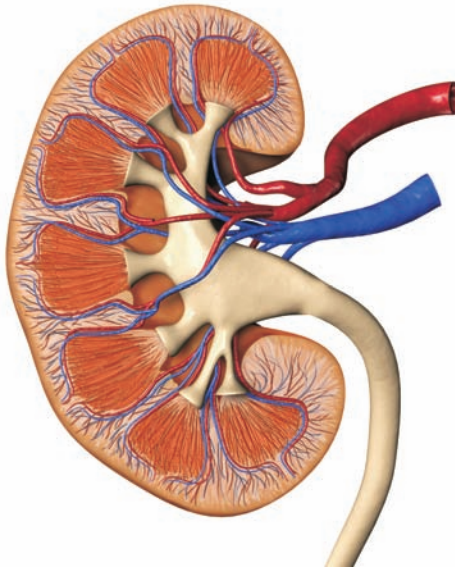


**Messung der glomerulären Filtrationsrate der  
einzelnen Niere mittels kontrastmittelunterstützter,  
dynamischer Magnetresonanztomographie  
und der Rutland-Patlak Plot Technik**

**JAN HECKRODT**



**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin des  
Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2009

© 2009 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Messung der glomerulären Filtrationsrate der einzelnen Niere  
mittels kontrastmittelunterstützter, dynamischer  
Magnetresonanztomographie und der Rutland-Patlak Plot Technik**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Jan Heckrodt,  
geb. in Kassel  
Gießen 2008

Aus dem Zentrum für Radiologie, Abteilung für diagnostische Radiologie  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Direktor: Professor Dr. Wigbert Rau

Gutachter: PD Dr. N. Hackstein

Gutachter: Prof. Dr. G. Alzen

Tag der Disputation: 23.04.2009

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINFÜHRUNG</b> .....	<b>3</b>
1.1 Allgemeine Nierendiagnostik .....	3
1.2 Funktionsdiagnostik der einzelnen Niere .....	4
<b>2 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN</b> .....	<b>5</b>
2.1 Terminologie .....	5
2.2 Pharmakokinetik .....	7
2.2.1 Marker für Bestimmung der GFR.....	7
2.2.2 Pharmakokinetische Modelle .....	8
2.2.2.1 Das Ein-Kompartimentmodell.....	9
2.2.2.2 Das Zwei-Kompartimentmodell.....	10
2.2.2.3 Das Zwei-Kompartimentmodell der Niere (Rutland-Patlak-Plot Verfahren).....	11
2.2.2.4 Das Drei-Kompartimentmodell der Niere nach Dawson [6] .....	11
2.2.3 Pharmakokinetik von Gadopentensäure (Gd-DTPA).....	12
2.2.4 Pharmakokinetik von Iopromid .....	13
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>13</b>
3.1 Referenzmethoden zur Messung der GFR .....	13
3.1.1 Clearance von Iopromid.....	13
3.1.2 Clearance von Kreatinin .....	16
3.2 Messung der GFR mit dem Kernspintomographen .....	16
3.2.1 Vorbereitung und Lagerung der Patienten.....	17
3.2.2 Messvorgang .....	17
3.2.3 Auswertung der MRT-Daten .....	18
3.2.4 Messung von Gd-DTPA Konzentration in Aorta und Gd-DTPA Menge im Nierenparenchym. ....	20
3.2.5 Definition von „Signalintensitätsanstieg in der Aorta“.....	20
3.2.6 Berechnung der GFR mittels Rutland-Patlak Plot.....	21
3.2.7 Berechnungen anhand eines Drei-Kompartimentmodells .....	23
3.2.8 Phantom .....	25
3.3 Population.....	27
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
4.1 Phantomstudie.....	28

1 Einführung	2
4.2 Bildqualität .....	31
4.3 Signalintensität .....	32
4.4 GFR-Messungen .....	34
4.4.1 Auswahl des Zeitfensters für den Rutland-Patlak-Plot.....	34
4.5 Berechnungen des Drei-Kompartimentmodells .....	37
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>39</b>
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>44</b>
<b>7 SUMMARY .....</b>	<b>45</b>
<b>8 PUBLIKATION .....</b>	<b>45</b>
<b>9 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>45</b>
<b>ANHANG</b>	
Erklärung zur Einhaltung der Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis.....	I
Danksagung.....	II
Lebenslauf.....	III

# 1 Einführung

## 1.1 Allgemeine Nierendiagnostik

Zur genauen Diagnostik von Erkrankungen der Nieren erschließt sich dem Untersucher im klinischen Alltag eine Reihe von Untersuchungsmethoden. Neben der Anamneseerhebung, die z.B. bei familiär gehäuften Erkrankungen wie Zystennieren, Diabetes mellitus oder Bluthochdruck erste diagnostische Hinweise geben kann, lassen sich durch körperliche Untersuchung unter Umständen Befunde wie Zeichen einer Anämie, urämischer Fötor oder vergrößerte Nieren erkennen. Für weiterführende Diagnosemöglichkeiten bieten sich Laboruntersuchungen in Blut und Urin an. In der Blutdiagnostik lassen erhöhte Werte von Substanzen, die vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden wie z.B. Kreatinin oder Harnstoff auf eine eingeschränkte Ausscheidungsfunktion der Nieren schließen. Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, sowie eine veränderte Zusammensetzung der im Blut nachweisbaren Proteine lassen sich ebenfalls laborchemisch im Blut erkennen. Als Screening-Untersuchung lässt sich der Harn mit einfachen Teststreifen untersuchen, Messfelder für Hämoglobin, pH-Wert, Glucose, Eiweiß und Leukozyten bieten bereits wichtige Parameter. Im Labor lässt sich z.B. durch Elektrophorese eine Proteinurie genauer untersuchen, mit Hilfe des Mikroskops kann der Urin zytologisch untersucht werden, Bakterien lassen sich mit Eintauchnährböden nachweisen.

Zur Dosisanpassung vorwiegend renal eliminiertes Medikamente ist die Kenntnis der Ausscheidungsleistung der Nieren von großem Interesse. Zur Bestimmung der Nierenfunktion eignen sich Nierenfunktionstests, wie z.B. die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des renalen Plasmaflusses (RPF). Als Referenzmethode für die Bestimmung der GFR gilt die Inulin-Clearance. Im klinischen Alltag beschränkt man sich jedoch auf die Durchführung der Kreatinin-Clearance, da diese wesentlich einfacher durchzuführen ist und mit gewissen Einschränkungen vergleichbare Ergebnisse liefert. Der renale Plasmafluss entspricht der Clearance von Paraaminohippursäure (PAH). Eine weitere Gruppe diagnostischer Möglichkeiten bei Nierenerkrankungen bilden die bildgebenden Verfahren. Mit Hilfe der Sonographie lässt sich die Nierengröße als ein wichtiger diagnostischer Parameter exakt bestimmen. So findet man verkleinerte Nieren bei

chronischen Glomerulonephritiden, eher vergrößerte Nieren dagegen beim akuten Nierenversagen auf dem Boden eines obstruktiven Geschehens. Mit Hilfe der farbkodierten Duplex-Sonographie können mit hoher diagnostischer Sicherheit Nierenarterienstenosen und Nierenvenenthrombosen diagnostiziert werden. Die intravenöse Urographie ist eine Untersuchung zur Beurteilung der Anatomie von Nieren und Harntrakt, retrograde (Einbringen des Kontrastmittels über den Ureter) und antegrade (Kontrastmittel wird nach Punktion eines Nierenkelches injiziert) Pyelographie sind Untersuchungsverfahren, die eine Beurteilung des harnableitenden Systems unabhängig von der Nierenfunktion erlauben. Als angiographische Verfahren werden die Arterio- und Venographie angewendet um Nierenarterienstenosen bzw. Nierenvenenthrombosen abzuklären. Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) bieten wie die Sonographie die Möglichkeit der genauen Größenvermessung der Nieren. Zystische und solide Raumforderungen lassen sich mit beiden Verfahren hinsichtlich ihres Signalverhaltens ohne und nach Kontrastmittelapplikation beurteilen. Im Rahmen maligner Raumforderungen lassen sich Organüberschreitungen oder pathologisch vergrößerte Lymphknoten nachweisen. Zur Abklärung von Traumen, Konkrementen oder entzündlichen Prozessen ist die Computertomographie das diagnostische Mittel der Wahl. Als invasives Verfahren zur diagnostischen Abklärung von Nierenerkrankungen steht des Weiteren die perkutane Nierenbiopsie, die unter Ultraschallkontrolle durchgeführt wird, zur Verfügung. Sie liefert wertvolle Hinweise für die Differenzierung glomerulärer, tubulärer oder interstitieller Erkrankungen und ist des Weiteren indiziert zur Abklärung einer Nierenfunktionsverschlechterung nach Nierentransplantation sowie bei allen Formen von Nierenversagen ungeklärter Ätiologie.

## **1.2 Funktionsdiagnostik der einzelnen Niere**

Szintigraphische Verfahren liefern je nach verwendetem Radionuklid im wesentlichen Aussagen über Nierenfunktionsparameter wie GFR, tubuläre Funktion oder renalen Plasmafluss. Während die laborchemischen Nierenfunktionstests in der Regel die Funktion beider Nieren zusammen wiedergeben, liegt der große Vorteil der szintigraphischen Verfahren in der Möglichkeit der seitengetrenten Untersuchung der Nierenfunktion (z.B. bei einseitig hypoplastischer Niere, Nierenarterienstenose oder nach Nierentransplantation). Mit Hilfe verschiedener zur Verfügung stehender



Tracer wie Tc99m-DTPA, Tc99m-MAG3 oder Tc99m-DMSA, lassen sich verschiedene Aspekte der Nierenfunktion untersuchen. Zur Bestimmung der GFR eignen sich beispielsweise Komplexe der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA). Ein Nachteil bei diesen Methoden stellt die Strahlenbelastung durch die radioaktiv markierten Tracer dar, die für die szintigraphischen Verfahren notwendig sind. Des Weiteren werden spezielle nuklearmedizinische Einrichtungen und entsprechendes Personal benötigt.

Eine Methode, die im Stande wäre, die seitengetrennte glomeruläre Filtrationsrate mittels MRT zu messen, ist von großem klinischen Interesse, da MRT ohne ionisierende Strahlen arbeitet. Weiterhin könnte die Funktionsdiagnostik mit anschließenden MR-Sequenzen kombiniert werden, die Aufschluss über die genaue anatomische Situation der Nieren geben. Das räumliche Auflösungsvermögen bei szintigraphischen Verfahren ist hierfür bei weitem nicht ausreichend genug. Es finden sich in der Literatur mehrere Ansätze, die Nierenfunktion mittels MRT zu messen. Dumoulin [1] und Niendorf [2] präsentierten eine Methode zur Bestimmung der GFR indem der renale Blutfluss und die Extraktionsfraktion von Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) der jeweiligen Nieren bestimmt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein anderer Ansatz zur seitengetrenten Bestimmung der GFR verfolgt. Wir benutzen eine dynamische kontrastmittelunterstützte dreidimensionale Gradienten-Echo-Sequenz (GRE), die innerhalb von etwa 3,5 Minuten 30 mal wiederholt wurde. Während dieser Wiederholungen wurde als Kontrastmittel Gd-DTPA injiziert. Die GFR wurde aus den resultierenden Daten mit Hilfe einer Zwei-Kompartimentanalyse, die als Rutland-Patlak-Plot [3-5] bekannt ist, berechnet. Diese Technik wurde in vorausgehenden Studien mehrfach benutzt um die GFR mittels kontrastmittelunterstützter Computertomographie (CT) zu ermitteln. Das Verfahren erwies sich dabei als gut geeignet, um die GFR bei Patienten ohne vergrößerten interstitiellen Raum zu bestimmen [6-8].

## **2 Physiologische Grundlagen**

### **2.1 Terminologie**

Pharmakologisch betrachtet sind der Plasmaraum, der Extravasalraum oder der Intrazellularräum Beispiele für Kompartimente. Die Pharmakokinetik befasst sich mit

der Resorption, Verteilung, Speicherung, Transformation und Ausscheidung von Pharmaka in solchen Kompartimenten.

Die Messung der Clearance, ein Wert, der beschreibt wie schnell ein anatomisches oder funktionelles Kompartiment von einer bestimmten Substanz befreit wird, spielt hierbei eine besondere Rolle.

In gewissen Konzentrationsgrenzen, in denen die Transportmaxima der beteiligten Systeme nicht überschritten sind, besteht zwischen der aus dem Kompartiment eliminierten Substanzmenge ( $\Delta M$ ) pro Zeit ( $\Delta t$ ) und der Konzentration ( $c$ ) der Substanz im Kompartiment ein proportionales Verhältnis. Es ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$(1) \quad c \cdot Cl = \frac{\Delta M}{\Delta t}$$

(es gilt:  $\Delta M = M(t_2) - M(t_1)$ ;  $\Delta t = t_2 - t_1$  mit  $t_1$ : Start-;  $t_2$ : Endzeitpunkt des Beobachtungszeitraumes und  $M(t)$ : Ausgeschiedene Substanzmenge zum Zeitpunkt  $t$ )

Wobei der Proportionalitätsfaktor  $Cl$  als Clearance bezeichnet wird. Die Clearance (ml/min) aus einem Kompartiment, z.B. Plasma, ist demnach definiert als der Quotient aus Eliminationsrate (mg/min) einer bestimmten Substanz aus dem Kompartiment und der Konzentration der Substanz im Kompartiment (mg/ml) [Möller et al. 1928].

$$(2) \quad Cl = \frac{\Delta M}{\Delta t \cdot c}$$

Die Clearance ist dann das Maß für ein virtuelles Volumen, welches innerhalb von einer bestimmten Zeit vollständig von der betrachteten Substanz befreit wird.

Voraussetzung für die Gültigkeit der Gleichungen (1) und (2) ist, dass während des gesamten Zeitintervalls  $\Delta t$  die Konzentration ( $c$ ) der zu beobachtenden Substanz im Kompartiment konstant bleibt. Bei veränderlichen Konzentrationen ergibt sich durch Umformung:

$$(3) \quad Cl = \frac{\Delta M}{\int_{t_1}^{t_2} c(t) dt}$$

Um eine bestimmte Clearance näher zu beschreiben werden weiterhin folgende Angaben benötigt:

Definition des Kompartiments, das von einer Substanz befreit wird (z.B. der Plasmaraum bei der GFR)

Definition des verwendeten Markers (z.B. Inulin, Kreatinin, Gd-DTPA, Iopromid)

Der Name des Organs/der Organe, die an der Ausscheidung der Substanz teilnehmen und von der Messung erfasst werden. Dies wäre die renale Clearance, wenn zur Bestimmung der Clearance Plasmakonzentration und Ausscheidungsrate der Nieren ermittelt wurden, oder totale Clearance wenn zur Ermittlung nur die Abnahme der Plasmakonzentration über den zeitlichen Verlauf ermittelt wurde und dementsprechend alle Organe an der Elimination hätten teilnehmen können.

Beschreibung der Technik, mit der der Marker injiziert wurde (Bolus oder Langzeitinfusion), die Zeitpunkte der Probenentnahme und die Konzentrationsbestimmungsmethode des Markers.

