tumorlast, ist aber nicht spezifisch für die Erkrankung (19). Das ISS wurde mit der FISH (*fluorescence in situ hybridisation*) um eine neue molekulargenetische Analyseverfahren erweitert und auch der Blutspiegel der Laktatdehydrogenase (LDH) wurde mit aufgenommen. Diese Weiterentwicklung des ISS wurde 2015 von der IMWG vorgestellt und ist als R-ISS (*revised international staging system*) bekannt (19).

1.2.4 Paraprotein

Das überproduzierte Protein, auch Paraprotein genannt, spielt in der Diagnostik und Pathophysiologie des Multiplen Myeloms eine entscheidende Rolle. In etwa 50 % der Fälle ist das Paraprotein von Typ IgG, gefolgt vom Typ IgA mit etwa 20 %. IgM und IgD sind deutlich seltener zu finden. Zudem gibt es Patienten die nur Leichtketten überproduzieren. In etwa 7 % fehlt das Paraprotein vollständig (12).

Art und Menge des Paraproteins sind Indikatoren für Prognose und Therapieansprechen. Ein typischer IgG-Antikörper besteht aus zwei identischen Leicht- und Schwerketten (vgl. Abb. 3). Die Leichtketten sind entweder vom Typ Lambda (λ) oder vom Typ Kappa (κ). Da bei monoklonalen Erkrankungen entweder κ oder λ erhöht ist, lassen sich aus dem Verhältnis der Leichtketten im Blut Rückschlüsse über die Klonalität der Immunglobuline ziehen. Ein κ/λ -Quotient

(sFLCR, *serum free light chain ratio*) zwischen 0,26 und 1,65 wird als normal angesehen. Bei vermehrten polyklonalen Antikörpern, beispielsweise reaktiv im Zuge einer Immunantwort, liegt der Quotient im Normbereich. Bei fast allen Patienten mit Multiplem Myelom ist bei der Diagnosestellung eine abnorme sFLCR festzustellen. Besonders starke Abweichungen von den Normwerten sind zusätzlich mit einer schlechteren Prognose verbunden. Ferner gibt der Verlauf des sFLCR Informationen über das Therapieansprechen und den Krankheitsprogress (20). Das Paraprotein kann auch im Urin der Patienten vorkommen. Dies gilt insbesondere für freie Leichtketten, da diese klein genug sind, um den glomerulären Filter zu passieren, oder für monoklonale Antikörper, die in so großer Menge produziert werden, dass die Filterkapazität der Niere überschritten wird. Beim Vorkommen von freien Leichtketten im Urin wird von einer Bence-Jones-Proteinurie gesprochen (2). Sie ist typisch, aber nicht obligat für das Multiple Myelom. Analog zu der Proteinanalyse im Blut, wird auch im Urin die Elektrophorese gegebenfalls in Kombination mit einer Immunfixation angewandt (21).

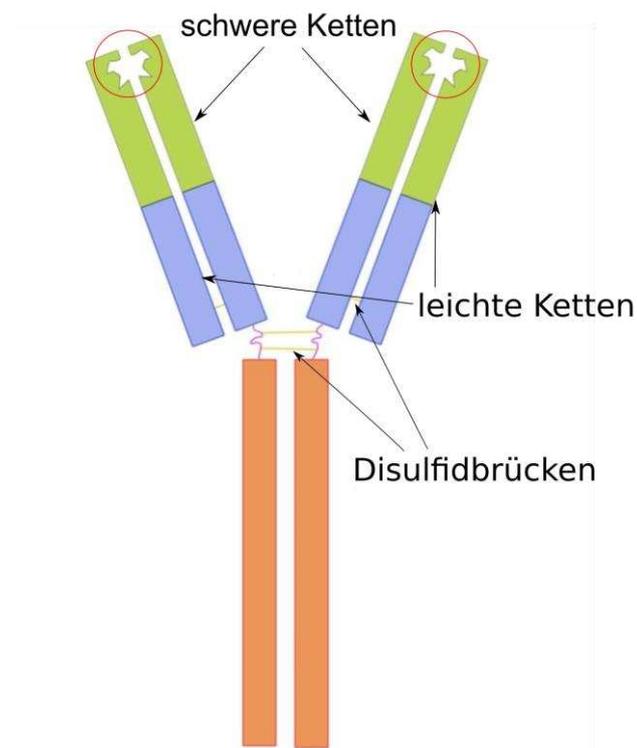


Abb. 3: **schematische Darstellung eines monomeren Antikörpers** (z.B. IgG)

Ein Antikörper ist aus je zwei identischen leichten und schweren Ketten aufgebaut. Gemeinsam bilden je eine schwere und eine leichte Kette je eine Antigenbindestelle (hier rot umkreist). Die leichte Kette ist entweder vom Typ Lambda oder vom Typ Kappa, was beim Multiplem Myelom diagnostisch genutzt wird.

1.2.5 Nierenbeteiligung

Eine Nierenbeteiligung ist eine häufige Komplikation des Multiplen Myeloms und auch Teil der Diagnosekriterien (siehe Kapitel 1.2.2). Bei Diagnosestellung weisen bis zu 50 % der Patienten eine Nierenfunktionsstörung im Sinne eines erhöhten Kreatininwertes auf (12, 16). Ferner ist eine schlechte Nierenfunktion mit einem verringerten Überleben verbunden (22). Es gibt unterschiedliche Formen der Nierenschäden beim Multiplen Myelom, welche über eine Nierenbiopsie als diagnostischer Goldstandard differenziert werden können. Auch anhand klinischer Parameter kann die Art des Nierenschadens abgeschätzt werden. Die im Folgenden beschriebenen Pathologien sind die Folgen des Paraproteins und damit nicht an die Diagnosekriterien des Multiplen Myeloms gebunden. Nierenschäden bei vorliegendem monoklonalem Immunglobulin werden als monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz (MGRS) bezeichnet, wenn die Diagnose des Multiplen Myeloms nicht gestellt werden kann (2). Neben den paraproteinvermittelten Nierenschäden kann in sehr seltenen Fällen eine direkte Infiltration von Plasmazellen ins Nierenparenchym beobachtet werden. Als weiterer Mechanismus kann ein Nierenschaden auch durch eine Hyperkalzämie, wie sie insbesondere bei starkem Knochenbefall vorkommt, verursacht oder aggraviert werden (23).

Da das Multiple Myelom oft ältere Menschen betrifft und diese häufig Komorbiditäten aufweisen, sind mehr als 15 % der Nierenschäden bei Myelompatienten nicht durch das Myelom bedingt. In diesen Fällen sind andere Pathologien wie beispielsweise diabetische Nephropathie, Glomerulonephritiden oder hypertensive Nephrosklerose auszumachen (8). Außerdem werden eine Reihe von nephrotoxischen Pharmaka bei Myelompatienten eingesetzt. Neben Chemotherapeutika sind dies zum Beispiel Röntgenkontrastmittel, Bisphosphonate und nichtsteroidale Antirheumatika (2).

1.2.5.1 Cast-Nephropathie

In ein bis zwei Dritteln der Fälle ist die Cast-Nephropathie Ursache der myelombedingten Nierenschäden. Sie entsteht durch freie Leichtketten, welche insbesondere in den distalen Nierentubuli zu der Bildung unlöslicher *Casts* (dt. Ausgüsse) führen und korreliert deshalb direkt mit der Konzentration der freien Leichtketten im Serum (vgl. Abb. 4). Nahezu alle Patienten mit Cast-Nephropathie zeigen erhöhte Konzentrationen von freien Leichtketten und eine hohe Tumorzellaktivität. Bei einer Konzentration der Leichtketten unter 500 mg/l im Serum ist eine Cast-Nephropathie unwahrscheinlich (2).

Auch bei Gesunden werden kleine Mengen Leichtketten über die Glomeruli filtriert und anschließend vor allem im proximalen Tubulus analog zu anderen kleinen Proteinen rückresorbiert. Bei zu hohen Konzentrationen sind die Rückresorptionsprozesse gesättigt und die Leichtketten gelangen zunächst in die Henle-Schleife und anschließend in den distalen Tubulus. Dort wird die Bildung der Casts maßgeblich durch das Protein Uromodulin (auch Tamm-Horsfall-Protein genannt) vermittelt, welches mit den freien Leichtketten im Primärharn interagiert und zu deren Präzipitation führt (24). Die Tendenz zur Cast-Bildung unterscheidet sich deutlich von Patient zu Patient und hängt nicht nur von der Konzentration, sondern insbesondere auch von der Aminosäuresequenz des Paraproteins ab. Dafür wird eine variable Region der Leichtkette verantwortlich gemacht, welche die Tamm-Horsfall-vermittelte Präzipitation mehr oder weniger stark über eine nichtkovalente Bindung verursacht (25). Neben der potenziell reversiblen Obstruktion der Tubuli kann die oftmals ausgeprägte Immunantwort auf die Casts mit resultierenden Zellschäden und Apoptose auch zum dauerhaften renalen Funktionsverlust führen. Letztlich endet die Cast-Nephropathie unbehandelt, ähnlich wie andere Nierenerkrankungen, in einer irreversiblen Fibrose mit tubulärer und vaskulärer Atrophie (24). Der Verlauf ist oft fulminant, ein akutes Nierenversagen ist möglich. Die relative Urinalbuminausscheidung ist meist kleiner als 25 %, denn den Hauptteil der Proteine im Urin stellen die freien Leichtketten. Leung et al. konnten über die relative Urinalbuminausscheidung mit einem Cut-Off von 25 % und einer guten Sensitivität und Spezifität die Cast-Nephropathie von anderen typischen Myelom-assoziierten Nierenschäden unterscheiden (26). In einer Biopsie-Studie gab es von 54 biopsierten Patienten mit Cast-Nephropathie keinen mit einer relativen Urinalbuminausscheidung von > 50 % (27). Die Cast-Nephropathie ist pathognomonisch für das Multiple Myelom und bei ihrem Nachweis kann dessen Diagnose gestellt werden (man spricht auch von einem *myeloma-defining-event*). Z.B. aufgrund von Komorbiditäten ist eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung nicht immer möglich. Bei akutem Nierenversagen kann auch ohne Biopsie von einer Cast-Nephropathie ausgegangen werden, wenn die Konzentration der freien Leichtketten im Blut (> 1500 mg/l) und im Urin (bei geringer relativer Albuminausscheidung) deutlich erhöht sind (2). Eine MRT-Untersuchung, welche zusätzliche diagnostische Sicherheit liefert, wäre insbesondere für diese Patienten wertvoll.

1.2.5.2 Amyloidose

Die Amyloidose zeichnet sich durch Ablagerungen fehlgefalteter Proteine in Form von Fibrillen in unterschiedlichen Organen aus. Beim Multiplen Myelom sind die übermäßig produzierten Immunglobuline Ursache der Amyloidose. Charakteristisch für Amyloidfibrillen ist die Anfärbbarkeit durch Kongorot, welches im polarisierten Licht grün leuchtet (28). Ca. 20 % der Nierenschäden bei Myelompatienten werden durch eine Amyloidose verursacht (2). Dabei sind in den meisten Fällen freie Leichtketten in den Fibrillen zu finden. Es sind aber auch Ablagerungen aus kompletten Immunglobulinen (*heavy and light chain amyloidosis*) oder nur aus den schweren Ketten möglich (*heavy chain amyloidosis*) (29). Klinisch präsentieren sich die drei Formen ähnlich. Typisch ist eine Proteinurie, in etwa der Hälfte der Fälle mit nephrotischem Syndrom, und einer Nierenfunktionsstörung (27). Im Gegensatz zur Cast-Nephropathie ist der Albuminanteil im Urin meist hoch und der Funktionsverlust weniger akut (3). Prädilektionsstellen für die Ablagerungen sind das Mesangium und die Gefäßwände. Auch die tubuläre Basalmembran kann betroffen sein (vgl. Abb. 4). Leichtketten vom Typ λ sind etwa 7-mal häufiger in den Fibrillen zu finden als vom Typ κ (29). Eine Amyloidose tritt oft schon in frühen Erkrankungsstadien in Form einer MGRS auf, ohne dass die Diagnosekriterien des Multiplen Myeloms erfüllt werden. Oftmals sind die Nieren zudem vergrößert (29). Typisch für die Amyloidose ist auch eine extrarenale Beteiligung zum Beispiel des Herzens, des Gastrointestinaltraktes oder der Leber (1).

1.2.5.3 Monoclonal immunoglobulin deposition disease

Insgesamt sind drei Formen der MIDD bekannt – die *light chain deposition disease* (LCDD), die *heavy chain deposition disease* (HCDD) und die *light and heavy chain deposition disease* (LHCDD) (2). Die klinische Präsentation der MIDD ähnelt der der Amyloidose. Patienten zeigen ebenfalls eine nichtselektive Proteinurie mit einem hohen Albuminanteil und eine Nierenfunktionsstörung. Die Ablagerungen bei der MIDD sind allerdings meist punktförmig, unorganisiert und werden erst in der Elektronenmikroskopie sichtbar. Sie sind an den tubulären und glomerulären Basalmembranen zu finden (vgl. Abb. 4). Unter dem Lichtmikroskop werden die Ablagerungen zwar nicht direkt sichtbar, jedoch findet sich oft eine noduläre Glomerulosklerose und eine Verdickung entlang der tubulären Basalmembranen. Die LCDD ist die häufigste Form und wird in etwa 80 % der Fälle durch Leichtketten vom Typ κ verursacht, in 20 % der Fälle ist eine Leichtkette vom Typ λ zu finden, die HCDD und die LHCDD sind deutlich seltener (2, 28, 29).

Überdies gibt es weitere bekannte Formen Paraprotein-assoziiierter Nierenschäden. Diese kommen selten vor, sollen aber zur Vermittlung eines vollständigen Bildes erwähnt werden: Die proliferative Glomerulonephritis mit Ablagerungen von Immunglobulinen, die Glomerulonephritis mit Kryoglobulinen und die proximale Tubulopathie durch Leichtketten, ggfs. mit erworbenem Fanconi Syndrom, sind einige weitere histologisch differenzierbare Formen und kommen auch beim Multiplen Myelom vor (28).

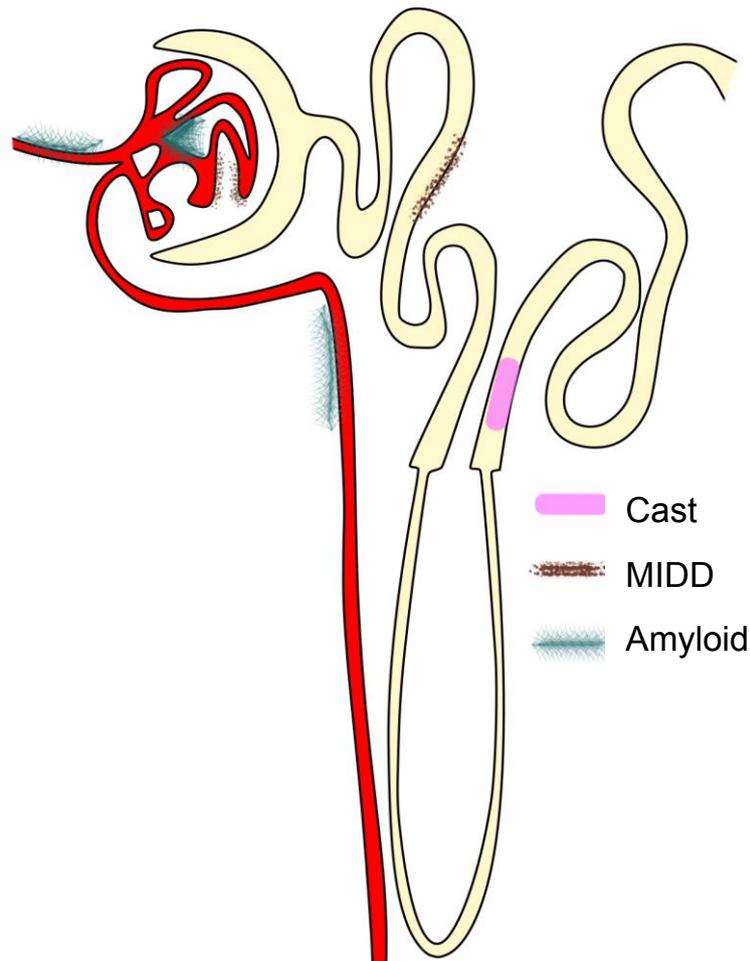


Abb. 4: **schematische Darstellung der durch das Paraprotein verursachten renalen Ablagerungen**

Beachtenswert sind die unterschiedlichen Orte der renalen Ablagerungen:

- bei der Cast-Nephropathie: Ausgüsse in den distalen Tubuli
- bei der Amyloidose: Fibrillen vor allem im Mesangium und den Gefäßwänden
- bei der MIDD: kleinste Ablagerungen an den tubulären und glomerulären Basalmembranen

1.2.6 Therapie

Bei adäquater Therapie sind die Myelom-assoziierten Nierenfunktionsstörungen in 58 % der Fälle reversibel (22). Priorität hat die zügige Verringerung des Paraproteins, meist über eine Reduktion der klonalen Plasmazellen. Dazu ist eine Therapie mit Bortezomib und hochdosiertem Dexamethason die erste Wahl (8). Eine Hochdosischemotherapie ist bei jüngeren Patienten möglich. Zur Reduktion der freien Leichtketten stehen auch extrakorporale Methoden zur Verfügung: die high-Cut-off Hämodialyse und die Plasmapherese. Ihr Stellenwert in der Behandlung Myelom-assoziiertes Nierenschäden ist noch nicht abschließend geklärt (3). Supportiv kann eine hohe Flüssigkeitsaufnahme helfen, um die Konzentration des Paraproteins und der freien Leichtketten im Urin zu senken. Nach Vorschlag der IMWG sollte das renale Therapieansprechen in die drei Kategorien komplettes, partielles und geringes Ansprechen eingeteilt werden. Diese Einteilung orientiert sich an der eGFR vor und nach der Therapie (30). Das Therapieansprechen wird klinisch hauptsächlich anhand der eGRF beurteilt. Verlaufsbiospien, welche für eine genaue Beurteilung der möglichen residuellen Veränderungen nötig wären, erfolgen nicht.

1.3 Ziele der Arbeit

Nierenschäden sind oft relevanter Bestandteil des Multiplen Myeloms. In der aktuellen Diagnostik wird vor allem die Nierenbiopsie angewandt, welche aufgrund ihrer Invasivität einige Beschränkungen und Risiken aufweist. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten im akuten Nierenversagen, wie es häufig beim Multiplen Myelom vorkommt, und für Patienten mit Komorbiditäten. Gerade diese Patienten zeigen ein erhöhtes Komplikationsrisiko nach der Punktion (31). Hinzukommt, dass es sich bei der Nierenbiopsie meist um eine einmalige Momentaufnahme handelt, deren prognostischer Wert begrenzt ist. Insgesamt führt das dazu, dass in vielen Fällen auf eine Biopsie verzichtet wird (2).

Folgendes lässt sich daher bezüglich der Nierendiagnostik bei Myelompatienten festhalten:

1. Eine nicht invasive, objektive Diagnostik, welche die unterschiedlichen Formen der Myelom-assoziierten Nierenschäden differenzieren und die Schwere des Schadens quantifizieren kann, fehlt.
2. Obwohl die Niereninsuffizienz bei etwa 50 % der Myelompatienten mit der richtigen Therapie reversibel ist, ist wenig über die strukturelle Rehabilitation der Nieren bekannt, da, wenn überhaupt, meist nur eine einmalige Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt wird.

3. Der Übergang einer MGUS in eine MGRS oder in ein Multiples Myelom wird in der Regel über einen Anstieg des Serumkreatinins erkannt. Es gibt aktuell keine sinnvolle Diagnostik für Patienten mit MGUS, welche frühe Nierenveränderungen detektiert.

Einen möglichen Lösungsansatz bietet die funktionelle MRT, ein Bereich, der in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht hat. Es stehen eine Reihe von fMRT-Parametern zur Verfügung, welche insbesondere in Zusammenschau möglicherweise feingewebliche Informationen, ähnlich einer Nierenbiopsie, generieren können. Diagnostisches Potential konnte schon für eine Reihe von Nierenerkrankungen gezeigt werden, wie zum Beispiel für die chronische Niereninsuffizienz (32–38) oder zur Beurteilung der Nierentransplantatfunktion (39–42). Für myelomspezifische Nierenveränderungen wurden die funktionellen MRT-Methoden nach dem aktuellen Literaturstand nicht validiert. In dieser Arbeit soll daher die diagnostische Wertigkeit von funktionellen MRT-Parametern für die Myelom-assoziierten Nierenveränderungen untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein modernes Schnittbildverfahren, welches die magnetischen Eigenschaften der Protonen in den Wasserstoffkernen als Signalquelle zur Bilderzeugung nutzt. Protonen im externen magnetischen Feld (\vec{B}_0) besitzen einen Drehimpuls (\vec{I}), auch Spin genannt. In der MRT wird ein starkes externes Magnetfeld (\vec{B}_0) entlang der Körperlängsachse angelegt. Dadurch beginnen die Spins um diese Achse zu präzedieren. Die Frequenz der Präzession ist proportional zu der Feldstärke von \vec{B}_0 und wird Lamorfrequenz genannt. Die präzedierenden Protonen richten sich entweder parallel oder antiparallel zu \vec{B}_0 aus. Hierunter ist die Verteilung nicht komplett ausgeglichen. Die parallele Ausrichtung tritt minimal häufiger auf, was in der Summe zu einer makroskopischen Magnetisierung in Richtung von \vec{B}_0 führt, der Längsmagnetisierung. Liegt ausschließlich die Längsmagnetisierung vor, spricht man vom Gleichgewichtszustand. Um die magnetischen Eigenschaften der Protonen im Gewebe als kontrastgebende Signalquelle nutzbar zu machen, wird ein Hochfrequenzimpuls (HF-Puls) eingestrahlt, welcher den Vektor der induzierten Magnetisierung um einen gewissen Winkel (Flipwinkel α) in die Transversalebene kippt. Der HF-Puls muss dabei die Lamorfrequenz der zu kippenden Protonen besitzen (Resonanzbedingung). Über die Stärke und die Dauer des HF-Pulses kann α beeinflusst werden. So entsteht zusätzlich zu der Längsmagnetisierung eine Quermagnetisierung, welche mit der Lamorfrequenz um \vec{B}_0 rotiert. Bei einem Flipwinkel von 90° wird die komplette Längsmagnetisierung in Quermagnetisierung umgewandelt. Zur Signalaufnahme werden in der MRT Detektorspulen benutzt. Das rotierende Magnetfeld induziert in diesen eine Wechselspannung mit Lamorfrequenz (43, 44).

2.1.1 Relaxation und Bildkontrast

Nach einer Auslenkung durch einen HF-Puls richtet sich der Magnetisierungsvektor wieder entlang von \vec{B}_0 aus, um den energetisch günstigeren Gleichgewichtszustand wiederherzustellen. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Unterschiedliche Relaxationseigenschaften der Gewebe bilden die Grundlage des Gewebekontrastes in der MRT. In diesem Zusammenhang können zwei weitgehend unabhängige Prozesse unterschieden werden: der Wiederaufbau der Längsmagnetisierung (T1-Relaxation) und der Zerfall der Quermagnetisierung (T2-Relaxation).

Die T1-Relaxation ist durch eine Energieabgabe an die Umgebung gekennzeichnet und wird deshalb Spin-Gitter-Relaxation genannt. Sie liegt typischerweise in der Größenordnung von Sekunden. In T1-gewichteten Sequenzen wird eine recht kurze *time of repetition* (TR, Zeit zwischen zwei Anregungen) gewählt. Um den T2-Einfluss, also den Signalzerfall nach der Anregung, gering zu halten, wird in T1-gewichteten Sequenzen möglichst rasch nach dem HF-Impuls die Datenauslese begonnen. Die *time of echo* (TE, Zeit zwischen HF-Puls und Datenauslese) ist ebenfalls kurz.

Die T2-Relaxation ist sehr viel schneller. Sie entsteht, weil die Spins, welche nach einem HF-Puls phasenkohärent präzedieren, dephasieren. Der Verlust der Phasenkohärenz entsteht durch geringe lokale Inhomogenitäten im Magnetfeld aufgrund nahegelegener Spins und der damit verbundenen Änderung der Larmorfrequenz. Deshalb wird die T2-Relaxation auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Da nur die Quermagnetisierung direkt über die Detektorspulen messbar ist, wird über die T2-Zeit der Zerfall des Signals nach einem HF-Puls quantifiziert. Die Zeit, nach der die Quermagnetisierung nach einem 90°-Impuls auf 37 % ihres Ausgangswertes gefallen ist, ist die T2-Zeit. Eine Reihe von Faktoren, insbesondere Magnetfeldinhomogenitäten, beschleunigen den Verlust der Quermagnetisierung. Sequenzen, welche gezielt darauf ausgelegt sind nicht die „wahre“ T2-Zeit, sondern den beschleunigten Abfall der Quermagnetisierung zu erfassen, werden als T2*-gewichtete bezeichnet und sind wichtig für die oxygenierungsabhängige Bildgebung (siehe Kapitel 2.2.4). Die Geschwindigkeiten der beiden Prozesse lassen sich durch gewebespezifische Zeitkonstanten beschreiben. Die T1-Zeit ist immer länger als die T2-Zeit (43, 44).

2.1.2 Ortskodierung und k-Raum

Durch das Zuschalten zusätzlicher Magnetfelder (sogenannter Gradienten) zu dem statischen \vec{B}_0 kann eine Ortsabhängigkeit des Signals erreicht werden. Ein eingestrahelter HF-Puls trifft so nur in einer definierten Schicht die Larmorfrequenz und wirkt dadurch schichtselektiv. Die entsprechenden Signale der Quermagnetisierung stammen dann aus einer definierten Schicht. Die beiden Dimensionen der Ebene werden anschließend über die Phasen- und die Frequenzkodierung aufgelöst.

Als k-Raum bezeichnet man die Matrix, die die Rohdaten der Detektorspule aufnimmt. In den Basissequenzen wird für jeden Phasenkodiergradienten eine Zeile des k-Raums mit Daten gefüllt. Die Messung muss dazu mit unterschiedlichen Phasenkodiergradienten wiederholt werden bis der k-Raum gefüllt ist. Deswegen ist die Messdauer direkt abhängig von der Anzahl der

Phasenkodierungen. Die Daten im k-Raum werden anschließend mit einer zweidimensionalen Fourier-Transformation umgerechnet und in Graustufen dargestellt (43, 44).

2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Der Begriff fMRT wird im engeren Sinne als Bezeichnung der Darstellung von Hirnaktivitäten unter Nutzung des BOLD-Effektes genutzt. Im weiteren Sinne schließt der Begriff generell MRT-Techniken ein, die eine Darstellung physiologischer Prozesse *in vivo* ermöglichen. Im Folgenden werden die hier erhobenen fMRT-Parameter erläutert.

2.2.1 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Der natürliche Prozess der Diffusion bezeichnet die Bewegung von Teilchen aufgrund ihrer thermischen Energie und bildet die Grundlage des Kontrastes in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung. Bei vorliegendem Konzentrationsgradienten strebt das System nach dem thermodynamischen Gleichgewicht mit resultierendem Ausgleich etwaiger Gradienten. Die ungerichtete Bewegung von Teilchen aufgrund ihrer thermischen Energie bezeichnet man als Brown'sche Molekularbewegung (45). Sie entsteht durch zufällige Interaktionen der Teilchen untereinander und ist Ursache der Diffusion. Auch ohne Konzentrationsgradienten findet eine thermische Molekularbewegung statt, welche man dann als Selbstdiffusion bezeichnet. Im Folgenden wird ein flüssiges Medium, wie es im Gewebe vorliegt, betrachtet. Adolf Fick formulierte die nach ihm benannten Fick'schen Gesetze 1855 aufgrund empirischer Beobachtungen (46). Das erste Fick'sche Gesetz setzt die Teilchenstromdichte J mit dem Konzentrationsgradienten $\partial c / \partial x$ in Beziehung. Den Proportionalitätsfaktor bezeichnet man als Diffusionskoeffizient D :

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (\text{Formel 1})$$

J	Teilchenstromdichte in mol/(m ² *s)
D	Diffusionskoeffizient in m ² /s
$\partial c / \partial x$	Konzentrationsgradient in mol/m ⁴

Der Diffusionskoeffizient hat die SI-Einheit m²/s und quantifiziert die Beweglichkeit eines Teilchens. Neben den beteiligten Teilchen wird der Diffusionskoeffizient vor allem durch die Temperatur beeinflusst. Fast zeitgleich entdeckten Albert Einstein und Marion Smoluchowski folgenden Zusammenhang (hier in einem eindimensionalen System) (47):

$$D = \frac{\langle x^2 \rangle}{t} \quad (\text{Formel 2})$$

t	Zeit in s
D	Diffusionskoeffizient in m ² /s
$\langle x^2 \rangle$	Mittleres Quadrat der zurückgelegten Teilchenstrecke in m ²

Er ermöglicht die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten aus dem mittleren Quadrat der zurückgelegten Strecke der Teilchen ($\langle x^2 \rangle$) und der Zeit (t). In einem homogenen System ist die Diffusion isotrop, also unabhängig der Raumrichtung immer gleich ausgeprägt. Im Gewebe ist die Diffusion nicht frei. Sie ist durch Hindernisse, wie zum Beispiel Zellwände oder Makromoleküle, je nach Gewebearchitektur in unterschiedlichen Raumrichtungen eingeschränkt und daher oft anisotrop (48).

In der diffusionsgewichteten MRT werden spezielle Sequenzen genutzt, um das MRT-Signal diffusionsabhängig zu machen. Dies wird durch zwei Gradienten erreicht. Der erste Gradient dephasiert die präzedierenden Kerne ortsabhängig. Der folgende Rephasierungsgradient rephasiert die Kerne nur dann, wenn sie ortsständig geblieben sind. Weil das Nettosignal größer ist, wenn die Kerne in Phase sind, resultiert eine Signalabnahme die abhängig von der Diffusion ist. Aufgrund der Anfälligkeit der Diffusionsbildgebung für Bewegungsartefakte werden schnelle Sequenzen wie das *Echo-Planar-Imaging* (EPI) zur Datenerhebung verwendet. Vorteilhaft am EPI ist, dass pro RF-Puls besonders viele Daten für den k-Raum akquiriert werden können. Teilweise reicht sogar ein RF-Puls aus, um eine komplette Schicht abzubilden (*single shot epi*). Erreicht wird dies zum Beispiel durch schnelle Oszillationen des Frequenzkodierungsgradienten (49).

Ein wichtiger Faktor in der diffusionsgewichteten Bildgebung ist der sogenannte b-Wert. Je höher der b-Wert, desto größer ist die Diffusionsgewichtung. Der b-Wert ist von folgenden Faktoren abhängig: dem gyromagnetischen Verhältnis, der Gradientenstärke und -dauer sowie der Diffusionszeit (50). Für freie Diffusion nimmt das Signal monoexponentiell mit dem b-Wert ab, die entsprechende zentrale Gleichung der diffusionsgewichteten Bildgebung bezeichnet man nach ihren Entdeckern als Stejskal-Tanner-Gleichung (51):

$$S(b) = S_0 \exp(-bD) \quad (\text{Formel 3})$$

S_0	Signal ohne Diffusionswichtung
$S(b)$	Signal mit Diffusionswichtung unter b
D	Diffusionskoeffizient in m ² /s
b	Diffusionswichtung in s/mm ²

Aus der Stejskal-Tanner-Gleichung kann man den Diffusionskoeffizienten (D) ermitteln. Da *in vivo* keine freie Diffusion im Gewebe vorliegt, wird bei dem berechneten Wert vom *apparent diffusion coefficient* (ADC) gesprochen (48, 52). Er wird für jedes Voxel berechnet, sodass eine ADC-Parameterkarte entsteht.

2.2.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Im Gewebe wird die Diffusion in unterschiedlichen Richtungen unterschiedlich stark eingeschränkt. Die Diffusion ist also teilweise anisotrop. Die Hauptdiffusionsrichtung und das Maß der Einschränkung hängt von der Gewebearchitektur ab. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung versucht die Anisotropie zu erfassen. Mit einer 3x3 Matrix lässt sich der Diffusionstensor mathematisch beschreiben. Neben einer Messung ohne Diffusionsgewichtung werden mindestens 6 Messungen mit einem b-Wert > 0 angefertigt. Die Diffusionsgradienten werden bei diesen Messungen in unterschiedliche Richtungen geschaltet. Daraus lassen sich dann nach Formel 3 die richtungsabhängigen Diffusionskoeffizienten berechnen. Da die Diffusions-Tensor-Matrix symmetrisch ist und 6 unabhängige Komponenten besitzt, genügen 6 Messungen, um die Matrix zu füllen:

$$\vec{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Ein skalares Maß der Anisotropie ist die fraktionelle Anisotropie (FA), welche aus dem Diffusionstensor nach Formel 4 berechnet werden kann: der Wert 0 bedeutet isotrope Diffusion, bei dem Wert 1 liegt eine komplett anisotrope Diffusion vor. Die FA ist unabhängig von der räumlichen Ausrichtung des Diffusionstensors und kann als Parameterkarte dargestellt werden (53, 54).

$$FA = \sqrt{\frac{2}{3}} \sqrt{\frac{(D_x - MD)^2 + (D_y - MD)^2 + (D_z - MD)^2}{D_x^2 + D_y^2 + D_z^2}} \quad (\text{Formel 4})$$

FA Fraktionelle Anisotropie in %
Dx Dy Dz Diffusionskoeffizient in Richtung x, y und z in m²/s
MD Mittelwert der Diffusion in den drei Raumrichtungen in m²/s

2.2.3 Arterial Spin Labelling

Das Grundprinzip der kontrastmittelfreien Perfusionsmessung mittels MRT basiert auf der Verwendung von magnetisch markierten Protonen als endogener Tracer. Markiert werden diese

durch einen HF-Puls, der die Spins der Wasserstoffprotonen invertiert. Perfundieren diese in die zu untersuchende Zielregion, verändert sich dort die Nettomagnetisierung. Das so gewonnene Bild wird anschließend von einem Kontrollbild ohne Inversion subtrahiert. So können die statischen Signale eliminiert werden und das resultierende Signal ist nur noch von der Perfusion abhängig (55, 56).

Die ersten ASL-Sequenzen nutzten einen langen kontinuierlichen HF-Puls in einer Ebene proximal der Bildebene. So kann ein kontinuierlicher Strom aus markiertem („gelabeltem“) Blut erzeugt werden, welcher in die Bildebene perfundiert. Diese Technik bezeichnet man als CASL (*continuous ASL*). Nachteile dieses Ansatzes, wie der Magnetisierungstransfer und der Verlust der markierten Spins vor Erreichen der Bildebene, führten zur Entwicklung der PASL (*pulsed ASL*) (57). Im Gegensatz zur CASL werden hier kurze HF-Pulse genutzt (10-20 ms) und die Markierungsebene liegt nahe an der Bildebene. Die *flow-sensitive alternating inversion recovery* (FAIR) gehört zu den PASL-Sequenzen und eignet sich für die renale ASL-Bildgebung (56). In der FAIR-Sequenz erfolgt die Markierung symmetrisch zur Bildebene. Die erste Aufnahme wird unter Inversion der gesamten Umgebung der Untersuchungsebene angefertigt. Die Kontrollaufnahme erfolgt dann unter einer schichtselektiven Inversion der Bildebene. Bei der PASL-Perfusionsbildgebung ist eine schnelle Datenerhebung nötig. Hier sind verschiedene Sequenzen möglich. *True fast imaging with steady precession* (trueFISP) ist die aktuell in der renalen ASL-Perfusionsbildgebung am weitesten verbreitete Technik (58). Um ein adäquates Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, wird die Messung mehrmals durchgeführt und anschließend gemittelt. Die pixelspezifische Perfusionsrate wird nach folgendem Modell berechnet (59):

$$f = \frac{\lambda}{2T_1} \frac{\Delta M(T_1)}{M_0} \exp\left(\frac{T_1}{T_1}\right) \quad (\text{Formel 5})$$

f	Perfusionsrate in ml/100g/min
$\Delta M(T_1)$	Differenz der gelabelten zu der Kontrollaufnahme in Abhängigkeit zu T_1
T_1	Zeit zwischen der Inversion der Spins und der Aufnahme
M_0	Grundmagnetisierung des Gewebes pro Gewebemasse
λ	Blut-Gewebewasser Verteilungskoeffizient, 80 ml/100g
T_1	T_1 -Zeit

Zur Quantifizierung der Perfusion wird eine *proton density* (PD) gewichtete M_0 -Aufnahme mit ähnlichen Sequenzparametern benötigt, um die Grundmagnetisierung des Gewebes abzuschätzen. Für den PD-Kontrast muss vor Aufnahme eine suffiziente Wartezeit eingeplant werden, die größer als 4 Sekunden sein sollte (56). Zur Erstellung der Parameterkarten wurden Pixel mit

Perfusionsraten $> 600 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ makroskopischen Gefäßen zugeordnet und deshalb auf 0 gesetzt.

