

**Mikrostrukturelle Gewebeanalyse der menschlichen
Niere mittels diffusionsgewichteter
Magnetresonanztomographie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thomas Andreas Thiel
aus Leverkusen

Düsseldorf, Juni 2025

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

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Hans-Jörg Wittsack

2. Prof. Dr. Axel Görlitz

Tag der mündlichen Prüfung:

09.10.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Thomas Andreas Thiel versichere an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Mikrostrukturelle Gewebeanalyse der menschlichen Niere mittels diffusionsgewichteter
Magnetresonanztomographie*

von mir selbstständig verfasst wurde und keine von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Ich versichere außerdem, dass ich die vorliegende Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Düsseldorf, den 24.06.2025



Thomas Andreas Thiel

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all Denjenigen bedanken, die mich auf meinem Weg durch die Promotion begleitet haben.

Zunächst gilt mein herzlicher Dank Prof. Dr. Hans-Jörg Wittsack, der sich meiner Promotion, nachdem das ursprüngliche Projekt nicht mehr möglich war, angenommen und so die Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Ohne die vielen wissenschaftlichen Anregungen und fachlichen Erklärungen wäre ich wohl kaum in der Lage gewesen, ein so tiefes Verständnis der DWI zu erlangen und das Projekt mit so viel Freude durchführen zu können.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitgutachter und Mentor Prof. Dr. Axel Görlitz für die Begutachtung meiner Arbeit und Hilfestellungen bei der Anmeldung und Eröffnung des Promotionsverfahrens bedanken.

Bei Prof. Dr. Gerald Antoch möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, die Arbeit am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchzuführen.

Ein besonderer Dank gilt auch den vielen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Medizinische Physik, namentlich Alexandra Ljimini, Anja Müller-Lutz, Eric Bechler, Benedikt Kamp, Ludger Radke, Rika Möller, Patrick Gallinnis sowie den ehemaligen Mitgliedern Julia Stabinska, Helge Zöllner und Jonas Jasse, die mich stets „auf und neben dem Platz“ unterstützt haben und ohne deren Hilfe die Arbeit wohl kaum umsetzbar gewesen wäre. Ich werde mich immer an die mal mehr, mal weniger konstruktiven Gespräche während der unzähligen Tassen Kaffee erinnern, deren Resultate sich an vielen Ecken und Enden der Arbeit wiederfinden. Ein Dank geht außerdem an Julia für die anhaltende interkontinentale Kooperation und ihre viele Hilfe in den vergangenen Jahren.

An dieser Stelle gilt ein besonderer Dank Dr. Alexandra Ljimini, die mir besonders am Anfang den Einstieg in die Welt der Nierenbildgebung erleichtert hat und auf deren fachliche Hilfe ich schlussendlich immer bauen konnte, auch wenn sich gerade noch so viel auf Ihrem Schreibtisch stapelte.

Auch Dr. Markus Butz möchte ich für seine anhaltende Ausdauer danken, auf die ich seit dem Beginn der Promotion zählen kann und der immer einen aufmunternden Spruch auf den Lippen hatte.

Für die vielen hilfreichen fachlichen Kommentare, die am Ende die eine oder andere Kante dieser Arbeit glatt geschliffen haben, möchte ich mich bei meinen Korrekturlesern Hans-Jörg, Eric, Benedikt, Rika, Alexandra, Fabian und Michelle bedanken. Ohne ihre Hilfe hätte ich die verschiedenen Löcher, inhaltlicher und sprachlicher Natur, wohl kaum stopfen können.

Aber auch außerhalb der Arbeit konnte ich mich während der Promotion auf unermüdliche Unterstützung verlassen. Lisa, Fabian, Jessica und Robin gilt hier ein besonderer Dank, weil sie immer das nötige Gespür hatten, zu wissen, wann man die Promotion auch einfach mal Promotion sein lassen sollte. Ohne die viele endlosen gemeinsamen Abende hätte ich wohl

kaum die nötige Erholung bekommen, um das Projekt abschließen zu können. Auch möchte ich mich bei der WG bedanken, die mich seit der Pandemie begleitet und die in den letzten Jahren ein selbstverständlicher Teil meines Alltags geworden ist. Für sein technisches Know-How und seine Bereitschaft über jede Distanz sich „mal eben“ in jede noch so unwichtige technische Fragestellung einzuarbeiten möchte ich mich außerdem bei Simon bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie. Zum einen dem Teil, den ich in den letzten Jahren dazugewonnen habe und der mich herzlich in seiner Mitte aufgenommen hat, mit dem ich viele neue Dinge erleben durfte und den ich nicht mehr missen möchte. Zum anderen meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich mit einer absoluten Selbstverständlichkeit seit jeher unterstützen und ohne deren Offenheit und Vertrauen ich es wohl nicht durch das Studium und bis hin zur Promotion geschafft hätte.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Frau Michelle und meiner Tochter Leni bedanken. Bei Letzterer, weil sie mir durch ihren geradezu komatösen Schlaf, vor allem in der Schlussphase der Dissertation, die nötige Ruhe gegeben hat, die Arbeit fertigzustellen und bei Ersterer, weil sie von der ersten Minute an jede Gerade und jede Kurve mitgenommen hat und mir durch ihre grenzenlose Ehrlichkeit immer wieder den nötigen Anstoß gegeben hat, mich auf das Wesentliche zu konzentrieren.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	III
Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XIII
Erstautorenschaften	XV
Kurzfassung	XVII
1 Einleitung	1
2 Magnetresonanz-Theorie	5
2.1 Kernspin- und Zeeman-Effekt	5
2.2 Makroskopisches Modell	7
2.3 Hochfrequenz Anregung	8
2.4 Relaxation	9
2.4.1 Longitudinale Relaxation	10
2.4.2 Transversale Relaxation	11
2.5 Bildgebung	13
2.5.1 Schichtselektion	14
2.5.2 Frequenzkodierung	14
2.5.3 Phasenkodierung	15
2.5.4 k-Raum	15
2.5.5 Echos	15
2.5.6 Echoplanar-Imaging	17
3 Diffusionsgewichtete Bildgebung	19
3.1 Physikalische Grundlagen	19
3.2 Die Stejskal-Tanner-Methode	21
3.3 Stimulated Echo Acquisition Mode	24

3.4	Diffusions Tensor Model	25
3.5	Intravoxel Incoherent Motion Modell	28
3.5.1	Fitting	30
3.5.2	Segmented Fitting	32
4	Die menschliche Niere	33
4.1	Form und Position	33
4.2	Aufbau	34
4.3	Das Nephron	35
4.4	Funktionsweise von Glomerulus und Tubulus	37
4.5	Nierenfunktionsdiagnostik	38
5	Ziele der Arbeit	41
6	Klinischer Teil	45
6.1	Einleitung und Hintergründe	45
6.1.1	DWI bei Patienten mit Vaskulitis	46
6.1.2	Radiografische Kontrastmittel und ihr Einfluss auf die Niere	47
6.2	Material und Methoden	49
6.2.1	MRT-Akquise	49
6.2.2	Datenanalyse	51
6.2.3	Studie: Vaskulitis	53
6.2.4	Studie: Kontrastmittel	54
6.3	Ergebnisse	55
6.3.1	Studie: Vaskulitis	55
6.3.2	Studie: Kontrastmittel	57
6.4	Diskussion	60
6.4.1	Studie: Vaskulitis	60
6.4.2	Studie: Kontrastmittel	61
7	Methodischer Teil	65
7.1	Einleitung und Hintergründe	65
7.1.1	Der Einfluss der Diffusionszeit auf die DWI	66
7.2	Material und Methoden	67
7.2.1	Atmung und Bewegungskorrektur	68
7.2.2	Sequenzzeitige Limitierungen	69
7.2.3	Die Limitierung auf 16 b-Werte	70
7.2.4	T_1 -Korrekturen	71
7.2.5	Image Downsampling Expedited Adaptive Least-squares	72
7.2.6	Fitting Toolbox	74
7.2.7	Studie: Diffusionszeit	79
7.3	Ergebnisse	82
7.3.1	ADC	82
7.3.2	IVIM-Segmented	84

7.3.3	IDEAL	87
7.4	Diskussion	87
7.4.1	Studie: Diffusionszeit	87
7.4.2	Technische Entwicklungen	93
8	Abschließende Diskussion	97
9	Zusammenfassung	101
	Bibliography	105
A	Publikationen	123
B	Daten	125

Abbildungsverzeichnis

2.1	Wasserstoff-Spinensembles vor und nach der Anregung mit einem HF-Puls . .	10
2.2	Echo-Planar-Imaging Sequenzdiagramm	18
3.1	Pulsed-Gradient-Spin-Echo Sequenzdiagramm	22
3.2	Stimulated-Echo-Acquisition-Mode-DWI Sequenzdiagramm	26
3.3	Diffusionszerfallskurve mit zwei Diffusionskomponenten	30
4.1	Schematischer Aufbau der menschlichen Niere	35
4.2	Schematische Darstellung des Nephrons	36
6.1	Coronale angulierte HASTE	51
6.2	DWI-Bild mit überlagerter Maske und ROIS für Cortex und Medulla	53
6.3	ADC und FA Karten für gesunde Probanden und Patienten mit Vaskulitis ohne und mit Nierenbeteiligung	56
6.4	ADC und FA Karten für Patienten mit und ohne CIN vor und nach Intervention .	58
6.5	Boxplots für ADC und FA in Patienten ohne und mit CIN vor und nach Kontrastmittelapplikation	59
7.1	IDEAL Fitting-Ansatz	74
7.2	Diffusionsspektrum der NNLS Analyse	78
7.3	Boxplots der ADC-Werte für unterschiedliche Diffusionszeiten	83
7.4	Diffusionskoeffizienten und Perfusionsfraktionen für unterschiedliche Diffusionszeiten für das segmentierte IVIM-Fitting	85
7.5	Parameterkarten für IDEAL-Fitting mit T_1 -Korrektur	89
7.6	Diffusionskoeffizienten und Perfusionsfraktionen für unterschiedliche Diffusionszeiten für das IDEAL-Fitting	90

Tabellenverzeichnis

6.1	HASTE-MRT-Akquisitionsparameter	50
6.2	DTI-EPI MRT-Akquisitionsparameters	52
6.3	DWI-Parameter in den Vaskulitis-Patienten-Gruppen und gesunden Kontrollen	57
6.4	ADC und FA Ergebnisse in CIN und non-CIN Patienten vor und nach XCM-Applikation	59
7.1	STEAM-DWI MRT-Akquisitionsparameter	80
7.2	ADC Ergebnisse bei unterschiedlichen Diffusionszeiten für das Fitting mit allen b-Werte oder nur Werten über $200 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und fixiertem T_1	84
7.3	Segmentierte IVIM-Parameter für unterschiedliche Diffusionszeiten in Cortex (Cor) und Medulla (Med)	86
7.4	IDEAL-Parameter für unterschiedliche Diffusionszeiten in Cortex (Cor) und Me- dulla (Med)	88
B.1	Patienten Charakteristik und klinische Parameter der Studie zum Kontrastmittel	126
B.2	Biomarker Ergebnisse der Studie zum Kontrastmittel	127

Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
AKI	akutes Nierenversagen (engl. <i>acute kidney injury</i>)
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (engl. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
ASL	arterial spin-labeling
BOLD	blood-oxygen-level-dependent
CIN	Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (engl. <i>contrast-induced nephropathy</i>)
CKD	chronische Nierenerkrankung (engl. <i>chronic kidney disease</i>)
CT	Computertomographie
CUDA	compute unified device architecture
DKK3	Dickkopf-3
DTI	Diffusion-Tensor-Bildgebung (engl. <i>diffusion tensor imaging</i>)
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung (engl. <i>diffusion-weighted imaging</i>)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EPI	echo planar imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie (engl. <i>fractional anisotropy</i>)
FID	freier Induktionszerfall (engl. <i>free induction decay</i>)
FOV	field of view
GFR	<i>glomeruläre Filtrationsrate</i>
GRE	Gradienten-Echo (engl. <i>gradient echo</i>)
HASTE	half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo
HF	Hochfrequenz
IDEAL	image downsampling expedited adaptive least-squares
IGFBP-7	insulin-like growth factor-binding protein 7

IVIM	intravoxel incoherent motion
KIM-1	kidney injury molecule 1
LM	Levenberg-Marquardt Algorithmus
MDRD	modification of diet in renal disease
MESMERISED	multiplexed echo-shifted multiband excited and recalled imaging of STEAM encoded diffusion
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NLLS	non-linear least squares
NNLS	non-negative least squares
PGSE	pulsed gradient spin echo
QSM	quantitative susceptibility mapping
ROI	region of interest
RPGN	rasch progredienten Glomerulonephritis (engl. <i>rapidly progressive glomerulonephritis</i>)
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl. <i>signal-to-noise ratio</i>)
STE	stimuliertes Echo (engl. <i>stimulated echo</i>)
STEAM	stimulated echo acquisition mode
TE	Echo-Zeit (echo time)
TIMP2	tissue inhibitor of metalloproteinases 2
TR	Wiederholungszeit (engl. <i>repetition time</i>)
XCM	radiologisches Kontrastmittel (engl. <i>radiographic contrast medium</i>)

Erstautorenschaften

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Die persönlichen Beiträge der jeweiligen Publikationen sowie weitere im Zeitrahmen der Promotion entstandene Koautorenschaften sind im Anhang aufgelistet.

1. Thomas A. Thiel, Julian Schweitzer, Taogetu Xia, Eric Bechler, Birte Valentin, Andrea Steuwe, Friedrich Boege, u. a. 2021. „Evaluation of radiographic contrast-induced nephropathy by functional diffusion weighted imaging“. *Journal of Clinical Medicine* 10(19). doi:10.3390/jcm10194573.
2. Julia Stabinska¹, Thomas A. Thiel¹, Helge J. Zöllner, Thomas Benkert, Hans-Jörg Wittsack, und Alexandra Ljimini. 2024. „Investigation of Diffusion Time Dependence of Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion Parameters in the Human Kidney“. *Magnetic Resonance in Medicine* 93(5): 2020–28. doi:10.1002/mrm.30396.

¹Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Kurzfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels Diffusionsgewichteter Bildgebung (engl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) ein tieferer Einblick in die Mikrostruktur der menschlichen Niere erreicht. Im Gegensatz zu anderen Anwendungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) bietet die DWI ein weites Feld an unterschiedlichen Analysemethoden, die auf verschiedene Prozesse im Gewebe zurückzuführen sind.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden deshalb zwei verschiedene Ansätze gewählt, um nähere Informationen über die Feinstruktur der Niere zu erhalten. Zunächst wurde mithilfe der beiden DWI-Parameter *apparent diffusion coefficient* (ADC) und der *Fractionellen Anisotropie* (engl. *fractional anisotropy*, FA) in zwei klinischen Studien versucht, mikrostrukturelle Veränderungen in zwei unterschiedlichen Abschnitten des Nierenparenchyms zu detektieren.

In der ersten Studie lag der Fokus auf entzündlichen Prozessen im vaskulären Gewebe der Niere, die insbesondere durch eine Vaskulitis der kleinen Gefäße hervorgerufen werden können. Da die Niere in der Lage ist, die Filtration, auch bei Verlust von funktionellem Gewebe, aufrechtzuerhalten und sich Veränderungen deshalb erst spät in klinischen Laborparametern zeigen, wurde untersucht, inwieweit die DWI, geeignet ist um mikrostrukturelle Veränderungen des Gewebes frühzeitig zu detektieren. Im Rahmen der durchgeführten Studie konnten deutliche Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit Vaskulitis gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten sich sowohl in Patienten, die bereits eine diagnostizierte Nierenbeteiligung aufwiesen, als auch in Patienten, bei denen dies nicht zutraf, eine Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die DWI könnte, trotz der kleinen Patientenkohorte, also ein wichtiger Biomarker für die frühzeitige Klassifizierung von Vaskulitis assoziierten Nierenschäden sein.

In der zweiten Studie lag der Fokus auf Kontrastmittel induzierten Schäden der Niere, die sich

besondere im tubuläre Gewebe manifestieren. Auch hier besteht die Problematik, dass Nierenschäden erst mit einigem Nachlauf in den Laborparametern sichtbar werden. Bei allen in der Studie untersuchten Patienten handelte es sich um Risikopatienten mit einer nierenbezogenen Vorerkrankung, die Kontrastmittel im Rahmen einer kardiologischen Intervention erhielten, wobei jeweils eine MRT-Messung zur Erhebung von ADC und FA vor und nach der Applikation durchgeführt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nach dem Eingriff zusätzlichen Funktionsverlust erlitten, bereits direkt nach der Intervention eine Veränderung der DWI-Parameter aufwiesen.

Der zweite Abschnitt der Arbeit beschäftigt sich mit methodischen Entwicklungen zu mono- und multi-exponentiellen DWI-Ansätzen. Ziel ist es, mit den vorgestellten technischen Entwicklungen, die DWI-Analyse in der menschlichen Niere zu verbessern. Es wurde unter anderem ein Programm erstellt, welches die Möglichkeit bietet, eine höhere Anzahl an b-Werten und unterschiedlichen Diffusionsrichtungen zu messen, was eine detailliertere Analyse des Diffusionsverhaltens in der Niere ermöglicht. Außerdem wurde ein Framework entwickelt, welches eine Reihe an unterschiedlichen Modellen zur Analyse der so gewonnenen DWI-Daten bereitstellt. Im Rahmen der Arbeit wurde außerdem der Einfluss von unterschiedlichen Diffusionszeiten auf die Berechnung von ADC- und intravoxel incoherent motion (IVIM)-Parametern untersucht. Durch die hier verwendete stimulated echo acquisition mode (STEAM)-Sequenz waren zusätzliche Korrekturen notwendig, welche erstmals für verschiedene Modelle implementiert wurden. Es konnte eine deutliche Abhängigkeit von sowohl ADC- als auch IVIM-Parametern gezeigt werden. Für den ADC konnte der Einfluss der Diffusionszeit auf die Bestimmung mithilfe der angewandten Korrekturen entfernt werden. Dies war für die IVIM-Parameter trotz Korrekturen nicht vollständig möglich und es zeigte sich ein Anstieg der Fraktion der Pseudo-Diffusion für die beiden verwendeten Modellierungen. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass eine Beurteilung von IVIM-Parametern ohne die Berücksichtigung der Diffusionszeit fehlerhaft ist.

1 Einleitung

Die menschliche Niere spielt eine zentrale Rolle im Körper, da sie sowohl für die Regulierung des Wasser- und Salzhaushaltes als auch für die Ausscheidung von harnpflichtigen Stoffen und Toxinen verantwortlich ist. Neben dem Herzen und der Leber wird deshalb anteilig am meisten Blut durch die Nieren verarbeitet. Dies führt dazu, dass die Nieren besonders häufig im Zuge systemischer Erkrankungen ebenfalls betroffen sind. Für viele Pathologien ist deshalb eine Überwachung der Nierenfunktion mittels Laborparametern obligatorisch. Da die Niere allerdings in der Lage ist, durch verschiedene Eigenschaften, funktionelle Einschränkungen und Schäden zu kompensieren und so ihre Funktion aufrechtzuerhalten, kommt es zu einer deutlichen Verzögerung von bis zu drei Tagen, bis ein Nierenschaden in den klassischen Laborparametern sichtbar wird. Zur finalen Abklärung der mikrostrukturellen Schäden ist dann eine Biopsie notwendig, da die Laborparameter lediglich systemische Informationen liefern.

Aus diesem Grund wird nach einer Möglichkeit gesucht, mikrostrukturelle Veränderungen des Nierenparenchyms zum einen frühzeitiger erkennen zu können und zum anderen ein umfassenderes Bild des Gewebes, als es die lokalen Biopsien liefern, zu erhalten. Durch die Fähigkeit sowohl anatomische als auch funktionelle Bilder des menschlichen Körpers zu erzeugen, hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) als potentiell wertvolles Tool zu Nierendiagnostik manifestiert.

Bei der MRT handelt es sich um ein weitverbreitetes diagnostisches Verfahren, welches, im Gegensatz zu konventionellem Röntgen oder Computertomographie (CT), ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung, anatomische Bilder des menschlichen Körpers erzeugen kann. Während bei konventionellem Röntgen und der CT Röntgenröhren verwendet werden, um mittels

1. Einleitung

Röntgenstrahlung den Körper zu durchdringen und Bilder anhand der Absorptionskoeffizienten der einzelnen Gewebe zu erstellen, verwendet die MRT die bereits im Körper befindlichen Wasserstoffatome als Signalgeber. In einem starken magnetischen Feld können deren Kerne mittels Hochfrequenz (HF)-Pulsen angeregt werden und auf diese Weise Informationen über das Gewebe liefern.

Dadurch, dass Wasserstoffatome im menschlichen Körper in nahezu jeder Verbindung enthalten sind und zusätzlich der Großteil des Körpers aus Wasser besteht, ergeben sich eine Vielzahl an unterschiedlichen Kontrasten, welche mit der MRT erzeugt werden können. Anatomische Strukturen lassen sich mit Hilfe von T_1 -, T_2 - oder Protonenwichtungen im Schnittbild detailliert darstellen und ermöglichen so einen risikoarmen Einblick in den Körper. Da aber beispielsweise Wassermoleküle in vielen biologischen Prozessen involviert sind, können mittels MRT auch funktionelle Aspekte des menschlichen Organismus abgebildet werden. Eine solche Technik stellt die Diffusionsgewichtete Bildgebung (engl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) dar, die versucht, durch die Detektion der Bewegung von Wassermolekülen, Informationen über die funktionellen Eigenschaften des Gewebes zu gewinnen. Ziel der DWI ist es, ohne den Einsatz von *Tracern* die Bewegung von Wassermolekülen und ihre Interaktion mit Membranen, Fasern und Makromolekülen zu untersuchen. In Flüssigkeiten ohne Barrieren bewegen sich Wassermoleküle frei und zufällig an Hand eines *random walk*. Diese zufällige gaussförmige Bewegung wird als Diffusion bezeichnet [1]. Im menschlichen Körper sind die mittleren Strecken, die ein solches Molekül innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls zurücklegen kann, aber häufig durch die Gegenwart von Geweben und Membranen stark eingeschränkt und es kommt immer wieder zu Interaktionen mit anderen Molekülen und Zellen [2, 3]. Da die Diffusion im Körper demnach nicht als frei angenommen werden kann, wird der apparent diffusion coefficient (ADC) häufig als mittleres Maß für die Diffusion innerhalb eines Voxels verwendet und dieser ist somit sensitiv für physiologische Gewebeveränderungen und Pathologien.

Allerdings gibt es auch eine Vielzahl an Geweben, die auf Grund ihrer komplexen Struktur Teilchenbewegungen zeigen, die die freie Diffusion überlagern. So kommt es in vaskulären Geweben, die viele verschlungenen Kapillaren aufweisen können, zu Mikrozirkulationen und somit im Mittel zu keinem gerichteten Fluss. Diese Molekülbewegung wird als Pseudo-Diffusion bezeichnet

und kann auch zum gemessenen DWI-Signal und damit zum ADC beitragen. Um zum einen den Einfluss der Pseudo-Diffusion auf die Diffusion zu minimieren und zum anderen direkt Informationen über Prozesse zu gewinnen, die mit der Mikrozirkulation zusammenhängen, wurde das intravoxel incoherent motion (IVIM)-Modell entwickelt, welches die Trennung der beiden Komponenten erlaubt [2].

Zusätzlich zur reinen Magnitude, der im Gewebe ablaufenden Diffusionsprozesse, ist in vielen Regionen die Richtung der verschiedenen Prozesse von Interesse. Dadurch können feine Fasern, wie beispielsweise Axone im Gehirn, die Diffusion entlang einer Raumrichtung begünstigen und somit im Falle einer Erkrankung auch durch ihre strukturelle Veränderung beeinflussen. Zur Beschreibung von Diffusionsrichtungen reichen allerdings skalare Koeffizienten nicht mehr aus und mit Hilfe von einer erhöhten Anzahl an gemessenen Richtungen lassen sich Tensoren bestimmen [4], die die Diffusion in einem Voxel detaillierter abbilden. Diese Methodik wird entsprechend als Diffusion-Tensor-Bildgebung (engl. *diffusion tensor imaging*, DTI) bezeichnet.

Mit Hilfe dieser verschiedenen Werkzeuge sind DWI und DTI in der Lage, ein sehr umfangreiches Bild der komplexen Teilchenbewegungen im menschlichen Gewebe zu zeichnen.

Während die Ursprünge der Entwicklung der DWI für neurologische Fragestellungen im Gehirn liegen [2, 5, 6], hat eine Translation in andere Anwendungsgebiete erfolgreich stattgefunden. Die DWI wird in vielen anderen Organen wie der Brust [7], der Lunge [8], der Leber [9], dem Pankreas [10] oder auch der Prostata [11, 12] eingesetzt. Auch in den Nieren findet die DWI vermehrt Anwendung [13], sei es bei Läsionen [14], Fibrosen [15] oder chronischen Nierenerkrankungen [17]. Auf Grund ihrer Rolle im menschlichen Organismus ist die Niere eines der Organe, welches besonders häufig bei systemischen Erkrankungen ebenfalls betroffen ist, weshalb nachlaufende Nierendiagnostik in vielen Krankheitsbildern notwendig ist. Diese Nachverfolgung wird in der Regel über Laborparameter gewährleistet, eine finale Abklärung eines Nierenschadens kann aber in den meisten Fällen nur durch eine Biopsie erfolgen [13]. Allerdings birgt eine Biopsie eine große Anzahl an möglichen Komplikationen [18], weshalb in anderen Regionen wie der Prostata bereits mittels exzessiven Einsatzes der MRT die Qualität von Biopsien deutlich verbessert wurde [11]. Dort unterstützt sie bei der Abgrenzung, Klassifizierung und Nachverfolgung von potentiell pathologischem Geweben.

1. Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, in welchen Bereichen der Nierenbildgebung die DWI zur Gewebeanalyse eingesetzt werden kann und welche technischen Entwicklungen zur Implementierung als Biomarker notwendig sind. Dies soll zum einen ein besseres Verständnis für den Einfluss von mikrostrukturellen Änderungen im Gewebe und ihren Einfluss auf die Akquise von Diffusionsparametern schaffen und zum anderen dabei helfen Krankheitsverläufe, bei denen eine Biopsie erforderlich wäre, besser abbilden und verstehen zu können. Um dieses Ziel zu erreichen, werden zwei Schritte unternommen, die diese Arbeit in zwei Abschnitte unterteilen. Im ersten Abschnitt steht der klinische Fortschritt im Mittelpunkt und die Analyse von mikrostrukturellen Veränderungen direkt am Patienten. Der zweite Teil legt den Fokus auf technische Entwicklungen, die dazu beitragen sollen, die Quantifizierung von eben jenen Prozessen zu verbessern und stabile, reproduzierbare Ergebnisse zu liefern.

2 Magnetresonanz-Theorie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt eine der verbreitetsten bildgebenden Modalitäten in der Medizin dar. Mit Hilfe von Atomkernen im menschlichen Körper können in einem starken, homogenen Magnetfeld Schnittbilder erzeugt werden, die unterschiedliche Kontraste aufweisen können. Werden diese Atomkerne unter Einstrahlen von Hochfrequenz (HF)-Pulsen angeregt, geben sie die, ihnen so zugeführte, Energie nach kurzer Zeit wieder ab. Die so abgegebene Energie wiederum induziert in Messspulen ein detektierbares Signal, durch dessen Auswertung anatomische und physiologische Informationen aus dem Inneren des Körpers gewonnen werden können. Im folgenden Kapitel werden die dafür notwendigen theoretischen Grundlagen auf Basis der Quellen [19–22] erläutert.

2.1 Kernspin- und Zeeman-Effekt

Als Grundlage für die MRT dient der *Kernspinresonanz-Effekt*, welcher beschreibt, wie Atomkerne in einem statischen Magnetfeld elektromagnetische Felder absorbieren und emittieren. Notwendig für das Auftreten dieses Effekts ist eine ungerade Anzahl an Protonen oder Neutronen, welche in einem Kernspin $\vec{I}$ resultiert. Beim Kernspin handelt es sich um eine intrinsische Eigenschaft von Atomkernen, die sich je nach Kernzusammensetzung unterscheidet. Da der Kernspin einen Drehimpuls bedingt, erzeugt er innerhalb eines statischen Magnetfeldes ein gequanteltes, magnetisches Moment $\vec{\mu}$. Dieses ergibt sich aus dem kernspezifischen gyromagnetischen Verhältnis γ und dem Kernspin wie folgt:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \quad (2.1)$$

Für ein Magnetfeld entlang der z-Achse ergibt sich für den Kernspin entlang dieser Richtung:

$$I_z = m\hbar \quad (2.2)$$

Wobei es sich bei m um die magnetische Quantenzahl des Atomkerns und bei $\hbar$ um die reduzierte Plank Konstante handelt. Aus (2.1) und (2.2) ergeben sich damit für das magnetische Moment entlang der z-Richtung:

$$\mu_z = \gamma \hbar m \quad (2.3)$$

Für die medizinische Bildgebung ist das Wasserstoffatom von besonderer Bedeutung, da es gleich mehrere Vorteile gegenüber anderen Atomen aufweist. Beim Wasserstoff handelt es sich zum einen um ein Spin-1/2-System mit magnetischer Quantenzahl $m = \pm \frac{1}{2}$, wodurch es einen Kernspin aufweist. Darüber hinaus ist Wasserstoff mit 63 % relativer Häufigkeit das im Körper am häufigsten vorkommende Element und besitzt außerdem zusätzlich das größte gyromagnetische Verhältnis aller Kerne. Bringt man also eben jene Wasserstoffatome in ein homogenes Magnetfeld $\vec{B}_0$ entlang der z-Achse, dann spalten sich Spins gemäß des *Zeeman-Effekts* in zwei verschiedene Energieniveaus auf und beginnen eine Präzessionsbewegung. Bei den beiden Energiezuständen handelt es sich für Wasserstoff um einen günstigeren *Spin-Up* Zustand parallel zu den magnetischen Feldlinien und einen ungünstigeren antiparallelen Zustand, der als *Spin-Down* bezeichnet wird. Die Energie der beiden Niveaus ergibt sich aus dem magnetischen Moment und dem statischen Magnetfeld zu:

$$E = -\vec{B}_0 \cdot \vec{\mu} = -\gamma \hbar m B_z \quad (2.4)$$

Für Wasserstoffkerne ergeben sich so, durch die magnetische Quantenzahl, zwei Energieniveaus

mit der Energiedifferenz:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_z \quad (2.5)$$

Durch die Gesetzmäßigkeiten der Quantenmechanik kann sich das magnetische Moment der Wasserstoffkerne nicht genau entlang der statischen Magnetfeldlinien ausrichten, wodurch eine Präzessionsbewegung um die Magnetfeldlinien erzeugt wird. Die Frequenz dieser Rotation wird als *Larmorfrequenz* bezeichnet und ergibt sich aus gyromagnetischem Verhältnis und Magnetfeld wie folgt:

$$\vec{\omega}_L = \gamma \vec{B}_0 \quad (2.6)$$

2.2 Makroskopisches Modell

Betrachtet man nun ein Spin-Ensemble aus vielen Spins dann lässt sich die Verteilung der Spins auf die beiden Energiezustände mit Hilfe der *Boltzmann-Statistik* beschreiben. Mit der Anzahl der Wasserstoffkerne im parallelen Zustand $N^{\uparrow\uparrow}$ und $N^{\uparrow\downarrow}$ im antiparallelen Zustand, der *Boltzmann-Konstante* k_B und der Temperatur T in Kelvin ergibt sich die Boltzmann-Statistik wie folgt:

$$\frac{N^{\uparrow\uparrow}}{N^{\uparrow\downarrow}} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{k_B T}\right) \quad (2.7)$$

Mit Hilfe von (2.5) lässt sich, unter Berücksichtigung klinischer Feldstärken, der menschlichen Körpertemperatur (*Hochtemperatur-Annahme*) und der Annahme, dass für diesen Fall $\gamma \hbar B_0 \ll k_B T$ gilt, eine reduzierte Form von (2.7) formulieren:

$$\frac{N^{\uparrow\uparrow}}{N^{\uparrow\downarrow}} \approx 1 + \frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T} \quad (2.8)$$

Daraus lässt sich dann der Spin-Überschuss als ΔN wie folgt nähern:

$$\Delta N = N^{\uparrow\downarrow} - N^{\downarrow\uparrow} = \frac{N_{total}}{2} \cdot \frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T} \quad (2.9)$$

Betrachtet man typische klinische Bedingungen wie eine magnetische Feldstärke von 3 T und eine Körpertemperatur von 37 °C (≈ 310 K), dann ergibt sich der Überschuss an Spins, die den Spin-Up Zustand präferieren, als gerade einmal 19,8 ppm. Dieses sehr kleine Anteil sorgt nun für eine Nettomagnetisierung entlang B_0 . Dabei setzt sich die Nettomagnetisierung M_0 aus der Summe aller magnetischen Momente innerhalb eines Volumens zusammen.

$$M_0 = \frac{\hbar \gamma \Delta N}{2} \quad (2.10)$$

Mit Hilfe von (2.9) lässt sich dies wiederum zu Formel (2.11) umformulieren.

$$M_0 = \frac{\rho_0 \gamma^2 \hbar^2}{4\pi^2 k_B T} \quad (2.11)$$

2.3 Hochfrequenz Anregung

Um die Nettomagnetisierung aus (2.11) messen zu können, ist es notwendig, das System aus seinem Equilibrium zu bringen, da die Nettomagnetisierung um etwa fünf Größenordnungen kleiner ist als das typische angelegte Feld. Eine Auslenkung kann erreicht werden, indem die Spins vom energetisch günstigeren parallelen Spin-Up-Zustand in den energetisch höheren anti-parallelen Zustand überführt werden. Betrachtet werden von nun an nur noch die Spins, welche nach (2.9) dem Überschuss zugeordnet werden. Dies geschieht über die Zufuhr von Energie mit Hilfe von HF-Pulsen. Entspricht die Frequenz eines eingestrahlten elektromagnetischen Pulses in etwa der Larmorfrequenz aus (2.6), sind die Spins in der Lage die Energie aufzunehmen. Wenn nun zusätzlich die Energie des HF-Pulses der Energiedifferenz der beiden Energieniveaus entspricht (vgl. Formel (2.4)), so ist ein Übergang zwischen den Zuständen möglich. Dieses Phänomen wird als *magnetische Resonanz* bezeichnet und bildet die Grundlage für die MRT.

Betrachten wir nun wieder den Magnetisierungsvektor und ein Spin-Ensemble. In Abb. 2.1 ist ein einfaches Magnetresonanz (MR)-Experiment dargestellt. Zunächst befinden sich die Spins im Gleichgewichtszustand und die Nettomagnetisierung zeigt entlang der Magnetfeldlinien. Die Spins rotieren dabei mit Larmorfrequenz und weisen keine bevorzugte Phase auf. Wird nun ein HF-Puls mit Larmorfrequenz senkrecht zu B_0 eingestrahlt, findet der Übergang einzelner Spins in den Spin-Down Zustand statt. Dies sorgt für eine Auslenkung des Magnetisierungsvektors $\vec{M}$. Wie stark diese Auslenkung ist, hängt davon ab, wie viele Spins den Übergang vollziehen und resultiert aus der Stärke des eingestrahlten Magnetischen Feldes (B_1) und der Applikationsdauer t . So ergibt sich der sogenannte *Flipwinkel* α zu:

$$\alpha = \gamma B_1 t \quad (2.12)$$

In Abb. 2.1 wird ein 90° oder $\pi/2$ Puls verwendet. Wie dargestellt, bewirkt ein derartiger Puls die Auslenkung der Magnetisierung in die xy-Ebene. Damit aber eine detektierbare Magnetisierung M_{xy} entsteht, ist ein weiteres Phänomen, die sogenannte *Phasenkohärenz*, notwendig. Anders als im Ursprungszustand gibt es innerhalb des Ensembles nach der Anregung eine leicht präferierte Phase, welche wiederum für M_{xy} verantwortlich ist. Da die Präzessionsbewegung der Spins nach der Anregung erhalten bleibt, wird in, senkrecht zur transversal Ebene, ausgerichteten Spulen ein messbarer Strom induziert. Dieser Zustand ist aber nicht stabil und die Phasenkohärenz geht mit der Zeit verloren. Das empfangene Signal fällt folglich mit der Zeit ab, weshalb es auch als freier Induktionszerfall (engl. *free induction decay*, FID) bezeichnet wird.

