

Aus dem
Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Diffusionsgewichtete
Magnetresonanztomographie der Niere:
Einfluss der Bewegungskorrektur

DISSERTATION

zum
Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Marco Reiter
aus Linz

Jahr 2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Mike Notohamiprodjo

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Lienemann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2015

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
2. GRUNDLAGEN.....	8
2.1. Magnetresonanztomographie.....	8
2.1.1. T1, T2, T2* Relaxation	10
2.1.2. Repetitionszeit (TR) und Echo-Zeit (TE).....	11
2.1.3. Räumliche Kodierung	12
2.1.4. Diffusionsbildgebung (Diffusion weighted Imaging – DWI)	13
2.1.5. Bewegungsartefakte, Atemtriggerung, Bewegungskorrektur	22
3. FRAGESTELLUNG UND EXPERIMENTELLE STRATEGIE	25
4. MATERIAL UND METHODEN.....	26
4.1. Patientenkollektiv.....	26
4.2. MRT-Protokoll	26
4.3. Bilddatenanalyse und Berechnung der Parameter	27
4.4. Statistische Analyse	31
5. ERGEBNISSE	32
5.1. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM)	32
5.1.1. Fehlerreduktion durch die Bewegungskorrektur	32
5.1.2. Mikrozirkulationsfraktion (f_p)	37
5.1.3. Pseudodiffusionskoeffizient D_p	38
5.1.4. Gewebediffusionskoeffizienten D_t	40
5.2. Diffusionstensorbildgebung (DTI).....	41
5.2.1. Fehlerreduktion durch die Bewegungskorrektur	41
5.2.2. Mittlerer Diffusionskoeffizient (MD)	45
5.2.3. Fraktionelle Anisotropie (FA).....	46
5.3. Reproduzierbarkeit.....	47
5.3.1. IVIM Parameter (f_p , D_p und D_t)	48
5.3.2. DTI Parameter (MD und FA)	53
6. DISKUSSION	58
6.1. Fehlerreduktion	59
6.2. Funktionelle Parameter	60
6.3. Reproduzierbarkeit.....	62
6.4. Limitationen	63

6.5. Schlussfolgerung.....	64
7. ZUSAMMENFASSUNG	65
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	67
9. TABELLENVERZEICHNIS.....	68
10. CURRICULUM VITAE	69
11. DANKSAGUNG	71
12. LITERATURVERZEICHNIS	72
13. ANHANG	82
14. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	95

Meiner Familie
und Li

1. EINLEITUNG

Die Nieren des Menschen erhalten mit ca. 1200 ml Blut pro Minute etwa 20% des Herzzeitvolumens obwohl sie zusammen nur etwa 300 g wiegen. Neben der Hormonproduktion (Erythropoietin und Vitamin D), Regulation des Blutdrucks und Säure-Basen-Haushalts oder der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen ist diese enorme Durchblutung der Niere vor allem notwendig, um die wohl wichtigste Aufgabe der Niere erfüllen zu können, nämlich die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts – der Homöostase.

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanz-Bildgebung (MR-DWI) ermöglicht es, die Funktion der Niere zu untersuchen, indem sie Information über die Struktur von biologischem Gewebe durch die Messung der Diffusion von Wassermolekülen liefert (Mori et al., 2002; Müller et al., 1994; Prasad, 2006; Thoeny et al., 2006). Verglichen mit anderen MR-Methoden benötigt sie keine exogenen nierenbelastenden Kontrastmittel (Ludemann et al., 2009; Rossi et al., 2009). Zudem bietet die Magnetresonanztomographie grundsätzlich den Vorteil ohne jegliche Röntgenstrahlung, nicht invasiv und somit patientenschonend zu untersuchen.

Mit der DWI wird die mikroskopische translationale Bewegung von Wassermolekülen in jedem einzelnen Voxel sichtbar gemacht. Durch den Weg, den die Wassermoleküle zurücklegen, ergibt sich ein Signalverlust, der umso stärker ist, je schneller sich die Wassermoleküle bewegen. Anhand des Signalabfalls kann eine Diffusionskonstante (Mittlerer Diffusionskoeffizient/MD) berechnet werden, welche neben der Diffusion auch von dem Blutfluss in den Kapillaren beeinflusst wird (Le Bihan et al., 1988).