## **2.2 Pharmakokinetik**

### **2.2.1 Marker für Bestimmung der GFR**

Die GFR ist der Anteil des Plasmas, der bei der Nierenpassage im Glomerulum abfiltriert wird und als Primärharn in der Bowmanschen Kapsel erscheint. Während der weiteren Passage des Nephrons wird ein großer Teil der abfiltrierten Flüssigkeit reabsorbiert, Abfallprodukte, unter anderem auch Marker für die GFR, verbleiben jedoch im Nephron und werden mit dem endgültigen Harn ausgeschieden. Marker für die Bestimmung der GFR sollten im Glomerulum frei filtriert werden, eine geringe Plasmaproteinbindung aufweisen, im Tubulus nicht reabsorbiert oder sezerniert werden. Soll die GFR nicht mittels renaler Clearance sondern aus der Plasmaclearance ermittelt werden, darf keine extrarenale Ausscheidung vorliegen. Treffen alle Bedingungen für einen bestimmten Marker zu, entspricht seine systemische Clearance der GFR.

Der in der klinischen Routine am häufigsten verwendete Marker für die GFR ist endogen gebildetes Kreatinin. Kreatinin ist ein im Muskelstoffwechsel anfallendes Protein, dessen Plasmakonzentration gewöhnlicher Weise nur geringen Schwankungen unterworfen ist. Da es bei nachlassender GFR zu einer Verminderung der Kreatinin-Ausscheidung kommt, lassen erhöhte Kreatinin-

Konzentrationen im Plasma auf eine eingeschränkte Nierenfunktion schließen. Erkennbar erhöhte Kreatinin-Spiegel von 1,2 bis 1,5 mg/dl sind jedoch erst ab einer Einschränkung der Nierenfunktion von mehr als 50% zu erwarten. Daher gelingt es mit dieser Methode nicht, eine beginnende, bzw. leichte Beeinträchtigung der Ausscheidungsleistung der Niere nachzuweisen. Außerdem wird die Höhe der Kreatinin-Konzentration im Plasma nicht allein von der Nierenfunktion beeinflusst, so sinkt etwa im Alter mit Rückgang der Muskelmasse die Kreatinin-Produktion. Eine weitere Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion, die sich auf die Ausscheidung von Kreatinin stützt, stellt die Kreatinin-Clearance dar. Sie wird aus Blutkonzentration (mg/dl) und Ausscheidungsrate (mg/24h) berechnet. Wegen der relativ hohen tubulären Sekretion von Kreatinin beim Menschen, die je nach Plasmakonzentration bis zu 20% der Ausscheidung ausmacht, wird die GFR vor allem bei niedriger tatsächlicher GFR zu hoch gemessen.

Als exogene Marker für die Bestimmung der GFR dienen:

Polysaccharide wie z.B. Inulin

wasserlösliche Chelate (51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, Gd-DTPA)

ionische/nichtionische monomere urographische Kontrastmittel (Diatrizoat, Iohexol, Iopromid) [9-11]

Die Clearance von Inulin gilt als Goldstandard für die Bestimmung der GFR, hat jedoch allenfalls bei wissenschaftlichen Studien eine Bedeutung, da ihre Durchführung mit einem sehr hohen Aufwand verbunden ist.

### **2.2.2 Pharmakokinetische Modelle**

Sehr schnell nach der Bolusinjektion eines GFR-Markers (z.B. eines nichtionischen Röntgenkontrastmittels wie Iopromid) erreicht die Plasmakonzentration des Markers einen kurzen Peak und fällt anschließend stetig ab. Der Abfall der Plasmakonzentration ist bedingt durch die nach der Injektion einsetzende Verteilung in andere Kompartimente, z.B. vom Intravasal- in den Extravasalraum (etwa 70% des injizierten Kontrastmittels befindet sich 2-3 min nach Injektion im Extravasalraum) und durch die Ausscheidung über die Nieren. Bei pharmakokinetischen Betrachtungen werden mathematische Modelle verwendet, die die Diffusionsvorgänge zwischen den Kompartimenten beschreiben. Die hierfür verwendeten Kompartimente sind als mathematische Hilfsmittel zu betrachten und entsprechen nicht immer anatomischen Räumen. Man unterscheidet Ein-, Zwei-,

Drei- und Multi-Kompartimentmodelle. Die vorliegende Arbeit basiert auf verschiedenen Modellen, die im Folgenden genauer beschrieben werden.

### 2.2.2.1 Das Ein-Kompartimentmodell

Im einfachsten Fall betrachtet man die die Umverteilungs- bzw. Ausscheidungsvorgänge unter dem Gesichtspunkt eines Ein-Kompartimentmodells. Im Anschluss einer Bolusinjektion geht man hierbei von einer sofortigen und vollständigen Verteilung des verabreichten Arzneimittels im gesamten Körper aus. Nach Injektion in das einzige Kompartiment kommt es unter Befolgung einer Kinetik erster Ordnung zu einer Elimination aus diesem Kompartiment, also aus dem Körper (Abbildung 1). Eine Kinetik erster Ordnung beschreibt Prozesse, bei denen die Konzentrationsänderung proportional zur Konzentration erfolgt (Abbildung 2). Nach Ablauf einer Halbwertszeit sind 50% der Substanz eliminiert, nach einer weiteren Halbwertszeit 50% der verblieben Menge. Die Konzentration zum Zeitpunkt  $t$  lässt sich wie folgt berechnen.

$$(4) \quad C_t = C_0 \cdot e^{-k_{el}t}$$

(mit  $C_t$ : Konzentration zum Zeitpunkt  $t$ ,  $C_0$ : Ausgangskonzentration,  $k_{el}$ : Eliminationsrate,  $t$ : Zeit)

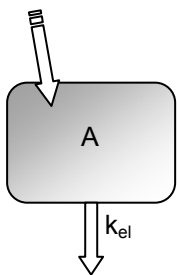


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Ein-Kompartiment Modells

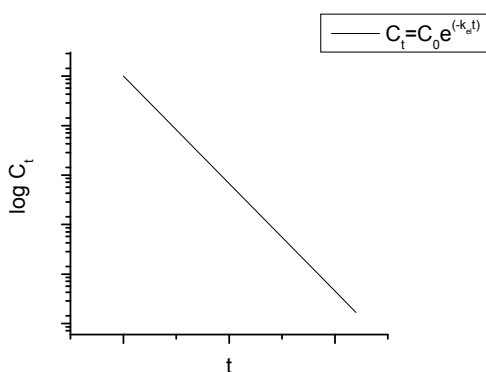


Abbildung 2: verallgemeinerte logarithmische Darstellung des Konzentrationsabfalls einer Eliminationskinetik erster Ordnung.

### 2.2.2.2 Das Zwei-Kompartimentmodell

Häufig ist jedoch nach intravenöser Applikation von Substanzen ein biphasischer Abfall der Konzentration zu beobachten (Abbildung 4), der sich mit Hilfe eines offenen Zwei-Kompartimentmodells erklären lässt (Abbildung 3). Neben einem zentralen Kompartiment wird hier ein peripheres Kompartiment beschrieben. So lassen sich zum Beispiel Intra- und Extravasalraum als zwei Kompartimente betrachten. Nach Injektion eines GFR-Markers in den Intravasalraum kommt es neben der Elimination über die Glomeruli gleichzeitig zu einer Umverteilung vom Intra- in den Extravasalraum. In dieser Umverteilungsphase ist ein stärkerer Plasmakonzentrationsabfall zu beobachten, als in der nachfolgenden Eliminationsphase. Nachdem sich die Konzentrationen des Markers im Intra- und Extravasalraum angeglichen haben, besteht ein Equilibrium zwischen den beiden Kompartimenten, es diffundiert genau so viel Marker vom einen in das andere Kompartiment, wie zurück. Die Ausscheidung über die Nieren läuft unterdessen weiter, so, dass jetzt die Konzentration des Markers im Intravasalraum weiter fällt und es zu einer Rückdiffusion vom Extravasal- in den Intravasalraum kommt. Beim Menschen dauert es nach Injektion von Iohexol etwa 2h bis zum Eintreten eines Equilibriums [12]. Mathematisch lassen sich die beiden Prozesse durch eine zusammengesetzte Exponentialfunktion beschreiben.

$$(5) \quad C_t = A \cdot e^{-k_{el1}t} + B \cdot e^{-k_{el2}t}$$

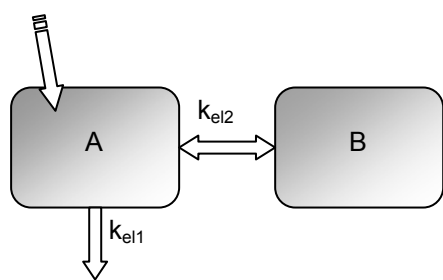


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartiment Modells. A und B kennzeichnen die jeweiligen Kompartimente, z.B. Intra- und Extravasalraum,  $k_{el1}$  und  $k_{el2}$  die jeweiligen Eliminationskonstanten.

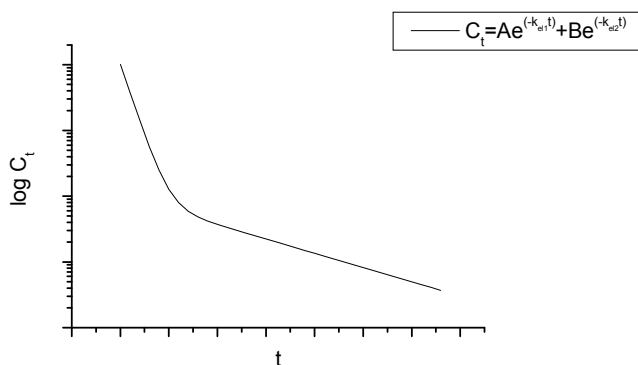


Abbildung 4: verallgemeinerte logarithmische Darstellung des Konzentrationsabfalls einer Eliminationskinetik zweiter Ordnung.

### 2.2.2.3 Das Zwei-Kompartimentmodell der Niere (Rutland-Patlak-Plot Verfahren)

In der vorliegenden Studie wurde ein vereinfachtes Zwei-Kompartimentmodell zur Beschreibung der Kontrastmittelverteilung und -ausscheidung über die Niere verwendet. Es handelt sich hierbei um das so genannte Patlak-Plot Verfahren [3, 5]. Hierbei stellt der Intravasalraum das eine Kompartiment dar, während das Nephron der Niere das zweite Kompartiment darstellt (Abbildung 5). Das Interstitium der Nieren, also der renale Raum der weder zum Intravasalraum zu zählen ist, noch das Nephron repräsentiert, wird in diesem Modell ignoriert. Der Unterschied zum zuvor beschriebenen Zwei-Kompartimentmodell besteht darin, dass der der Stofftransport in diesem Modell zwischen dem Intravasalraum und dem Nephron nur in einer Richtung möglich ist, also nur vom Intravasalraum ins Nephron, nicht jedoch zurück. Dies entspricht den physiologischen Verhältnissen bei Betrachtung einer Substanz, die intrarenal nicht reabsorbiert wird.

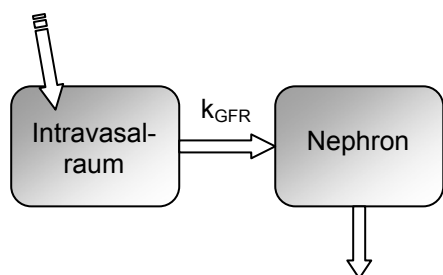


Abbildung 5: Schematische Darstellung des in dieser Studie verwendeten Zwei-Kompartimentmodells der Niere

### 2.2.2.4 Das Drei-Kompartimentmodell der Niere nach Dawson [6]

Unter bestimmten Bedingungen ist es von Vorteil, die Ausscheidungs- und Umverteilungsvorgänge in der Niere unter den Gesichtspunkten eines Drei-Kompartimentmodells zu betrachten. Bei diesem Modell, wird im Gegensatz zum

zuvor beschrieben Zwei-Kompartimentmodell das Interstitium als drittes Kompartiment zusätzlich berücksichtigt. (Abbildung 6)

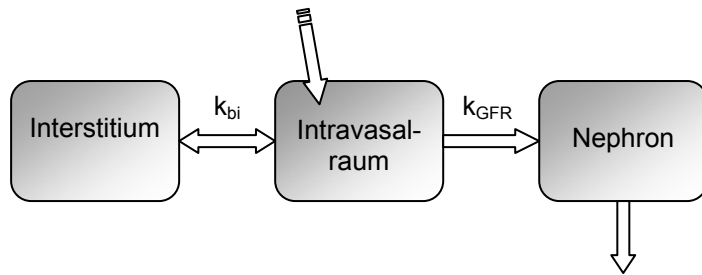


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Drei-Kompartimentmodells der Niere nach Dawson

### 2.2.3 Pharmakokinetik von Gadopentensäure (Gd-DTPA)

Gadopentetat verhält sich im Organismus wie andere sehr hydrophile biologisch inerte Verbindungen (z.B. Mannitol oder Inulin). Beim Menschen wurde eine dosisunabhängige Pharmakokinetik beobachtet.

#### Distribution:

Nach intravenöser Gabe verteilt sich die Verbindung rasch im Extrazellulärraum. Sieben Tage nach intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Gadopentetat wurden sowohl bei der Ratte als auch beim Hund deutlich weniger als 1% der applizierten Dosis im Restkörper gefunden. Hierbei wurden die relativ größten Konzentrationen der Verbindung in Form des intakten Gadoliniumkomplexes in den Nieren ermittelt.

Die Verbindung penetriert weder die intakte Blut-Hirn- noch die Blut-Testis-Schranke. In einer Injektion von bis 0,25mmol GD-DTPA/kg Körpergewicht sank nach einer wenige Minuten andauernde frühen Verteilungsphase der Plasmaspiegel mit der renalen Ausscheidungsrate identischen Halbwertszeit von etwa 90min ab.

#### Metabolismus:

Eine Abspaltung des paramagnetischen Ions bzw. eine Metabolisierung konnte nicht nachgewiesen werden.

#### Elimination:

Gadopentensäure wird durch glomeruläre Filtration über die Nieren in unveränderter Form ausgeschieden. Der Anteil der extrarenalen Exkretion ist äußerst gering.

Innerhalb von 24h konnten 91% der Dosis im Urin wieder gefunden werden. Die bis zum 5. Tag nach der Injektion ausgeschiedene Menge lag unter 0,1% der applizierten Dosis. Die renale Clearance von Gadopentetat beträgt beim Nierengesunden bezogen auf 1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche rund 120ml/min und ist damit



der von Inulin oder  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  vergleichbar. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt die Ausscheidung von Gadopentetat vollständig über die Nieren, die Halbwertszeit im Plasma nimmt entsprechend dem Grad der Niereninsuffizienz zu, eine Zunahme der extrarenalen Elimination wurde nicht beobachtet. [13]

#### **2.2.4 Pharmakokinetik von Iopromid**

Wie bei Gd-DTPA handelt es sich um ein kleines Molekül, welches hochgradig wasserlöslich ist.

##### Distribution:

Nach intravasaler Applikation verteilt sich Iopromid rasch im Extrazellulärraum mit einer Halbwertszeit von 3 min. Es vermag nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, wohl aber in geringem Ausmaß die Plazenta-Schranke (Kaninchen).

##### Metabolismus:

Nach der Anwendung von Iopromid können keine klinisch relevanten Metabolite von Iopromid nachgewiesen werden.

##### Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt unabhängig von der Dosierung, bei Patienten mit intakter Nierenfunktion, etwa 2 Stunden. Iopromid wird bei den diagnostisch verwendeten Dosierungen ausschließlich glomerulär filtriert. Bis 30 Minuten nach der Injektion werden etwa 18% der Dosis, bis 3 Stunden etwa 60% der Dosis und bis 24 Stunden 92% mit dem Harn ausgeschieden. Etwa 1,6% der applizierten Dosis werden nach 6 Tagen über die Leber via Fäces ausgeschieden. [13]

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Referenzmethoden zur Messung der GFR**

##### **3.1.1 Clearance von Iopromid**

Nichtionische Kontrastmittel wie Iopromid werden im Glomerulum frei filtriert, nicht reabsorbiert oder per Sekretion in den Tubulus abgegeben, daher entspricht ihre Clearance der glomerulären Filtrationsrate. Da Iopromid im menschlichen Körper weder verstoffwechselt noch synthetisiert wird und aus dem Körper nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, lässt sich nach Applikation einer definierten Menge und der Bestimmung des Konzentrationsverlaufes im Plasma die GFR berechnen.