2.4 Relaxation

Der Übergang des angeregten Systems hin zurück zum Ursprungssystem wird als *Relaxation* bezeichnet und setzt sich aus unterschiedlichen Wechselwirkungen zusammen, welche aus der Rückkehr von $\vec{M}$ in den Equilibriumszustand resultieren. Unterschieden werden dabei zwei wesentliche Mechanismen. Zum einen die *longitudinale Relaxation* und zum anderen die *transversale Relaxation*.

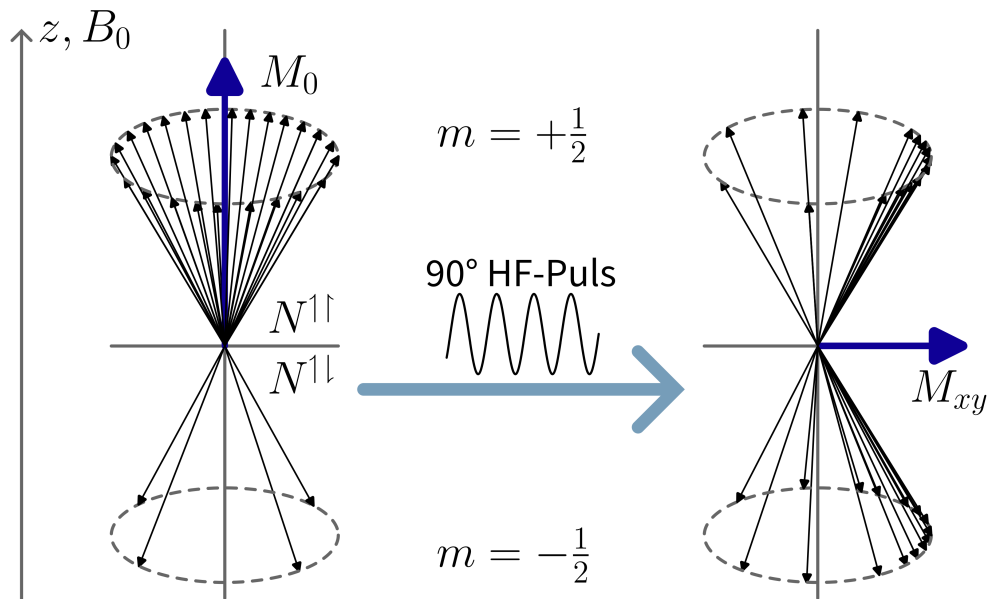


Abbildung 2.1: Zustände eines Wasserstoff-Spinensembles vor und nach der Anregung mit einem HF-Puls. Links: Dargestellt ist der Equilibriumszustand, welcher die Aufspaltung entsprechend des Zeemaneffektes zeigt. Durch Applikation eines 90° -HF-Pulses findet der Übergang in den zweiten Zustand statt. Rechts: Ein Teil der Spins hat den Übergang in den $N^{\downarrow\downarrow}$ Zustand vollzogen und sorgt so zusammen mit der Phasenkohärenz für eine Auslenkung der Nettomagnetisierung (blauer Pfeil) in die xy-Ebene

2.4.1 Longitudinale Relaxation

Die *longitudinale Relaxation* beschreibt die Wiederherstellung der Magnetisierung entlang der z-Achse. Wenn sich nach Anregung (mit 90° -Puls) der Spins wie in Abb. 2.1 (rechts) die Magnetisierung innerhalb der xy-Ebene befindet, so ist M_z zu diesem Zeitpunkt null, da sich die Spins gleichmäßig auf beide Energieniveaus verteilen. Direkt nach der Anregung beginnt allerdings die Relaxation, wodurch die angeregten Spins nach und nach in den Ursprungszustand zurückfallen. Dabei wird die durch den HF-Puls applizierte Energie frei, was zur Erwärmung des umliegenden Gewebes und der Emission von HF-Pulsen führt. Maßgeblich für die Relaxation ist dabei die

Beschaffenheit des umliegenden Gewebes sowie das äußere Magnetfeld B_0 .

Beschrieben werden kann die Änderung der longitudinalen Magnetisierung mit Hilfe einer Differentialgleichung:

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1} \quad (2.13)$$

Hier bezeichnet M_0 die Magnetisierung entlang der z-Achse vor der Anregung und $M_z(t)$ die Magnetisierung zum Zeitpunkt t nach einstrahlen des HF-Pulses. Bei T_1 handelt es sich um einen zeitlichen Proportionalitätsfaktor, welcher die longitudinale Relaxation charakterisiert. Aus diesem Grund wird die longitudinale Relaxation auch als T_1 -Relaxation bezeichnet. T_1 gibt dabei den Zeitpunkt an, zu dem $1 - e^{-1}$ oder $\approx 63\%$ der Magnetisierung wiederhergestellt sind. Diese Notation folgt aus der Lösung der Differentialgleichung, die sich zu Folgendem ergibt:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.14)$$

Für den in Fall eines 90° -Pulses wird die $M_z(t = 0) = 0$, was wiederum (2.14) reduziert zu:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.15)$$

2.4.2 Transversale Relaxation

Während die longitudinale Relaxation die Wiederherstellung der Magnetisierung entlang des Feldes B_0 beschreibt, charakterisiert die *transversale Relaxation* den Verlust der Phasenkohärenz bzw. der Magnetisierung innerhalb der xy-Ebene. Auch wenn die Spins sich nicht perfekt in einer Phase befinden, reicht die Kohärenz aus, um eine Nettomagnetisierung M_{xy} zu erzeugen. Der Verlust dieser Magnetisierung wird als *Dephasierung* bezeichnet und kann sich, ähnlich wie im Falle der longitudinalen Relaxation, zwischen unterschiedlichen Geweben stark unterscheiden. Verantwortlich für die transversale Relaxation bzw. die Dephasierung der Spins sind direkt mehrere Wechselwirkungen der Spins. Zum einen ist die Dephasierung direkt an die longitudinale

Relaxation gekoppelt, denn in dem Moment, in dem ein Spin seine Energie wieder abgibt und zurück in den Ausgangszustand fällt, verliert er seine Phasenkohärenz und erhält eine zufällige neue Phase. Dementsprechend kann longitudinale Relaxation nicht ohne gleichzeitige transversale Relaxation stattfinden und ist immer mindestens so lang wie die transversale Relaxation.

Zusätzlich kann die Dephasierung durch lokale statische Magnetfelder B_{loc} hervorgerufen werden. Diese Felder können durch unterschiedliche Moleküle erzeugt werden, welche beispielsweise Eisenionen binden und so das lokale Feld, welches der Spin wahrnimmt, leicht verformen. Die Superposition von B_0 und B_{loc} führt dabei zu einer Verschiebung der Larmorfrequenz (vgl. (2.6)) mit $\omega = \gamma \cdot (B_0 + B_{loc})$. Da nicht alle Spins diese Frequenzverschiebung erfahren, führt die unterschiedliche Präzession verschiedener Spins über die Zeit zum Verlust der gemeinsamen Phase und somit zu transversaler Relaxation.

Ein weiterer Effekt, welcher zur Dephasierung der Spins führt, ist eine direkte Wechselwirkung von Spins untereinander, weshalb die transversale Relaxation auch als *Spin-Spin Relaxation* bezeichnet wird. Bei dieser Wechselwirkung tauschen zwei benachbarte Spins direkt ihren longitudinalen Drehimpuls, sodass ein Spin direkt vom Spin-Up in den Spin-Down Zustand wechselt. Ähnlich wie während der longitudinalen Relaxation geht auch hier die Phasenkohärenz verloren und es entsteht transversale Relaxation. Mathematisch lässt sich die transversale Relaxation analog zur longitudinalen Relaxation mit Hilfe einer Differentialgleichung darstellen:

$$\frac{d\vec{M}_{xy}(t)}{dt} = -\frac{\vec{M}_{xy}(t)}{T_2} \quad (2.16)$$

Die Lösung von (2.16) führt wiederum zu Gleichung (2.17) mit M_{xy} als transversaler Magnetisierung und T_2 als zeitlichem Proportionalitätsfaktor der transversalen Magnetisierung. Dementsprechend wird die transversale Relaxation auch als *T_2 -Relaxation* bezeichnet und die Definition der T_2 -Zeit eines Gewebes folgt hier analog zur T_1 -Zeit als der Zeitpunkt zu dem sich der Quotient im Exponenten egalisiert (e^{-1}), was bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt M_{xy} auf $\approx 37\%$ des initialen Wertes gefallen ist.

$$\vec{M}_{xy} = \vec{M}_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.17)$$

Eine weitere Besonderheit der T_2 -Relaxation ist, dass sie unter typischen Messbedingungen deutlich kürzer ausfällt, als durch (2.17) zu erwarten wäre. Dies lässt sich, ähnlich wie beim zuletzt beschriebenen Phänomen, durch Magnetfeldinhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 erklären. Diese führen, wie bereits beschrieben, zu lokalen Larmorfrequenzverschiebungen, welche die Spins zusätzlich dephasieren. Ursächlich dafür können sowohl die Hardware (Magnet) als auch das Untersuchungsobjekt selber sein, wobei hier nicht die molekulare Umgebung gemeint ist, sondern Verzerrungen in B_0 , die durch das Einbringen von Objekten in das Feld verursacht werden. Die effektive transversale Relaxationszeit wird als T_2^* bezeichnet und setzt sich aus der natürlichen T_2 -Zeit und einem Korrekturterm T_2' zusammen, welcher die zusätzlichen Dephasierungseffekte zusammenfasst. So ergibt sich (2.18) zur Beschreibung der T_2^* -Zeit:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.18)$$

2.5 Bildgebung

Das in Abbildung Abb. 2.1 beschriebene, simple MR-Experiment soll nun als Startpunkt für die Beschreibung der MR-Bildgebung dienen. Der FID enthält zunächst einmal alle Informationen der im Messobjekt angeregten Spins ohne räumliche Zuordnung. Aus diesem Grund ist es notwendig, zusätzlich mit verschiedenen magnetischen Gradienten eine *Ortskodierung* für die drei Raumrichtungen zu erzeugen. Dafür kommen *Schichtselektion*, *Phasenkodierung* und *Frequenzkodierung* zum Einsatz, welche im Folgenden beschrieben werden. Dabei werden die drei Techniken hier exemplarisch entlang der drei Raumrichtungen x, y, z definiert.

2.5.1 Schichtselektion

Für die Schichtselektion wird ein zusätzlicher Gradient entlang des Hauptfeldes B_0 gelegt. Dieser bewirkt eine lineare Änderung des Magnetfeldes und führt somit zu einer linearen Verschiebung der Larmorfrequenz entsprechend der Gleichung (2.6). Die Frequenz der Präzession ist somit abhängig von der Position entlang der z-Achse. Um nun gezielt eine Schicht anzuregen, wird ein HF-Puls mit eben jener Larmorfrequenz zur Anregung verwendet. Die Dicke der Schicht wird dabei über die Bandbreite des eingestrahlten Pulses und somit über die selektierten Frequenzen gesteuert. Mit HF-Pulsbreite ΔF und Gradientenstärke G_z ergibt sich so für die Schichtdicke Δz :

$$\Delta z = \frac{\Delta F}{\gamma G_z} \quad (2.19)$$

2.5.2 Frequenzkodierung

Für die Kodierung innerhalb der Ebene kommen zwei weitere Techniken zum Einsatz. Eine ist die Frequenzkodierung, welche für die Kodierung entlang der x-Achse verwendet werden kann. Hier wird ähnlich wie im Falle der Schichtselektion die Larmorfrequenz $\omega_g(x)$ entlang der gewählten x-Achse moduliert. Abhängig von der Position entlang der Achse ergibt sich so

$$\omega(x) = \gamma B_0 + \gamma G_x x = \omega_L + \omega_g(x) \quad (2.20)$$

mit ursprünglicher Larmorfrequenz ω_L , Gradientenstärke G_x und Frequenzverschiebung $\omega(x)$. Jeder Pixel entlang der x-Achse weist so, ähnlich wie bei der Schichtselektion, ein eigenes Spektrum an Frequenzen auf. Diese Spanne wird auch als Bandbreite pro Pixel bezeichnet. Im Gegensatz zur Schichtselektion kommt die Frequenzkodierung allerdings erst während der Signalakquise zum Einsatz. Dementsprechend enthalten die emittierten HF-Signale nach der Anregung die neu kodierten Frequenzen, wodurch die Pixel entlang der Kodierrichtung aufgelöst werden können.

2.5.3 Phasenkodierung

Bei der letzten Technik zur dreidimensionalen Auflösung handelt es sich um die Phasenkodierung, welche zur Kodierung entlang der y-Achse verwendet wird. Auch hier kommt ein zusätzlicher Gradient zum Einsatz, welcher zwischen Anregung und Auslese geschaltet wird. Dieser bewirkt eine kurzzeitige Larmorfrequenzverschiebung und somit eine Dephasierung der Spins um die Phase Φ_y :

$$\Phi_y = -\gamma G_y t_y y \quad (2.21)$$

Die Phase ist dabei abhängig von der Gradientenstärke G_y , der Gradientendauer t_y und der Position entlang der Achse y . Um alle Pixel entlang der y-Achse aufzulösen, sind mehrere Messdurchläufe mit unterschiedlichen Gradienten G_y notwendig.

2.5.4 k-Raum

Die so editierten und emittierten Signale werden anschließend mit Hilfe von Spulen-Arrays detektiert. Durch die drei bereits beschriebenen Techniken wird dabei das Erstellen einer dreidimensionalen Matrix S ermöglicht. Mit k_x , k_y , k_z und Spindichtevertelung ρ ergibt sich für den jeweiligen Eintrag innerhalb dieser Matrix die Gleichung (2.22). Diese Matrix wird als *k-Raum* bezeichnet und mit Hilfe einer inversen Fouriertransformation können aus den so zusammengestellten Daten MR-Bilder erstellt werden.

$$S(k_x, k_y, k_z) = \int_x \int_y \int_z \rho(x, y, z) \cdot e^{-2\pi i(k_x x + k_y y + k_z z)} dx dy dz \quad (2.22)$$

2.5.5 Echos

Eine weitere wichtige Komponenten für die MRT sind die sogenannten *Echos*, welche beim überwiegenden Teil der heutzutage verwendeten Sequenzen zum Einsatz kommen. Diese Echos

entstehen dadurch, dass das, durch den initialen HF-Puls entstehenden, FID auf unterschiedliche Arten refokussiert wird.

Eines dieser Phänomene stellt das sogenannte Spin-Echo (SE) dar, welches erstmalig durch Erwin Hahn [23, 24] beschrieben wurde und heute von großer Bedeutung für die MRT ist. Nach Abfall des FID ist noch nicht die gesamte Magnetisierung verloren, sondern lediglich die Phasenkohärenz. Ein Echo kann nun entstehen, da die transversale Relaxation symmetrisch reversibel ist. Dies bedeutet, dass sich nach Einstrahlen eines zweiten HF-Pulses die Phasenkohärenz wieder aufbaut, bevor sie erneut abfällt. Diesen Auf- und Abbau bezeichnet man als *Hahn-Echo* oder SE.

In der Regel kommen ein 90° - und ein 180° -Puls zum Einsatz. Der erste Puls lenkt, wie in Abschn. 2.3, die Magnetisierung in die xy-Ebene aus. Phasenkohärenz und anschließende Relaxation entstehen. Diese Relaxationsprozesse laufen aber, wie bereits beschrieben, nicht für alle Spins gleich schnell ab. Im Falle der transversalen Relaxation führt das Einstrahlen des zweiten Pulses nun zu einem Umklappen innerhalb der Ebene. Spins, die zuvor schneller dephasiert sind und sich von den langsamer dephasierenden Spins „entfernt“ hatten, laufen nun wieder auf eben diese zu. Dies führt dazu, dass die Phasenkohärenz, welche vorher verschwunden war, über die Zeit wieder zunimmt, da die schnelleren Spins die langsameren wieder „einholen“. Die Zeit zwischen erster Anregung mittels HF und Maximum des entstehenden Echos wird dabei als Echo-Zeit (echo time, TE) bezeichnet.

Eine weitere, weit verbreitete Variante zur Erzeugung eines Echos ist das Gradienten-Echo (engl. *gradient echo*, GRE). Anders als bei der SE wird hier das Echo mit Hilfe eines Gradienten während des FID erzeugt. Dieser Gradient führt zu einer zusätzlichen Dephasierung der Spins. Mit Hilfe eines zweiten invers geschalteten Gradienten kann diese künstliche Dephasierung wieder aufgehoben werden und es kommt, ähnlich wie bei der SE, zum Aufbau der Kohärenz und zum Entstehen eines Echos.

2.5.6 Echoplanar-Imaging

Für viele Anwendungen in der MRT, insbesondere funktionelle Darstellungen, ist eine hohe Akquisegeschwindigkeit notwendig, um biologische Prozesse detailliert abzubilden. Häufig kommt dafür das 1977 von Mansfield erstmals vorgestellte echo planar imaging (EPI) zum Einsatz [25, 26]. Diese Technik nutzt alle drei bereits vorgestellten Techniken zur Kodierung und Akquise. Der wesentliche Vorteil dieser Methode liegt darin, dass der gesamte k-Raum innerhalb einer HF-Anregung ausgelesen wird und nicht wie bei anderen Techniken, die nur einen Phasenkodierschritt pro Anregung durchführen und demnach auch nur eine Zeile pro Anregung auslesen können. Die Phasenkodierung wird also innerhalb einer Anregung komplett für alle Phasen durchgeführt. Generell gibt es verschiedene Möglichkeiten dies mit SE oder GRE zu realisieren. Für die Diffusionsbildgebung ist vor allem die Verwendung des GRE von Bedeutung.

In Abb. 2.2 ist das Sequenzdiagramm einer EPI-Bildakquise zu sehen. Sie setzt sich aus zwei Modulen zusammen, dem Spin-Preparations-Modul und dem EPI-Modul. In dieser Trennung liegt auch einer der großen Vorteile der Technik, da sie einen sehr modularen Aufbau erlaubt und insbesondere in der Preparationsphase viel Gestaltungsspielraum lässt. Während des Spin-Preparations-Moduls finden sowohl Anregung als auch Schichtselektion (G_S) statt und im Diagramm ist hier eine einfache Anregung (vgl. Abb. 2.1) in Kombination mit dem entsprechenden Kodiergradienten dargestellt. Anschließend folgt das EPI-Modul, welche sich aus alternierenden Frequenzkodiergradienten (G_F) gepaart mit zwischengeschalteten, schnellen Phasenkodiergradienten (G_P) zusammensetzt. Mit dem ersten invertierten Frequenzkodiergradienten wird eine Dephasierung erzeugt, welche mit dem folgenden Gradienten aufgehoben wird, wodurch das Echo entsteht. Die daraufhin folgenden alternierenden Gradienten erzeugen dann jeweils immer wieder ein GRE, welches zur Akquise genutzt wird. Damit nicht immer die selbe k-Raumzeile ausgelesen wird, werden zwischen den Frequenzkodiergradienten Phasenkodiergradienten geschaltet. Diese sorgen, bildlich gesprochen, dafür, dass in die nächste Zeile „gesprungen“ wird. Insgesamt wird so eine Zeile nach der anderen, innerhalb von einer Anregung ausgelesen und der gesamte k-Raum abgebildet. Die Zeit zwischen zwei Anregungen, und damit im Falle der EPI zwei kompletten k-Raum Abtastungen, wird als Wiederholungszeit (engl. *repetition time*, TR)

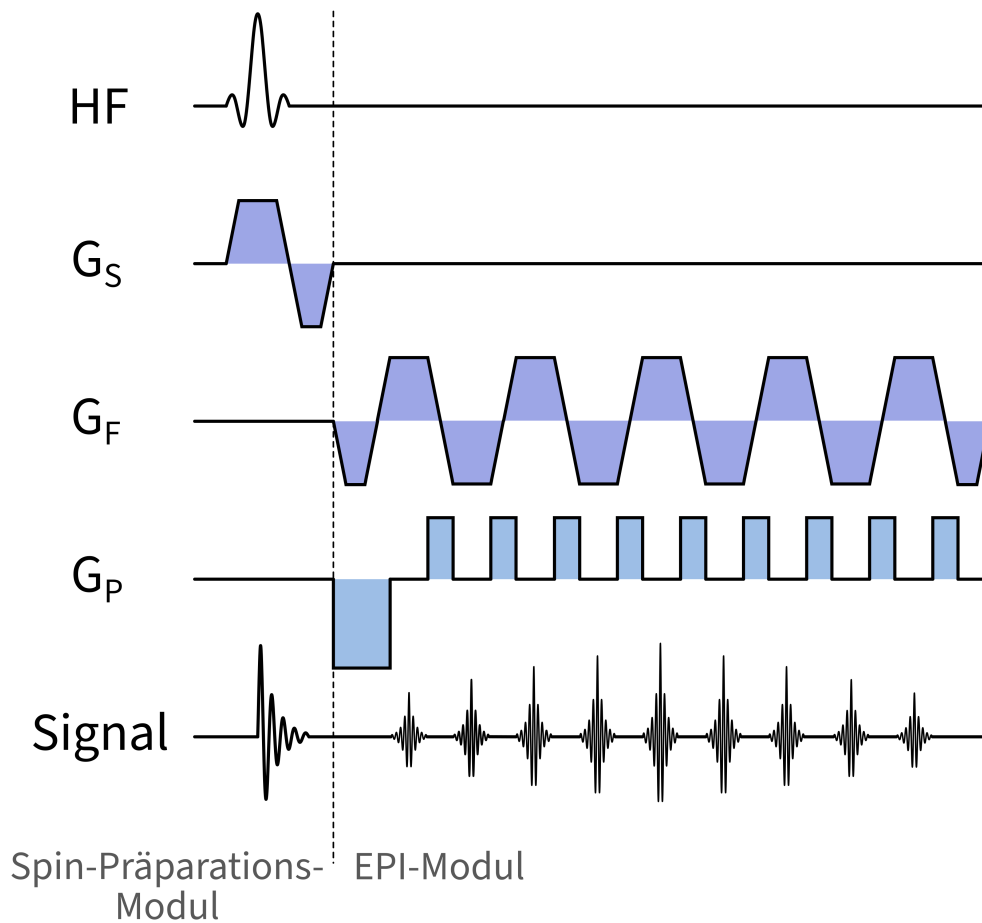


Abbildung 2.2: Dargestellt ist der zeitliche Aufbau einer Sequenz mit EPI-Technik. Aufgeteilt wird die Sequenz in Spin-Präparation links und anschließendes EPI-Modul rechts. HF-Anregung und Schichtselektion geschehen im ersten Modul, gefolgt von Frequenz- und Phasenkodierung im zweiten Modul. Ausgenutzt wird hier, dass die alternierenden Frequenzkodiergradienten ein GRE hervorrufen, welches wiederum detektiert wird. Durch die zwischengeschalteten Phasenkodiergradienten kann Zeile für Zeile des k-Raums ausgelesen werden (angelehnt an [27]).

bezeichnet.

3 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der molekularen Diffusion und ihrer Detektion mittels MRT. Dafür sollen zunächst allgemein die physikalischen Grundlagen betrachtet werden, bevor ein Blick auf die Diffusionsgewichtete Bildgebung (engl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) geworfen wird. Zum Abschluss werden außerdem unterschiedliche Ansätze vorgestellt, die über die, in der Klinik implementierten Techniken, hinausgehen.

3.1 Physikalische Grundlagen

Bei der molekularen Diffusion handelt es sich um die zufällige Translation von Molekülen in flüssigen oder gasförmigen Medien. Diese Bewegung wird auch als *Brown'sche Molekularbewegung* bezeichnet und wurde erstmals 1827 durch den Biologen Robert Brown beschrieben [28]. Treiber dieser Bewegung ist thermische Energie innerhalb des Mediums. Bis hin zur ersten Beschreibungen der zugrundeliegenden physikalischen Prozesses einzelner Teilchen durch Einstein dauerte es etwa 80 Jahre [1].

Für die MRT ist die Diffusion heute von großer Bedeutung, da sich viele Moleküle im menschlichen Körper in unterschiedlicher Form bewegen können. Insbesondere das Wassermolekül hat großen Einfluss auf die Bildgebung, da es zum einen als wichtiger Signalgeber dient und zum anderen für viele physiologische Prozesse das Transportmedium bildet. Diese Moleküle können sich dabei innerhalb und zwischen Zellen bewegen, wodurch sie in Kontakt mit vielen verschiedenen Geweben kommen, welche ihre Diffusion beeinflussen. Dementsprechend wird durch die natürlich im Körper vorkommenden Hindernisse die Diffusion deutlich eingeschränkt

3. Diffusionsgewichtete Bildgebung

und kann nicht als *frei* bezeichnet werden.

Die ersten klassischen Beschreibungen erfolgten schon in den 1860er Jahren durch Adolph Fick [29]. Für isotrope Substanzen beschreibt das *erste Fick'sche Gesetz* den Teilchenfluss $\vec{F}(\vec{r}, t)$ über eine Membran als Produkt von Diffusions Koeffizient D und Konzentrationsdifferenz $\nabla C(\vec{r}, t)$.

$$\vec{F}(\vec{r}, t) = -D \nabla C(\vec{r}, t) \quad (3.1)$$

Mit Hilfe der Massenerhaltung

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{F}(\vec{r}, t) \quad (3.2)$$

ergibt sich so für die zeitliche Veränderung der Diffusion mit konstantem D das *zweite Fick'sche Gesetz*:

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = D \nabla^2 C(\vec{r}, t) \quad (3.3)$$

Einstein betrachtete später die Beweglichkeit einzelner Teilchen in einem freien Medium. Die Brown'sche Molekularbewegung entspricht hier einer Gauss'schen Verteilung und demnach ergibt sich für die mittlere quadratische Verschiebung von Teilchen innerhalb eines N -dimensionalen Mediums:

$$\langle r^2 \rangle = 2NDt \quad (3.4)$$

Der Diffusionskoeffizient ist hier abhängig von Temperatur (T), Viskosität (η) und Radius des beobachteten sphärischen Teilchens (r). Diese Abhängigkeit wird durch die *Einstein-Smoluchowski-Beziehung* beschrieben:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (3.5)$$

Allerdings wird hier nur der ungehinderte dreidimensionale Fall beschrieben. Im anisotropen Fall gilt die *Einstein-Smoluchowski-Beziehung* nicht und D muss als *Diffusionstensor* beschrieben werden. Dadurch, dass die Diffusion nur reelle Werte annehmen kann, ist der Tensor symmetrisch ($D_{xy} = D_{yx}$) und enthält lediglich sechs unabhängige Einträge.

$$\vec{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

3.2 Die Stejskal-Tanner-Methode

Mit Hilfe der MRT sollen nun diese Diffusionskoeffizienten und Tensoren bestimmt werden. Eine der ersten und heute noch weiterverbreiteten Techniken setzt sich aus einer SE-Sequenz mit inkludierten Diffusionsgradienten zusammen und wurde erstmalig von Stejskal und Tanner als pulsed gradient spin echo (PGSE) vorgestellt [30].

In Abb. 3.1 ist beispielhaft ein Sequenzdiagramm einer solchen Sequenz dargestellt. Im Spin-Präparations-Modul kommen zwei HF-Pulse zum Einsatz, wobei der erste 90° -Puls zur Anregung und der zweite 180° -Puls zur Erzeugung des SE dient. Zusätzlich kommen vor und nach dem 180° -Puls die sogenannten *Diffusionsgradienten* zum Einsatz. Beide Gradienten weisen eine Amplitude G sowie eine Dauer δ auf und werden durch den Abstand Δ getrennt und können entlang aller drei Raumrichtungen geschaltet werden. Für eine Position z entlang einer Achse ergibt sich so die absolute Frequenz ω_{total} wie folgt:

$$\omega_{total} = -\gamma \cdot (B_0 + Gz) \quad (3.7)$$

Aus dieser Frequenzverschiebung $d(\Phi)$ ergibt sich entsprechend an der Position z eine Phasenverschiebung $d(\Phi)$ (vgl. (2.21)).

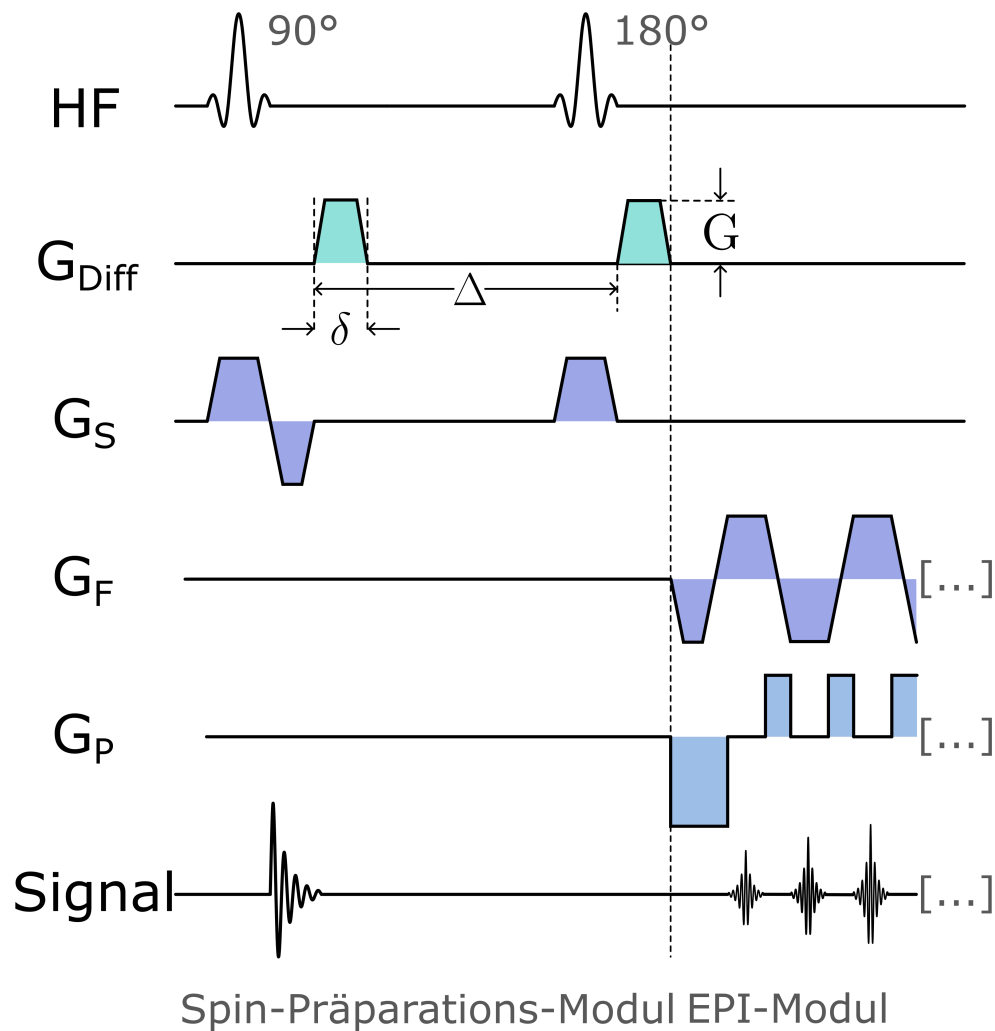


Abbildung 3.1: Sequenzdiagramm einer PGSE-Sequenz mit EPI-Bildakquise. Im Spin-Präparations-Modul kommen ein 90°-Puls für die initiale Anregung und ein 180°-Puls für die Erzeugung des Echos zum Einsatz (SE). Zusätzlich zur parallelen Schichtselektion werden zwei Diffusionsgradienten vor und nach dem 180°-Puls geschaltet.

$$d(\Phi) = \gamma G z \delta \quad (3.8)$$

Ziel des zweiten Gradienten ist es nun, eben jene Phasenverschiebung wieder rückgängig zu machen. Allerdings gelingt dies nur für jene Spins, die sich nicht bewegt haben und den selben Gradienten wahrnehmen wie zuvor. Spins, die sich während Δ bewegt haben, weisen demnach auch nach dem zweiten Gradienten eine Nettophasendifferenz auf und sorgen so für eine Abschwächung des Signals $\frac{S}{S_0}$. Für die Abschwächung des Diffusionssignals ergibt sich so für die von Stejskal und Tanner vorgestellte PGSE:

$$\frac{S}{S_0} = \exp \left(-(\gamma G \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D \right) \quad (3.9)$$

In der Regel wird diese Gleichung umgestellt und vereinfacht:

$$S(b) = S_0 \exp(-bD) \quad (3.10)$$

Der sogenannte *b-Wert* ergibt sich im Falle der PGSE entsprechend aus γ , G , δ und Δ :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (3.11)$$

Der *b-Wert* kann damit als Maß für die Sensitivität der Sequenz für Bewegung angesehen werden. Je größer der *b-Wert* gewählt wird, desto stärker fällt die Diffusionswichtung im späteren Bild aus. Analog zu Formel (3.6) lässt sich auch hier der anisotrope Fall mit Hilfe einer Matrixschreibweise darstellen [4]:

$$S(\vec{B}) = S_0 \exp(-\vec{B} : \vec{D}) \quad (3.12)$$

Mit entsprechender *b-Matrix* $\vec{B}$:

$$\vec{B} = \begin{pmatrix} B_{xx} & B_{xy} & B_{xz} \\ B_{xy} & B_{yy} & B_{yz} \\ B_{xz} & B_{yz} & B_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

Wie bereits angesprochen, findet in organischen Geweben in der Regel anisotrope Diffusion statt. Zusätzlich kommen häufig durch die Größe der Voxel noch unterschiedliche Gewebe mit andersartigen strukturellen Eigenschaften hinzu. Dementsprechend ist auch Gleichung (3.12) nicht ausreichend zur vollständigen Beschreibung der Diffusion innerhalb eines Voxels geeignet. In der Praxis wird aber häufig trotzdem auf Basis von Gleichung (3.10) ein Diffusionskoeffizient berechnet [2].

$$D = \frac{\ln(\frac{S_n}{S_0})}{b_n - b_0} \quad (3.14)$$

Da dieser Diffusionskoeffizient Anteile verschiedener anisotroper Diffusionsprozesse enthalten kann, handelt es sich nicht um einen „echten“ Diffusionskoeffizienten und es wurde deshalb der Term *apparent diffusion coefficient* (ADC) geprägt. Dieser ADC beschreibt das mittlere Diffusionsvermögen innerhalb eines Voxels und wird für „reines Wasser“ (freie Diffusion) wiederum zum echten Diffusionskoeffizienten D .

3.3 Stimulated Echo Acquisition Mode

Heutzutage gibt es unterschiedliche DWI Sequenzen für unterschiedliche Anwendungen. Eine solche Alternative zur PGSE stellt die *stimulated echo acquisition mode* (STEAM) DWI dar. Diese Sequenztechnik wurde ursprünglich in den 1990er Jahren als Alternative zur verbreiteten SE-Technik entwickelt [31]. Zu deren Schwächen gehörten unter anderem Refokussierungsprobleme durch die Kombination des 180° -Pulses mit Schichtselektionsgradienten, die alleinige Abhängigkeit von transversaler Relaxation, bzw. das Fehlen von T_1 -Relaxation, sowie die hohe

Energieübertragung durch die Applikation vieler 180° -Pulse auf das Gewebe. Deswegen nutzt die STEAM-Technik, anders als im Falle der PGSE, lediglich 90° -Pulse zur Erzeugung des stimulierten Echos (engl. *stimulated Echo*, STE). Durch diesen Ansatz kommt es zu einer Vielzahl an SE, ausgelöst durch die Kombination der verschiedenen Pulse. Im Folgenden soll der Fokus aber auf das STE gelegt werden, da dieses für die Bildakquise genutzt wird.

Der wesentliche Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass im Intervall zwischen dem zweiten und dritten Puls (vgl. t_{mix} in Abb. 3.2) die transversale Relaxation sehr langsam abläuft und dafür zusätzlich longitudinale Relaxation auftritt. Dies gelingt, da durch den ersten 90° -Puls die Magnetisierung in die xy-Ebene ausgelenkt wird. Der zweite Puls sorgt anschließend für eine erneute Auslenkung, diesmal aber in die vertikale xz-Ebene. Dort findet nun die longitudinale Relaxation statt. Mit dem dritten Puls wird die Magnetisierung zurück in die xy-Ebene gekippt, wo es zur Formation des STE kommt. So ist eine direkte Quantifizierung der longitudinalen Relaxation möglich, allerdings geht dies mit einem Signalverlust von etwa 50 % im Vergleich zur PGSE einher. Dies hat im Vergleich ein reduziertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl. *signal-to-noise ratio*, SNR) zur Folge.