Zwei fortgeschrittene DWI-Methoden, werden derzeit in zahlreichen Arbeiten erprobt, um zusätzliche Informationen über die Mikrozirkulationskomponente oder die Diffusionsrichtung zu erhalten: Die Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) und die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI):

Die IVIM differenziert den Anteil der Perfusions- von der strukturellen Diffusionskomponente und kann somit mittels Alterationen der unterschiedlichen

Diffusionsparameter frühzeitig auf mikrostrukturelle und mikrozirkulatorische Veränderungen des Gewebes hinweisen (Le Bihan et al., 1986).

Die Diffusion ist allerdings ein dreidimensionaler Prozess. In organisiertem Gewebe findet die molekulare Mobilität daher nicht zwingendermaßen in alle Richtungen gleich statt. Diese anisotropischen Eigenschaften zeigen sich vor allem in den Sammelrohren, den Nierentubuli und ihren begleitenden Gefäßen aufgrund der radialen Anordnung der genannten Strukturen (Fukuda et al., 2000) und können am besten mit der DTI beurteilt werden, welche eine Analyse der Diffusion in mehreren Richtungen erlaubt (Gürses et al., 2011). Mit Hilfe der DTI kann also weitere Information über die renale Mikrostruktur gewonnen werden, wie etwa die Veränderung der fraktionellen Anisotropie (FA) in Nierentumoren und Nierenarterienstenosen (Notohamiprodjo et al., 2008).

Notohamiprodjo et al. (2014) kombinierten erstmalig die beiden Techniken der IVIM und DTI um den renalen tubulären Fluss näher untersuchen zu können.

Auch in anderen Organen, wie etwa der Leber, wird die DWI zunehmend eingesetzt. Einige Studien haben gezeigt, dass der MD sehr hilfreich bei der Unterscheidung von benignen und malignen hepatischen Läsionen ist und somit als Biomarker in der Beurteilung des Erfolges einer Behandlungstherapie verwendet werden kann (Cui et al., 2008; Filipe et al., 2013; Koh et al., 2007; Mannelli et al., 2009; Parikh et al., 2008; Vallejo Desviat et al., 2013).

Trotz Entwicklung von ultra-schnellen Pulssequenzen, wie die echo-planar-Bildgebung (EPI), Multielement-Spulen, höhere Feldstärken und beschleunigte Akquisistionsverfahren wie die parallele Bildgebung, bleibt die klinische Anwendung der DWI bei Untersuchungen der Bauchorgane wegen der Anfälligkeit für Artefakte, aufgrund von Pulsations-, Atmungs- oder Körperbewegungen, weiter eingeschränkt. Dies führt zu einer Degradierung des Bilddatenmaterials (Le Bihan, 1991; Namimoto et al., 1997; Tien et al., 1994; Tsuruda et al., 1990). Aus diesem Grund gilt die MR-Diffusionsbildgebung bisher nur bei Untersuchungen des Gehirns als etabliert und wird dort unter anderem zum Nachweis von Infarkten verwendet (Buckley et al., 2003; Gray et al., 1998).

Die Diffusionsparameter der Leber werden analog zur Niere am stärksten durch die Atembewegung beeinflusst (Kandpal et al., 2009; Taouli, Sandberg, et al., 2009). Es wurde

gezeigt (Schwartz et al., 1994), dass sich die Nieren während des Atemzyklus um bis zu 4 cm verschieben. DWI Untersuchungen der Niere wurden deshalb bislang überwiegend an Transplantatnieren durchgeführt (Rossi et al., 2009; Thoeny et al., 2011; Thoeny et al., 2006; Yang et al., 2004), da hier die atembedingte Bewegung weitgehend entfällt.

Neben einer einfachen Ignorierung einer atembedingten Bilddegradierung, kann zur Vermeidung derselben versucht werden, eine Akquirierung der Daten während natürlicher Atempausen oder in möglichst gleichen Phasen des Atemzyklus (prospektive Atemtriggerung) durchzuführen. In der klinischen Anwendung konnten sich diese Verfahren jedoch noch nicht durchsetzen, da sie deutlich zeitintensiver sind und zudem eine Atempause bei den meisten Patienten nur für maximal 20 Sekunden möglich ist und daher für die DTI und IVIM nicht geeignet ist.

Eine zeitsparende Bilddatengewinnung in freier Atmung mit anschließender neuartiger retrospektiver digitaler Bewegungskorrektur könnte hierbei eine attraktive Alternative im klinischen Alltag bedeuten.