2.2.4 Blood Oxygenation Level Dependent

Hämoglobin liegt je nach Sauerstoffpartialdruck entweder mit gebundenen Sauerstoffatomen (Oxyhämoglobin) oder ohne Sauerstoff (Desoxyhämoglobin) vor. Diese beiden Zustände des Hämoglobins unterscheiden sich in ihren magnetischen Eigenschaften. Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch, wohingegen Oxyhämoglobin diamagnetisch ist. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin erzeugt lokale Feldinhomogenitäten und beschleunigt so die Dephasierung der Kerne. Daraus resultiert eine beschleunigte Abnahme der Nettoquermagnetisierung durch sauerstoffarmes Blut. Der Anteil des oxygenierten am gesamten Hämoglobin wird als Sättigung bezeichnet. Die Sättigung verhält sich gleichsinnig zu der T_2^* -Zeit. Oftmals wird auch der Kehrwert der T_2^* -Zeit angegeben, die Relaxationsrate R_2^* (60).

$$R_2^* = \frac{1}{T_2^*} \quad (\text{Formel 6})$$

R_2^*	Relaxationsrate
T_2^*	T_2^* -Zeit in ms

In den entsprechenden R_2^* - oder T_2^* -Parameterkarten wird der Kontrast also hauptsächlich durch den Sauerstoffgehalt des Blutes bedingt. Deshalb wird diese Form der Bildgebung als *blood oxygenation level dependent* (BOLD) bezeichnet, eine Technik, welche aktuell vor allem zur Darstellung der Aktivität von Hirnarealen benutzt wird (61). Je geringer die Sättigung, desto kürzer ist die T_2^* -Zeit. Die Sättigung ist abhängig von dem Sauerstoffpartialdruck (pO_2) im Blut. Dieser Zusammenhang wird über die S-förmige Hämoglobinbindungskurve beschrieben. Der pO_2 im Blut steht wiederum mit dem pO_2 im Gewebe im Gleichgewicht. Deshalb wird die T_2^* -Zeit als Marker der Gewebeoxygenierung betrachtet. Neben dem pO_2 müssen weitere Einflussfaktoren auf die Oxygenierung beachtet werden. Beispielsweise verschieben der pH-Wert und die Konzentrationen von 2,3-Bisphosphoglycerat sowie CO_2/HCO_3^- die Hämoglobinbindungskurve. Ebenso relevant sind Faktoren, welche die Menge von Desoxyhämoglobin pro Voxel unabhängig von der Sättigung beeinflussen, beispielsweise der Blutanteil im Voxel oder der Hämatokrit. Außerdem haben schon kleinste Magnetfeldinhomogenitäten des MRT-Gerätes Einfluss auf die T_2^* -Zeiten. Dies führt dazu, dass aktuell noch keine quantitativen Messungen erfolgen konnten und ein direkter Schluss von der T_2^* -Zeit auf die Sättigung aktuell nicht

möglich ist. Die Vergleichbarkeit der Daten unterschiedlicher Scanner ist deshalb eingeschränkt. Bisher lag das Potential der BOLD-Bildgebung in der Detektion relativer intraindividuelle Veränderungen, beispielsweise vor und nach Einnahme von Furosemid (62, 63).

Für die Ermittlung der T₂*-Zeit werden in der Regel schnelle Gradientenechosequenzen benutzt. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wird bei angehaltenem Atem untersucht. In diesen Sequenzen wird nur ein RF-Puls, oft mit einem kleinen Flipwinkel, genutzt. Anschließend werden, während die Quermagnetisierung abnimmt, nacheinander zwei Gradientenfelder in entgegengesetzten Richtungen geschaltet. Das erste Feld dephasiert die Spins, das Zweite rephasiert sie wieder. Die Signale werden anschließend an mehreren Echozeiten ausgelesen. Über einen monoexponentiellen Fit der Messdaten an folgende Gleichung kann die T₂*-Zeit berechnet werden:

$$S(TE) = S_0 * e^{\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right)} \quad \text{(Formel 7)}$$

T ₂ *	T ₂ *-Zeit in ms
TE	Echozeit in ms
S(TE; 0)	Signal zum Zeitpunkt TE bzw. 0

2.2.5 Untersuchungsprotokoll

Die Messungen erfolgten an einem 3T-Ganzkörper-MRT (Magnetom Prisma, Siemens Healthineers AG, Erlangen) unter Nutzung der im Tisch integrierten Wirbelsäulenspule und einer externen Körperspule in Rückenlage.

Zunächst wurden zur anatomischen Bildgebung T₂-gewichtete Sequenzen des Abdomens mittels HASTE-Sequenzen (*Half-Fourier-Acquisition-Single-Shot-Fast-Spinecho*) angefertigt. Es wurden koronale, transversale und sagittale Aufnahmen angefertigt, an denen die parakoronale Ebene entlang der Nierenlängsachse orientiert wurde. Dies geschah mit folgenden Bildparametern:

- koronale HASTE: 40 Schichten; Schichtdicke 5 mm; Field-of-View (FoV) 380*380 mm; TR 1200 ms; TE 99 ms; Flipwinkel 92°
- transversale HASTE: 40 Schichten; Schichtdicke 4 mm; FoV 380*297 mm; TR 1400 ms; TE 96 ms; Flipwinkel 132°
- 2 Stapel Sagittale HASTE, je: 5 Schichten; Schichtdicke 4 mm; FoV 380*297 mm; TR 1400 ms; TE 96 ms; Flipwinkel 132°

- parakoronale HASTE: 40 Schichten; Schichtdicke 5 mm; FoV 380*380 mm; TR 1200 ms; TE 99 ms; Flipwinkel 92°

Anschließend wurden die funktionellen Sequenzen mit folgenden Parametern in der zuvor definierten parakoronalen Ebene akquiriert:

- diffusionsgewichtete EPI-Sequenz: 15 Schichten; Schichtdicke 5 mm; FoV 400*400 mm; TR 3000 ms; TE 78 ms; 4 b-Werte: 0 / 50 / 400 / 800 s/mm²; 6 Richtungen
- zunächst Anfertigung einer M0-trueFISP, dann 30 FAIR-trueFISP Perfusionsmessungen mit: 1 Schicht; Schichtdicke 8 mm; FoV 400*400 mm; TR 5 ms; TE 2,5 ms; Flipwinkel 70°; TI 1200 ms
Anschließend erfolgte die Berechnung der Parameterkarte nach Formel 5 mit $\lambda = 0,8$ und $T1 = 1,15$ ms.
- T2*-GRE: 1. Schicht; Schichtdicke 5 mm; FOV 400*396mm; TR 100 ms; TE 2,46 / 4,92 / 7,38 / 9,84 / 12,3 / 14,75 ms; Flipwinkel 25°

Die detaillierten Protokolle der Sequenzen sind im Anhang ab Seite 95 einsehbar.

2.2.6 Bildauswertung

Die erste visuelle Überprüfung der Bildqualität geschah während der Untersuchung direkt nach Abschluss der entsprechenden Sequenz. Bei ungenügender Qualität, zum Beispiel aufgrund von Bewegungsartefakten, konnte die Sequenz so direkt wiederholt werden. Die quantitativen Parameterkarten für ADC, FA und BOLD wurden automatisch von der integrierten Software des Scanners generiert. Die ASL-Karten wurden mit der Hauseigenen Software STROKETOOL berechnet (64). Die berechneten Parameterkarten der Patienten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern verblindet gegen die Nierenfunktion ausgewertet, die Parameterkarten der Probanden wurden von einem Untersucher ausgewertet. In einer repräsentativen, möglichst zentralen Schicht, wurde eine randständige *region of interest* (ROI) definiert, welche den Kortex abdeckte. Des Weiteren wurden drei kreisförmige ROIs im Nierenmark definiert und der Mittelwert wurde als Ergebnis genommen. Areale mit Unregelmäßigkeiten, beispielsweise durch Zysten oder Artefakte, wurden bei der Platzierung der ROIs ausgespart. Wenn möglich wurden beide Nieren in die Auswertung einbezogen und der Durchschnitt wurde als Ergebnis festgehalten. Die folgende Abbildung zeigt beispielhaft die Definition der kortikalen und medullären ROIs.

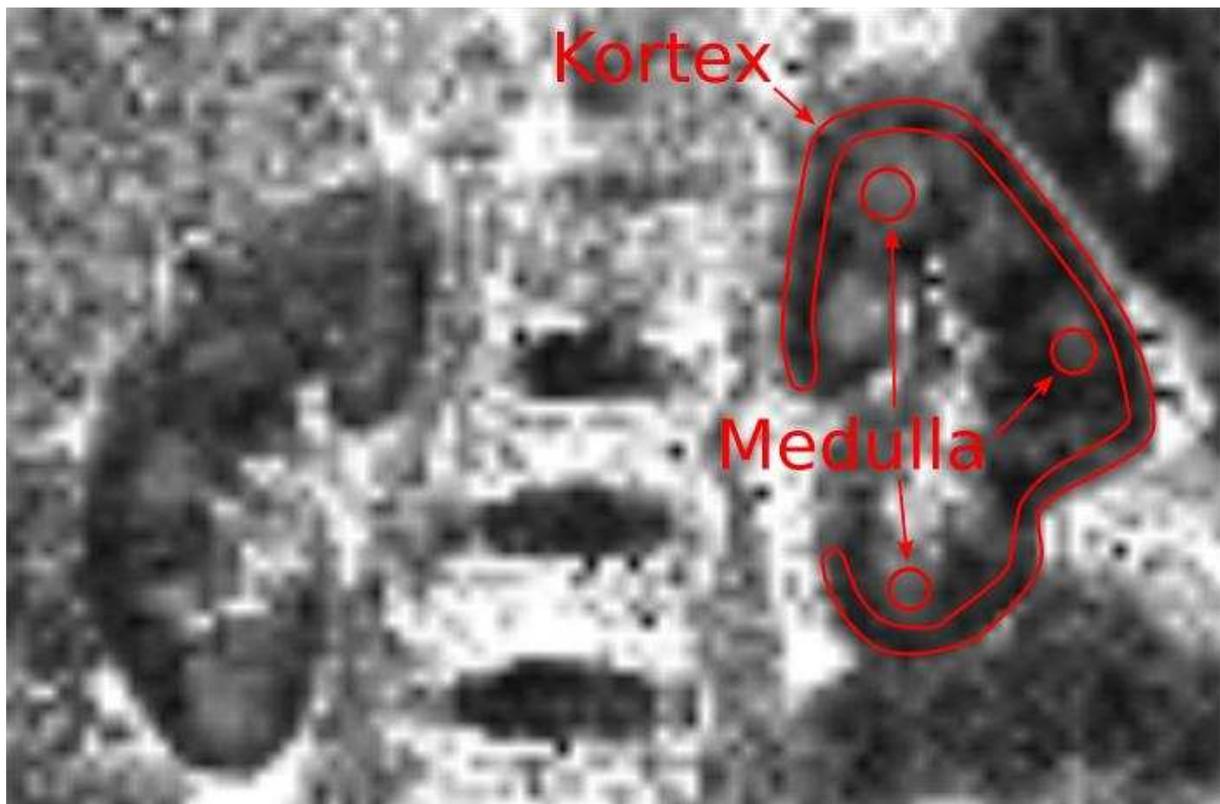


Abb. 5: Beispielhafte Lage der ROIs anhand einer FA-Karte

Neben der ROI-basierten Auswertung wurde für die Auswertung der BOLD-Karten eine weitere neuere Auswertungsmethode angewandt. Die TLCO-Technik (*twelve layer concentric object*) ist eine halbautomatische Methode, bei der das Nierenparenchym von Hand markiert und anschließend automatisch in 12 Schichten gleichen Durchmessers aufgeteilt wird. Sie wurde 2017 das erste Mal vorgestellt (65). Für jede Schicht kann eine durchschnittliche T2*-Zeit berechnet werden. Die T2*-Steigung kann anschließend als Maß der steigenden Oxygenierung in Richtung Nierenrinde mit einer linearen Regression über den Durchschnittswerten der Schichten im kortikomedullären Übergangsbereich (hier Schichten 3-9) berechnet werden (siehe Abb. 6). Diese Methode eignet sich gerade für die BOLD-Bildgebung, weil in der gesunden Niere ein Gradient mit geringeren medullären und höheren kortikalen O₂-Partialdrücken zu finden ist. Diesen Gradienten versucht man über die T2*-Steigung zu quantifizieren. Er hat sich exemplarisch in einer Studie an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease* (CKD)) als besonders aussagekräftig erwiesen (66). Eine geringere Steigung scheint mit einer schlechten Nierenfunktion zu korrelieren und bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs einherzugehen (65). Als relativer Wert ist die T2*-Steigung robuster, z.B. gegenüber Einflussfaktoren des Scanners oder der Observer und hat das Potential die Vergleichbarkeit der Daten unterschiedlicher Zentren zu verbessern

(62). Wenn beide Nieren ausgewertet werden konnten, wurde der Mittelwert als Ergebnis genommen. Die Segmentierung wurde mit der Programmiersprache Python (Version 3.7.4, 2018) mit einem hausgemachten programmierten Skript umgesetzt. Dabei kamen die Pakete Scikit-Image (67), Pydicom (68), matplotlib (69), numpy (70) und pandas (71) zur Anwendung. Diese Pakete schaffen die Grundlage, um mit Daten im DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) Format zu arbeiten, mit Bilddatensätzen zu interagieren oder mathematische Operationen durchzuführen.

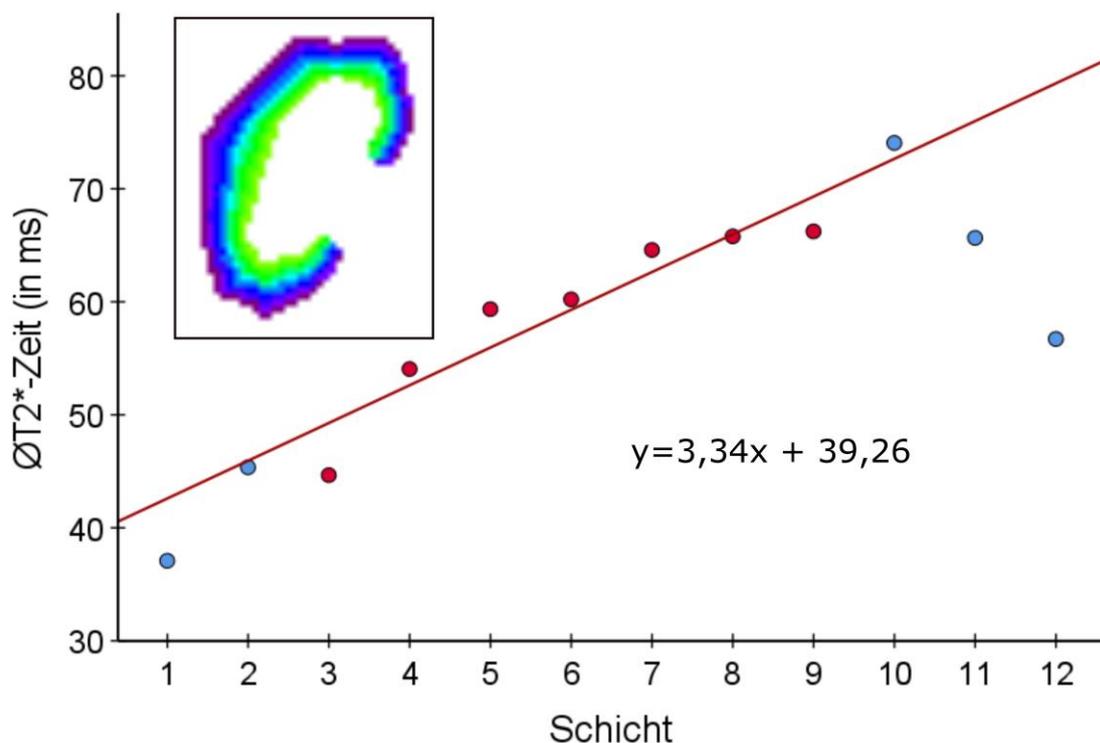


Abb. 6: **Ermittlung der T2*-Steigung mit der TLCO-Technik**

Die Steigung wurde mit einer linearen Regression über den mittleren T2*-Zeiten der Schichten 3-9 (rote Punkte) ermittelt. Die erste Schicht grenzt an das Pylon, Schicht 12 liegt subkapsulär.

Mit abgebildet ist eine farblich kodierte, exemplarisch in 12 Schichten segmentierte, Maske einer rechten Niere.

2.3 Patientenkollektiv

Einschlusskriterien in die Studie waren die Diagnose Multiples Myelom, die Vollendung des 18. Lebensjahres und eine unterschriebene Einverständniserklärung. Patienten mit üblichen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, wie Herzschrittmacher, Klaustrophobie, Metallimplantate etc. wurden ausgeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinischer Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf unter Berücksichtigung von ambulanten und stationären Patienten.

Die Messungen wurden von Januar 2019 bis Juli 2020 durchgeführt. Die Studie wurde von dem lokalen Ethikkomitee (unter der Studiennummer 5891R) genehmigt.

Es wurde außerdem ein alters- und geschlechtsangepasstes Kollektiv gesunder Probanden untersucht. Dieses Kollektiv diente der Validierung des MRT-Protokolls und ist als Referenz zu Myelompatienten ohne Nierenbeteiligung interessant. Das Probandenkollektiv bestand aus 10 gesunden Freiwilligen von denen 4 männlich und 6 weiblich waren. Das mittlere Alter lag bei 60 Jahren.

Insgesamt wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 26 männlich und 10 weiblich. Das mittlere Alter betrug $58,3 \pm 9$ Jahre. Der Abstand von der Erstdiagnose bis zur Untersuchung betrug durchschnittlich 569 ± 788 Tage. Unter den Patienten gab es einen mit einem solitären Plasmozytom und einen mit einem *smoldering myeloma*, der aufgrund einer Hochrisikokonstellation als behandlungsbedürftig eingestuft wurde. Folgende Tabellen geben einen Überblick über die relevanten Eigenschaften des Kollektivs:

Paraprotein	Anzahl	%
IgA	4	11,1
IgD	1	2,8
IgG	23	63,9
nur Leichtkette	8	22,2
Leichtkette κ	23	63,9
Leichtkette λ	13	36,1

Tabelle 4: Verteilung des Paraproteins im Patientenkollektiv

ISS-Stadium	Anzahl	%
1	11	30,6
2	10	27,8
3	13	36,1
Unbekannt	2	5,6

Tabelle 5: Stadien nach ISS im Patientenkollektiv

Laborchemische Parameter, die bei der Diagnostik des Multiplen Myeloms und bei Nierenfunktionsstörungen eine Rolle spielen und klinische Parameter wurden bei allen Patienten erhoben und mit den bildmorphologischen Parametern korreliert. Dabei wurde der entsprechende

Laborparameter nur dann berücksichtigt, wenn zwischen Erhebungszeitpunkt und MRT nicht mehr als 100 Tage lagen. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter:

Parameter	Einheit	Ø Abstand zum MRT in Tagen	n
eGFR	ml/min/1,7m ²	3 ± 4,9	36
Harnstoff	mg/dl	3 ± 4,9	36
Hämoglobin	g/dl	3 ± 4,9	36
Natrium	mmol/l	3 ± 4,9	36
Kalium	mmol/l	3 ± 4,9	36
Kalzium	mmol/l	3 ± 4,9	36
Gesamteiweiß	g/dl	4 ± 5,1	36
Albumin	g/dl	4 ± 5	35
Laktatdehydrogenase	U/l	3 ± 4,9	36
FLC λ	mg/l	11 ± 16,6	36
FLC κ	mg/l	11 ± 16,6	36
β2-Mikroglobulin	mg/l	24 ± 19,6	22
Gesamteiweiß im Urin	mg/l	15 ± 14,2	31

Tabelle 6: **Übersicht über die erhobenen Laborparameter** inklusive der entsprechenden Einheit
 Mit angegeben sind die mittleren Abstände des Erhebungszeitpunktes zu der MRT-Untersuchung (± Standardabweichung) und die Stichprobengröße. Laborwerte die nicht in einem Standardlabor enthalten sind (z.B. β2-Mikroglobulin) waren am Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt weniger aktuell und nicht bei allen Patienten vorhanden.

Die Patienten wurden anhand ihrer Nierenfunktion, gemessen über die eGFR, in zwei Gruppen eingeteilt: mit und ohne Nierenbeteiligung. Zusätzlich wurde eine dritte Gruppe als Subgruppe von Gruppe 2 definiert (vgl. Tabelle 7). Diese enthielt 6 Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) aufgrund einer Cast-Nephropathie. Die Cast-Nephropathie war entweder bioptisch gesichert, oder es konnte anhand der typischen Klinik der hochgradige Verdacht gestellt werden.

Gruppe	Nierenfunktion	KDIGO-Stadium	eGFR
1	gute Nierenfunktion oder leichte Funktionseinschränkung	1-2	≥ 60
2	mittlere Funktionseinschränkung bis hin zum Nierenversagen	3-5	< 59
3	schwere Funktionseinschränkung bis zum Nierenversagen aufgrund einer akuten Cast-Nephropathie	4 und 5	< 30

Tabelle 7: **Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs**
eGFR in ml/min/1,73m²

2.4 Statistische Auswertung

Ausgewertet wurden die Daten mit der Statistiksoftware SPSS (Version 26.0.0.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA 2019). Die deskriptive Statistik erfolgte getrennt nach den Patientengruppen. Es wurden jeweils die Mittelwerte (\bar{x}) und die Standardabweichung (σ) ermittelt.

Zur Quantifizierung der Zusammenhänge zwischen den fMRT-Parametern und den Laborwerten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) berechnet. Eine signifikante Korrelation wurde für $p < 0,05$ angenommen (mit der Nullhypothese $p = 0$).

Um von den empirischen Mittelwerten der fMRT-Parameter in den Gruppen auf Unterschiede in den jeweiligen Grundgesamtheiten zu schließen, wurde der Student's t-Test verwendet. Für den t-Test müssen die Gruppen annähernd normalverteilt sein und die gleiche Varianz aufweisen. Die Varianzhomogenität (Homoskedastizität) wurde mit dem Levene-Test geprüft. Zu einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde die Nullhypothese der Homoskedastizität abgelehnt. Die Annahme der Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Die Nullhypothese der Normalverteilung wurde zu einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ abgelehnt. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Levene- und Shapiro-Wilk-Tests nur erwähnt, wenn sie eine Verletzung der Voraussetzung des t-Tests anzeigten. Konnte keine Homoskedastizität angenommen werden, wurde auf den Welch-Test ausgewichen. Als Variante des t-Tests berücksichtigt dieser die Varianzunterschiede und passt die Freiheitsgerade entsprechend an. Bei ungleicher Varianz der zu testenden Gruppen sind die Freiheitsgerade beim Welch-Test kleiner als beim t-Test. Er wird, wie auch der t-Test, zum Vergleich von Mittelwerten angewandt (72). Das Signifikanzniveau für die Vergleiche der Mittelwerte wurde ebenfalls auf $p < 0,05$ festgelegt. Gruppe 1 und 2 wurden auf Mittelwertsunterschiede überprüft. Da Gruppe 3 eine Subgruppe von Gruppe 2 war und aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde hier auf eine induktive Statistik verzichtet.

Zur Einschätzung der Effektstärke wurde bei signifikantem t-Test außerdem Cohens d mit folgender Formel berechnet:

$$d = \frac{\text{Differenz der Mittelwert}}{\text{Standardabweichung}} \quad (\text{Formel 8})$$

Cohens d ist, anders als die Signifikanz, nicht von der Stichprobengröße abhängig und hilfreich, um die Relevanz eines signifikanten Gruppenunterschiedes einzuschätzen. Er kann wie folgt interpretiert werden (73):

Kleiner Effekt	0,2 - 0,5
Mittelgroßer Effekt	0,5 - 0,8
Großer Effekt	> 0,8

Tabelle 8: **Effektstärke nach Cohen** für gepaarte t-Tests (73)

Um die diagnostische Wertigkeit zur Differenzierung der Patienten mit keiner und leichter gegenüber mittlerer und schwerer Nierenfunktionseinschränkung anhand der fMRT-Parameter zu beurteilen, eignet sich die sogenannte *Receiver Operation Characteristics* (ROC-) Analyse. Diese soll im Folgenden kurz dargestellt werden: Soll ein Patient mithilfe eines diagnostischen Tests über eine quantitative Variable (x) dichotom einer Gruppe zugeteilt werden, so müssen sich die Verteilungen von x in den Gruppen voneinander unterscheiden, damit der Test eine Aussage über den Zufall hinaus erlaubt. Liegen die Verteilungen in den beiden Gruppen nicht sehr weit auseinander kommt es zu Überschneidungen. Es gibt also Ausprägungen von x, die in beiden Gruppen vorkommen. Die Sensitivität (Rate der richtig Positiven) und die Spezifität (Rate der richtig Negativen) können in diesem Fall nicht beide 1 betragen. Sie hängen maßgeblich von dem Grenzwert ab, der über die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen entscheidet. Ermittelt man nun für jeden möglichen Grenzwert die Sensitivität und die Spezifität, so kann man die ROC-Kurve darstellen, indem man die Sensitivität gegen 1-Spezifität (Rate der falsch Positiven) aufträgt. Die Fläche unter der Kurve (*area under the curve*; AUC) bemisst die Güte des Tests und ist nicht von einem spezifischen Grenzwert abhängig (72). Für die unterschiedlichen fMRT-Parameter wurde die Trennschärfe über die AUC bezüglich der Zuordnung zu der Gruppe mit keiner oder nur leichter gegenüber der Gruppe mit mittlerer bis hin zu schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht.

Für die Reliabilität eines diagnostischen Tests ist es unter anderem wichtig, dass unterschiedliche Untersuchende zu möglichst ähnlichen Ergebnissen kommen. Schließlich sollte das Messresultat tatsächliche Unterschiede des Merkmals abbilden und nicht von den Untersuchenden abhängig sein. Ein solcher Test hätte eine hohe Interrater-Reliabilität.

Es gibt unterschiedliche Methoden die Interrater-Reliabilität zu beurteilen. Besonders geeignet ist der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC). Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und beziffert den Anteil der Varianz, der durch wahre Merkmalsunterschiede bedingt ist (74). Da eine Varianzanalyse Berechnungsgrundlage ist, gelten die Testvoraussetzungen der Normalverteilung und der Homoskedastizität, welche ebenfalls mit dem Shapiro-Wilk- und dem Levene-Test überprüft wurden. Eine Verletzung der Testvoraussetzungen führt zu einem niedrigeren ICC und somit zu einer Unterschätzung der Interrater-Reliabilität.

Das *two-way-mixed, single measure* (ICC 3.1 nach Shrout et al. (75)) wurde unjustiert (*absolute agreement* (76)) zur Berechnung benutzt. Der ICC wird im Folgenden mit dem 95 % Konfidenzintervall und mit der Signifikanz zur Nullhypothese $ICC = 0$ angegeben.

Obwohl es keine allgemeingültigen Richtwerte gibt, deutet ein $ICC < 0,5$ auf eine geringe Interobserver-Reliabilität hin. Werte bis 0,75 können als mittelmäßig und Werte darüber als gut eingeschätzt werden (74).

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Zunächst wurden die Patienten anhand des KDIGO-Stadiums, welches sich an der eGFR orientiert, in die oben genannten Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 7). Die Einheiten der Laborparameter sind nicht erneut aufgeführt und können Tabelle 6 entnommen werden. Die Tabellen mit den wichtigsten Daten und Laborwerten der Patienten befinden sich im Anhang (vgl. Tabelle 23 und 24).

3.1.1 Gruppe 1

Die Gruppe 1 (KDIGO Stadium 1 und 2) bestand aus insgesamt 24 Patienten mit guter Nierenfunktion, darunter 17 Männer und 7 Frauen. Das mittlere Alter betrug $59,7 \pm 9,1$ Jahre. In dieser Gruppe gab es zwei Patienten mit einer bioptisch gesicherten Cast-Nephropathie im Krankheitsverlauf, welche sich durch adäquate Therapie wieder besserte. Der Abstand zwischen Erstdiagnose und der MRT-Untersuchung lag bei $1,7 \pm 2,5$ Jahren. In allen Gruppen war IgG das am häufigsten produzierte Paraprotein. In Gruppe 1 lag sein Anteil bei 62,5 %. Die Verteilung des Paraproteins kann folgender Tabelle entnommen werden:

Typ	Häufigkeit	Prozent
IgD	1	4,2
IgA	3	12,5
Leichtkette	5	20,8
IgG	15	62,5

Tabelle 9: Verteilung des Paraproteins in Gruppe 1

Die mittlere eGFR lag bei $87,8 \pm 12,7$ ml/min/1,73m². Über die Mittelwerte der erhobenen Laborparameter in Gruppe 1 gibt Tabelle 10 einen Überblick.

Laborparameter	n	Mittelwert	Std.-Abweichung
eGFR in ml/min/1,7m ²	24	87,8	12,7
Hämoglobin in g/dl	24	12	2
Harnstoff in g/dl	24	31	10,6
Gesamteiweiß in g/dl	24	6,9	1
Albumin in g/dl	24	4,1	0,4
Involvierte Leichtkette mg/dl	24	288,8	753,2
Beta-2-Mikroglobulin mg/l	16	2,6	1
Eiweiß im Urin in mg/l	22	183,8	326,7

Tabelle 10: **Durchschnittswerte der Laborparameter in Gruppe 1**

3.1.2 Gruppe 2

In Gruppe 2 (KDIGO Stadium 3 - 5) wurden 12 Patienten eingeschlossen, von denen 9 männlich und 3 weiblich waren. Das mittlere Alter lag bei $55,7 \pm 8,8$ Jahren. In dieser Gruppe gab es 7 Patienten mit bioptisch gesicherter (3 Patienten) oder einem hochgradigen Verdacht auf eine Cast-Nephropathie (4 Patienten). Durchschnittlich vergingen $1,2 \pm 1,2$ Jahre zwischen Erstdiagnose und MRT-Untersuchung. Die mittlere eGFR betrug $32,1 \pm 15,1$ ml/min/1,73m². Tabelle 11 und 12 zeigen die Verteilung des Paraproteins und die Durchschnittswerte der Laborparameter von Gruppe 2.

Paraprotein	Häufigkeit	Prozent
IgA	1	8,3
IgG	8	66,7
Leichtkette	3	25

Tabelle 11: **Verteilung des Paraproteins in Gruppe 2**

Laborparameter	n	Mittelwert	Std.-Abweichung
eGFR in ml/min/1,7m ²	12	32,1	15,1
Hämoglobin in g/dl	12	10,6	2,2
Harnstoff in g/dl	12	58,5	31,5
Gesamteiweiß in g/dl	12	7,2	1
Albumin in g/dl	11	3,8	0,7
Involvierte Leichtkette mg/dl	12	1441,1	2728,9
Beta-2-Mikroglobulin mg/l	6	13	5,7
Eiweiß im Urin in mg/l	9	584	582,3

Tabelle 12: **Mittelwerte der Laborparameter aus Gruppe 2**

3.1.3 Gruppe 3

In Gruppe 3 (KDIGO Stadium 4 und 5) wurden 6 Patienten eingeschlossen, davon waren 5 männlich und 1 weiblich. Das mittlere Alter lag bei $53,5 \pm 9,48$ Jahren und der Abstand zwischen Diagnosestellung und Untersuchung betrug $0,66 \pm 0,9$ Jahre. Eine Cast-Nephropathie konnte bei 2 Patienten bioptisch gesichert werden. Bei den anderen Patienten lag aufgrund der klinischen Parameter der hochgradige Verdacht auf eine Cast-Nephropathie vor. Wie zuvor erwähnt, kann in diesen Fällen auf eine Biopsie verzichtet werden (vgl. Kapitel 1.2.5.1). Auch in Gruppe 3 war IgG das häufigste Paraprotein (vgl. Tabelle 13). Die mittlere eGFR lag bei $19,8 \pm 6,2$ ml/min/1,73m² und auch weitere Retentionsparameter waren deutlich erhöht. Die Patienten in Gruppe 3 zeigten hohe Konzentrationen der involvierten Leichtkette im Blut (vgl. Tabelle 14). Die hohe Konzentration von Eiweiß im Urin, bei nur mäßig erhöhter Konzentration von Albumin im Urin, ist typisch für die Cast-Nephropathie.

Paraprotein	Häufigkeit	Prozent
IgG	5	83,3
Leichtkette	1	16,7

Tabelle 13: **Verteilung des Paraproteins in Gruppe 3**

	n	Mittelwert	Std.-Abweichung
eGFR in ml/min/1,7m ²	6	19,8	6,2
Hämoglobin in g/dl	6	9	1,3
Harnstoff in g/dl	6	73,8	38,5
Gesamteiweiß in g/dl	6	7,4	1,3
Albumin in g/dl	6	3,4	0,6
Involvierte Leichtkette mg/dl	6	2842,7	3415,7
Beta-2-Mikroglobulin mg/l	5	14,3	5,2
Eiweiß im Urin in mg/l	6	836,7	557

Tabelle 14: Mittelwerte der Laborparameter Gruppe 3

3.1.4 Laborchemische Ergebnisse

Bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilung einiger Laborparameter fiel eine rechtsschiefe Verteilung auf. Dies galt für das β -2-Mikroglobulin, den Eiweißgehalt des Urins und die freien Leichtketten im Blut. Exemplarisch war die Leichtkettenkonzentration bei der Mehrzahl der Patienten nur mäßig erhöht, ein geringer Teil zeigte jedoch auch sehr hohe Werte. Um diese rechtsschiefe Verteilung auszugleichen, wurden die Daten vor der statistischen Auswertung über den natürlichen Logarithmus nach der Formel $z = \ln(x)$ transformiert.

So zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Konzentration der freien Leichtketten und der eGFR ($r = -0,421$; $p = 0,01$; $n = 36$; vgl. Abb. 7 links), welche nach logarithmieren der Leichtkettenkonzentration nochmals deutlicher war ($r = -0,503$; $p = 0,002$; $n = 36$). Hier kann die eGFR als abhängige Variable gesehen werden, die durch die erhöhten Leichtketten im Blut vermindert wird. Beachtenswert ist, dass die eGFR zwischen Patienten mit hohen Leichtkettenkonzentrationen stark schwankte, während Patienten mit einer geringen Leichtkettenkonzentration gleichmäßig eine gute Nierenfunktion mit hoher eGFR aufwiesen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das nephrotoxische Potential nicht nur von der Konzentration, sondern vor allem auch von den spezifischen Eigenschaften des Paraproteins abhängt (siehe Kapitel 1.2.5).

Es konnten innerhalb der Laborparameter einige weitere typische Korrelationen gefunden werden, welche die Pathophysiologie der Erkrankung widerspiegeln und für die Qualität der erhobenen Daten sprechen. So korrelierte die Eiweißkonzentration im Urin mit der Konzentration der freien Leichtketten im Blut ($r = 0,502$; $p = 0,004$; $n = 31$; vgl. Abb. 7 rechts). Die eGFR korrelierte mit dem β -2-Mikroglobulin ($r = -0,872$; $p < 0,01$; $n = 22$), mit dem Eiweiß im Urin

($r = -0,533$; $p = 0,002$; $n = 31$) und mit dem Hämoglobingehalt des Blutes ($r = 0,466$; $p = 0,004$; $n = 36$) (vgl. Anhang Abb. 23).

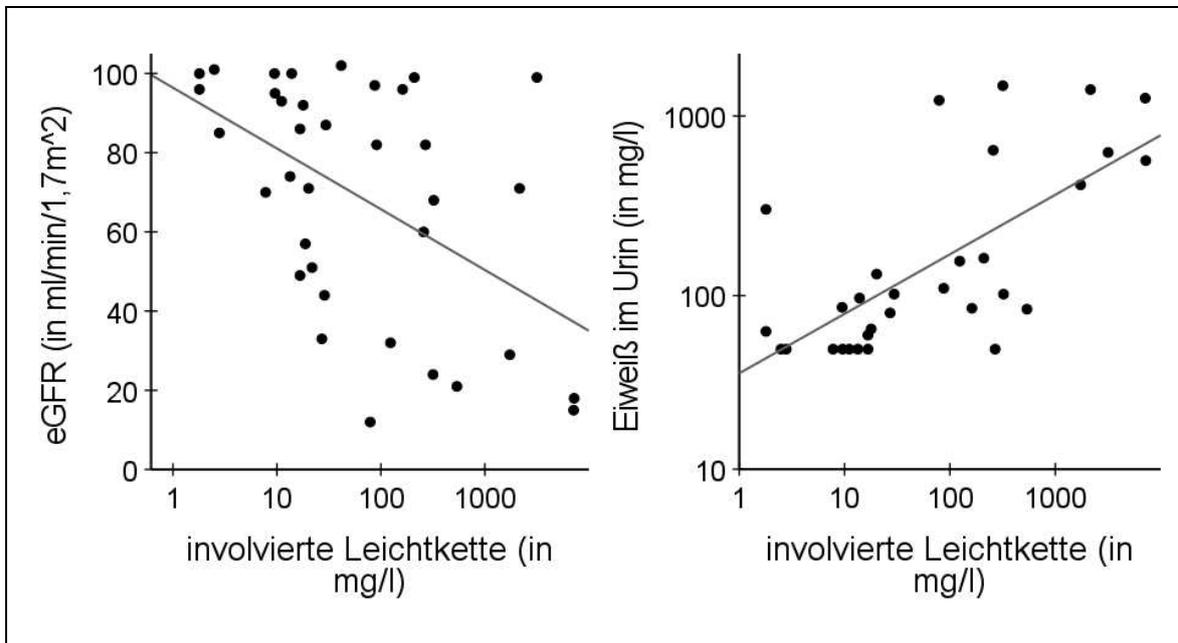


Abb. 7: **signifikante Korrelationen innerhalb der Laborparameter**

Beachtenswert ist die zunehmende Streuung der eGFR bei steigender Leichtkettenkonzentration als Zeichen der variablen Nephrotoxizität der Leichtketten.