In Abb. 3.2 ist exemplarisch eine STEAM-DWI-Sequenz abgebildet. Anders als bei der klassischen Implementierung [32] kommt hier ein EPI-Modul anstelle eines Spin-Echo-Readouts zum Einsatz. Bei der hier dargestellten Variante werden alle drei Pulse mit schichtselektiven Gradienten verwendet, was aber nicht zwingend notwendig ist. Es kann auch jeder einzelne Puls mit einem Gradienten und entsprechenden negativen Refokussiergradienten verwendet werden. Die Diffusionsgradienten werden bei der STEAM Technik nach dem ersten und dritten HF-Puls geschaltet, was eine besonders lange Diffusionszeit (Δ) bei gleichbleibender Echozeit erlaubt.

3.4 Diffusions Tensor Model

Im Folgenden soll zunächst ein Blick auf die anisotrope Diffusion geworfen werden, bevor die Kombination unterschiedlicher Diffusionsarten näher betrachtet wird. Wie bereits beschrieben, findet die Diffusion in Geweben anders als in reinem Wasser nicht völlig frei statt, sondern ist

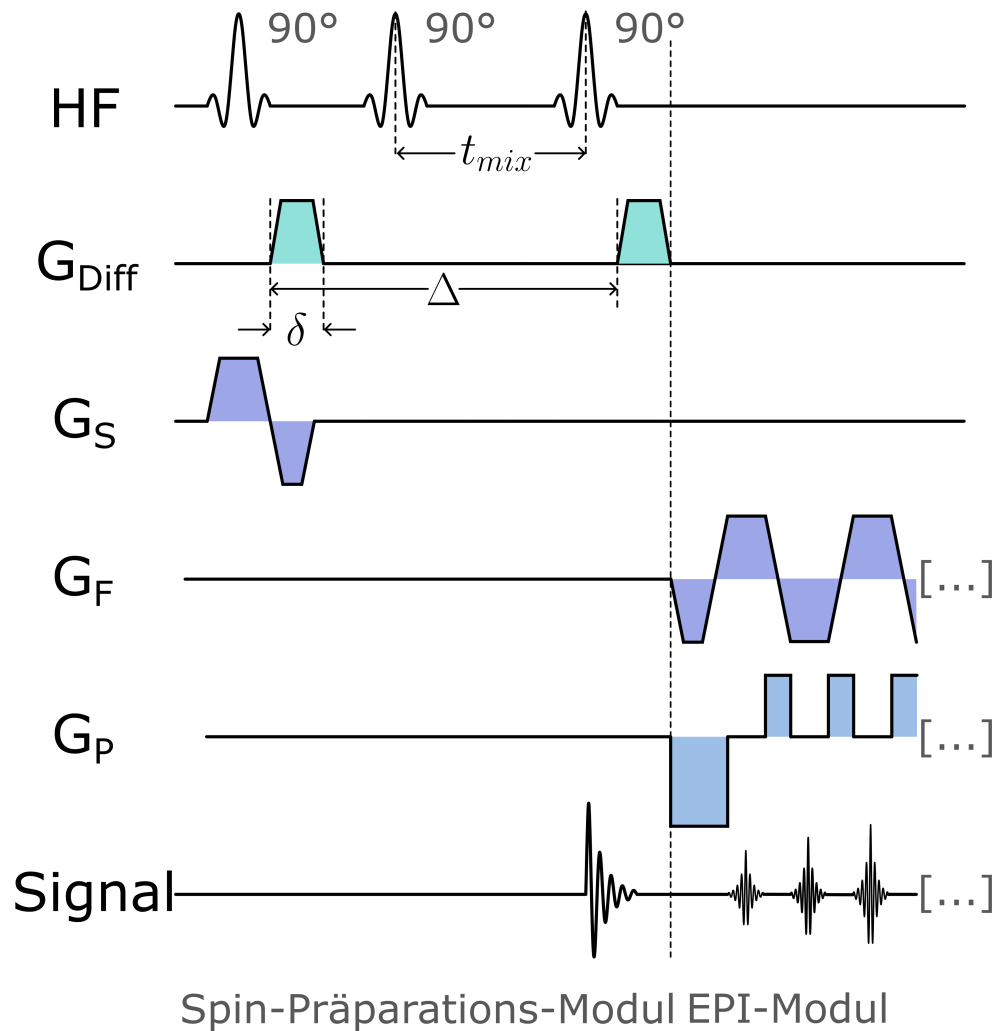


Abbildung 3.2: STEAM-DWI Sequenzdiagramm (hier mit EPI-Readout-Modul). Anders als bei der klassischen PGSE (vgl. Abb. 3.1) kommen anstelle eines 180° -Pulses zwei 90° -Pulse zur Erzeugung eines STE zum Einsatz.

durch unterschiedlichste Strukturen wie Kapillaren oder Membranen häufig gerichtet. Betrachten wir den Fall mit drei Gradienten und einer tubulären Struktur entlang einer der Achsen, so fällt die Diffusion entlang dieser Achse größer aus als entlang der anderen Raumrichtungen. Da biologische Strukturen selten entlang der Koordinaten des Scanners liegen, enthalten alle

Raumrichtungen Anteile der Diffusion. Der Diffusionskoeffizient ist demnach nicht mehr konstant und muss durch den Diffusionstensor aus Gleichung (3.12) beschrieben werden. Für den klassischen Fall mit drei Gradientenrichtungen x , y und z werden demnach effektiv die Einträge D_{xx} , D_{yy} und D_{zz} bestimmt. Entsprechend wird der ADC häufig als Mittelwert dieser drei Werte bestimmt.

Um ein vollständiges Bild der gerichteten Diffusion zu erhalten, ist allerdings der vollständige Tensor notwendig, welcher mit Hilfe eines *Diffusionsellipsoiden* dargestellt wird. Zur Veranschaulichung lassen sich drei Fälle unterscheiden. Für den isotropen Fall werden alle Elemente außerhalb der Diagonalen Null und alle Werte in der Diagonalen sind gleich. So erhalten wir wieder Formel (3.10) und der Ellipsoid stellt eine Kugel dar.

$$\vec{D} = \begin{pmatrix} D & 0 & 0 \\ 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & D \end{pmatrix} \quad (3.15)$$

Liegt eine Struktur entlang einer Gradientenrichtung, so wird die Diffusion entlang dieser Richtung bevorzugt und der Ellipsoid wird entsprechend entlang dieser Richtung gestreckt. Mathematisch lässt sich ein Ellipsoid entlang der Hauptachsen leicht mit Hilfe von drei Radien beschreiben, die als λ_1 , λ_2 und λ_3 bezeichnet werden. Diese drei Radien bilden für diesen Fall die Diagonale des Diffusionstensors und sind gleichzeitig die *Eigenwerte* der Matrix.

$$\vec{D} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (3.16)$$

Für den Fall mit anisotroper Diffusion, die nicht entlang einer Gradientenrichtung verläuft, ergibt sich der Tensor dann zu (3.6). Für die dreidimensionale Darstellung eines solchen Ellipsoids sind zusätzlich zu den drei Radien drei Vektoren (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) notwendig, welche auch die *Eigenvektoren*

des Diffusionstensors sind.

Zur vollständigen Bestimmung aller Eigenwerte und Eigenvektoren sind mindestens sechs nicht kollineare Vektoren und zwei b-Werte notwendig. Typischerweise wird - ähnlich wie bei der ADC-Bestimmung - ein Bild ohne Diffusionswichtung ($b = 0 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$) und eins mit einem größeren b-Wert ($b < 1000 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$) aufgenommen. Um die Genauigkeit der Berechnung zu verbessern können aber auch deutlich mehr Richtungen und b-Werte aufgenommen werden. Zusammengefasst werden Techniken, welche auf Grundlage des Tensors Informationen über die Richtung der Diffusion generieren, in der Diffusion-Tensor-Bildgebung (engl. *diffusion tensor imaging*, DTI).

Fraktionelle Anisotropie

In der klinischen Bildgebung wird allerdings häufig nicht der Diffusionsellipsoid als Maß für die Anisotropie verwendet, sondern die sogenannte Fraktionelle Anisotropie (engl. *fractional anisotropy*, FA) [33]. Die FA ist dabei ein Skalar, welches die Stärke der Anisotropie bzw. das Maß der Verformung des Ellipsoiden beschreibt [34].

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (3.17)$$

Je stärker der Ellipsoid von der idealen Kugel abweicht, desto größer wird die FA. Dementsprechend beschreibt der isotrope Fall der freien Diffusion eine Kugel mit $FA = 0$. Mit zunehmender Diffusion entlang einer Richtung wird der Ellipsoid entsprechend entlang dieser Achse elongiert und $FA \rightarrow 1$ bis hin zum unphysiologischen Fall, dass beispielsweise gilt $\lambda_2 = \lambda_3 = 0$ und somit $FA = 1$ folgt.

3.5 Intravoxel Incoherent Motion Modell

Bisher wurden in erster Linie Diffusionsprozesse betrachtet, die entweder frei oder unter Restriktion durch eine Struktur ablaufen. In der klinische Anwendung sind Voxelgrößen aber in der Regel im Bereich einiger Kubikmillimeter und können so eine Vielzahl an unterschiedlichen

Strukturen aufweisen, die durch unterschiedliche Gewebe bedingt sind. Gerade deswegen haben sich ADC und FA als mittlere bzw. relative Maße in der klinischen Routine etabliert.

Insbesondere in Geweben, die feine Kapillaren enthalten, kann es zur Zirkulation von Flüssigkeiten kommen. Dieser Fluss wird als *Perfusion* oder auch *Pseudo-Diffusion* bezeichnet, da es sich nicht um die klassische Diffusion handelt. Sichtbar wird der Effekt der Perfusion, wenn bei der Bestimmung des ADC zu kleine b -Werte gewählt werden. Da es sich bei der Perfusion um einen, im Verhältnis zur freien Diffusion, sehr schnellen Teilchenfluss handelt, bewegen sich die entsprechenden Spins sehr schnell aus dem kodierten Voxel. Wird also ein kleiner b -Wert ($b < 100 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$) zur Bestimmung des ADC gewählt, so haben noch nicht alle Spins innerhalb der Kapillare das Voxel verlassen und tragen entsprechend zum Signal bei. Betrachten wir Formel (3.14), so erhalten wir für die freie Diffusion, bzw. den ADC, eine exponentiell abfallende Kurve. Für kleine b -Werte wird diese nun durch eine weitere Exponentialfunktion überlagert, wie in Abb. 3.3 dargestellt. In *orange* ist die freie Diffusion dargestellt, welche für kleine b -Werte von der *roten* Pseudodiffusion überlagert wird. Beide zusammen ergeben in *blau* den biexponentiellen Signalabfall als Superposition der beiden einzelnen Prozesse.

Dieses Modell wird als intravoxel incoherent motion (IVIM) bezeichnet und erstmalig durch *Le Bihan et al.* [35] beschrieben. Allerdings dauerte es auf Grund von technischen Limitierungen über 20 Jahre bis sich die Technik in der klinischen Forschung verbreitet hat [36, 37]. Zur Modellierung der Perfusion wird Gleichung (3.14) um den bereits angesprochenen zweiten Exponentialterm mit Diffusionskonstante D^* und Fraktion f erweitert.

$$S(b) = S_0 \cdot ((1 - f) \cdot \exp(-b \cdot D) + f \cdot \exp(-b \cdot D^*)) \quad (3.18)$$

Bei den hier verwendeten Diffusionskoeffizienten handelt es sich um ADC-Werte und darüber hinaus ist die Gleichung nur dann erfüllt, wenn beide Kompartimente die selben Relaxationszeiten aufweisen und kein Austausch zwischen ihnen stattfindet. Unter physiologischen Bedingungen ist dies aber selten gewährleistet, weshalb D^* und f immer entsprechend einzuordnen sind und keine direkte Quantifizierung der Perfusion erlauben [38, 39]. Für die Berechnung ist die

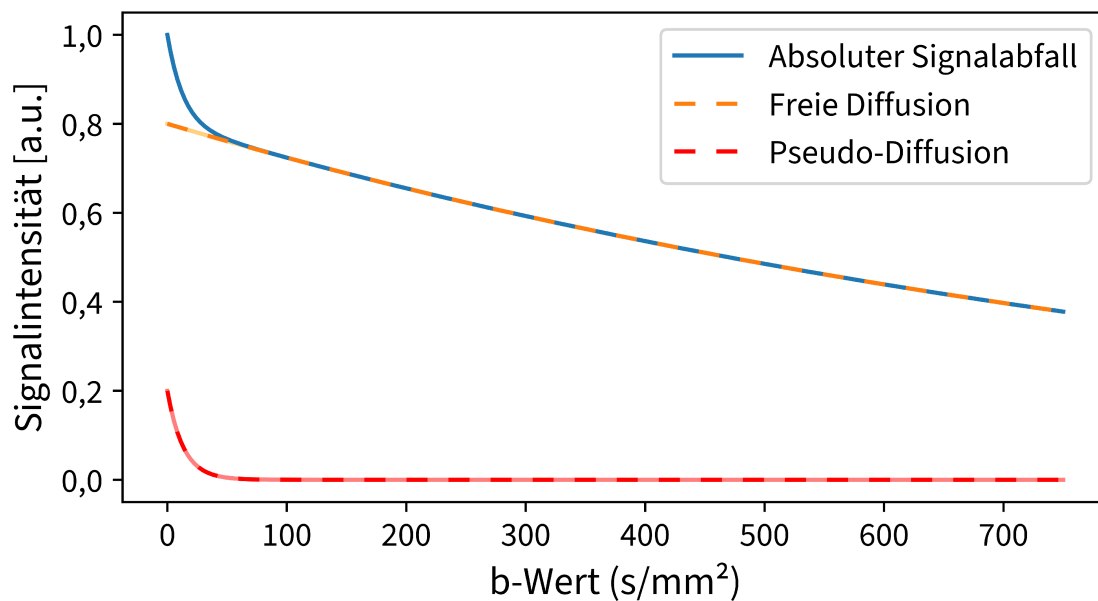


Abbildung 3.3: Dargestellt ist eine Diffusionskurve in *blau* bestehend aus der freien Diffusion (*orange*) und der Pseudo-Diffusion (*rot*) für eine typische Spanne an b-Werten in der menschlichen Niere

Aufnahme von mindestens drei unterschiedlichen b-Werten notwendig, in der Praxis werden aber in der Regel deutlich mehr Werte verwendet [40–42].

3.5.1 Fitting

Während für die Bestimmung des ADC zwei b-Werte ausreichen und der Wert über die Formel (3.14) bestimmt werden kann, kommen bei der IVIM-Analyse mehrere b-Werte zum Einsatz. Aus diesem Grund werden die so erhaltenen Daten mit Hilfe eines *Fittings* analysiert. Dies hat das Ziel, das vorher festgelegte Modell iterativ an die Daten anzupassen. Hierfür können unterschiedliche Regressionsalgorithmen verwendet werden. Da es sich bei den für Gleichung (3.18) gesuchten Parametern f , D , D^* um nicht linear abhängige Parameter handelt, kommt der non-linear least squares (NLLS)-Ansatz zum Einsatz. Das gemessene Signal lässt sich dabei mit Hilfe von Gleichung (3.18) und einem zusätzlichen Rauschterm ϵ darstellen.

$$S_{total} = S(b) + \epsilon \quad (3.19)$$

Ziel der nicht linearen Regression ist es typischerweise die Verlustfunktion L (engl. *cost or loss function*) zu minimieren mit $\min_{\vartheta} L$ [43, 44]. Im Falle der NLLS setzt sich die Verlustfunktion aus der Summe der Quadrate der Residuen (*least squares*) zusammen.

$$L = \sum_{i=1}^n r_i^2 \quad (n \in \mathbb{N}) \quad (3.20)$$

Die Residuen entsprechen dabei den Differenzen aus gemessenen und berechneten Datenpunkten. Für Datenpunkte y , ihre Anzahl n sowie das modulierte Signal mit Parameter $S(i, \vartheta)$ (vgl. (3.18)) ergibt sich für die Verlustfunktion:

$$L(\vartheta) = \sum_{i=1}^n (y(i) - S(i, \vartheta))^2 = \|y - S\|_2^2 \quad (3.21)$$

Für das IVIM-Model gilt $\vartheta = (f; D^*; D)$. Es gibt für die Minimierung der Verlustfunktion eine Vielzahl an unterschiedlichen Ansätzen, wie beispielsweise die Newton Methode, den Levenberg-Marquardt Algorithmus (LM) oder das verwandte Trust-Region-Verfahren. Vor allem die beiden letzteren finden häufig Anwendung bei der Evaluation von IVIM-Daten. Für beide Ansätze ist es dabei wichtig, einen geeigneten Startwert, sowie Grenzen in denen die Modulation stattfindet, festzulegen, um eine hohe Qualität des Fits zu gewährleisten.

Insbesondere in der abdominalen Bildgebung ist das SNR aber häufig sehr niedrig und demnach hat der Rauschterm einen deutlichen Einfluss auf die Evaluation von ϑ . Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Ansätze entwickelt, die dabei helfen, das Modell oder die Evaluation zu „stabilisieren“.

3.5.2 Segmented Fitting

Eine Möglichkeit, das Fitting zu stabilisieren, ist die Reduktion der Parameter in ϑ . Einer dieser Ansätze ist das sogenannte *segmentierte Fitting* (engl. *segmented fitting*). Hier wird ausgenutzt, dass Diffusion und Pseudo-Diffusion etwa zwei Größenordnungen auseinander liegen. Es kann also angenommen werden, dass der Anteil der Pseudodiffusion ab einem Grenzwert b_{thr} vernachlässigbar klein wird (vgl. Abb. 3.3)[45]. Dies wird für eine initiales Fitting ausgenutzt, indem die Datenpunkte unterhalb dieses Grenzwertes verworfen werden und nur die darüber in das Fitting eingehen. Somit erhält man ein Diffusionssignal, welches nur die Anteile der freien Diffusion enthält. Formel (3.18) reduziert sich so zu (3.10).

$$S(b) = S_{int} \cdot \exp(-bD) \quad (3.22)$$

Mit Hilfe von S_{int} besteht so die Möglichkeit wiederum f zu bestimmen.

$$f = \frac{S_0 - S_{int}}{S_o} \quad (3.23)$$

Auf diese Weise ist es möglich, die Anzahl der freien Parameter für das finale Fitting zu reduzieren ($\vartheta = (D^*)$) [46]. Das finale Fitting wird dann mit den entsprechenden Parameterkarten auf Basis aller b -Werte durchgeführt.

4 Die menschliche Niere

Die menschliche Niere ist das entscheidende Organ bei der Regulierung des Wasser-, Säure-Base- und Salzhaushaltes, sowie der Ausscheidung harnpflichtiger Stoffwechselprodukte und Toxine. Dies erreicht sie über die Filtration des Blutes mittels eines feinen Kapillarsystems in Kombination mit anschließender Resorption lebenswichtiger Stoffe. Darüber hinaus handelt es sich bei der Niere auch um ein endokrines Organ, welches über das Erythroprotein Einfluss auf die Bildung roter Blutkörperchen nimmt und zusammen mit der Leber den Vitamin D Stoffwechsel reguliert. Durch ihre Feinstruktur trägt sie außerdem zur Autoregulation des Blutdruckes bei. Auf Grund ihrer vielen Funktionen ist die Niere deshalb eines der Organe, welches am häufigsten von systemischen Erkrankungen betroffen ist [47, 48]. Im nachfolgenden Kapitel werden zunächst die anatomischen Eigenschaften näher beschrieben, bevor die Funktion und angeschlossene Diagnostik näher erläutert werden. Das Kapitel basiert im Wesentlichen auf den Quellen [49, 50].

4.1 Form und Position

Bei den Nieren handelt es sich um zwei bohnenförmige Organe, die beidseitig der Wirbelsäule im *Retroperitonealraum* im *Fossae lumbales* liegen. Dort befinden sie sich zwischen der abdominalen Wand und dem *parietalen Peritoneum* (Bauchfell). Ihre Längsachsen konvergieren leicht nach oben hinten und können sich durch Atmung und Körperlage bis zu 3 cm entlang der Längsachse verschieben. Das Gewicht einer einzelnen Niere liegt bei etwa 120 g bis 180 g und ihre durchschnittlichen Maße liegen bei etwa 12 cm in der Länge, 6 cm in der Breite und 3 cm in der Dicke. Trotz des im Verhältnis zum restlichen Körper recht geringen Gewichtes entfällt fast

25 % des Herzminutenvolumens auf die beiden Nieren. In der Regel ist die rechte Niere etwas kleiner und liegt auf Grund ihrer Position unterhalb der Leber etwas tiefer. Die Lagerung im Retroperitonealraum wird durch eine Fettkapsel (*Capsula Adiposa*) und die Nierenfaszien (*Fascia renalis*) gewährleistet.

4.2 Aufbau

Der Aufbau der Niere ist schematisch in Abb. 4.1 dargestellt. Die Niere setzt sich aus dem Nierenmark (*Medulla renalis*), der Nierenrinde (*Cortex renalis*) und dem Nierenbecken (*Pelvis renalis*) zusammen.

Während Cortex und Medulla die funktionellen Einheiten bilden, dient das Nierenbecken zum Sammeln des gewonnen Harns und liegt dementsprechend zwischen dem Ende des Harnleiters und der Medulla. Das Nierenmark besteht aus 14 kegelförmigen Pyramiden, den sogenannten *Pyramides renales*. Diese Pyramiden weisen eine feine Längsstreifung auf, die aus einer Vielzahl an annähernd parallel laufenden Kapillaren besteht. Die konvexe Seite der Pyramiden weist nach außen zum Cortex und die Spitzen (*Papillae renales*) in Richtung Nierenbecken, wo viele feine Mündungen den Harn in das Nierenbecken ableiten. Umgeben werden die Pyramiden vom Cortex (mit Ausnahme der Papillen), wobei auch die Zwischenräume der Pyramiden untereinander dazu gezählt werden. Auch dieses Gewebe zeigt eine Längsstreifung auf, da hier die feinen Gefäße vom *Hilum*, dem Bereich zwischen den beiden Polen, wo sowohl Harnleiter als auch Nierenarterie und -vene in die Niere laufen, in den äußeren Cortex führen. Der Übergang von Medulla zu Cortex ist an der konvexen Seite der Pyramiden fließend und die sogenannten *Markstrahlen* reichen bis in den Cortex hinein.

Morphologisch bilden Medulla und Cortex eine Einheit, den sog. Nierenlappen (*Lobus renalis*). Jede der Pyramiden hat dabei einen ihr zugeordneten Abschnitt des Cortex. Diese strukturelle Anordnung ist dabei wesentlich durch die funktionelle Baueinheit der Niere, das *Nephron*, bestimmt.

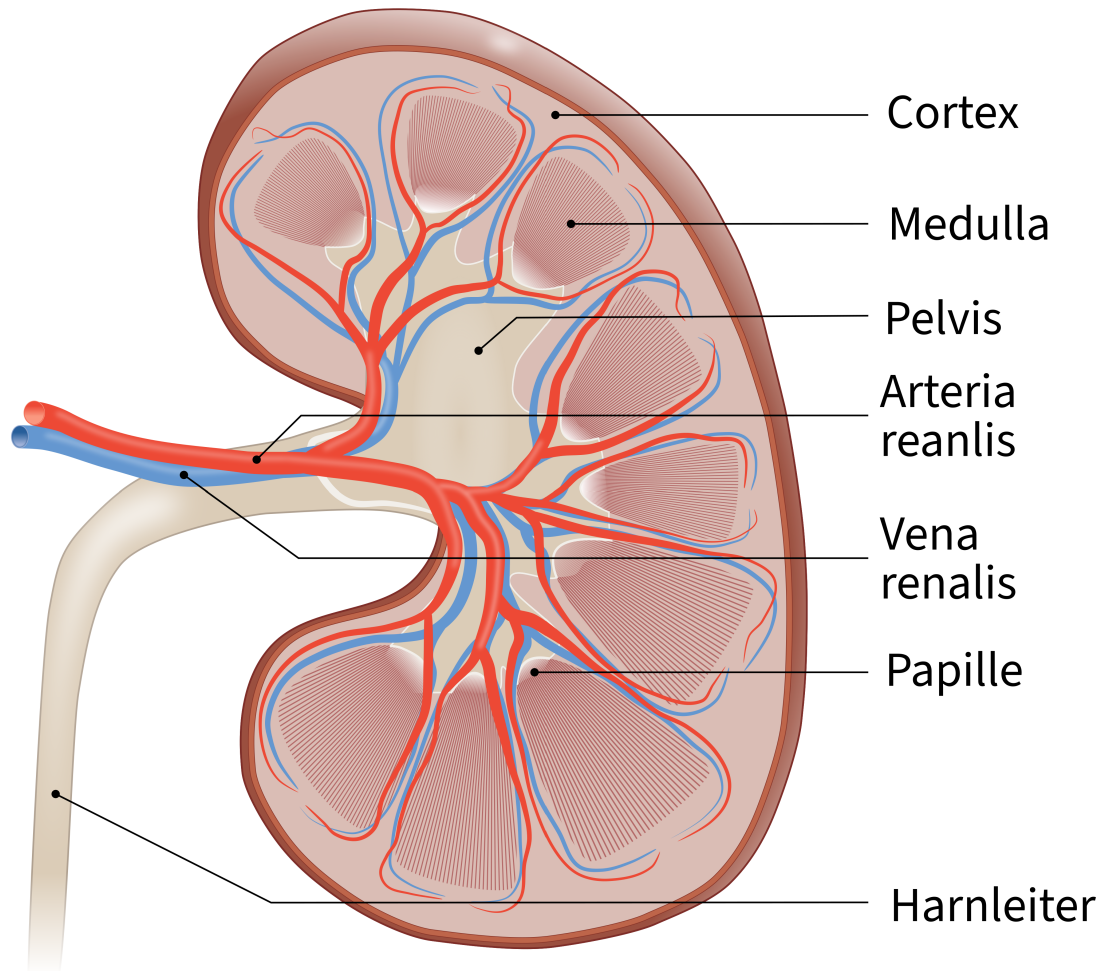


Abbildung 4.1: Anatomischer Aufbau der menschlichen Niere angelehnt an [50]

4.3 Das Nephron

Die grundlegende funktionelle Baueinheit in Cortex und Medulla bildet das Nephron, welches in Abb. 4.2 dargestellt ist. Jede Niere enthält zwischen 1,0–1,4 Mio. Nephrone, die sich aus *Nierenkörperchen* (*Curpusculum renale*) und *Nierenkanälchen* (*Tubulus renalis*) zusammensetzen.

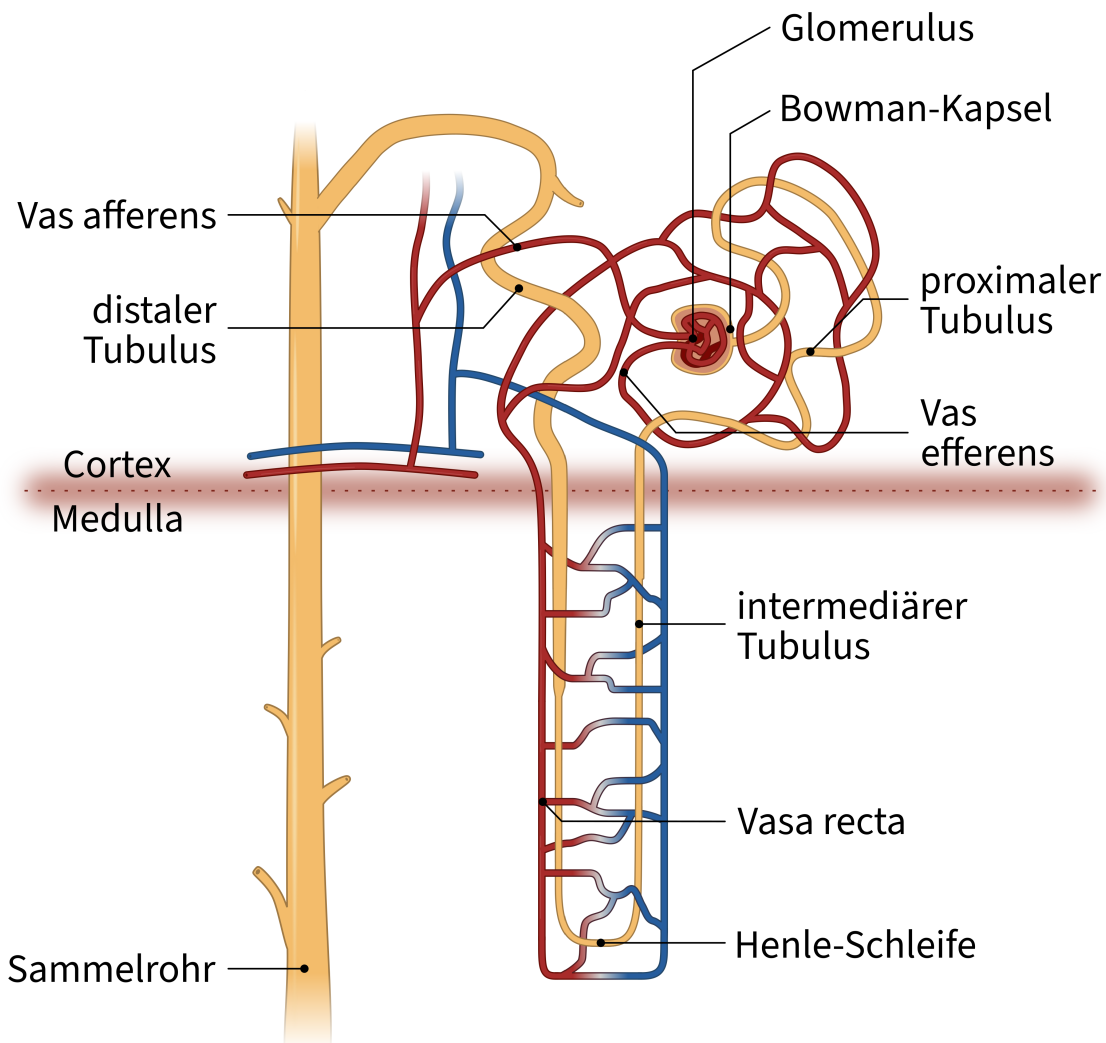


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung des Nephrons mit Blutgefäßen, Glomerulus, Tubulussystem und Sammelrohr. Angelehnt an [50].

Das Nierenkörperchen besteht im Wesentlichen aus dem *Glomerulus* und der ihn umschließenden *Bowmann-Kapsel* oder *Capsula glomerularis*. Beim Glomerulus handelt es sich um ein Kapillarknäuel, welches sich aus 30 bis 40 parallel geschalteten *kapillaren Schlingen* zusammensetzt. Blut fließt hier über die afferenten Arterien in den Glomerulus und nach Durchqueren der Kapillaren über die efferenten Arterien wieder ab. Die Besonderheit dieser feinen Kapillaren

besteht darin, dass sie eine Filtereigenschaft besitzen, die Moleküle mit einem Gewicht über 70 kDa nicht passieren lässt. Die so gefilterten Substanzen werden von der Bowmann-Kapsel aufgefangen und bilden den Primärharn.

Von der Bowmann-Kapsel aus fließt der Primärharn in die Tubuli, wo die Resorption und Konzentration auf 1 % des ursprünglichen Volumens beginnt. Aufteilen lässt sich der Tubulus in drei Abschnitte, den *proximalen Tubulus*, welcher die wesentliche Resorption leistet, den *intermediären Tubulus* inkl. *Henle-Schleife* und den *distalen Tubulus*, der den Übergang zum Sammelrohr bildet. Je nach Position im Mark weisen die einzelnen Nephronen dabei eine leicht unterschiedliche Anordnung und Ausprägung der einzelnen Abschnitte auf.

4.4 Funktionsweise von Glomerulus und Tubulus

Im Glomerulus findet die erste grobe Filterung des Blutes statt. Lediglich Plasmaproteine und zelluläre Bestandteile können den Filter nicht passieren. Niedermolekulare Substanzen passieren den Filter und bilden den Primärharn. Dazu zählen Stoffwechselprodukte, Giftstoffe, Medikamente aber auch lebenswichtige Substanzen. Die Aufgabe des Tubulussystems besteht anschließend darin, für den Körper wertvolle Substanzen in das Blut zurückzuführen und dem Primärharn zu entziehen.

Die größte Resorptionsfähigkeit besitzt der proximale Tubulus. Hier werden $\frac{2}{3}$ des Kochsalzes und Wassers aus dem Primärharn entzogen. Die Wasserresorption erfolgt dabei passiv und resultiert aus der aktiven Resorption von Kochsalz in das *Interstitium* durch spezialisierte Membranproteine. Diese Konzentrationsverschiebung erzeugt einen *osmotischen Gradienten*, welchem das Wasser folgt. Zusätzlich besitzt die Oberfläche des proximalen Tubulus verschiedene andere Proteine und Enzyme, die organische Säuren, Sulfate, Phosphate, Aminosäuren und Glucose resorbieren können und so zurück ins Blut transportieren. In der Regel wird die Konzentration an Glucose und Proteinen im proximalen Tubulus bereits so weit reduziert, dass nur noch geringe Mengen im Primärharn enthalten sind. Erhöhte Konzentrationen im Harn können demnach ein Anzeichen für Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus sein. Tubuluszellen sind

außerdem in der Lage, unterschiedliche Stoffe direkt aus dem Interstitium aufzunehmen. Dies können körpereigene Stoffe sein, die die Funktion der Zelle gewährleisten, aber auch Medikamente und toxische Substanzen. Die Absorption schädlicher Substanzen kann die Funktion der Tubuluszellen einschränken und bis zur Apoptose schädigen.

Die an den proximalen Tubulus anschließende Henle-Schleife dient ebenfalls zur weiteren Konzentration des Primärharns. Ähnlich wie im proximalen Tubulus wird die Resorption von Wasser hier über den osmotischen Gradienten realisiert. Zusätzlich kann über das sog. *Tubuloglomerulären Feedback* mit Hilfe der Konzentration des Kochsalzes direkt der Wassergehalt des späteren Harns reguliert werden. Die Funktion des distalen Tubulus ist wiederum sehr ähnlich zu der des Proximalen, allerdings ist zu diesem Zeitpunkt schon der wesentliche Teil des Wassers resorbiert und die wesentliche Aufgabe besteht in der Überführung in das abschließende Sammelrohr. Hier wird über die verschiedenen Zellen abschließend der Säure-Basehaushalt reguliert.

Selbst bei Schädigung und Funktionsverlust der Niere sind die Nephronen immer noch in der Lage, eine ausreichende Menge an Primärharn zu bilden. Dies führt dazu, dass über Steuerung der Tubulusfunktion noch lange eine Flüssigkeitsausscheidung aufrecht gehalten werden kann und teilweise Schädigungen erst nach einer Verzögerung sichtbar werden.

4.5 Nierenfunktionsdiagnostik

Die *glomeruläre Filtrationsrate* (GFR) bildet den zentralen Parameter zur Beschreibung der Nierenfunktion. Er gibt das gebildete Volumen des Primärharns pro Zeiteinheit an und liegt typischerweise bei ca. 120 ml min^{-1} . Ausschlaggebend für ihn sind sowohl die Filtrationsfläche, die hydraulische Leitfähigkeit als auch der effektive Filtrationsdruck. Der effektive Filtrationsdruck leitet sich dabei aus dem Druck innerhalb der Kapillaren ab, bzw. aus dem Verhältnis des Druckes der *Vas afferens* und *Vas efferens*. Eine wichtige Eigenschaft der Niere ist in diesem Zusammenhang die Autoregulierung des Blutdruckes. Durch die Anpassung der Gefäßwiderstände afferenter Arteriolen kann der Blutdruck innerhalb der Niere angepasst werden, wodurch der GFR über einen großen Blutdruckbereich konstant bleibt.