Als Referenzmethode zur GFR-Messung wurde in der vorliegenden Arbeit die systemische Clearance von Iopromid (Ultravist 300, Schering AG, Deutschland), wie in vorausgehenden Studien beschrieben [7, 14, 15], bestimmt. Den Patienten wurde direkt im Anschluss an die vorangegangene MRT-Untersuchung über einen venösen Zugang im Unterarm 0,16 ml/kgKG Ultravist 300 (300mg Iod/ml) injiziert. Um sicher zu stellen, dass kein Kontrastmittel im Lumen der Kanüle verbleibt und damit nicht den Blutkreislauf erreicht, wurde die Kanüle mit 10 ml 0,9% NaCl-Lösung nachgespült und erst dann entfernt. Zur genauen Bestimmung der injizierten Iodmenge wurde die zur Injektion verwendete Spritze im gefüllten Zustand vor und nach der Injektion auf einer Präzisionswaage (BP 211 D, Sartorius, Deutschland) gewogen. Über die Gewichts Differenz lässt sich unter Berücksichtigung von Dichte des Kontrastmittels (g/l) und seiner Jodkonzentration (mg/l) die genaue Jodmenge, die in den Patienten injiziert wurde, errechnen. Um Schwankungen im Iodgehalt des injizierten Kontrastmittels berücksichtigen zu können, wurde aus jeder Kontrastmittelcharge eine Probe entnommen und dessen genaue Iodkonzentration gemessen. Über eine Kanüle im kontralateralen Arm wurden drei, vier und fünf Stunden post injectionem jeweils 10ml EDTA-Blut entnommen, durch 10 minütiges Zentrifugieren bei 2500 g (Rotixa/RP, Hettich Zentrifugen, Deutschland) wurde daraus Plasma gewonnen. Die Plasma-Iodkonzentration, sowie die Iodkonzentration im Kontrastmittel wurden mittels Gamma-Fluoreszenz-Methode bestimmt. Die Clearance-Berechnung erfolgte nach einem Modell basierend auf einem monoexponentiell verlaufenden Plasmakonzentrationsabfall, also unter Betrachtung eines Ein-Kompartimentmodells und unter Annahme einer Eliminationskinetik erster Ordnung.

Nach Gleichung (3) gilt für die Clearance:

$$(3) \quad Cl = \frac{\Delta M}{\int_{t_1}^{t_2} c(t) dt}$$

Für eine exogen zugeführte Substanz, die vom Körper selbst nicht synthetisiert wird (in diesem Fall Iopromid), gilt nach einem hinreichend langem Zeitraum, dass die eliminierte Menge ( $\Delta M$ ) der applizierten Dosis ( $D$ ) entspricht. Daraus ergibt sich:

$$(6) \quad Cl = \frac{D}{\int_{t=0}^{\infty} c(t) dt}$$

Für die Pharmakokinetik von Iopromid nehmen wir ein Ein-Kompartimentmodell mit Eliminationskinetik erster Ordnung an:

$$(4) \quad c(t) = c_0 \cdot e^{-k_{el}t}$$

$$\Rightarrow Cl = \frac{D}{\int_{t=0}^{\infty} c_0 \cdot e^{-k_{el}t}}$$

Für  $k_{el} > 0$  gilt

$$(7) \quad Cl = \frac{D}{\frac{c_0}{k_{el}}} = \frac{D \cdot k_{el}}{c_0}$$

Die beiden Parameter  $c_0$  und  $k_{el}$  lassen sich bei Kenntnis von mindestens zwei Messpunkten (Konzentrationen zu definierten Zeitpunkten) errechnen. Nach Logarithmieren ergibt sich aus Gleichung (4):

$$(8) \quad \ln(c(t)) = \ln(c_0 \cdot e^{-k_{el}t}) = \ln(c_0) - k_{el} \cdot t$$

Die Regressionsgerade durch alle Messpunkte  $MP_{1..n}((\ln(c(t_1))/t_1) \dots (\ln(c(t_n))/t_n))$  hat demnach die Steigung:  $-k_{el}$  und den Y-Achsenabschnitt:  $\ln(c_0)$ . Die Steigung der

Regressionsgeraden errechnet sich nach  $m = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2}$ , der Y-

Achsenabschnitt  $b = \bar{y} - m \cdot \bar{x}$

Es wurden pro Patient drei Messpunkte erhoben um Fehlmessungen zum einen als solche zu erkennen und sie zum anderen in gewissen Grenzen zu kompensieren.

Um den Fehler, der durch Verwendung eines Ein-Kompartimentmodells entsteht zu kompensieren, wurde die von Bröchner-Mortensen und Brown [9, 14] verwendete Korrekturgleichung benutzt. Gleichung (9) korrigiert den Fehler, der durch Verwendung eines Ein-Kompartimentmodells anstelle eines Zwei-Kompartimentmodells entsteht. Die empirisch erhobenen Korrekturfaktoren kompensieren hierbei die ignorierte Umverteilungsphase und den daher zu erwartenden biexponentiellen Abfall der Plasma-Iodkonzentration.

$$(9) \quad Cl_{korr} = 0,990778 \cdot Cl_1 + 0,001218 \cdot Cl_1^2$$

### 3.1.2 Clearance von Kreatinin

Bei 5 Patienten konnte aus verschiedenen Gründen keine Iopromid-Clearance Bestimmung erfolgen. Drei von ihnen verweigerten weitere Venenpunktionen zur Blutentnahme, zwei Patienten konnte wegen Schilddrüsenerkrankungen kein iodhaltiges Kontrastmittel injiziert werden. In diesen Fällen wurde eine Kreatinin-Clearance aus 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Bei dieser Methode wird die Elimination von endogen gebildetem Kreatinin über die Nieren bestimmt. Die routinemäßig durchgeführte Kreatinin-Clearance wird aus vollständig gesammelten 24-Stunden-Sammelurin und einer während dieser Zeitspanne entnommenen Blutplasmaprobe berechnet. Üblicherweise übermittelt das Labor unter Berücksichtigung von Körpergröße und Körpergewicht einen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> normierten Wert, der sich nach folgender Gleichung errechnet.

$$(10) \quad Cl_{Crea-normiert} = \frac{V_{Harn} \cdot c_{Harn}}{\Delta t \cdot c_{Plasma}} \cdot \frac{1,73m^2}{KO}$$

In dieser Studie wurde jedoch bewusst auf diese Normierung verzichtet um vergleichbare, absolute Werte zu erhalten:

$$(11) \quad Cl_{Crea} = \frac{V_{Harn} \cdot c_{Harn}}{\Delta t \cdot c_{Plasma}}$$

(mit  $c_{Harn}$ : Kreatinin-Konzentration im Harn,  $c_{Plasma}$ : Kreatininkonzentration im Plasma,  $\Delta t$ : Sammelzeitraum und  $V_{Harn}$ : Sammelvolumen,  $KO$ : Körperoberfläche)

### 3.2 Messung der GFR mit dem Kernspintomographen

Die Untersuchungen mit dem Kernspintomographen wurden alle mit einem 1,5 T Ganzkörpertomographen der Firma Philips (Intera, Philips, Deutschland) durchgeführt. Als Sequenz wurde eine Gradientenecho-Sequenz (GRE-Sequenz) verwendet. Die einzelnen Sequenzparameter gibt Tabelle 1 wieder.

Tabelle 1: Parameter der dynamischen MR-Sequenz, die für die vorliegende Studie verwendet wurde

Parameter	Wert
Empfangsspule	integrierte Ganzkörperspule „Body-Spule“
Sequenz	3D FFE = dreidimensionale Gradienten-Echo-Sequenz „fast field echo“, T1-gewichtet
TR (ms)	3,7
TE (ms)	1
Water-fat shift (pixel)	0,3
Flipwinkel	50° bei Patientenmessungen 30° - 70° bei den Phantommessungen
Matrix (pixel)	144x144, Rekonstruktion auf 256x256
FOV (mm)	320 (patientenabhängig)
Anzahl der Schichten	14
Schichtdicke	12 mm oder 14 mm
Orientierung der Schichten	Transversal
Foldover Direction	anterior-posterior

### 3.2.1 Vorbereitung und Lagerung der Patienten

Jeder Patient wurde zur Kontrastmittelinjektion kurz vor der Untersuchung mit einer Venenverweilkanüle im Unterarm versehen. Nach dem Anschließen der Kontrastmittelinjektionspumpe wurde der Patient auf dem Rücken liegend und mit den Armen hinter dem Kopf gelagert. Nur wenn ein Patient die Arme wegen Schmerzen oder mangelnder Beweglichkeit nicht hinter dem Kopf halten konnte, kamen die Arme seitlich vom Körper zum liegen. Während der Messung wurden die Patienten aufgefordert entspannt zu liegen und ruhig zu atmen. Starke Atembewegungen sollten vermieden werden um Bewegungsartefakte im Bereich der Nieren zu vermindern.

### 3.2.2 Messvorgang

Nach der Lagerung des Patienten und dessen Positionierung im Tomographen wurde zunächst für die Planung der einzelnen Sequenzen eine Übersichts-Sequenz (Survey) gefahren. Am den Anfang der Untersuchungsserie wurden diejenigen diagnostischen Untersuchungen gelegt, die ohne Kontrastmittelapplikation durchgeführt wurden. Anschließend wurde die Sequenz zur Messung der GFR durchgeführt, da diese während der Kontrastmittelinjektion erfolgen musste, gefolgt von den kontrastmittelgestützten diagnostischen Untersuchungen.

Größe und Position des zu untersuchenden Volumens für die dynamische GRE-Sequenz wurde anhand der Survey-Daten festgelegt. Die Wahl des zu untersuchenden Bereichs erfolgte in axialer Richtung und nach lateral derart, dass

beide Nieren in ihrer vollen Ausdehnung erfasst waren. Zusätzlich wurde mindestens eine Schicht kranial und kaudal der Nieren abgebildet wurden, in denen kein Nierenparenchym mehr angeschnitten war. Wenn nötig, wurde die Schichtdicke hierfür von 12 mm auf 14mm geändert. In anterior-posterior Richtung wurde das Image-Volumen so gewählt, dass die Aorta abdominalis auf Höhe der Nieren ebenfalls komplett erfasst war. Ein Shim-Volume, welches dazu dient die Homogenität des Hauptmagnetfeldes des Tomographen zu optimieren, wurde über beide Nieren und die Aorta gelegt.

Die benötigte Zeit für die komplette GRE-Sequenz war abhängig von eingestellten Sequenzoptionen. Die GRE-Sequenz wurde 30 Mal wiederholt. Im Mittel dauerte ein Durchgang 5,6 Sekunden (4,5-7,2 s). Die durchschnittliche Zeit für die gesamte Messung betrug 207 Sekunden. Die durchschnittliche Zeit für die Messung nach dem Signalintensitätsanstieg in der Aorta betrug 181 Sekunden (106-248 s).

Die Kontrastmittelinjektion wurde erst nach Vollendung des dritten Durchlaufs der GRE-Sequenz gestartet. Dadurch konnte eine ausreichende Anzahl von Messwerten für die Intensität in Aorta und Nieren ohne Kontrastmittel ermittelt werden, welche die Grundlage für die nachfolgenden Berechnungen waren. Zur Injektion wurde ein Injektionssystem mit zwei Kammern verwendet (Spectris MR Injector, Medrad, Indianola, PA). In Kammer A befanden sich 15 ml Gd-DTPA 0,5mol/l (Magnevist, Schering AG, Berlin, Germany) verdünnt auf ein Gesamtvolumen von 60 ml mittels 45 ml 0,9% NaCl-Lösung. Die Kammer B wurde mit reiner 0,9%-NaCl-Lösung gefüllt. Nach der vollständigen Injektion des Inhalts von Kammer A mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1 ml/s wurden zum Nachspülen 20 ml aus Kammer B ebenfalls mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/s injiziert.

### **3.2.3 Auswertung der MRT-Daten**

Die Auswertung der MR-Bilder gestaltete sich wegen der großen Menge Bildmaterials von 420 Einzelbildern pro Patient als aufwändig. Des Weiteren ließ die in der klinischen Diagnostik üblicherweise verwendete Standard-Software zur Auswertung radiologische Bilder einige einfache, dennoch sehr nützliche Funktionen vermissen. Um die Analyse der MR-Bilder zu erleichtern wurde deshalb eine eigene Software unter Delphi 5 (Borland Software Corporation, Cupertino, CA) entwickelt, die Bildinformationen aus DICOM MRT-Datensätzen extrahiert und diese zur weiteren Bearbeitung auf dem Bildschirm darstellt. Die Region-of-Interest (ROI)

Methode wurde implementiert. Bei dieser Methode zeichnet der Anwender ein beliebig begrenztes Areal auf dem Bildschirm ein, der Computer ermittelt dann für dieses Areal bestimmte Parameter wie mittlere Signalintensität und Flächen- bzw. Volumeninhalt. Die daraus entstanden Datensätze wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft, Redmond, IL) weiterbearbeitet.

Die Signalintensität in der Aorta wurde mittels einer runden ROI, die mittig in der Aorta platziert wurde, ermittelt. Für die Messung der Signalintensität in den Nieren wurde analog vorgegangen. In einem Scan in der parenchymalen Phase, also zu einem Zeitpunkt an dem das Nierenparenchym am besten kontrastiert ist, wurde eine polygonale ROI um das Nierenparenchym gelegt. Lediglich das Nierenparenchym wurde in hierbei ausgewählt, soweit erkennbar wurde das Nierenbeckenkelchsystem ausgeschlossen. Pathologisch veränderte Bereiche im Parenchym wie Tumoren (bei drei Patienten) wurden ebenfalls ausgeschlossen, soweit davon ausgegangen werden konnte, dass diese Strukturen nicht zur Ausscheidungsleistung der Niere beitragen. Die von Hand eingezeichneten Markierungen wurden anschließend automatisiert auf die korrespondierenden Schnittbilder kopiert, der Arbeitsgang „ROIs einzeichnen“ konnte dadurch etwa um Faktor 30 verkürzt werden. Alle Schnittbilder wurden abschließend auf schlecht platzierte ROIs geprüft und gegebenenfalls korrigiert. Die atemabhängige Positionsänderung von Aorta und Nieren im Verlauf der Messung viel meist sehr gering aus, die kopierten ROIs brauchten daher nur in Ausnahmefällen korrigiert werden. Die mittlere Signalintensität und die Fläche der eingezeichneten Areale wurden ermittelt. Die ermittelten Daten wurden weitgehend automatisiert, in einem zur Weiterverarbeitung geeigneten Format, abgespeichert. Für jede dynamische Messung wurde die Signaländerung ( $\Delta s$ ) sowohl für die Aorta als auch für die Nieren ermittelt indem die Werte aus dem korrespondierenden Scan ohne Kontrastmittel (Mittelwert mehrerer unkontrastierter Schnitte) abgezogen wurden.