Methodisch bedingt wurde die Eiweißkonzentration im Urin für Werte < 50 mg/l nicht genauer ermittelt.

3.2 Ergebnisse der funktionellen MRT-Bildgebung

Die zugrundeliegenden individuellen Messwerte der fMRT-Bildgebung von Probanden und Patienten sind im Anhang einsehbar (vgl. Tabelle 25 und 26). Zugunsten der Übersichtlichkeit sind im Folgenden nur signifikante Korrelationen erwähnt. Eine Übersicht über alle untersuchten Laborwerte ist unter Kapitel 2.3 zu finden (vgl. Tabelle 6).

3.2.1 Apparent Diffusion Coefficient

Der kortikale ADC (ADC_{kor}) korrelierte statistisch signifikant mit der eGFR ($r = 0,476$; $p = 0,03$; $n = 36$). Für den ADC der Medulla (ADC_{med}) ergab sich ein deutlich kleinerer, nicht signifikanter Korrelationskoeffizient ($r = 0,246$; $p = 0,148$; $n = 36$; vgl. Abb. 8). Außerdem ergab sich eine signifikante Korrelation des ADC_{kor} zum β_2 -Mikroglobulin ($r = -0,44$; $p = 0,041$; $n = 22$) und dem Gesamtprotein im Urin ($r = -0,402$; $p = 0,025$; $n = 31$). Es wurde zudem die kortikomedulläre Differenz (ADC_{dif}) betrachtet, welche signifikant mit der eGFR

korrelierte ($r = 0,331$; $p = 0,049$; $n = 36$). Die übrigen Streudiagramme sind im Anhang einsehbar (vgl. Abb. 24).

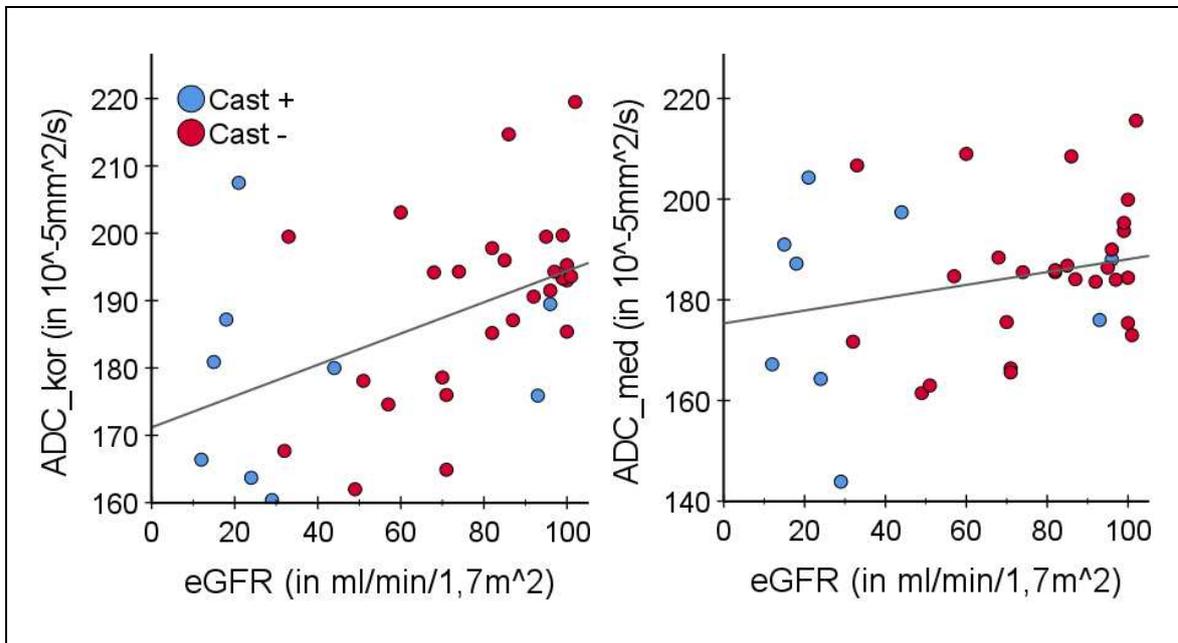


Abb. 8: **Korrelationen des ADC mit der eGFR**

Die Korrelation war kortikal signifikant (links) und medullär knapp nicht signifikant (rechts).

Patienten mit Cast-Nephropathie (akut oder im Krankheitsverlauf) sind blau, Patienten ohne Cast-Nephropathie rot dargestellt.

Der durchschnittliche ADC des Kortex ($\bar{\text{ADC}}_{\text{kor}}$) lag in **Gruppe 1** bei $192,2 \pm 11,7 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$. Der durchschnittliche medulläre ADC ($\bar{\text{ADC}}_{\text{med}}$) war mit $186,9 \pm 12,4 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ leicht kleiner. Damit ergab sich eine signifikante kortikomedulläre Differenz (ADC_{dif}) von $5,26 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ ($t(23) = 4,033$; $p < 0,01$; $d = 0,823$).

Gruppe 2 zeigte eine $\bar{\text{ADC}}_{\text{kor}}$ von $177,3 \pm 14,9 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$. Anders als in Gruppe 1 lag in Gruppe 2 der $\bar{\text{ADC}}_{\text{med}}$ bei $178,6 \pm 19,5 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ und damit leicht höher. Ein signifikanter kortikomedullärer Unterschied konnte in Gruppe 2 nicht gefunden werden.

Gruppe 3 zeigte einen $\bar{\text{ADC}}_{\text{kor}}$ von $177,7 \pm 18 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ und einen $\bar{\text{ADC}}_{\text{med}}$ von $176,3 \pm 21,9 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$.

Gesunde Probanden zeigten einen $\bar{\text{ADC}}_{\text{kor}}$ von $191,8 \pm 7,9 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ und eine $\bar{\text{ADC}}_{\text{med}}$ von $186,1 \pm 8 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$. Die kortikomedulläre Differenz war auch bei den gesunden Probanden signifikant ($t(9) = 3,693$; $p = 0,005$; $d = 0,168$).

Tabelle 15 und Abb. 9 geben einen Überblick über den ADC in den Gruppen.

	Probanden n = 10	Gruppe 1 n = 24	Gruppe 2 n = 12	Gruppe 3 n = 6
Ø ADC_kor	191,8 ± 7,9	192,2 ± 11,7	177,3 ± 14,9	177,7 ± 18
Ø ADC_med	186,1 ± 8	186,9 ± 12,4	178,6 ± 19,5	176,3 ± 21,9
Ø ADC_dif	5,7 ± 4,9 (p=0,005)	5,3 ± 6,4 (p=0,001)	-1,2 ± 9,9 (p=0,671)	2,7 ± 9,3

Tabelle. 15: **Mittelwerte des ADC** (in $10^{-5}\text{mm}^2/\text{s}$)

Eine signifikante kortikomedulläre Differenz zeigte sich in Gruppe 1 und bei den gesunden Probanden.

Der Ø ADC_kor in Gruppe 1 lag signifikant, im Mittel $14,9 \cdot 10^{-5}\text{mm}^2/\text{s}$, über dem in Gruppe 2 ($t(34) = -3,282$; $p = 0,02$; $d = -1,16$). Beim Vergleich der Ø ADC_med von Gruppe 1 und 2 zeigte der Levene-Test Varianzhomogenität an, sodass auf den Welch-Test ausgewichen wurde. Dieser zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen ($t(15,618) = -1,354$; $p = 0,195$). Der Ø ADC_med lag in Gruppe 1 um $8,4 \cdot 10^{-5}\text{mm}^2/\text{s}$ höher als in Gruppe 2.

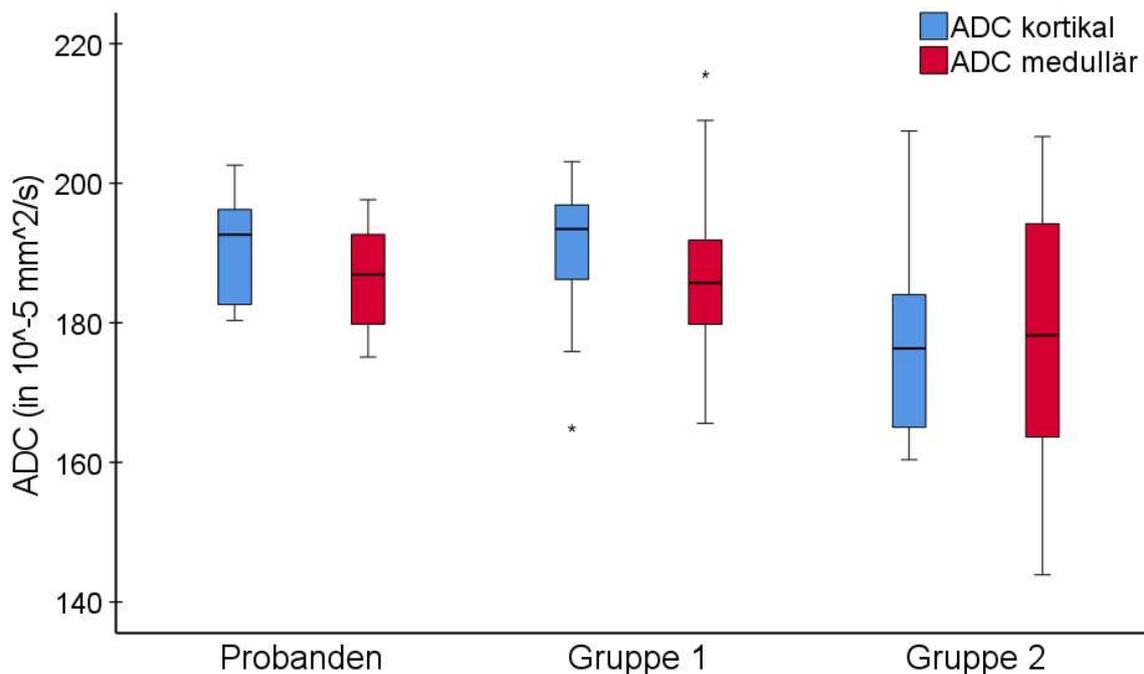


Abb. 9: **Boxplots des medullären und kortikalen ADC**

Gruppe 3 ist als Subgruppe von Gruppe 2 nicht extra aufgeführt. Der kortikale ADC war zwischen Gruppe 1 und 2 signifikant unterschiedlich.

Die ROC-Analyse zur Differenzierung von Gruppe 1 und 2 ergab eine AUC von 0,783 für den ADC_kor und eine AUC von 0,622 für den ADC_med. Die kortikomedulläre ADC-Differenz zeigte eine AUC von 0,691 (vgl. Anhang Abb. 29).

Zusammenfassend ergab sich für den ADC folgendes Bild: Prinzipiell zeigten Patienten mit guter Nierenfunktion höhere ADC-Werte in Medulla und Kortex als Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei den gesunden Probanden und in Gruppe 1 war der ADC im Kortex höher als in der Medulla und eine kortikomedulläre Differenzierung möglich. Patienten mit verminderter eGFR zeigten eine deutlichere Abnahme des ADC im Kortex als in der Medulla, sodass die kortikomedulläre Differenzierung verloren ging.

3.2.2 Fraktionelle Anisotropie

Es ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation der FA des Kortex (FA_kor) zu der eGFR ($r = 0,106$; $p = 0,539$; $n = 36$) oder zu anderen Laborparametern. Die FA des Marks (FA_med) korrelierte hingegen gleichsinnig und statistisch signifikant mit der eGFR ($r = 0,726$; $p < 0,001$; $n = 36$) (vgl. Abb. 10). Weitere Korrelationen der FA_med konnten zu dem Hämoglobingehalt des Blutes ($r = 0,442$; $p = 0,007$; $n = 36$), dem Harnstoff ($r = -0,521$; $p = 0,001$; $n = 36$), dem β 2-Mikroglobulin ($r = -0,627$; $p = 0,002$; $n = 22$) und dem Gesamteiweiß im Urin ($r = 0,365$; $p = 0,043$; $n = 31$) gefunden werden. Die kortikomedulläre FA-Differenz zeigte ähnliche Korrelationen wie die medullären Messungen. Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation der FA_dif mit dem Albumin im Blut ($r = -0,334$; $p = 0,05$; $n = 35$). Die entsprechenden Streudiagramme sind im Anhang einsehbar (vgl. Abb. 25).

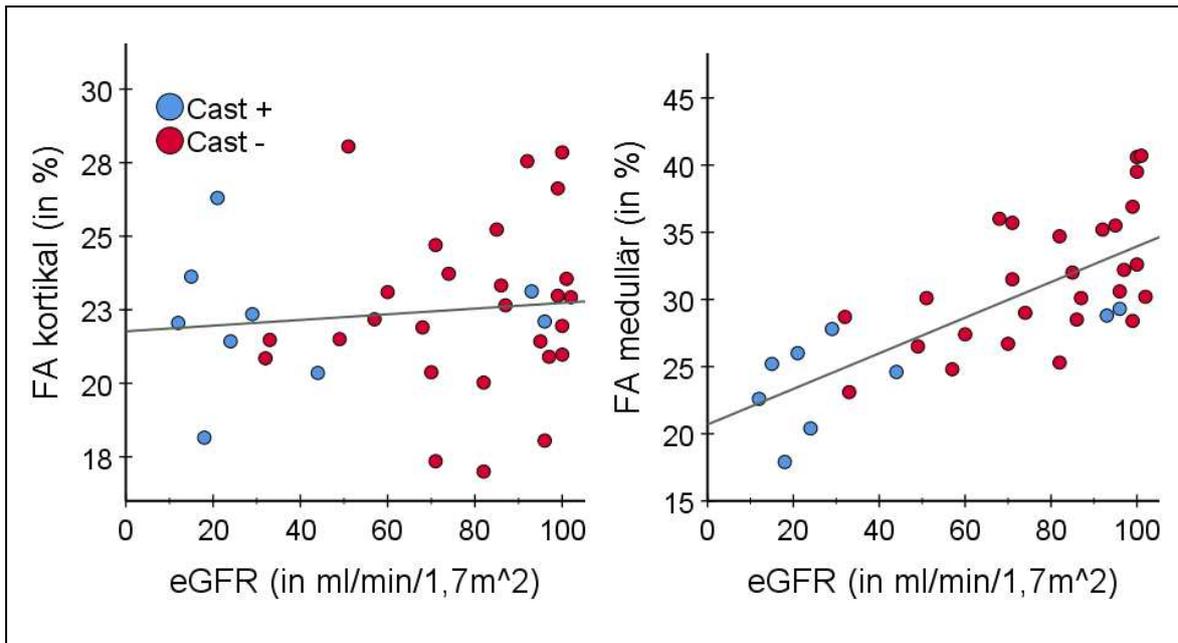


Abb. 10: FA aufgetragen gegen die eGFR

Blau markiert sind die Patienten mit hochgradigem Verdacht oder gesicherter Cast-Nephropathie.

Es fällt auf, dass die medullären Messungen der beiden Patienten mit Cast-Nephropathie und hoher eGFR unter der Regressionsgraden liegen (vgl. Kapitel 4.2).

In **Gruppe 1** betrug die durchschnittliche FA des Nierenkortex (\bar{FA}_{kor}) $22,47 \pm 2,81$ %, der Wert der Medulla (\bar{FA}_{med}) lag bei $32,39 \pm 4,38$ % und damit deutlich höher. Die durchschnittliche kortikomedulläre FA-Differenz (\bar{FA}_{dif}) lag bei $9,92 \pm 4,58$ %. Der Unterschied war statistisch signifikant ($t(23) = -10,616$; $p < 0,001$; $d = 2,166$).

Gruppe 2 zeigte eine \bar{FA}_{kor} von $22,36 \pm 2,63$ %. Die \bar{FA}_{med} betrug $24,8 \pm 3,46$ % und lag somit nur gering über den kortikalen Werten. Die \bar{FA}_{dif} war in Gruppe 2 deutlich kleiner als in Gruppe 1, sie betrug $2,45 \pm 2,7$ %. Der Unterschied war dennoch signifikant ($t(11) = 3,146$; $p = 0,009$; $d = 0,907$).

In **Gruppe 3** lag die \bar{FA}_{kor} bei $22,32 \pm 2,68$ % und die \bar{FA}_{med} bei $23,32 \pm 3,72$ %.

Für die **gesunden Probanden** gilt bei den FA-Messungen $n = 9$, da ein Proband aufgrund von Bewegungsartefakten nicht ausgewertet werden konnte. Die \bar{FA}_{kor} lag bei $23,9 \pm 2,4$ % und die \bar{FA}_{med} lag bei $32,3 \pm 4,7$ %. Der Unterschied war signifikant ($t(8) = -4,012$; $p < 0,01$; $d = 1,34$).

Tabelle 16 und Abb. 11 geben einen Überblick über die fraktionelle Anisotropie in den Gruppen.

	Probanden n = 9	Gruppe 1 n = 24	Gruppe 2 n = 12	Gruppe 3 n = 6
Ø FA_kor	23,9 ± 2,4	22,47 ± 2,81	22,36 ± 2,63	22,32 ± 2,68
Ø FA_med	32,3 ± 4,7	32,39 ± 4,38	24,8 ± 3,46	23,32 ± 3,72
Ø FA_dif	8,4 ± 6,23 (p=0,004)	9,92 ± 4,58 (p< 0,001)	2,45 ± 2,7 (p=0,009)	1 ± 2,35

Tabelle 16: **Mittelwerte der FA** (in %)

Probanden sowie Myelompatienten mit und ohne Nierenbeteiligung zeigten eine signifikante kortikomedulläre FA-Differenz. Diese war jedoch in Gruppe 2 und 3 deutlich geringer als in Gruppe 1 und bei den Probanden.

Zwischen Gruppe 1 und 2 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Ø FA_kor gefunden werden ($t(34) = 0,119$; $p = 0,906$). Dies galt nicht für die Ø FA_med. Diese war in Gruppe 2 signifikant geringer als in Gruppe 1 ($t(34) = 5,227$; $p < 0,01$, $d = 1,8$). Die verringerte medulläre FA bei Myelompatienten mit Nierenbeteiligung ist beispielhaft in Abb. 12 dargestellt.

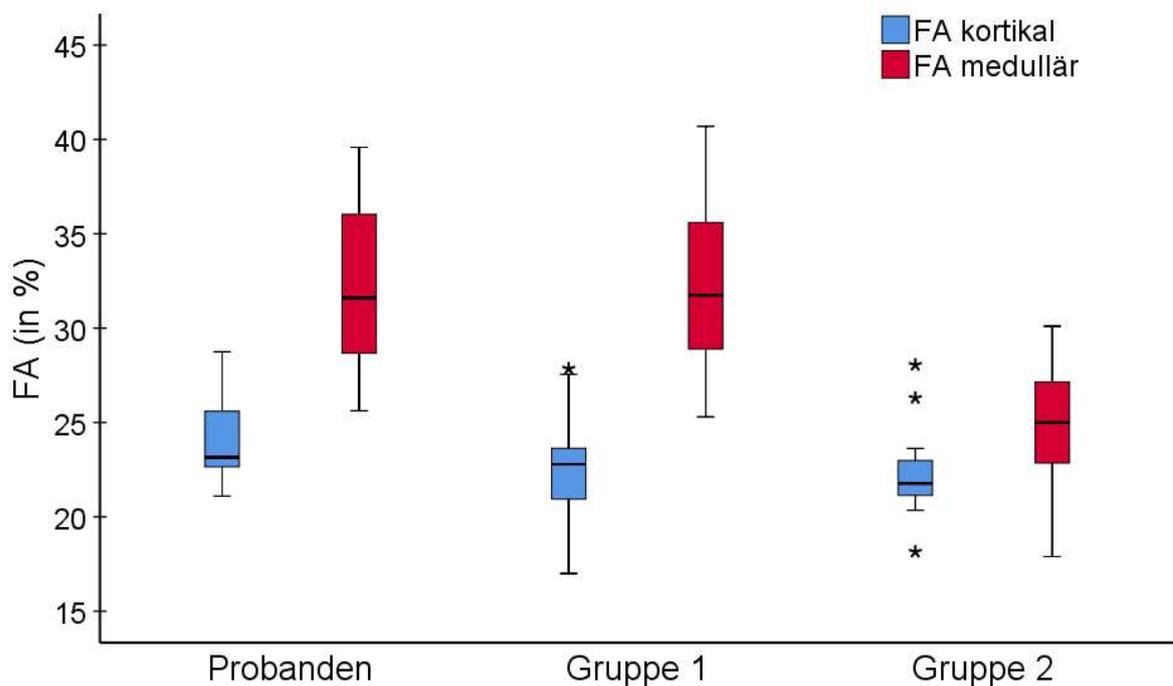


Abb. 11: **Boxplots der FA**

Ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ergab sich für die medulläre FA. Gruppe 3 ist als Subgruppe von Gruppe 2 nicht extra aufgeführt.

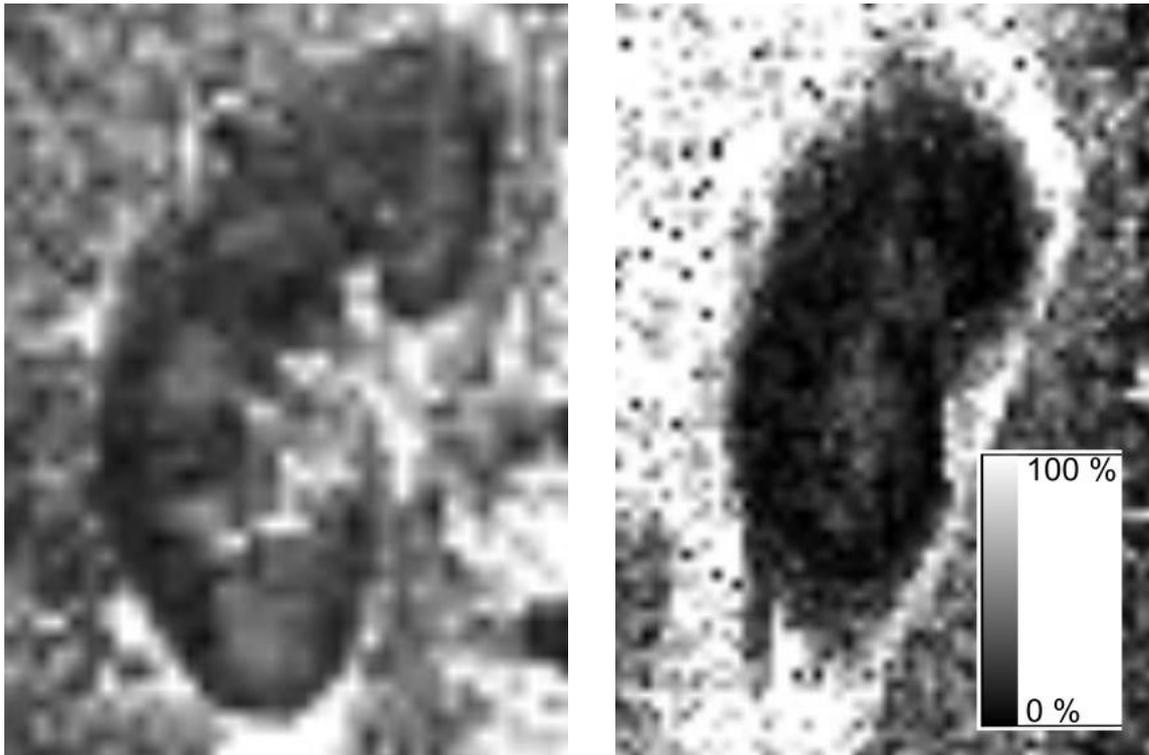


Abb. 12: FA-Parameterkarten

Aufgrund der hohen medullären FA sind die Pyramiden beim gesunden Patienten gut abgrenzbar (links). Bei Cast-Nephropathie ist die kortikomedulläre FA-Differenz vermindert, die Pyramiden sind kaum mehr abgrenzbar (rechts).

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von nur 0,547 für die kortikalen FA-Werte. Für die medullären FA-Werte lag die AUC bei 0,936 und für die kortikomedulläre FA-Differenz ergab sich eine ähnlich hohe AUC von 0,934 (vgl. Anhang Abb. 30).

3.2.3 Arterial Spin Labelling

Bei 3 der 36 Patienten konnte keine aussagekräftige Perfusionsmessung erfolgen. Die über das ASL gemessene Perfusion des Nierenkortex (ASL_kor) korrelierte signifikant mit der eGFR ($r = 0,602$; $p < 0,01$; $n = 33$). Auch für die Perfusionswerte des Nierenmarks (ASL_med) ergab sich eine signifikante Korrelation zur eGFR ($r = 0,599$; $p < 0,01$; $n = 33$) (vgl. Abb. 13).

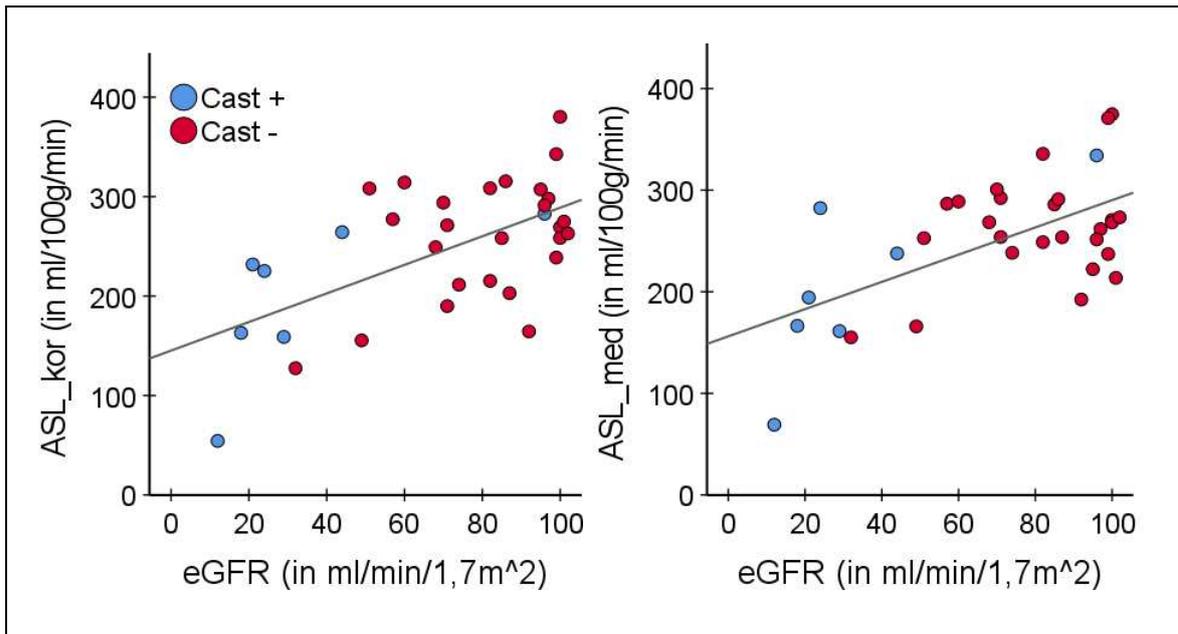


Abb. 13: **Perfusionsmessungen in Kortex und Medulla aufgetragen gegen die eGFR**

Für medulläre und kortikale Messungen ergaben sich signifikante Korrelationen, blau dargestellt sind Patienten mit Cast-Nephropathie.

Des Weiteren korrelierte ASL_{med} signifikant mit der Albuminkonzentration im Blut ($r = 0,345$; $p = 0,047$; $n = 32$) und dem β_2 -Mikroglobulin ($r = -0,677$; $p = 0,001$; $n = 20$). Auch ASL_{kor} korrelierte signifikant mit dem β_2 -Mikroglobulin ($r = -0,632$; $p = 0,003$; $n = 20$) (vgl. Anhang Abb. 26). Innerhalb der fMRT-Parameter zeigten sich signifikante Korrelationen der kortikalen ($r = 0,476$; $p = 0,005$) und der medullären ($r = 0,405$; $p = 0,019$) Perfusionsmessungen mit den entsprechenden ADC-Werten.

Die kortikomedulläre Differenz der ASL-Werte (ASL_{dif}) war bei Patienten mit hoher Leichtkettenkonzentration tendenziell geringer. So war die Korrelation der logarithmierten Konzentration der involvierten Leichtkette im Blut mit der ASL_{dif} nur knapp nicht signifikant ($r = -0,334$; $p = 0,057$; $n = 33$). Ähnlich verhielt es sich mit der Korrelation der ASL_{dif} zu dem Gesamteiweiß im Urin ($r = -0,361$; $p = 0,059$; $n = 28$). Auch Patienten mit einer guten Nierenfunktion aber hohen Leichtkettenkonzentrationen zeigten eine eher geringe kortikomedulläre ASL-Differenz (vgl. Abb. 14 und Kapitel 4.3).

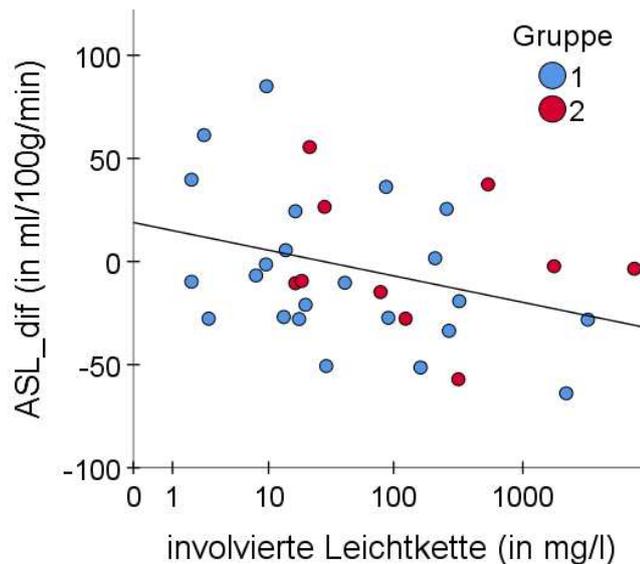


Abb.14: **ASL_dif im logarithmischen Zusammenhang mit der involvierten Leichtkettenkonzentration**

Die Gruppen sind farblich kodiert. Auch Patienten ohne Nierenbeteiligung (blau) mit einer hohen Leichtkettenkonzentration im Blut (und somit einem wenig nephrotoxischen Paraprotein) zeigten eine tendenziell geringe ASL_dif.

In **Gruppe 1** (n = 23) lag die durchschnittliche Perfusion des Nierenkortex ($\bar{\text{ASL}}_{\text{kor}}$) bei $269,7 \pm 50,69$ ml/100g/min. Für die Medulla ergab sich ein etwas höherer Mittelwert ($\bar{\text{ASL}}_{\text{med}}$) von $275,2 \pm 45,9$ ml/100g/min. Die kortikomedulläre Differenz war nicht signifikant ($t(22) = -0,72$; $p = 0,479$).

In **Gruppe 2** (n = 10) lag die $\bar{\text{ASL}}_{\text{kor}}$ bei $196,6 \pm 78,1$ ml/100g/min und die $\bar{\text{ASL}}_{\text{med}}$ bei $197,2 \pm 67,8$ ml/100g/min. Auch dieser kortikomedulläre Unterschied war nicht signifikant ($t(9) = -0,57$; $p = 0,956$).

Gruppe 3 (n = 5) zeigte eine $\bar{\text{ASL}}_{\text{kor}}$ von $166,7 \pm 71,3$ ml/100g/min und eine $\bar{\text{ASL}}_{\text{med}}$ von $174,8 \pm 76,4$ ml/100g/min. Damit lagen die Werte in Gruppe 3 unter denen von Gruppe 1 und 2.

Die **gesunden Probanden** zeigten eine $\bar{\text{ASL}}_{\text{kor}}$ von $269,2 \pm 55,5$ ml/100g/min und eine $\bar{\text{ASL}}_{\text{med}}$ von $225 \pm 34,9$ ml/100g/min. Die kortikomedulläre Differenz von $44,2$ ml/100g/min war signifikant ($t(9) = 3,166$; $p = 0,011$).

Tabelle 17 und Abb. 15 zeigen die Perfusionswerte in den Gruppen.

	Probanden n = 10	Gruppe 1 n = 23	Gruppe 2 n = 10	Gruppe 3 n = 5
Ø ASL_kor	269,2 ± 55,5	269,7 ± 50,69	196,6 ± 78,1	166,7 ± 71,3
Ø ASL_med	225 ± 34,9	275,2 ± 45,9	197,2 ± 67,8	174,8 ± 76,4
Ø ASL_dif	44,2 ± 44,1 (p=0,011)	-5,5 ± 36,7 (p=0,478)	0,6 ± 32,7 (p=0,956)	-8,1 ± 33,8

Tabelle 17: **Perfusionsmittelwerte in den Gruppen** (in ml/100g/min)

Die Ø ASL_med und die Ø ASL_dif waren die einzigen fMRT-Parameter, in denen sich gesunde Probanden und Myelompatienten ohne Nierenbeteiligung (Gruppe 1) signifikant unterschieden. Der Unterschied der Ø ASL_med lag zwischen diesen Gruppen bei 50,2 ml/100g/min ($t(31) = -3,08$; $p = 0,04$). Der Unterschied der Ø ASL_dif lag bei 49,7 ml/100g/min ($t(31) = 3,36$; $p = 0,02$).

Der Vergleich von Myelompatienten mit und ohne Nierenbeteiligung (Gruppe 1 und 2) zeigte folgendes Bild: Die Ø ASL_kor lag in Gruppe 1 um 73 ml/100g/min höher als in Gruppe 2, ein signifikanter Unterschied im Welch-Test ($t(12,43) = 2,72$; $p = 0,018$; $d = 1,218$). Auch Ø ASL_med lag in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2 ($t(31) = -3,867$; $p = < 0,01$; $d = 1,465$). Der mittlere medulläre Gruppenunterschied betrug 77,97 ml/100g/min (vgl. Abb. 15). Die Perfusionsunterschiede von Patienten mit und ohne Nierenbeteiligung sind exemplarisch in Abb. 16 dargestellt.

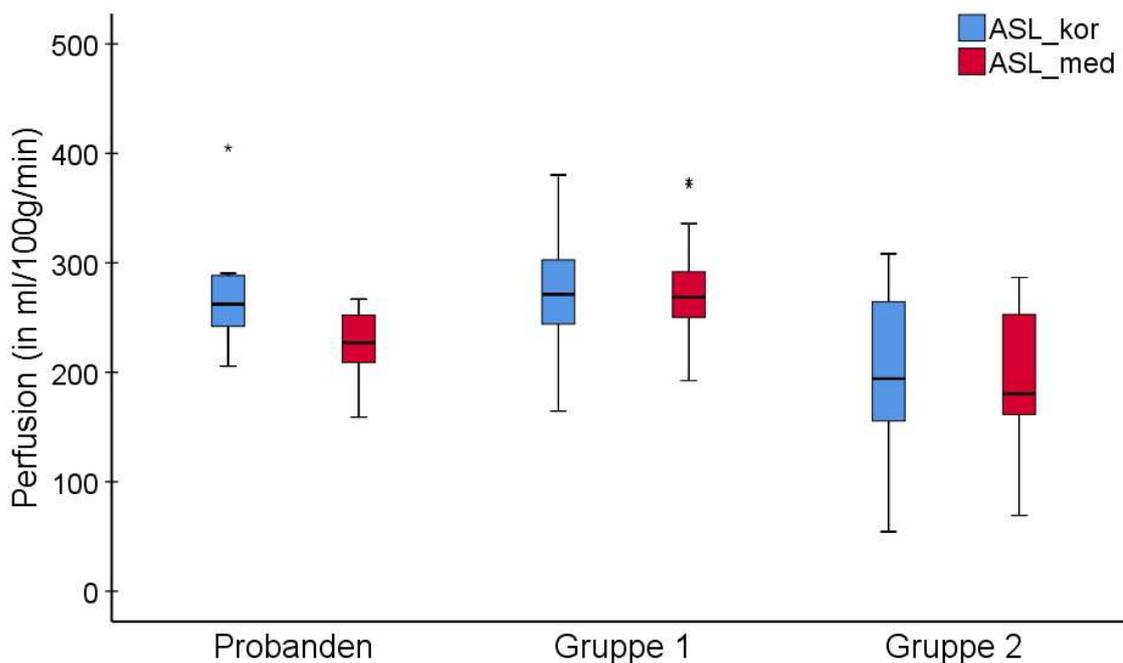


Abb.15: **Boxplots der medullären und kortikalen Perfusionswerte**

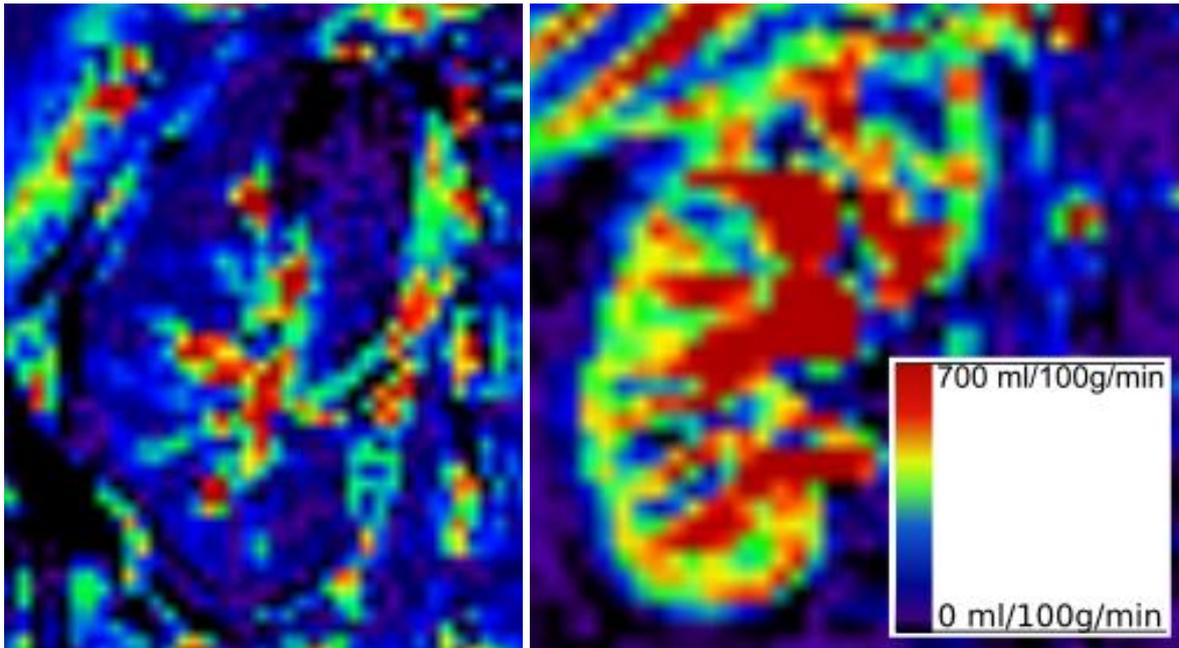


Abb. 16: ASL-Karten mit Cast-Nephropathie (links) und ohne Nierenbeteiligung (rechts)

Bei Cast-Nephropathie zeigen sich medullär und kortikal vor allem blaue Pixel als Zeichen einer geringeren Perfusion. Die hilär hohen Perfusionswerte (rote Pixel) sind in erster Linie durch die zentralen Gefäße bedingt.