Neben dem GFR dienen Substanzen, welche glomerulär filtriert werden, aber anschließend **nicht** resorbiert werden, als klinische Marker. Gut geeignet ist Kreatinin, da es lediglich im Glomerulus filtriert wird. Im Tubulus wird es zwar nicht resorbiert, aber bei Tubulusschäden kann es zur Ausschüttung aus den Zellen in den Primärharn kommen. Aus diesem Grund wird der GFR auf Basis von Kreatinin häufig überschätzt. Da die Kreatinin Ausscheidung zusätzlich stark tageszeitabhängig ist, ist eine 24 h Sammlung notwendig, welche sehr fehleranfällig ist. Aus diesem Grund wurde bereits zum Ende des letzten Jahrhunderts die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) eingeführt, für den die Sammlung des 24 h-Urins entfällt. Insbesondere für Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ist die modification of diet in renal disease (MDRD)-Formel gut zur Abschätzung geeignet [51].

$$eGFR = 186 \cdot S_{Kre}^{-1,154} \cdot A^{-0,203} \quad (4.1)$$

Hier wird mit Hilfe des Serumkreatinins S_{Kre} und dem Alter A der eGFR bestimmt. Zusätzlich kann noch ein Wichtungsfaktor für Frauen von 0,742 eingesetzt werden. Der ursprünglich zusätzlich eingeführte Parameter für unterschiedliche Hautfarben wird heute allerdings nicht mehr empfohlen, da er zu einer Überschätzung innerhalb der betroffenen Gruppe führt [52]. Während der GFR immer noch das wesentliche Mittel der Diagnose einer Nierenschädigung ist, liegt eine seiner Schwächen darin, dass eine tatsächliche Schädigung der Nieren in vielen Fällen erst im Nachlauf von 48–72 h detektiert werden kann. Aus diesem Grund werden zusätzlich häufig noch weitere Laborparameter wie *Albumin* oder *Cystatin C* erhoben. Da die frühzeitige Detektion aber immer noch eine große Herausforderung darstellt, wird zunehmend nach anderen Laborparametern geforscht, die in direktem Zusammenhang mit glomerulären und tubulären Schäden stehen. Hier wurden in den letzten Jahren Biomarker wie neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Dickkopf-3 (DKK3), tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2), insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7) oder kidney injury molecule 1 (KIM-1) vorgestellt, welche dabei helfen sollen, eine Schädigung der Niere deutlich früher erkennen zu können [53–57].

Zu den typischen Krankheitsbildern, die mit Hilfe von GFR und Kreatinin bestimmt werden können, gehören das akute Nierenversagen (engl. *acute kidney injury*, AKI) und die chronische Nierenerkrankung (engl. *chronic kidney disease*, CKD). Eine AKI wird dabei durch einen starken Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens die doppelte Menge des Basiswertes innerhalb von sieben Tagen bezeichnet [58]. Dieser Anstieg zeigt den Verlust der Nierenfunktion an, ist aber in vielen Fällen reversibel. Eine AKI kann sich aber auch zu einer CKD entwickeln (eine CKD kann aber auch unabhängig von einer AKI auftreten), welche einen dauerhaften Funktionsverlust beschreibt. Dieser Verlust an Filtrationsleistung äußert sich dann in einem gesenkten GFR ($eGFR < 90 \text{ ml min}^{-1}$) [59].

5 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist eine, auf experimentellen und technischen Ansätzen beruhende, Weiterentwicklung der DWI, um detaillierter Informationen über die Mikrostruktur der menschlichen Niere zu erhalten. Für die Analyse stehen eine Reihe an unterschiedlichen Techniken zur Verfügung, welche teilweise schon in anderen Bereichen der klinischen Diagnostik implementiert oder noch Gegenstand aktueller Forschung sind.

Techniken wie die Bestimmung des ADC oder FA haben sich bereits in anderen Bereichen als klinische Biomarker in der medizinischen Diagnostik etabliert, aber die Translation auf die Niere ist bisher nur für vereinzelte Anwendungen erfolgt. Das IVIM-Modell, welches darüber hinaus die Bestimmung der Pseudo-Diffusion ermöglicht, hat in den vergangenen Jahren vermehrte Aufmerksamkeit in der klinischen Forschung erhalten. Da die Technik aber einige zusätzliche Herausforderungen im Vergleich zu ADC und FA aufweist, konnte sie bisher noch nicht die Etablierung als klinischer Biomarker erreichen.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird zunächst ein Blick auf neue, klinische Anwendungsmöglichkeiten und eine mögliche Sensitivität von ADC und FA auf mikrostrukturelle Veränderungen geworfen. Der Fokus liegt hier unter anderem auf strukturellen Veränderungen resultierend aus entzündlichen Prozessen im vaskulären Gewebe der Niere, die im Rahmen einer Vaskulitis entstehen können. Diese Entzündungen verändern die Diffusion innerhalb der Niere, führen aber auf Grund ihrer Autoregulation und der Pufferfähigkeit der Niere erst spät zu sichtbaren Verschlechterungen der klassischen Nierenmarker.

Ein ähnliches Phänomen tritt auch bei der Applikation von Kontrastmittel auf, wo die Diagnose erst einige Zeit nach der Verabreichung festgestellt werden kann, obwohl die Schäden an der

Struktur der Tubuli unmittelbar beim Eintreten des Kontrastmittels in die Niere entstehen. Im Rahmen der Arbeit soll deshalb untersucht werden, inwiefern die DWI sensibel für diese mikrostrukturellen Änderungen ist und sie darstellen kann.

Die Besonderheit der beiden Erkrankungen liegt darin, dass sie sich im Wesentlichen auf zwei unterschiedliche Areale des Nierengewebes konzentrieren. Mit Hilfe der hier durchgeführten Studien, soll es erstmals möglich sein einen gezielt Einblick in die Veränderungen und den Anteil der Diffusion in den strukturell sehr unterschiedlichen vaskulären und tubulären Teilen des Gewebes zu erlangen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Brücke vom mono-exponentiellen ADC-Modell zu multi-exponentiellen Modellen wie dem IVIM geschlagen, um die Akquise von mikrostrukturellen Veränderungen durch Pathologien, wie die Vaskulitiden der kleinen Gefäße, zu verbessern. Anders als der ADC sind D^* und f noch nicht im gleichen Maße als klinische Biomarker etabliert. Ziel der technischen Entwicklungen und der durchgeführten Studie war es, neue oder verbesserte Werkzeuge zur Analyse zu entwickeln und den Einfluss der Diffusionszeit Δ auf die Bestimmung von sowohl ADC als auch von IVIM-Parametern zu untersuchen, da es bisher noch keine detaillierten Richtlinien oder Empfehlungen für die Evaluation in der menschlichen Niere gibt. Es gibt demnach teilweise aus verschiedenen Gründen, wie den technischen Eigenschaften des verwendeten Scanners, der Auswahl der verwendbaren Sequenzen oder durch den Patienten notwendige Einschränkungen, große Unterschiede bei der Wahl der Messparameter. Um den Einfluss von Δ abschätzen zu können, wurde eine STEAM-Sequenz verwendet, welche im Vergleich zur PGSE eine größere Auswahl an Werten für Δ erlaubt. Allerdings ist dadurch die Implementierung unterschiedlicher Korrekturen für b-Werte, T_1 -Relaxation sowie des IDEAL-Ansatzes zur Stabilisierung der Evaluation notwendig. Mit Hilfe der hier durchgeführten Arbeiten, soll es möglich werden, detaillierte Informationen über die mikrostrukturellen Eigenschaften und ihre Alteration in der menschlichen Niere zu gewinnen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben sowohl einen ersten Einblick auf die Wirksamkeit von ADC und FA als Biomarker für die Diagnostik akuter Nierenschäden, als auch Aufschluss über den Einfluss der Diffusionszeit auf die Bestimmung des ADC und der IVIM-Parameter. Die im Zuge

der Arbeit entwickelten Ansätze tragen zur Verbesserung der Nierendiagnostik bei und eröffnen darüber hinaus weitere Anwendungsmöglichkeiten im menschlichen Abdomen.

6 Klinischer Teil

Im folgenden Kapitel werden die klinischen Studien, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, dargestellt. Der Fokus in diesem Kapitel liegt dabei im Wesentlichen auf den bereits in der Klinik weit verbreiteten Biomarkern ADC und FA. Beide finden teilweise bereits in unterschiedlichen Teilgebieten der Radiologie regelmäßige Anwendung in der Routine, wurden aber bisher noch nicht bei Patienten mit Vaskulitis oder während der Nachsorge eines kardiologischen Eingriffs eingesetzt. Zunächst soll dafür das notwendige Hintergrundwissen zur Einordnung der Studien gelegt werden, bevor anschließend der allgemeine methodische Ansatz und die studienspezifischen Details erläutert werden. Das Kapitel schließt mit den gewonnenen Ergebnissen und einer entsprechenden Diskussion dieser.

6.1 Einleitung und Hintergründe

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in zwei klinischen Studien mikrostrukturelle Veränderungen von Nierengewebe mit Hilfe der DWI-Parameter ADC und FA untersucht. Ziel dieser Arbeiten ist es, zur Etablierung der DWI als Biomarker für Identifikation und Überwachung von Nierenerkrankungen beizutragen und so beispielsweise den Einsatz von interventionellen Eingriffen wie Biopsien zu reduzieren und zu verbessern. Gerade der ADC hat sich in verschiedenen radiologischen Einsatzgebieten bereits als wichtiger Parameter etabliert und trägt wesentlich zur Diagnostik bei [6].

Da das Gewebe der Niere eine feine Struktur und große Oberfläche aufweist, erzeugen strukturelle Änderungen häufig schnell ein geändertes Diffusionsverhalten. Im Folgenden werden

zwei Studien vorgestellt, in denen das Nierengewebe auf unterschiedliche Arten beeinflusst und verändert wird. Der erste Absatz soll sich mit den Auswirkungen einer Vaskulitis auf das vaskuläre Nierengewebe beschäftigen, bevor der Einfluss von radiographischen Kontrastmitteln auf die Nierentubuli näher erläutert wird. Beide Erkrankungen zeichnen sich durch einen sehr spezifischen Befall einzelner Abschnitte des Nephrons aus und ermöglichen so erstmals einen Einblick in die Veränderungen im vaskulären und tubulären Gewebe. Aus diesem Grund mussten für beide Studien, im Rahmen dieser Arbeit, Protokolle entsprechend optimiert werden, um dann im Anschluss qualitativ hochwertige DWI-Aufnahmen zu generieren und auszuwerten.

6.1.1 DWI bei Patienten mit Vaskulitis

Eine Vaskulitis beschreibt ganz allgemein die Entzündung der Wände von Blutgefäßen und führt zu charakteristischen Gewebeerkrankungen [61]. Sie kann dabei in nahezu allen Gefäßen mit unterschiedlicher Ausprägung auftreten und betrifft häufig neben einzelnen Organen auch ganze Organsysteme. Daraus resultieren vielfältige Symptome, welche sowohl die Diagnostik als auch die Therapie erschweren. Zur besseren Klassifizierung der Erkrankung wurde eine, auf Basis der betroffenen Gefäßdurchmesser basierende, Einteilung entwickelt [61]. Zu den dort beschriebenen Erkrankungen gehören auch eine Reihe von autoimmunbedingten Varianten, zu denen auch die durch antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (engl. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) induzierte Vaskulitis gehört, welche vor allem feine Gefäße betrifft.

Gerade in Organen mit einem hohen Anteil an vaskulärem Gewebe, wie der Niere, können sich diese Varianten manifestieren [61]. Aus diesem Grund resultieren verschiedene Formen der Vaskulitis häufig in einer Glomerulonephritis [62]. In sehr seltenen Fällen (Inzidenz von 7 ppm) kann sich eine Vaskulitis in der Niere auch zu einer rasch progredienten Glomerulonephritis (engl. *rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN) entwickeln [63]. Die Diagnose einer Nierenbeteiligung ist im Rahmen der aktuellen Diagnostik allerdings nur im Zuge einer AKI möglich, also erst im Falle eines Schadens mit deutlichem Funktionsverlust. Als Goldstandard gilt in diesem Zusammenhang nach wie vor die Biopsie des betroffenen Gewebes [64]. Allerdings stellt die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Blutungen im Rahmen der Entzündungen ein großes Risiko für

gefährliche Folgekomplikationen dar [65].

Da eine Diagnose derzeit folglich nicht ohne zusätzliche Risiken auskommt, ist die Suche nach alternativen diagnostischen Methoden von großer Bedeutung. Die funktionelle Bildgebung und insbesondere die DWI konnte bereits als Biomarker bei unterschiedlichen renalen Erkrankungen wie der diabetischen Nephropathie eingesetzt werden [66, 67]. Darüber hinaus gibt es ähnliche Studien, die sich mit dem Einfluss der DWI im Rahmen des Verlaufes einer CKD beschäftigt haben [16, 17].

Ziel der Studie ist es, das Potential der DWI-Parameter ADC und FA bei Patienten mit ANCA-induzierter Vaskulitis zu evaluieren. Zusätzlich sollen ebenfalls Patienten betrachtet werden, die zwar an einer Vaskulitis leiden, aber auf Grund einer fehlenden AKI noch keine Diagnose einer Nierenbeteiligung haben.

6.1.2 Radiografische Kontrastmittel und ihr Einfluss auf die Niere

Für viele Interventionen der modernen Medizin ist jodhaltiges radiologisches Kontrastmittel (engl. *radiographic contrast medium*, XCM) von entscheidender Bedeutung. Es kommt bei Computertomographie (CT)-Scans, der interventionellen Radiologie, der Gefäßchirurgie und der interventionellen Kardiologie im Rahmen der Diagnostik zum Einsatz. Bei jeder dieser Applikationen werden teils große Mengen des Kontrastmittels in den Körper gebracht und dort final über die Nieren ausgeschieden. Da das Kontrastmittel auf die Zellen der Tubuli toxisch wirkt, kann bei erhöhter Gabe eine Komplikation auftreten, die als Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (engl. *contrast-induced nephropathy*, CIN) bezeichnet wird.

Zur Klassifizierung wurden vom Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes (KDIGO) und dem Acute-Kidney-Injury-Network (AKIN) Richtlinien aufgestellt, die ausschlaggebend für die Diagnostik einer CIN einen Abfall des Urinvolumens unter $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ über 6–12 h nach Applikation (*nonoliguria*) und einen Anstieg des Serum Kreatinin auf über $0,3 \text{ mg dl}^{-1}$ (bzw. das 1,5 bis 2 fache der Basislinie) über 48 h–72 h definieren.

Je nach Studienpopulation liegt die Häufigkeit dieser Erkrankung zwischen 10 und 30 % [59, 68, 69]. Da die Applikation von Kontrastmittel sehr verbreitet ist und die Erkrankung relativ viele

Patienten betrifft, wurden verschiedene Bewertungssysteme vorgeschlagen, die dazu dienen, Probanden mit erhöhtem Risiko zu identifizieren [68, 70–74]. Als Bewertungskriterien kommen hier Alter, Geschlecht oder verschiedene Vorerkrankungen zum Einsatz. Die Dringlichkeit der Identifizierung von Risikopatienten in Kombination mit der Unschärfe der gewählten Parameter hat aber dazu geführt, dass Patienten, für die ein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, unverhältnismäßig oft eher konservative Therapieansätze erhalten auch wenn der Nutzen einer Therapie, welche die Applikation von Kontrastmittel beinhaltet, relativ gesehen größer wäre [75].

Physiologisch betrachtet sorgen XCM für Gefäßverengungen und erzeugen einen Anstieg der Osmolarität des Blutes in den Nierenarterien. Dies beeinflusst direkt die osmotischen Gradienten, welche die Basis für die Resorptionsprozesse in den Nephronen bilden (vgl. Abschn. 4.3 und Abschn. 4.4). Durch die reduzierte Perfusion kann es außerdem zu Hypoxien (Sauerstoffmangel) und Ischämien (verminderte oder fehlende Durchblutung von Gewebe) kommen, die insbesondere im proximalen und distalen Tubulus der Medulla auftreten [69, 76]. Zusätzlich kann das XCM in den tubulären interstitial Raum eindringen und von dort von den Tubuluszellen absorbiert werden. Dies kann die Zellen schädigen und bis hin zur Apoptose und Nekrose führen [77].

Momentan besteht die einzige verbreitete Prophylaxe darin, Patienten, die vor der Intervention bereits einen niedrigen eGFR aufweisen ($eGFR < 30 \text{ ml min}^{-1}$), vor der Applikation des Kontrastmittels ausreichend zu hydrieren. Bei Risikopatienten, die bereits eine kardiologische oder renale Komplikation hatten, ist dies aber besonders schwierig [78, 79]. Deswegen bleibt die Prophylaxe und Therapie der CIN ein wichtiges Thema in der wissenschaftlichen Diskussion [79–82]. Für die, in der Literatur diskutierten, Ansätze ist allerdings eine sehr detaillierte Klassifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko notwendig. Dementsprechende wurden unterschiedliche Biomarker untersucht, welche direkt Aufschluss über glomeruläre und tubuläre Schäden geben sollen (vgl. Abschn. 4.5). Ihr großer Nachteil liegt allerdings in der aufwendigen und teuren Laboranalyse, welche zur Bestimmung notwendig ist und eine schnelle Diagnostik verhindert.

Da solche Zellschäden direkt Einfluss auf die Diffusion innerhalb von Tubulus und Glomerulus haben und darüber hinaus auch die Austauschprozesse zwischen Primärharn und Blut beein-

flussen, bietet sich die DWI als bildgebende Technik an. Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich allerdings um Patienten, die zum einen eine Vorerkrankung aufweisen und zum anderen das Kontrastmittel im Zuge einer kardiologischen Intervention erhalten. Dies erhöht die Anforderungen an eine MRT-Untersuchung deutlich. Auf Grund des erhöhten physischen Stresses und einer häufigen respiratorischen Einschränkung ist eine Überwachung des Herzkreislaufsystems zwingend notwendig. Im Zuge dessen ist es von entscheidender Wichtigkeit, die MR-Akquise so kurz wie möglich zu halten. Aus diesem Grund wurde zur Gewinnung diffusionsbezogener Parameter eine kurze DTI-Sequenz verwendet, welche sowohl die Bestimmung von ADC als auch von FA ermöglicht.

6.2 Material und Methoden

Die klinischen Studien, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, folgen dabei einem möglichst ähnlichem methodischen Aufbau, der sich an den empfohlenen klinischen Richtlinien orientiert [42, 83]. Dabei wird in der Regel ein Protokoll verwendet, das eine Reihe an unterschiedlichen anatomischen und funktionellen Sequenzen enthält, welche an die studieneigenen Rahmenbedingungen angepasst werden. Im Folgenden wird zunächst auf das allgemeine Vorgehen eingegangen, welches gewählt wurde, bevor die studienbezogenen Details erläutert werden.

6.2.1 MRT-Akquise

Das Protokoll baut auf *localizern* auf, die zunächst eine grobe Orientierung im Abdomen erlauben. Anschließend werden detaillierte anatomische Aufnahmen für die drei Schichtebenen mit Hilfe einer half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE)-Sequenz erzeugt, die mit einer coronal, entlang der Nierenhauptachsen orientierten HASTE-Sequenz abgeschlossen werden. Die verwendeten Parameter für die vier HASTE Sequenzen sind in Tab. 6.1 zusammengefasst. Eine Besonderheit stellen die sagittalen Aufnahmen dar, da hier lediglich fünf Schichten pro Niere ausreichend sind und die Bilder bereits leicht entlang der jeweiligen Nierenhauptachsen gekippt

werden. Für die meisten funktionellen Messungen dient aber die letzte *paracoronale* HASTE-Sequenz als Basis zur Planung und Ausrichtung. Ziel ist dabei, Schnitte entlang der Hauptachse durch beide Nieren zu erhalten, die eine detaillierte Darstellung von Cortex, Medulla und Pelvis erlauben. Eine solche typische paracoronale HASTE-Aufnahme eines Probanden ist in Abb. 6.1 zu sehen.

Tabelle 6.1: HASTE-MRT-Akquisitionsparameter

Parameter	Coronal / Paracoronal	Axial	Sagittal
TR / TE	1200 ms / 99 ms	1400 ms / 96 ms	1400 ms / 96 ms
FOV	$380 \times 380 \text{ mm}^2$	$380 \times 297 \text{ mm}^2$	$380 \times 297 \text{ mm}^2$
Matrix	512×358	320×259	320×259
Schichtdicke	5 mm	5 mm	4 mm
Schichtanzahl	40 Schichten	40 Schichten	2×5 Schichten
Parallel Imaging Faktor	2	2	2

Im Anschluss an die anatomischen Übersichtsmessungen werden die funktionellen Messungen, in der Regel, an der Mittelachse der paracoronalen HASTE geplant. Häufig kommt hier auch eine Verknüpfung zum Einsatz, die eine Übertragung der Parameter gewährleistet. Dadurch sind alle coronal ausgerichteten, verknüpften und funktionalen Messungen im Anschluss gleich justiert und weisen mindestens eine gemeinsame zentrale Schicht auf. Zu den funktionalen Messungen gehören, neben der DTI Messung, die eine Quantifizierung von ADC und FA erlaubt, auch relaxometrische Messungen zur Quantifizierung von T_1 , T_2 und T_2^* und arterial spin-labeling (ASL)-, blood-oxygen-level-dependent (BOLD)- oder quantitative susceptibility mapping (QSM)-Messungen. Die Daten der, für diese klinischen Studien, verwendeten DTI-Sequenz, welche sich an den, bereits angesprochenen, empfohlenen Einstellungen orientiert [42], sind in Tab. 6.2 zusammengefasst. Es handelt sich hier um eine PGSE-Sequenz mit EPI-Readout, die sechs Richtungen bei vier b-Werten aufweist, sodass die reine ADC und FA Bestimmung möglich ist. Ein field of view (FOV) von $400 \times 400 \text{ mm}^2$ genügt, wie bei der HASTE Sequenz, für eine vollständige Darstellung des Abdomens und wird mit einer Matrix von 176×176 abgetastet. So ergibt sich eine *in-plane*-Auflösung von $\sim 2,3 \times 2,3 \text{ mm}^2$, welche ausreichend Signal für ein gutes SNR



Abbildung 6.1: Coronal entlang der Nierenachse gekippter Schnitt mit Hilfe einer HASTE-Sequenz

liefert und damit eine stabile Evaluation ermöglicht. Um den Einfluss der die Niere umschließenden Fettkapsel zu reduzieren und Artefakten vorzubeugen, wurde zusätzlich eine Fettsättigung eingesetzt.

6.2.2 Datenanalyse

Zur Analyse der gewonnenen funktionalen Daten werden, neben den häufig *in-line* erstellten Parameterkarten, region of interest (ROI)-Masken eingesetzt. Da in den Niere insbesondere die Unterschiede zwischen Medulla und Cortex von Interesse sind, werden die gewonnenen Daten entsprechend segmentiert. Für die DWI werden sowohl Cortex als auch Medulla auf den entsprechenden Bildern per Hand im Programm *ITK-SNAP* eingezeichnet [84]. Als Referenzbild dient dabei das b_0 -Bild, da es das beste SNR aufweist und Cortex und Medulla dort gut zu differenzieren

Tabelle 6.2: DTI-EPI MRT-Akquisitionsparameters

Parameter	Wert
TR / TE	3000 ms / 78 ms
FOV	400 × 400 mm ²
Matrix	176 × 176
Schichtdicke und -Anzahl	5 mm; 15 Schichten
Fettunterdrückung	Spectral adiabatic inversion recovery
Diffusionsrichtungen und Mittelungen	6 Richtungen; 1, 3, 5 und 5 Mittelungen
<i>b</i> -Werte (s mm ⁻²)	0, 50, 400 und 800

sind. Bei der Untersuchung von Tumoren können aber auch andere *b*-Wert-Aufnahmen bei der Lokalisierung helfen. Ein Beispiel für solche eine ROI ist in Abb. 6.2 zu sehen. Die Größe der ROI, für die jeweilige Region, kann sich dabei zwischen Patienten unterscheiden, da sich zum einen die Zusammensetzung der Niere zwischen den Probanden stark unterscheiden kann und zum anderen beim Einzeichnen Bildartefakte und Pixel, die nicht klar einer Region zugeordnet werden können, ausgespart werden.

Für die weitere statistische Analyse kommen eigens erstellte Skripte in Matlab oder Python zum Einsatz, welche durch Überlagerung die einer ROI zugehörigen Pixel auf einer Parameterkarte identifizieren und exportieren. Anschließend findet die eigentliche statistische Analyse in *R* [85] statt, wo Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen ROI gebildet werden. Diese Schritte werden für alle Probanden oder Patienten wiederholt, bis ein vollständiger Satz aller Parameter über alle interessanten Regionen in der gesamten Kohorte vorliegt. Um beispielsweise Unterschiede zwischen einer Kontrollgruppe gesunder Probanden und einer Gruppe Patienten zu ermitteln, werden bei ausreichender Stichprobengröße zunächst die Verteilungen mittels *Kolomogorov-Smirnov-Test* auf Normalverteilung getestet, bevor zur Signifikanzprüfung entweder ein *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test* (nicht normalverteilt) oder ein *t-test* zum Einsatz kommt. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten statistischen Tests wurden mit Hilfe von selbst erstellen Skripten in *R* durchgeführt.

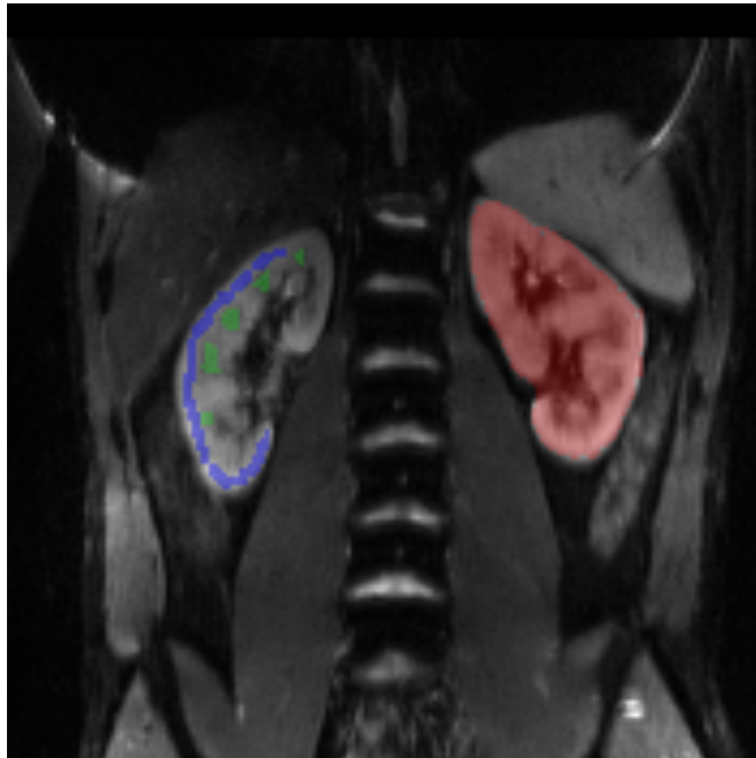


Abbildung 6.2: DWI-Bild mit überlagelter linker Nierenmaske (*rot*) ROI für Cortex (*blau*) und Medulla (*grün*)

6.2.3 Studie: Vaskulitis

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Messungen und Auswertungen entsprechen im Wesentlichen den bereits vorgestellten Methoden. Weil sich die Studie aktuell aber in Vorbereitung für eine zeitnahe Einreichung befindet, wird hier nur der DWI-Teil der angewandten Methodik erläutert, um eine Publikation nicht zu gefährden.

Die MRT-Akquise im Rahmen dieser Studie folgt dem bereits beschriebenen Aufbau aus HASTE-Sequenzen gepaart mit funktionellen Messungen und wurde an einem 3 T Magnetom Prisma (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mithilfe einer 18 Kanal Körperspule und einer 32 Kanal Rückenspule durchgeführt. Neben der im weiteren behandelten DTI-Messung, wurden noch zusätzliche funktionelle Messungen wie relaxometrischen Sequenzen, ASL, BOLD und QSM angewandt.

Für die Studie lag ein positives Ethikvotum vor und alle Teilnehmer haben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben. Das Probandenkollektiv setzt sich aus zehn gesunden Teilnehmern zusammen, von denen sechs Frauen und vier Männer mit mittlerem Alter $63,2 \pm 6,9$ a waren. Keiner der Probanden hatte eine Vorgeschichte an Nierenerkrankungen, Diabetes, einer vaskulären Erkrankung, einer Nierenoperation oder eine Vorgeschichte systemischer Erkrankungen mit Nierenbeteiligung. Demgegenüber steht die Gruppe der Patienten, die sich aus fünf Frauen und zwei Männern zusammensetzt (mittleres Alter $63,8 \pm 11$ a). Alle Patienten wiesen eine Vaskulitis auf, wobei bei vier Patienten noch keine Nierenbeteiligung nachgewiesen werden konnte und drei bereits eine RPGN zeigten.

Die Datenanalyse folgt der bereits beschriebenen Praxis, allerdings wurden auf Grund der kleinen Stichprobe keine statistischen Tests auf signifikante Unterschiede durchgeführt, da diese für eine geringe Anzahl an Teilnehmern nicht aussagekräftig wären.

6.2.4 Studie: Kontrastmittel

Das Vorgehen im Rahmen der Studie entspricht der allgemeinen Herangehensweise und wurde an einem 3 T Magnetom Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mithilfe einer 16 Kanal Körperspule und eine 30 Kanal Rückenspule durchgeführt. Allerdings konnte auf Grund des engen zeitlichen Rahmens lediglich die DTI durchgeführt werden. So konnte eine sehr kurze Akquisedauer von 7,21 min erreicht werden. Für die Diffusionsdarstellung kam die bereits erwähnte DTI-Sequenz zum Einsatz, deren Parameter in Tab. 6.2 aufgelistet sind. Eine Besonderheit dieser Studie liegt darin, dass die Patienten zwei mal am selben Tag mit diesem Protokoll gemessen wurden. Die erste Messung fand am frühen Morgen einige Stunden vor der Intervention statt und die zweite Messung entsprechend am Abend des selben Tages nach der Intervention. Um eine möglichst hohe Übereinstimmung in den Schichten zu gewährleisten, wurde die zweite Messung auf Basis der ersten so geplant, dass die zentralen Schichten möglichst übereinstimmen.

Das Patientenkollektiv besteht aus 15 Patienten, wobei fünf männliche und zehn weibliche Patienten im Alter von 54–84 a (mittleres Alter $76,3 \pm 8,1$ a) an der Studie teilgenommen haben. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum vor und alle Patienten gaben schriftlich die

Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Alle Patienten wiesen eine Vorerkrankung mit CKD und einen Mehran Score über zehn auf [86]. Die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels fand bei allen Patienten im Rahmen einer kardiologischen Intervention statt. Weil es sich bei allen Patienten um Hochrisikopatienten für eine CIN handelt, wurden entsprechend der gängigen Empfehlungen ein niedrig osmotisches Kontrastmittel in empfohlener Dosis verabreicht [70, 82, 87]. Außerdem wurde prophylaktisch eine Hydratation zum Schutz der Nieren durchgeführt [79, 81].

Zusätzlich zu den gewonnenen DWI-Parametern wurden Blut- und Urinproben zur Bestimmung von eGFR, Kreatinin, Cystatin C sowie der speziellen Laborparameter NGAL, DKK3 und KIM-1 für Tubulusschäden und TIMP2 und IGFBP-7 für glomeruläre Schaden erhoben. Es wurden insgesamt fünf Blutproben gesammelt: die erste einen Tag vor dem Eingriff, die zweite am Tag des Eingriffs und drei weitere entsprechend an den Folgetagen.

Die Datenanalyse wurde, wie bereits dargestellt, mittels ROI durchgeführt und die statistische Auswertung für die pre-, post-Interventionsanalyse erfolgte wie beschrieben durch selbst erstellte Skripte in R.

6.3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden zunächst Teile der vorläufigen Studie zur Vaskulitis dargestellt, bevor die Ergebnisse der Studie zum Einfluss von Kontrastmitteln präsentiert werden.

6.3.1 Studie: Vaskulitis

In Abb. 6.3 sind exemplarisch die ADC und FA Karten einer gesunden Kontrolle, eines Patienten mit RPGN und eines Patienten mit Vaskulitis aber ohne Nierenbeteiligung abgebildet. Visuell lässt sich ein deutlicher Abfall des medullären ADC von der Kontrolle über den Patienten mit Vaskulitis bis hin zu diagnostizierten RPGN feststellen. In der FA sind die Unterschiede weniger deutlich sichtbar, aber ein Anstieg der FA ist ebenfalls erkennbar.

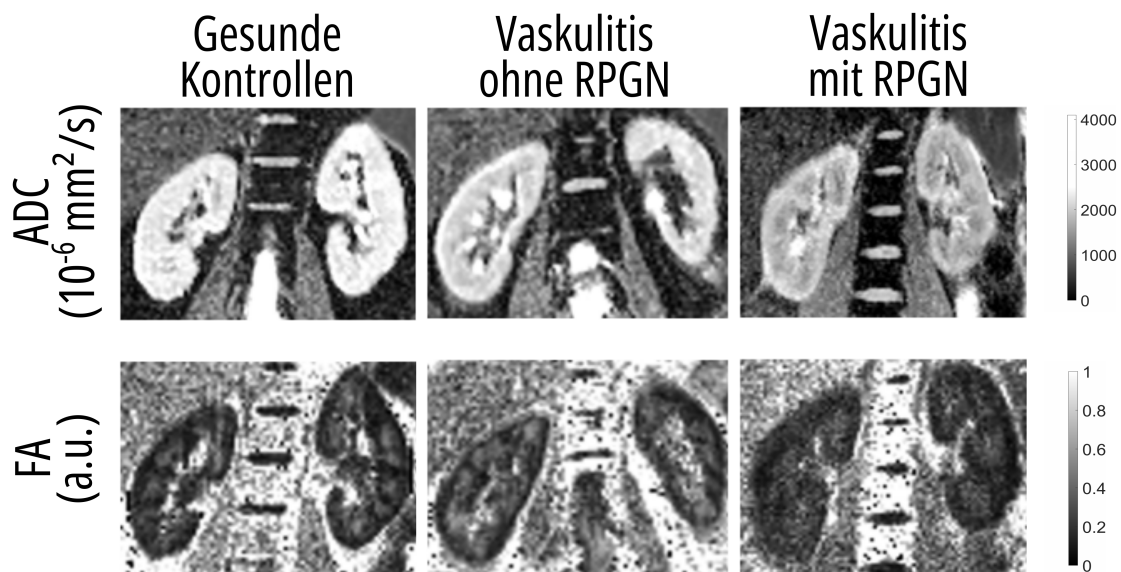


Abbildung 6.3: Die erste Zeile zeigt ADC-Karten für eine gesunde Kontrolle, Patienten mit Vaskulitis und ohne Nierenbeteiligung und einen Patienten mit RPGN. In der zweiten Zeile sind die FA-Karten der entsprechenden Patienten abgebildet.

Die Ergebnisse für die gesamte Kohorte werden zusammengefasst in Tab. 6.3 dargestellt. Abgebildet sind sowohl ADC- als auch FA-Werte für die drei untersuchten Gruppen, gesunden Kontrollen, sowie Vaskulitis-Patienten mit und ohne Nierenbeteiligung. Patienten mit ANCA assoziierter Vaskulitis und Nierenbeteiligung zeigten einen deutlichen Abfall in sowohl kortikalen als auch medullären ADC im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Dagegen zeigen sich deutliche Änderungen in der FA nur in der Medulla der Patienten mit RPGN.

Für die Gruppe der Patienten, welche zwar von einer ANCA assoziierte Vaskulitis betroffen sind, aber bis zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine diagnostizierte Nierenbeteiligung aufwiesen, konnte ebenfalls ein Abfall des ADC in Cortex und Medulla beobachtet werden. Vergleichbare Ergebnisse zur Gruppe mit Nierenbeteiligung können für FA in der Medulla gezeigt werden.

Tabelle 6.3: DWI-Parameter in den Vaskulitis-Patienten-Gruppen und gesunden Kontrollen

Gruppen	ADC [mm ² s ⁻¹ × 10 ⁻⁶]		FA [a.u.]	
	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
Patienten mit RPGN wegen Vaskulitis	1907 ± 59	1588 ± 260	0,177 ± 0,049	0,338 ± 0,088
Patienten mit Vaskulitis ohne RPGN	1847 ± 133	1785 ± 184	0,215 ± 0,035	0,289 ± 0,053
Gesunde Kontrollen	1981 ± 89	1982 ± 109	0,21 ± 0,041	0,208 ± 0,033

6.3.2 Studie: Kontrastmittel

Bei allen 15 Patienten konnten beide MRT-Messungen mit ausreichender Bildqualität erfolgreich durchgeführt werden. Die Bildakquise fand dabei $4,6 \pm 2,2$ h vor und $5,1 \pm 2,4$ h nach der Intervention statt. Alle klinischen Parameter befinden sich in den Tabellen B.1 und B.2 im Anhang. Fünf von 15 Probanden zeigten Änderungen im Serum-Kreatinin. Einer von fünf erlitt schwere Nierenschäden mit Funktionsverlust und anschließender Dialyse. Dementsprechend wurde das Probandenkollektiv in eine non-CIN- ($n = 10$) und eine CIN-Gruppe ($n = 5$) eingeteilt. Die verabreichte Menge Kontrastmittel ist in der Regel stark vom Verlauf der Intervention abhängig und es zeigten sich zwischen den vorliegenden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($1,8 \pm 0,7$ ml kg⁻¹ und $1,9 \pm 0,5$ ml kg⁻¹).