Die Signaländerung  $\Delta s$  in der Aorta zum Zeitpunkt  $t$  wurde als  $b(t)$  bezeichnet.

$$(12) \quad b(t) = \Delta s$$

Die Signaländerung der gesamten Niere zum Zeitpunkt  $t$  wurde als  $K(t)$  bezeichnet.

$$(13) \quad K(t) = \sum (\Delta s \cdot V)$$

$K(t)$  wurde berechnet indem die Signaländerung in einem Voxel mit dessen Volumen multipliziert wurde und dann alle Ergebnisse zur jeweiligen Niere zusammenaddiert wurden.

Die Proportionalitätskonstante  $p$  wurde nicht in die Berechnung mit aufgenommen, da sie sich bei der Berechnung des folgenden Rutland-Patlak Plot unter Annahme des selben  $p$  für alle Kompartimente in der Niere herauskürzt.

### 3.2.4 Messung von Gd-DTPA Konzentration in Aorta und Gd-DTPA Menge im Nierenparenchym.

Wenn man eine lineare Beziehung zwischen Signaländerung  $\Delta s$  und Gd-DTPA Konzentration  $c$  (mol/mm<sup>3</sup>) in einem gegebenen Voxel voraussetzt, ergibt sich aus den beiden Parametern folgende Gleichung

$$(14) \quad c = \Delta s \cdot p$$

wobei  $p$  eine Proportionalitätskonstante ist. Tatsächlich ist  $p$  keine Konstante sondern eine Funktion aus der Gd-DTPA Konzentration und den Parametern der verwendeten Sequenz. Jedoch wurden, wie später aufgezeigt wird, die Sequenzparameter so gewählt, dass  $p$  bis zu einer bestimmten Gd-DTPA-Konzentration als eine Konstante betrachtet werden kann.

Der Gd-DTPA Gehalt in einem Voxel kann also berechnet werden durch

$$(15) \quad C = \Delta s \cdot p \cdot V$$

Wobei  $V$  das Volumen (mm<sup>3</sup>) und  $C$  den Gd-DTPA Gehalt (mol) bezeichnet.

### 3.2.5 Definition von „Signalintensitätsanstieg in der Aorta“

Um Unterschiede zwischen den verschiedenen Patienten zu eliminieren, die darauf beruhen, dass das Kontrastmittel nicht gleichschnell vom Injektionsort zur Bauchaorta gelangen, wurden die Berechnungen der Clearance nicht auf den Startzeitpunkt der Injektion, sondern auf das erste Eintreffen von Kontrastmittel in der abdominalen Aorta bezogen, erkennbar durch den Anstieg des Signals.  $t = 0$  ist der Zeitpunkt der letzten Messung vor dem Anstieg der Signalintensität in der Aorta (siehe Abbildung 7).



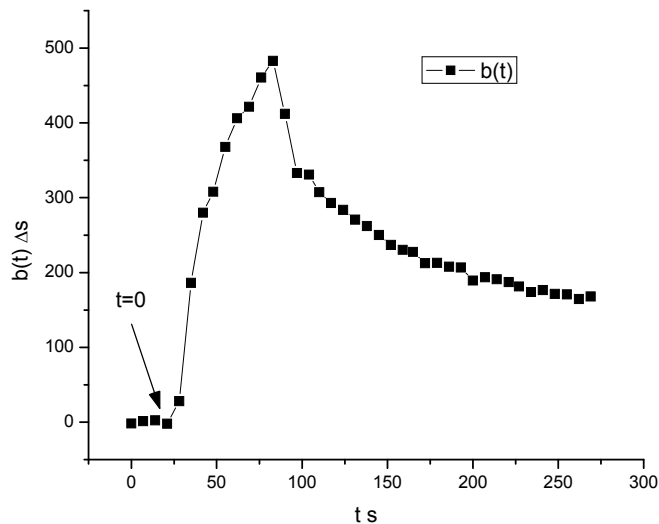


Abbildung 7: Typischer zeitlicher Verlauf des mittels MRT gemessenen Signals über der Aorta nach Injektion von Gd-DTPA. Auf der X-Achse: Zeit in Sekunden, auf der Y-Achse: Signaländerung  $\Delta s$ . Der Pfeil markiert den letzten Messwert vor dem Anstieg des Aortensignals ( $t=0$ ).

### 3.2.6 Berechnung der GFR mittels Rutland-Patlak Plot

Die Rutland-Patlak Plot Technik beschreibt ein graphisches Analyseverfahren für ein Zwei-Kompartimentmodell, in dem eine Tracer-Substanz lediglich in eine Richtung von Kompartiment 1 in Kompartiment 2 fließen kann. Mit diesem Verfahren ist es möglich, die Flussrate zu ermitteln, mit der die Markersubstanz vom einen in das andere Kompartiment übertritt. Dieses Model findet hier Anwendung indem als Kompartiment 1 der vaskuläre Raum angesehen wird, Kompartiment 2 das Nephron repräsentiert. Folgende Voraussetzungen werden angenommen:

Der interstitielle Raum als drittes Kompartiment wird ignoriert.

Signaländerung  $\Delta s$  ist proportional zur Gd-DTPA Konzentration.

Sofortige und vollständige Mischung von Gd-DTPA im jeweiligen Kompartiment.

Hämatokrit ist konstant in allen Nierengefäßen und in der Aorta.

Die Gd-DTPA Konzentration in der Aorta und in den Nierenarterien ist zu jeder Zeit gleich.

Die Menge von Gd-DTPA in einer Niere  $K(t)$  kann als Summe von Gd-DTPA im vaskulären Raum der Niere  $B(t)$  und Gd-DTPA im Nephron  $Q(t)$  ausgedrückt werden.

$$(16) \quad K(t) = B(t) + Q(t)$$

Der Annahme folgend, dass die Gd-DTPA Menge im vaskulären Raum der Niere proportional zur Gd-DTPA Konzentration in der Aorta ist, gilt folgende Gleichung

$$(17) \quad B(t) = c1 \cdot b(t)$$

Die Funktion  $b(t)$  gibt die Signaländerung in der Aorta zum Zeitpunkt  $t$  wieder. Es wird vorausgesetzt, dass die Signaländerung proportional zur Konzentration von Gd-DTPA ist. Das Volumen des vaskulären Raumes der Niere wird durch die Konstante  $c1$  repräsentiert.

Des weitern wird angenommen, dass die zu einem Zeitpunkt  $t$  ins Nephron gefilterte Gd-DTPA Menge ( $Q(t)$ ) proportional zum Integral der Konzentrationskurve in der Aorta ist, was der Clearance entspricht.

$$(18) \quad Q(t) = c2 \cdot \int_0^t b(t) dt$$

Die Proportionalitätskonstante  $c2$  stellt also die Clearance von Gd-DTPA aus dem vaskulären Raum ins Nephron dar.

Die Kombination der Gleichungen (16-18) führt zu:

$$(19) \quad K(t) = c1 \cdot b(t) + c2 \cdot \int_0^t b(t) dt$$

Nach Division durch  $b(t)$  entspricht die Gleichung der Rutland-Patlak Plot Gleichung.

$$(20) \quad \frac{K(t)}{b(t)} = c1 + c2 \cdot \frac{\int_0^t b(t) dt}{b(t)}$$

Bei Zutreffen aller vorgeschlagenen Gleichungen, würde der sich ergebende Graph in einer Geraden resultieren. Die Steigung des Graphen ( $c1$ ) gibt hierbei die Clearance wieder, während der Y-Achsenabschnitt ( $c2$ ) dem Volumen von Kompartiment 1, also dem vaskulären Raum der Niere entsprechen würde.

Für die Berechnung der GFR muss der Hämatokrit berücksichtigt werden, weil die Signalintensität, die in der Aorta gemessen wird, dem gesamten Blut entspricht, die Referenzmethode jedoch Plasmaclearance misst.

Wie später aufgezeigt werden wird, verursacht Gd-DTPA in physiologischer Kochsalzlösung eine geringere Signalsteigerung als Gd-DTPA in Plasma. Wir gehen davon aus, dass Urin hinsichtlich des Signalverhaltens das gleiche Verhalten wie NaCl aufweist. Ohne Korrektur würden die ermittelten Signaländerungen  $\Delta s$  eingesetzt in die Gleichung falsch niedrige Werte für die Exkretion ins Nephron ergeben. Weil die GFR proportional zur Menge des ins Nephron abgegebenen Gd-DTPA ist, wurde die GFR(MR) durch den Quotienten aus  $p_{\text{Plasma}}$  und  $p_{\text{NaCl}}$  korrigiert. Diese beiden Konstanten wurden aus der Phantomstudie ermittelt, so wurde es möglich ihren Unterschied zu kompensieren. Letztendlich wurde die GFR mittels der aus dem Rutland-Patlak Plot errechneten Konstante  $c_2$  folgendermaßen berechnet

$$(21) \quad GFR(MR) = c_2 * (1 - Hct) \cdot \frac{P_{\text{plasma}}}{P_{\text{NaCl}}}$$

### 3.2.7 Berechnungen anhand eines Drei-Kompartimentmodells

Der Rutland-Patlak-Plot basiert auf einem Zwei-Kompartimentmodell. Um auch den interstitiellen Raum als drittes Kompartiment zu berücksichtigen, benutzten wir ein von Dawson [6] beschriebenes inkrementelles Modell um den Gd-DTPA Gehalt im Interstitium der Nieren, im vasalen Raum und im Nephron zu ermitteln. Dieses Modell fand retrospektiv Anwendung um die Signalintensität der Niere, die sich aus den Modellberechnungen ergibt mit den tatsächlich durch das MRT ermittelten Signalintensitäten zu vergleichen. Es wurde nicht verwendet um die GFR aus den MRT-Daten zu berechnen.

Für den gesamten Gd-DTPA Gehalt der Niere  $K_{\text{Modell}}(t)$  zum Zeitpunkt  $t$  gilt in diesem Modell:

$$(22) \quad K_{\text{Modell}}(t) = B(t) + I(t) + N(t)$$

Die Definition der einzelnen Parameter, die in die Berechnung eingehen, gibt Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2: Definition der verwendeten Parameter für die Berechnungen anhand des Drei-Kompartimentmodells

Parameter	Definition	Bestimmung	Einheit
$\Delta s$	Signalintensitätsänderung verglichen mit einer Aufnahme ohne Kontrastmittel	Durch MRT gemessen	dimensionslos
$B_v$	Volumen des vaskulären Raumes	Geschätzt	ml
$b(t)$	Ist proportional zur Gd-DTPA-Konzentration im vaskulären Raum	Durch MRT gemessen	$\Delta s$
$B(t)$	Gd-DTPA-Gehalt zum Zeitpunkt $t$ im vaskulären Raum	$B(t) = b(t) \cdot B_v$	$\Delta s \cdot ml$
$I_v$	Volumen des Interstitiums	Geschätzt	ml
$i(t)$	Gd-DTPA-Konzentration zum Zeitpunkt $t$ im Interstitium	$i(t) = i(t-1) + k_{bi}(i(t-1) - b(t-1))$	$\Delta s$
$I(t)$	Gd-DTPA-Gehalt zum Zeitpunkt $t$ im Interstitium	$I(t) = i(t) \cdot I_v$	$\Delta s \cdot ml$
$K_v$	Volumen von Niere	Geschätzt	ml
$N(t)$	Gd-DTPA Gehalt im Nephron	$N(t) = k_{GFR} \cdot \int_0^t b(t) dt$	$\Delta s \cdot ml$
$K_{Modell}(t)$	Gd-DTPA der gesamten Niere	$K_{Modell}(t) = B(t) + I(t) + N(t)$	$\Delta s \cdot ml$
$K_{MR}(t)$	Gd-DTPA der gesamten Niere	Durch MRT gemessen	$\Delta s \cdot ml$
$k_{bi}$	Transferkonstante vom vaskulären Raum ins Interstitium	Geschätzt	ml / sec
$k_{GFR}$	Transferkonstante vom vaskulären Raum ins Nephron, entspricht der GFR	Gemessen durch Plasmaclearance	ml / sec

Um die Berechnungen nach dem Drei-Kompartimentmodell durchzuführen, mussten mehrere Annahmen getroffen werden. Einige Parameter wurden durch individuelle Messungen bestimmt, andere wurden aus Literaturdaten ermittelt.

$k_{GFR}$  wurde durch die Referenzmessung der GFR bestimmt. Weil infolge der Atemverschiebung die Nierengröße mittels ROI-Messungen aus den MRT-Bildern zu groß gemessen wurde, entschieden wir uns dazu für die Nierengröße einen Schätzwert zu verwenden [16]. Ein größeres Nierenvolumen wurde bei Patienten mit einer akuten Nierenerkrankung wie z.B. akute Wegener-Granulomatose oder akutem

Nierenversagen angenommen. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde ein vermindertes Nierenvolumen angenommen. Der Anteil des Interstitiums am gesamten Nierenvolumen wurde bei allen Patienten auf 10% festgelegt. Der Diffusionskoeffizient zwischen Interstitium und vaskulärem Raum  $k_{bi}$  wurde auf 0,01ml/sec gesetzt, ein Wert, den Hackstein et al (8) in einer vorausgehenden Studie ermittelten. Bei Patienten mit einer akuten Nierenerkrankung wurde  $k_{bi}$  auf 0,02 ml/sec gesetzt. Der relative Anteil des vaskulären Raumes wurde individuell auf Werte zwischen 15% und 35%, meist 20%, des Nierenvolumens festgelegt (21). Alle geschätzten Parameter wurden so gewählt, dass die Kurven für  $K_{Modell}$  und  $K_{MR}$  optimal übereinander lagen. Die Werte für die Signalintensität in der Aorta  $b(t)$  sowie das Zeitraster für die Drei-Kompartimentmodellberechnung wurde der jeweiligen MR-Serie entnommen. Die Phantommessungen zeigten ein unterschiedliches Signalverhalten zwischen der Gd-DTPA-Verdünnungsreihe mit Plasma und der mit NaCl-Lösung. Deshalb wurde die errechnete Signaländerung im Nephronraum  $N(t)$  entsprechend dem Verhältnis der beiden Proportionalitätskonstanten  $p_{Plasma}$  und  $p_{NaCl}$  angepasst. Die Kurve zu  $K_{Modell}(t)$  wurde aus den Drei-Kompartimentmodellberechnungen ermittelt. Die resultierenden Kurven wurden mit den korrespondierenden Kurven aus den MRT-Messungen  $K_{MR}(t)$  verglichen.