Die ROC-Analyse zeigte eine AUC von 0,822 für die ASL-Werte der Medulla und von 0,778 für die kortikalen Werte (vgl. Anhang Abb. 31).

3.2.4 Blood Oxygenation Level Dependent

Die eGFR korrelierte nicht mit den T2*-Zeiten des Kortex (T2*_kor) aber signifikant negativ mit den T2*-Zeiten der Medulla (T2*_med) ($r = -0,599$; $p = < 0,001$; $n = 36$) (vgl. Abb. 17). T2*_med korrelierte außerdem mit einer Reihe weiterer Laborparameter: mit dem Hämoglobingehalt des Blutes ($r = -0,406$; $p = 0,014$; $n = 36$), dem β_2 -Mikroglobulin ($r = 0,616$; $p = 0,002$; $n = 22$), dem Harnstoff ($r = 0,493$; $p = 0,02$; $n = 36$) und der Konzentration der freien Leichtketten im Blut ($r = 0,525$; $p = 0,01$; $n = 36$) (vgl. Anhang Abb. 27). Zu letzterem ist hinzuzufügen, dass diese Korrelation vor allem durch die Patienten mit schlechter Nierenfunktion, welche auch erhöhte Leichtketten aufwiesen, bedingt war. Patienten mit guter Nierenfunktion und erhöhten Leichtketten zeigten keine verlängerten medullären T2*-Zeiten.

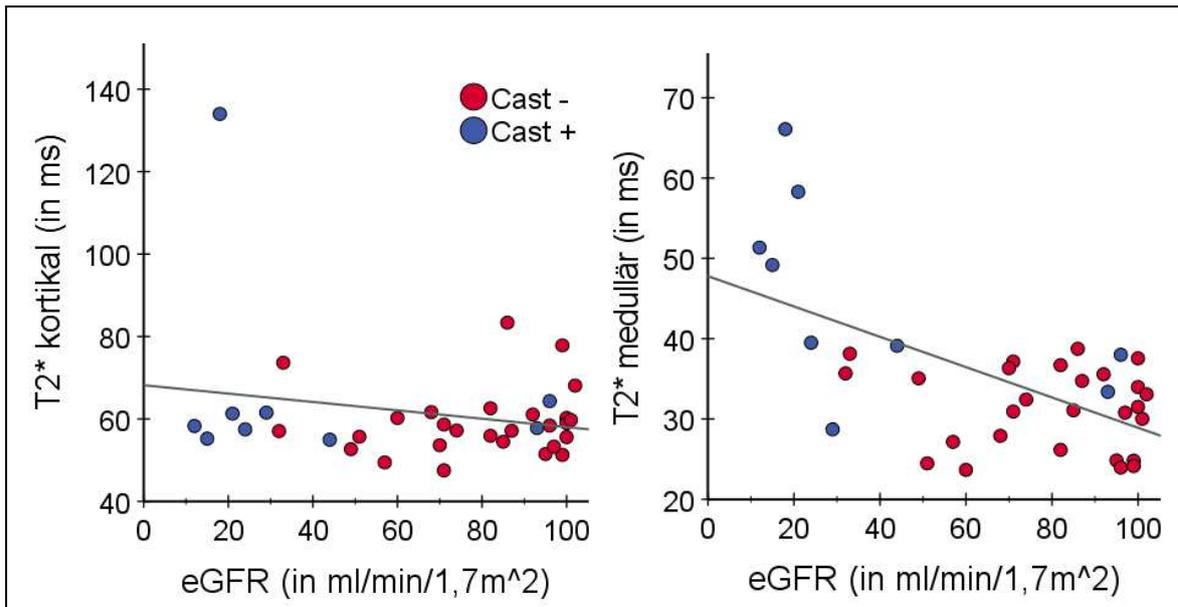


Abb. 17: T2*-Zeiten aufgetragen gegen die eGFR

Patienten mit Cast-Nephropathie sind blau markiert. Auffällig sind die im Vergleich langen medullären T2*-Zeiten von 4 Patienten mit Cast-Nephropathie, was eine hohe medulläre Oxygenierung anzeigt.

Gruppe 1 zeigte eine mittlere kortikale T2*-Zeit ($\bar{T}2^*_{kor}$) von $59,6 \pm 7,9$ ms. Für die Medulla ($\bar{T}2^*_{med}$) lag der Wert bei $31,6 \pm 4,9$ ms. Die resultierende kortikomedulläre Differenz war signifikant ($t(23) = 15,772$; $p < 0,001$; $d = 3,219$).

In **Gruppe 2** lag die $\bar{T}2^*_{kor}$ bei $64,3 \pm 22,8$ ms und die $\bar{T}2^*_{med}$ bei $41,1 \pm 12,8$ ms. Auch in Gruppe 2 war der kortikomedulläre Unterschied signifikant ($t(11) = 4,580$; $p = 0,01$; $d = 1,322$).

Bei den 6 Patienten in **Gruppe 3** mit akuter Cast-Nephropathie betrug $\bar{T}2^*_{kor}$ $71,3 \pm 30,8$ ms, medullär betrug die $\bar{T}2^*_{med}$ $48,8 \pm 13,3$ ms. Da in dieser Gruppe 4 Patienten mit auffällig langer $T2^*_{med}$ zu finden waren, wurden diese weitergehend analysiert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der $T2^*_{med}$ in dieser Gruppe mit der Erkrankungsdauer ($r = 0,827$; $p = 0,042$; $n = 6$), das Logarithmieren der Erkrankungsdauer erhöhte den Korrelationskoeffizienten nochmals ($r = 0,957$, $p < 0,01$; $n = 6$) (vgl. Abb. 18). Exemplarisch ist die T2*-Karte eines Cast-Patienten mit verlängerter medullärer T2*-Zeit im Vergleich zu einem Patienten ohne Nierenbeteiligung in Abb. 19 aufgezeigt.

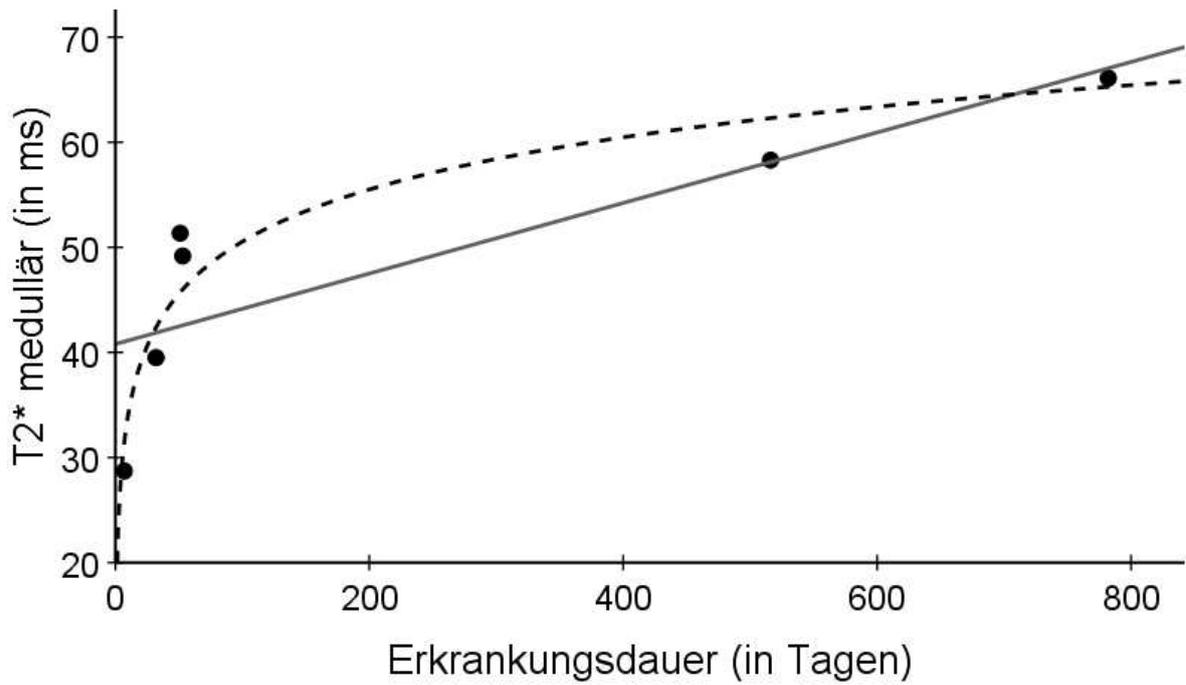


Abb. 18: medulläre T2* bei akuter Cast-Nephropathie in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer
 Die lineare Regressionsgerade ist durchgehend gezeichnet, die logarithmische Regression ist gestrichelt aufgetragen.

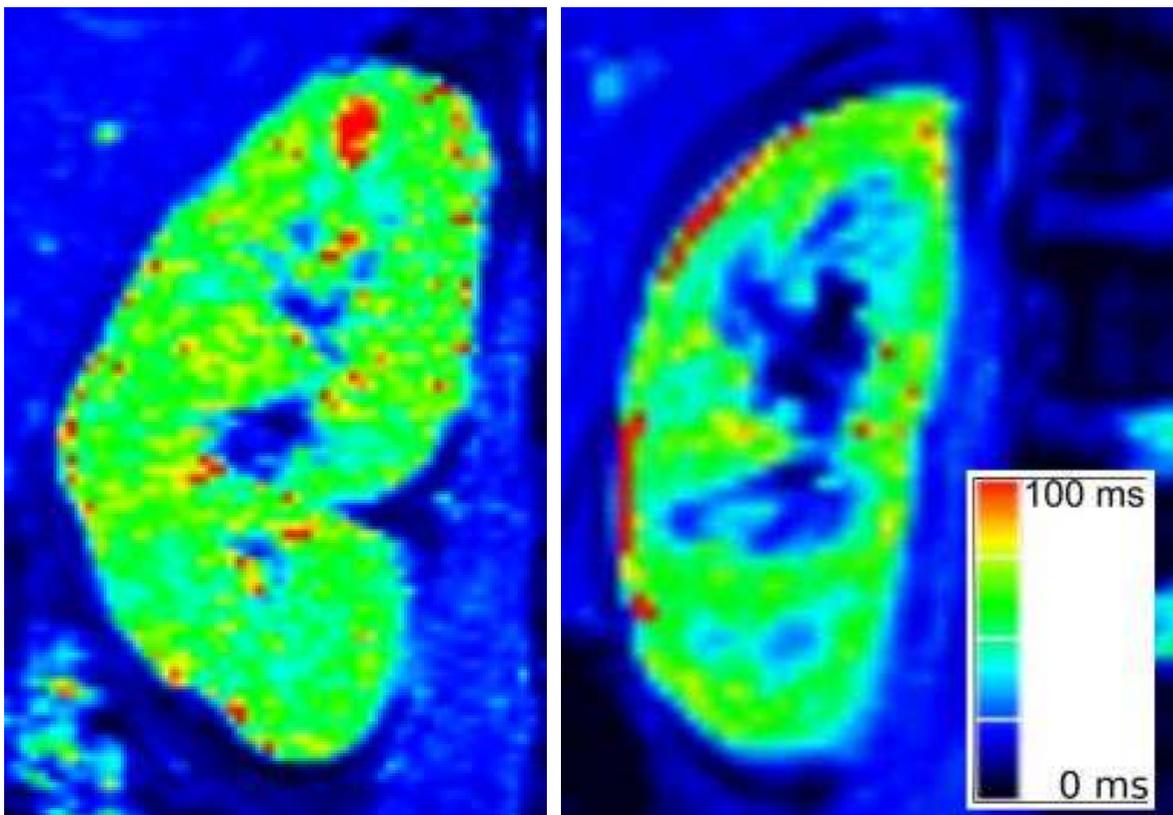


Abb. 19: T2*-Karten bei akuter Cast-Nephropathie (links) und bei intakter Nierenfunktion (rechts)
 Es zeigten sich viele grüne medulläre Pixel bei Cast-Nephropathie als Zeichen einer längeren medullären T2*-Zeit.

Gesunde Probanden zeigten eine $\bar{\emptyset}$ T2*_kor von $60,5 \pm 7,6$ ms und eine $\bar{\emptyset}$ T2*_med von $35,2 \pm 5,8$ ms. Der kortikomedulläre Unterschied von durchschnittlich 25,3 ms war signifikant ($t(9) = 14,085$; $p > 0,01$; $d = 1,141$).

Tabelle 18 und Abb. 20 geben einen Überblick über die Perfusionswerte in den Gruppen.

	Probanden n = 10	Gruppe 1 n = 24	Gruppe 2 n = 12	Gruppe 3 n = 6
$\bar{\emptyset}$ T2*_kor	$60,5 \pm 7,6$	$59,6 \pm 7,9$	$64,3 \pm 22,8$	$71,3 \pm 30,8$
$\bar{\emptyset}$ T2*_med	$35,2 \pm 5,8$	$31,6 \pm 4,9$	$41,1 \pm 12,8$	$48,8 \pm 13,3$
$\bar{\emptyset}$ T2*_dif	$25,3 \pm 5,7$ ($p < 0,001$)	$28 \pm 8,7$ ($p < 0,001$)	$23,2 \pm 17,6$ ($p = 0,001$)	$22,4 \pm 23,8$

Tabelle 18: Mittelwerte der T2*-Zeiten in den Gruppen (in ms)

Im Vergleich der Gruppen waren die medullären T2*-Zeiten in Gruppe 2 signifikant länger als in Gruppe 1 ($t(12,668) = 2,485$; $p = 0,028$; $d = 1,141$). Aufgrund mangelnder Varianzhomogenität wurde für diesen Vergleich der Welch-Test verwendet. $\bar{\emptyset}$ T2*_kor unterschied sich hingegen nicht signifikant in den Gruppen ($t(34) = -0,912$; $p = 0,368$).

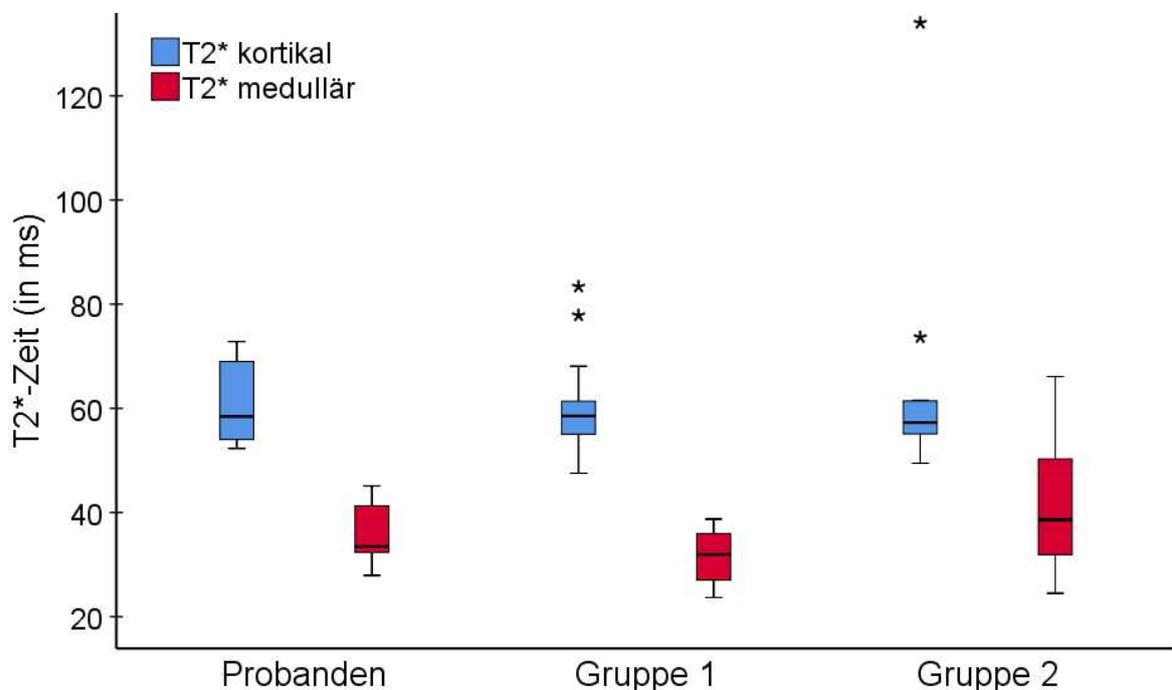


Abb. 20: Boxplots der kortikalen und medullären T2*-Zeiten

Ein Patient in Gruppe 3 zeigte als Ausreißer eine lange kortikale T2*-Zeit von 134 ms.

Die kortikalen T2*-Werte zeigten eine kleine AUC von nur 0,535, wohingegen die AUC für die medullären Messungen bei 0,757 lag (vgl. Abb. 32).

3.2.4.1 Twelve Layer Concentric Object Auswertung

Für die Ergebnisse der Analyse mittels TLCO gilt $n = 35$, da ein Patient aufgrund ungenügender Bildqualität nicht ausgewertet werden konnte. Die über die TLCO-Technik ermittelte mittlere Steigung korrelierte signifikant mit der eGFR ($r = 0,461$; $p = 0,005$; $n = 35$) und dem Hämoglobingehalt im Blut ($r = 0,432$; $p = 0,01$; $n = 35$) (vgl. Abb. 21). Ebenfalls signifikant waren die Korrelationen zum $\beta 2$ -Mikroglobulin ($r = -0,466$; $p = 0,029$; $n = 22$) und dem Albumin im Blut ($r = 0,343$; $p = 0,047$; $n = 34$) (vgl. Anhang Abb. 28).

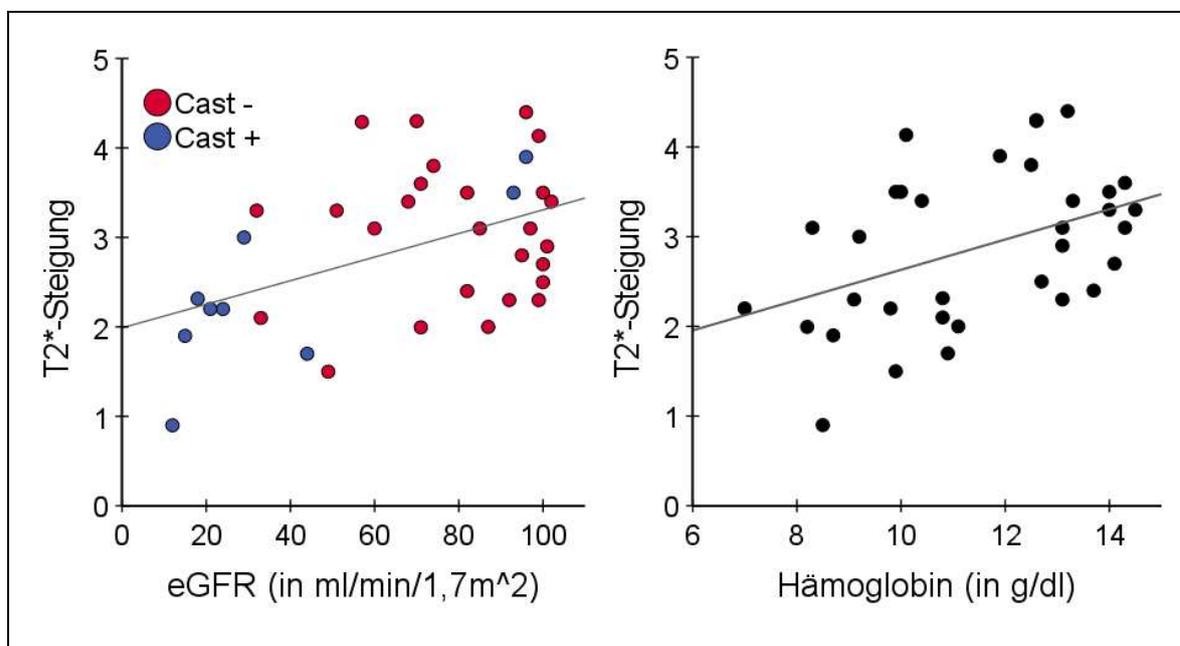


Abb.21: Korrelationen der T2*-Steigung mit der eGFR und der Hämoglobinkonzentration

Die 10 **gesunden Probanden** zeigten eine \bar{x} T2*-Steigung von $3,27 \pm 1,34$.

Für die **Gruppe 1** lag die \bar{x} T2*-Steigung bei durchschnittlich $3,16 \pm 0,71$ und damit nur geringfügig unter dem Wert der gesunden Probanden. \bar{x} T2*-Steigung von **Gruppe 2** betrug $2,39 \pm 0,93$ und unterschied sich statistisch signifikant von dem Wert in Gruppe 1 ($t(33) = 2,725$; $p = 0,01$; $d = 0,97$).

In **Gruppe 3** lag die \bar{x} T2*-Steigung bei $2,09 \pm 0,69$ und war damit am geringsten. Zur Übersicht der T2*-Steigung in den Gruppen siehe Tabelle 19 und Abb. 22.

	Probanden n = 10	Gruppe 1 n = 23	Gruppe 2 n = 12	Gruppe 3 n = 6
T2*-Steigung	3,27 ± 1,34	3,16 ± 0,71	2,39 ± 0,93	2,09 ± 0,69

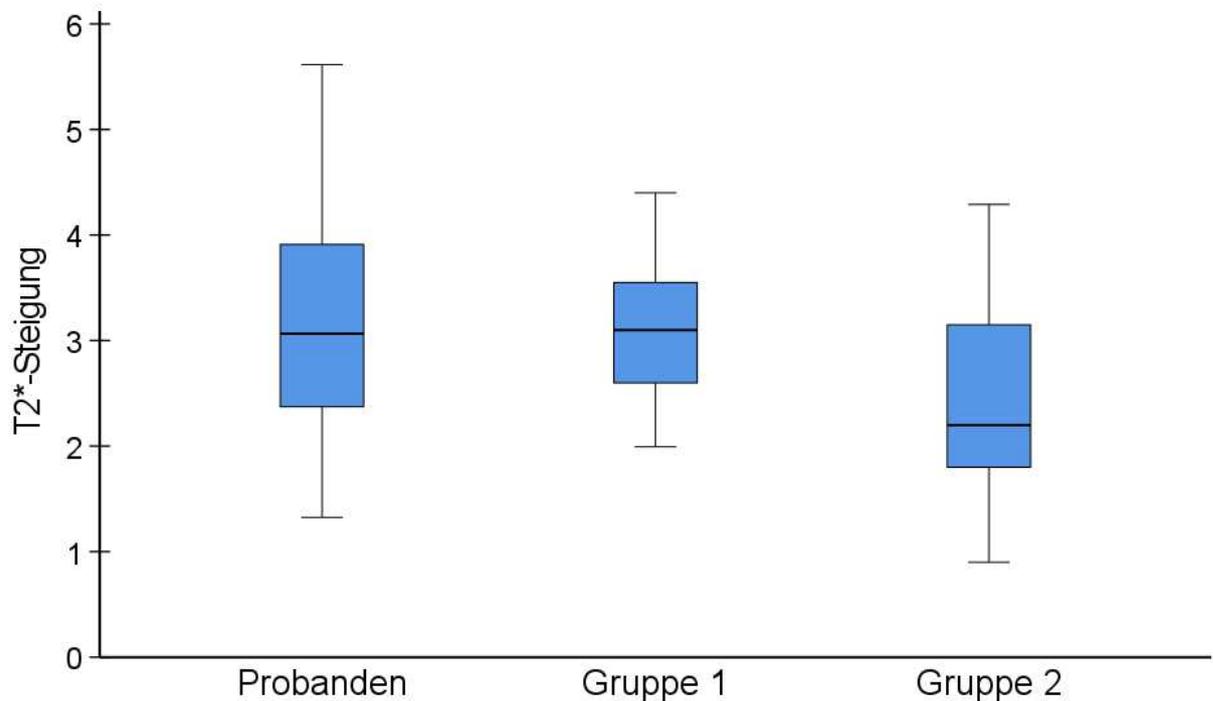


Abb. 22 und Tabelle 19: **Boxplots und Mittelwerte der T2*-Steigung**

Zudem kann jede der Schichten als ROI zur Berechnung der $\bar{\text{T2}}^*$ dienen (vgl. Anhang Tabelle 27). Interessant sind die Korrelationen der $\bar{\text{T2}}^*$ -Zeiten der unterschiedlichen Schichten mit dem Hämoglobingehalt, welche in Tabelle 20 aufgeführt sind. In den pyelonnahen Schichten zeigte sich eine deutliche Korrelation der T2*-Zeiten mit dem Hämoglobingehalt, diese Korrelation nahm von Schicht 5 aufsteigend sukzessiv zum Kortex hin ab. Signifikante Korrelationen ergaben sich in den Schichten 1 bis 6.

Zur eGFR ergaben sich signifikante Korrelationen in den Schichten 2-7. Der größte Korrelationskoeffizient, aus Schicht 3, lag bei -0,425 ($p = 0,011$).

Schicht	r	p
1	-0,51	0,002
2	-0,41	0,013
3	-0,39	0,022
4	-0,38	0,025
5	-0,42	0,012
6	-0,36	0,033
7	-0,32	0,064
8	-0,24	0,164
9	-0,08	0,633
10	-0,09	0,602

Tabelle 20: **Korrelationen der mittleren T2*-Zeiten der Schichten mit dem Hämoglobingehalt**

Schicht 1 ist die an das Nierenbecken angrenzende Schicht mit überwiegend Anteilen des inneren Markes. Aufsteigend folgen die Schichten des äußeren Markes und dann des Kortex. Die äußersten Schichten (10 und 12) sind nicht aufgeführt, da durch eine mögliche Überschreitung der Organgrenzen hier von einer eingeschränkten Aussagekraft auszugehen ist (n = 35).

Bezüglich der Diskriminierungsfähigkeit zeigte die TLCO-Methode eine AUC von 0,768 (vgl. Abb. 33). Tabelle 21 zeigt übersichtlich die Ergebnisse der ROC-Analyse der erhobenen fMRT-Parameter.

	kortikal	medullär	Differenz
ADC	0,783	0,622	0,691
FA	0,547	0,936	0,934
ASL	0,778	0,822	0,567
T2*	0,535	0,757	0,691
T2*-Steigung	0,768		

Tabelle 21: **Übersicht der AUC für die erhobenen fMRT-Parameter zur Differenzierung von Gruppe 1 und 2**

3.3 Interobserver-Variabilität

Die ROI-basierte Auswertung wurde von zwei Untersuchern durchgeführt. Zur Beurteilung der Interobserver-Variabilität wurden der ICC berechnet (siehe Tabelle 22). Für die kortikalen und medullären T2*-Messungen zeigte der Shapiro-Wilk-Test fehlende Normalverteilung an. Die entsprechenden ICC-Werte müssen also vorsichtig interpretiert werden. Anhand des Levene-Tests wurde für keinen der MRT-Parameter ein Hinweis auf fehlende Varianzhomogenität festgestellt.

Parameter	Intraklassenkorrelationskoeffizient
ADC kortikal	0,796 (0,637 – 0,89; p < 0,001)
ADC medullär	0,779 (0,42 – 0,904; p < 0,001)
FA kortikal	0,304 (-0,1 – 0,568; p = 0,03)
FA medullär	0,606 (-0,087 – 0,87; p < 0,001)
ASL kortikal	0,847 (0,602 – 0,934; p < 0,001)
ASL medullär	0,868 (0,567 – 0,948; p < 0,001)
T2* kortikal	0,724 (0,342 – 0,875; p < 0,001)
T2* medullär	0,923 (0,724 – 0,97; p < 0,001)

Tabelle 22: Intraklassenkorrelationskoeffizienten

Diese sind angegeben mit dem 95 % Konfidenzintervall und der Signifikanz.

4 Diskussion

Funktionelle und kontrastmittelfreie MRT-Sequenzen zeigen ein breites Potential zur Beurteilung (patho)physiologischer Prozesse *in vivo*, welches schon für eine Reihe von Nierenpathologien, wie der chronischen Niereninsuffizienz oder der diabetischen Nephropathie, klinisch bestätigt werden konnte (39, 62, 77). Insbesondere der Wunsch nach einer präzisen und nicht invasiven Nierendiagnostik führte in letzter Zeit zu einer raschen Entwicklung dieses Gebietes auf technischer sowie klinischer Ebene.

In dieser Arbeit wurden, nach unserem Wissen erstmalig, die Nieren von Patienten mit Multiplem Myelom mittels fMRT-Methoden untersucht. Die Anwendung dieser Techniken bei Myelompatienten ist vor allem aus zwei Gründen vielversprechend: Erstens könnten diese von einer verbesserten renalen Diagnostik profitieren, denn eine Nierenbeteiligung kann, wenn sie auftritt, prognosebestimmend sein und ist oft nur per Nierenbiopsie sicher diagnostizierbar. Von dieser wird aber oftmals abgesehen (2) (siehe Kapitel 2). Zweitens können die Myelom-assoziierten Nierenveränderungen sehr spezifisch sein. Insbesondere die Cast-Nephropathie geht mit deutlichen histopathologischen Veränderungen einher und bietet gerade deshalb einen Ansatzpunkt für funktionelle MRT-Techniken, welche feingewebliche Rückschlüsse ermöglichen. Während die Cast-Nephropathie vornehmlich im distalen Tubulussystem und damit in der äußeren Medulla abläuft, finden die pathologischen Veränderungen der anderen typischen paraproteinvermittelten Nierenschäden, wie MIDD oder Amyloidose insbesondere auch in den Glomeruli, und damit eher im Kortex, statt (29). Dieser räumliche Unterschied bietet einen potenziellen diagnostischen Ansatzpunkt bei der Differenzierung dieser Entitäten durch die funktionelle MRT.

Eine Korrelation der fMRT-Parameter mit der eGFR ist für unterschiedliche Nierenpathologien, wie beispielsweise der diabetischen Nephropathie, der chronischen Niereninsuffizienz oder nach Nierentransplantation, bekannt (32, 78–81). Diese Arbeit zeigt, dass ähnliche Korrelationen auch bei Myelompatienten auftreten. Alle erhobenen MRT-Parameter der Patienten korrelierten signifikant mit der eGFR, wobei der Messort (Medulla / Kortex) teilweise entscheidend war. Außerdem konnte anhand der fMRT-Parameter signifikant zwischen Myelompatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 2) und solchen ohne Nierenbeteiligung (Gruppe 1) unterschieden werden.

Als besondere Stärke dieser Arbeit wurden mit dem ADC, der FA, dem ASL und der BOLD-Bildgebung in dieser Studie die aktuell in der renalen fMRT-Bildgebung wichtigsten

Parameter erhoben. Mit einer ROC-Analyse wurde die Diskriminierungsfähigkeit von Myelompatienten mit und ohne Nierenbeteiligung der einzelnen fMRT-Parameter quantifiziert und miteinander verglichen. Die medulläre FA zeigte mit 0,936 mit recht deutlichem Abstand die größte AUC, welche sich durch kortikomedulläre Differenzbildung noch leicht weiter steigern ließ (dann 0,94). Die medulläre FA scheint auch bei anderen Nierenpathologien besonders aussagekräftig zu sein. Ye et al. beispielsweise untersuchten kortikale und medulläre ADC- und FA-Werte von Patienten mit diabetischer Nephropathie. Nur die medulläre FA korrelierte signifikant mit der eGFR (82). Auch andere Studien bestätigen den Stellenwert der medullären FA bei diabetischer Nephropathie (79) aber auch nach Nierentransplantation (78). Obwohl direkt vergleichbare AUC-Werte aus anderen Studien kaum vorhanden sind, kann die hier ermittelte AUC der medullären FA als besonders groß eingeschätzt werden, was bei Beachtung der Pathophysiologie Myelom-assoziiierter Nierenschäden nachvollziehbar ist.

Mit einem Wert von 0,783 zeigten auch die kortikalen ADC-Werte eine große AUC. Ähnlich gute Werte konnten über die ASL-Messungen erreicht werden (AUC von 0,822 für medulläre und 0,778 für kortikale Messungen). Die Messungen der T2*-Zeiten (BOLD) zeigten im Vergleich eine etwas geringere AUC. Diese lag medullär bei 0,757 und etwas unter der Auswertung mit der TLCO-Methode (AUC 0,768). Eine genauere Einordnung der BOLD-Ergebnisse, welche eine erhöhte medulläre Oxygenierung bei einem Teil der CAST-Patienten anzeigten, folgt (siehe Kapitel 4.4).

Die getrennte Betrachtung von Medulla und Kortex birgt zusätzliches diagnostisches Potential. Die korrekte Platzierung der ROIs in den Parameterkarten ist entscheidend für die Datenqualität, kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion jedoch aufgrund der häufig verringerten kortikomedullären Differenz schwierig sein. Hinzu kommt, dass Nierenfunktionseinschränkungen, aber auch das Geschlecht oder das Alter, mit morphologischen Veränderungen der Niere einhergehen (83).

Der errechnete ICC zeigte für fast alle fMRT-Parameter gute (ASL, ADC und kortikale T2*) oder sogar sehr gute (medulläre T2*) Werte und war für alle erhobenen Parameter signifikant, was für eine hohe Interobserver-Reliabilität spricht. Diese Einschätzung kann auch für die Messungen der T2*-Zeiten angenommen werden, obwohl hier Hinweise auf eine nicht-Normalverteilung vorlagen. Denn Verletzungen der Testvoraussetzungen führen eher zu geringeren ICC-Werten und so zu einer Unterschätzung der Interobserver-Reliabilität. Hiervon ausgenommen ist der ICC der kortikalen FA-Messungen. Während der ICC der medullären FA-Messungen mit 0,606 noch als mäßig beurteilt werden kann, war er für die kortikalen Messungen mit

0,304 sehr gering. Die Platzierung der ROIs scheint also in den FA-Karten schwierig. Hierunter bereitete wohl die Definition des Kortex besondere Probleme. Dies könnte z.B. an der verminderten kortikomedullären Differenz bei Patienten mit Nierenbeteiligung liegen. Zusammenfassend stützen die Ergebnisse der Interklassenkorrelation jedoch die Validität der erhobenen Daten und den ROI-basierten Auswertungsalgorithmus.

Das Studiendesign dieser Arbeit war primär darauf ausgelegt grundsätzlich das Potential der fMRT-Parameter für die Entität des Multiplen Myeloms zu zeigen. Bezogen auf die Nierenfunktion war das untersuchte Kollektiv sehr heterogen. Man kann davon ausgehen, dass in den 3 Gruppen unterschiedliche pathophysiologische Prozesse im Vordergrund standen. Gruppe 1 entsprach, bezogen auf die Nieren, wohl weitgehend der gesunden Normalbevölkerung. Passend hierzu lagen die Mittelwerte der fMRT-Parameter der Patienten in Gruppe 1 sehr nah an denen der gesunden Probanden, deutliche Gruppenunterschiede zeigten sich, mit Ausnahme der \emptyset ASL_med, nicht. In Gruppe 2 waren Patienten mit unterschiedlichen Nierenveränderungen eingeschlossen. Einerseits wohl mit Veränderungen wie sie bei unterschiedlichen Nierenerkrankungen auftreten, zum Beispiel Glomerulosklerose und tubulärer sowie vaskulärer Atrophie, möglicherweise auch Myelom-assoziiert als Folge einer Amyloidose oder MIDD, welche typischerweise kein fulminantes Nierenversagen verursachen. Auch die Cast-Patienten waren hier mit inkludiert. In Gruppe 3 stand dann die Cast-Nephropathie im Vordergrund. Insgesamt sind allgemeine Schlüsse, bezogen auf Myelompatienten, anhand dieser Datenbasis gut möglich. Im Folgenden wird zudem versucht, bezogen auf die Cast-Nephropathie, weiter ins Detail zu gehen. Vor allem diese Aussagen stehen unter einigen Limitationen (siehe Kapitel 4.5).