Dies traf allerdings nicht auf die routinemäßigen Laborparameter eGFR, Kreatinin und Cystatin C zu, welche signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten. Während die fortgeschrittenen Laborparameter signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten zeigten, konnte eine Analyse zwischen den Gruppen auf Grund fehlender Parameter nicht durchgeführt werden.

In Abb. 6.4 sind exemplarische Parameterkarten für ADC und FA für jeweils einen Patienten ohne und mit CIN für die beiden Zeitpunkte dargestellt. In dem non-CIN Patienten sind weder für ADC noch FA deutliche Unterschiede zu erkennen und auch in der Gruppe des Patienten mit CIN ist nur eine sehr leichte Reduktion des ADC sichtbar. Die Ergebnisse für beide Gruppen sind

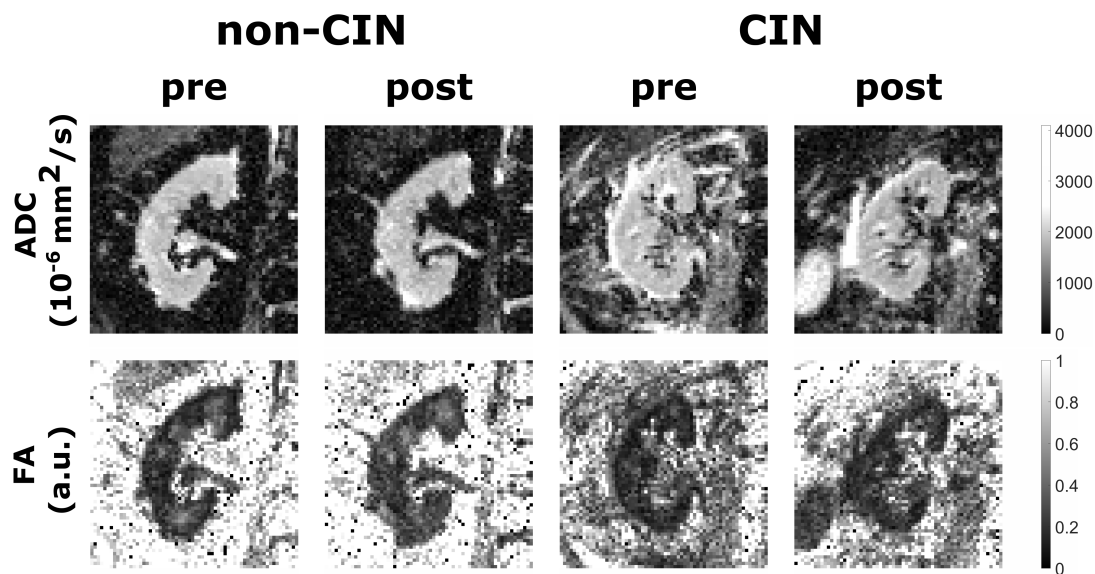


Abbildung 6.4: Beispiele für ADC (*erste Reihe*) und FA Karten (*zweite Reihe*) für einen Patienten ohne CIN (links) und einen Patienten mit CIN (rechts). Gezeigt werden Karten vor und nach der kardiologischen Intervention. Entnommen aus [88].

in Tab. 6.4 zusammengefasst und zusätzlich als Boxplots mit allen Datenpunkten in Abb. 6.5 zu sehen. In der ersten Zeile sind die Ergebnisse für die non-CIN (**A**) Gruppe dargestellt. Wie die Boxplots bereits andeuten, können außer in der Medulla keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dieser Eindruck wird durch die Verbindungslinien für die einzelnen Patienten noch einmal verdeutlicht, da sich hier auch kein Trend für eine Veränderung zeigt. Auffällig ist in dieser Kohorte die große Änderung der Streuung in der ersten Messung für den medullären FA, welche nicht in der Gruppe mit CIN zu beobachten ist. Insgesamt unterscheiden sich die Ergebnisse in **B** zu denen der non-CIN Gruppe sowohl visuell als auch statistisch deutlich. Alle Patienten zeigen einen signifikanten Abfall für ADC- und FA-Werten vor und nach der Applikation. Dies ist vor allem deswegen interessant, weil es zwischen den beiden Gruppen vor der Applikation keine signifikanten Unterschiede gab.

Tabelle 6.4: ADC und FA Ergebnisse in CIN und non-CIN Patienten vor und nach XCM-Applikation

Group		ADC [mm ² s ⁻¹ × 10 ⁻⁶]		FA [a.u.]	
		Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
non-CIN (n = 10)	pre	1795,7 ± 114,8	1859,2 ± 204,7	0,27 ± 0,06	0,29 ± 0,08
	post	1753,2 ± 176,0	1793,6 ± 165,2	0,26 ± 0,06	0,27 ± 0,06
CIN (n = 5)	pre	1868,2 ± 38,4	1880,6 ± 51,2	0,26 ± 0,10	0,28 ± 0,07
	post	1706,2 ± 72,4	1703,2 ± 90,7	0,21 ± 0,12	0,21 ± 0,07

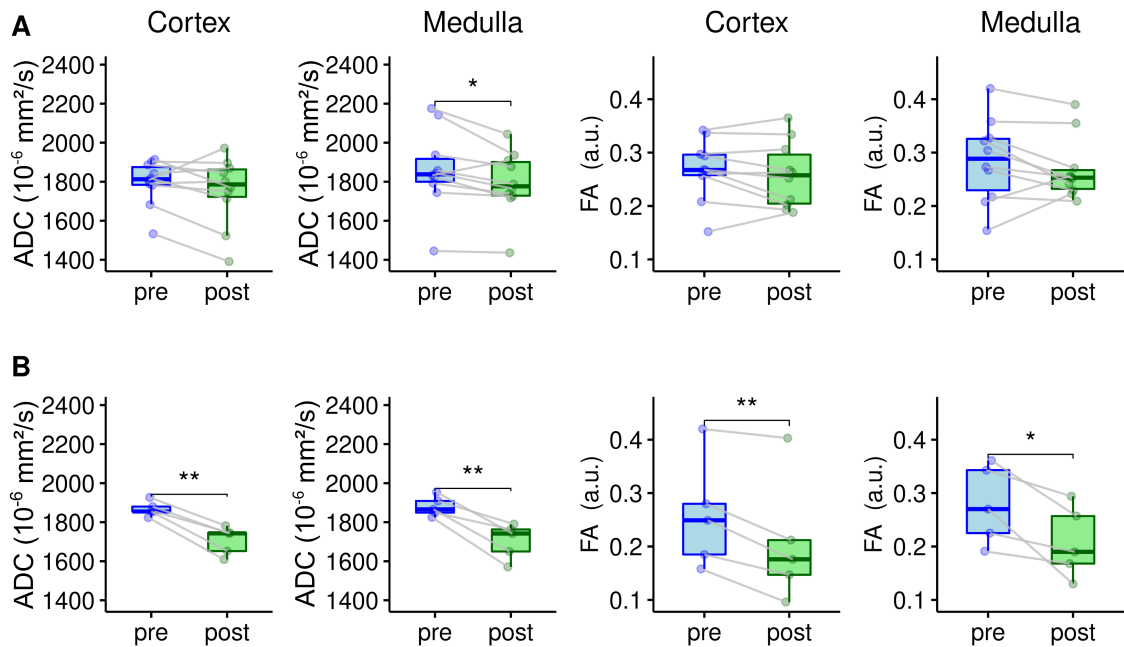


Abbildung 6.5: Boxplots für ADC und FA Werte für Cortex und Medulla vor (*blau*) und nach (*grün*) Applikation des Kontrastmittels. Die Patienten werden hier in eine non-CIN (**A**) und eine CIN Gruppe (**B**) eingeteilt. Jeder Datenpunkt repräsentiert dabei einen Patienten der jeweiligen Gruppe und Punkte sind über entsprechende Linien verbunden. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$. Entnommen aus [88].

6.4 Diskussion

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Diskussion der in den beiden Studien gewonnenen Ergebnisse.

6.4.1 Studie: Vaskulitis

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie zur Vaskulitis diskutiert. Ziel der Studie war es, mit Hilfe der DWI Patienten, welche an einer ANCA assoziierten Vaskulitis litten, die teilweise bereits zu einer Nierenbeteiligung geführt hatte, zu klassifizieren.

Es konnten erfolgreich deutliche Unterschiede zwischen den DWI-Parametern ADC und FA in der Niere von Patienten beobachtet werden. Interessanterweise traten diese Änderungen nicht nur bei Patienten auf, die bereits eine diagnostizierte Nierenbeteiligung mittels Biopsie nachweislich erlitten hatten, sondern auch bei denen, welche noch keine AKI diagnostiziert bekommen haben. Frühere Studien konnten bereits einen Zusammenhang von ADC und GFR zeigen [89], welcher für die Diagnose einer AKI ein ausschlaggebender Parameter ist. Der Zusammenhang von akuten und chronischen Nierenschäden im Zusammenspiel mit dem ADC ist ebenfalls belegt [90].

Die Patienten in dieser Studie zeigten deutlich niedrigere ADC-Werte im Vergleich zu der Gruppe der gesunden Kontrollen. Die beobachteten Änderungen im Cortex könnten direkt im Zusammenhang zu den entzündlichen Prozessen im Glomerulus stehen, da diese zu einem Anschwellen der Gefäße führen und somit direkt Einfluss auf die Diffusion nehmen können. Eine Abnahme des ADC scheint in diesem Zusammenhang eine mögliche Konsequenz. Ebenso kann die Änderung des medullären ADC auf entzündliche Prozesse der Gefäße zurückzuführen sein, da auch um die tubulären Strukturen herum viel vaskuläres Gewebe vorliegt. Eine Ausbreitung der Entzündung auf tubuläre Membranen und das Interstitium könnte ebenfalls möglich sein [91].

Frühere Studien zeigten eine deutliche Reduktion der FA im Zuge des Funktionsverlusts durch eine CKD [17]. Im Rahmen dieser Studie konnte eine deutliche Erhöhung der medullären FA, im Vergleich zu den gesunden Probanden, in den beiden Patientengruppen beobachtet werden. Dies könnte ein Hinweis auf tubuläre Schwellungen im Zuge der Entzündung sein, da diese

zu Verringerungen der inneren tubulären Durchmessern und damit stärker gerichtetem Fluss führen könnte. Ein anderer Grund könnte sein, dass es durch die Glomerulonephritis zu einer erhöhten Natrium- und Protonenfreisetzung in das Tubulussystem kommt [92], wodurch es ebenfalls zu einer stärkeren Orientierung des Flusses und damit einem Anstieg der FA kommen könnte.

Eine interessante Beobachtung dieser Studie liegt darin, dass die Gruppe ohne bekannte Nierenbeteiligung ebenfalls vergleichbare Veränderungen in ADC und FA zeigte, was ein Hinweis auf das Potential der DWI als Biomarker für die frühzeitige Diagnose von Nierenschäden sein könnte. Zukünftige Studien sollten deshalb insbesondere zur Überwachung des Krankheitsverlaufes genutzt werden, um ein besseres Bild der Progression von Nierenschäden und ihrem Einfluss auf DWI-Parameter zeichnen zu können.

Eine wesentliche Limitierung der Studie liegt in der sehr geringen Anzahl an Patienten, welche durch die sehr geringe Inzidenz von 7 ppm bedingt ist. Aus diesem Grund scheint es unrealistisch, eine große Anzahl an Patienten an einem einzelnen Standort untersuchen zu können, um klinisch belastbarere Daten zu gewinnen. Zur besseren Beschreibung der ANCA assoziierten Vaskulitis wird es deshalb wahrscheinlich unumgänglich sein, den Weg eines *multi-center* Ansatzes zu gehen und an mehreren Standorten parallel Daten zu generieren.

Eine weitere Einschränkung stellt die sehr geringe Anzahl an verwendeten b-Werten dar, welche eine IVIM-Analyse ausschließt. Dies resultiert in erster Linie aus der knappen Scanzeit und auch wenn die Daten im Hinblick auf ADC und FA auswertbar waren, könnte eine größere Menge an b-Werten dabei helfen, tiefere Einblicke, insbesondere in die Perfusion in den feinen Kapillaren zu gewinnen und damit zu einem besseren Verständnis der entzündlichen Prozesse im vaskulären Gewebe verhelfen.

6.4.2 Studie: Kontrastmittel

In der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe von DWI und DTI versucht, Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CIN, im Rahmen einer kardiologischen Intervention zu identifizieren. Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich, welches Potential die DWI und DTI für die frühzeitige Identifikation

haben. ADC und FA zeigten einen signifikanten Abfall in Patienten, die nach der Applikation des Kontrastmittels an einer CIN litten. Mit Hilfe der klassischen Laborparameter eGFR und Kreatinin wurde dies erst mit einer Verzögerung von 48–72 h sichtbar.

33 % aller Patienten zeigten eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach Applikation des Kontrastmittels, was im oberen Bereich der erwartbaren Größenordnung für die beobachtete Kohorte liegt [59, 68, 70]. Die hohe Anzahl an renalen Komplikationen ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass vor allem Patienten in der Studie inkludiert wurden, die auf Grund einer Mehrfacherkrankung und gehobenen Alters ausgewählt wurden. Insgesamt stimmen die vor Applikation bestimmten Werte für ADC und FA mit denen bereits veröffentlichter Studien, für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, überein [13, 93].

Die Verabreichung von XCM kann die renale Perfusion und den tubulären Fluss deutlich reduzieren. Außerdem kann das XCM über das Interstitium in die Zellen eindringen, wo es toxisch wirkt und zur Apoptose und zur Nekrose der Zelle führen kann [77, 81, 87]. Der signifikante Abfall in ADC und FA könnte ein Hinweis darauf sein, dass es durch die Administration zu Ödemen der Tubuluszellen gekommen ist, was den Beginn einer Nekrose darstellen kann [77, 94]. Dies stimmt auch mit den Beobachtungen überein, dass es zu keiner signifikanten Veränderung von ADC und FA in Patienten ohne folgende Nierenkomplikation kam.

Ein anderer Grund für eine reduzierte Perfusion im Cortex könnte auch die Reduktion der Perfusion in afferenten und efferenten Ateriolen sein. Dies wurde bereits in verschiedenen Mäusestudien gezeigt [77, 95] und entspricht dem Verlauf während einer CIN. Im Sinne eines multiparametrischen Ansatzes könnten hier zusätzliche bildgebende Techniken zum Einsatz kommen. Sowohl die ASL [96, 97], welche in der Lage ist die Perfusion mittels spin-labeling zu erfassen, als auch die BOLD-Technik [98, 99], welche Aufschluss über die Oxygenierung des Blutes und somit den verbrauchten Sauerstoff liefert, könnten dabei helfen, bessere Einblicke über die Perfusion im Cortex zu erhalten und somit dazu beitragen, Patienten die eine beginnenden CIN zeigen, zu identifizieren.

Auch die DWI bietet noch weitere Werkzeuge, welche dabei helfen könnten, insbesondere die Perfusion, besser darstellen zu können. Die bereits vorgestellte IVIM-Modellierung (vgl. Abschn. 3.5) des Diffusionssignals ermöglicht es, eben jene darzustellen [93, 100, 101] und könnte somit ein

wichtiger Biomarker von Schäden sowohl an Blutgefäßen als auch an Nephronen sein.

Eine weitere Erklärung für die Veränderungen in ADC und FA könnte die Gegenwart des hyperosmolaren XCM im Tubulussystem sein. Verschiedene Phantomstudien haben bereits gezeigt, dass es zu Abfällen im ADC nach Gabe eines Kontrastmittels kommen kann [99, 102, 103]. Da es sich bei allen Teilnehmern um ältere Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte an Nierenerkrankungen handelt, ist es möglich, dass es durch die reduzierte tubuläre Leistungsfähigkeit zu einer erhöhten Verweildauer des XCM im Tubulus kommen kann. Dies wiederum könnte direkt Einfluss auf Bestimmung des ADC haben und sowohl Grund als auch Anzeiger tubulärer Schäden sein.

Eine abschließende Beurteilung der fortgeschrittenen Biomarker war leider nicht möglich. Zwar zeigten sich teilweise signifikante Unterschiede vor und nach Applikation innerhalb des Kollektivs, Unterschiede zwischen den Gruppen traten allerdings nicht auf und es konnten auch nicht für alle Patienten entsprechende Parameter ermittelt werden.

Obwohl alle Patienten die empfohlene prophylaktische Therapie erhielten, entwickelte ein Drittel aller Teilnehmer eine CIN. Dies zeigt sehr deutlich, wie unspezifisch der aktuelle Ansatz ist und sollte den Fokus stärker auf individuelle Strategien zur Verhinderung von CIN, AKI und CKD lenken. Aus diesem Grund ist die Identifikation von Hochrisikopatienten nach Applikation von XCM von großer Bedeutung, um eben jene Patienten zu schützen und zu verhindern, dass im vorhinein eine zu konservative Strategie zur Behandlung gewählt wird. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass DWI und DTI potentiell dabei helfen können, solche Patienten zu identifizieren. Im Zusammenspiel mit anderen MR-Bildkontrasten und Laborparametern scheint ein multi-parametrischer Ansatz vielversprechend.

Die vorliegende Studie weist allerdings auch einige MRT-bezogene Limitierungen auf. Das Messdesign sieht zwei Messungen vor, die aus der Notwendigkeit einer Basislinie hervorgehen, da es sich um Patienten handelt, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen. Dementsprechend müssen zwei Zeitslots mit entsprechender Betreuung und Überwachung bereitgestellt werden. Zusätzlich können die Patienten selber auf Grund ihrer häufig komplexen Vorerkrankungen Ausschlusskriterien aufweisen, die sie für eine MRT-Messung disqualifizieren.

Die physische Verfassung der Patienten sowie die Notwendigkeit zweier aufwendiger Scans, wirkt sich direkt auf das verwendbare MRT-Protokoll aus. Dieses muss so kurz wie möglich gehalten werden, ohne dabei zu große qualitative Abstriche bei den gewonnenen Daten hinnehmen zu müssen. Aus diesem Grund konnte nur eine geringe Anzahl von b-Werten verwendet werden. Eine größere Anzahl könnte eine detailliertere Analyse mittels des IVIM-Modells erlauben und so direkten Aufschluss über die Perfusion in Medulla und Cortex liefern. Eine Atemtriggerung könnte sich ebenfalls positiv auf die Qualität der gewonnenen DWI Daten auswirken. Jedoch zeigten sogar Patienten, die vor der kardiologischen Intervention eine normale Atemfrequenz aufwiesen, danach eine reduzierte Frequenz. Diese wirkt sich deutlich verlängernd auf die benötigte Akquisezeit aus und konnte deswegen nicht im Rahmen dieser Studie durchgeführt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Studie das Potential renaler DWI und DTI zur Identifikation mikrostruktureller Veränderungen von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CIN zeigt. Die pathologischen Änderungen in ADC und FA scheinen dabei, anders als bei eGFR und Kreatinin, deutlich früher aufzutreten. Es sind allerdings weitere Studien notwendig, um das Protokoll weiter zu optimieren und mehr Informationen über die Mikrostruktur der Niere in kurzer Akquisezeit zu erhalten.

7 Methodischer Teil

In diesem Kapitel liegt der Fokus auf den methodischen Entwicklungen, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden. Während im Vorangegangenen die Translation in die klinische Diagnostik den Schwerpunkt bildete, sollen nun vor allem eigene technische Entwicklungen behandelt werden. Diese Entwicklungen sollen dabei helfen, die Evaluation mittels multi-exponentieller Modelle, wie IVIM zu verbessern und so einen tieferen Einblick in die Mikrostruktur der Niere zu gewinnen. Zunächst soll ein einleitender Blick auf die Verwendung von IVIM in der Niere geworfen werden, bevor die Hintergründe der Studie zur Diffusionszeit erläutert werden. Verschiedene Herausforderungen und Entwicklungen werden anschließend methodisch aufgearbeitet, bevor die in der Studie gewonnen Ergebnisse dargestellt werden und eine abschließende Diskussion gegeben wird.

7.1 Einleitung und Hintergründe

Das IVIM-Modell wird bereits in Abschn. 3.5 vorgestellt und bildet den Startpunkt für multi-exponentielle Entwicklungen in der DWI. Viele der Entwicklungen in diesem Bereich der letzten 20 Jahre beschäftigen sich mit der Anwendung in verschiedenen Bereichen des Körpers und unter anderem auch in der Niere [13, 37]. Auf Grund ihres Aufbaus aus vaskulärem Gewebe und Nephronen enthält die Niere viele Kapillaren, in denen es zu einer Vielzahl an Teilchenbewegungen kommt. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt dargestellt, könnte ein Einblick in genau diese Prozesse das Verständnis von Krankheiten deutlich verbessern.

Um diese Prozesse detailliert abbilden zu können, sind allerdings robuste Auswertetechniken

notwendig. Aus diesem Grund widmet sich das folgende Kapitel der technischen Weiterentwicklung von multi-exponentiellen Modellen, wie dem IVIM, zur Analyse der Gewebestruktur und versucht unterschiedliche Probleme zu adressieren.

7.1.1 Der Einfluss der Diffusionszeit auf die DWI

Im Folgenden soll der Einfluss der Diffusionszeit auf die DWI-Messungen näher beleuchtet werden. Ein wichtiger Faktor zur Darstellung von Diffusionsprozessen in unterschiedlichen Geweben ist die Diffusionszeit. Wie bereits aus Formel (3.4) hervorgeht, lässt sich mit ihr abschätzen, wie weit Teilchen sich bei unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten bewegen können. Da physiologische Strukturen häufig nur eine begrenzte Ausdehnung haben, kann die Diffusionszeit, und damit die mögliche zurücklegbare Strecke eines Teilchens, einen großen Einfluss auf die Sensitivität für eben jene Mikrostrukturen (vaskuläres oder tubuläres Gewebe) haben. Für einen in der Niere typischen Wert für den ADC von $0,002 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ und einer Diffusionszeit von 26 ms ergibt sich aus der Einstein-Smoluchowski-Beziehung beispielsweise eine mittlere zurückgelegte Strecke von etwa $10 \text{ }\mu\text{m}$. In der Niere liegt der Durchmesser der Tubuli zwischen $20\text{--}50 \text{ }\mu\text{m}$ [104] und erlaubt damit für kurze Diffusionszeiten entsprechend eine relativ freie Diffusion. Die Gegenwart von Barrieren in Form von Zellwänden kann dementsprechend bei langen Diffusionszeiten zu einer Reduktion des ADC führen, da es dann zu vermehrten Interaktionen mit dem Gewebe kommt [105]. In verschiedenen Organen wie der Leber [106], der Brust [107], den Muskeln [108, 109] und dem Gehirn [110] konnte so ein signifikanter Abfall an Diffusivität festgestellt werden. Interessanterweise wurde in unserer Arbeitsgruppe in der Vergangenheit ein gegenläufiger Trend in der Niere beobachtet [111]. Auch wenn die Gründe dafür noch nicht abschließend geklärt sind, kann angenommen werden, dass der beobachtete Anstieg teilweise auf den starken vaskulären und tubulären Fluss zurückzuführen ist.

Der in Abschn. 3.5 eingeführte IVIM-Ansatz, hat im Gehirn bereits den Einfluss der Perfusion bei niedrigen b -Werten zeigen können [35]. Dieser Effekt ist insbesondere für stark durchblutete Organe, wie Leber und Niere von großer Bedeutung. In der Niere liegt der Anteil an vaskulärem Gewebe beispielsweise bei $25\text{--}40 \%$ [112], wodurch etwa 25% des Herzminutenvolumens umge-

setzt werden. Zusätzlich tragen tubulärer Primärharnfluss und Wasserresorption zur Verstärkung des IVIM-Effektes bei.

Die IVIM wurde bereits bei verschiedenen Pathologien in der Niere erfolgreich eingesetzt. Zu diesen zählen beispielsweise Transplantationsabstoßungen [113], unterschiedliche renale Tumore [114, 115] und allgemein renale Dysfunktion [100]. Leider gibt es bisher kaum Studien, die sich explizit mit dem Einfluss unterschiedlicher Sequenz-Parameter auf die IVIM-Bestimmung in der Niere beschäftigen. Dieser Umstand hat zur Folge, dass Ergebnisse in der Literatur sehr heterogen sind und keine gute Vergleichbarkeit aufweisen.

Durch korrektes Messen und Modellieren könnte die Diffusionszeit-abhängige (Δ) DWI dabei helfen, mikrostrukturelle Eigenschaften, wie den Tubulus-Durchmesser und Geometrie, sowie Membrandurchlässigkeiten und Blutflussgeschwindigkeiten zu bestimmen. Außerdem könnte die Diffusionszeit-Analyse besonders sensitiv für strukturelle Veränderungen, wie tubuläre Hypertrophie, interstitielle Fibrosen und tubuläre Atrophie sein und Informationen über den Anteil des vaskulären und intratubulären Flusses am renalen DWI-Signal liefern.

7.2 Material und Methoden

Die Anforderungen an eine IVIM-Messung sind im Vergleich zur klassischen ADC- oder FA-Bestimmung deutlich höher. Dies liegt zum einen an der höheren Zahl an freien zu bestimmenden Modell-Parametern, aber auch an der deutlich höheren Messzeit. Es gibt also sowohl methodische als auch physiologische Einschränkungen, welche eine genaue Quantifizierung erschweren. Im folgenden Abschnitt werden zunächst allgemein die bestehenden Herausforderungen und entsprechenden Maßnahmen skizziert, bevor einige technische Entwicklungen vorgestellt und die methodischen Details der Diffusionszeit-Studie erläutert werden.

7.2.1 Atmung und Bewegungskorrektur

Für die Berechnung mittels IVIM ist eine deutlich höhere Anzahl an b-Werten für das Fitting notwendig, wobei für jeden dieser b-Werte ein kompletter Satz an Diffusionsrichtungen aufgenommen werden muss. Teilweise ist es hier notwendig die Anzahl der Mittelungen mit zunehmenden b-Wert zu erhöhen, um ein ausreichendes SNR für alle Diffusionsrichtungen zu gewährleisten. Durch die so große Anzahl an Aufnahmen ist es selbst mit einer schnellen Bildakquise wie der EPI nicht möglich, Bewegungsartefakte zu verhindern. Solche Bewegungsartefakte resultieren zum einen aus der Wanderung der Niere während der Atmung und zum anderen führt die Lagerung des Probanden in der Rückenlage auf natürliche Art und Weise dazu, dass sich die Position der Niere im Abdomen hin zu einer Ruheposition um bis zu 3 cm verschiebt [50].

Dieses Problem wird deshalb direkt auf unterschiedliche Arten adressiert. Zum einen kommt bei der Akquise direkt ein Atemgurt zum Einsatz, welcher eine Messung immer in der selben Phase des Atemzyklus durchführt. Je nach Atemfrequenz führt dies zu großen Unterschieden bei der Messdauer einer einzelnen Sequenz. Bei einer TR in der Größenordnung von 2 s ist es selten möglich mehr als drei Anregungen innerhalb eines Atemzyklus durchzuführen, ohne starke Artefakte zu erzeugen. Zum Vergleich liegt die typische Atemfrequenz für Erwachsene zwischen 12 min^{-1} und 18 min^{-1} . Dies führt dazu, dass in der Niere in der Regel keine vollständige Abtastung möglich ist, sondern lediglich wenige zentrale Schichten aufgenommen werden. Mit Hilfe der Atemtriggierung lässt sich aber nur ein Teil der natürlichen Bewegung korrigieren, weshalb zusätzlich eine Bewegungskorrektur durchgeführt wird. Dafür kommt eine *in-house* Software zum Einsatz, welche auf das ANTs Softwarepaket zurückgreift (<http://stnava.github.io/ANTs/>) [116]. Hier kommt ein Algorithmus auf Basis von *Normalized Mutual Information Similarity Measures* zum Einsatz. Dieser Algorithmus hat zum Ziel, die Daten einer b-Werte-Serie anhand eines Referenzbildes anzugleichen. Als Referenzbild wird die b_0 -Karte einer einzelnen Schicht verwendet und die folgenden b-Wert-Karten werden entsprechend an sie angepasst. Da die Bilder bereits entlang der Nierenachse orientiert sind, führt eine lineare Verschiebung in der Regel zu einer deutlichen Reduktion der Bewegung. Als Ähnlichkeitsmetrik kommt hier ein von Mattes entwickelter *Mutual Information* Ansatz zum Einsatz [117]. Für die Verarbeitung der Daten wurde das Programm im

Rahmen dieser Arbeit in das Framework zur Datenanalyse integriert.

7.2.2 Sequenzseitige Limitierungen

Neben den physiologischen Einschränkungen gibt es aber auch Restriktionen, die auf die verfügbaren Sequenzen zurückzuführen sind. Zum einen ist es bei den meisten Sequenzen nicht ohne weiteres möglich, eine beliebige Anzahl an b-Werten zu verwenden und man ist im Falle des verwendeten MRT (Siemens Magnetom Prisma) auf 16 limitiert (näheres zur Limitierung der b-Werte wird in Abschn. 7.2.3 erläutert). Dazu kommt, dass die Wahl der b-Werte bei unterschiedlichen Sequenzen nicht völlig frei ist und es in der Regel eine untere Grenze gibt, wie genau ein b-Wert gewählt werden kann (hier $5 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$). Die eingestellten Werte können außerdem zwischen Probanden stark von den tatsächlich gemessenen Werten abweichen. Dies kann unterschiedliche Gründe haben. Je nach verwendeter Sequenz tragen beispielsweise die bildgebenden Gradienten zur Dephasierung bei und erhöhen so die tatsächlich applizierte Diffusionswichtung [118]. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, mit Hilfe der Eigenwerte der b-Matrix, nach Akquise eines Datensatzes, die absolute Diffusionswichtung zu berechnen. Die gemessenen Bilder enthalten dafür im *File-Header* die *obere Dreiecksmatrix* der tatsächlich applizierten b-Matrix aus Gleichung (3.13). Daraus lässt sich die komplette Matrix ableiten und aus ihren Eigenwerten die tatsächlich verwendeten b-Werte bestimmen. Diese Schritte werden für alle Diffusionswichtungen wiederholt und man erhält so einen Satz b-Werte, der sich zwischen den einzelnen Patienten unterscheiden kann und häufig von den eingestellten b-Werten abweicht.

Insbesondere für sehr kleine b-Werte ($b < 100 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$) fällt der Einfluss der Gradienten erfahrungsgemäß besonders hoch aus, was wiederum einen starken Einfluss auf die Detektion der Pseudo-Diffusionsparameter haben kann. Die entsprechenden Korrekturen im Rahmen dieser Arbeit wurden dabei mit Hilfe eines selbst erstellten Skriptes durchgeführt.

Ziel der technischen Entwicklungen im Rahmen dieser Arbeit ist es außerdem, die Auswertung von DWI-Datensätzen mit Hilfe von multi-exponentiellen Modellen zu verbessern. Dafür sind sowohl Anpassungen an der Messtechnik als auch an den Analyse Techniken erforderlich. Im Folgenden wird dafür zunächst die Problematik der Limitierung auf 16 b-Werte adressiert, bevor

notwendige Korrekturen, die durch den Einsatz einer STEAM-Sequenz obligatorisch werden, erläutert werden. Im Anschluss liegt der Fokus auf dem Fitting selbst, bevor das Studiendesign zur Untersuchung des Einflusses der Diffusionszeit auf die Berechnung von DWI-Parametern dargestellt wird.

7.2.3 Die Limitierung auf 16 b-Werte

Die Limitierung auf 16 b-Werte stellt je nach SNR bereits für ein bi-exponentielles Modell, wie das IVIM, eine deutliche Einschränkung dar. Sobald beispielsweise zusätzliche Korrekturfaktoren (vgl. Abschn. 7.2.4), tri-exponentielle Modelle oder andere Fitting Ansätze, wie das non-negative least squares (NNLS) (vgl. Abschn. 7.2.6) zum Einsatz kommen, steigt die Fehleranfälligkeit deutlich an. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, inwiefern es möglich ist, die vom MRT vorgegebene maximale Anzahl an b-Werten zu umgehen.

Die meisten DWI-Sequenzen bieten die Möglichkeit, verschiedene vorgegebene Diffusionsvektoren zu verwenden um ADC und FA zu bestimmen. Dazu zählt beispielsweise die einfachste Variante in der alle drei Diffusionsgradienten parallel mit gleicher Stärke geschaltet werden und so eine Diffusionswichtung erzeugt wird. Ebenfalls dazu gehören Varianten mit drei und vier Diffusionsgradientenrichtungen, wo der Diffusionswert des jeweiligen b-Wertes aus dem geometrischen Mittel bestimmt wird. Im Rahmen der DTI können, über die bereits enthaltenen Varianten mit mindestens sechs Richtungen hinaus, mit Hilfe eines eigens erstellten *Vektorfiles* auch Diffusionsvektoren gemessen werden, welche nicht direkt vom Hersteller aus implementiert sind. Gerade für Messtechniken wie der *Traktographie* [119] oder dem *q-Space Imaging* [120] ist die freie Wahl von Vektoren, welche die Gradientenrichtungen und Stärken angeben, entscheidend. Bei jeder dieser Techniken kommt eine Vielzahl an unterschiedlich ausgerichteten Vektoren zum Einsatz, die allerdings alle normiert sind. Abgeleitet aus den bekannten Techniken und früheren Arbeiten wurde deshalb ein Ansatz entwickelt, die Länge der Vektoren zu skalieren, um so indirekt eine große Anzahl an b-Werte über die *Vektorfiles* einzustellen.

Auf dieser Grundlage wurde im Rahmen der Arbeit eine Toolbox entwickelt, welche *Vektorfiles* erstellt, die eine nahezu beliebige Anzahl an b-Werten erlauben. Diese benötigt sowohl eine

Liste der zu verwendeten b-Werte als auch die Anzahl der verwendeten Richtungen. Mit Hilfe der verwendeten Anzahl an Richtungen wird dabei ein Basisvektor erstellt, welcher im Anschluss entsprechend des maximalen b-Wertes (b_{max}) für jeden einzelnen b-Wert skaliert wird. So ergibt sich für einen einzelnen b-Wert ein Satz an Vektoren $\vec{G}$, welcher mit Hilfe von Gleichung (7.1) durch Skalierung des Basisvektors $\vec{r}_{basis}$ mit Länge eins berechnet wird.

$$\vec{G}(b) = \frac{b}{b_{max}} \cdot \vec{r}_{basis} \quad (7.1)$$

Als Basisvektoren kommen dabei für die klassischen Fälle mit drei und vier Dimensionen die von Siemens selbst verwendeten Vektoren zum Einsatz. Für alle anderen wird eine von Emmanuel Caruyer entwickelte *qspace* Toolbox verwendet (verfügbar unter <https://github.com/ecaruyer/qspace>), welche für eine große Anzahl an Richtungen entsprechende Vektoren liefert [121, 122]. Auf Grund einiger MRT seitiger Limitierungen ist es allerdings nicht möglich, die b-Werte völlig frei zu wählen. Am MRT selber muss der maximale b-Wert mit entsprechenden Mittelungen eingestellt werden, wodurch verhindert wird, einen Satz skalierten Vektoren auf mehrere b-Werte mit unterschiedlichen Mittelungen anzuwenden. Außerdem ist eine genaue Kenntnis über die verfügbaren b-Werte notwendig, da intern im Anschluss die im Vektorfile eingestellten b-Werte auf den technisch Nächstmöglichen gerundet werden. Daraus können für unterschiedliche Sequenzen völlig unterschiedliche Sätze an gemessenen b-Werten entstehen und eine Korrektur der b-Werte ist in jedem Fall notwendig. Die eigens in der Arbeit erstellte Toolbox ist frei unter <https://github.com/MPR-UKD/FreeDiffusionToolkit> verfügbar.