### 3.2.8 Phantom

Die Berechnung des Rutland-Patlak Plots aus den MRT-Daten setzt eine lineare Beziehung zwischen Signalintensität und der Konzentration von Gd-DTPA voraus. Die Beziehung zwischen Gd-DTPA Konzentration und Signalintensität ist aber in Realität nicht unbedingt linear und hängt stark von der verwendeten MR-Sequenz und deren Parametern ab. Um die Auswirkung verschiedener Parameter zu überprüfen und um die verwendete Sequenz zu optimieren, wurden zwei Phantome bestehend aus Gd-DTPA Verdünnungsreihen erstellt. Die eine Reihe enthielt physiologische Kochsalzlösung als Grundmedium um das Signalverhalten von Gd-DTPA in Urin/Primärharn zu simulieren. Das andere Phantom enthielt humanes Frischplasma, mit dieser Reihe sollten die Verhältnisse im Blutplasma wiedergespiegelt werden. Um das Gerinnen des Frischplasmas zu verhindern wurde es mit 5 I.E./ml unfraktioniertem Heparin (Liquemin) versetzt. Jeweils 14

Kunststoffröhrchen mit einem Innendurchmesser von 14 mm wurden mit 10 ml eines Gd-DTPA-Diluent-Gemisches befüllt. Die Zielkonzentrationen in den einzelnen Gefäßen orientierten sich an den zu erwartenden Gd-DTPA Konzentrationen in Plasma und Urin der Patienten und lag zwischen 0,1 und 50 mmol Gd-DTPA/l, eine 15. Probe wurde als Nullwert ohne Zugabe von Gd-DTPA hinzugefügt. Die Röhrchen wurden für die Messungen im MRT in einen Styroporträger mit möglichst großem Abstand zueinander platziert um Fehlmessungen durch „Ghosting“-Artefakte zu vermeiden (Siehe Abbildung 8). Das Phantom wurde mit der GRE-Sequenz, die später auch bei den Patientenuntersuchungen zu Einsatz kam, mit unterschiedlichen Flipwinkeln zwischen 30° und 70° gemessen. Die restlichen Sequenzparameter waren dieselben, wie bei der späteren Patientenuntersuchung. Um die durch pipettieren gewonnen Verdünnungsstufen zu kontrollieren, wurde aus jedem Röhrchen der Phantome eine Probe von 2,5ml abgefüllt und zur laborchemischen Untersuchung versandt. Die tatsächlichen Gd-DTPA Konzentrationen wurden mittels Inductively-coupled-plasma-atomic-emission-spectrometry (ICP-AES) (Modell IRIS Advantage HR, Fa TJA, Offenbach gemessen). Bei dieser empfindlichen Methode wird nach thermischer Anregung die Strahlungsemission der Probe bei einer Wellenlänge von 342,247 nm gemessen, deren Intensität proportional zur Konzentration von Gadolinium im Probenmaterial ist. Gadolinium in wässriger Lösung (NaCl) konnte direkt verdünnt und gemessen werden. Plasmahaltige Proben mussten bearbeitet werden, indem das enthaltene Protein mit einer starken Säure (65%-ige HNO<sub>3</sub>) ausgefällt und der Überstand zur Messung verwendet wurde. Die Genauigkeit der Messung wurde vom Labor mit  $\pm 1\%$  angegeben.

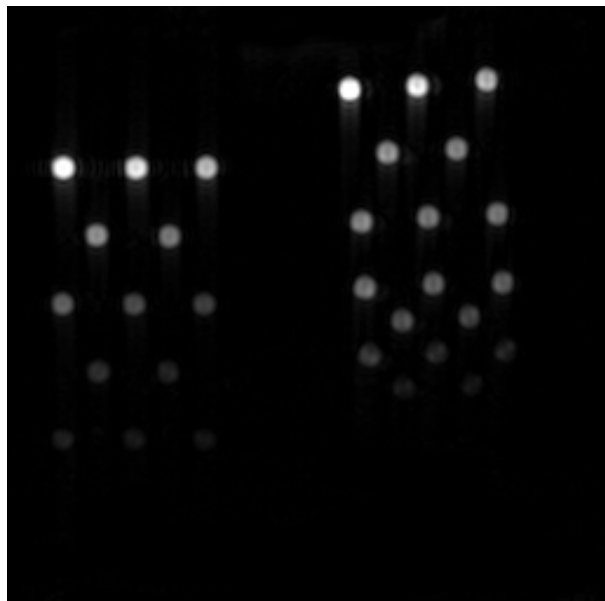


Abbildung 8: Koronares Schnittbild durch zwei nebeneinander positionierte Kontrastmittel-Phantome.

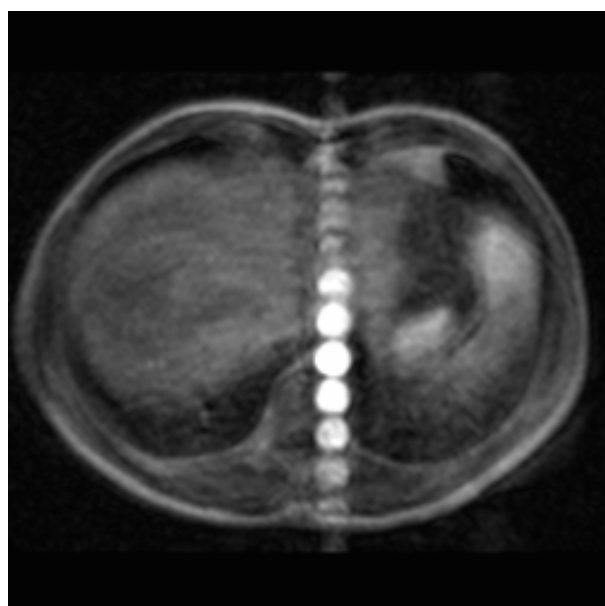


Abbildung 9: Beispiel für ein Inflowartefakt.

### 3.3 Population

Nach Genehmigung durch die örtliche Ethikkommission (Az.:22/02) wurden Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen, untersucht. Alle Patienten wurden im Vorfeld ausführlich über Nutzen und Risiko der Untersuchung aufgeklärt und konnten sich anschließend für oder gegen die Teilnahme an der Studie entscheiden. Das Einverständnis wurde schriftlich dokumentiert. Einschlusskriterien waren eine angeforderte, kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung und fehlende Kontraindikationen wie Metallimplantate oder eine Überempfindlichkeit gegen

Kontrastmittel für eine solche Untersuchung. Während des Untersuchungszeitraumes wurden 28 Patienten aus dem Patientengut der Abteilung für diagnostische Radiologie, die zur Kontrastmittelunterstützten Kernspintomographie angemeldet waren in die Studie eingeschlossen. Unter den Patienten befanden sich 11 weibliche und 17 männliche Personen. Das Durchschnittsalter betrug 47 Jahre (23-88 Jahre). Körpergröße, Körpergewicht wurden erhoben, der sich daraus errechnende Body Mass Index (BMI) lag bei  $\bar{x}=23,3 \text{ kg/m}^2$  (19,4-36,8  $\text{kg/m}^2$ ). Die durchschnittliche Konzentration von Kreatinin im Serum lag bei 1,2 mg/dl (0,8-4,1 mg/dl), Hämatokrit 39,0% (26,0-52,6%). Leukozyten, CRP im Serum wurden gemessen, eine ausreichende Hydratierung der Patienten wurde anhand der Beurteilung von Zungenfeuchtigkeit und Hautturgor sichergestellt. Von den Patienten, die nicht wegen einer Nierenerkrankung zur Untersuchung kamen, wurden zwei Patienten zur Einstufung eines Ösophaguskarzinoms untersucht, ein weiterer Patient kam zum Ausschluss einer mediastinalen Raumforderung. Vierzehn Patienten wurden auf orthopädische Erkrankungen (Arthritis, Tumor, Nekrose) untersucht, zwei Patienten wurden wegen einer vergrößerten Nebenniere untersucht. Unter den Patienten mit Nierenerkrankungen fand sich ein Patient mit Nierenzysten, die sich als blande Zysten herausstellten. Drei Patienten kamen mit Nierentumoren (3,5 cm; 3,7 cm und 6,5 cm Durchmesser), von denen einer zusätzlich an einer akuten Nephritis bei Wegener-Granulomatose erkrankt war. Ein Patient kam wegen Glomerulonephritis zur Untersuchung. Zwei Patienten litten an chronischer linksseitiger Ureterstenose, in einem Fall verursacht durch ein Ureterkarzinom, im anderen Fall durch ein Cervixkarzinom. Bei beiden zeigte sich ein atrophes linksseitiges Nierenparenchym. Ein Patient litt unter chronischer Niereninsuffizienz und ein Patient kam nach Tumornephrektomie mit chronischer Niereninsuffizienz der verbleibenden Niere.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Phantomstudie**

Wie bereits eingangs erwähnt, ist bei der Kernspintomographie das Verhältnis zwischen Gd-DTPA-Konzentration und Signalintensität stark von der verwendeten Sequenz abhängig und zeigt sich nur unter bestimmten Bedingungen als annähernd linear. Mit größer werdendem Flip-Winkel wird der Zusammenhang zunehmend



linear, die Signalintensität selbst sinkt jedoch gleichzeitig mit einem größer werdenden Flip-Winkel, was sich in einem zunehmend schlechter werdenden Signal-zu-Rausch-Verhältnis widerspiegelt und letztendlich die erreichbare Bildqualität stark verschlechtert. Ein guter Kompromiss zeigt sich bei einem Flip-Winkel von 50°. Bis zu einer Konzentration von 10mmol/l Gd-DTPA zeigt sich ein annähernd linearer Anstieg der Signalintensität bei akzeptabler Bildqualität. Die Proportionalitätskonstante  $p$  war für die Plasma-Proben 11% größer als für die NaCl-Proben ( $p_{\text{plasma}} = 83,4 \Delta\text{s}/\text{mmol}/\text{Liter}$ ,  $p_{\text{nacl}} = 75,1 \Delta\text{s}/\text{mmol}/\text{Liter}$ ). Der Quotient  $p_{\text{plasma}}/p_{\text{nacl}} = 1,11$  wurde für die Berechnung der GFR(MR) herangezogen.

Tabelle 3: Messergebnisse der gemessenen Gd-DTPA-Konzentrationen beider Phantome.

<b>Probe Nr.</b>	<b>Plasma-Phantom Gd-DTPA mmol/l</b>	<b>NaCl-Phantom Gd-DTPA mmol/l</b>
0	0,000	0,000
1	0,094	0,097
2	0,193	0,191
3	0,484	0,451
4	0,953	0,917
5	1,49	1,37
6	1,99	1,81
7	2,77	2,73
8	3,86	3,68
9	4,77	4,63
10	9,71	9,55
11	14,7	14,7
12	19,6	20,3
13	29	30,8
14	51	51

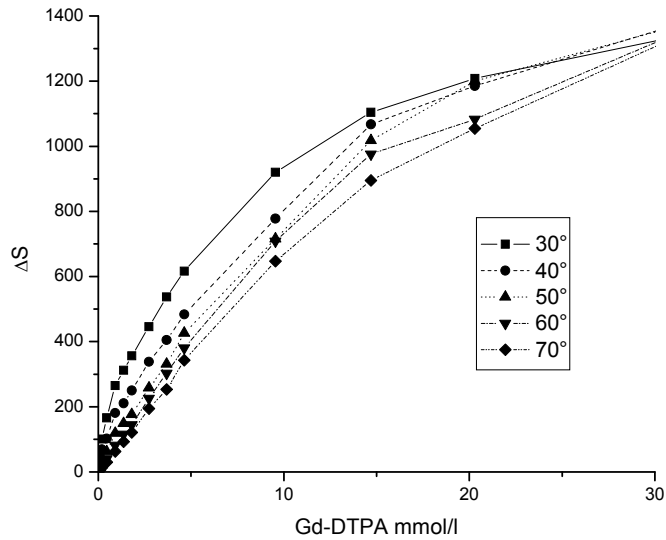


Abbildung 10: Ergebnisse der MRT-Messungen des NaCl-Phantoms. Abgebildet sind die Signalanstiege ( $\Delta S$ ) in Abhängigkeit von der Gd-DTPA Konzentration.

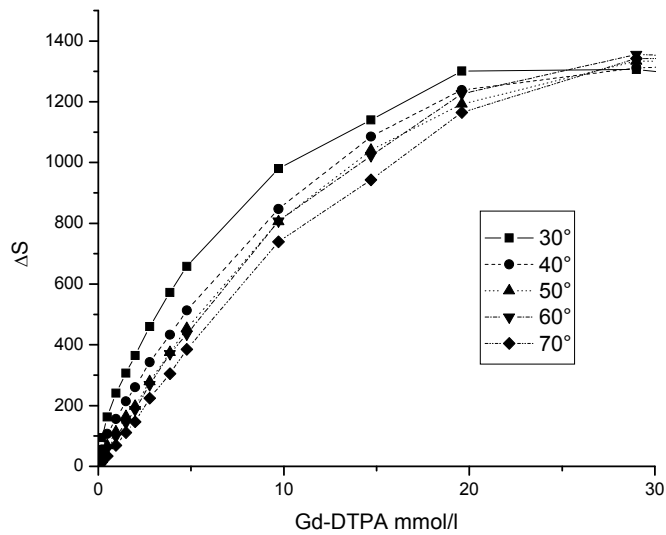


Abbildung 11: Ergebnisse der MRT-Messungen des Serum-Phantoms. Abgebildet sind die Signalanstiege ( $\Delta S$ ) in Abhängigkeit von der Gd-DTPA Konzentration.

Tabelle 4: Linearität der Gd-DTPA-Phantom Daten bei unterschiedlichen Flipwinkeln.

Flipwinkel (Grad)	a $\Delta s$	b $\Delta s/\text{mmol/l}$	SD $\Delta s$
<b>Plasma-Phantom</b>			
70	0,4	77,2	8,4
60	20,8	83,4	16,4
50	28,4	83,4	22,0
40	61,9	86,5	40,9
30	116,8	99,2	74,7
<b>NaCl-Phantom</b>			
70	1,4	68,7	9,0
60	11,5	75,0	12,7
50	35,2	75,1	26,0
40	76,5	79,4	45,8
30	130,0	92,6	77,8

a und b sind die Funktionsparameter der Regressionsgeraden ( $y=a+bx$ ) durch die jeweils gewonnenen Messwerte. Die Standardabweichung (SD) zwischen gewonnenen Messwerten und Regressionsgerade wurde für die verwendeten Flipwinkel berechnet.

## 4.2 Bildqualität

Verglichen mit normalen diagnostischen GRE-Studien mit niedrigen Flip-Winkeln war die durch unsere dynamische Studie erreichte Bildqualität auf Grund des niedrigen Signal-zu-Rausch-Abstandes schlecht. Die Verwendung von Oberflächenspulen, die durch die räumliche Nähe zum zu untersuchenden Gebiet eine Signalverbesserung herbeiführen können und die Verwendung von Phased-Array-Spulen wurde unterlassen, da sich bei der Verwendung dieser Spulen Probleme durch die räumlich inhomogene Empfindlichkeit ergeben. Es wurde stattdessen die Body-Spule des Tomographen als Empfangsspule verwendet. Nach Kontrastmittelapplikation zeichneten sich sowohl Aorta als auch das Nierenparenchym, also die relevanten Strukturen zur Bestimmung der GFR bei der hier vorgestellten Methode, deutlich ab und ermöglichten so trotz schlechter Bildqualität eine genaue Auswertung.

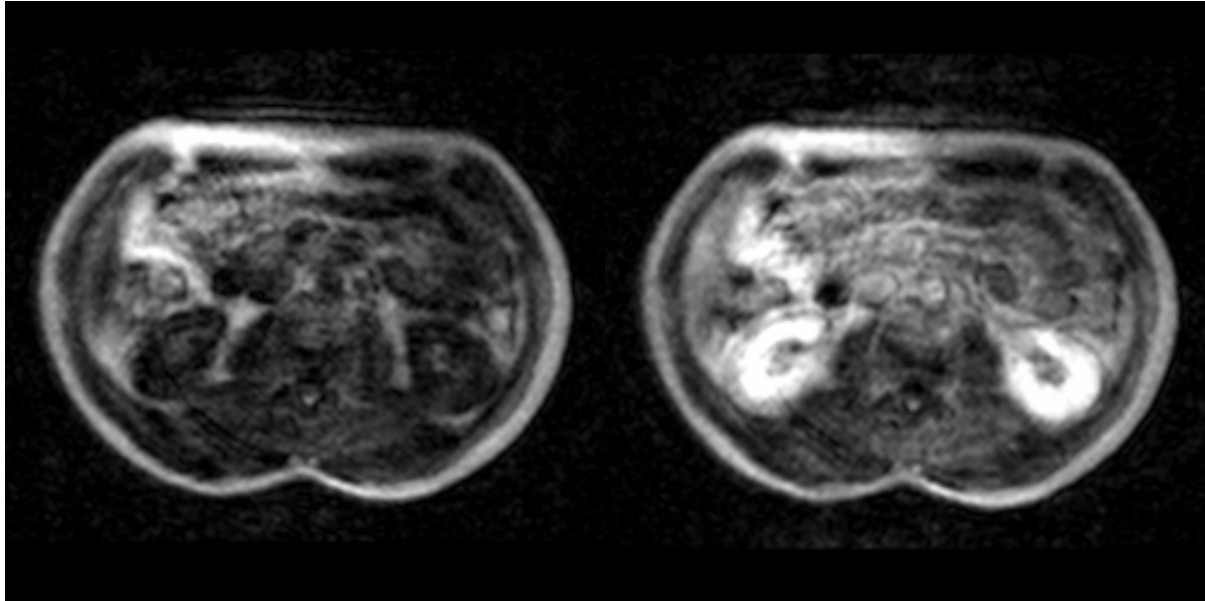


Abbildung 12: Beispielbilder zur Veranschaulichung der erreichbaren Bildqualität. Links: Transversaler Schnitt auf Höhe der Nierenhilien. Rechts: Auf dem korrespondierenden Bild demarkiert sich nach Kontrastmittelgabe deutlich das Nierenparenchym.