4.1 Apparent Diffusion Coefficient

In dieser Arbeit wurde zur Messung der Diffusion der ADC berechnet. Dazu wurden 4 b-Werte (0, 50, 400 und 800 s/mm²) in einem monoexponentiellen Fit genutzt. Beim Vergleich der in dieser Studie erhobenen Daten mit Daten aus der Literatur ist zu beachten, dass die diffusionsgewichteten Parameter wie ADC und FA von der Wahl der b-Werte und weiteren sequenzspezifischen Parametern wie der TE oder der TR beeinflusst werden. Aktuelle Bemühungen zielen auf eine Standardisierung der DWI-Protokolle ab, um die Vergleichbarkeit von künftigen Studien zu erhöhen und den Weg in die klinische Routine zu ebnen (54). Die hier gewählten b-Werte entsprechen weitgehend diesen Empfehlungen (kleinster b-Wert < 200 s/mm² und größter b-Wert < 800 aber > 600 s/mm² (54)). Neben der Wahl der b-Werte ist auch die Wahl des

Modells relevant. Da die Signalabnahme nicht nur von der Diffusion, sondern auch von weiteren Faktoren, wie zum Beispiel der Perfusion oder dem Fluss in den Tubuli abhängt, wurden komplexere Modelle, mit dem Ziel diese unterschiedlichen Fraktionen zu differenzieren, entwickelt. Das geläufigste multiexponentielle Modell wurde 1988 von Le Bihan et al. vorgestellt und ist als *intravoxel incoherent motion* (IVIM) bekannt (84). Es kann in diesem Modell zwischen der Pseudodiffusion, der Flussfraktion und der „wahren“ Diffusion unterschieden werden. Die so berechnete „wahre“ Diffusion korrelierte z.B. in einer aktuellen Studie stärker mit dem histologisch erhobenen Sklerosegrad bei Patienten mit CKD als der klassische ADC (34). Welches Modell aktuell zu bevorzugen ist, ist nicht abschließend geklärt. Beide bieten spezielle Vor- und Nachteile. In dieser Studie wurde das simplere monoexponentielle Modell gewählt. Es kommt mit weniger b-Werten aus, hat ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und wurde in den bisher durchgeführten DWI-Studien am häufigsten eingesetzt (54). Durch die differenzierte Betrachtung der Diffusion ist das IVIM-Modell jedoch im Hinblick auf den physiologischen Hintergrund präziser. Außerdem zeigten Ljimini et al., dass es den b-Wert-abhängigen Signalabfall mathematisch präziser beschreibt (85). Im Hinblick auf weitere Studien ist die Implementierung von komplexeren DWI-Modellierungen ein vielversprechender Ansatz, auch in der Diagnostik Myelom-assoziiierter Nierenschäden.

Gesunde Probanden zeigen laut aktueller Literatur bei 3 Tesla einen ADC von $224,3 \pm 22,5 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ im Kortex und $203,1 \pm 22,7 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ in der Medulla und damit einen deutlichen kortikomedullären Unterschied (54). Gruppe 1, also Myelompatienten mit guter oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion, zeigten einen durchschnittlichen kortikalen ADC von $192,2 \pm 11,7 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ und einen medullären ADC von $186,9 \pm 12,5 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ und damit Werte sehr nah an den hier ebenfalls untersuchten gesunden Probanden. Diese Werte liegen etwas unter den Angaben der Literatur, was z.B. daran liegen könnte, dass die Nierenfunktion in Gruppe 1 (\bar{eGFR} von $87,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$) geringer war als bei den gesunden Probanden in der Literatur. Da die eGFR im Alter abnimmt ist bei einem mittleren Alter von 60 Jahren von einer ähnlichen eGFR im Probandenkollektiv wie in Gruppe 1 auszugehen (86).

In Gruppe 1 gab es 2 Patienten mit einer Cast-Nephropathie im Krankheitsverlauf, deren Nierenfunktion sich wieder gebessert hatte. Mit einer \bar{ADC}_{kor} von $182,7 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ und einer \bar{ADC}_{med} von $182 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ zeigten diese beiden Patienten verglichen mit den übrigen Patienten in Gruppe 1 eher geringere Werte. Die $\bar{ADC}_{\text{kor-med}}$ Differenz lag bei diesen beiden Patienten nur bei $0,7 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$ und damit ebenfalls deutlich unter der \bar{ADC}_{dif} in Gruppe 1 ($5,3 \cdot 10^{-5} \text{mm}^2/\text{s}$). Möglicherweise führen residuale Veränderungen zu längerfristig

geringen kortikalen ADC-Werten, trotz mittlerweile normalisierter eGFR (vgl. Kapitel 3.2.1 Abb. 8 links; Lage der Cast-Patienten in Gruppe 1 unter der Regressionsgeraden).

Diese Arbeit zeigt, dass der kortikale ADC signifikant und der medulläre ADC tendenziell bei Myelompatienten mit schlechter Nierenfunktion geringer ist als bei Myelompatienten ohne Nierenfunktionseinschränkung. Die Korrelation zwischen ADC und eGFR ist mehrfach in der Literatur vorbeschrieben, beispielsweise für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie (32, 39, 87). Der medulläre Korrelationskoeffizient mit der eGFR war deutlich kleiner als der Kortikale ($r = 0,246$ vs. $r = 0,476$) und erreichte nicht das Signifikanzniveau. Hier unterschied sich der ADC von den übrigen fMRT-Parametern, bei denen entweder die medullären Messungen deutlicher mit der eGFR korrelierten (wie FA und BOLD) oder die medullär und kortikal annähernd gleiche Korrelationskoeffizienten zeigten (ASL). Durch die im Verhältnis stärker verringerten kortikalen ADC-Werte ging in Gruppe 2 und 3 die kortikomedulläre Differenzierung verloren. Dies konnte auch bei CKD-Patienten beobachtet werden (32). Korrelationen konnten zudem zwischen dem kortikalen ADC und einigen weiteren Laborparametern festgestellt werden. Die Korrelationen zu Harnstoff und β_2 -Mikroglobulin lassen sich direkt über die GFR erklären. Beide Stoffe werden über die Nieren ausgeschieden und verbleiben bei gestörter glomerulärer Filtration vermehrt im Blut. Auch eine Proteinurie steht eng mit der Nierenfunktion in Zusammenhang, was die Korrelation mit dem ADC erklärt.

Aufgrund der multiplen Einflüsse auf den ADC ist dessen Interpretation komplex (52). Die Verringerung des kortikalen ADC bei Nierenfunktionsstörungen könnte zum großen Teil durch verminderte Perfusion und Filtration zustande kommen. Da postuliert wird, dass fibrotische Veränderungen die Diffusion einschränken, wird der ADC auch als möglicher Fibrosemarker gesehen. Deshalb wurde das Potential diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen zur nicht-invasiven Bestimmung des renalen Fibrosegrades untersucht. Es zeigte sich, dass der ADC wenigstens moderat mit dem Fibrosegrad korreliert (32, 88). Berchtold et al. zeigten, dass in einer großen Gruppe von CKD-Patienten der kortikale ADC und vor allem die kortikomedulläre ADC-Differenz als Prädiktor für den Fibrosegrad eingesetzt werden können (89). Ob nun reversible Prozesse wie zum Beispiel verminderte Filtration bei verlegten Tubuli (wie bei akuter Cast-Nephropathie) und temporäre Perfusionsunterschiede oder irreversible Prozesse im Sinne einer Fibrosierung den verringerten ADC eines Patienten verursachen, lässt sich aktuell nicht eindeutig feststellen. Bei Beantwortung dieser klinisch wichtigen Frage könnten komplexere DWI-Modelle wie das IVIM-Modell eine Rolle spielen (34). Bezogen auf die Cast-Nephropathie kann jedoch davon ausgegangen werden, dass aufgrund ihrer Reversibilität zunächst keine

deutliche kortikale Fibrosierung vorliegt. Diese tritt erst im Verlauf auf, wenn die Leichtketten nicht suffizient gesenkt werden können. Daraus lässt sich (im Hinblick auf weitere Studien) die Hypothese generieren, dass bei Cast-Patienten mit besonders niedrigen kortikalen ADC-Werten ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit schlechterem renalen Therapieansprechen vorliegt.

4.2 Fraktionelle Anisotropie

Bisherige Untersuchungen der Bildgebung mittels Diffusionstensenoren zeigen in gesunden Nieren ein höheres Maß an Anisotropie im Nierenmark als im Kortex. Dies ist aufgrund der radiären, parallelen Strukturen wie Sammelrohren, Tubuli und Gefäßen in den Pyramiden einleuchtend und erlaubt bei gesunden Nieren eine gute kortikomedulläre Differenzierung. Bei gesunden Probanden und Messungen unter 3 Tesla liegt die FA im Kortex laut aktuellen Studien bei $21,5 \pm 4,3$ % und in der Medulla bei $33,5 \pm 8,2$ % (54). Bei den hier untersuchten Patienten lag die kortikale FA in Gruppe 1 bei $22,5 \pm 2,8$ % und die medulläre FA bei $32,4 \pm 4,4$ %. Diese Werte unterschieden sich kaum von dem gesunden Vergleichskollektiv und liegen auch sehr nah an den Literaturangaben. Auch eine signifikante kortikomedulläre Differenz konnte in Gruppe 1 beobachtet werden.

Mit abnehmender eGFR reduzierte sich die medulläre FA deutlich ($r = 0,726$), wohingegen die kortikale FA nicht mit der eGFR korrelierte. Eine verminderte medulläre FA bei eingeschränkter Nierenfunktion, ohne Korrelation der kortikalen FA zur eGFR, ist aus unterschiedlichen Studien bekannt (79, 82, 90). Im Gegensatz dazu fanden Liu et al. in ihrem Kollektiv von Patienten mit CKD eine kortikale und eine medulläre FA-eGFR-Korrelation. Dort enthalten waren viele Patienten mit Nierenpathologien als CKD-Ursache, welche primär die kortikal gelegenen Glomeruli betreffen, beispielsweise die membranöse Nephropathie (36). Dass die kortikalen FA-Werte sich bei Nierenfunktionseinschränkungen teilweise nicht von denen gesunder Probanden unterscheiden, liegt vermutlich vorrangig an Art und Ort der ursächlichen Pathologie. Hinzu kommt die physiologisch geringe kortikale Anisotropie. Übereinstimmend sind bei den unterschiedlichen Nierenpathologien verminderte FA-Werte festgestellt worden. Es scheint daher nicht verwunderlich, dass die ohnehin geringe kortikale FA durch pathologische Prozesse nicht mehr wesentlich weiter gesenkt wird. Die $\bar{\text{FA}}_{\text{med}}$ in Gruppe 2 war mit 24,8 % signifikant kleiner als in Gruppe 1. Diese Werte reihen sich in die bekannt niedrigen medullären FA-

Werte bei anderen Nierenpathologien ein. Für die diabetische Nephropathie wurden beispielsweise von Feng et al. eine FA_med von 26 % und von Ye et al. eine FA_med von 23 % berichtet (82, 91).

Die kortikomedulläre FA-Differenz konnte von allen erhobenen fMRT-Parametern mit einer AUC von 0,972 am besten Patienten mit normaler und leichter Funktionseinschränkung von Patienten mit mittlerer und schwerer Funktionseinschränkung unterscheiden. Der hier ermittelte Korrelationskoeffizient der FA_med mit der eGFR ist auch im Vergleich zu anderen Studien hoch (79, 82). Die FA_med korrelierte zudem mit dem Hämoglobin, dem β 2-Mikroglobulin und dem Harnstoff, welche allesamt primär über die enge Korrelation dieser Parameter mit der eGFR erklärt werden können.

Die Ursache der verringerten medullären FA bei den unterschiedlichen Nierenpathologien ist primär in histologischen Veränderungen zu sehen. Für Transplantatnieren, die häufiger biopsiert werden, wurde eine Korrelation der medullären FA zum Fibrosegrad festgestellt (40). Und auch bei Patienten mit CKD korrelierte die renale FA mit histopathologischen Markern für glomeruläre und tubuläre Schäden (36). Bei der Cast-Nephropathie spielt eine Fibrosierung, zumindest initial bei Krankheitsbeginn, vermutlich keine bedeutende Rolle. Die Casts, welche sich vor allem in den distalen Tubuli bilden, behindern direkt die gerichteten Flüsse ebendort. Dadurch, dass die Casts in den distalen Abschnitten des Nephrons liegen, haben sie wahrscheinlich deutliche Auswirkungen auf die Physiologie der vorgeschalteten Tubulusanteile, insbesondere auch auf die Henle-Schleife und somit auf tiefer gelegene Markschichten. Auch Effekte auf die radiär verlaufenden Gefäße sind bekannt (vgl. Kapitel 1.2.5.1). Die geringen medullären FA-Werte, insbesondere in Gruppe 3, lassen sich also durch diese Zusammenhänge erklären.

Zwei Patienten hatten eine Cast-Nephropathie im Krankheitsverlauf, die eGFR hatte sich aber wieder normalisiert. Diese Patienten zeigten eine medulläre FA von 28,7 % und 29,3 % und somit deutlich höhere Werte als die Patienten in Gruppe 3 ($\bar{\text{O}}$ FA_med von 23,3 %), was die potenziell reversible Natur der Cast-Nephropathie widerspiegelt. Dennoch lagen diese Werte unter dem Durchschnitt in Gruppe 1 ($\bar{\text{O}}$ FA_med 32,4 %), was auf eine residuale Strukturveränderung, zum Beispiel durch Fibrosierung, hinweisen könnte.

Dass bei akuter Cast-Nephropathie die medulläre FA reduziert ist, ist somit auf Basis der hier erhobenen Daten und unter Berücksichtigung der schlüssigen histopathologischen Grundlage evident. Besonders wertvoll für die klinische Praxis wäre es, anhand der FA die unterschiedlichen Myelom-assoziierten Nierenschäden zu differenzieren. Ob dies möglich ist, ist anhand

dieser Arbeit nicht zu beurteilen, da andere Pathologien wie die MIDD oder eine Amyloidose kaum diagnostisch gesichert vertreten waren. Es lässt sich aber die Theorie aufstellen, dass diese Pathologien weniger Einfluss auf die medullären FA-Werte, dafür aber möglicherweise einen relevanten Einfluss auf die kortikalen FA-Werte haben könnten. Dies ist ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Studien.

4.3 Arterial Spin Labelling

Bei der Entwicklung von reversiblen und irreversiblen Nierenfunktionsstörungen spielt die Gewebhypoxie eine relevante Rolle (92). Ein diesbezüglich maßgeblicher Faktor ist die Gewebepfusion. Die ASL-Bildgebung versucht die Perfusion sichtbar zu machen und zu quantifizieren. Wegen der erschwerten Bedingungen im Abdomen, zum Beispiel aufgrund von Bewegungsartefakten, ist die aktuelle Datenlage bezogen auf die Nieren begrenzt. Zusätzlich verringern unterschiedliche Techniken und Sequenzen die Vergleichbarkeit der aktuellen renalen ASL-Studien und ein klar definierter Goldstandard zur Messung der Perfusion *in vivo* zur Validierung der MRT-Sequenzen fehlt (55, 77). Aktuelle Bemühungen zielen deshalb auf eine Vereinheitlichung von Aufnahmeparametern und Auswertungsalgorithmen ab (56).

Dies spiegelt sich in der breiten Streuung der kortikalen Messwerte bei gesunden Probanden wider. Diese liegen bei 139 - 427 ml/100g/min (55). Die hier erhobenen kortikalen Werte der gesunden Probanden ($\bar{\mu}$ 269,2 ml/100g/min) und in Gruppe 1 ($\bar{\mu}$ 269,7 ml/100g/min) liegen mittig in dieser breiten Spanne. Da das komplette Blutvolumen der Niere den Kortex passiert, aber nur ein Teil nach der glomerulären Passage über *Vasa recta* in das Mark abgeführt wird, ist die Perfusion dort geringer als im Kortex (vgl. Kapitel 1.1). Unter anderem deshalb ist eine verlässliche Messung der medullären Perfusion schwierig und Gegenstand aktueller Forschung (56). In vielen der bisher durchgeführten ASL-Studien wurde die medulläre Perfusion daher nicht erfasst. Wenn angegeben lagen die medullären Perfusionswerte im Bereich von 43 bis 223 ml/100g/min (55). Bei den gesunden Probanden zeigte sich dementsprechend eine signifikant geringere medulläre als kortikale Perfusion ($\bar{\mu}$ ASL_med 225 ml/100g/min). In Gruppe 1 war die mittlere medulläre Perfusion mit 275,2 ml/100g/min recht hoch und lag über der Kortikalen. Hierfür sind mehrere Ursachen denkbar: Wir entschieden uns für eine Platzierung der ROIs an der Pyramidenbasis, was tendenziell zu höheren Werten führt. Auch Bewegungsartefakte oder Partialvolumeneffekte von Gefäßen könnten die medullären Perfusionswerte erhöhen. Zudem scheint ein Effekt der Leichtketten auf die kortikomedulläre ASL-Differenz möglich, wie im Verlauf erläutert.

Diese Studie zeigt eine signifikante Korrelation der via ASL gemessenen kortikalen und medullären Perfusion mit der eGFR bei Myelompatienten. Ein Zusammenhang der kortikalen Perfusion mit der Nierenfunktion ist aus mehreren Studien mit CKD-Patienten bekannt (32, 38, 93). Zudem zeigten Dong et al. eine Verminderung der via ASL gemessenen kortikalen Perfusion im Rahmen eines akuten Nierenversagens (93). Der von uns ermittelte kortikale Korrelationskoeffizient liegt mit 0,602 in der Größenordnung anderer ASL-Studien (55). So war die kortikale Perfusion bei Cast-Patienten mit nur 167 ml/100g/min gegenüber Myelompatienten ohne Nierenbeteiligung um 38 % verringert. Die Perfusionswerte unterschieden sich kortikal wie medullär signifikant zwischen Gruppe 1 und 2. Kongruente Ergebnisse von Prasad et al. zeigten beispielweise eine um 46 % verringerte kortikale Perfusion bei Patienten mit moderater, diabetischer Nephropathie (CKD Stadium 3) gegenüber gesunden Probanden (203.2 vs. 109.5 ml/min/100g) und einen Zusammenhang zwischen niedrigen kortikalen Perfusionswerten und dem Progressionsrisiko (94). Li et al. fanden ähnliche Zusammenhänge (38). Interessanterweise waren die kortikalen Perfusionswerte bei den Patienten mit moderater Nephropathie von Prasad et al. stärker gegenüber dem Vergleichskollektiv vermindert als bei den in dieser Studie untersuchten Cast-Patienten, und das obwohl die eGFR bei Letzteren geringer war (\emptyset eGFR 19,8 vs. 51,2 ml/min/1,7m²) (94). Die glomerulären Veränderungen bei diabetischer Nephropathie laufen allerdings im Gegensatz zu den tubulären Läsionen der Cast-Nephropathie primär kortikal ab. Die aktuellen ASL-Studien und die hier generierten Ergebnisse zeigen somit, passend zur Hypoxietheorie, eine kortikale Perfusionsminderung als Gemeinsamkeit bei Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Ursache. Die kortikale und medulläre Perfusion scheint hierunter allerdings neben der GFR noch von weiteren Faktoren abzuhängen, z.B. von der zugrundeliegenden Pathologie.

Bezogen auf die dichotome Gruppendifferenzierung waren die medullären Messungen im Vergleich zu den Kortikalen leicht trennschärfer (AUC 0,822 vs. 0,778). Dieses Ergebnis sticht heraus, denn aktuell wird der kortikalen ASL-Messung eine höhere diagnostische Aussagekraft zugeschrieben (56). Ob sich die Myelom-assoziierten Nierenveränderungen von den bisher untersuchten Nierenpathologien in diesem Punkt inhärent unterscheiden oder ob studienspezifische Faktoren, wie die Platzierung der ROIs, dies bedingen, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Patienten mit hohen Konzentrationen von Leichtketten im Blut zeigten eine tendenziell geringere kortikomedulläre ASL-Differenz. ASL_dif und ASL_med waren außerdem die einzigen

Parameter in denen sich gesunde Probanden und Myelompatienten ohne Nierenfunktionseinschränkung (jedoch teils mit erhöhter Leichtkettenkonzentration) recht deutlich unterschieden. Eine große Menge Leichtketten im Blut könnte entweder einen perfusionshemmenden Einfluss auf den Kortex oder einen perfusionsfördernden Einfluss auf die Medulla ausüben. Für letzteres gibt es eine denkbare pathophysiologische Erklärung: Primär filtrierte Proteine werden von den Epithelzellen des proximalen Tubulus über rezeptorvermittelte Endozytose, welche über den Membranständigen Megalin-Cubilin-Komplex vermittelt wird, ADP-abhängig rückresorbiert (4, 95). Der *Pars convoluta* des proximalen Tubulus liegt im Kortex, der *Pars recta* jedoch im äußeren Mark. Wie bereits erwähnt, wählten wir eine ROI-Platzierung an der Pyramidenbasis, also im äußeren Mark. Die Rückresorption kann bis zu einem gewissen Grad gesteigert werden. Die energieaufwendige Rückresorption von Leichtketten könnte die relativ angehobene Perfusion in diesem Bereich erklären. Es zeigte sich keine lineare, sondern eine logarithmische Abnahme der ASL_{dif} in Abhängigkeit von der LK-Konzentration. Dies bedeutet, dass Änderungen im Bereich geringer LK-Konzentrationen (zum Beispiel $< 100\text{mg/l}$) mit größeren Änderungen der ASL_{dif} einhergingen als im Bereich stark erhöhter Leichtketten. Dieser logarithmische Zusammenhang passt in den oben genannten Erklärungsversuch über den erhöhten Energieverbrauch des proximalen Tubulus. Wenn die Rückresorptionskapazität gesättigt ist, führt eine weitere Erhöhung der LK-Konzentration nicht mehr zu einem zunehmendem Energieverbrauch. Die beobachteten Korrelationen waren jedoch knapp nicht signifikant, sodass die Leichtkettenkonzentration im Blut wohl nur einer von mehreren Einflussfaktoren auf die Perfusionsverteilung in den Nieren ist. Weitere Studien sollten diese Hypothese prüfen und könnten mit einem größeren Kollektiv möglicherweise Signifikanzniveau erreichen.

Die Perfusionsmessungen korrelieren mit den Diffusionsmessungen via ADC ($r_{kortikal} = 0,476$ $r_{medullär} = 0,405$). Dies wurde schon von Prasad et al. beschrieben und könnte vor allem auf zwei Mechanismen beruhen: Da der ADC neben der Diffusion auch von anderen Teilchenbewegungen abhängig ist, wird er von der Perfusion direkt beeinflusst. Darüber hinaus wird der ADC als Fibrosemarker gesehen und eine Fibrosierung geht über einen Kapillarverlust mit einer verminderten Perfusion einher (94).

4.4 Blood Oxygenation Level Dependent

In Gruppe 1 lag die mittlere kortikale $T2^*$ -Zeit bei 59,6 ms und die Medulläre bei 31,6 ms. Diese Werte unterschieden sich kaum von denen der 10 gesunden Probanden. In der Literatur

sind kortikale T2*-Zeiten um 50 ms und medulläre T2*-Zeiten um 33 ms angegeben (60). Obwohl, wie bereits erwähnt, die Vergleichbarkeit der BOLD-Daten unterschiedlicher Zentren eingeschränkt ist, liegen die hier erhobenen Werte nah an denen anderer Autoren. Physiologisch ist der medulläre pO₂ niedrig, was an der geringen Durchblutung des Markes bei gleichzeitig hohem Energie- und O₂-Verbrauch durch aktive Rückresorption liegt (vgl. Kapitel 1.1). Folglich sind die medullären T2*-Zeiten beim Gesunden, und überwiegend auch bei Nierenerkrankungen, kürzer als die Kortikalen (60, 96–98). Dementsprechend waren die kortikalen T2*-Zeiten in allen Gruppen signifikant länger als die Medullären, was als Zeichen der Validität der hier erhobenen BOLD-Daten gewertet werden kann.

In Einklang mit der Hypoxiethorie zeigten mehrere Untersuchungen via BOLD-Bildgebung eine Verringerung der kortikalen Oxygenierung bei CKD-Patienten (62, 65, 99, 100). Darüber hinaus wurde von Pruijm et al. und von Sugiyama et al. die kortikale T2*-Zeit als aussagekräftiger Prädiktor beschrieben. Verminderte kortikale T2*-Zeiten waren mit einem Progress der Nierenerkrankung, im Sinne einer weiter abnehmenden eGFR, assoziiert (37, 87). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den hier untersuchten Myelompatienten keine Korrelation der kortikalen T2*-Zeit mit der eGFR und es konnte kortikal kein signifikanter Unterschied zwischen Myelompatienten mit und ohne Nierenbeteiligung festgestellt werden. Ursächlich sind vermutlich im Vergleich zur CKD unterschiedliche pathophysiologische Prozesse bei den Myelomassoziierten Nierenschäden, welche wohl weniger die kortikalen Glomeruli einbeziehen.

Die hier erhobenen T2*-Zeiten korrelierten medullär signifikant mit der eGFR und waren in Gruppe 2 signifikant länger als in Gruppe 1. Insbesondere die medullären T2*-Zeiten von 4 der 6 Patienten mit akuter Cast-Nephropathie waren im Vergleich lang und lagen zwischen 50 - 70 ms, während die medullären T2*-Zeiten der übrigen Patienten zwischen 20 - 40 ms lagen. Diese Daten zeigen somit eine erhöhte medulläre Oxygenierung bei diesen 4 Patienten an, was zunächst nicht der Hypoxiethorie entspricht.

Es konnte gezeigt werden, dass die Oxygenierung der Medulla – ein Ort der relativen Hypoxie – von externen Faktoren, welche auf die tubuläre Rückresorption einwirken, beeinflusst wird. Die Applikation des Schleifendiuretikums Furosemid führt zu einer Verlängerung der medullären T2*-Zeit, welche sich durch einen verminderten Energie- und O₂-Verbrauch aufgrund der gehemmten NA-K-Cl-Kotransporter erklärt (37, 101). In Form eines funktionellen Tests zeigte das Maß der medullären Reaktion auf Furosemid diagnostisches Potential (65, 94). Auch eine salzarme Diät führt, wohl über eine Verminderung der energieaufwendigen medullären Rückresorption, zu einer Erhöhung der medullären Oxygenierung (102). Generell liegt eine Stärke

der renalen BOLD-Bildgebung in der Beurteilung von Reaktionen auf physiologische oder pharmakologische Tests (60). Vergleichbar zu den bekannten Effekten durch Furosemidgabe oder bei Salzrestriktion lässt sich die mutmaßlich erhöhte medulläre Oxygenierung bei akuter Cast-Nephropathie erklären. Aus der gestörten tubulären Funktion mit Verminderung der energieaufwendigen Rückresorption von Elektrolyten, Glucose und kleinen Proteinen könnte ein geringerer O₂-Verbrauch mit konsekutiver Erhöhung der Oxygenierung und Verlängerung der T2*-Zeit resultieren. Eine Abnahme des Blutanteils pro Pixel kann eine weitere Ursache der hohen medullären T2*-Zeiten der Cast-Patienten sein. Diese *blood fraction* ist insbesondere in der Medulla ein variabler Wert, der von mehreren Faktoren, z.B. vom ebenfalls variablen tubulären Volumen pro Pixel, beeinflusst wird (103). Ein verringerter Blutanteil führt zu einer höheren T2*-Zeit, weil unabhängig von der Oxygenierung weniger Desoxyhämoglobin im Voxel vorhanden ist. Nun beanspruchen die Casts Raum in der Medulla, erhöhen mutmaßlich den tubulären Anteil pro Pixel und verringern so die *blood fraction*. In Summe wird so die T2*-Zeit erhöht. Passend dazu zeigten Patienten mit akuter Cast-Nephropathie auch geringe medulläre ASL-Werte als Zeichen einer verminderten Perfusion ebendort (vgl. Kapitel 4.3). Natürlich schließen die beiden oben genannten Effekte sich nicht aus, eine synergistische Wirkung ist, auch unter Berücksichtigung der recht deutlichen Effekte, ebenfalls plausibel.

Trotz geringer Stichprobengröße (n = 6) korrelierten die medullären T2*-Zeiten der Patienten mit akuter Cast-Nephropathie (Gruppe 3) signifikant mit der Erkrankungsdauer. Zwei kürzlich neudiagnostizierten Patienten zeigten (noch) keine erhöhten T2*-Zeiten. Es scheint, als würde die medulläre Oxygenierung erst nach einer gewissen Erkrankungsdauer steigen. Innerhalb der ersten 50 Tage nach Diagnose waren die medullären T2*-Zeiten zwischen den Patienten deutlich zunehmend und veränderten sich dann kaum noch, sodass das logarithmische Modell diesen Zusammenhang gut beschreibt. Die Zunahme der medullären T2*-Zeit scheint also vor allem zu Beginn der Cast-Nephropathie, hier innerhalb von etwa 2 Monaten, abzulaufen.

Bezüglich der medullären Oxygenierung bei anderen Nierenpathologien ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse. Es finden sich Arbeiten die auf eine verminderte medulläre Oxygenierung bei CKD hinweisen (99, 104, 105) oder die medullär keine Veränderung der T2*-Zeit feststellten (32). Scheinbar gegensätzlich dazu fanden Li et al. eine positive Korrelation der eGFR mit der medullären Relaxationsrate bei CKD-Patienten und Prasad et al. ermittelten bei Patienten mit fortgeschrittener CKD anhand der Relaxationsrate eine erhöhte Medulläre bei verminderter kortikaler Oxygenierung (97, 106). Auch bei Patienten mit diabetischer Nephropathie zeigten Studien Hinweise auf eine erhöhte medulläre Oxygenierung im Vergleich zu

gesunden Kontrollen (107, 108). Interessant sind auch die von Yin et al. untersuchten Patienten mit diabetischer Nephropathie. Deren medulläre Relaxationsrate war zwar insgesamt höher (entsprechend einer geringen Oxygenierung) als in der Kontrollgruppe, innerhalb der Patientengruppe konnte dann aber eine positive Korrelation der medullären Relaxationsrate mit der eGFR beobachtet werden. Hier war also die medulläre Oxygenierung bei beginnender Nephropathie vermindert, stieg dann aber in fortgeschrittenen Krankheitsstadien wieder an (98).

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass gerade bei schweren Nierenfunktionsstörungen die medulläre Oxygenierung erhöht sein kann. Dazu passend waren in dieser Studie nur unter den Patienten mit akuter Cast-Nephropathie die medullären T2*-Zeiten erhöht. Nach Ausschluss dieser 6 Patienten, also unter den weniger stark betroffenen Patienten mit einer eGFR > 30 ml/min/1,73m², zeigte sich kein Zusammenhang der medullären T2*-Zeit mit der eGFR. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Cast-Patienten zu Beginn noch keine hohen medullären T2*-Zeiten zeigten, lässt sich die Hypothese generieren, dass eine hohe medulläre Oxygenierung als Zeichen eines schweren, möglicherweise irreversiblen, Schadens zu interpretieren ist.

Weitere Korrelationen der medullären T2*-Zeit zu Laborparametern (β 2-Mikroglobulin, Harnstoff) sind primär über eine verminderte Filtration im Rahmen der Cast-Nephropathie zu erklären. Auch die Konzentration des Eiweiß im Urin und der freien Leichtketten im Blut steht in engem Zusammenhang mit dieser. Auf die signifikant negative Korrelation der medullären T2*-Zeit mit dem Hämoglobingehalt im Blut wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

4.4.1 Twelve Layer Concentric Object

Mit der TLCO-Methode wurde die T2*-Steigung vom Nierenbecken zum Kortex ermittelt. Ein Vorteil dieser Technik ist die geringere Interobserver-Variabilität (65, 66). Dennoch ist auch die TLCO-Auswertung noch vom Untersucher abhängig, vor allem von der manuell eingezeichneten Grenze zwischen Nierenparenchym und Nierenbecken (109). Als weiterer Vorteil werden mehr Pixel (idealerweise alle Pixel des Nierenparenchyms) in der Auswertung berücksichtigt. Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass die Datenqualität der TLCO-Methode maßgeblich von der richtigen Schnittebene abhängt, welche zentral im Nierenhilus liegen sollte. Ist die Niere dezentral angeschnitten verschiebt sich zwangsläufig das Verhältnis des erfassten Gewebes zugunsten des Kortex – mit deutlichen Auswirkungen auf die T2*-Steigung. Trotz einiger dezentral angeschnittener Nieren ergab sich eine signifikante Korrelation der T2*-Steigung mit der eGFR ($r = 0,461$). Diese Korrelation zeigte sich, anders als bei den medullären

Messungen, tendenziell eher über dem gesamten Patientenkollektiv. Bei schlechter Nierenfunktion war die T2*-Steigung zwar vermindert, negative Werte zeigten sich allerdings nicht. Folglich blieb auch bei den schweren Nierenfunktionsstörungen ein Gradient im Sinne einer nach kortikal steigenden Oxygenierung erhalten.

Auch bei anderen Nierenpathologien konnte eine verminderte Steigung des BOLD-Signals gezeigt werden. In der Differenzierung von CKD-Patienten zeigten Li et al. eine höhere Sensitivität der TLCO-Methode gegenüber der klassischen ROI basierten Auswertung (66). Eine kleinere Steigung wurde in der Studie von Milani et al. bei CKD-Patienten vor allem durch eine verringerte kortikale Oxygenierung verursacht (65). Auch bei den Myelompatienten zeigte sich eine abnehmende T2*-Steigung bei schlechter Nierenfunktion, jedoch eher aufgrund einer erhöhten medullären Oxygenierung. Hier unterscheiden sich die Myelompatienten also von Patienten mit CKD. Eine Überlegenheit der TLCO-Technik, zum Beispiel in Form eines größeren Korrelationskoeffizienten zur eGFR zeigte sich nicht, möglicherweise aufgrund der teilweise nicht optimalen Anschnitte. Dafür war die AUC der TLCO-Technik im Vergleich zu den absoluten medullären T2*-Werten höher. Bezogen auf unterschiedliche Nierenpathologien könnte sich die T2*- oder R2*-Steigung besonders gut als universeller Parameter eignen. Denn geringere Steigungen werden durch geringe kortikale und/oder hohe medulläre T2*-Zeiten verursacht (vgl. Kapitel 4.4).

Die T2*-Zeiten der medullären Schichten korrelierten, ebenso wie die ROI-basierten medullären Messungen, deutlich mit dem Hämoglobingehalt. Ab Schicht 5 wurde diese Korrelation schwächer und war dann in den kortikalen Schichten nicht mehr vorhanden (vgl. Tabelle 20). Dass die Korrelationskoeffizienten in zentralen Schichten höher lagen als jene zur eGFR spricht für einen proprietären Einfluss des Hämoglobingehaltes auf die medullären T2*-Zeiten. Es scheint zunächst erstaunlich, dass ein geringerer Hämoglobingehalt mit einer erhöhten T2*-Zeit, entsprechend einer vermeintlich höheren Oxygenierung, einhergeht. Allerdings weisen auch Li et al. darauf hin, dass der Hämatokrit, welcher in direktem Zusammenhang mit dem Hämoglobingehalt steht, einen negativen Einfluss auf die T2*-Zeit hat (103). Erklärt werden könnte dies wie folgt: Die Anwesenheit von Desoxyhämoglobin führt zu einer verringerten T2*-Zeit. Der hohe medulläre O₂-Verbrauch bei eher geringer medullärer Durchblutung wird zu einer hohen Konzentration an Desoxyhämoglobin ebendort führen. In der Tat liegt der pO₂ medullär bei nur 10 - 20 mmHg (62). Nach der Hämoglobinbindungskurve sind bei diesen Partialdrücken weniger als 20 % der Hämoglobinmoleküle oxygeniert. Bei verringerter Hämoglobinkonzentration wird sich hier auch die Konzentration des Desoxyhämoglobins verringern, die

T2*-Zeit wird länger. Kortikale pO₂-Werte liegen bei 40 - 50 mmHg, daher ist dort der überwiegende Teil der Hämoglobinmoleküle (mehr als 80 %) oxygeniert (62). Veränderungen der Hämoglobinkonzentration würden demnach im Kortex die Konzentration des Desoxyhämoglobins deutlich weniger beeinflussen.

Insgesamt bietet die Auswertung über halbautomatische Techniken viele Vorteile. Sie kann bei etablierter Infrastruktur mit verringertem Zeitaufwand mehr Daten akquirieren, was eine flexiblere und präzisere Datenanalyse ermöglicht.

4.5 Limitationen

Verschiedene Faktoren begrenzen die Aussagekraft dieser Arbeit. Im Folgenden sollen diese diskutiert und gegen ihre Stärken abgewogen werden.