7.2.4 T_1 -Korrekturen

Eine Besonderheit an der Verwendung einer STEAM-Sequenz liegt darin, dass es während der *mixing time* zu longitudinaler Relaxation kommt (vgl. Abschn. 3.3). Werden, wie im Rahmen der Studie zur Diffusionszeit, unterschiedliche Diffusionszeiten verwendet, so wirkt sich die longitudinale Relaxation zwischen den einzelnen Messungen unterschiedlich stark auf die gewonnenen Diffusionswerte aus [123]. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit für verschiedene Modelle eine

T_1 -Korrektur entwickelt. Dabei wird das bestehende Modell um zusätzliche Exponentialterme erweitert. Für ADC und IVIM sind die entsprechenden Gleichungen im Folgenden beschrieben.

$$S(b) = S_0 \cdot (1 - \exp(-TR_{eff}/T_1)) \cdot \exp(-t_{mix}/T_1) \cdot \exp(-b \cdot ADC) \quad (7.2)$$

$$S(b) = S_0 \cdot (1 - \exp(-TR_{eff}/T_1)) \cdot \exp(-t_{mix}/T_1) \cdot ((1 - f) \cdot \exp(-b \cdot D) + f \cdot \exp(-b \cdot D^*)) \quad (7.3)$$

Die Korrektur ist abhängig von der mixing-time (t_{mix}) und der effektiven Repetitionszeit TR_{eff} . Letztere beschreibt für den Fall der STEAM die Dauer zwischen dem letztem 90°-Puls der ersten Messung und dem ersten 90°-Puls der Folgenden.

$$TR_{eff} = TR - t_{mix} - \frac{1}{2} TE \quad (7.4)$$

7.2.5 Image Downsampling Expedited Adaptive Least-squares

Während durch das segmentierte Fitting versucht wird, die Berechnung des Pseudo-Diffusionskoeffizienten durch die Reduktion des Modells zu stabilisieren, besteht auch die Möglichkeit, das Fitting durch geschickte Wahl der Start- und Grenzwerte zu optimieren. Dies verbessert die Chance, dass der Algorithmus eine globale Lösung für den jeweiligen Fit findet und nicht in lokalen Lösungen „stecken“ bleibt. Insbesondere heterogene Bereiche, wie das Abdomen, setzen sich aus einer Vielzahl an unterschiedlichen Geweben zusammen, die häufig sehr unterschiedliche Diffusions- und Perfusionseigenschaften aufweisen. Dies kann dazu führen, dass ein Satz Startwerte für ein Organ oder einen Bereich eines Organs sehr stabile Ergebnisse liefert, aber sich dies nicht auf eine andere Region überträgt.

Aus diesem Grund wurde der image downsampling expedited adaptive least-squares (IDEAL) Ansatz entwickelt [124], der das Ziel hat, anhand des vorliegenden Bildes gezielt möglichst

geeignete Start- und Grenzwerte für einen Voxel zu bestimmen. Ursprünglich wurde diese Technik für die *Chemical Exchange Saturation Transfer* entwickelt, wo sie ebenfalls dazu dient, Fitting Parameter zu optimieren. Eine Portierung der Technik auf die DWI wurde erstmals für unterschiedliche Diffusionsmodelle eigens im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und evaluiert [125] und steht unter <https://github.com/stabinska/IDEAL> frei zur Verfügung.

Der grundlegende Ablauf (**A**) sowie exemplarische Bilder der Niere (**B**) sind in Abb. 7.1 dargestellt. Um den Einfluss von Informationen von außerhalb der ROI zu reduzieren, wird zunächst auf Basis des b_0 -Bildes eine Maske erstellt, welche über das Bild gelegt wird. Anschließend beginnt die eigentliche Optimierung. Im Zentrum dieses iterativen Ansatzes steht das *Downsampling*. Downsampling beschreibt die Reduktion der Auflösung der Bildmatrix und ist in **B** exemplarisch dargestellt. Dies hat den Vorteil, dass das SNR für die ersten Fittings mit kleinen Bildmatrizen deutlich höher ist als im original Bild. Mit jedem Schritt werden die Ergebnisse aus dem vorherigen Schritt verwendet, um einen Start- und Grenzwert für die nächste Matrixgröße und entsprechend ein Cluster an Pixeln zu setzen. Für die Startwerte gilt dabei, dass sie direkt aus dem vorherigen Schritt übernommen werden. Der Startwert für jeden Pixel innerhalb des Clusters entspricht also dem Ergebnis über das gesamte Cluster aus dem vorherigen Schritt. Die Grenzwerte für den neuen Schritt werden ebenfalls basierend auf dem Ergebnis des vorherigen Schrittes berechnet und entsprechen einem prozentualen Offset. Für S_0 liegt dieses bei 50 %, um Intensitätssprünge an Kanten besser darstellen zu können. Die Grenzen der Diffusionskoeffizienten werden mit 10 % beschränkt und die Fraktionen mit 20 %. Dafür werden die Ergebnisse für ϑ mit Hilfe einer Spline-Interpolation auf die nächste Matrixgröße skaliert. Die Auflösung wird dabei so lange erhöht, bis die ursprüngliche Auflösung wieder erreicht wurde und der finale Fit durchgeführt wurde. Anders als bei den klassischen Ansätzen oder dem segmentierten Fitting werden hier für alle Schritte Start- und Grenzwert-Karten verwendet, die dabei helfen, die Eigenschaften des umliegenden Gewebes in die Betrachtung einfließen zu lassen.

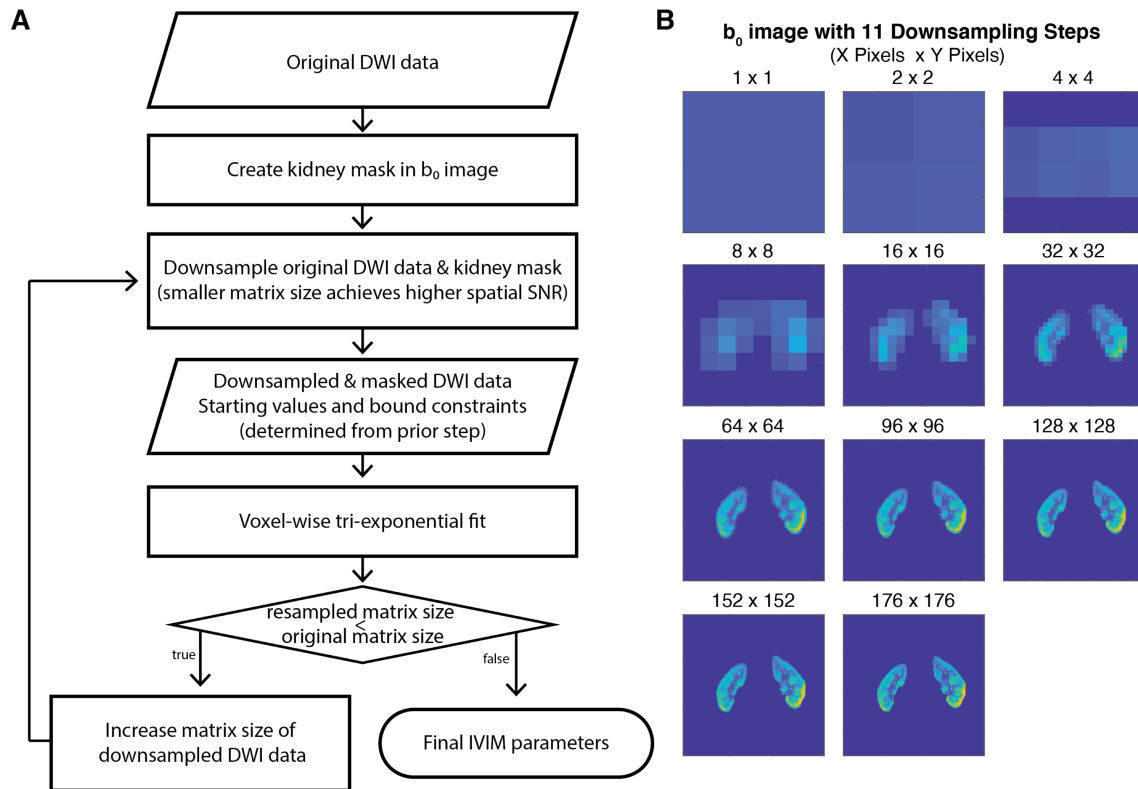


Abbildung 7.1: **A:** Flussdiagramm der Datenverarbeitung für den IDEAL Fitting-Ansatz mit DWI-Daten. **B:** Maskierte und iterativ skalierte *in-vivo* b_0 -Bilder eines Probanden. Entnommen aus [125].

7.2.6 Fitting Toolbox

Im Rahmen dieser Arbeit wurden viele verschiedene Programme entwickelt, welche dazu dienen, die Evaluation der DWI in der menschlichen Niere zu verbessern. Dabei kommen eine Vielzahl an unterschiedlichen Sprachen, wie Matlab, Python oder R zum Einsatz, die zusätzlich auf eine Fülle an Dateiformaten für den Import, die Verarbeitung und den Export zurückgreifen. Jedes einzelne Projekt weist dadurch seine eigenen Voraussetzungen und Abhängigkeiten von notwendigen Softwareversionen und zusätzlichen Toolboxes auf. Je nach Softwareumgebung sind diese aber nicht frei verfügbar, weil sie an Lizenzen gebunden sind, oder unterscheiden sich zwischen einzelnen Versionen stark. Das bereits vorgestellte IDEAL-Fitting ist beispielsweise in Matlab verfasst und auch wenn der zugrundeliegende Code sehr performant ist, kommt es, durch das

Fehlen einer Toolbox, zur Parallelisierung und damit verbunden zu deutlichen Laufzeiteinbußen. Gerade bei den, in dieser Arbeit verwendeten, iterativen Ansätzen, ist die Auswertung eines vollständigen Datensatzes auf Grund der Vielzahl an Pixeln sehr rechenintensiv.

Um für die Auswertung von DWI-Daten in der Niere ein einheitliches modulares Framework zu erstellen, wurde deshalb Python als Programmiersprache gewählt, da Python viele der Vorzüge von Matlab vereint, wie beispielsweise den skriptorientierten-Ansatz. Einer der Vorteile von Python liegt darin, dass der überwiegende Teil der Toolboxes für eine Vielzahl an Betriebssystemen und Plattformen frei verfügbar ist. So wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmals ein Softwarepaket erstellt, welches die vielen verschiedenen Fitting-Ansätze vereint, die Distribution auf verschiedene System vereinfacht und dabei, durch seinen modularen Aufbau, das Verbessern oder Hinzufügen weiterer Entwicklungen erleichtert. Die Toolbox ist frei verfügbar unter <https://github.com/MPR-UKD/Pyneapple>.

Den Kern dieser Toolbox bilden dabei die bereits eingeführten NLLS-Ansätze, dem mono-exponentiellen ADC und das bi-exponentiellem IVIM-Modell. Allerdings wurde auch ein tri-exponentielles IVIM-Modell implementiert, welches in der Niere bereits vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat [101, 126] und auch beim IDEAL-Fitting zum Einsatz kommt [125]. Alle NLLS-Modelle wurden darüber hinaus mit der bereits vorgestellten T_1 -Korrektur erweitert (vgl. Abschn. 7.2.4).

Um im Hinblick auf Simulationen und der Auswertung großer Datenmengen einen Vorteil aus der Implementierung in Python zu erhalten, wurden alle Modelle so angelegt, dass sie multi-threading direkt unterstützen. Multi-threading und damit die parallele Durchführung von Fittings bieten insbesondere für die fortgeschrittenen Fitting-Ansätze, wie das segmentierte Fitting oder IDEAL deutliche Laufzeitvorteile. Zusätzlich ist das Ziel, alle verwendeten Ansätze auf die compute unified device architecture (CUDA) zu portieren und dort auswerten zu können. CUDA bildet eine Schnittstelle, um Rechenoperationen auf eine Grafikkarte auszulagern. Da eine Grafikkarte im Vergleich zu einer Hochleistungs-CPU ein Vielfaches mehr an Rechenkernen besitzt, können so einige tausend Pixel parallel ausgewertet werden. Zum Einsatz kommt hier ein Fork des Gpufit-Softwarepaketes (verfügbar unter <https://github.com/gpufit/Gpufit>) [127], welches entsprechend um die Basis-DWI-Modelle (mono-, bi-, tri-exponentiell) und ihre

reduzierten Versionen (für normierte Signale ohne S_0) erweitert wurde.

Zusätzlich zu den bereits vorgestellten IVIM-Ansätzen wurde ebenfalls der NNLS-Ansatz implementiert, welcher im Folgenden kurz vorgestellt werden soll.

NNLS

Der NNLS-Ansatz wählt eine etwas andere Methodik als multi-exponentielle Modelle, wie das IVIM. Während beim IVIM-Modell die Anzahl der Exponenten und ein ungefährer Wertebereich für die zu identifizierenden Variablen notwendig ist, wird eine derartige *a priori* Information für die NNLS nicht benötigt. Genau darin liegt auch der große Vorteil dieser Technik, denn die genau Anzahl der im Signal enthaltenen Komponenten muss vorher nicht bekannt sein. Dies macht die Methode insbesondere für Pathologien wie Tumoren interessant, da es hier zu großen Veränderungen der Zellstrukturen kommen kann und sich so die Diffusionseigenschaften im Verhältnis zum gesunden Gewebe stark verändern können. Die Diffusionskoeffizienten sind beim NNLS, anders als beim IVIM, dafür nicht variabel, was wiederum nicht für die Fraktionen gilt, die im Falle von NNLS als Wichtungsfaktoren s_j bezeichnet werden. Ziel der NNLS ist es mit Hilfe des *least squares* Ansatzes eine Kombination an positiven Wichtungsfaktoren zu finden, welche als Superposition aller Exponentialterme die beste Repräsentation des gemessenen Signals darstellen.

Ganz allgemein versucht der NNLS-Algorithmus die Lösung des *least-squares* Problems einer Matrix unabhängiger Variablen $\vec{A}$ und eines Vektors abhängiger Variablen $\vec{y}$ zu finden [128].

$$\min \|\vec{y} - \vec{A}\vec{s}\|^2 \quad s_j \geq 0 \text{ für alle } j \quad (7.5)$$

Der Vektor $\vec{y}$ hat dabei die Form $N \times 1$ und enthält im Falle der DWI die gemessenen Intensitäten aller b-Werte N . Die Matrix $\vec{A}$ wiederum hat die Form $N \times M$ und $\vec{s}$ entsprechend $M \times 1$, mit M als Anzahl der verwendeten Diffusionskoeffizienten. Die Einträge für $\vec{A}$ ergeben sich für die DWI aus den Exponentialkurven (vgl. (3.10)) für die ausgewählten Diffusionskoeffizienten und verwendeten b-Werte wie in (7.6) dargestellt. Typischerweise werden etwa 300 Diffusionskoeffizienten

verwendet, die dabei in der Regel logarithmisch über den vorher festgelegten Wertebereich verteilt werden. Für jeden wird durch das Verfahren der entsprechende Wichtungsfaktor s_j bestimmt.

$$\vec{A} = \begin{pmatrix} \exp(-b_1 D_1) & \cdots & \exp(-b_1 D_M) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \exp(-b_N D_1) & \cdots & \exp(-b_N D_M) \end{pmatrix} \quad \vec{s} = \begin{pmatrix} s_1 \\ \vdots \\ s_M \end{pmatrix} \quad (7.6)$$

Für den Fall ohne Rauschen ergibt sich so für einen Datenpunkt y_i :

$$y_i = \sum_{j=1}^M A_{ij} s_j \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (7.7)$$

Für den Fall mit Rauschen versucht der Algorithmus folgendes Problem zu lösen:

$$\chi^2 = \min \left[\sum_{i=1}^N \left| \sum_{j=1}^M A_{ij} s_j - y_i \right|^2 \right] \quad (7.8)$$

Trägt man die nun für die Diffusionskoeffizienten (x-Achse) gefundenen Amplituden s_j (y-Achse) auf, so erhält man ein Spektrum an scharfen *Delta Peaks*. Um eine physiologischere Repräsentation der Diffusion zu erhalten, wird das Modell um eine zusätzliche Regularisierung erweitert. Der Regularisierungsterm wird inklusive eines Wichtungsfaktors μ Gleichung 7.8 hinzugefügt [128, 129]. Für die Niere kommt häufig eine Regularisierung zweiter Ordnung zum Einsatz, die in (7.9) zu sehen ist [126, 130]. μ wirkt sich dabei stark auf das Auflösungsvermögen von nah beieinander liegenden Peaks aus, weshalb eine zusätzliche Variante von *Bjarnason und Mitchell* zur automatischen Kalibrierung mittels *Cross-Validation*-Ansatzes [131] implementiert wurde. Bei der hier verwendeten Implementierung des NNLS handelt es sich um eine Weiterentwicklung des ursprünglich von *Lawson und Hanson* entwickelten Algorithmus [132].

$$\chi^2 = \min \left[\sum_{i=1}^N \left| \sum_{j=1}^M A_{ij} s_j - y_i \right|^2 + \mu \sum_{j=1}^M |s_{j+2} - 2s_j + s_{j-2}|^2 \right] \quad (7.9)$$

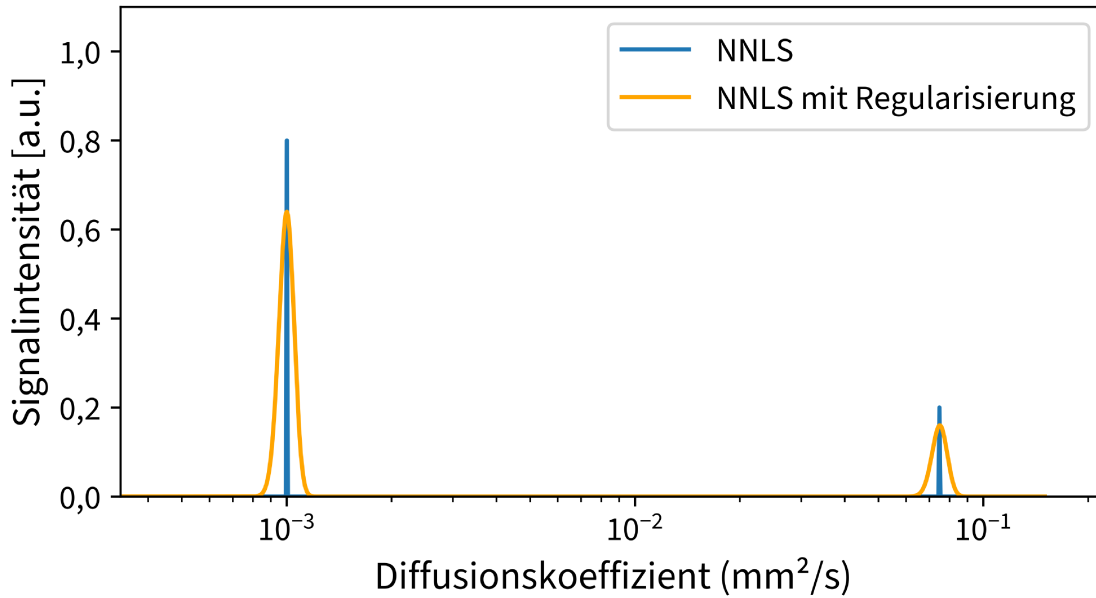


Abbildung 7.2: Schematische Darstellung zweier Diffusionsspektren der Analyse mittels NNLS. In *blau* ist das klassische Modell ohne Regularisierung dargestellt, welches scharfe Delta Peaks liefert. In *orange* ist eine vereinfachte Darstellung eines Spektrums abgebildet, welches unter Einsatz einer Regularisierung erzeugt wurde.

Angelehnt an Abb. 3.3 sind in Abb. 7.2 exemplarisch zwei Spektren eines Diffusionssignals mit zwei Komponenten dargestellt. In *blau* ist ein Spektrum für die Analyse ohne Regularisierung nach (7.8) dargestellt, welches die typischen Delta Peaks für die einzelnen Komponenten zeigt. Für diese Variante entsprechen die Peak Amplituden den Fraktionen der einzelnen Komponenten. Ein Spektrum, das aus der Analyse mit Hilfe der regularisierten Form nach (7.9) entstanden ist, ist in *orange* zu sehen. Durch den Regularisierungsterm werden benachbarte Diffusionskoeffizienten ebenfalls miteinbezogen und es entsteht die dargestellte typische Form. Anders als im Falle ohne Regularisierung entspricht hier die Fraktion nicht mehr der Amplitude, sondern der Fläche unter dem jeweiligen Peak. Zur besseren Darstellung sind die Höhen der Peaks leicht an-

gepasst, da gerade die Peaks der Pseudo-Diffusion durch die hohen Diffusionskoeffizienten und geringen Fraktionen in der Regel sehr klein ausfallen. Die Auswertung der regularisierten Spektren fällt dadurch noch etwas aufwendiger aus, aber sie zeigt auch eine bessere physiologische Darstellung.

7.2.7 Studie: Diffusionszeit

Im Nachfolgenden wird zunächst die Studienpopulation beschrieben, bevor auf die methodischen Eigenheiten der Evaluation der DWI bei unterschiedlichen Diffusionszeiten eingegangen wird.

7.2.7.1 Studienpopulation

An dieser Studie nahmen 16 gesunde Probanden (sieben Frauen und neun Männer) im Alter von 20–30 a (mittleres Alter $24,9 \pm 3,3$ a) teil. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum vor und alle Probanden gaben schriftlich ihre Zustimmung zur Teilnahme. Keiner der Probanden hatte eine Vorgeschichte an Nierenerkrankungen und es gab keine Restriktionen in Bezug auf die Flüssigkeits- oder Nahrungsaufnahme.

7.2.7.2 MRI Akquise

Die Studie wurde an einem 3 T Magnetom Prisma (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden eine 18 Kanal Körperspule und eine 32 Kanal Rückenspule für alle MRT-Aufnahmen verwendet und es kamen die bereits beschriebenen anatomischen Sequenzen zur exakten Platzierung zum Einsatz. Kern dieser Studie bildet eine atemgetriggerte STEAM-DWI Sequenz mit EPI-Readout (vgl. Abschn. 3.3). Die Bilder wurden im ausgeatmeten Zustand mit einem Grenzwert von 20 % durchgeführt. Es wurde die STEAM-Sequenz ausgewählt, da diese im Vergleich zur PGSE bei gleichbleibendem TE eine große Spanne an Diffusionszeiten erlaubt. Die vorliegende Sequenz erlaubt es dabei, die einzelnen Diffusionsparameter selbst zu wählen. Als Diffusionszeiten wurden Werte von 26 ms bis 106 ms in 20 ms Intervallen gewählt. Allerdings

weicht die effektive Diffusionszeit Δ_{eff} für die STEAM-Sequenz leicht von den eingestellten werten ab und lässt sich wie folgt bestimmen:

$$\Delta_{eff} = \Delta - \frac{\delta}{3} \quad (7.10)$$

Somit ergeben sich leicht reduzierte effektive Diffusionszeiten im Vergleich zu den Gewählten. Die b-Werte der STEAM lassen sich mit Hilfe der effektiven Diffusionszeit wie folgt berechnen:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \Delta_{eff} \quad (7.11)$$

Mit einer fixierten Gradientendauer von 6,2 ms und einer für jede einzelne Messung fixierten Diffusionszeit, wird so der jeweilige b-Wert nur über die Gradientenstärke skaliert. Alle relevanten Messparameter inklusive der verwendeten effektiven Diffusionszeiten sind in Tabelle 7.1 zusammengefasst. Die mittlere Messdauer einer einzelnen DWI-Messung lag bei 5 min 30 s.

Tabelle 7.1: STEAM-DWI MRT-Akquisitionsparameter

Parameter	Wert
TR / TE	1900 ms / 49 ms
FOV	370 × 370 mm ²
Matrix	176 × 176
Schichtdicke und -Anzahl	5 mm; 3 Schichten
Fettunterdrückung	Spectral adiabatic inversion recovery
Diffusionsrichtungen und Mittelungen	3 Richtungen; 5 Mittelungen
b-Werte (s mm ⁻²) (unkorrigiert)	0, 5, 10, 15, 20, 30, 50, 70 und 100 150, 200, 250, 350, 450, 550 und 750
δ (Gradientendauer)	6,2 ms fixiert
Δ _{eff} (effektive Diffusionszeit)	24,1, 44,1, 64,1, 84,1 und 104,1 ms
t _{mix} (mixing time)	9,8, 22,5, 42,5, 62,5 und 82,5 ms

7.2.7.3 Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung setzt sich aus drei Abschnitten zusammen. Zunächst wird eine Vorverarbeitung zur Verbesserung der Datenqualität durchgeführt. Anschließend werden drei verschiedene Fitting Ansätze zu Analyse eingesetzt, welche im Folgenden vorgestellt werden, bevor die statistische Auswertung und Visualisierung durchgeführt wird.

Zusätzlich zu der bereits beschriebenen Atemkorrektur wird zum Abschluss der Vorverarbeitung noch ein Gauss-Filter mit 3×3 Kernel eingesetzt, um das SNR zu erhöhen. Darüber hinaus wurden alle b-Werte auf Basis der b-Matrix entsprechend des Einflusses der Gradienten korrigiert. Anschließend wurden wie in Abschn. 6.2.2 ROI für die gesamte Niere, Cortex und Medulla mit Hilfe von ITK-SNAP erstellt (vgl. Abb. 6.2). Auf Basis dieser ROI findet dann die weitere ADC- und IVIM-Analyse statt. Diese wird mit Hilfe von selbst erstellten Skripten in Matlab (Version R2021a; MathWorks, Natick, MA, USA) und Python (Version 3.11.0, Python Software Foundation, Wilmington, DE, USA) durchgeführt. Hier werden iterativ alle Pixel einer segmentierten Niere entsprechend dem verwendeten Modell berechnet, um Parameterkarten zu erhalten, aus denen mit Hilfe der ROI wiederum Mittelwerte für die verschiedenen Regionen für jeden Probanden gewonnen werden.

Wie bereits beschrieben ist für die STEAM-Sequenz eine Korrektur der longitudinalen Relaxation notwendig, welche im Rahmen dieser Studie verwendet wurde. Zur Bestimmung des ADC wurde zunächst der Standardansatz mit Hilfe des bereits beschriebenen NLLS Verfahrens gewählt [83]. Um die Ergebnisse weiter zu stabilisieren, wurde zusätzlich eine leicht abgewandelte Form der in Abschn. 3.5.2 vorgestellten Technik angewandt. Im ersten Schritt wird ein Fit mit allen b-Werten zur Bestimmung von T_1 , S_0 und ADC durchgeführt. Im zweiten Schritt werden zur Minimierung des Perfusionseffektes nur b-Werte $> 200 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ verwendet. T_1 wird dabei als fixer Parameter mit in das Modell übergeben und nicht erneut bestimmt. So wird zwar insgesamt die Anzahl der Stützpunkte reduziert, aber ebenfalls die Anzahl der freien Parameter. Man erhält wieder das klassische Modell mit $\vartheta = (S_0, ADC)$.

Für das bi-exponentielle Fitting mittels IVIM wurden zwei unterschiedliche Ansätze gewählt. Zum

einen, ähnlich wie für den ADC, kommt das segmentierte Fitting in seiner ursprünglichen Form zum Einsatz. Die im Zuge der ADC Bestimmung berechneten Werte für T_1 werden dabei hier als fixe Parameter übergeben. Unter Verwendung des zweigeteilten Fittings mit bereits bestimmten T_1 kann $\vartheta_{init} = (S_0, f, D, D^*, T_1)$ auf $\vartheta = (D^*)$ im letzten Schritt reduziert werden.

Der zweite Ansatz folgt der in Abschn. 7.2.5 vorgestellten IDEAL-Methode. Hier werden alle Parameter ($\vartheta = (S_0, f, D, D^*, T_1)$) über einen iterativen Ansatz mittels Downsampling berechnet.

Die statistische Auswertung der gewonnenen Fit-Ergebnisse wird im Anschluss mit Hilfe des Open Source Packet *SpecVIS* (Version 1.0.0) [133] in R [85] durchgeführt, da dieses Statistik-Programmpaket eine Vielzahl an unterschiedlichen statistischen Modellen und Analyseverfahren bereitstellt. ADC und IVIM Parameter wurden für die unterschiedlichen Diffusionszeiten mit Hilfe einer Varianzanalyse, gefolgt von einem Bonferroni-korrigiertem gepaarten *t-test* untersucht. Die anschließende Visualisierung erfolgt dann mit selbst erstellten R-Skripten.

7.3 Ergebnisse

Der nachfolgende Abschnitt erläutert die Ergebnisse, welche im Rahmen der Studie zur Diffusionszeit entstanden sind. Dafür wurden die Ergebnisse in drei Abschnitte entsprechend der verwendeten Modelle ADC, segmentiertes Fitting und IDEAL gegliedert.

7.3.1 ADC

Abbildung 7.3 zeigt in **A** die Ergebnisse für den Fit mit allen b-Werten und in **B** für die Variante mit fixiertem T_1 und $b > 200 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ im finalen Fit. Bei Verwendung aller Werte stieg der ADC mit zunehmender Diffusionszeit in beiden Regionen an. Für den Nieren-Cortex konnte ein signifikanter Unterschied zwischen $\Delta_{eff} = 24,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 104,1 \text{ ms}$ mit $p = 0,028$ festgestellt werden. Für die Medulla erhöhte sich der ADC in nahezu allen Kombinationen:

- $\Delta_{eff} = 24,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 64,1 \text{ ms}$ mit ($p < 0,01$)
- $\Delta_{eff} = 24,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 84,1 \text{ ms}$ mit ($p < 0,01$)

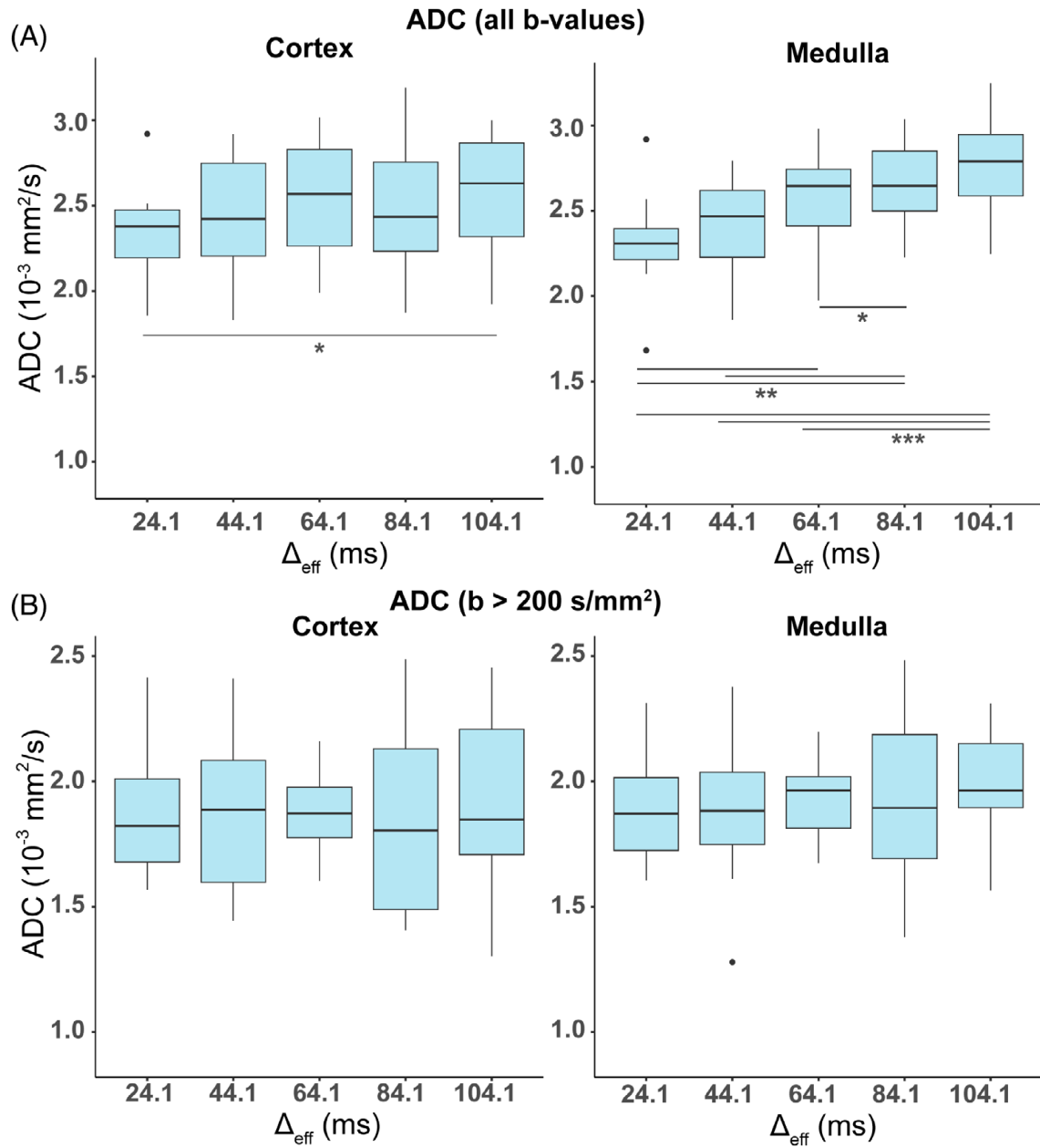


Abbildung 7.3: Boxplots der ADC-Werte der unterschiedlichen Diffusionszeiten für Cortex und Medulla. **A** zeigt die Daten unter Verwendung aller b-Werte und **B** für die Variante in der für den finalen Fit nur $b > 200 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ verwendet wurden. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ and *** $p < 0,001$. Entnommen aus [134].

7. Methodischer Teil

- $\Delta_{eff} = 24,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 104,1 \text{ ms}$ mit ($p < 0,001$)
- $\Delta_{eff} = 44,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 84,1 \text{ ms}$ mit ($p < 0,01$)
- $\Delta_{eff} = 44,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 104,1 \text{ ms}$ mit ($p < 0,001$)
- $\Delta_{eff} = 64,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 84,1 \text{ ms}$ mit ($p = 0,04$)
- $\Delta_{eff} = 64,1 \text{ ms}$ und $\Delta_{eff} = 104,1 \text{ ms}$ mit ($p < 0,001$)

Für die in **B** dargestellte Variante mit b-Werten über $200 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Tab. 7.2

Tabelle 7.2: ADC Ergebnisse bei unterschiedlichen Diffusionszeiten für das Fitting mit allen b-Werte oder nur Werten über $200 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ und fixiertem T_1 . In den Klammern sind jeweils die Minima und Maxima angegeben.

Δ_{eff}	ADC (all b-values) [$\text{mm}^2 \text{ s}^{-1} \times 10^{-3}$]		ADC (b > 200 s/mm ²) [$\text{mm}^2 \text{ s}^{-1} \times 10^{-3}$]	
	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
24,1 ms	2,38 [2,19~2,47]	2,28 [2,18~2,37]	1,82 [1,68~2,01]	1,87 [1,72~2,02]
44,1 ms	2,42 [2,20~2,75]	2,44 [2,20~2,59]	1,89 [1,60~2,08]	1,88 [1,75~2,04]
64,1 ms	2,57 [2,26~2,83]	2,61 [2,38~2,71]	1,87 [1,78~1,98]	1,96 [1,81~2,02]
84,1 ms	2,58 [2,28~2,91]	2,69 [2,49~2,98]	1,90 [1,53~2,22]	1,89 [1,69~2,19]
104,1 ms	2,84 [2,36~2,90]	2,82 [2,58~3,11]	2,01 [1,77~2,23]	2,01 [1,91~2,26]

7.3.2 IVIM-Segmented

Die Ergebnisse für Cortex (**A, B**) und Medulla (**C, D**) des segmentierten IVIM-Fittings sind in Abb. 7.4 mittels Violinen- und Boxplots dargestellt. In der ersten Spalte sind D und D^* als Violinenplots abgebildet. *Blau* zeigt den Diffusionskoeffizienten der Pseudo-Diffusion und *orange* den der Diffusion. Im Falle der Pseudo-Diffusion ist eine deutlich höhere Streuung zu erkennen als für die Diffusion.