### 4.3 Signalintensität

Die Signalintensität wurde in Abhängigkeit von der Schicht-Position im Untersuchungsvolumen bestimmt. Besonders hohe Signalintensitäten wurden in den am weitesten kranial und kaudal gelegenen Schichten gemessen (Abbildung 13). Für die Erklärung der hohen Signalintensitäten in den äußeren Schichten können niedrigere Flip-Winkel verantwortlich gemacht werden, die vor allem in den Kanten des Image-Volume entstehen. Zu diesem Effekt kommt es durch ein nicht perfekt würfelförmiges Image-Volume, aufgrund nicht idealer RF-Pulse. In den kranialen Schichten kommen zusätzlich Inflow-Effekte in Frage. In den kaudalen Schichten findet sich unter Umständen, im Rahmen der dreidimensionalen GRE-Sequenz, ein Einfaltungsartefakt der obersten Schicht. Als Konsequenz daraus wurde die Signalintensität der Aorta als Mittelwert aller Aortenschnitte berechnet, ausgenommen der ersten beiden und letzten beiden Schichten.

Der zeitliche Verlauf der Signalintensität in der Aorta zeigt nach Kontrastmittelinjektion zunächst einen steilen Anstieg gefolgt von einer kurzen Plateauphase, die dann zunächst ein kurzes Stück steil abfällt und dann in eine flachere Kurve übergeht. Diese Kurvenform ist der von Dawson für wasserlösliche Röntgen-Kontrastmittel hergeleiteten sehr ähnlich.

Der Kurvenverlauf für die Signaländerung in den Nieren ist der Kurvenform bei der Nierenzintigraphie mit Tc99m-DTPA sehr ähnlich: zunächst ein Signalanstieg

parallel zum Aortensignal, dann ein Signalhöhepunkt gefolgt von einem weiteren, jedoch flacherem Signalanstieg, hervorgerufen durch die Exkretion von Gd-DTPA in das Nephron (Abbildung 14).

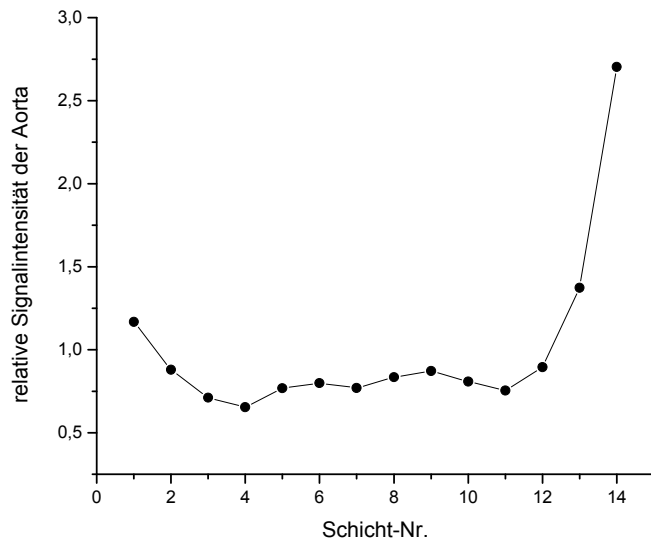


Abbildung 13: Abhängigkeit zwischen Signalintensität in der Aorta nach KM-Gabe und akquirierter Schicht. Zu erkennen ist eine deutliche Abweichung vom Mittelwert in den oberen und unteren Schichten. Die Nummerierung der einzelnen Schichten erfolgt von kaudal nach kranial. Für dieses Diagramm wurden die Daten aller Probanden gemittelt.

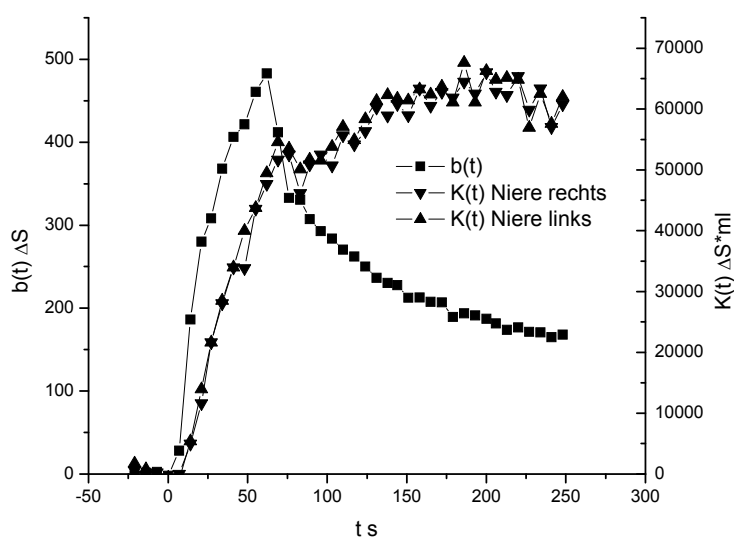


Abbildung 14: Typischer Verlauf der mittels dynamischer MRT gemessenen Signalintensitäten beim nierengesunden Patienten. Die Änderungen des gemessenen Signals der Aorta  $b(t)$  sind auf der linken y-Achse, Änderung des Signals im Nierenparenchym auf der rechten y-Achse abgetragen.

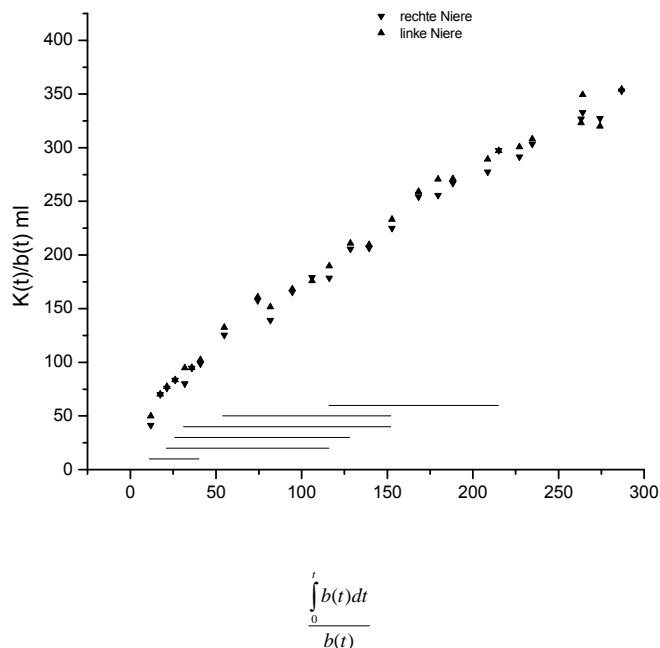


Abbildung 15: Rutland-Patlak Plot der in Abbildung 14 abgebildeten Messergebnisse. Der Quotient aus Signalintensität in Nierenparenchym und Signalintensität über der Aorta ist auf der Y-Achse abgetragen. Auf der x-Achse wurde der Quotient aus dem Integral des Aortensignals und aktuellem Aortensignal abgetragen. Die Steigung des Graphen entspricht der GFR. Deutlich zu erkennen ein zunehmendes Abflachen des Graphen im zeitlichen Verlauf. Zum besseren Verständnis kennzeichnen die wagerecht verlaufenden Geraden im unteren Teil des Diagramms die jeweils zur Berechnung herangezogenen Intervalle. Von unten nach oben: 15-60 s, 30-100 s, 40-110 s, 50-120 s, 70-120 s, 100-160 s.

## 4.4 GFR-Messungen

### 4.4.1 Auswahl des Zeitfensters für den Rutland-Patlak-Plot

Die Überführung der Messwerte in den Rutland-Patlak-Plot resultierte entgegen der theoretischen Modellvorstellungen nicht in einem linearen Graphen, sondern in einer im zeitlichen Verlauf flacher werdenden Kurve (Abbildung 15).

Für verschiedene Berechnungszeitfenster ergeben sich somit unterschiedliche Werte für Steigung und Achsenabschnitt. Für die Berechnung des Rutland-Patlak-Plots zur Bestimmung der GFR ist es notwendig, zu definieren, welche Datenpunkte in die Berechnung der Steigung eingehen sollen. Die Steigung wurde durch lineare Approximation bestimmt, somit wurden mindesten zwei Punkte benötigt. Wir entschlossen uns folgende Zeitfenster zu benutzen:

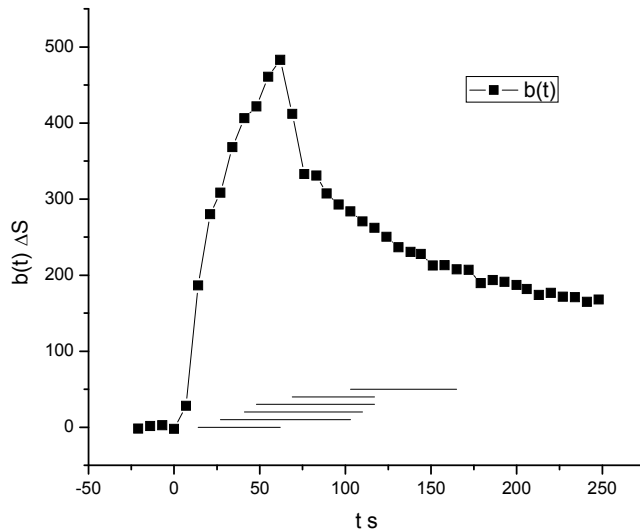


Abbildung 16: Verdeutlichung der gewählten Zeitintervalle für die Berechnung des Patlak-Plot im Bezug zu der bereits in Abbildung 14 dargestellten Intensitätskurve des Aortensignals. Die waagrecht verlaufenden Geraden kennzeichnen jeweils folgende Zeitabschnitte (von unten nach oben): 15-60 s, 30-100 s, 40-110 s, 50-120 s, 70-120 s, 100-160 s.

15-60 Sekunden nach dem Aortenanstieg: Dieses Intervall beinhaltet den steilen Anstieg von Gd-DTPA-Konzentration und die höchsten arteriellen Gd-DTPA-Konzentrationen.

30-100, 40-110, 50-120 Sekunden nach dem Signalanstieg in der Aorta: Diese Intervalle überdecken eine Mischung aus ansteigender und abfallender arterieller Gd-DTPA-Konzentration.

70-120 Sekunden nach Aortenanstieg: Diese Intervall ist das früheste Zeitfenster nach dem Spitzenwert der arteriellen Gd-DTPA-Konzentration.

100-160 Sekunden nach dem Aortenanstieg: In diesem Intervall kommt es zu einem gleichmäßigen Abfall des Aortensignals.

Werte später als 160 Sekunden nach dem Aortenanstieg wurden nicht berechnet, da es nach diesem Zeitpunkt bereits zu einer Ausscheidung von Gd-DTPA aus dem Nierenparenchym in das Nierenbecken kommt und somit nicht mehr von der Messung erfasst wird.

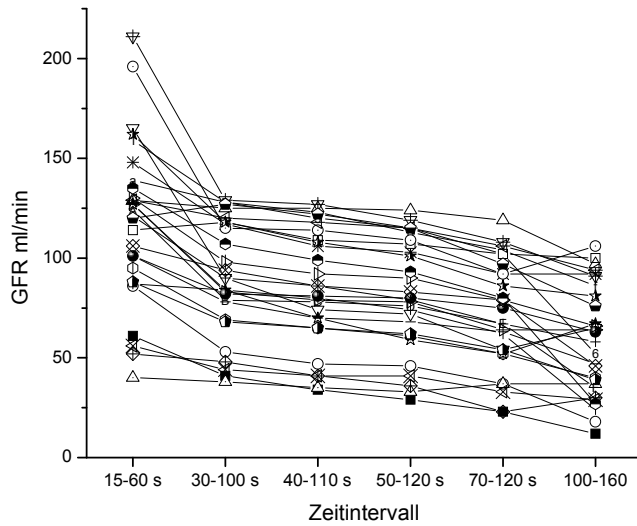


Abbildung 17: Abgebildet sind die Ergebnisse der GFR Bestimmung mittels MRT in Abhängigkeit des gewählten Zeitintervalls. Die Ergebnisse des jeweiligen Probanden sind miteinander verbunden.

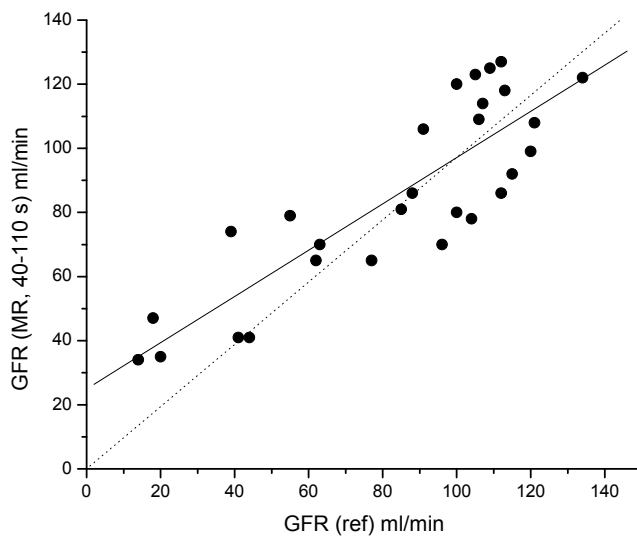


Abbildung 18: Korrelation zwischen GFR ermittelt nach der Referenzmethode und mittels MRT. Dargestellt sind die Werte für das Berechnungsintervall 40-110 s, für das sich die beste Korrelation ergab.



Tabelle 5: Resultate der GFR-Messungen

	GFR ref.	GFR MR					
		15-60 s	30-100 s	40-110 s	50-120 s	70-120 s	100-160 s
Min ml/ml	14	38	37	33	28	22	12
Max m/min	134	203	125	123	120	115	102
Durchschnitt ml/min	84	114	88	83	79	69	56
b		0,67	0,68	0,7	0,67	0,64	0,43
a ml/min		57,5	31,0	24,2	22,0	15,6	20,1
r		0,59	0,84	0,86	0,85	0,84	0,57
SD ml/min		32,1	15,7	14,8	14,7	14,3	22,2

GFR ref.: GFR, die durch die Referenzmethode bestimmt wurde. GFR MR: GFR, die mittels MRT und Rutland-Patlak-Plot ermittelt wurde. Die Zeitfenster beziehen sich auf den Zeitpunkt des Signalanstieges in der Aorta. Die vier unteren Zeilen geben die Parameter der jeweiligen Regressionsgeraden zwischen GFR ref. und GFR MR wieder.

a: y-Achsenabschnitt, b: Steigung der Regressionsgeraden, r: Korrelationskoeffizient, SD: Standardabweichung von der Regressionsgeraden.