Auf eine standardisierte Vorbereitung der Patienten wurde bewusst verzichtet. Es ist bekannt dass physiologische Einflussfaktoren wie Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr, Salzaufnahme oder Medikamente, maßgebliche Effekte auf die fMRT-Parameter haben (101). Beispielsweise konnte eine direkte Verringerung der kortikalen Perfusion nach Aktivierung des Sympathikus gezeigt werden (110). Einige Autoren empfehlen daher Vorbereitungsprotokolle zum Beispiel in Form einer definierten Flüssigkeitszufuhr oder von Nahrungskarenz vor der Untersuchung, um diese Einflussfaktoren zu minimieren. Besonders gilt dies für die BOLD-Bildgebung (39, 56, 60, 102). Diese Einflussfaktoren auf die fMRT-Parameter wurden noch nicht vollständig verstanden, hier werden weitere Untersuchungen benötigt (111). Strikte Vorbereitungsprotokolle haben auch Nachteile. Zunächst ist der erhöhte logistische Aufwand zu nennen, denn die Akquise wird durch komplexe und für den Patienten zeitaufwendige Protokolle erschwert. Als langfristiges Ziel sollen die funktionellen MRT-Parameter in der klinischen Praxis etabliert werden. Einfache Untersuchungsprotokolle sind hier zu bevorzugen, auch wenn teilweise bei der Datenqualität kalkulierte Kompromisse eingegangen werden müssen. Das hier angewendete Untersuchungsprotokoll ist theoretisch ohne weiteres in ein klinisches Setting übertragbar. Der Aufwand für Patient und Personal ist begrenzt. Abschließend kann festgehalten werden, dass in dieser Arbeit viele signifikante Ergebnisse generiert werden konnten. Die fehlende kontrollierte Vorbereitung scheint daher keinen gravierenden Effekt auf die Aussagekraft der erhobenen Parameter zu haben. Da alle Patienten gleich behandelt wurden, ist kein systematischer Einfluss von Faktoren wie dem Hydrationsstatus auf die Gruppen zu erwarten. Eine Untersuchung in normalem Hydrationsstatus entspricht auch den aktuellen Empfehlungen (54, 56, 60).

Die Laborparameter der Patienten wurden dem elektronischen Datenverarbeitungssystem des Universitätsklinikums Düsseldorf entnommen. Aus Gründen der Praktikabilität und der Wirtschaftlichkeit wurden keine dedizierten Blut- und Urinanalysen durchgeführt. Es wurden die ohnehin im Rahmen der Therapie erhobenen Laborwerte analysiert, woraus einige Nachteile resultieren: Erstens lagen nicht alle Laborparameter für alle Patienten vor. Zweitens lagen teilweise unterschiedliche Zeitspannen zwischen der Erhebung des Laborparameters und der MRT-Untersuchung. Dies galt vor allem für ambulante Patienten, welche seltener laborchemisch untersucht werden und für weniger gängige / teure Laborparametern, welche bei einer Standardblutentnahme nicht miterfasst werden. Da das fMRT aktuelle pathophysiologische Prozesse abbildet, ist es für Korrelationsanalysen wichtig die Faktoren möglichst zeitgleich zu erfassen. Dadurch könnten einige der hier untersuchten Korrelationskoeffizienten kleiner ausgefallen sein oder das Signifikanzniveau nicht erreicht haben.

Letztlich wird die Aussagekraft dieser Arbeit durch das untersuchte Patientenkollektiv definiert und auch begrenzt. Es wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen und es konnte gezeigt werden, dass anhand aller hier erhobenen fMRT-Parameter grundsätzlich gut zwischen Myelompatienten mit Nierenbeteiligung und denjenigen ohne Nierenbeteiligung unterschieden werden kann. Dies ist ein wichtiges Ergebnis, das den Stellenwert dieser neuen Bildgebungstechniken unterstreicht. Um das volle Potential der fMRT in der renalen Bildgebung zu nutzen und um den Weg zu einer für den Patienten wertvollen neuen Diagnostik zu ebnen ist es wichtig die Bildmorphologie der unterschiedlichen Nierenpathologien zu explorieren und zu Differenzieren. Innerhalb einer Entität sollte versucht werden die pathophysiologischen Prozesse in der Entstehung und in der sich möglicherweise anschließenden Regeneration der Erkrankung anhand der fMRT-Parameter nachzuvollziehen, um Risikopatienten zu erkennen und Therapien zu evaluieren. Angewendet auf die Cast-Nephropathie stellen sich folgende Fragen:

1. Gibt es fMRT-morphologische Unterschiede zu anderen paraproteininduzierten Nierenschäden oder zu anderen gängigen Nierenerkrankungen?
2. Wie entwickeln sich die fMRT-Parameter im Erkrankungsverlauf und ist es möglich Patienten frühzeitig zu erkennen, die bei einer adäquaten Senkung des Paraproteins ein renales Therapieansprechen zeigen?

Diese Arbeit kann interessante Ansätze, aber noch keine abschließenden Antworten auf diese Fragen liefern. Das liegt zunächst an dem nur geringen Anteil von Patienten mit Nierenbeteiligung und Cast-Nephropathie. Die geringe Stichprobengröße dieser Subgruppen ist ein limitierender Faktor dieser Arbeit. Ein weiterer einschränkender Faktor ist die oft nicht vorhandene

biopsische Diagnosesicherung, was dazu führt, dass die weniger fulminanten paraproteinvermittelten Nierenpathologien wie Amyloidose oder MIDD nicht diagnostisch gesichert in dem hier untersuchten Kollektiv auftraten. Es ist dennoch möglich, dass einige Patienten in Gruppe 2 einer dieser Entitäten zuzuordnen sind.

Bezüglich Frage 1 kann diese Studie einige vielversprechende Ansätze aufzeigen. Weitere Studien sollten die fMRT-Morphologie typischer Myelom-assoziiertes Nephropathien mit anderen häufigen Nephropathien vergleichen. Dies sollte mit dem Ziel geschehen eine Diagnostik zu entwickeln, welche einen kausalen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktionseinschränkung und dem Paraprotein nachweisen kann. Diese Art der Diagnostik wäre klinisch wertvoll, da sie eine Nierenbiopsie ersetzen könnte. Einige der hier gewonnen Erkenntnisse könnten die Basis für eine solche Diagnostik bilden. Trotz der oben dargestellten zeitlichen Komponente der medullären T2*-Zeiten bei Cast-Patienten bleibt die zweite der oben genannten Fragen weitgehend für weitere Untersuchungen offen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der nur einmaligen Messung können keine präzisen Aussagen über den longitudinalen Verlauf der fMRT-Parameter oder über prognostische Faktoren getroffen werden.

4.6 Weitere Ansätze...

Um das große Potential der fMRT voll auszuschöpfen sind auf mehreren Entwicklungsebenen weitere Fortschritte nötig. Die einzelnen Sequenzen und die mathematischen Algorithmen, welche aus den Primärdaten Parameterkarten generieren, um möglichst präzise die physiologischen Verhältnisse abzubilden, sind eine Domäne der (medizinischen) Physik und sollen hier nicht im Vordergrund stehen. Im Folgenden werden mögliche Lösungsansätze der im vorausgehenden Kapitel aufgezeigten Fragen und Limitationen diskutiert.

4.6.1 ...für die Datenauswertung

Die Auswahl der zu analysierenden Voxel ist essenziell für die Datenqualität und für eine erfolgreiche weitere Datenauswertung. Die momentan vielfach in den renalen fMRT-Studien angewendete manuelle ROI-basierte Methode hat einige Nachteile. Obwohl die Interobserver-Variabilität zwischen den beiden Untersuchenden in dieser Arbeit mit Ausnahme der kortikalen FA-Messungen gering war, wäre eine noch weniger untersucherabhängige Diagnostik wünschenswert. Zudem wird in der ROI-basierten Auswertung nur ein Teil der zur Verfügung stehenden Bildpixel in der Auswertung berücksichtigt, wodurch nicht die kompletten Bildinformationen genutzt werden. Halbautomatische Segmentierungstechniken wie die TLCO-Technik

werden seit einigen Jahren populärer und könnten diese Probleme lösen. Die Verbesserung dieser Auswertungsalgorithmen erfordert noch weitere Entwicklungsarbeit. Ein solcher Algorithmus sollte sich möglichst genau an den anatomischen Strukturen orientieren und diese im Bild differenzieren. Die TLCO-Methode beispielsweise berücksichtigt nicht die *Columnae renalis*. Idealerweise sollte aber eine präzise Differenzierung zwischen Kortex, äußerem und innerem Mark angestrebt werden. Ein Lösungsansatz ist die Erstellung von Masken anhand von anatomischen Sequenzen, die gezielt auf die kortikomedulläre Kontrastierung ausgelegt sind. Diese könnten auf die Parameterkarten übertragen werden. Das SSFP- (*steady state free precession*) MRT mit einem raumselektiven *inversions-recovery* Impuls ist eine solche Sequenz, und könnte in weiteren Studien der Erstellung von Masken dienen (112).

Neben der Erfassung des Mittelwertes innerhalb der ROI ermöglicht das unter dem Namen *radiomics* bekannte Gebiet eine weitreichendere Analyse. Es gibt eine Fülle an quantitativen Parametern, welche mit der heutigen Rechenleistung problemlos aus den Bilddaten erhoben werden können. Diese basieren auf unterschiedlichsten Bildmerkmalen, beispielsweise der Intensität, der Form oder der Textur, und haben das Potential Bildinformationen nutzbar zu machen, welche mit der ROI-basierten Auswertung nicht erfasst werden können. In der renalen fMRT-Bildgebung sind diese Techniken noch nicht weit verbreitet. Lange fehlte eine Standardisierung der Untersuchungssequenzen – eine wichtige Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit von Studien die *radiomics* nutzen (113). Die Standardisierungsbemühungen der letzten drei Jahre können nun die Basis für eine Anwendung dieses Gebietes in der renalen fMRT-Bildgebung schaffen (54, 56, 60). Erste Anwendungen texturbasierter quantitativer Bildparameter gibt es in der diffusionsgewichteten Bildgebung. Deng et al. konnten beispielsweise über ein *radiomics*-Modell zwischen Gesunden und Typ-2-Diabetikern mit einer eGFR von 60 - 120 ml/min/1,73m² unterscheiden (114).

Die frühen renalen fMRT-Studien fokussierten sich zunächst auf einen oder wenige funktionelle Parameter. Aktuelle Studien erfassen immer öfter, so wie auch diese Studie, mehrere Parameter in einer Untersuchung. Ermöglicht wird dies durch kürzere Untersuchungszeiten der einzelnen Sequenzen, was die Erfassung mehrerer Parameter erleichtert. Neben der getrennten Untersuchung der einzelnen Parameter, wie in dieser Studie, birgt deren gemeinsame Analyse potenziell zusätzlichen Nutzen. Das Erkennen von pathophysiologischen fMRT-Phänotypen ist das Ziel. Um dies zu erreichen ist eine komplexere statistische Analyse, die mehrere Variablen gemeinsam berücksichtigt, nötig. Für die hier erhobenen Daten wäre für weitergehende Untersuchungen zum Beispiel eine multiple lineare Korrelation, mit dem Ziel ein präziseres Modell

zur Vorhersage der eGFR zu entwickeln, möglich. Die Parameter, die sich in den bivariaten Korrelationsanalysen als aussagekräftig erwiesen haben, könnten Grundlage für ein solches multiparametrisches Modell sein. Möglicherweise lässt sich die Diskriminierungsfähigkeit, welche in dieser Arbeit für jeden fMRT-Parameter einzeln betrachtet wurde, durch ein multifaktorielles Modell verbessern. Eine logistische Regression kann in weiterführenden Analysen verwendet werden, um anhand der hier untersuchten Variablen mit möglicherweise größerer AUC zwischen den Gruppen zu differenzieren.

Es könnte bestimmte fMRT-Konstellationen geben, die beispielsweise mit einer schlechten Prognose oder einem Therapieansprechen assoziiert sind. Das Erkennen solcher „fMRT-Phänotypen“ könnte anhand einer Clusteranalyse realisiert werden. Hier gibt es statistisch unterschiedliche Ansätze, mit dem Ziel Subgruppen von Patienten mit ähnlichen fMRT-Eigenschaften zu erfassen. Diese Subgruppen könnten anhand der klinischen Daten oder bezüglich ihres renalen Therapieansprechens nach IMWG (vgl. Kapitel 1.2.6) weiter verglichen werden.

4.6.2 ...für zukünftige Studienplanung

Weiterführende renale fMRT-Studien sollten sich vor allem auf Patienten mit Multiplem Myelom und Nierenbeteiligung konzentrieren, denn wie hier gezeigt unterscheiden sich gesunde Probanden und Myelompatienten ohne Nierenbeteiligung bezüglich der renalen fMRT-Parameter kaum. Vielversprechend sind Studien bei Cast-Patienten, idealerweise mit mehreren Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, um Einsichten während des akuten Nierenversagens und im Verlauf der sich in der Regel anschließenden Regeneration der Nierenfunktion zu gewinnen. In diesem Kollektiv ist auch ein prospektiver Ansatz zu erwägen, bei dem nach der MRT-Untersuchung die Nierenfunktion weiter überwacht wird. So könnte untersucht werden, ob es initiale fMRT-Eigenschaften gibt, die eine Vorhersage des Therapieansprechens, zum Beispiel nach IMWG, ermöglichen. Denn Informationen darüber welche Patienten von welcher Therapie profitieren wären klinisch wertvoll.

Die Amyloidose und die MIDD sind in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht diagnostisch gesichert und damit unterrepräsentiert. Dies liegt vermutlich daran, dass bei diesen weniger fulminanten Nierenerkrankungen häufig auf eine Biopsie verzichtet wird. Weitere Studien sollten die unterschiedlichen paraproteinvermittelten Nierenerkrankungen bezüglich ihrer fMRT-Morphologie miteinander vergleichen, mit dem Ziel diese auch ohne Biopsie voneinander zu unterscheiden. Auch Patienten mit MGRS sind diesbezüglich vielversprechend und sollten in zukünftigen Studien eingeschlossen werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Leitlinie Multiples Myelom; Stand Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
2. Beimler J, Zeier M. Multiples Myelom und renale Beteiligung. *Nephrologe* 2019; 14(1):59–72. doi: 10.1007/s11560-018-0303-x.
3. Gödecke V, Schmidt JJ, Bräsen JH, Koenecke C, Haller H. Diagnose und Therapie der Nierenbeteiligung bei Plasmazellerkrankungen: Renale Beteiligung bei multiplem Myelom und monoklonalen Gammopathien. *Internist (Berl)* 2019; 60(1):10–22. doi: 10.1007/s00108-018-0538-7.
4. Stefan Silbernagel. Die Funktion der Nieren. In: *Physiologie*. 6. vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. S. 329–82.
5. Erik Schulte. Niere und ableitende Harnwege [Teil J]. In: *Anatomie*. 2. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. S. 684–709 (Duale Reihe).
6. Michal Komorniczak. Renal corpuscle. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/wiki/Da:te:Renal_corpuscle.svg; lizenziert unter CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>).
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
8. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016; 34(13):1544–57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
9. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [Copyright Elsevier]. *Kidney Int* 2005; 67(6):2089–100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
10. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. doi: 10.25646/8353.
11. Rasche L, Weinhold N. Pathogenese des Multiplen Myeloms. *Internist (Berl)* 2019; 60(1):3–9. doi: 10.1007/s00108-018-0529-8.
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1):21–33. doi: 10.4065/78.1.21.
13. Kehrer M, Koob S, Strauss A, Wirtz DC, Schmolders J. Multiples Myelom – aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie. *Z Orthop Unfall* 2017; 155(5):575–86. doi: 10.1055/s-0043-110224.
14. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009.

15. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121(5):749–57. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x.
16. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12):e538-e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
17. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36(3):842–54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u.
18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
19. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
20. García de Veas Silva JL, Bermudo Guitarte C, Menéndez Valladares P, Rojas Noboa JC, Kestler K, Duro Millán R. Prognostic Value of Serum Free Light Chains Measurements in Multiple Myeloma Patients. *PLoS ONE* 2016; 11(11):e0166841. doi: 10.1371/journal.pone.0166841.
21. Morrison T, Booth RA, Hauff K, Berardi P, Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. *Adv Clin Chem* 2019; 89:1–58. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.001.
22. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000; 65(3):175–81. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x.
23. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(11):2007–17. doi: 10.2215/CJN.12231212.
24. Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *J Nephrol* 2019; 32(2):189–98. doi: 10.1007/s40620-018-0492-4.
25. Ying W-Z, Sanders PW. Mapping the Binding Domain of Immunoglobulin Light Chains for Tamm-Horsfall Protein. *The American Journal of Pathology* 2001; 158(5):1859–66. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64142-9.
26. Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal MV, Eirin A et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(12):1964–8. doi: 10.2215/CJN.11161111.
27. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6):786–94. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028.

28. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the Kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.029.
29. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(7):1810–23. doi: 10.1681/ASN.2017121319.
30. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(33):4976–84. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8791.
31. Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, Hansen S, Bansal S, Bomback AS et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(11):1595–602. doi: 10.2215/CJN.04710420.
32. Buchanan CE, Mahmoud H, Cox EF, McCulloch T, Prestwich BL, Taal MW et al. Quantitative assessment of renal structural and functional changes in chronic kidney disease using multi-parametric magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2019. doi: 10.1093/ndt/gfz129.
33. Cox EF, Buchanan CE, Bradley CR, Prestwich B, Mahmoud H, Taal M et al. Multiparametric Renal Magnetic Resonance Imaging: Validation, Interventions, and Alterations in Chronic Kidney Disease. *Front Physiol* 2017; 8:696. doi: 10.3389/fphys.2017.00696.
34. Sułkowska K, Palczewski P, Furmańczyk-Zawiska A, Perkowska-Ptasińska A, Wójcik D, Szeszkowski W et al. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Renal Function and Parenchymal Changes in Chronic Kidney Disease: A Preliminary Study. *Ann Transplant* 2020; 25:e920232. doi: 10.12659/AOT.920232.
35. Liu H, Zhou Z, Li X, Li C, Wang R, Zhang Y et al. Diffusion-weighted imaging for staging chronic kidney disease: a meta-analysis. *Br J Radiol* 2018; 91(1091):20170952. doi: 10.1259/bjr.20170952.
36. Liu Z, Xu Y, Zhang J, Zhen J, Wang R, Cai S et al. Chronic kidney disease: pathological and functional assessment with diffusion tensor imaging at 3T MR. *Eur Radiol* 2015; 25(3):652–60. doi: 10.1007/s00330-014-3461-x.
37. Pruijm M, Milani B, Pivin E, Podhajska A, Vogt B, Stuber M et al. Reduced cortical oxygenation predicts a progressive decline of renal function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 93(4):932–40. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.020.
38. Li L-P, Tan H, Thacker JM, Li W, Zhou Y, Kohn O et al. Evaluation of Renal Blood Flow in Chronic Kidney Disease Using Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Kidney Int Rep* 2017; 2(1):36–43. doi: 10.1016/j.ekir.2016.09.003.
39. Caroli A, Schneider M, Friedli I, Ljimani A, Seigneux S de, Boor P et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(suppl_2):ii29-ii40. doi: 10.1093/ndt/gfy163.

40. Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, van Vo Chieu D, Gutberlet M, Wintterle S et al. Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44(1):112–21. doi: 10.1002/jmri.25158.
41. Palmucci S, Cappello G, Attinà G, Foti PV, Siverino ROA, Roccasalva F et al. Diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in the evaluation of transplanted kidneys. *Eur J Radiol Open* 2015; 2:71–80. doi: 10.1016/j.ejro.2015.05.001.
42. Alexandra Ljimani. Funktionelle MRT – Untersuchungen von nierentransplantierten Patienten bei 3T [Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf] 2016. Verfügbar unter: urn:nbn:de:hbz:061-20160916-093948-6.
43. Weishaupt D, Koechli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie. 6. Aufl.: Springer-Verlag; 2009.
44. Schick F. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. *Radiologe* 2007; 47 Suppl 1:S7–23. doi: 10.1007/s00117-007-1509-5.
45. Brown R. XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The Philosophical Magazine* 1828; 4(21):161–73. doi: 10.1080/14786442808674769.
46. Fick A. Ueber Diffusion. *Ann. Phys. Chem.* 1855; 170(1):59–86. doi: 10.1002/andp.18551700105.
47. Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann. Phys. Chem.* 1905; 322(8):549–60. doi: 10.1002/andp.19053220806.
48. Laun FB, Fritzsche KH, Kuder TA, Stieltjes B. Einführung in die Grundlagen und Techniken der Diffusionsbildgebung. *Radiologe* 2011; 51(3):170–9. doi: 10.1007/s00117-010-2057-y.
49. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics* 2001; 21(3):767–79. doi: 10.1148/radiographics.21.3.g01ma23767.
50. Kukuk G, Greschus S, Goldstein J, Pieper C. Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date* 2017; 17(01):83–103. doi: 10.1055/s-0042-122605.
51. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* 1965; 42(1):288–92. doi: 10.1063/1.1695690.
52. Le Bihan D. Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology* 2013; 268(2):318–22. doi: 10.1148/radiol.13130420.
53. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. 1996. *J Magn Reson* 2011; 213(2):560–70. doi: 10.1016/j.jmr.2011.09.022.

54. Ljimini A, Caroli A, Laustsen C, Francis S, Mendichovszky IA, Bane O et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal diffusion-weighted MRI. *MAGMA* 2019. doi: 10.1007/s10334-019-00790-y.
55. Odudu A, Nery F, Hartevelde AA, Evans RG, Pendse D, Buchanan CE et al. Arterial spin labelling MRI to measure renal perfusion: a systematic review and statement paper [inklusive supplementary data]. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(suppl_2):ii15-ii21. doi: 10.1093/ndt/gfy180.
56. Nery F, Buchanan CE, Hartevelde AA, Odudu A, Bane O, Cox EF et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal ASL MRI. *MAGMA* 2020; 33(1):141–61. doi: 10.1007/s10334-019-00800-z.
57. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(7):701–35. doi: 10.1097/00004647-199907000-00001.
58. Zhang JL, Lee VS. Renal perfusion imaging by MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019. doi: 10.1002/jmri.26911.
59. Martirosian P, Klose U, Mader I, Schick F. FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys. *Magn Reson Med* 2004; 51(2):353–61. doi: 10.1002/mrm.10709.
60. Bane O, Mendichovszky IA, Milani B, Dekkers IA, Deux J-F, Eckerbom P et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal BOLD MRI. *MAGMA* 2019. doi: 10.1007/s10334-019-00802-x.
61. Chow MSM, Wu SL, Webb SE, Gluskin K, Yew DT. Functional magnetic resonance imaging and the brain: A brief review. *World J Radiol* 2017; 9(1):5–9. doi: 10.4329/wjr.v9.i1.5.
62. Pruijm M, Mendichovszky IA, Liss P, van der Niepen P, Textor SC, Lerman LO et al. Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(suppl_2):ii22-ii28. doi: 10.1093/ndt/gfy243.
63. Pohlmann A, Niendorf T. *Preclinical MRI of the Kidney*. New York, NY: Springer US; 2021.
64. Wittsack HJ, Ritzl A, Mödler U. Benutzerfreundliche Auswertung von MR-Untersuchungen der zerebralen Perfusion: Windows(R)-basierte Bildverarbeitung. *Rofo* 2002; 174(6):742–6. doi: 10.1055/s-2002-32216.
65. Milani B, Ansaloni A, Sousa-Guimaraes S, Vakilzadeh N, Piskunowicz M, Vogt B et al. Reduction of cortical oxygenation in chronic kidney disease: evidence obtained with a new analysis method of blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(12):2097–105. doi: 10.1093/ndt/gfw362.
66. Lu-Ping Li, Bastien Milani, Menno Pruijm, Orly Kohn, Stuart Sprague, Bradley Hack et al. Renal BOLD MRI in patients with chronic kidney disease: comparison of the semi-automated twelve layer concentric objects (TLCO) and manual ROI methods. *Magn Reson Mater Phy* 2020; 33(1):113–20. doi: 10.1007/s10334-019-00808-5.

67. van der Walt S, Schönberger JL, Nunez-Iglesias J, Boulogne F, Warner JD, Yager N et al. scikit-image: image processing in Python. *PeerJ* 2014; 2:e453. doi: 10.7717/peerj.453.
68. Mason D, Scaramallion, Rhaxton, Mrbean-Bremen, Suever J, Vanessasaurus et al. pydicom/pydicom: pydicom 2.0.0 2020. doi: 10.5281/ZENODO.3891702.
69. Caswell TA, Droettboom M, Hunter J, Lee A, Firing E, Stansby D et al. matplotlib/matplotlib: REL: v3.1.1 2019. doi: 10.5281/ZENODO.3264781.
70. Harris CR, Millman KJ, van der Walt SJ, Gommers R, Virtanen P, Cournapeau D et al. Array programming with NumPy. *Nature* 2020; 585(7825):357–62. doi: 10.1038/s41586-020-2649-2.
71. Reback J, McKinney W, van den Bossche J, Jbrockmendel, Augspurger T, Cloud P et al. pandas-dev/pandas: v0.25.2 2019. doi: 10.5281/ZENODO.3509135.
72. Weiß C. *Basiswissen medizinische Statistik*. 5., überarb. Aufl. Heidelberg: Springer; 2010.
73. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hoboken: Taylor and Francis; 2013.
74. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15(2):155–63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
75. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 1979; 86(2):420–8. doi: 10.1037/0033-2909.86.2.420.
76. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological Methods* 1996; 1(1):30–46. doi: 10.1037/1082-989X.1.1.30.
77. Nery F, Gordon I, Thomas DL. Non-Invasive Renal Perfusion Imaging Using Arterial Spin Labeling MRI: Challenges and Opportunities. *Diagnostics (Basel)* 2018; 8(1). doi: 10.3390/diagnostics8010002.
78. Adams LC, Bressemer KK, Scheibl S, Nunninger M, Gentsch A, Fahlenkamp UL et al. Multiparametric Assessment of Changes in Renal Tissue after Kidney Transplantation with Quantitative MR Relaxometry and Diffusion-Tensor Imaging at 3 T. *J Clin Med* 2020; 9(5). doi: 10.3390/jcm9051551.
79. Mrđanin T, Nikolić O, Molnar U, Mitrović M, Till V. Diffusion-weighted imaging in the assessment of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Magn Reson Mater Phy* 2020. doi: 10.1007/s10334-020-00869-x.
80. Yang J, Yang S, Xu Y, Lu F, You L, He Z et al. Evaluation of Renal Oxygenation and Hemodynamics in Patients with Chronic Kidney Disease by Blood Oxygenation Level-dependent Magnetic Resonance Imaging and Intrarenal Doppler Ultrasonography. *Nephron* 2021:1–11. doi: 10.1159/000516637.
81. Wang W, Yu Y, Wen J, Zhang M, Chen J, Cheng D et al. Combination of Functional Magnetic Resonance Imaging and Histopathologic Analysis to Evaluate Interstitial Fibrosis in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(9):1372–80. doi: 10.2215/CJN.00020119.

82. Ye XJ, Cui SH, Song JW, Liu K, Huang XY, Wang L et al. Using magnetic resonance diffusion tensor imaging to evaluate renal function changes in diabetic patients with early-stage chronic kidney disease. *Clin Radiol* 2019; 74(2):116–22. doi: 10.1016/j.crad.2018.09.011.
83. Li X-M, Yang L, Reng J, Xu G-H, Zhou P. Non-invasive evaluation of renal structure and function of healthy individuals with multiparametric MRI: Effects of sex and age. *Sci Rep* 2019; 9(1):10661. doi: 10.1038/s41598-019-46996-x.
84. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168(2):497–505. doi: 10.1148/radiology.168.2.3393671.
85. Ljimini A, Lanzman RS, Müller-Lutz A, Antoch G, Wittsack H-J. Non-gaussian diffusion evaluation of the human kidney by Padé exponent model. *J Magn Reson Imaging* 2018; 47(1):160–7. doi: 10.1002/jmri.25742.
86. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *JASN* 2017; 28(10):2838–44. doi: 10.1681/ASN.2017040421.
87. Sugiyama K, Inoue T, Kozawa E, Ishikawa M, Shimada A, Kobayashi N et al. Reduced oxygenation but not fibrosis defined by functional magnetic resonance imaging predicts the long-term progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(6):964–70. doi: 10.1093/ndt/gfy324.
88. Leung G, Kirpalani A, Szeto SG, Deeb M, Foltz W, Simmons CA et al. Could MRI Be Used To Image Kidney Fibrosis? A Review of Recent Advances and Remaining Barriers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(6):1019–28. doi: 10.2215/CJN.07900716.
89. Berchtold L, Friedli I, Crowe LA, Martinez C, Moll S, Hadaya K et al. Validation of the corticomedullary difference in magnetic resonance imaging-derived apparent diffusion coefficient for kidney fibrosis detection: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(6):937–45. doi: 10.1093/ndt/gfy389.
90. Gaudio C, Clementi V, Busato F, Corcioni B, Orrei MG, Ferramosca E et al. Diffusion tensor imaging and tractography of the kidneys: assessment of chronic parenchymal diseases. *Eur Radiol* 2013; 23(6):1678–85. doi: 10.1007/s00330-012-2749-y.
91. Feng Y-Z, Ye Y-J, Cheng Z-Y, Hu J-J, Zhang C-B, Qian L et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI. *Br J Radiol* 2020; 93(1105):20190562. doi: 10.1259/bjr.20190562.
92. Ow CPC, Ngo JP, Ullah MM, Hilliard LM, Evans RG. Renal hypoxia in kidney disease: Cause or consequence? *Acta Physiol* 2018; 222(4):e12999. doi: 10.1111/apha.12999.
93. Dong J, Yang L, Su T, Yang X, Chen B, Zhang J et al. Quantitative assessment of acute kidney injury by noninvasive arterial spin labeling perfusion MRI: a pilot study. *Sci China Life Sci* 2013; 56(8):745–50. doi: 10.1007/s11427-013-4503-3.
94. Prasad PV, Li L-P, Thacker JM, Li W, Hack B, Kohn O et al. Cortical Perfusion and Tubular Function as Evaluated by Magnetic Resonance Imaging Correlates with Annual Loss in Renal Function in Moderate Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2019; 49(2):114–24. doi: 10.1159/000496161.

95. Klassen RBS, Allen PL, Batuman V, Crenshaw K, Hammond TG. Light chains are a ligand for megalin. *Journal of Applied Physiology* 2005; 98(1):257–63. doi: 10.1152/japplphysiol.01090.2003.
96. Pruijm M, Milani B, Burnier M. Blood Oxygenation Level-Dependent MRI to Assess Renal Oxygenation in Renal Diseases: Progresses and Challenges. *Front Physiol* 2016; 7:667. doi: 10.3389/fphys.2016.00667.
97. Li C, Liu H, Li X, Zhou L, Wang R, Zhang Y. Application of BOLD-MRI in the classification of renal function in chronic kidney disease. *Abdom Radiol* 2019; 44(2):604–11. doi: 10.1007/s00261-018-1750-6.
98. Yin W-J, Liu F, Li X-M, Yang L, Zhao S, Huang Z-X et al. Noninvasive evaluation of renal oxygenation in diabetic nephropathy by BOLD-MRI. *Eur J Radiol* 2012; 81(7):1426–31. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.045.
99. Zhou H, Yang M, Jiang Z, Ding J, Di J, Cui L. Renal Hypoxia: An Important Prognostic Marker in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2018; 48(1):46–55. doi: 10.1159/000491551.
100. Prasad PV, Thacker J, Li L-P, Haque M, Li W, Koenigs H et al. Multi-Parametric Evaluation of Chronic Kidney Disease by MRI: A Preliminary Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 2015; 10(10):e0139661. doi: 10.1371/journal.pone.0139661.
101. Haddock B, Larsson HBW, Francis S, Andersen UB. Human renal response to furosemide: Simultaneous oxygenation and perfusion measurements in cortex and medulla. *Acta Physiol (Oxf)* 2019; 227(1):e13292. doi: 10.1111/apha.13292.
102. Pruijm M, Hofmann L, Maillard M, Tremblay S, Glatz N, Wuerzner G et al. Effect of sodium loading/depletion on renal oxygenation in young normotensive and hypertensive men. *Hypertension* 2010; 55(5):1116–22. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149682.
103. Li L-P, Hack B, Seeliger E, Prasad PV. MRI Mapping of the Blood Oxygenation Sensitive Parameter T2* in the Kidney: Basic Concept. *Methods Mol Biol* 2021; 2216:171–85. doi: 10.1007/978-1-0716-0978-1_10.
104. Chen F, Yan H, Yang F, Cheng L, Zhang S, Li S et al. Evaluation of Renal Tissue Oxygenation Using Blood Oxygen Level-Dependent Magnetic Resonance Imaging in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2021; 46(4):441–51. doi: 10.1159/000515709.
105. Liang P, Chen Y, Li S, Xu C, Yuan G, Hu D et al. Noninvasive assessment of kidney dysfunction in children by using blood oxygenation level-dependent MRI and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging. *Insights Imaging* 2021; 12(1):146. doi: 10.1186/s13244-021-01091-6.
106. Prasad PV, Li W, Raj DS, Carr J, Carr M, Thacker J et al. Multicenter Study Evaluating Intrarenal Oxygenation and Fibrosis Using Magnetic Resonance Imaging in Individuals With Advanced CKD. *Kidney Int Rep* 2018; 3(6):1467–72. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.006.
107. Seah J-M, Botterill E, MacIsaac RJ, Milne M, Ekinici EI, Lim RP. Functional MRI in assessment of diabetic kidney disease in people with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2022; 36(1):108076. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108076.

108. Wang ZJ, Kumar R, Banerjee S, Hsu C. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI of diabetic nephropathy: preliminary experience. *J. Magn. Reson. Imaging* 2011; 33(3):655–60. doi: 10.1002/jmri.22501.
109. Chen F, Li S, Sun D. Methods of Blood Oxygen Level-Dependent Magnetic Resonance Imaging Analysis for Evaluating Renal Oxygenation. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(2):378–88. doi: 10.1159/000488072.
110. Kannenkeril D, Janka R, Bosch A, Jung S, Kolwelter J, Striepe K et al. Detection of Changes in Renal Blood Flow Using Arterial Spin Labeling MRI. *Am J Nephrol* 2021; 52(1):69–75. doi: 10.1159/000513665.
111. Mendichovszky I, Pullens P, Dekkers I, Nery F, Bane O, Pohlmann A et al. Technical recommendations for clinical translation of renal MRI: a consensus project of the Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Magn Reson Mater Phy* 2020; 33(1):131–40. doi: 10.1007/s10334-019-00784-w.
112. Otsuka T, Kaneko Y, Sato Y, Kaseda R, Aoyagi R, Yamamoto S et al. Kidney morphological parameters measured using noncontrast-enhanced steady-state free precession MRI with spatially selective inversion recovery pulse correlate with eGFR in patients with advanced CKD. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(1):45–54. doi: 10.1007/s10157-017-1413-x.
113. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, Jong EEC de, van Timmeren J et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(12):749–62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.141.
114. Deng Y, Yang B-R, Luo J-W, Du G-X, Luo L-P. DTI-based radiomics signature for the detection of early diabetic kidney damage. *Abdom Radiol (NY)* 2020. doi: 10.1007/s00261-020-02576-6.