Auch wenn dies nicht signifikant ist, so lässt sich ein Trend hin zu höheren Perfusionsfraktionen und niedrigeren Diffusionskoeffizienten sowohl für die Diffusion als auch für die Perfusion mit zunehmender Diffusionszeit beobachten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden

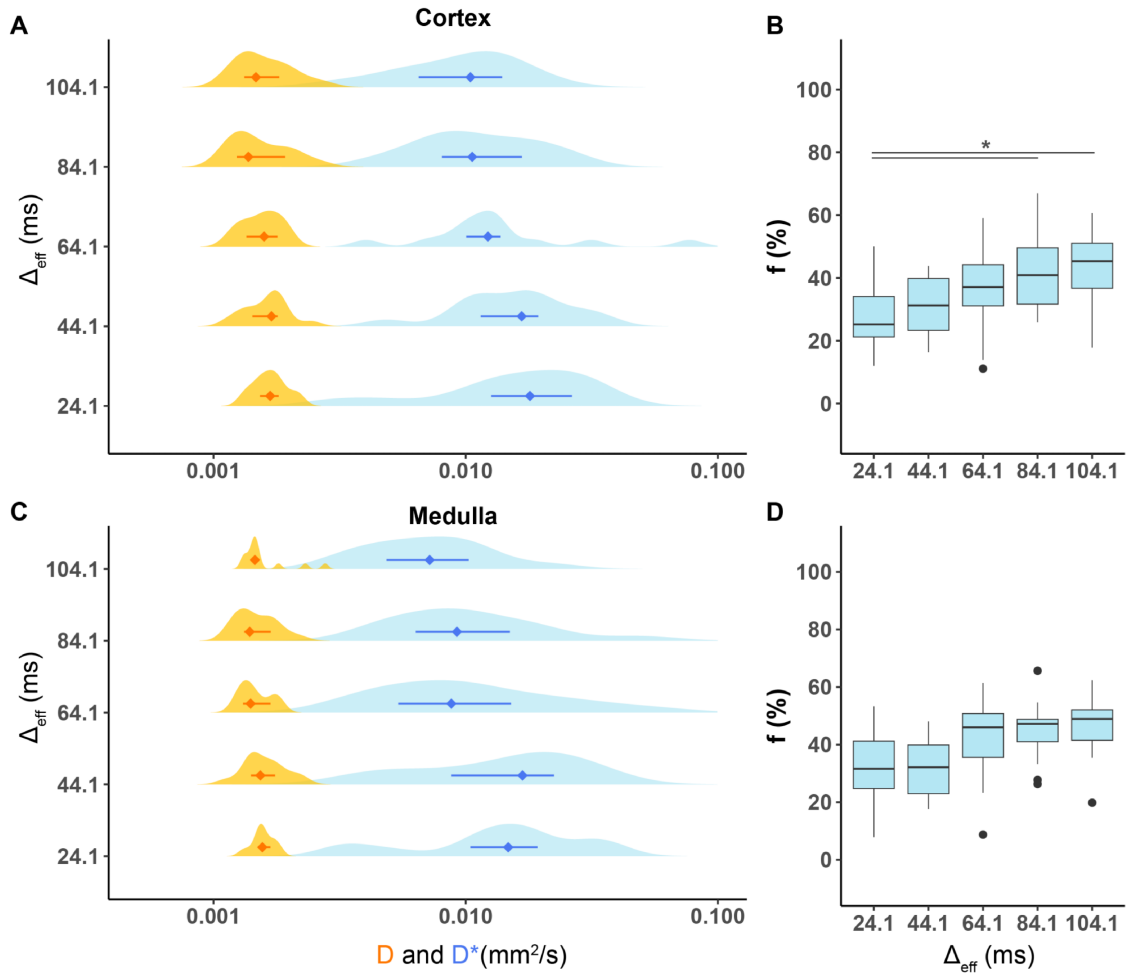


Abbildung 7.4: Dargestellt sind die Ergebnisse mittels des segmentierten IVIM-Fitting Ansatzes. Die erste Spalte zeigt Violinplots für die Diffusionskoeffizienten D , D^* und die zweite die Fraktionen der Pseudodiffusion f als Boxplots. **A** und **B** zeigen die Ergebnisse für den Cortex und **C** und **D** für die Medulla. $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ und $***p < 0,001$. Entnommen aus [134].

sind dabei relativ hoch, was sich auch in den Boxplots (**C**, **D**) zeigt. Im Cortex stiegen die Fraktionen der Pseudo-Diffusion signifikant an für $\Delta_{eff} = 24,1$ ms und $\Delta_{eff} = 84,1$ ms mit ($p < 0,05$) und $\Delta_{eff} = 24,1$ ms und $\Delta_{eff} = 104,1$ ms mit ($p < 0,05$). In der Medulla zeigten sich keine signifikanten Veränderungen, auch wenn hier ebenfalls ein Trend hin zu höheren Fraktionen erkennbar ist. Alle Ergebnisse sind in Tab. 7.3 zusammengefasst.

Tabelle 7.3: Segmentierte IVIM-Parameter für unterschiedliche Diffusionszeiten in Cortex (Cor) und Medulla (Med). In den Klammern sind jeweils die Minima und Maxima angegeben.

	ROI	24,1 ms	44,1 ms	64,1 ms	84,1 ms	104,1 ms
f[*]	Cor	0,25 [0,21~0,34]	0,31 [0,23~0,40]	0,37 [0,31~0,44]	0,41 [0,32~0,50]	0,45 [0,37~0,51]
	Med	0,32 [0,25~0,41]	0,32 [0,23~0,40]	0,46 [0,36~0,51]	0,47 [0,41~0,49]	0,49 [0,41~0,52]
D[†]	Cor	1,68 [1,53~1,81]	1,70 [1,43~1,79]	1,59 [1,35~1,79]	1,37 [1,24~1,93]	1,47 [1,32~1,82]
	Med	1,56 [1,50~1,68]	1,54 [1,41~1,75]	1,40 [1,31~1,68]	1,39 [1,32~1,69]	1,46 [1,41~1,51]
D^{*†}	Cor	17,98 [12,62~26,47]	16,69 [11,46~19,41]	12,25 [10,05~13,74]	10,65 [8,05~16,70]	10,49 [6,55~13,96]
	Med	14,79 [10,47~19,28]	16,79 [8,77~22,43]	8,77 [5,45~15,21]	9,23 [6,37~15,06]	7,22 [4,85~10,28]

* f ist einheitenlos (Perfusionsfraktion)

† Einheit: $\text{mm}^2 \text{s}^{-1} \times 10^{-3}$

7.3.3 IDEAL

Abbildung 7.5 zeigt exemplarisch die rechte Niere eines Patienten überlagert mit den IDEAL Ergebnissen für die einzelnen Diffusionszeiten. Die erste Zeile zeigt die typischen S_0 -Bilder für die unterschiedlichen Zeiten als Grauwerte. Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Bildern. In der zweiten Spalte sind die Fraktionen f der Perfusion zu sehen, welche visuell einen leichten Anstieg mit steigender Diffusionszeit zeigen. Die beiden Diffusionskoeffizienten sind in den letzten beiden Spalten abgebildet. Hier ist für beide eine leichte Abnahme bei steigendem Δ_{eff} festzustellen.

Die Ergebnisse für alle Probanden sind analog zu denen für das segmentierte Fitting in Abb. 7.6 abgebildet. Über die gesamte Kohorte hinweg ließ sich kein signifikanter Trend bezüglich des Diffusionskoeffizienten oder des Pseudo-Diffusionskoeffizienten feststellen. Für die Fraktionen zeigte sich, wie bereits im Falle des segmentierten Fittings, ein Trend hin zu steigenden Fraktionen bei steigender Diffusionszeit. Dies äußert sich auch wie zuvor in signifikanten Unterschieden, die diesmal auch in der Medulla auftreten. Für den Cortex unterscheiden sich $\Delta_{eff} = 24,1$ ms und $\Delta_{eff} = 104,1$ ms mit ($p < 0,001$) signifikant und in der Medulla $\Delta_{eff} = 24,1$ ms und $\Delta_{eff} = 64,1$ ms mit ($p < 0,05$) und $\Delta_{eff} = 24,1$ ms und $\Delta_{eff} = 104,1$ ms mit ($p < 0,001$). Auch für das IDEAL-Fitting sind die großen Unterschiede zwischen den Probanden in den Fraktionen sichtbar. Alle Ergebnisse wurden außerdem in Tab. 7.4 zusammengefasst.

7.4 Diskussion

7.4.1 Studie: Diffusionszeit

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie zur Diffusionszeit diskutiert. Es konnten Diffusionszeit-abhängige Veränderungen in ADC- und IVIM-Modellierungen in der menschlichen Niere bei 3 T gezeigt werden. Das bestätigt Beobachtungen, die für den ADC bereits in der Vergangenheit gemacht wurden [111]. Sowohl der tubuläre als auch der vaskuläre Fluss könnten dabei für den Anstieg verantwortlich sein. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der bisherige Ansatz dabei

Tabelle 7.4: IDEAL-Parameter für unterschiedliche Diffusionszeiten in Cortex (Cor) und Medulla (Med). In den Klammern sind jeweils die Minima und Maxima angegeben.

	ROI	24,1 ms	44,1 ms	64,1 ms	84,1 ms	104,1 ms
f*	Cor	0,21 [0,15~0,27]	0,32 [0,23~0,41]	0,28 [0,24~0,43]	0,32 [0,20~0,44]	0,37 [0,32~0,49]
	Med	0,15 [0,13~0,29]	0,24 [0,24~0,39]	0,36 [0,30~0,45]	0,30 [0,21~0,44]	0,41 [0,36~0,51]
D†	Cor	1,57 [1,49~1,72]	1,35 [1,16~1,65]	1,35 [1,24~1,57]	1,41 [1,24~1,81]	1,46 [1,09~1,65]
	Med	1,79 [1,58~1,93]	1,59 [1,45~1,91]	1,63 [1,34~1,77]	1,91 [1,45~2,05]	1,61 [1,44~1,86]
D*†	Cor	7,22 [5,42~13,04]	6,96 [6,14~9,14]	7,68 [5,79~9,71]	8,91 [5,35~10,21]	5,49 [5,05~6,34]
	Med	8,26 [5,68~11,79]	7,63 [6,09~10,2]	7,19 [6,93~10,03]	10,47 [6,60~20,77]	6,53 [5,95~7,36]

* f ist einheitenlos (Perfusionsfraktion)

† Einheit: $\text{mm}^2 \text{s}^{-1} \times 10^{-3}$

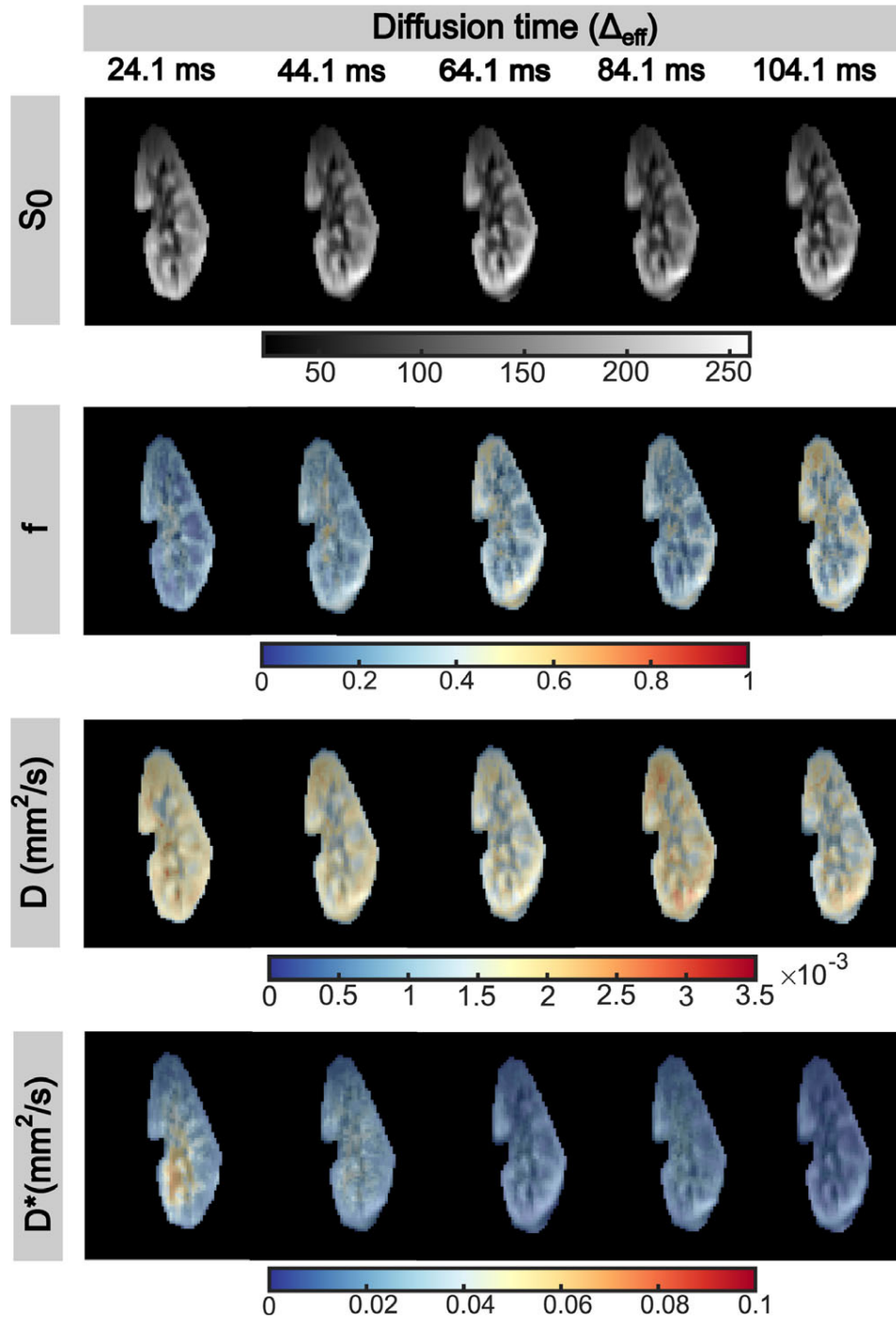


Abbildung 7.5: S_0 , f , D und D^* Parameterkarten unterschiedlicher Diffusionszeiten für das IDEAL-Fitting mittels T_1 -korrigiertem IVIM-Modell für einen Probanden. Entnommen aus [134].

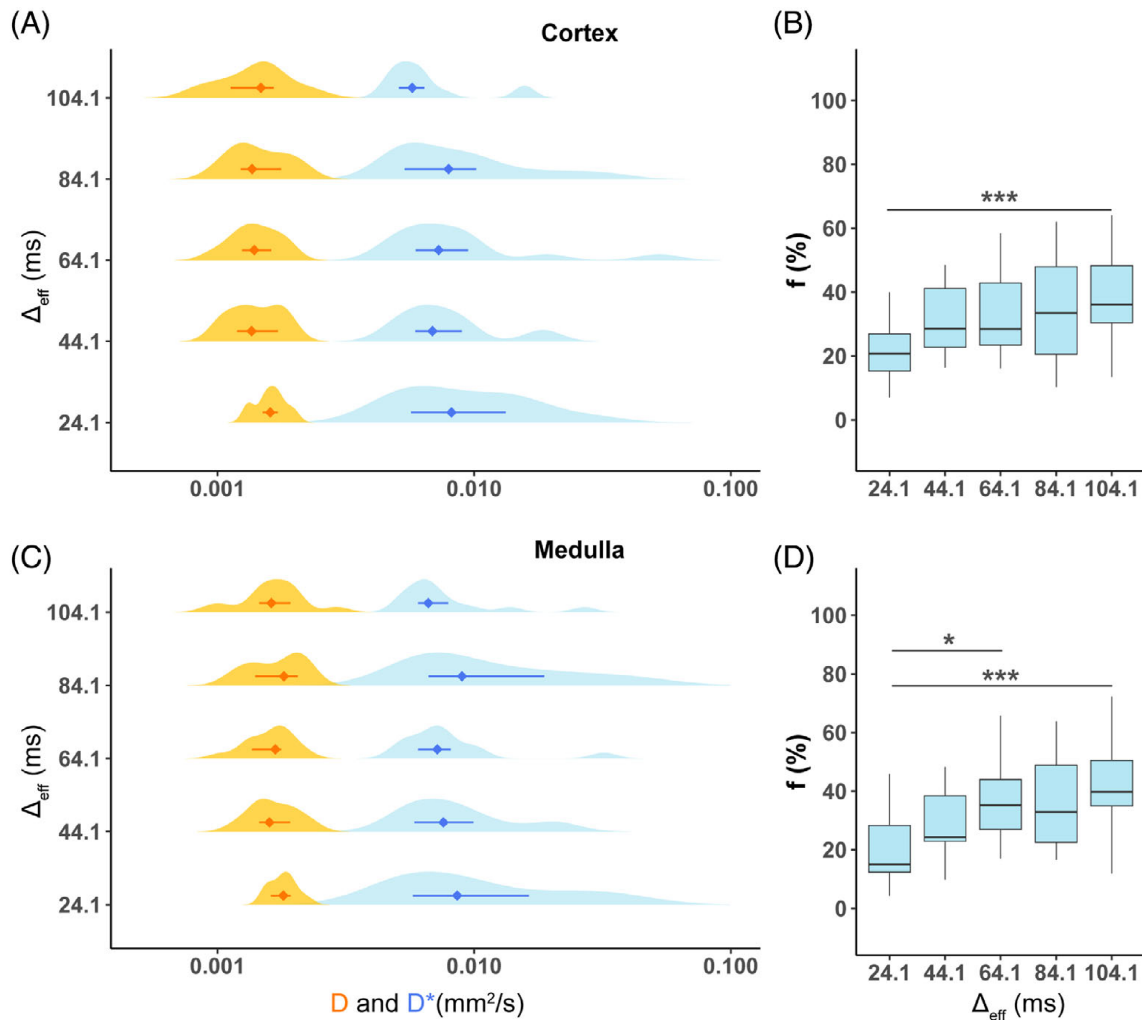


Abbildung 7.6: Dargestellt sind die Ergebnisse des Fittings mittels IDEAL. Die erste Spalte zeigt Violinenplots für die Diffusionskoeffizienten D , D^* und die zweite die Fraktionen der Pseudodiffusion f als Boxplots. **A** und **B** zeigen die Ergebnisse für den Cortex und **C** und **D** für die Medulla. $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ und $***p < 0,001$. Entnommen aus [134].

um das bi-exponentielle IVIM-Modell und eine T_1 -Korrektur erweitert. Mit Hilfe dieser Modelle konnte die Abhängigkeit von sowohl ADC als auch D (IVIM) von T_1 im Falle der STEAM-DWI gezeigt werden, welcher auf die longitudinale Relaxation während der *mixing time* zurückzuführen ist. Um diesen Einfluss zu reduzieren, wurden beide Modelle um einen zusätzlichen exponentiellen Korrekturterm erweitert [123].

Die T_1 -Zeiten von Blut und Primärharn unterschieden sich dabei deutlich von denen des umliegenden Gewebes, weshalb der relative Unterschied zwischen den beiden Kompartimenten mit zunehmender Diffusionszeit weiter zunimmt. Dies führt entsprechend zu einem Anstieg der Pseudo-Diffusionsfraktion. Ähnliche Beobachtungen wurden in Leber [38] und Pankreas gemacht [39]. Hier wurden allerdings Echozeit und Diffusionszeit variiert, was die Trennung der jeweiligen Anteile der Parameter verhindert. Aus diesem Grund wurde die Echozeit in der vorliegenden Studie konstant gehalten.

In der Vergangenheit konnte bereits gezeigt werden, dass im Falle des mono-exponentiellen Ansatzes der Einfluss durch den Unterschied der longitudinalen Relaxation zwischen Fluiden und Geweben zu einer Erhöhung des ADC mit steigender Diffusionszeit führt [135]. Dieses Problem kann durch einen zusätzlichen Parameter adressiert werden, wobei ein zusätzlicher freier Parameter auch in der Regel zu instabileren Ergebnissen führt [136]. Aus diesem Grund sind für eine stabile Akquise umfangreichere DWI-Messungen notwendig, was sich wiederum negativ auf die Messzeit und die Anfälligkeit für Artefakte auswirkt. Eine andere Möglichkeit wäre die Verwendung einer anderen Sequenz zur Datenakquise. Hier könnten Weiterentwicklungen der bestehenden STEAM-Technik von Interesse sein. Eine solche wäre die multiplexed echo-shifted multiband excited and recalled imaging of STEAM encoded diffusion (MESMERISED), welche Echoverschiebungen nutzt, um die Zeit innerhalb des langen Intervalls zwischen zweiten und dritten HF-Puls nutzen zu können. Eine andere wäre die Nutzung einer doppelt refokussierten STEAM [135], welche eine konstante T_1 -Wichtung über eine große Spanne an Diffusionszeiten ermöglicht.

Im Gegensatz zu den Fraktionen zeigten die unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diffusionszeiten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass selbst die hohen Diffusionszeiten im Verhältnis zu Tubulus- und Gefäßdurchmessern relativ kurz sind. Für die hier verwendete Spanne an Diffusionszeiten ergibt sich für die mittlere zurückgelegte Strecke eine Spanne von 12–27 μm . Diese lässt sich mit Hilfe der Formel (3.4) und der Berechnung der mittleren Diffusion aus dem ADC Limit für b_0 aus $ADC_0(\Delta) = (1 - f) \cdot D(\Delta) + f \cdot D^*(\Delta)$ (mit $ADC_{0,mean}(26 \text{ ms}) = 2,68 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ und mit $ADC_{0,mean}(106 \text{ ms}) =$

$3,29 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) bestimmen. Da tubuläre Durchmesser in der menschlichen Niere in der Regel zwischen 20–50 μm liegen, sind die in dieser Arbeit gewählten Diffusionszeiten eher sensitiv für die feinen Abschnitte des Nephrons und der Arteriolen.

Deswegen wären für eine bessere Evaluation des tubulären Flusses längere Diffusionszeiten notwendig. Mit der verfügbaren STEAM-Technik wäre dies zwar umsetzbar, allerdings nimmt auch das im Vergleich zur PGSE niedrige SNR mit zunehmender Diffusionszeit weiter ab. Dadurch wird wiederum die Kalkulation der Pseudo-Diffusionsparameter erschwert [137].

Zuletzt könnten auch die Austauschprozesse zwischen Blut und Primärharn Einfluss auf die Bestimmung der IVIM-Parameter nehmen. Die mittleren Diffusionslängen liegen nämlich eher in der Größenordnung des Austausches von Primärharn und Interstitium über den osmotischen Gradienten.

Limitierungen

Die in dieser Studie untersuchte Probandengruppe zeigte, trotz der relativ geringen Altersspanne, große Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden. Dies legt nahe, dass die vaskulären Unterschiede zwischen den Probanden groß zu sein scheinen. Da eine Bestimmung eines Goldstandards nicht möglich ist, bleibt der Einfluss der Probanden auf die Studienergebnisse offen. Auch von Seiten der Hardware gibt es einige Einschränkungen, welche die Studie betreffen. Zum einen war nur eine begrenzte Spanne an Diffusionszeiten möglich, da mit ihrem Anstieg das bereits niedrige SNR weiter gesenkt wird. Zum anderen kann das hier verwendete bi-exponentielle IVIM-Modell nicht zwischen tubulärem und vaskulärem Fluss unterscheiden. Andere Studien haben zuletzt gezeigt, dass ein tri-exponentielles IVIM-Modell mit einer zusätzlichen intermediären Komponente Nierengewebe dementsprechend besser darstellen kann als das klassische bi-exponentielle IVIM Modell [101, 126]. Eine Anwendung des tri-exponentiellen Ansatzes war aber auf Grund der verwendeten STEAM-Sequenz mit niedrigen SNR und einer Limitierung auf 16 b-Werte nicht möglich, da eine zusätzliche Komponente die Anzahl der freien Parameter zusätzlich erhöht hätte.

Fazit

Trotz des kleinen Probandenkollektivs und der bereits angesprochenen Limitationen konnte der Einfluss der Diffusionszeit auf die Bestimmung von ADC und IVIM-Parametern in der menschlichen Niere gezeigt werden. Die Diffusionszeit sollte demnach insbesondere bei der Verwendung der STEAM-Technik in der Beurteilung von DWI-Ergebnissen in der Niere berücksichtigt werden. Speziell bei der Beurteilung der Ergebnisse unterschiedlicher Studien muss dies von besonderer Bedeutung sein und auch für das Design zukünftiger Studien sollte der Einfluss der Diffusionszeit dabei helfen, Messungen besser vergleichen zu können. Außerdem besteht die Möglichkeit, durch eine entsprechende Wahl der Diffusionszeit, den Fokus der Evaluation auf unterschiedliche Bereiche des Nierengewebes zu legen, da der Anteil der Pseudo-Diffusion in dieser Studie mit steigender Diffusionszeit zunahm. Eine gezielte Wahl der Diffusionszeit könnte also dabei helfen verschiedene Pathologien, die beispielsweise unterschiedliche Abschnitte des Nephrons befallen, gezielter zu analysieren. Der nächste Schritt der Entwicklung wäre ein Modell, welches den Austausch zwischen Tubulus und Interstitium in Betracht zieht und anhand dessen den Einfluss der Diffusionszeit näher beleuchtet.

7.4.2 Technische Entwicklungen

Zum Abschluss der Diskussion sollen noch in Kürze die technischen Entwicklungen, welche im Rahmen dieser Arbeit entstanden sind, diskutiert werden.

Zunächst wird ein Blick auf das Programm zur Erstellung von Vektorfiles geworfen. Mit Hilfe der Toolbox konnten bereits Vektorfiles erstellt werden, die in ersten Messungen der Prostata reproduzierbare Ergebnisse lieferten. Der Vorteil der Prostata liegt dabei in einer geringeren Durchblutung und nahezu keiner vorhandenen Bewegung im Vergleich zur Niere. Dies wird eine zusätzliche Herausforderung für die Etablierung in der Nierenbildgebung darstellen, da neben der Atmung auch die natürliche Bewegung der Niere durch die längere Messzeit deutlichen Einfluss auf die gewonnenen Bilddaten nehmen wird. Ein tieferes Verständnis der genauen Bewegung der Niere während einer Messung könnte maßgeblich dazu beitragen, einzelne b-

Werte und Richtungen besser zueinander zu korrigieren.

Die Erhöhung der Anzahl der b-Werte bietet aber in erster Linie die Chance, die Evaluation mittels IVIM deutlich zu stabilisieren und darüber hinaus auch mehr Spielraum für die Implementation von zusätzlichen Korrekturparametern, wie der in der Studie zur Diffusionszeit vorgestellten T_1 -Korrektur zu liefern. Im Zuge dessen könnte auch die Verwendung der bereits angesprochenen tri-exponentiellen Analyse mittels T_1 -Korrektur realisierbar werden.

Im Gehirn wurde in der Vergangenheit bereits der Einfluss unterschiedlicher Kombinationen der Anzahl an Diffusionsrichtungen und Mittelungen untersucht [138]. Dort wurde der Einfluss auf sowohl ADC als auch FA näher betrachtet und es zeigten sich bereits Unterschiede zwischen den Kombinationen. Ein ähnlicher Ansatz wäre auch für die Analyse der Nieren DWI interessant, um festzustellen, wie sich die Wahl der Diffusionsrichtungen auf die Bestimmung von ADC und IVIM-Parametern in der Niere auswirkt. Durch einen Wechsel von Mittelungen zu Richtungen würde sich neben der gleichzeitigen Bestimmung von FA außerdem die Möglichkeit der Analyse des Diffusionstensors über viele b-Werte hinweg ergeben. Dies könnte detaillierteren Aufschluss über die Diffusionseigenschaften des vaskulären und tubulären Flusses liefern.

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Programm zu IVIM-Modellierung wurde bereits bei verschiedenen Abschlussarbeiten und einer Publikation [139] eingesetzt und soll auch zukünftig die Basis für quelloffene DWI-Entwicklungen bilden. Ziel ist es dabei, die bisher entwickelten Techniken, wie das IDEAL-Fitting, in die Software zu integrieren. Zum gegenwärtigen Stand fehlt eine robuste Implementierung des Ansatzes sowie die Portierung aller Modelle auf CUDA. Zusätzlich konnten die CUDA Implementierungen bisher nur unter Windows getestet werden und es fehlen entsprechende Bibliotheken für Linux, weshalb der Einsatz unter Docker momentan nur eingeschränkt möglich. Die Möglichkeit, das ganze Framework auch unter Linux benutzen zu können, würde dazu führen, dass auch exzessive Simulationen auf Multi-GPU-Servern möglich wären. Wie die Studie zur Diffusionszeit gezeigt hat, kann der Einfluss von unterschiedlichen Diffusionsparametern auf die Evaluation von IVIM-Parametern groß sein. Dementsprechend wird es notwendig sein, zusätzlich zu experimentellen Studien, auch Simulationen für die unterschiedlichen Parameter und damit verbunden auch verschiedenen Modellen durchzuführen. Neben den bereits beschriebenen Entwicklungen im Bereich des Fittings soll das bestehende

Paket um eine Reihe an Vorverarbeitungsschritten ergänzt werden, damit auch eine vollständige Analyse innerhalb eines einzelnen Frameworks möglich ist. Dies soll an die Bemühungen der vergangenen Jahre anknüpfen [42], über ADC und FA hinaus, für die IVIM-Analyse ein einheitliches Vorgehen zu etablieren. Darüber hinaus knüpft dies, sowohl an die hier erläuterten Entwicklungen im Bezug auf die Verwendung von mehr als 16 b-Werten als auch an die in der Studie zur Diffusionszeit präsentierten Ergebnisse, an. Zum einen wird mit zunehmender Anzahl von b-Werten und damit einhergehender höheren Messzeit eine stabile Bewegungskorrektur entscheidend sein. Zum anderen könnten neben neuen Sequenzen auch Techniken zur Entrauschung der Bilddaten dabei helfen, die SNR-Problematik zu lösen.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen zum einen, dass das Verständnis der, für die Messung der DWI verwendeten, Sequenzen noch nicht vollständig ist. Mit Hilfe der technischen Entwicklungen und Ergebnisse aus der Studie zur Diffusionszeit wurde die Grundlage für darauf aufbauende weitere Untersuchungen gestellt, um das Potential der IVIM Analyse in der menschlichen Niere voll ausschöpfen zu können und perspektivisch als relevanten Biomarker für die Mikrostrukturanalyse zu etablieren.

8 Abschließende Diskussion

Im folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse der beiden klinischen Studien zur Vaskulitis und zur Applikation von Kontrastmittel, sowie die der Studie zur Diffusionszeit und die geleisteten technischen Entwicklungen im Kontext dieser Arbeit diskutiert werden.

Ziel der klinischen Studien war es, pathologische Veränderungen der Mikrostruktur innerhalb der Niere mittels DWI darzustellen, da Schäden in der Niere auf Grund ihrer außerordentlichen Kompensationsfähigkeit erst spät in Laborparametern sichtbar werden. Durch diese Verzögerung in der Diagnose sind zusätzliche Methoden zur Früherkennung notwendig, welche MRT und insbesondere die DWI sein könnten. Momentan gibt es keine routinemäßige Nachverfolgung, über die klassischen Laborparameter hinaus, von Krankheitsbildern, die die Niere schädigen und damit durch mikrostrukturelle Veränderungen direkten Einfluss auf die Diffusion und Perfusion im Gewebe nehmen. Der Fokus der beiden Studien lag deshalb darauf, einen ersten Einblick in diese Prozesse mittels DWI zu gewinnen. Dabei dienen die beiden Studien als Grundlage für sowohl klinische als auch methodische Entwicklungen und konnten dementsprechend sowohl das methodische Potenzial der Technik als auch neue klinische Anwendungsfelder wie das Monitoring von Vaskulitiden der kleinen Gefäße eröffnen. Allerdings weisen beide Studien einige methodische Limitierungen auf. Die eingesetzte Sequenz entspricht den klinischen Empfehlungen und wurde deshalb für die beiden Einsätze entsprechend angepasst, wodurch sie eine große Anzahl an Schichten bei einer kleinen Menge an b-Werten aufweist. In beiden Fällen konnten Änderungen im ADC beobachtet werden, allerdings könnte eine Analyse der Pseudo-Diffusion in beiden Fällen zusätzliche Informationen über die mikrostrukturellen Änderungen liefern. Auf Grund der sehr limitierten Anzahl an Patienten mit diesen teilweise äußerst seltenen Erkrankungen,

ist es deshalb für die zukünftige Darstellung der Pseudo-Diffusion notwendig, eine besonders robuste Evaluation mittels IVIM zu gewährleisten.

Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit wurde deswegen versucht, mittels verschiedener selbst entwickelter Programme und durchgeführter Studien die Akquise von IVIM-Parametern zu verbessern. Im Idealfall soll die IVIM-Technik in der Lage sein, die bisherige klinische DTI-Sequenz und die nachgeschaltete Analyse komplett zu ersetzen und neben den bereits gewonnenen Informationen weitere zusätzliche mikrostrukturelle Informationen zu liefern. Drei Aspekte - Akquise, Datenverarbeitung und Analyse - sind dabei entscheidend. Bei der Akquise sind unter anderem zeitliche Aspekte wichtig, da die mögliche Untersuchung insbesondere bei schwerkranken Patienten kurz ist. Deshalb ist es notwendig, in kurzer Zeit möglichst viele Informationen zu gewinnen. Die verwendete DTI Sequenz ermöglicht, sowohl ADC als auch FA zu bestimmen und ist in dieser Hinsicht den typischerweise für die IVIM verwendeten Sequenzen überlegen, welche kein FA bestimmen können. Als Lösungsansatz, dieses Problem zu umgehen, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Technik entwickelt, die die IVIM-Akquise mit einer freien Wahl an Diffusionsrichtungen und b-Werten erlaubt. Dadurch kann neben ADC und den IVIM-Parametern auch FA aus einem Datensatz heraus bestimmt werden. Außerdem ermöglicht diese Technik die Aufnahme von mehr Stützpunkten, welche die IVIM-Analyse der Mikrostruktur verbessern. Dies gilt ebenfalls für die Anzahl an Diffusionsrichtungen, welche sich positiv auf das SNR auswirken kann und somit auch positiv auf die Berechnung von Diffusionsparametern auswirkt. Anstelle von zwei Sequenzen, wie es momentan üblich für die Akquise von IVIM und FA ist, reicht so mit der neu entwickelten Methode eine einzelne Sequenz aus, sodass Akquisezeit gespart werden kann. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der verwendeten DTI und der neuen Methode bleibt allerdings die Limitierung auf eine geringe Anzahl an Schichten, was eine vollständige Abtastung unter zeitlichen Gesichtspunkten schwierig erscheinen lässt.

Die im Rahmen der Arbeit durchgeführte Studie zur Diffusionszeit setzt ebenfalls bei der Akquise an. Ein wesentliches Problem bei der Diagnostik von Nierenschäden ist die Fähigkeit der Niere, mikrostrukturelle Veränderungen zu kompensieren. So kann beispielsweise der Fluss in den Arteriolen angepasst werden, um eine stabile Filtration zu gewährleisten. Diese mikrostrukturellen

Veränderungen sind dabei nicht mittels klassischer Laborparameter detektierbar und erfordern eine Biopsie. Zu diesem Zeitpunkt können sich aber bereits die Tubulus- und Gefäßdurchmesser verändert haben, was in beiden Studien erstmals für Vaskulitis und die Kontrastmittelapplikation gezeigt werden konnte. Dies geschieht entweder durch die Erkrankung selbst oder um die entstandenen funktionellen Einschränkungen zu kompensieren. Da die mittlere zurückgelegte Strecke abhängig von der Diffusionszeit ist, ist diese wiederum sensitiv für tubuläre und arteriole Durchmesser. Zwar konnte die Studie zeigen, dass der Einfluss der Diffusionszeit auf den ADC durch die Wahl der b-Werte minimiert werden kann, allerdings zeigte sich die Analyse mittels IVIM-Modell besonders empfindlich für Änderungen der Diffusionszeit. Dies äußerte sich vor allem in einem Anstieg der Fraktion der Pseudo-Diffusion mit steigender Diffusionszeit. Da die Pseudo-Diffusion vor allem in feinen Gefäßen und dem Tubulus auftritt, kommt es bei längeren Diffusionszeiten zu mehr Interaktionen der Wassermoleküle mit den Zellwänden, was sich in einer erhöhten Verweildauer der Moleküle und damit einer größeren Fraktion widerspiegelt. Dementsprechend kann das IVIM-Modell je nach Wahl der Diffusionszeit besonders sensitiv für Veränderungen in unterschiedlichen Teilen des Nierengewebes sein. Während kurze Diffusionszeiten eher geeignet sind, um Änderungen im vaskulären Gewebe und im Glomerulus darzustellen und somit besonders interessant für Untersuchungen der Vaskulitiden wären, könnten lange Diffusionszeiten, auch solche, die noch über die hier in der Studie eingesetzten hinausgehen, empfindlicher für tubuläre Veränderungen wie Schäden durch den Einsatz von Kontrastmitteln sein. Die Wahl der Diffusionszeit kann also im Vorhinein dabei helfen, unterschiedliche Aspekte zu betonen oder deren Einfluss zu reduzieren.