#### 4.5 Berechnungen des Drei-Kompartimentmodells

Die mittlere Abweichung von  $K_{Modell}$  und  $K_{MR}$  wurde ermittelt um die Ergebnisse der Drei-Kompartimentmodellberechnungen mit den Ergebnissen der MR-Studie zu vergleichen. Eine gute Übereinstimmung über den gesamten Kurvenverlauf von  $K_{Modell}$  und  $K_{MR}$  wurde bei einer Gruppe von acht Patienten gefunden. Die mittlere Abweichung zwischen  $K_{Modell}$  und  $K_{MR}$  betrug 7% (4-9%). Abbildung 19 zeigt ein Beispiel aus dieser Gruppe. Ein Patient wurde aus der Drei-Kompartimentmodellberechnung herausgenommen da die gemessenen Werte zu sehr schwankten.

Gute Korrelation zwischen  $K_{Modell}$  und  $K_{MR}$  wurde bei 19 Patienten für die ersten 93 Sekunden nach dem Signalanstieg in der Aorta gefunden (60-152 Sekunden). Die  $K_{MR}$ -Kurve zeigte nach diesem Zeitpunkt einen plötzlichen Abfall unter die  $K_{Modell}$ -Kurve. Die mittlere Abweichung zwischen  $K_{Modell}$  und  $K_{MR}$  betrug bei diesen Patienten 7% (3-13%) im ersten Teil der Kurven und 26% (12-50%) für den weiteren Verlauf. Die Ausscheidung von Kontrastmittel in das Nierenbeckenkelch-System konnte bei allen bis auf einen Patienten nachgewiesen werden. Dafür vergingen nach dem Auseinanderweichen der Kurven im Durchschnitt 78 Sekunden (10-137 Sekunden). Bei einem Patienten konnte bereits 21 Sekunden vor dem Auseinanderweichen der Kurven Kontrastmittel im NBKS nachgewiesen werden. Der Zeitpunkt des Auseinanderweichens der Kurven und das Austreten von Kontrastmittel in das NKBS fallen zeitlich nicht aufeinander. Das mittlere

Nierenvolumen  $K_V$  betrug 311 ml (200-400ml). Das Volumen des vaskulären Raumes  $B_V$  wurde im Mittel auf 23% des Nierenvolumens gesetzt (15-35%). Die Größe des Interstitiums  $I_V$  betrug durchschnittlich 14% (10-30%). Für den Diffusionskoeffizienten  $k_{bi}$  wurde im Mittel ein Wert von 0,01 ml/s angenommen (0,01-0,02).

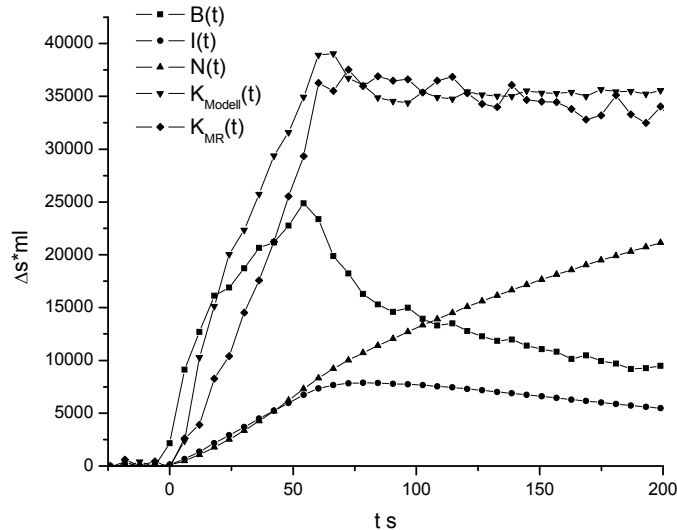


Abbildung 19: Beispiel eines Probanden mit guter Übereinstimmung zwischen Modellberechnung und tatsächlich gemessenen Werten für  $K(t)$ .

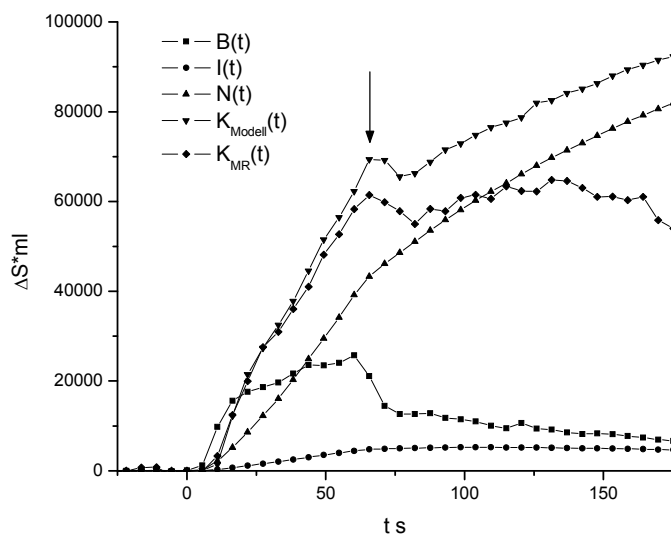


Abbildung 20: Deutliches Auseinanderweichen der gemäß Modell-Berechnung zu erwartenden Werte und den tatsächlich gemessenen Werten. Nach einem zunächst gemeinsamen Kurvenverlauf kommt es in diesem Beispiel zu einem auseinanderweichen der Kurven etwa 60 s nach Anstieg des Signals in der Aorta (Pfeil).

## 5 Diskussion

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Computertomographie unter Verwendung von Röntgenkontrastmitteln die renale Kontrastmittel-Clearance mittels Rutland-Patlak-Plot seitengengetrennt für jede Niere einzeln ermittelt werden kann [6, 8, 15, 17].

Weil die Röntgenkontrastmittel-Clearance annähernd identisch mit der GFR ist [9, 10], erlaubt diese Technik die Messung der GFR für die einzelnen Niere. 1993 führten Dawson und Peters [6] ein Verfahren zur Messung der relativen GFR pro Nierenvolumen ein. Bei dieser Methode wird während der Bolusinjektion eines Röntgenkontrastmittels eine Serie von 20 bis 30 Aufnahmen derselben Schicht auf Höhe der Nierenhili angefertigt. Hackstein et al. führten eine Abwandlung dieser Technik ein [15, 18], die mit wenigen Aufnahmen der kompletten Nieren die GFR einer einzelnen Niere bei Patienten ohne vergrößertes Interstitium akkurat messen kann [7, 19]. Kontrastmittelgestützte CT-Verfahren zur Bestimmung der GFR haben zwei Nachteile. Zum einen geht jede CT-Untersuchung mit nicht unerheblicher Strahlenexposition einher, des Weiteren müssen 40-120 ml Röntgenkontrastmittel injiziert [6-8, 19] werden und es besteht die Gefahr, dass eine zuvor kompensierte Niereninsuffizienz akut dekompenziert [20]. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte ist es aus klinischer Sicht interessant, eine Methode zur Verfügung zu haben, die eine seitengengetrennte Messung der GFR mittels MRT ermöglicht. In der vorliegenden Arbeit wurde die Patlak-Plot-Technik von der CT auf die MRT übertragen. Dabei ergaben sich vor allem zwei Probleme. Zum einen muss das Röntgenkontrastmittel durch Gd-DTPA ausgetauscht werden. Choyke et al [21] konnten jedoch zeigen, dass Gd-DTPA eine geeignete Testsubstanz zur Messung der GFR darstellt. Zum anderen stellt sich die Frage über den Zusammenhang zwischen der Signalintensität und der Konzentration des MR-Kontrastmittels in einem bestimmten Voxel. Bei der Computertomographie besteht ein proportionaler Zusammenhang über einen weiten Konzentrationsbereich zwischen Iodkonzentration eines Voxels und den gemessenen Hounsfield-Einheiten. Eine lineare Korrelation zwischen Gd-DTPA-Konzentration und Signalintensität besteht nur für ausgewählte MR-Sequenzen und enge Konzentrationsbereiche des Kontrastmittels. Um ein akzeptables Verhältnis zu erhalten, benutzten wir eine GRE-Sequenz mit einem Flip-Winkel von 50°, dafür nahmen wir Bilder mit einem schlechten Signal zu Rausch

Verhältnis in Kauf. Ein Vorteil der verwendeten Sequenz war die hohe Geschwindigkeit, mit der die zu untersuchende Region dargestellt werden konnte. Es wurden lediglich 5 Sekunden benötigt, um einen Stapel von 14 Schichten zu erfassen, in dem beide Nieren vollständig enthalten waren. Wie die Phantomstudie zeigte, lieferte die benutzte Sequenz bis zu einer Konzentration von 10mmol/l ein annähernd proportional zur Kontrastmittelkonzentration steigendes Signal. Die Steigung der Signaländerung flacht jedoch bei weiterer Erhöhung der Kontrastmittelkonzentration wegen der sehr kurzen T1-Relaxation und Effekten, die zu einer Verkürzung der T2\* führen, ab. Dieses Problem wurde schon von anderen Untersuchern gefunden. Choyke et al [21] fanden einen Signal-cutoff bei etwa 12 mmol/l unter Verwendung eines 1,5T Tomographen mit einer GRE-Sequenz (Flipwinkel = 40°, TR=20 ms, TE=11 ms, field of view=16 cm, 128 Phasenkodierungen). Wir berechneten eine Proportionalitätskonstante sowohl aus dem Plasma-Phantom, als auch aus dem NaCl-Phantom unter Verwendung unserer Messwerte bis 10mmol/l. Die Grenze 10mmol/l wurde willkürlich gesetzt, eine höher gewählte Grenze hätte andere Werte für die Proportionalitätskonstanten ergeben. Die Proportionalitätskonstante des Plasmaphantoms war größer als die des NaCl-Phantoms. Als Erklärung für dieses Phänomen ziehen wir den unterschiedlichen Wassergehalt, Unterschiede in der Mikroviskosität und unterschiedliche Bindung an Makromoleküle heran.

Es war bei den Messwerten aller Patienten möglich Signalintensitätskurven für Nieren und Aorta abzuleiten und daraus den Rutland-Patlak-Plot zu berechnen. Die Steigung des Rutland-Patlak-Plot wurde als Parameter für die Bestimmung der GFR betrachtet, Voraussetzung dafür war, dass das Interstitium als drittes Kompartiment ignoriert wurde [7]. Der Effekt einer Vernachlässigung des Interstitiums wurde von Hackstein et al in einer vorausgehenden Arbeit durch die Berechnung von Rutland-Patlak-Plots aus CT-Daten von Patienten mit vergrößertem interstitiellem Raum detailliert analysiert. Es zeigte sich, dass der Fehler bei der Bestimmung der GFR von der Größe des interstitiellen Raumes, der Transferkonstante zwischen interstitiellem Raum und vaskulärem Raum und dem gewählten Zeitfenster für die Berechnung des Rutland-Patlak-Plots abhängt. War der renale interstitielle Raum nicht vergrößert, wie es bei einer akuten Nierenerkrankung z.B. einer akuten Pyelonephritis oder einer akuten Obstruktion vorkommt, lieferte die Rutland-Patlak-Plot-Technik gute Werte für die GFR. Als optimales Zeitfenster für die Berechnung

des Rutland-Patlak-Plots wurde die Phase der Messung ermittelt, in der die Kontrastmittel-Konzentration in der Aorta langsam abfällt. In diesem Zeitraum befinden sich die Gd-DTPA Konzentrationen intravasal und interstitiell im Equilibrium. Das Zeitfenster muss sein Ende vor der Ausscheidung in das Nierenbecken haben. Ein breiter gewähltes Zeitfenster verbessert das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Messungen. Wie die Berechnung der GFR mittels verschiedener Zeitfenster in dieser Studie zeigt, kann die Kurve des Rutland-Patlak-Plots in drei verschiedenen Phasen eingeteilt werden. In der ersten Phase, in der die Konzentration in der Aorta steil ansteigt, verläuft auch der Rutland-Patlak-Plot sehr steil. Die Werte für die GFR, die in dem Zeitfenster von 15-60 Sekunden gemessen wurden, waren die höchsten verglichen mit den Werten aus anderen Zeitfenstern, die GFR wurde zu hoch gemessen. Diese zu hoch gemessenen Werte werden durch den Einstrom des Gd-DTPA vom intravasalen Raum in das renale Interstitium erklärt, eine zu hohe Messung der GFR in diesem Zeitfenster trat auch in den CT-Studien auf. Dieser Abschnitt korreliert mit der ersten Phase beschrieben von Peters [5]. In der zweiten Phase war die Steigung des Rutland-Patlak-Plots nach dem Spitzenwert der Aortenwerte nahezu konstant, bis etwa 100 Sekunden nach dem Aortenanstieg. Die GFR-Werte, die für die Zeitfenster 30-100 s, 40-110 s, 50-120 s und 70-120 s berechnet wurden, unterschieden sich nur wenig voneinander. Diese Phase korreliert mit der zweiten Phase des Rutland-Patlak-Plot beschrieben von Peters [5]. In der dritten Phase, welche 100 sec nach dem Anstieg des Aortensignals beginnt, wurde die Kurve des Rutland-Patlak-Plot bei den meisten Patienten deutlich flacher (Abbildung 15), was sich in einer niedrigen durchschnittlichen GFR widerspiegelte. Der Signalverlust an diesem Zeitpunkt wurde nicht über den Verlust von Gd-DTPA in das Nierenbecken erklärt. Wir stellen die Hypothese auf, dass der Signalverlust, der nach etwa 90-120 sec auftritt, durch sehr hohe Konzentrationen von Gd-DTPA in den Sammelrohren verursacht wird. Unter Berücksichtigung einer vorausgehenden CT-Studie [15] ließ sich die Gd-DTPA-Konzentration in den Sammelrohren schätzen. In der genannten Studie erhielten 50 Probanden jeweils 120 ml Iopromid (300 mg Jod/ml) über einen Injektionszeitraum von 40 Sekunden. Die Röntgendichte wurde mittels CT gemessen. Über der Aorta wurde hierbei ein Anstieg der Dichte auf etwa 200 HE beobachtet. Unter der Annahme eines Hämatokrit von 40% und einer Dichte von 25 HE pro mg Jod/ml entspricht dies einer Konzentration von 13,3mg Jod/ml Plasma in der arteriellen Phase. Es ist bekannt, dass unter Einwirkung von ADH im

Nephron die Konzentration des Primärfiltrates aus der Bowmanschen Kapsel um Faktor 20 bis 100 gegenüber der Plasmakonzentration zunimmt. Pro Tag entstehen aus etwa 170 l Ultrafiltrat der Bowmann'schen Kapseln 1,5 l Urin [22]. Eine Spitzenkonzentration von 266-1330 mg Jod/ml Urin kann deshalb geschätzt werden. Das sind etwa 60-300% der ursprünglich injizierten Konzentration. In der vorliegenden Studie wurden 15ml Gd-DTPA mit einer Konzentration von 0,5mol/l um Faktor 4 mit NaCl 0,9% verdünnt und anschließend über einen Zeitraum von 60 Sekunden injiziert. Multipliziert mit dem aus der Iodstudie geschätzten Faktor 3, ergibt sich hierbei eine Spitzenkonzentration zwischen 75 und 375 mmol Gd-DTPA/l in den Sammelrohren. Etwa die Hälfte dieser Werte ist in der parenchymalen Phase zu erwarten. Diese Konzentrationen liegen weit oberhalb der Grenze bis zu der ein proportionaler Zusammenhang zwischen KM-Konzentration und Signaländerung unter Verwendung einer GRE-Sequenz zu erwarten ist. Wie in den Phantommessungen zu erkennen ist, sollte die Konzentration nicht deutlich über 10 mmol/l liegen.