6 Anhang

	m/w	Gruppe	Alter	ISS	Erkrankungsdauer	Typ	Cast
1	m	1	39	3	100	Leichtkette lambda	Cast
2	m	2	60	2	289	IgG kappa	
3	w	2/3	69	3	53	IgG kappa	Cast
4	w	1	60	1	280	IgG lambda	
5	m	2/3	57	3	32	Leichtkette kappa	Cast
6	m	2	56	3	43	IgG kappa	
7	m	1	57	3	210	Leichtkette lambda	Cast
8	w	1	50	2	67	IgG lambda	
9	w	1	53	1	158	IgG kappa	
10	w	1	60	2	138	IgG kappa	
11	m	1	64	1	166	IgA kappa	
12	m	1	50	1	197	IgA kappa	
13	m	1	64	3	224	IgG kappa	
14	w	2	47	3	780	Leichtkette kappa	Cast
15	m	1	66	1	27	IgG lambda	
16	m	1	60	1	33	IgG lambda	
17	m	1	63	2	641	IgD lambda	
18	m	1	81	/	1654	solitäres Plasmozytom, Leichtkette lambda	
19	m	1	48	2	2384	IgG kappa	
20	m	1	55	1	716	IgG lambda	
21	m	1	60	2	870	IgG lambda	
22	w	1	69	1	3099	IgG kappa	
23	w	2	61	3	706	IgA lambda	
24	m	2/3	53	3	7	IgG kappa	V.a. Cast
25	m	1	62	3	197	IgG kappa	
26	m	2/3	40	3	51	IgG kappa	V.a. Cast
27	m	1	59	1	277	IgG kappa	
28	m	1	56	1	277	Leichtkette lambda	
29	m	2/3	50	2	516	IgG kappa	Cast
30	m	2	52	2	1011	Leichtkette kappa	
31	w	1	77	1	2959	IgG kappa	
32	m	1	51	/	135	IgG kappa	
33	m	1	63	2	35	IgA kappa	
34	m	2	71	3	1137	IgG lambda	
35	w	1	65	2	233	Leichtkette kappa	
36	m	2/3	52	3	782	IgG kappa	V.a. Cast

Tabelle. 23: Patientendaten

	eGfR	Hb	Harnstoff	Eiweiß im Blut	Albumin	κ / λ	FLC λ	FLC κ	β2Mg	Eiweiß im Urin
1	93	10,0	47	6,3	4,3	0,2	11,1	2,6	2,8	<50
2	33	10,8	39	7,1	4,3	1,6	17,1	27,1		80
3	15	8,7	25	5,9	3,2	2474,1	2,9	7150,0	23,4	1257
4	100	9,9	14	5,6	4,1	0,7	13,9	9,6		97
5	24	9,8	115	6,5	4,2	197,5	1,6	318,0	10,9	1475
6	49	9,9	66	6,3	3,3	1,7	9,7	16,7	6,3	<50
7	96	11,9	55	6,1	4,3	0,1	162,0	11,9	2,4	85
8	71	8,2	40	6,2	3,8	0,1	20,2	1,2	4,2	132
9	100	12,7	32	6,1	4,0	4,3	2,2	9,5		86
10	68	10,4	47	8,0	4,2	43,5	7,4	323,0	2,8	102
11	85	13,1	28	6,5	4,5	1,0	2,8	2,7	1,6	<50
12	100	14,1	25	6,2	4,3	0,7	1,8	1,2	1,5	63
13	86	9,8	27	6,1	3,9	0,9	16,7	14,4		60
14	44	10,9	41	6,9	4,4	1,6	18,1	28,7		
15	71	14,3	26	8,2	4,4	0,0	2160	2,0	2,5	1403
16	99	13,1	28	8,2	3,7	0,0	3170	13,2	1,9	628
17	92	9,1	15	6,5	4,0	0,4	17,9	7,5	2,1	65
18	87	11,1	24	7,1	4,2	1,6	18,4	29,6	2,2	102
19	102	13,3	21	8,7	3,7	33,1	1,0	41,6	1,7	
20	74	12,5	29	7,5	4,6	0,7	13,4	9,9	2,4	<50
21	82	14,0	31	7,9	4,7	0,0	269,0	1,3		<50
22	82	13,7	27	6,8	4,0	5,2	17,4	91,1	1,9	
23	57	12,6	41	7,4	4,6	1,0	18,4	18,8		
24	29	9,2	56	9,2	3,8	237,4	7,3	1740,0	11,6	415
25	101	13,1	23	6,3	4,1	0,7	2,5	1,7		<50
26	12	8,5	52	7,8	2,9	12,2	6,5	79,1	13,0	1223
27	95	15,1	26	7,4	4,7	4,9	2,0	9,6		<50
28	97	14,3	31	6,7	4,3	0,2	87,4	13,3		110
29	21	7,0	124	6,8	2,7	215,7	1,0	539,0		84
30	51	14,5	31	7,1		1,5	14,2	21,8		
31	70	12,6	34	6,8	4,2	4,4	1,8	7,8		<50
32	60	8,3	37	8,7	3,6	115,2	2,2	258,0	4,5	646
33	96	13,2	52	7,6	3,1	0,7	1,8	1,3	4,5	303
34	32	14,0	41	6,5	4,3	0,2	124,0	24,7		156
35	99	10,1	25	5,3	3,3	418,3	1,0	210,0	2,8	162
36	18	10,8	71	8,6	3,6	3213,3	2,3	7230,0	12,6	566

Tabelle.24: Laborparameter der Patienten

	kADC	mADC	kFA	mFA	kASL	mASL	kT2*	mT2*	T2*-Steigung
1	175,9	176	23,1	28,8			57,8	33,4	3,5
2	199,5	206,7	21,5	23,1			73,7	38,1	2,1
3	180,9	191	23,6	25,2			55,2	49,2	1,9
4	193	199,9	27,9	32,6	380,3	374,8	55,6	31,5	3,5
5	163,7	164,3	21,4	20,4	225,3	282,4	57,5	39,5	2,2
6	162	161,5	21,5	26,5	155,5	166	52,7	35,1	1,5
7	189,5	188	22,1	29,3	282,8	334,2	64,3	38,0	3,9
8	164,9	166,4	17,4	31,5	271,3	292,3	47,5	30,9	2,0
9	195,3	184,4	21,0	40,6	269,3	270,7	60,3	37,6	2,5
10	194,2	188,4	21,9	36	249,3	268,5	61,7	27,9	3,4
11	196	186,8	25,2	32	258,3	286	54,5	31,1	3,1
12	185,4	175,4	22,0	39,5	258,5	268,3	59,0	34,0	2,7
13	214,7	208,5	23,3	28,5	315,5	291,1	83,4	38,8	
14	180	197,4	20,4	24,6	264,3	237,8	55,0	39,1	1,7
15	176	165,6	24,7	35,7	190	253,9	58,7	37,2	3,6
16	193,3	193,7	26,6	36,9	342,8	371	51,3	24,8	2,3
17	190,6	183,6	27,6	35,2	164,5	192,4	61,1	35,6	2,3
18	187,1	184,1	22,7	30,1	203	253,7	57,1	34,7	2,0
19	219,5	215,6	22,9	30,2	263	273,3	68,1	33,1	3,4
20	194,3	185,5	23,7	29	211,5	238,4	57,2	32,4	3,8
21	197,8	185,5	20,0	34,7	215,3	248,9	62,6	26,2	3,5
22	185,2	185,9	17,0	25,3	308,5	335,8	55,9	36,7	2,4
23	174,6	184,7	22,2	24,8	277,3	286,7	49,5	27,2	4,3
24	160,4	143,9	22,4	27,8	159	161,3	61,5	28,7	3,0
25	193,6	173	23,6	40,7	275	213,7	59,8	30,0	2,9
26	166,4	167,2	22,1	22,6	54,4	69,2	58,3	51,3	0,9
27	199,5	186,4	21,4	35,5	307,3	222,3	51,5	24,8	2,8
28	194,3	184	20,9	32,2	298	261,8	53,3	30,8	3,1
29	207,5	204,3	26,3	26	231,8	194,4	61,3	58,3	2,2
30	178,1	163	28,1	30,1	308,3	252,8	55,7	24,5	3,3
31	178,6	175,6	20,4	26,7	294	300,8	53,6	36,3	4,3
32	203,1	209	23,1	27,4	314,3	288,8	60,2	23,7	3,1
33	191,5	190	18,1	30,6	291,3	251,6	58,4	24,0	4,4
34	167,7	171,7	20,9	28,7	127,5	155,2	57,1	35,7	3,3
35	199,7	195,3	23,0	28,4	238,8	237,2	77,9	24,1	4,1
36	187,2	187,2	18,2	17,9	163	166,5	134,0	66,1	2,3

Tabelle. 25: **fMRT-Parameter der Patienten**
Kortikale (k) und medulläre (m) Messwerte

Alter	m/w	kADC	mADC	kFA	mFA	kASL	mASL	kT2*	mT2*	T2*-St.
60	m	182,7	179,8	28,8	25,6	242,0	209,3	34,8	32,8	3,5
62	w	182,5	175,1	22,9	28,7	273,5	251,7	37,2	41,3	1,3
64	m	190,2	180,1	23,8	36,0	288,5	267,0	46,4	36,5	2,4
51	m	192,9	187,0	25,6	36,8	248,0	189,7	36,0	27,9	2,6
55	w	195,9	187,9	21,3	39,6	290,5	258,0	48,5	41,6	2,1
73	m	180,4	177,0	21,1	34,1	205,5	159,0	35,5	32,7	3,6
64	w	202,6	186,8	25,8	30,5	256,0	210,5	37,0	28,2	3,9
58	w	202,3	197,7	/	/	268,5	252,2	41,3	34,1	2,5
64	w	192,4	192,7	23,2	27,5	405,0	243,7	46,0	45,1	5,6
50	w	196,3	196,5	22,7	31,6	214,0	208,8	40,7	32,3	5,1

Tabelle.26: **fMRT-Parameter, Alter und Geschlecht der gesunden Probanden**
Kortikale (k) und medulläre (m) Messwerte

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
1	32,17	34,13	37,51	39,61	40,61	43,59	49,88	56,49	55,41	59,15	46,65	38,56
2	31,03	44,4	51,86	49,19	51,8	50,24	54,35	60,88	62,57	74,02	63,15	46,58
3	52	49,94	47,8	50,93	57,93	63,51	64,57	61,21	56,01	52,6	44,58	32,54
4	46,55	41,76	45,5	47,54	50,57	55,65	58,15	61,88	65,8	69,11	45,04	27,71
5	32,98	37,79	43,45	46,49	46,76	49,79	51,06	54,67	57,13	58,07	52,18	36,48
6	36,81	45,04	43,15	44,53	46,74	45,83	47,49	50,33	53,4	56,56	48,52	33,98
7	37,46	38,05	41,03	44,26	46,57	49,22	54,7	61,61	63,24	66,72	58,35	31,05
8	36,51	33,33	34,48	35,46	40,88	38,46	42,08	45,65	45,9	46,62	42,11	44,38
9	37,77	41,17	41,77	45,14	45,37	44,87	52,43	54,36	57,04	65,37	57,87	40,92
10	21,57	33,37	36,17	36,32	38,91	38,92	44,91	49,29	57,27	70,01	57,78	53,95
11	35,88	37,47	38,77	41,53	47,05	50,7	53,11	55,19	56,15	56,27	42,71	40,95
12	32,53	39,71	42,02	45,04	44,46	46,69	51,36	57,06	57,23	59,11	48,46	44,03
13												
14	37,43	41,07	39,42	47,54	49,68	46,77	51,39	50,65	52,72	50,55	39,29	45,14
15	29,2	35,45	39,06	43,08	42,79	47,42	47,5	52,06	65,25	69,3	51,54	37,46
16	35,24	36,65	37,05	42,39	41,9	42,82	49,28	49,7	51,58	54,7	41,77	31,43
17	36,96	41,08	42,64	44,93	46,1	48,87	50,37	54,31	56,73	57,23	48,78	32,25
18	46,27	47,99	48,2	45,49	46,51	48,56	51,45	54,68	59,07	63,52	54,89	51,62
19	45,15	55,89	51,3	51,79	61,79	60,55	68,19	64,02	73,04	74,67	55,87	45,96
20	31,12	32,23	36,56	39,85	42,16	42,22	49,07	52,12	61,66	59,9	45,43	30,96
21	31,85	35,1	37,03	39,6	41,4	43,57	49,65	54,21	57,63	65,88	56,98	64,89
22	28,02	35,38	40,89	46,1	45,96	48,68	49,46	52,26	57,59	58,56	55,85	77,97
23	21,33	29,66	32,17	35,59	41,4	37,37	48,36	53,21	58,14	64,84	49,05	41,17
24	42,76	46,1	42,17	40,46	46,8	53	50,98	55,06	59,04	60,96	58,6	38,12
25	41,95	45,06	43,71	40,94	41,38	43,16	48,35	54,97	59,06	59,96	68,01	48,42
26	56,58	56,63	54,97	54,19	54,28	54,09	56,38	58,53	59,4	59,16	61,12	52,93
27	21,41	27,57	30,85	40,93	44,86	42,81	42,68	47,12	53,95	64,71	52,75	39,65
28	24,19	32,73	34,96	38,89	39,49	42,49	46,23	49,91	53,89	53,69	47	40,67
29	37,07	45	47,72	55,07	60,28	60,35	62,7	61,59	63,11	68,2	58,79	55,29
30	24,61	30,72	40,8	34,51	39,88	45,21	48,22	52,77	56,31	59,67	53,17	50,38
31	31,67	35,66	43,88	43,13	53,29	61,44	54,34	60,57	72,34	55,57	46,39	138,33
32	35,85	45,35	46,69	51,79	54,31	55,82	59,51	62,55	67,02	75,88	61,73	69,66
33	23,35	30	34,02	39,6	41,22	47,3	51,25	56,22	61,08	65,8	48,15	35,84
34	24,84	32,68	38,38	40,76	43,37	45,25	53,87	59,99	52,45	45,62	29,54	33,8
35	42,32	34,06	49,54	49,65	56,23	55,51	58,05	64,51	77,63	79,2	57,83	89,93
36	63,79	73,85	74,22	74,87	72,85	73,68	76,04	82,25	89,84	107,21	94,99	74,72

Tabelle 27: Ø T2*-Zeiten in den Schichten beider Nieren (TLCO)

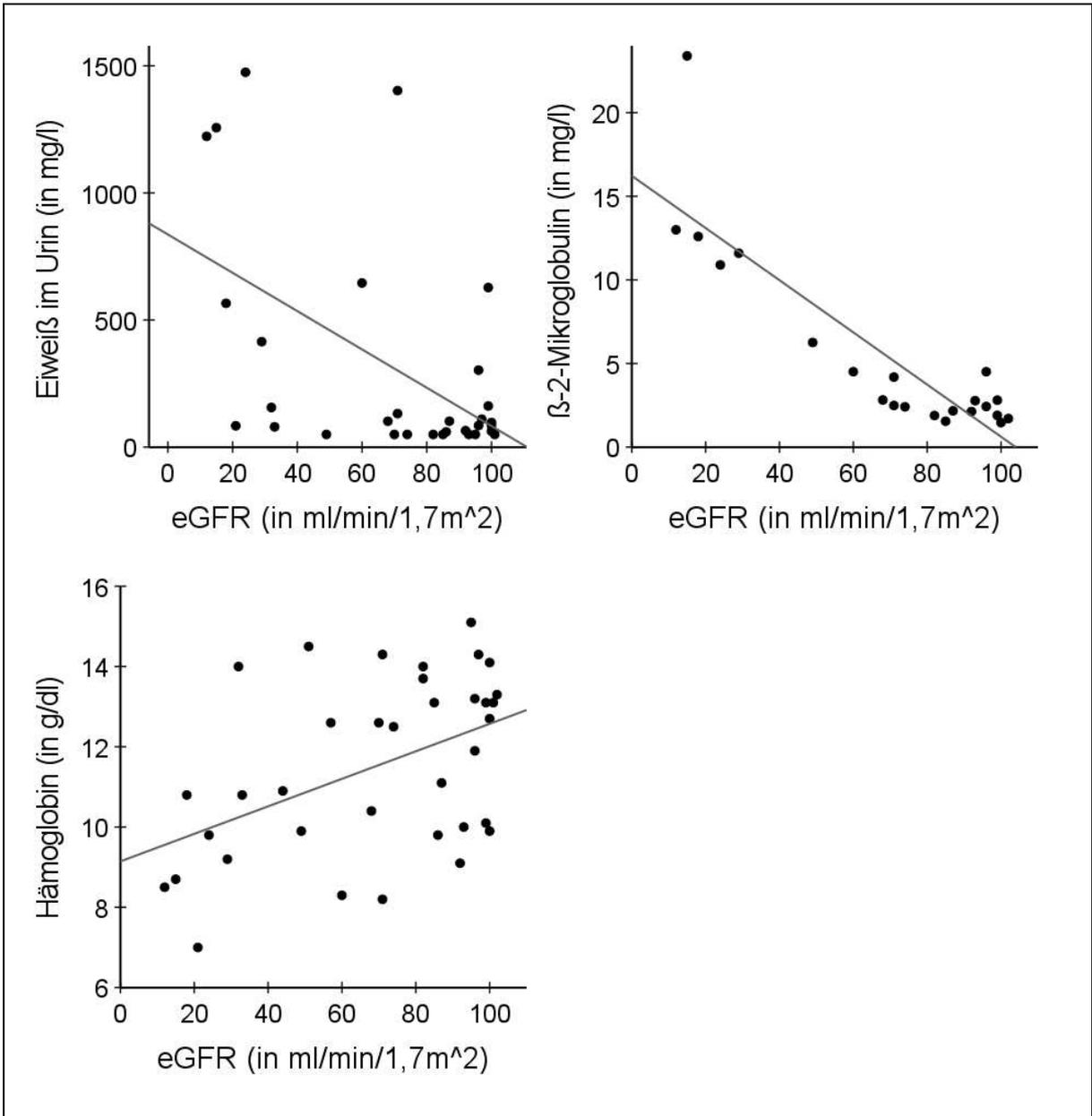


Abb. 23: weitere Korrelationen innerhalb der Laborparameter

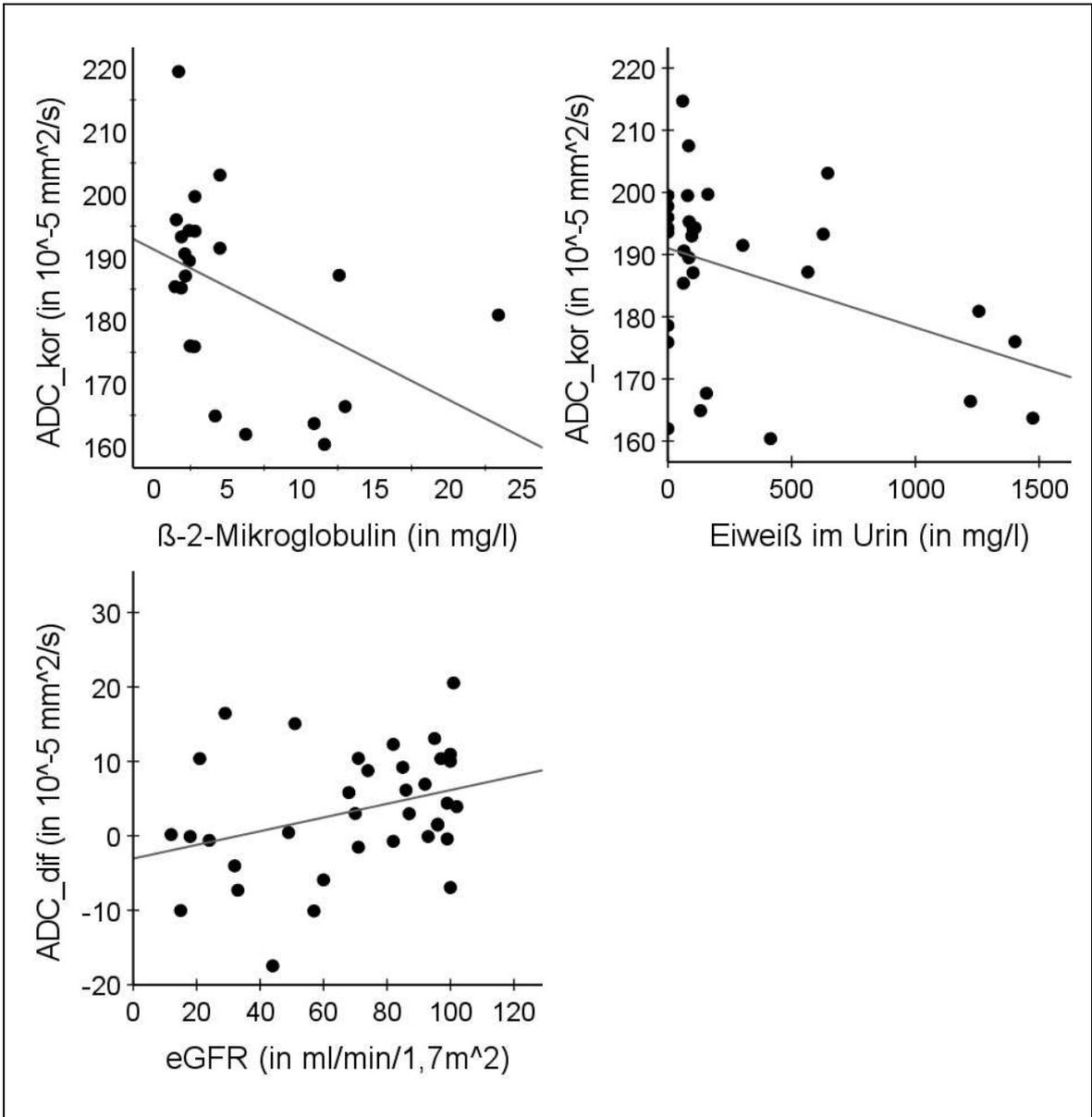


Abb. 24: weitere signifikante Korrelationen der Laborparameter mit dem ADC

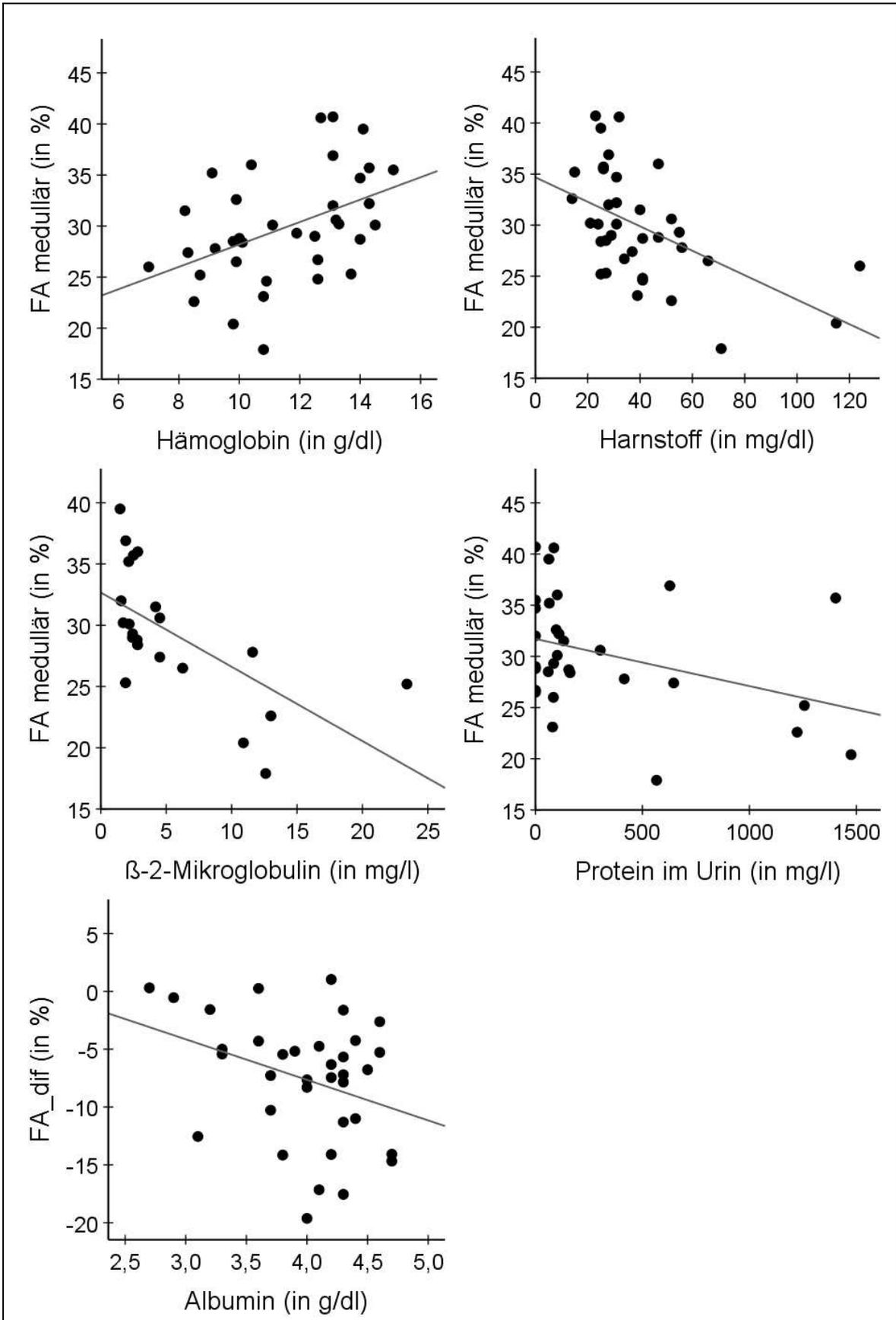


Abb. 25: weitere signifikante Korrelationen der Laborparameter mit der FA

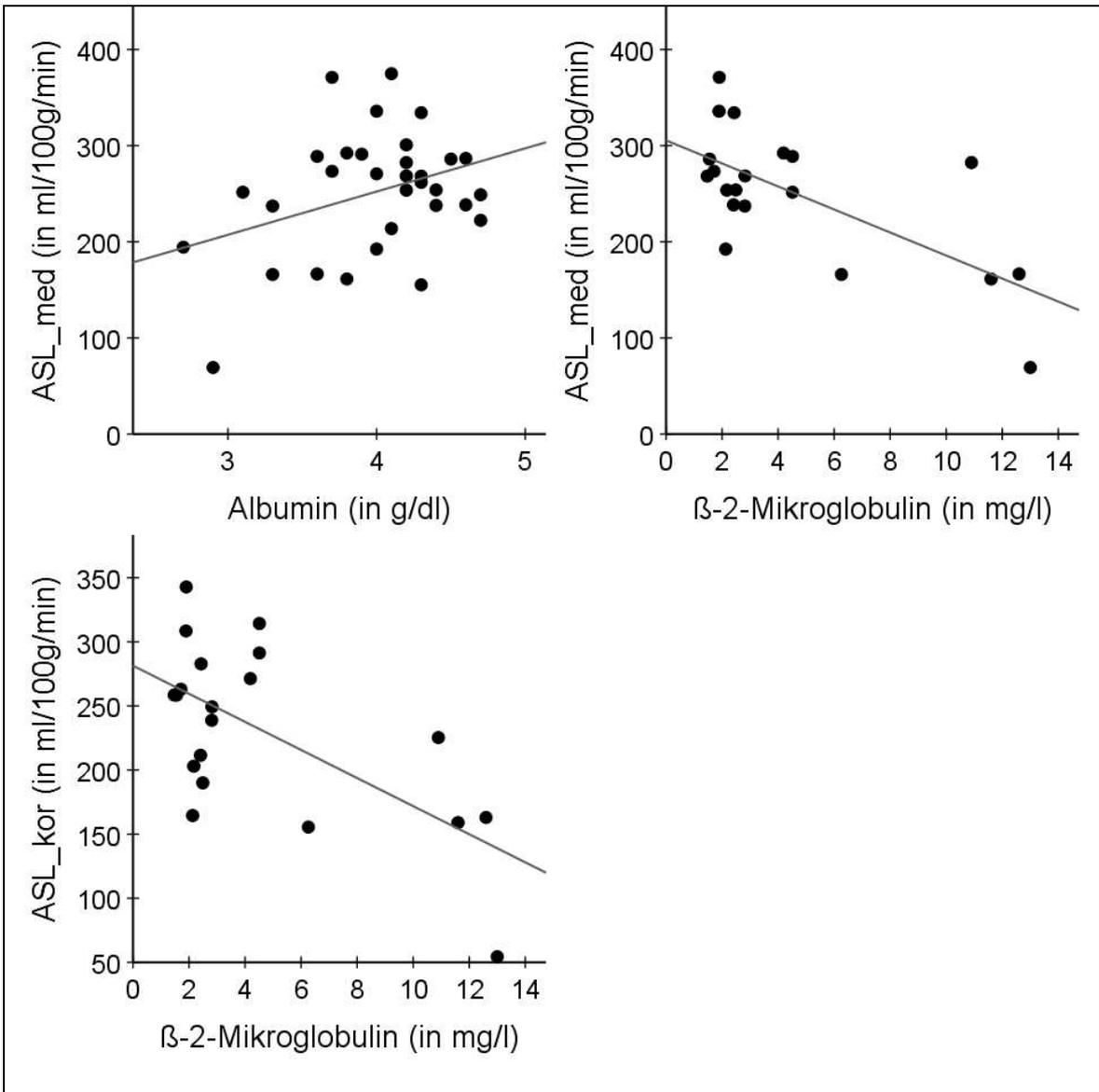


Abb. 26: weitere signifikante Korrelationen der Laborparameter mit der Perfusion

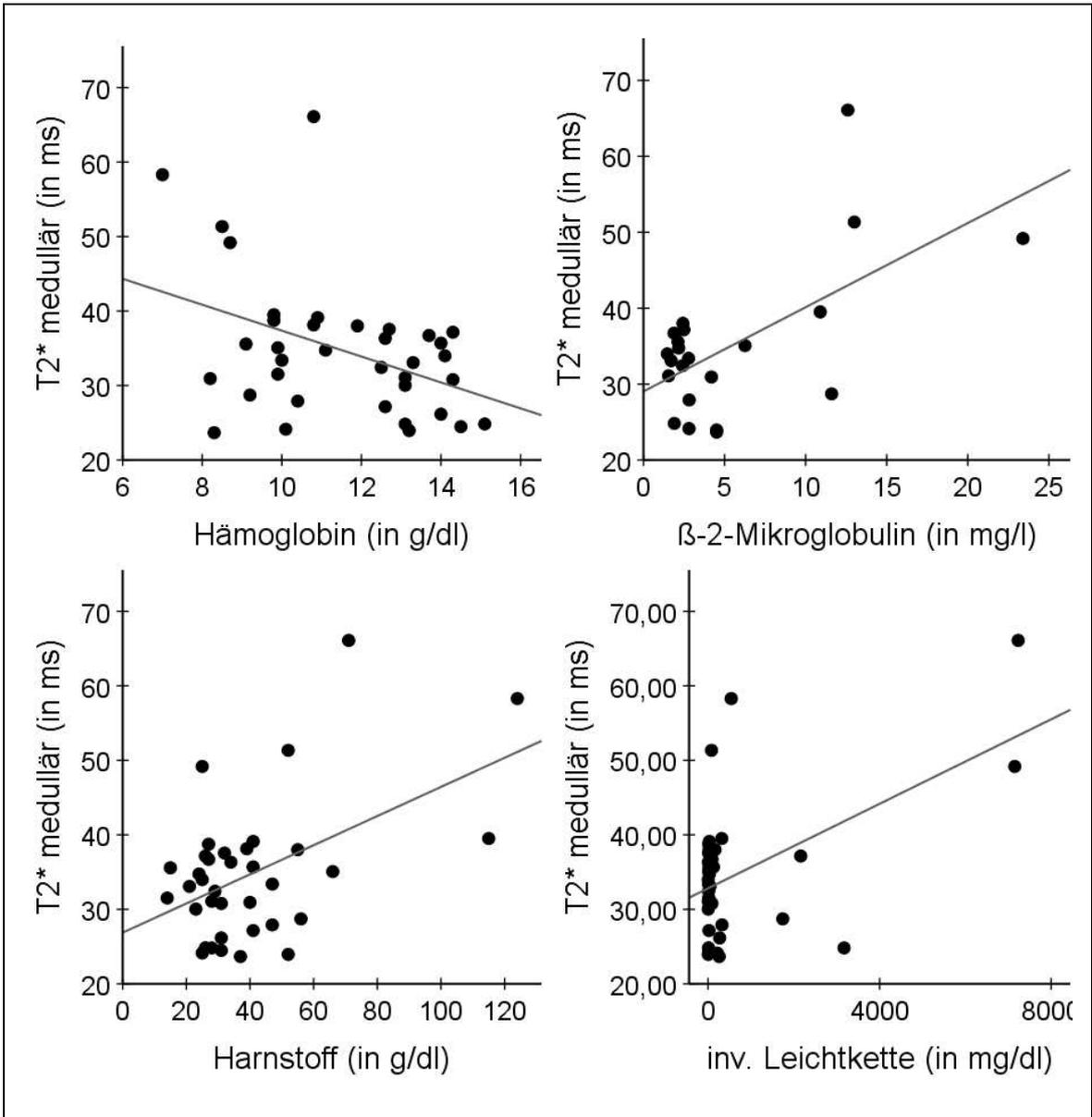


Abb. 27: Punktwolken weiterer signifikanter Korrelationen zu den medullären T2*-Zeiten