In der vorliegenden Arbeit konnten neben der bereits eingesetzten Glättung mittels Gauss-Filter auch eine Bewegungskorrektur und eine b-Wert-Korrektur in das bestehende Framework integriert werden. Beide Techniken trugen zu einer deutlichen Verbesserung der Datenqualität bei und sind nun fester Bestandteil der Nachverarbeitungspipeline. Um die Datenqualität weiter zu verbessern und gegebenenfalls im Hinblick auf die Akquise Zeit einzusparen, ist es deswegen von großem Interesse, die bereits eingesetzten Techniken weiter zu optimieren und weitere Vorverarbeitungsschritte, wie beispielsweise fortschrittliche Entrauschungsfiler zu untersuchen. An dieser Stelle greifen die neu entwickelten Programme zur Analyse der Daten ineinander.

Während das IDEAL-Fitting seine deutlichen Vorteile gegenüber der klassischen Analyse zeigte, können mit der neu entwickelten Toolbox leicht aufwendige Auswertungen und Simulation durchgeführt werden. Die neue Möglichkeit Datensätze mit einer höheren Anzahl an b-Werten zu erstellen, wird dabei helfen, detaillierte Diffusionssignale zu erhalten und so im Zusammenspiel mit den entwickelten Korrekturen und Auswertungen eine bessere physiologische Darstellung des Nierengewebes zu erhalten. Dies wird wiederum dabei helfen, mit Hilfe der Programme, realistischere Simulationen durchzuführen zu können und ein besseres Verständnis für den Einfluss einzelner Mess- und Auswerteparameter zu erhalten.

Aufbauend auf den Ergebnissen der drei Studien kann mit Hilfe der eigenen technischen Entwicklungen eine Auswertungspipeline erstellt werden, welche bei Folgestudien zu Vaskulitiden, Kontrastmittelapplikation und auch anderen Nierenerkrankungen noch detailliertere Informationen über die mikrostrukturellen Veränderungen liefert. Dafür wird es aber auch notwendig sein, die bereits in den vorangegangenen Diskussionen angesprochenen Probleme in Bezug auf Messzeit, SNR und eine vollständige Nierenabdeckung zu adressieren und die neuen technischen Entwicklungen weiter zu verbessern.

9 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, es mittels der DWI, einen tieferen Einblick in die Mikrostruktur der menschlichen Niere zu gewinnen und dazu beizutragen, die DWI als wichtigen Biomarker für mikrostrukturelle Änderungen in der Niere zu etablieren. Im Gegensatz zu anderen Anwendungen in der MRT bietet die DWI ein sehr weites Feld an unterschiedlichen Analysemethoden, die auf sehr vielfältige Prozesse im Gewebe zurückzuführen sind, welche im Zusammenhang mit der Diffusion im menschlichen Körper stehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden deswegen zwei verschiedene Ansätze gewählt, um nähere Informationen über die Feinstruktur der Niere zu erhalten. Im ersten Abschnitt wurden, mit Hilfe der verbreiteten DWI-Parameter ADC und FA, im Rahmen von zwei klinischen Studien mikrostrukturelle Änderungen im Nierengewebe detektiert, um einen Beitrag zur frühzeitigen Diagnostik von Nierenerkrankungen zu leisten. Da es sich bei der Niere um ein stark durchblutetes Organ mit einem großen Anteil an vaskulärem Gewebe handelt, ist sie häufig bei systemischen Erkrankungen mit betroffen. Im Falle der Vaskulitis breiten sich gerade die Varianten auf die Niere aus, welche vor allem kleine, feine Gefäße befallen. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Studie der Einfluss der ANCA assoziierten Vaskulitis auf die Diffusion in der Niere untersucht. Es zeigten sich deutliche Veränderungen zwischen Kontrollgruppe und Patienten sowohl für diejenigen mit Nierenbeteiligung als auch für die ohne und auch wenn die Kohorte sehr klein war, zeigte sich, dass die DWI ein wertvoller Biomarker für die frühzeitige Klassifizierung von Nierenbeteiligungen im Falle der ANCA assoziierten Vaskulitis sein könnte. Im zweiten Schritt wurden Patienten betrachtet, die im Zuge eines kardiologischen Eingriffes radiographisches Kontrastmittel appliziert bekamen. Da alle Patienten bereits eine Vorgeschichte an Nierenerkran-

kungen aufwiesen, sind sie für mögliche schwere Folgeerkrankungen besonders gefährdet. Aus diesem Grund war es das Ziel der Untersuchung, die frühzeitige Erkennung von Kontrastmittel induzierten Nierenschäden mit Hilfe der DWI zu verbessern. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die im Nachgang des kardiologischen Eingriffs eine CIN entwickelten, direkt nach dem Eingriff bereits Veränderungen in ADC und FA zeigten. Damit könnte die MRT eine gute Möglichkeit darstellen, um eben solche Patienten frühzeitig behandeln zu können und so schwere Folgeerkrankungen wie AKI oder CKD zu vermeiden.

Im zweiten Abschnitt wurden die methodischen Entwicklungen zur multi-exponentiellen DWI-Analyse, die im Rahmen dieser Arbeit entstanden sind, präsentiert. Hier wurden verschiedene technische Entwicklungen vorgestellt, welche dabei helfen, die DWI-Analyse zu verbessern. Einerseits wurde die Möglichkeit geschaffen, auch Datensätze mit einer höheren Anzahl an b-Werten und unterschiedlichen Diffusionsrichtungen aufzunehmen, um eine sehr viel detailliertere Analyse des Diffusionsverhaltens in der menschlichen Niere zu ermöglichen. Andererseits wurde ein Framework entwickelt, welches eine Reihe an Modellen für die Analyse der so gewonnenen DWI-Daten bereitstellt. Zusätzlich wurde im Rahmen einer Studie die Abhängigkeit der Berechnung von ADC und IVIM-Parametern bei unterschiedlichen Diffusionszeiten untersucht. Um eine möglichst große Spanne an Diffusionszeiten abbilden zu können, wurde eine STEAM-Sequenz verwendet, welche eine zusätzliche T_1 -Korrektur notwendig machte. Diese wurde sowohl für die klassischen Modelle als auch im segmentierten und IDEAL-Fitting erstmals implementiert. Es zeigte sich, dass sowohl ADC als auch IVIM-Parameter deutlich von der Diffusionszeit abhängen können. Für den ADC war sowohl eine Korrektur der T_1 -Relaxation als auch eine Reduktion der b-Werte notwendig, um den Einfluss der Diffusionszeit zu entfernen. Im Falle des IVIM-Modells zeigten sich zwar keine Abhängigkeiten im Bezug auf die Diffusions- und Pseudo-Diffusionskoeffizienten, allerdings stieg die Fraktion für beide Modellierungen mit zunehmender Diffusionszeit an. Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass eine Beurteilung von IVIM-Parametern ohne Berücksichtigung der Diffusionszeit fehlerhaft ist und die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien erschwert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Rahmen dieser Arbeit sowohl wichtige Ergebnisse

für das Monitoring von Vaskulitis und Kontrastmittel induzierten Nierenschäden gelegt werden konnten, als auch der Einfluss der Diffusionszeit auf die Evaluation von DWI-Daten mittels ADC und IVIM dargestellt werden konnte. Darüber hinaus konnten verschiedene weiterführende Programme entwickelt werden, die zur Verbesserung der IVIM-Technik in der Niere beitragen. Damit bietet die Arbeit sowohl im klinischen als auch im technischen Bereich wichtige Grundlagen für weitere Studien und Entwicklungen im Rahmen der DWI und zur Etablierung der DWI als Biomarker. Dies ermöglicht sowohl eine verbesserte Diagnostik und ein mögliches Therapie-Monitoring von renalen Pathologien, als auch eine detaillierte Darstellung und Analyse mikrostruktureller Veränderungen des Nieren-Parenchyms.

Bibliography

1. Einstein A: *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*. Courier Corporation; 1956.
2. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M: MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161:401–407.
3. Le Bihan D: Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology* 2013; 268:318–22.
4. Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D: Estimation of the Effective Self-Diffusion *Tensor* from the NMR Spin Echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 1994; 103:247–254.
5. van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LMP, Mali WPTM: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Acute Stroke. *Stroke* 1998; 29:1783–1790.
6. Park HY, Kim M, Suh CH, Kim SY, Shim WH, Kim SJ: Diagnostic value of diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; 31:9073–9085.
7. Baxter GC, Graves MJ, Gilbert FJ, Patterson AJ: A Meta-analysis of the Diagnostic Performance of Diffusion MRI for Breast Lesion Characterization. *Radiology* 2019; 291:632–641.

8. Ma W, Mao J, Wang T, Huang Y, Zhao ZH: Distinguishing between benign and malignant breast lesions using diffusion weighted imaging and intravoxel incoherent motion: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology* 2021; 141.
9. Nalaini F, Shahbazi F, Mousavinezhad SM, Ansari A, Salehi M: Diagnostic accuracy of apparent diffusion coefficient (ADC) value in differentiating malignant from benign solid liver lesions: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Radiology* 2021; 94:20210059.
10. Zhu M, Zhang C, Yan J, u. a.: Accuracy of quantitative diffusion-weighted imaging for differentiating benign and malignant pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; 31:7746–7759.
11. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, u. a.: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76:340–351.
12. Ueno Y, Tamada T, Sofue K, Murakami T: Diffusion and quantification of diffusion of prostate cancer. *British Journal of Radiology* 2022; 95:20210653.
13. Caroli A, Schneider M, Friedli I, u. a.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2018; 33:ii29–ii40.
14. Ye J, Kumar BS, Li X, Li H, Zhou Y, Liu L: Clinical applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diagnosis of renal lesions – a systematic review. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2017; 37:459–473.
15. Jiang K, Ferguson CM, Lerman LO: Noninvasive assessment of renal fibrosis by magnetic

resonance imaging and ultrasound techniques. *Translational Research* 2019; 209:105–120.

16. Srivastava A, Cai X, Lee J, u. a.: Kidney Functional Magnetic Resonance Imaging and Change in eGFR in Individuals with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2020; 15:776.

17. Liu Z, Xu Y, Zhang J, u. a.: Chronic kidney disease: pathological and functional assessment with diffusion tensor imaging at 3T MR. *Eur Radiol* 2015; 25:652–660.

18. Bakdash K, Schramm KM, Annam A, Brown M, Kondo K, Lindquist JD: Complications of Percutaneous Renal Biopsy. *Seminars in Interventional Radiology* 2019; 36:097–103.

19. Brown MA, Semelka RC: *MRI: Basic Principles and Applications*. John Wiley & Sons; 2011.

20. McRobbie DW: *MRI from Picture to Proton*. Cambridge University Press; 2003.

21. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ: *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier; 2004.

22. Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R: *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley; 1999.

23. Hahn EL: Spin Echoes. *Phys Rev* 1950; 80:580–594.

24. Brewer RG, Hahn EL: Atomic Memory. *Scientific American* 1984; 251:50–57.

25. Mansfield P: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C: Solid State Phys* 1977; 10:L55–L58.

26. Mansfield P, Pykett IL: Biological and medical imaging by NMR. *Journal of Magnetic Resonance*

2011; 213:513–531. [*Magnetic Moments*]

27. Ordidge R: The development of echo-planar imaging (EPI): 1977–1982. *MAGMA* 1999; 9:117–121.

28. Brown R: A brief account of microscopical observations on the particles contained in the pollen of plants and the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The Philosophical Magazine: New Series* 1828; 4:358–371.

29. Fick A: Ueber Diffusion. *Annalen der Physik* 1855; 170:59–86.

30. Stejskal EO, Tanner JE: Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* 1965; 42:288–292.

31. Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W, Haase A: Stimulated echo imaging. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1985; 64:81–93.

32. Merboldt K-D, Hänicke W, Bruhn H, Gyngell ML, Frahm J: Diffusion imaging of the human brain in vivo using high-speed STEAM MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 1992; 23:179–192.

33. Basser PJ, Pierpaoli C: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance* 2011; 213:560–570. [*Magnetic Moments*]

34. Huettel SA, Song AW, McCarthy G: *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sinauer Associates; 2004.

35. 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; 168:497–505.

36. Le Bihan D: Intravoxel Incoherent Motion Perfusion MR Imaging: A Wake-Up Call1. *Radiology* 2008; 249:748–52.
37. Iima M, Bihan DL: Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. *Radiology* 2015.
38. Jerome NP, D’Arcy JA, Feiweier T, u. a.: Extended T2-IVIM model for correction of TE dependence of pseudo-diffusion volume fraction in clinical diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Physics in Medicine and Biology* 2016; 61:N667–N680.
39. Lemke A, Laun FB, Simon D, Stieltjes B, Schad LR: An in vivo verification of the intravoxel incoherent motion effect in diffusion-weighted imaging of the abdomen. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010; 64:1580–1585.
40. Zhang JL, Sigmund EE, Rusinek H, u. a.: Optimization of b-Value Sampling for Diffusion-Weighted Imaging of the Kidney. *Magn Reson Med* 2012; 67:89–97.
41. Lemke A, Stieltjes B, Schad LR, Laun FB: Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 2011; 29:766–776.
42. Ljimini A, Caroli A, Laustsen C, u. a.: Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal diffusion-weighted MRI. *MAGMA* 2020; 33:177–195.
43. Seber GAF, Wild CJ: *Nonlinear Regression*. 1. Auflage. New York, NY: John Wiley & Sons, Ltd; 1989.
44. Fusco R, Sansone M, Petrillo A: The Use of the Levenberg–Marquardt and Variable Projection Curve-Fitting Algorithm in Intravoxel Incoherent Motion Method for DW-MRI Data Analysis. *Appl Magn Reson* 2015; 46:551–558.

45. Jalnefjord O, Andersson M, Montelius M, u. a.: Comparison of methods for estimation of the intravoxel incoherent motion (IVIM) diffusion coefficient (D) and perfusion fraction (f). *Magn Reson Mater Phy* 2018; 31:715–723.
46. Park HJ, Sung YS, Lee SS, u. a.: Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI of the abdomen: The effect of fitting algorithms on the accuracy and reliability of the parameters. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017; 45:1637–1647.
47. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED: Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Network Open* 2021; 4:e2126456.
48. Shen P-F, Zhang S: Acute Renal Failure and Multiple Organ System Failure. *Archives of Surgery* 1987; 122:1131–1133.
49. Segerer K, Wanner C: *Niere und Ableitende Harnwege*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. [Springer-Lehrbuch]
50. Aust G, Engele J, Kirsch J, u. a.: *Duale Reihe Anatomie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2025. [Duale Reihe]
51. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, u. a.: A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–470.
52. Gama RM, Clery A, Griffiths K, u. a.: Estimated glomerular filtration rate equations in people of self-reported black ethnicity in the United Kingdom: Inappropriate adjustment for ethnicity may lead to reduced access to care. *PLoS One* 2021; 16:e0255869.
53. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, u. a.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a

biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet (London, England)* 2005; 365:1231–8.

54. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, u. a.: Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *Journal of the American Society of Nephrology* 2018; 29:2722–2733.

55. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, u. a.: Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *The Lancet* 2019; 394:488–496.

56. Yin C, Wang N: Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Renal Failure* 2016; 38:1567–1573.

57. Siddiqui K, Al-Malki B, George TP, Nawaz SS, Rubaan KA: Urinary N-acetyl-beta-d-glucosaminidase (NAG) with neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) improves the diagnostic value for proximal tubule damage in diabetic kidney disease. *3 Biotech* 2019; 9:66.

58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2:1–138.

59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105:S117–S314.

60. He M, Ruan H, Ma M, Zhang Z: Application of Diffusion Weighted Imaging Techniques for Differentiating Benign and Malignant Breast Lesions. *Front Oncol* 2021; 11.

61. Jennette JC: Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17:603–606.

62. Charles Jennette J, J. Falk R: The Pathology of Vasculitis Involving the Kidney. *American Journal of Kidney Diseases* 1994; 24:130–141.

63. Couser WG: Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms, and Therapy. *American Journal of Kidney Diseases* 1988; 11:449–464.

64. Jayne D: Vasculitis—when can biopsy be avoided? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; 32:1454–1456.

65. Neumann T: Update Immunglobulin-A-Vaskulitis. *Z Rheumatol* 2022; 81:305–312.

66. Seah J, Botterill E, MacIsaac RJ, Milne M, Ekinici EI, Lim RP: Functional MRI in assessment of diabetic kidney disease in people with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2022; 36:108076.

67. Zhao K, Seeliger E, Niendorf T, Liu Z: Noninvasive Assessment of Diabetic Kidney Disease With MRI: Hype or Hope? *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2024; 59:1494–1513.

68. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, u. a.: Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI registry. *Journal of the American Heart Association* 2014; 3:1–13.

69. Mehran R, Nikolsky E: Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International* 2006; 69(SUPPL. 100):S11–S15.

70. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD: Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine* 2019; 380:2146–2155.

71. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, u. a.: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *American Journal of Cardiology* 2004; 93:1515–1519.
72. Gurm HS, Seth M, Kooiman J, Share D: A Novel Tool for Reliable and Accurate Prediction of Renal Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61:2242–2248.
73. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, u. a.: Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *American Heart Journal* 2008; 155:260–266.
74. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, u. a.: Volume-to-Creatinine Clearance Ratio. A Pharmacokinetically Based Risk Factor for Prediction of Early Creatinine Increase After Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50:584–590.
75. Chertow GM, Normand SLT, McNeil BJ: „Renalism“: Inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15:2462–2468.
76. McCullough PA, Capasso P: Patient Discomfort Associated with the Use of Intra-arterial Iodinated Contrast Media: A Meta-Analysis of Comparative Randomized Controlled Trials. *BMC Medical Imaging* 2011; 11.
77. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, u. a.: Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: A possible explanation for reduced glomerular filtration rate. *Radiology* 2012; 265:762–771.
78. Rodeheaver DP, Schnellmann RG: Extracellular acidosis ameliorates metabolic-inhibitor-induced and potentiates oxidant-induced cell death in renal proximal tubules. *Journal of Phar-*

macology and Experimental Therapeutics 1993; 265:1355–1360.

79. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, u. a.: Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017; 389:1312–1322.

80. Wiora J, Westenfeld R: Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen: Sinnvolle Schutzmaßnahmen vor Kontrastmittelgabe. *Internist* 2019; 60:996–1003.

81. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV: Management of patients at risk of acute kidney injury. *The Lancet* 2017; 389:2139–2151.

82. Bahrainwala JZ, Leonberg-Yoo AK, Rudnick MR: Use of Radiocontrast Agents in CKD and ESRD. *Seminars in Dialysis* 2017; 30:290–304.

83. Pohlmann A, Niendorf T (Hrsg): *Preclinical MRI of the Kidney: Methods and Protocols. Band 2216*. New York, NY: Springer US; 2021. [*Methods in Molecular Biology*]

84. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, u. a.: User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage* 2006; 31:1116–1128.

85. R Core Team: *R: a language and environment for statistical computing. manual*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021.

86. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, u. a.: A Simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44:1393–1399.

87. Solomon R: The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney International* 2005; 68:2256–2263.
88. Thiel TA, Schweitzer J, Xia T, u. a.: Evaluation of radiographic contrast-induced nephropathy by functional diffusion weighted imaging. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10.
89. Xu Y, Wang X, Jiang X: Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: Preliminary experience. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007; 26:678–681.
90. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M: Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 9:832–837.
91. Gluhovschi C, Gadalean F, Velciov S, Nistor M, Petrica L: Three Diseases Mediated by Different Immunopathologic Mechanisms—ANCA-Associated Vasculitis, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, and Immune Complex-Mediated Glomerulonephritis—A Common Clinical and Histopathologic Picture: Rapidly Progressive Crescentic Glomerulonephritis. *Biomedicines* 2023; 11:2978.
92. Gadau J, Peters H, Kastner C, u. a.: Mechanisms of tubular volume retention in immune-mediated glomerulonephritis. *Kidney International* 2009; 75:699–710.
93. Bane O, Wagner M, Zhang JL, u. a.: Assessment of renal function using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2016; 44:317–326.
94. Föhling M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB: Understanding and preventing contrast-induced

acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology* 2017 13:3 2017; 13:169–180.

95. Hueper K, Rong S, Gutberlet M, u. a.: T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: Comparison with histopathology. *Investigative Radiology* 2013; 48:834–842.

96. Odudu A, Nery F, Harteveld AA, u. a.: Arterial spin labelling MRI to measure renal perfusion: a systematic review and statement paper. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2018; 33:ii15–ii21.

97. Nery F, Buchanan CE, Harteveld AA, u. a.: Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal ASL MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2020; 33:141–161.

98. Pruijm M, Milani B, Burnier M: Blood oxygenation level-dependent mri to assess renal oxygenation in renal diseases: Progresses and challenges. *Frontiers in Physiology* 2017; 7, 667.

99. Bane O, Mendichovszky IA, Milani B, u. a.: Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal BOLD MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2020; 33:199–215.

100. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Morisaka H, Araki T: Intravoxel incoherent motion imaging of the kidney: alterations in diffusion and perfusion in patients with renal dysfunction. *Magnetic Resonance Imaging* 2013; 31:414–417.

101. van Baalen S, Leemans A, Dik P, Lilien MR, ten Haken B, Froeling M: Intravoxel incoherent motion modeling in the kidneys: Comparison of mono-, bi-, and triexponential fit. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017; 46:228–239.

102. Ogura A, Hayakawa K, Miyati T, Maeda F: Effects of Iodinated Contrast Agent on Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Academic Radiology* 2009; 16:1196–1200.
103. Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, Lengsfeld P, Hütter J, Pietsch H: Changes of renal water diffusion coefficient after application of iodinated contrast agents: Effect of viscosity. *Investigative Radiology* 2011; 46:796–800.
104. Li Q, Onozato ML, Andrews PM, u. a.: Automated quantification of microstructural dimensions of the human kidney using optical coherence tomography (OCT). *Opt Express, OE* 2009; 17:16000–16016.
105. Mitra PP, Sen PN, Schwartz LM: Short-time behavior of the diffusion coefficient as a geometrical probe of porous media. *Phys Rev B* 1993; 47:8565–8574.
106. Zhou IY, Gao DS, Chow AM, u. a.: Effect of diffusion time on liver DWI: An experimental study of normal and fibrotic livers. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014; 72:1389–1396.
107. Teruel JR, Cho GY, Moccaldi RT M, u. a.: Stimulated echo diffusion tensor imaging (STEAM-DTI) with varying diffusion times as a probe of breast tissue. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017; 45:84–93.
108. Fieremans E, Lemberskiy G, Veraart J, Sigmund EE, Gyftopoulos S, Novikov DS: In vivo measurement of membrane permeability and myofiber size in human muscle using time-dependent diffusion tensor imaging and the random permeable barrier model. *NMR in Biomedicine* 2017; 30:e3612.
109. Sigmund EE, Novikov DS, Sui D, u. a.: Time-dependent diffusion in skeletal muscle with the random permeable barrier model (RPBM): application to normal controls and chronic exertional compartment syndrome patients. *NMR in Biomedicine* 2014; 27:519–528.

110. Wu D, Zhang J, Yiqin Building Z: Evidence of the Diffusion Time Dependence of Intravoxel Incoherent Motion in the Brain HHS Public Access. *Magn Reson Med* 2019; 82:2225–2235.
111. Stabinska J, Ljimini A, Frenken M, Feiweier T, Lanzman RS, Wittsack H: Comparison of PGSE and STEAM DTI acquisitions with varying diffusion times for probing anisotropic structures in human kidneys. *Magnetic Resonance in Medicine* 2020:mrm.28217.
112. Tsushima Y, Blomley MJK, Kusano S, Endo K: Use of contrast-enhanced computed tomography to measure clearance per unit renal volume: A novel measurement of renal function and fractional vascular volume. *American Journal of Kidney Diseases* 1999; 33:754–760.
113. Eisenberger U, Binser T, Thoeny HC, Boesch C, Frey FJ, Vermathen P: Living Renal Allograft Transplantation: Diffusion-weighted MR Imaging in Longitudinal Follow-up of the Donated and the Remaining Kidney. *Radiology* 2014; 270:800–808.
114. Gaing B, Sigmund EE, Huang WC, u. a.: Subtype Differentiation of Renal Tumors Using Voxel-Based Histogram Analysis of Intravoxel Incoherent Motion Parameters. *Investigative Radiology* 2015; 50:144.
115. Chandarana H, Lee VS, Hecht E, Taouli B, Sigmund EE: Comparison of Biexponential and Monoexponential Model of Diffusion Weighted Imaging in Evaluation of Renal Lesions: Preliminary Experience. *Investigative Radiology* 2011; 46:285.
116. Tustison NJ, Cook PA, Holbrook AJ, u. a.: The ANTsX ecosystem for quantitative biological and medical imaging. *Scientific Reports* 2021; 11:9068.
117. Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellen TK, Eubank W: PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2003; 22:120–128.

118. Bammer R, Markl M, Barnett A, u. a.: Analysis and generalized correction of the effect of spatial gradient field distortions in diffusion-weighted imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003; 50:560–569.
119. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zijl PCM: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology* 1999; 45:265–269.
120. Van AT, Granziera C, Bammer R: An Introduction to Model-Independent Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2010; 21:339.
121. Caruyer E, Deriche R: Diffusion MRI signal reconstruction with continuity constraint and optimal regularization. *Medical Image Analysis* 2012; 16:1113–1120.
122. Caruyer E, Lenglet C, Sapiro G, Deriche R: Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013; 69:1534–1540.
123. De Santis S, Jones DK, Roebroek A: Including diffusion time dependence in the extra-axonal space improves in vivo estimates of axonal diameter and density in human white matter. *NeuroImage* 2016; 130:91–103.
124. Zhou IY, Wang E, Cheung JS, Zhang X, Fulci G, Sun PZ: Quantitative chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI of glioma using Image Downsampling Expedited Adaptive Least-squares (IDEAL) fitting. *Scientific Reports* 2017; 7:84.
125. Stabinska J, Zöllner HJ, Thiel T, Wittsack H-J, Ljimini A: Image Downsampling Expedited Adaptive Least-squares (IDEAL) fitting improves intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis in the human kidney. *bioRxiv* 2022.
126. Stabinska J, Ljimini A, Zöllner HJ, u. a.: Spectral diffusion analysis of kidney intravoxel

incoherent motion MRI in healthy volunteers and patients with renal pathologies. *Magnetic resonance in medicine* 2021; 85:3085–3095.

127. Przybylski A, Thiel B, Keller-Findeisen J, Stock B, Bates M: Gpufit: An open-source toolkit for GPU-accelerated curve fitting. *Sci Rep* 2017; 7:15722.

128. Lawson CL, Hanson RJ: *Solving Least Squares Problems*. Society for Industrial and Applied Mathematics; 1995.

129. Whittall KP, MacKay AL: Quantitative interpretation of NMR relaxation data. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1989/08/01/; 84:134–152.

130. Periquito JS, Gladysz T, Millward JM, u. a.: Continuous diffusion spectrum computation for diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the kidney tubule system. *Quant Imaging Med Surg* 2021; 11:3098–3119.

131. Bjarnason TA, Mitchell JR: AnalyzeNNLS: Magnetic resonance multiexponential decay image analysis. *Journal of Magnetic Resonance* 2010; 206:200–204.

132. Bro R, De Jong S: A fast non-negativity-constrained least squares algorithm. *Journal of Chemometrics* 1997; 11:393–401.

133. Zöllner HJ, Považan M, Hui SCN, Tapper S, Edden RAE, Oeltzschner G: Comparison of different linear-combination modeling algorithms for short-TE proton spectra. *NMR in Biomedicine* 2021; 34:e4482.

134. Stabinska J, Thiel TA, Zöllner HJ, Benkert T, Wittsack H-J, Ljimini A: Investigation of diffusion time dependence of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion parameters in the human kidney. *Magnetic Resonance in Medicine* 2024; 93:2020–2028.

135. Martin J, Endt S, Wetscherek A, u. a.: Twice-refocused stimulated echo diffusion imaging: Measuring diffusion time dependence at constant T_1 weighting. *Magnetic Resonance in Med* 2020; 83:1741–1749.
136. Egnell L, Jerome NP, Andreassen MMS, Bathen TF, Goa PE: Effects of echo time on IVIM quantifications of locally advanced breast cancer in clinical diffusion-weighted MRI at 3 T. *NMR in Biomedicine* 2022; 35:e4654.
137. Pekar J, Moonen CTW, Van Zijl PCM: On the precision of diffusion/perfusion imaging by gradient sensitization. *Magnetic Resonance in Med* 1992; 23:122–129.
138. Lebel C, Benner T, Beaulieu C: Six is enough? Comparison of diffusion parameters measured using six or more diffusion-encoding gradient directions with deterministic tractography. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012; 68:474–483.
139. Thiel TA, Valentin B, Ullrich T, u. a.: Spectral Diffusion Analysis in Patients With High Risk for Prostate Cancer: A Feasibility Study. *Magnetic Resonance Imaging* 2025; 61:512–515.

Anhang A: Publikationen

Die vorliegende Arbeit beruht auf den folgenden Publikationen:

1. Thomas A. Thiel, Julian Schweitzer, Taogetu Xia, Eric Bechler, Birte Valentin, Andrea Steuwe, Friedrich Boege, u. a. 2021. „Evaluation of radiographic contrast-induced nephropathy by functional diffusion weighted imaging“. *Journal of Clinical Medicine* 10(19). doi:10.3390/jcm10194573.

Persönlicher Beitrag: Studiendesign, Datenakquise, Datenauswertung, Dateninterpretation, Manuskripterstellung

2. Julia Stabinska¹, Thomas A. Thiel¹, Helge J. Zöllner, Thomas Benkert, Hans-Jörg Wittsack, und Alexandra Ljimini. 2024. „Investigation of Diffusion Time Dependence of Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion Parameters in the Human Kidney“. *Magnetic Resonance in Medicine* 93(5): 2020–28. doi:10.1002/mrm.30396.

Persönlicher Beitrag: Studiendesign, Datenakquise, Datenauswertung, Dateninterpretation, Manuskripterstellung

Die folgenden wissenschaftlichen Publikationen wurden ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit veröffentlicht:

1. Eric Bechler, Julia Stabinska, Thomas Thiel, Jonas Jasse, Romans Zukovs, Birte Valentin, Hans-Jörg Wittsack, und Alexandra Ljimini. 2020. „Feasibility of quantitative susceptibility mapping (QSM) of the human kidney“. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. doi:10.1007/s10334-020-00895-9.

¹Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

2. Julia Stabinska, Helge J. Zöllner, Thomas A. Thiel, Hans-Jörg Wittsack, und Alexandra Ljimini. 2022. „Image Downsampling Expedited Adaptive Least-squares (IDEAL) fitting improves intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis in the human kidney“. *bioRxiv*. doi:10.1101/2022.06.09.495469.
3. Karl Ludger Radke, Lena M. Wilms, Miriam Frenken, Julia Stabinska, Marek Knet, Benedikt Kamp, Thomas A. Thiel, u. a. 2022. „Lorentzian-Corrected Apparent Exchange-Dependent Relaxation (LAREX) Ω -Plot Analysis—An Adaptation for qCEST in a Multi-Pool System: Comprehensive In Silico, In Situ, and In Vivo Studies“. *International Journal of Molecular Sciences* 23(13). doi:10.3390/ijms23136920.
4. Lena M. Wilms, Karl Ludger Radke, David Latz, Thomas A. Thiel, Miriam Frenken, Benedikt Kamp, Timm J. Filler, u. a. 2022. „UTE-T2* versus conventional T2* mapping to assess posterior cruciate ligament ultrastructure and integrity—an in-situ study“. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 12(8): 4190–4201. doi:10.21037/qims-22-251.
5. Jonas Jasse, Hans-Jörg Wittsack, Thomas Andreas Thiel, Romans Zukovs, Birte Valentin, Gerald Antoch, und Alexandra Ljimini. 2024. „Toward Optimal Fitting Parameters for Multi-Exponential DWI Image Analysis of the Human Kidney: A Simulation Study Comparing Different Fitting Algorithms“. *Mathematics* 12(4): 609. doi:10.3390/math12040609.
6. Hui, Steve C.N., Mark Mikkelsen, Helge J. Zöllner, Vishwadeep Ahluwalia, Sarael Alcauter, Laima Baltusis, Deborah A. Barany, u. a. 2021. „Frequency drift in MR spectroscopy at 3T“. *NeuroImage* 241: 118430. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118430.

Anhang B: Daten

Tabelle B.1: Patienten Charakteristik und klinische Parameter der Studie zum Kontrastmittel

#	Geschlecht	Alter [a]	XCM [ml]	Gewicht [kg]	AKIN Stadium	Zeit- punkt	eGFR [ml min ⁻¹]	Kreatinin [mg dl ⁻¹]
1	M	77	162	69	-	Pre Post	64 50	1,11 1,35
2	F	77	200	86	III	Pre Post	26 0	1,84 4,57
3	F	80	80	50	-	Pre Post	68 77	0,82 0,74
4	M	83	135	82	I	Pre Post	41 29	1,55 2,07
5	F	79	160	62	-	Pre Post	51 59	1,08 0,88
6	M	71	130	143	-	Pre Post	50 52	1,41 1,38
7	M	78	190	82	-	Pre Post	53 54	1,28 1,26
8	M	60	69	115	-	Pre Post	39 41	1,82 1,76
9	M	76	140	80	-	Pre Post	82 83	0,91 0,88
10	F	77	144	70	I	Pre Post	63 42	0,89 1,23
11	M	54	290	100	-	Pre Post	27 33	2,57 2,18
12	M	81	90	79	I	Pre Post	30 22	2,00 2,59
13	M	84	160	72	I	Pre Post	71 49	0,97 1,33
14	M	81	145	96	-	Pre Post	62 69	1,11 1,02
15	F	80	227	58	-	Pre Post	42 46	1,16 1,14

Tabelle B.2: Biomarker Ergebnisse der Studie zum Kontrastmittel

#	Zeit- punkt	Cystatin C [mg l ⁻¹]	NGAL [ng ml ⁻¹]	DKK-3 [ng ml ⁻¹]	KIM-1 [ng ml ⁻¹]	TIMP-2 [ng ml ⁻¹]	IGFBP7 [ng ml ⁻¹]
1	Pre	1,66	-	-	-	-	-
	Post	1,99	-	-	-	-	-
2	Pre	2,22	-	-	-	-	-
	Post	3,18	-	-	-	-	-
3	Pre	1,18	7,911	0,930	0,215	0,531	0,125
	Post	1,19	23,730	1,096	0,897	1,260	0,212
4	Pre	1,84	10,002	0,000	0,063	0,016	0,026
	Post	1,89	55,970	0,148	0,268	0,551	0,096
5	Pre	1,31	26,253	0,040	0,236	0,300	0,191
	Post	1,17	164,211	0,269	1,629	0,799	0,794
6	Pre	1,85	10,699	0,523	1,102	1,035	0,200
	Post	1,77	50,213	1,321	3,547	1,260	0,794
7	Pre	1,57	30,174	0,005	0,000	0,027	0,000
	Post	1,55	150,336	4,197	0,933	1,260	0,228
8	Pre	1,76	27,594	0,202	0,308	0,489	0,051
	Post	1,68	53,215	0,358	1,204	0,729	0,432
9	Pre	1,26	3,757	0,036	0,000	0,000	0,000
	Post	1,27	35,355	0,624	0,630	0,831	0,018
10	Pre	1,60	23,612	0,000	0,000	0,025	0,000
	Post	2,04	184,652	1,783	0,154	1,260	0,277
11	Pre	2,50	-	0,000	-	0,000	0,511
	Post	2,03	-	0,535	-	0,982	0,799
12	Pre	3,46	-	0,000	-	0,557	0,639
	Post	4,52	-	0,879	-	1,013	0,989
13	Pre	1,37	-	0,000	-	0,492	0,991
	Post	1,93	-	2,471	-	1,109	2,156
14	Pre	1,37	-	-	-	-	-
	Post	1,31	-	-	-	-	-
15	Pre	1,22	-	-	-	-	-
	Post	1,49	-	-	-	-	-