In dieser Arbeit wird der Einfluss dieser unterschiedlichen Methoden auf die absoluten Werte der einzelnen Diffusionsparameter der IVIM- (Mikrozirkulationsfraktion f_p , Gewebediffusionskoeffizient D_t und Pseudodiffusionskoeffizient D_p) und DTI- (Mittlerer Diffusionskoeffizient MD, Fraktionelle Anisotropie FA) Technik jeweils unter freier Atmung, unter Anwendung einer prospektiven Atemtriggerung sowie unter freier Atmung mit nachträglicher Bewegungskorrektur miteinander quantitativ verglichen sowie ihr Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der DWI untersucht. Mit den Ergebnissen dieser Arbeit wird die Interpretierung und Vergleichbarkeit von DWI-Messungen mit verschiedenen Atemkompensationsmethoden ermöglicht.

2. GRUNDLAGEN

2.1. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT), oder auch Kernspintomographie, ist ebenso wie die Computertomographie (CT) ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern des

menschlichen Körpers. Allerdings verwendet die MRT im Gegensatz zur CT keine Röntgenstrahlung, welches im Folgenden kurz erläutert werden soll:

Bereits 1946 erkannten Bloch und Purcell, dass jeder Atomkern mit einer ungeraden Anzahl von Protonen und/oder Neutronen einen eigenen Kerndrehimpuls, oder auch Kernspin (kurz: Spin) genannt, besitzt (Günther, 1986). Dies bedeutet, dass durch das Ungleichgewicht der Ladungen ständig eine Rotation der Atomkerne mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um ihre eigene Achse erfolgt. Bewegte elektrische Ladungen wiederum induzieren ihr eigenes magnetisches Dipolmoment – werden also zu winzigen Magneten (Reiser et al., 2011).

Da der menschliche Körper zum überwiegenden Teil aus Wasser besteht, ist das Wasserstoffatom mit seinem einzelnen Proton das wichtigste Atom mit Kerndrehimpuls. Im menschlichen Körper jedoch liegen diese Magnetfelder ungeordnet vor und kompensieren sich daher (Reiser et al., 2011).

Setzt man den menschlichen Körper allerdings einem sehr starken äußeren Magnetfeld aus, so richten sich diese magnetischen Dipole entlang der Feldlinien entweder parallel oder antiparallel aus. Die Mehrzahl der Protonen nimmt die energetisch etwas günstigere Parallelposition ein, so dass eine messbare Nettomagnetisierung (Längsmagnetisierung) entsteht (Reiser et al., 2011; Reiser et al., 2002).

Die Kerne bewegen sich im Magnetfeld auf eine ganz besondere Art und Weise. Sie rotieren in Form von Kreiselbewegungen mit einer bestimmten Frequenz um die z-Achse des äußeren Magnetfeldes. Diese Art der Bewegung wird Präzession genannt, die Geschwindigkeit mit der sich die Protonen bewegen, heißt Präzessionsfrequenz ω_0 . Diese Präzessionsfrequenz ω_0 (sog. Larmorfrequenz) ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 , sowie von der gyromagnetischen Konstante γ des spezifischen Kerns und wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben (Stolzmann et al., 2012; van Geuns et al., 1999):

$$\omega_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0$$

ω_0	ist die Präzessionsfrequenz in Hertz [Hz] oder Megahertz [MHz]
γ	ist die gyromagnetische Konstante
B_0	ist die magnetische Flussdichte in Tesla [T]

Die Protonen der Wasserstoffatome haben – der Larmor-Gleichung zufolge – eine bestimmte Präzessionsfrequenz. Wird nun dem System zusätzlich zum konstanten Magnetfeld Energie in Form eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) mit exakt der

spezifischen Präzessionsfrequenz ω_0 zugeführt, können die Protonen einen Teil der Energie des HF-Impulses aufnehmen. Dieser Effekt wird als Resonanz bezeichnet und hat zur Folge, dass die parallel zu den Feldlinien des äußeren Magnetfeldes ausgerichteten Atomkerne durch die zusätzliche Energie in das energiereichere antiparallele Niveau springen können. Somit werden eine Synchronisierung der Präzessionsbewegung (sog. Phasenkohärenz) und eine Auslenkung des Nettomagnetisierungsvektors um 90 Grad von der z-Achse in die transversale xy-Achse erreicht. Das Ergebnis ist also ein quer zum angelegten Magnetfeld verlaufender Magnetvektor, die sogenannte Transversalmagnetisierung (Reiser et al., 2002).

2.1.1. T1, T2, T2* Relaxation

Wird nun der HF-Impuls – der in der Regel von einer Sendespule (wie etwa einer Kopf- oder Körperspule) erzeugt wird – abgeschaltet, springen die Wasserstoffatome wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück, sie relaxieren. Die Zeit, die dabei benötigt wird um den Gleichgewichtszustand wieder zu erreichen, wird als Relaxationszeit bezeichnet.