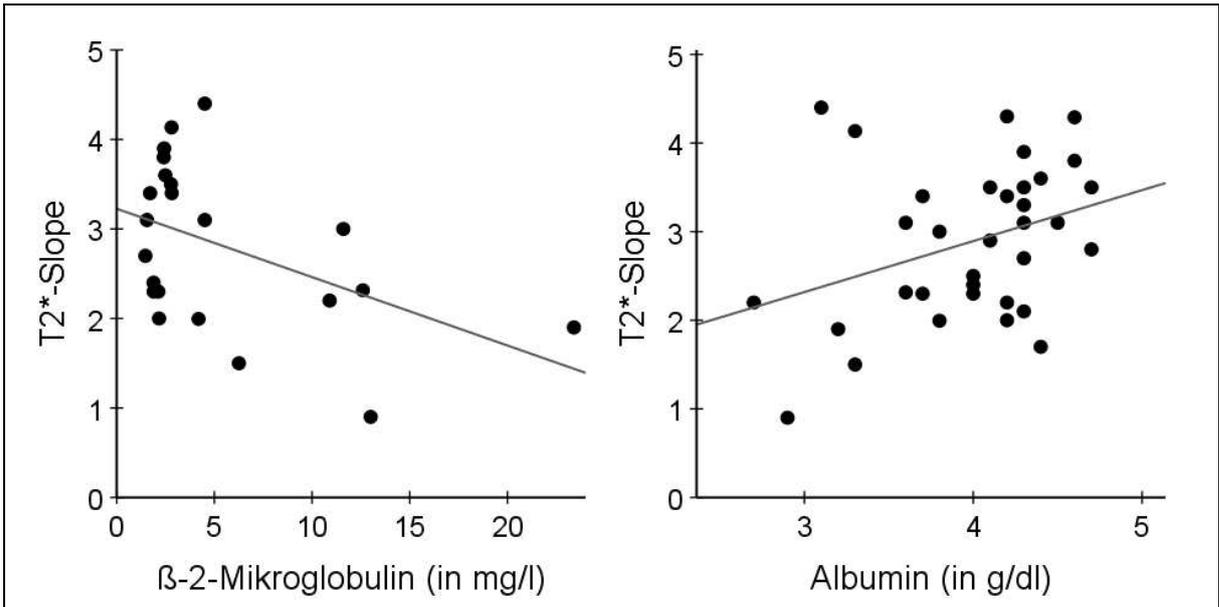


Abb. 28: Punktwolken weiterer signifikanter Korrelationen zu der T2*-Steigung

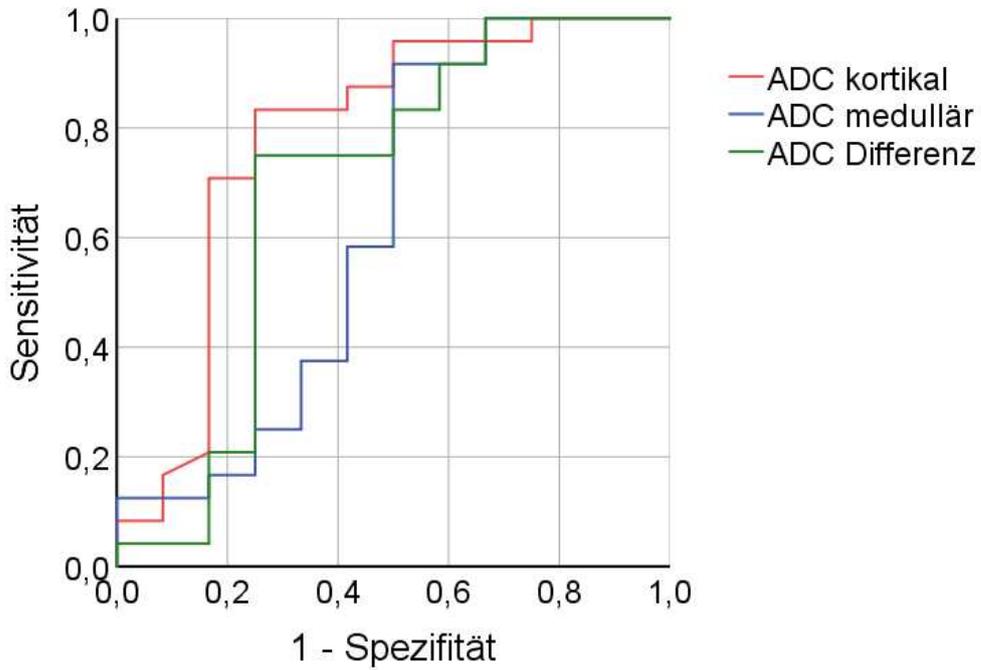


Abb. 29: ROC-Kurve der medullären und kortikalen ADC-Werte

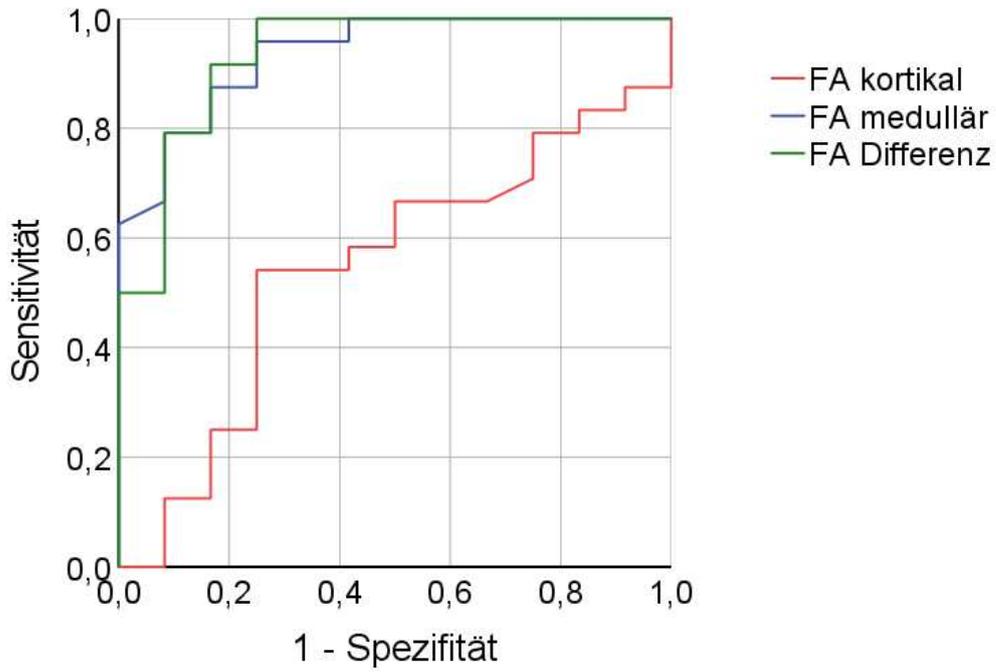


Abb. 30: ROC-Kurve der medullären und kortikalen FA und der FA-Differenz

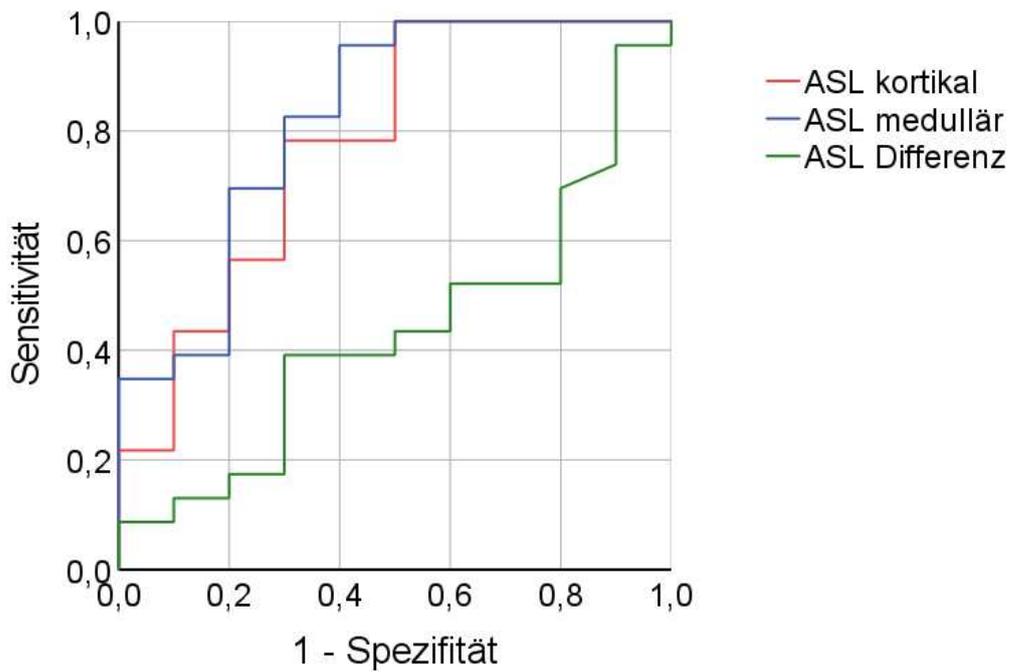


Abb. 31: ROC-Kurve der medulläre und kortikale ASL und die ASL Differenz

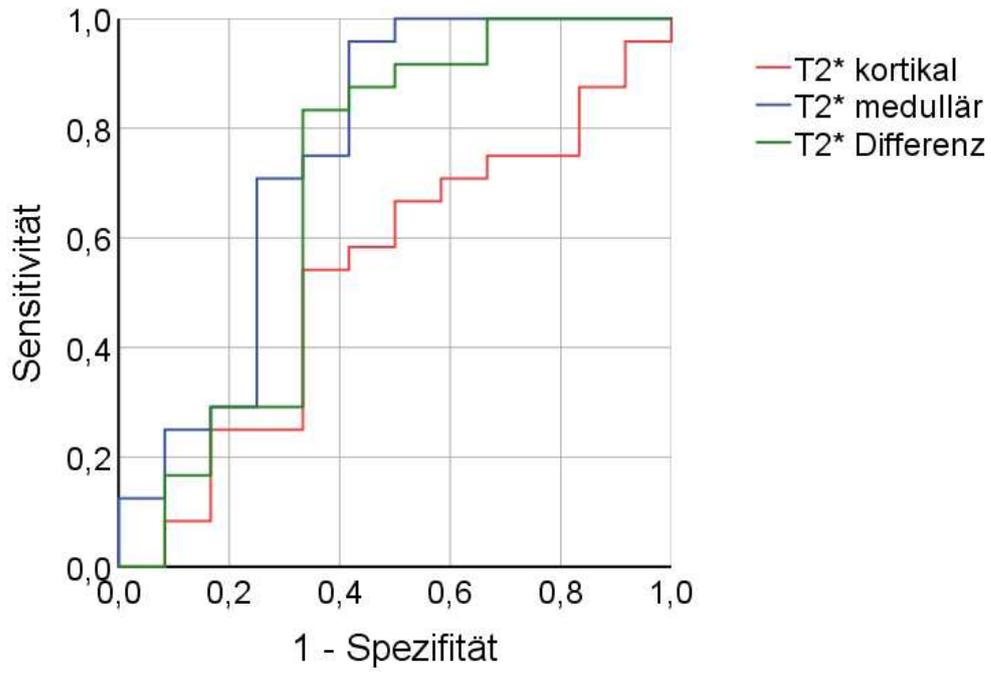


Abb. 32: ROC-Kurven der T2*-Messungen

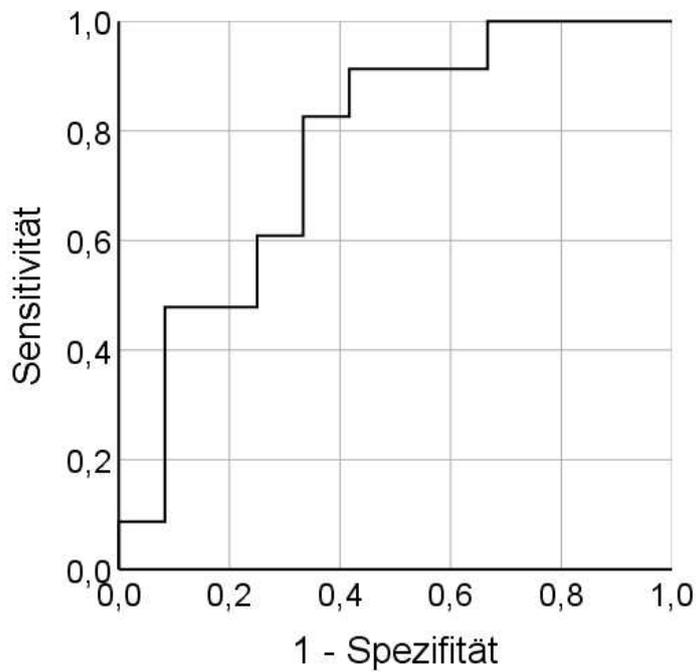


Abb. 33: ROC-Kurve der T2*-Steigung

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\localizer_haste_bh

TA: 0:18 PM: ISO Voxelgröße: 1.6×1.6×6.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : h

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Ein
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Ein
Inline-Anzeige automatisch schließen	Ein
Start measurement without further preparation	Ein
Auf Start duch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	5
Distanzfaktor	150 %
Position	L0.0 P0.0 H50.0 mm
Orientierung	Transversal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Schichtgruppe	2
Schichten	3
Distanzfaktor	300 %
Position	L0.0 P30.0 H0.0 mm
Orientierung	Coronal
Phasenkod.-Richt.	R >> L
Schichtgruppe	3
Schichten	7
Distanzfaktor	20 %
Position	Isozentrum
Orientierung	S > T3.0
Phasenkod.-Richt.	A >> P
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	30 %
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	6,0 mm
TR	1200,0 ms
TE	91 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Verzeichn. Korr.(2D), Prescan Normalisierung, Elliptischer Filter
Spulenelemente	BO1-3;SP1-3

Kontrast - Allgemein

TR	1200,0 ms
TE	91 ms
MTC	Aus
Magn. Präparation	Keine
Flipwinkel	143 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1

Kontrast - Dynamisch

Mehrere Serien	Jede Messung
----------------	--------------

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	6,0 mm
Basis-Auflösung	256
Phasen-Auflösung	70 %
Phasen Partial Fourier	5/8
Interpolation	Aus

Auflösung - iPAT

PAT Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2
Ref. Zeilen PE	24
Referenzmessungsm.	Integriert

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Ein

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	5
Distanzfaktor	150 %
Position	L0.0 P0.0 H50.0 mm
Orientierung	Transversal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Schichtgruppe	2
Schichten	3
Distanzfaktor	300 %
Position	L0.0 P30.0 H0.0 mm
Orientierung	Coronal
Phasenkod.-Richt.	R >> L
Schichtgruppe	3
Schichten	7
Distanzfaktor	20 %
Position	Isozentrum
Orientierung	S > T3.0
Phasenkod.-Richt.	A >> P
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	6,0 mm
TR	1200,0 ms
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Serie	Absteigend
Verknüpfungen	1

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
---------------	---

Geometrie - AutoAlign

Position	L0.0 P0.0 H50.0 mm
Orientierung	Transversal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Schichtgruppe	2
Position	L0.0 P30.0 H0.0 mm
Orientierung	Coronal
Phasenkod.-Richt.	R >> L
Schichtgruppe	3
Position	Isozentrum
Orientierung	S > T3.0
Phasenkod.-Richt.	A >> P
AutoAlign	---
Initiale Position	L0.0 P0.0 H50.0
L	0,0 mm
P	0,0 mm
H	50,0 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	Transversal

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Navigator**Geometrie - Tim Planning Suite**

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H
Tischposition	0 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	ISO
Tischposition	H
Tischposition	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Kanalkombination	Adaptive Combine
Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Tune-Up
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	Isozentrum
Orientierung	Transversal
Rotation	0,00 Grad
A >> P	263 mm
R >> L	350 mm
F >> H	350 mm

System - Justagevolumen

Zurücksetzen	Aus
--------------	-----

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
---------------	----------

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1.Signal/Modus	Kein
TR	1200,0 ms
Verknüpfungen	1

Physio - Herz

Magn. Präparation	Keine
Fettunterdr.	Keine
Dark Blood	Aus
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Phasen-Auflösung	70 %

Physio - PACE

Atemkontrolle	Aus
Verknüpfungen	1

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	1
StdAbw	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Aus
Dimension	2D
Kontraste	1
Flusskomp.	Nein
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Echoabstand	3,8 ms
Bandbreite	698 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
Hyperecho	Aus
Turbo Faktor	179

Sequenz - Assistent

Mode	Min. Flipwinkel
Min. Flipwinkel	120 Grad
Erlaubte Verzögerung	30 s

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\t2_haste_cor

TA: 0:48 PM: ISO Voxelgröße: 0.7×0.7×5.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : h

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Ein
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Ein
Inline-Anzeige automatisch schließen	Ein
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	40
Distanzfaktor	10 %
Position	L3.8 P8.6 H67.7 mm
Orientierung	Coronal
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	40 %
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	1200,0 ms
TE	99 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	3
Filter	Verzeichn. Korr.(2D), Prescan Normalisierung
Spulenelemente	BO1-3;SP1-4

Kontrast - Allgemein

TR	1200,0 ms
TE	99 ms
TD	0,0 ms
MTC	Aus
Magn. Präparation	Keine
Flipwinkel	92 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Mehrere Serien	Aus

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
Basis-Auflösung	512
Phasen-Auflösung	70 %
Phasen Partial Fourier	4/8
Interpolation	Aus

Auflösung - iPAT

PAT Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2
Ref. Zeilen PE	42
Referenzmessungsm.	Integriert

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Aus

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	40
Distanzfaktor	10 %
Position	L3.8 P8.6 H67.7 mm
Orientierung	Coronal
Phasenkod.-Richt.	R >> L
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	1200,0 ms
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Serie	Verschachtelt
Verknüpfungen	3

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	L3.8 P8.6 H67.7 mm
Orientierung	Coronal
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Initiale Position	L3.8 P8.6 H67.7
L	3,8 mm
P	8,6 mm
H	67,7 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	Coronal

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Navigator**Geometrie - Tim Planning Suite**

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H
Tischposition	68 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	ISO
Tischposition	H
Tischposition	68 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Kanalkombination	Adaptive Combine
Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Tune-Up
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	Isozentrum
Orientierung	Transversal
Rotation	0,00 Grad
A >> P	263 mm
R >> L	350 mm
F >> H	350 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
---------------	----------

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1.Signal/Modus	Kein
TR	1200,0 ms
Verknüpfungen	3

Physio - Herz

Magn. Präparation	Keine
Fettunterdr.	Keine
Dark Blood	Aus
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Phasen-Auflösung	70 %

Physio - PACE

Atemkontrolle	Aus
Verknüpfungen	3

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	1

Inline - Allgemein

StdAbw	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Aus
Dimension	2D
Kontraste	1
Flusskomp.	Nein
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Echoabstand	4,52 ms
Bandbreite	698 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
Hyperecho	Aus
Turbo Faktor	358

Sequenz - Assistent

Mode	Min. Flipwinkel
Min. Flipwinkel	140 Grad
Erlaubte Verzögerung	30 s

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\2_haste_tra

TA: 0:56 PM: ISO Voxelgröße: 1.2x1.2x4.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : h

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Ein
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Ein
Inline-Anzeige automatisch schließen	Ein
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	40
Distanzfaktor	10 %
Position	L1.0 P0.0 H55.2 mm
Orientierung	Transversal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	0 %
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Schichtdicke	4,0 mm
TR	1400,0 ms
TE	96 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Verzeichn. Korr.(2D), Prescan Normalisierung
Spulenelemente	BO1,2;SP2,3

Kontrast - Allgemein

TR	1400,0 ms
TE	96 ms
MTC	Aus
Magn. Präparation	Keine
Flipwinkel	132 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Mehrere Serien	Aus

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Schichtdicke	4,0 mm
Basis-Auflösung	320
Phasen-Auflösung	81 %
Phasen Partial Fourier	5/8
Interpolation	Aus

Auflösung - iPAT

PAT Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2
Ref. Zeilen PE	42
Referenzmessungsm.	Integriert

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Aus

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	40
Distanzfaktor	10 %
Position	L1.0 P0.0 H55.2 mm
Orientierung	Transversal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Schichtdicke	4,0 mm
TR	1400,0 ms
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Serie	Verschachtelt
Verknüpfungen	1

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	L1.0 P0.0 H55.2 mm
Orientierung	Transversal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
AutoAlign	---
Initiale Position	L1.0 P0.0 H55.2
L	1,0 mm
P	0,0 mm
H	55,2 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	Transversal

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus
Spez. Sättiger	Parallel F/H
Lücke	10 mm
Dicke	60 mm

Geometrie - Navigator**Geometrie - Tim Planning Suite**

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H

Geometrie - Tim Planning Suite

Tischposition	55 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	ISO
Tischposition	H
Tischposition	55 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Kanalkombination	Adaptive Combine
Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Tune-Up
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	Isozentrum
Orientierung	Transversal
Rotation	0,00 Grad
A >> P	263 mm
R >> L	350 mm
F >> H	350 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
---------------	----------

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1. Signal/Modus	Kein
TR	1400,0 ms
Verknüpfungen	1

Physio - Herz

Magn. Präparation	Keine
Fettunterdr.	Keine
Dark Blood	Aus
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Phasen-Auflösung	81 %

Physio - PACE

Atemkontrolle	Aus
Verknüpfungen	1

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	1
StdAbw	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Aus
Dimension	2D
Kontraste	1
Flusskomp.	Nein
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Echoabstand	4,18 ms
Bandbreite	710 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
Hyperecho	Aus
Turbo Faktor	203

Sequenz - Assistent

Mode	Min. Flipwinkel
Min. Flipwinkel	140 Grad
Erlaubte Verzögerung	30 s

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\t2_haste_sag_2loc

TA: 0:14 PM: ISO Voxelgröße: 1.2x1.2x4.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : h

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Ein
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Ein
Inline-Anzeige automatisch schließen	Ein
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	5
Distanzfaktor	30 %
Position	R72.6 A18.4 F6.8 mm
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Schichtgruppe	2
Schichten	5
Distanzfaktor	30 %
Position	L87.3 A20.3 F2.9 mm
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	0 %
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Schichtdicke	4,0 mm
TR	1400,0 ms
TE	96 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Verzeichn. Korr.(2D), Prescan Normalisierung
Spulenelemente	BO1-3;SP2-5

Kontrast - Allgemein

TR	1400,0 ms
TE	96 ms
MTC	Aus
Magn. Präparation	Keine
Flipwinkel	132 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Mehrere Serien	Aus

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Schichtdicke	4,0 mm

Auflösung - Allgemein

Basis-Auflösung	320
Phasen-Auflösung	81 %
Phasen Partial Fourier	5/8
Interpolation	Aus

Auflösung - iPAT

PAT Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2
Ref. Zeilen PE	42
Referenzmessungsm.	Integriert

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Aus

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	5
Distanzfaktor	30 %
Position	R72.6 A18.4 F6.8 mm
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Schichtgruppe	2
Schichten	5
Distanzfaktor	30 %
Position	L87.3 A20.3 F2.9 mm
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Schichtdicke	4,0 mm
TR	1400,0 ms
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Serie	Verschachtelt
Verknüpfungen	1

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	R72.6 A18.4 F6.8 mm
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Schichtgruppe	2
Position	L87.3 A20.3 F2.9 mm
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
AutoAlign	---
Initiale Position	R72.6 A18.4 F6.8
R	72,6 mm
A	18,4 mm
F	6,8 mm

Geometrie - AutoAlign

Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	Sagittal

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Navigator**Geometrie - Tim Planning Suite**

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	F
Tischposition	5 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	ISO
Tischposition	F
Tischposition	5 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Kanalkombination	Adaptive Combine
Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Tune-Up
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	Isozentrum
Orientierung	Transversal
Rotation	0,00 Grad
A >> P	263 mm
R >> L	350 mm
F >> H	350 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
---------------	----------

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1.Signal/Modus	Kein
----------------	------

Physio - Signal 1

TR	1400,0 ms
Verknüpfungen	1

Physio - Herz

Magn. Präparation	Keine
Fettunterdr.	Keine
Dark Blood	Aus
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	78,1 %
Phasen-Auflösung	81 %

Physio - PACE

Atemkontrolle	Aus
Verknüpfungen	1

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	1
StdAbw	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Aus
Dimension	2D
Kontraste	1
Flusskomp.	Nein
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Echoabstand	4,18 ms
Bandbreite	710 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
Hyperecho	Aus
Turbo Faktor	203

Sequenz - Assistent

Mode	Min. Flipwinkel
Min. Flipwinkel	140 Grad
Erlaubte Verzögerung	30 s

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\t2_haste_cor_ang

TA: 0:48 PM: ISO Voxelgröße: 0.7×0.7×5.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : h

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Ein
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Ein
Inline-Anzeige automatisch schließen	Ein
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	40
Distanzfaktor	10 %
Position	R3.0 P0.9 H26.1 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	40 %
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	1200,0 ms
TE	99 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	3
Filter	Verzeichn. Korr.(2D), Prescan Normalisierung
Spulenelemente	BO1-3;SP1-4

Kontrast - Allgemein

TR	1200,0 ms
TE	99 ms
TD	0,0 ms
MTC	Aus
Magn. Präparation	Keine
Flipwinkel	92 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Mehrere Serien	Aus

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
Basis-Auflösung	512
Phasen-Auflösung	70 %
Phasen Partial Fourier	4/8
Interpolation	Aus

Auflösung - iPAT

PAT Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2
Ref. Zeilen PE	42
Referenzmessungsm.	Integriert

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Aus

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	40
Distanzfaktor	10 %
Position	R3.0 P0.9 H26.1 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	1200,0 ms
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Serie	Verschachtelt
Verknüpfungen	3

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	R3.0 P0.9 H26.1 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Initiale Position	R3.0 P0.9 H26.1
R	3,0 mm
P	0,9 mm
H	26,1 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	C > T
C > T	11,3
> S	0,6

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Magn. wiederherst.	Aus
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Navigator**Geometrie - Tim Planning Suite**

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H

Geometrie - Tim Planning Suite

Tischposition	26 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	ISO
Tischposition	H
Tischposition	26 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Kanalkombination	Adaptive Combine
Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Tune-Up
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	Isozentrum
Orientierung	Transversal
Rotation	0,00 Grad
A >> P	263 mm
R >> L	350 mm
F >> H	350 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
---------------	----------

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1. Signal/Modus	Kein
TR	1200,0 ms
Verknüpfungen	3

Physio - Herz

Magn. Präparation	Keine
Fettunterdr.	Keine
Dark Blood	Aus
FoV Auslese	380 mm
FoV Phase	100,0 %
Phasen-Auflösung	70 %

Physio - PACE

Atemkontrolle	Aus
Verknüpfungen	3

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	1
StdAbw	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Ein
Modus	2D
Ungefilterte Bilder	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Aus
Dimension	2D
Kontraste	1
Flusskomp.	Nein
Mehrschichtmodus	Einzelmess.
Echoabstand	4,52 ms
Bandbreite	698 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
Hyperecho	Aus
Turbo Faktor	358

Sequenz - Assistent

Mode	Min. Flipwinkel
Min. Flipwinkel	140 Grad
Erlaubte Verzögerung	30 s

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\dti_cor

TA: 4:13 PM: ISO Voxelgröße: 2.3×2.3×5.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : epse

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Ein
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Aus
Inline-Anzeige automatisch schließen	Aus
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	15
Distanzfaktor	10 %
Position	R4.8 P26.6 H50.0 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	0 %
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	3000 ms
TE	78,0 ms
Verknüpfungen	1
Filter	Rohdaten, Korrr. Dynamischer Felder, Prescan Normalisierung
Spulenelemente	BO1-3;SP1-4

Kontrast - Allgemein

TR	3000 ms
TE	78,0 ms
MTC	Aus
Magn. Präparation	Keine
Fettunterdr.	SPAIR
Fettsät. Art	Stark

Kontrast - Dynamisch

Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Verzögerung in TR	0 ms
Mehrere Serien	Aus

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
Basis-Auflösung	176
Phasen-Auflösung	100 %
Phasen Partial Fourier	Aus
Interpolation	Aus

Auflösung - iPAT

Beschl. Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2

Auflösung - iPAT

Ref. Zeilen PE	32
Referenzmessungsm.	GRE/separate

Auflösung - Filter Bild

Verzeichn. Korrr.	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Korr. Dynamischer Felder	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Ein
Elliptischer Filter	Aus

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	15
Distanzfaktor	10 %
Position	R4.8 P26.6 H50.0 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	3000 ms
Mehrschichtmodus	Verschachtelt
Serie	Verschachtelt
Verknüpfungen	1

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	R4.8 P26.6 H50.0 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Initiale Position	R4.8 P26.6 H50.0
R	4,8 mm
P	26,6 mm
H	50,0 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	C > T
C > T	11,3
> S	0,6

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	SPAIR
Fettsät. Art	Stark
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Navigator**Geometrie - Tim Planning Suite**

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H
Tischposition	50 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	ISO
Tischposition	H

System - Verschiedenes

Tischposition	50 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Kanalkombination	Adaptive Combine
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Standard
B1-Shim-Modus	TrueForm C
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	R4.8 P26.6 H50.0 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Rotation	0,00 Grad
R >> L	400 mm
F >> H	400 mm
A >> P	82 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm C
Anregung	Standard

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	3,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1.Signal/Modus	Kein
TR	3000 ms
Verknüpfungen	1

Physio - PACE

Atemkontrolle	Aus
Verknüpfungen	1

Diff - Neuro

Diffusionsmodus	MDDW
Diff.-Richtungen	6
Diffusionsschema	Monopolar
Diffusions-Wichtungen	4
b-Wert 1	0 s/mm ²
b-Wert 2	50 s/mm ²
b-Wert 3	400 s/mm ²
b-Wert 4	800 s/mm ²
b-Wert 1	1
b-Wert 2	3
b-Wert 3	5
b-Wert 4	5

Diff - Neuro

Diffusionsgew. Bilder	Ein
Tracegew. Bilder	Ein
ADC Karten	Ein
FA Karten	Ein
Mosaik	Ein
Tensor	Ein
Rauschpegel	10

Diff - Körper

Diffusionsmodus	MDDW
Diff.-Richtungen	6
Diffusionsschema	Monopolar
Diffusions-Wichtungen	4
b-Wert 1	0 s/mm ²
b-Wert 2	50 s/mm ²
b-Wert 3	400 s/mm ²
b-Wert 4	800 s/mm ²
b-Wert 1	1
b-Wert 2	3
b-Wert 3	5
b-Wert 4	5
Diffusionsgew. Bilder	Ein
Tracegew. Bilder	Ein
ADC Karten	Ein
Exponentielle ADC Maps	Aus
FA Karten	Ein
Graustufen invertieren	Aus
Berechnetes Bild	Aus
b-Wert >=	0 s/mm ²
Rauschpegel	10

Diff - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Ein
Optimierung	Keine
Mehrschichtmodus	Verschachtelt
Freier Echoabstand	Aus
Echoabstand	0,55 ms
Bandbreite	2582 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

EPI Faktor	176
HF-Puls-Typ	Normal
Gradientenmodus	Geschwindigkeit*
Anregung	Standard

Sequenz - pTX Puls

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\fair_truefisp_M0_cor

TA: 0:20 PM: REF Voxelgröße: 3.1×3.1×8.0 mmRel. SNR: 1.00 : tfi

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Aus
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Aus
Inline-Anzeige automatisch schließen	Aus
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start duch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	1
Distanzfaktor	20 %
Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	0 %
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	8,0 mm
TR	5,00 ms
TE 1	2,50 ms
TE 2	2,50 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Prescan Normalisierung
Spulenelemente	BO1-3;SP1-3

Kontrast - Allgemein

TR	5,00 ms
TE 1	2,50 ms
TE 2	2,50 ms
MTC	Aus
Flipwinkel	70 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Mehrere Serien	Aus

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	8,0 mm
Basis-Auflösung	128
Phasen-Auflösung	100 %
Phasen Partial Fourier	Aus
Interpolation	Aus

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
--------------	-----

Auflösung - Filter Bild

Verzeichn. Korrr.	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Aus

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	1
Distanzfaktor	20 %
Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	8,0 mm
TR	5,00 ms
Mehrschichtmodus	Sequenziell
Serie	Aufsteigend
Verknüpfungen	1

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Initiale Position	Isozentrum
L	0,0 mm
P	0,0 mm
H	0,0 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	C > T
C > T	11,3
> S	0,6

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Tim Planning Suite

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H
Tischposition	0 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	REF
Tischposition	H
Tischposition	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Kanalkombination	Adaptive Combine

System - Verschiedenes

Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Standard
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Rotation	0,00 Grad
R >> L	400 mm
F >> H	400 mm
A >> P	8 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
---------------	----------

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1.Signal/Modus	Kein
TR	5,00 ms
Verknüpfungen	1

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	1
StdAbw	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Aus
Dimension	2D
Sortierung	Zentrisch
Kontraste	2
Mehrschichtmodus	Sequenziell

Sequenz - Teil 1

Bandbreite	560 Hz/Px
------------	-----------

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
HF-Spoiler	Aus

Sequenz - Multikern

TX/RX Kern	1H
TX/RX Delta Frequenz	0 Hz
TX Kern	Aus
TX Delta Frequenz	0 Hz
Spulenelemente	BO1-3;SP1-3

Sequenz - Spezial

Magn. preparation	TRUFI
Scan Time	10000 ms
Prescans for Centr.Reo.	16
Exc. pulse BW factor	1,000
Add. fft scale factor	2,500
RF Frequency Shift	0 Hz
Messungen	1

Sequenz - Assistent

Mode	Aus
------	-----

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\fair_truefisp_cor

TA: 4:16 PM: REF Voxelgröße: 3.1×3.1×8.0 mmRel. SNR: 1.00 : fairfi

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Aus
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Aus
Inline-Anzeige automatisch schließen	Aus
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	1
Distanzfaktor	20 %
Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	0 %
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	8,0 mm
TR	5,00 ms
TE 1	2,50 ms
TE 2	2,50 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Prescan Normalisierung
Spulenelemente	BO1-3;SP1-3

Kontrast - Allgemein

TR	5,00 ms
TE 1	2,50 ms
TE 2	2,50 ms
MTC	Aus
Flipwinkel	70 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	30
Pause nach Mess.. 1	0,0 s
Pause nach Mess.. 2	0,0 s
Pause nach Mess.. 3	0,0 s
Pause nach Mess.. 4	0,0 s
Pause nach Mess.. 5	0,0 s
Pause nach Mess.. 6	0,0 s
Pause nach Mess.. 7	0,0 s
Pause nach Mess.. 8	0,0 s
Pause nach Mess.. 9	0,0 s
Pause nach Mess.. 10	0,0 s
Pause nach Mess.. 11	0,0 s
Pause nach Mess.. 12	0,0 s
Pause nach Mess.. 13	0,0 s

Kontrast - Dynamisch

Pause nach Mess.. 14	0,0 s
Pause nach Mess.. 15	0,0 s
Pause nach Mess.. 16	0,0 s
Pause nach Mess.. 17	0,0 s
Pause nach Mess.. 18	0,0 s
Pause nach Mess.. 19	0,0 s
Pause nach Mess.. 20	0,0 s
Pause nach Mess.. 21	0,0 s
Pause nach Mess.. 22	0,0 s
Pause nach Mess.. 23	0,0 s
Pause nach Mess.. 24	0,0 s
Pause nach Mess.. 25	0,0 s
Pause nach Mess.. 26	0,0 s
Pause nach Mess.. 27	0,0 s
Pause nach Mess.. 28	0,0 s
Pause nach Mess.. 29	0,0 s
Mehrere Serien	Aus

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	8,0 mm
Basis-Auflösung	128
Phasen-Auflösung	100 %
Phasen Partial Fourier	Aus
Interpolation	Aus

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Aus

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	1
Distanzfaktor	20 %
Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	100,0 %
Schichtdicke	8,0 mm
TR	5,00 ms
Mehrschichtmodus	Sequenziell
Serie	Aufsteigend
Verknüpfungen	1

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---

Geometrie - AutoAlign

Initiale Position	Isozentrum
L	0,0 mm
P	0,0 mm
H	0,0 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	C > T
C > T	11,3
> S	0,6

Geometrie - Sättiger

Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Tim Planning Suite

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H
Tischposition	0 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	REF
Tischposition	H
Tischposition	0 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	F >> H
Kanalkombination	Adaptive Combine
Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Standard
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	Isozentrum
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Rotation	0,00 Grad
R >> L	400 mm
F >> H	400 mm
A >> P	8 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
---------------	----------

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1.Signal/Modus	Kein
TR	5,00 ms
Verknüpfungen	1

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	30
StdAbw	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Aus

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Aus
Dimension	2D
Sortierung	Zentrisch
Kontraste	2
Mehrschichtmodus	Sequenziell
Bandbreite	560 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
HF-Spoiler	Aus

Sequenz - Multikern

TX/RX Kern	1H
TX/RX Delta Frequenz	0 Hz
TX Kern	Aus
TX Delta Frequenz	0 Hz
Spulenelemente	BO1-3;SP1-3

Sequenz - Spezial

Magn. preparation	FAIR
Inversion pulse	FOCI
Inversion Time	1200 ms
Inv. slice scale	0,400
Prescans for FAIR	4
Scan Time	4000 ms
Prescans for Centr.Reo.	16
Exc. pulse BW factor	1,000
Add. fft scale factor	2,500
RF Frequency Shift	0 Hz
Messungen	30

Sequenz - Assistent

Mode	Aus
------	-----

\\Forschung\Studien\Myelom-Niere\Myelom-Niere\T2starMap_fl2d_cor

TA: 0:19 PM: FIX Voxelgröße: 1.8x1.8x5.0 mmPAT: 2 Rel. SNR: 1.00 : fl

Eigenschaften

Prio Rekonstr.	Aus
Bilder in den Viewer laden	Ein
Automatischer Kinostart	Aus
Automatische Bildspeicherung	Ein
Bilder in die Mini-Segmente laden	Aus
Bilder in großes Bildsegment laden	Aus
Inline-Anzeige automatisch öffnen	Aus
Inline-Anzeige automatisch schließen	Aus
Start measurement without further preparation	Aus
Auf Start durch Benutzer warten	Aus
Start measurements	Einmal messen

Routine

Schichtgruppe	1
Schichten	1
Distanzfaktor	20 %
Position	L3.9 P21.0 H29.7 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Phasen-Oversampling	100 %
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	99,1 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	100,0 ms
TE 1	2,46 ms
TE 2	4,92 ms
TE 3	7,38 ms
TE 4	9,84 ms
TE 5	12,30 ms
TE 6	14,75 ms
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Elliptischer Filter
Spulenelemente	BO1-3;SP2-5

Kontrast - Allgemein

TR	100,0 ms
TE 1	2,46 ms
TE 2	4,92 ms
TE 3	7,38 ms
TE 4	9,84 ms
TE 5	12,30 ms
TE 6	14,75 ms
MTC	Aus
Magn. Präparation	Keine
Flipwinkel	25 Grad
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
SWI	Aus

Kontrast - Dynamisch

Mittelungen	1
Mittelungsmodus	Langzeit
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Mehrere Serien	Jede Messung

Auflösung - Allgemein

FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	99,1 %
Schichtdicke	5,0 mm
Basis-Auflösung	224
Phasen-Auflösung	75 %
Phasen Partial Fourier	Aus
Interpolation	Aus

Auflösung - iPAT

PAT Modus	GRAPPA
Beschl. Faktor PE	2
Ref. Zeilen PE	24
Referenzmessungsm.	Integriert

Auflösung - Filter Bild

Image Filter	Aus
Verzeichn. Korr.	Aus
Prescan Normalisierung	Aus
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus

Auflösung - Filter Rohdaten

Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Ein

Geometrie - Allgemein

Schichtgruppe	1
Schichten	1
Distanzfaktor	20 %
Position	L3.9 P21.0 H29.7 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	99,1 %
Schichtdicke	5,0 mm
TR	100,0 ms
Mehrschichtmodus	Verschachtelt
Serie	Verschachtelt
Verknüpfungen	1

Geometrie - AutoAlign

Schichtgruppe	1
Position	L3.9 P21.0 H29.7 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Phasenkod.-Richt.	R >> L
AutoAlign	---
Initiale Position	L3.9 P21.0 F0.3
L	3,9 mm
P	21,0 mm
H	0,3 mm
Initiale Rotation	0,00 Grad
Initiale Orientierung	C > T
C > T	11,3
> S	0,6

Geometrie - Sättiger

Sättigungsmodus	Standard
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Spez. Sättiger	Keine

Geometrie - Tim Planning Suite

Set-n-Go Protokoll	Aus
Tischposition	H
Tischposition	30 mm
Inline Composing	Aus

System - Verschiedenes

Positionierungsmodus	FIX
Tischposition	H
Tischposition	30 mm
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronal	A >> P
Transversal	H >> F
Kanalkombination	Adaptive Combine
Unkombiniert speichern	Aus
Optimierung	Aus
Spulenfokus	Konstant
AutoAlign	---
Spulenanwahl	Default

System - Justagen

B0-Shim-Modus	Standard
B1-Shim-Modus	TrueForm
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Fett ausgehen	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Justagetoleranz	Auto

System - Justagevolumen

Position	L3.9 P21.0 H29.7 mm
Orientierung	C > T11.3 > S0.6
Rotation	0,00 Grad
R >> L	397 mm
F >> H	400 mm
A >> P	5 mm
Zurücksetzen	Aus

System - pTx-Volumen

B1-Shim-Modus	TrueForm
Anregung	Schichtsel.

System - Tx/Rx

Frequenz 1H	123,259447 MHz
Korrekturfaktor	1
Verstärkung	Groß
Korr. Bildskal.	1,000
Zurücksetzen	Aus
? Ref. Amplitude 1H	0,000 V

Physio - Signal 1

1.Signal/Modus	Kein
TR	100,0 ms
Verknüpfungen	1
Segmente	1

Physio - Herz

Magn. Präparation	Keine
Fettunterdr.	Keine
Dark Blood	Aus
FoV Auslese	400 mm
FoV Phase	99,1 %
Phasen-Auflösung	75 %

Physio - PACE

Atemkontrolle	Aus
Verknüpfungen	1

Inline - Allgemein

Subtrahieren	Aus
Messungen	1
StdAbw	Aus
Leber Registrierung	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - MIP

MIP-Sag	Aus
MIP-Cor	Aus
MIP-Tra	Aus
MIP-Zeit	Aus
Originalbilder speichern	Ein

Inline - Mamma

Wash - In	Aus
Wash - Out	Aus
TTP	Aus
PEI	Aus
MIP-Zeit	Aus
Messungen	1

Inline - Composing

Inline Composing	Aus
Verzeichn. Korr.	Aus

Inline - Maplt

Rauschschwelle	15
Originalbilder speichern	Ein
Maplt	T2* Karte
Flipwinkel	25 Grad
Messungen	1
Kontraste	6
TR	100,0 ms
TE 1	2,46 ms
TE 2	4,92 ms
TE 3	7,38 ms
TE 4	9,84 ms
TE 5	12,30 ms
TE 6	14,75 ms

Sequenz - Teil 1

Einleitung	Ein
Dimension	2D
Phasenstabilisierung	Aus
Asymmetrisches Echo	Erlaubt
Kontraste	6
Flusskomp. 1	Nein
Auslese Modus	Bipolar
Mehrschichtmodus	Verschachtelt
Bandbreite 1	450 Hz/Px
Bandbreite 2	450 Hz/Px
Bandbreite 3	450 Hz/Px
Bandbreite 4	450 Hz/Px
Bandbreite 5	450 Hz/Px
Bandbreite 6	450 Hz/Px

Sequenz - Teil 2

Segmente	1
Lärmreduktion	Keine

Sequenz - Teil 2

HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Schnell
Anregung	Schichtsel.
HF-Spoiler	Ein

Sequenz - Assistent

Mode	Aus
Erlaubte Verzögerung	0 s