Die Resultate dieser Studie zeigen eine gute Übereinstimmung zwischen der GFR bestimmt mittels Referenzmethode und den gemessenen Werten der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT unter Verwendung der Rutland-Patlak Plot Technik. Der größte numerische Fehler könnte durch zu hohe Gd-DTPA Konzentrationen im distalen Anteil des Nephrons (Pars convoluta des distalen Tubulus und Sammelrohr) verursacht sein. Ein erkanntes Problem der Rutland-Patlak-Plot Technik liegt bei Patienten mit einem vergrößerten interstitiellen Raum vor.

Ein anderer Ansatz der seitengetrenten GFR-Bestimmung wurde von Domoulin et al [1] vorgeschlagen und von Niendorf et al [2] weiterentwickelt. Das Prinzip bei deren Technik liegt in der Messung von renalem Blutfluss und Extraktionsfraktion und der anschließenden Multiplikation beider Werte und die GFR zu errechnen. Potentielle Fehler ergeben sich bei dieser Methode durch Messfehler beider Werte, die dann zu einer Verfälschung des Gesamtergebnisses beitragen. Ein weiteres Problem kann auftreten, wenn accessorische Nierenarterien bestehen, vor allem wenn diese nicht bemerkt werden [23].

Niendorf et al [2] präsentierte eine gute Korrelation zwischen Einseiten-GFR mit MRT-Technik und der Referenzmethode, welche in diesem Fall eine Inulin-Ausscheidungsclearance war. Die Ergebnisse waren ermutigend, jedoch wurden bisher unseres Wissens keine Resultate unter klinischen Bedingungen veröffentlicht.

Abschließend liefert die in der vorgestellten Studie verwendete GRE-Sequenz Bilder mit einem schlechten Signal-zu-Rausch Verhältnis. Das gemessene Signal ist proportional bis zu einer Konzentration von 10 mmol/l. Die Sequenz liefert Bilder von Aorta und Nieren schnell genug um einen Rutland-Patlak-Plot zu berechnen. In folgenden Studien könnte die Verwendung von Oberflächenspulen oder Phased-Array-Spulen anstatt der Body-Spule zu einer verbesserten Bildqualität beitragen. Wir beobachteten unterschiedliche Relaxationseffekte in den Gd-DTPA Lösungen (Plasma oder NaCl) welche kompensiert werden konnten. Wir beobachteten etwa 90 sec nach dem Aortenanstieg einen Signalverlust in den Nieren. Der Signalverlust ist vermutlich durch  $T2^*$ -Effekte bei sehr hohen Gd-DTPA Konzentrationen durch physiologische Harnkonzentrierung im Nephron verursacht. Wir berechneten die GFR über den Rutland-Patlak-Plot mit Hilfe der MRI-Daten. Die beste Korrelation zwischen Referenzmethode und berechnetem Rutland-Patlak-Plot fanden wir für das Intervall 40-110 sec nach dem Aortenanstieg. Bei vielen Patienten ging der Signalverlust in den Nieren mit in die Berechnung ein, was in falsch niedrigen Werten für die GFR resultierte.

Die Rutland-Patlak-Plot Technik scheint eine viel versprechende Methode bei der Bestimmung der GFR mittels kontrastmittelunterstützter MRI zu sein. In einer folgenden Studie sollte eine deutlich niedrigere Kontrastmittelmenge verwendet werden um den Signalverlust in der exkretorischen Phase zu vermindern.

Den erläuterten Vorteilen der hier vorgestellten Methode stehen bekannte Einschränkungen gegenüber. So ist in seltenen Fällen, insbesondere bei hochgradig niereninsuffizienten Patienten, nach Verabreichung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, mit dem Auftreten der nephrogenen systemischen Fibrose (NFS) zu rechnen [24]. Eine der Darreichungsformen des Gadolinium (Gadodiamid) wird besonders verdächtigt, zum Auftreten der sehr seltenen aber lebensbedrohlichen Fibrose zu führen [25]. Das Risiko des Auftretens einer NFS bei terminaler Niereninsuffizienz wird in retrospektiven Untersuchungen bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit bis zu 3,4% beziffert [26]. Diese Komplikation war zum Zeitpunkt der Studie noch nicht bekannt. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Inwieweit die Verwendung anderer Kontrastmittel als des Gadodiamid bei niereninsuffizienten Patienten sicher ist, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Es wurden Einzelfallberichte über das Auftreten von

Fibroseerkrankungen nach Verabreichung des in dieser Studie verwendeten Gd-DTPA veröffentlicht.

Inwieweit eine Untersuchung, wie sie hier vorgestellt wurde, bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz riskant ist und bei welchen Stadien der Niereninsuffizienz die Anwendung ungefährlich ist, sollte vor der breiten Einführung der Methode geklärt werden.

## **6 Zusammenfassung**

Die in dieser Arbeit vorgestellte dreidimensionale GRE-Sequenz liefert Ergebnisse von geringer Bildqualität, jedoch sind die gemessenen Signale bis zu einer Konzentration von 10mmol/l weitgehend proportional zum Gd-DTPA-Gehalt pro Volumen. Die Sequenz arbeitet schnell genug um aus den gewonnenen Daten einen Rutland-Patlak-Plot zu berechnen. Durch Verwendung von Oberflächen- oder Phased-Array-Spulen anstelle der hier verwendeten Body-Spule könnte in zukünftigen Studien eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und dadurch der Bildqualität erreicht werden.

Es wurden unterschiedliche Relaxationseffekte in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (NaCl 0,9% oder Plasma) beobachtet, die in dem von uns vorgeschlagenen Modell kompensiert werden konnten.

Es wurde ein Abfall des Nierensignals in der exkretorischen Phase beobachtet, die etwa 90 Sekunden nach dem Anstieg des Aortensignals begann. Dieser Signalabfall wird vermutlich durch T2\*-Effekte verursacht, die aus Konzentrationsvorgängen im Nephron und den hiermit einhergehenden sehr hohen Gd-DTPA-Konzentrationen resultieren.

Die GFR wurde mittels Rutland-Patlak-Plot Technik aus MRT-Daten berechnet. Die beste Korrelation zwischen Referenzmethode und Patlak-Plot wurde für das Zeitfenster 40-110 sec nach Anstieg des Aortensignals gefunden. Bei einigen Patienten fiel hierbei der beschriebene Signalabfall in das Berechnungszeitfenster, was in falsch niedrigen Werten für die ermittelte GFR resultierte.

Zusammenfassend stellt die Rutland-Patlak-Plot Technik ein viel versprechendes Werkzeug für die Bestimmung der GFR der einzelnen Niere mittels kontrastmittelunterstützter dynamischer MRT dar. Es konnte eine gute Korrelation zwischen den MRT-Ergebnissen und Referenzmethode gezeigt werden. In



zukünftigen Studien sollte die verwendete Kontrastmittelmenge deutlich reduziert werden, um den beobachteten Signalverlust in der exkretorischen Phase durch T2\*-Effekte zu vermeiden.

## 7 Summary

A three-dimensional gradient-echo (GRE) sequence was used for MRI, which showed a good linear relationship between gadolinium (Gd)-DTPA concentration and signal change when measured up to a Gd-DTPA concentration of 10 mmol/liter. A slab containing both kidneys and the abdominal aorta was measured 30 times in approximately 3.5 minutes. A Rutland-Patlak plot was calculated from the signal changes in the aorta and the renal parenchyma. Single-kidney GFR was calculated for different time windows from the Rutland-Patlak plot slope.

The best correlation compared to the reference method was found with the GFR calculated from the slope of the Rutland-Patlak plot 40–110 seconds post aortic rise. In many of the patients, a decrease of the renal signal was observed in the excretory phase, which was probably caused by very high Gd-DTPA concentrations in the collecting tubules.

Single-kidney GFR can be calculated from dynamic contrast-enhanced MRI. We found a promising correlation of global GFR calculated by MRI compared to the reference method. In any future study, the amount of Gd-DTPA should be reduced to avoid artificial signal drop in the excretory phase induced by the T2\* effect.

## 8 Publikation

Hackstein N., Heckrodt J., Rau W.: Measurement of Single-Kidney Glomerular Filtration Rate Using a Contrast-Enhanced Dynamic Gradient-Echo Sequence and the Rutland-Patlak Plot Technique.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2003;18:714-725

## 9 Literaturverzeichnis

1. Dumoulin, C.L., et al., *Noninvasive measurement of renal hemodynamic functions using gadolinium enhanced magnetic resonance imaging*. Magn Reson Med, 1994. **32**(3): p. 370-8.

2. Niendorf, E.R., et al., *Rapid in vivo measurement of single-kidney extraction fraction and glomerular filtration rate with MR imaging*. Radiology, 1998. **206**(3): p. 791-8.
3. Patlak, C.S., R.G. Blasberg, and J.D. Fenstermacher, *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data*. J Cereb Blood Flow Metab, 1983. **3**(1): p. 1-7.
4. Rutland, M.D., *A single injection technique for subtraction of blood background in <sup>131</sup>I-hippuran renograms*. Br J Radiol, 1979. **52**(614): p. 134-7.
5. Peters, A.M., *Graphical analysis of dynamic data: the Patlak-Rutland plot*. Nucl Med Commun, 1994. **15**(9): p. 669-72.
6. Dawson, P. and M. Peters, *Dynamic contrast bolus computed tomography for the assessment of renal function*. Invest Radiol, 1993. **28**(11): p. 1039-42.
7. Hackstein, N., et al., *Measuring single-kidney glomerular filtration rate on single-detector helical CT using a two-point Patlak plot technique in patients with increased interstitial space*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(1): p. 147-56.
8. Tsushima, Y., et al., *Determination of glomerular filtration rate per unit renal volume using computerized tomography: correlation with conventional measures of total and divided renal function*. J Urol, 2001. **165**(2): p. 382-5.
9. Brown, S.C. and P.H. O'Reilly, *Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard*. J Urol, 1991. **146**(3): p. 675-9.
10. Frennby, B., et al., *The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure--a comparison between different clearance techniques*. Clin Nephrol, 1995. **43**(1): p. 35-46.
11. O'Reilly, P.H., et al., *Accuracy and reproducibility of a new contrast clearance method for the determination of glomerular filtration rate*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **293**(6541): p. 234-6.
12. Effersoe, H., et al., *Measurement of renal function with iohexol. A comparison of iohexol, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance*. Invest Radiol, 1990. **25**(7): p. 778-82.
13. Morant, J., *Arzneimittelkompendium der Schweiz 2007*. 2007, Basel: Documed AG.
14. Brochner-Mortensen, J., *A simple method for the determination of glomerular filtration rate*. Scand J Clin Lab Invest, 1972. **30**(3): p. 271-4.
15. Hackstein, N., H. Cengiz, and W.S. Rau, *Contrast media clearance in a single kidney measured on multiphasic helical CT: results in 50 patients without acute renal disorder*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(1): p. 111-8.
16. Robbins, S.L. and V. Kumar, *Pathologic basis of disease*. 5th ed. The Kidney, ed. S.L. Robbins. 1994, Philadelphia: Saunders. 927-989.
17. Hackstein, N., J. Heckrodt, and W.S. Rau, *Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique*. J Magn Reson Imaging, 2003. **18**(6): p. 714-25.
18. Hackstein, N., et al., *Measurement of single kidney contrast media clearance by multiphasic spiral computed tomography: preliminary results*. Eur J Radiol, 2001. **39**(3): p. 201-8.
19. Hackstein, N., et al., *Glomerular filtration rate measured by using triphasic helical CT with a two-point Patlak plot technique*. Radiology, 2004. **230**(1): p. 221-6.

20. Choyke, P.L., et al., *Hydrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate*. *Kidney Int*, 1992. **41**(6): p. 1595-8.
21. Choyke, P.L., et al., *Dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the kidney: experimental results*. *Radiology*, 1989. **170**(3 Pt 1): p. 713-20.
22. Schmidt, R.F. and G. Thews, *Human Physiology*. *Kidney function*, ed. P. Deetjen. 1983, New York: Springer. 778-806.
23. Wolf, R.L., et al., *Measurement of normal renal artery blood flow: cine phase-contrast MR imaging vs clearance of p-aminohippurate*. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. **161**(5): p. 995-1002.
24. Ärzteschaft, A.d.d., *Mitteilungen Aus der UAW-Datenbank: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel und nephrogene systemische Fibrose*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2007. **104**(16): p. 1118.
25. Thomsen, H.S., S.K. Morcos, and P. Dawson, *Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)?* *Clin Radiol*, 2006. **61**(11): p. 905-6.
26. Deo, A., M. Fogel, and S.E. Cowper, *Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. **2**(2): p. 264-7.

## **Erklärung zur Einhaltung der Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

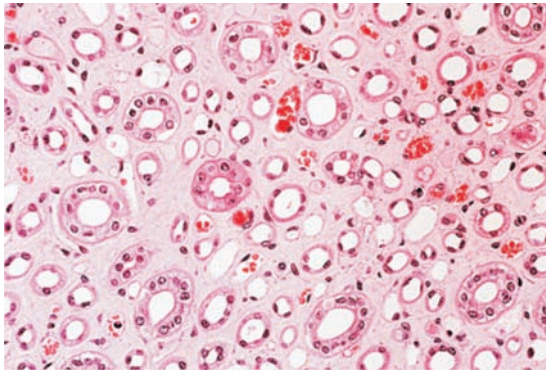
Jan Heckrodt

## **Danksagung**

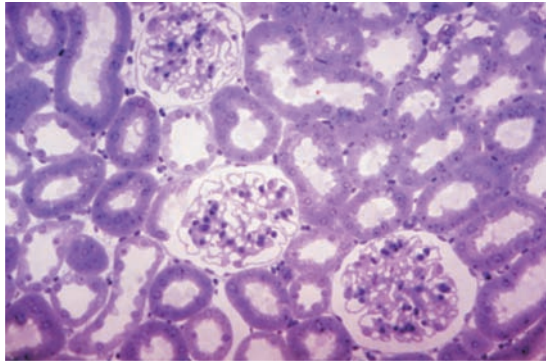
Für Teilnahme an unseren Untersuchungen danke ich zunächst allen Probanden, die freiwillig an dieser Arbeit mitgewirkt. Die zusätzlichen Minuten im Tomographen sowie die extra Blutentnahmen stellen eine Belastung dar, die nicht als selbstverständlich angesehen werden kann.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für diagnostische Radiologie, die zusätzlich zum Routineprogramm an unseren Untersuchungen mitwirkten und hierfür teilweise Überstunden leisteten.

Zu besonderem Dank bin ich meinem Doktorvater Nils Hackstein verpflichtet. Als Initiator der vorliegenden Studie hat er nicht nur deren Entstehung bewirkt, er hat mich stets und weit über das übliche Maß hinaus mit fachkundigem Rat, Hilfestellungen und ausdauernder Motivationsarbeit unterstützt und so die Fertigstellung erst ermöglicht.



© Fotolia XI - Fotolia.com



© Fotolia V - Fotolia.com

*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

ISBN 3-8359-5466-0

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de



Titelbild: © axel kock - Fotolia.com