Unter der T1-Relaxationszeit (oder auch Spin-Gitter Relaxationszeit genannt) versteht man die Zeit, die benötigt wird, bis die Longitudinalmagnetisierung wieder auf 63 Prozent ihres Ausgangswertes angestiegen ist. Dabei richtet sich der Vektor der Nettomagnetisierung wieder entlang der Feldlinien des externen Magnetfelds B_0 aus und wird durch die exponentiell verlaufende Energieabgabe des Atomkerns an seine Umgebung („das Gitter“, weshalb sie auch Spin-Gitter Relaxation genannt wird) verursacht. Da die T1-Relaxationszeit abhängig von dem externen Magnetfeld B_0 und der energetischen Kopplung des Atomkerns an das Gesamtsystem ist, folgt daraus, dass für unterschiedliche Gewebe unterschiedliche T1-Zeiten vorhanden sind. So haben beispielsweise Gewebe, die reichlich Wasser enthalten, aufgrund der schnellen kleinen Wassermoleküle eine weit höhere T1-Relaxationszeit als fettthaltige Gewebe (Reiser et al., 2011; Reiser et al., 2002; Stolzmann et al., 2012; van Geuns et al., 1999).

Unter der T2-Relaxationszeit (oder auch Spin-Spin-Relaxationszeit genannt) wird die Zeit bezeichnet, die benötigt wird bis die Transversalmagnetisierung auf 37 Prozent ihres Ausgangswertes herabgefallen ist. Nach dem Abschalten des HF-Impulses geht nach und nach die vorher aufgebaute Phasenkohärenz verloren, da einige Spins etwas voraus, andere

etwas hinterherlaufen. Man spricht bei diesem Vorgang von einer Dephasierung. Die einzelnen Magnetvektoren beginnen sich somit gegenseitig aufzuheben, anstatt zu addieren, sodass der resultierende Gesamtvektor, die transversale Magnetisierung, immer kleiner wird und schließlich ganz verschwindet.

Im Gegensatz zur T1-Relaxation wird hierbei keinerlei Energie an die Umgebung abgegeben. Vielmehr beeinflussen sich die Spins gegenseitig durch rasch wechselnde lokale Magnetfeldänderungen benachbarter Spins. Daher auch der Name „Spin-Spin-Relaxation“.

Von der reinen Spin-Spin-Wechselwirkung abgegrenzt werden muss die zeitlich konstante Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes. Diese wird durch den Tomographen selbst, sowie durch den Körper der zu untersuchenden Person erzeugt. Somit kommt es zu einer zusätzlichen Dephasierung, sodass das Signal effektiv nicht mit T2, sondern rascher abfällt. Die Zeitkonstante, die auch diesen zusätzlichen Faktor berücksichtigt, wird mit T2* bezeichnet und ist definitionsgemäß immer kürzer als T2.

2.1.2. Repetitionszeit (TR) und Echo-Zeit (TE)

Der bei der Längsrelaxation ausgehende magnetische Impuls der Protonen ist sehr klein. Um ein möglichst rauschfreies MR-Bild zu erhalten ist es daher notwendig, die Protonen einer bestimmten Schicht mehrmals nacheinander anzuregen und die gemessenen Signale elektronisch zu mitteln (Averaging). Eine Folge mehrerer HF-Impulse bezeichnet man als Pulssequenzen (Reiser et al., 2011).

Als Repetitionszeit (TR) wird jene Zeit bezeichnet, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden HF-Impulsen derselben Schicht verstreicht und eignet sich besonders gut die T1-Gewichtung festzulegen.

Wird die TR nämlich kurz gewählt (unter ca. 600 ms), kann ein sehr starker T1-Kontrast erzielt werden. Der Grund dafür liegt darin, dass Gewebe mit kurzer T1-Zeit definitionsgemäß sehr rasch relaxieren, also nach erneuter HF Anregung viel Energie aufnehmen und nach dessen Abschaltung wieder an die Umgebung abgeben können – sie erscheinen im Bild hell. Die Atomkerne bei Geweben mit langer T1-Zeit hingegen relaxieren

langsam, wodurch nach einer kurzen Repetitionszeit erst wenige in der Längsmagnetisierung relaxiert vorliegen. Sie erzeugen somit weniger Signal und erscheinen im Bild dunkel.

Wird die TR hingegen lang gewählt, haben alle Gewebe genügend Zeit zu relaxieren und die Signalabgabe bei Geweben mit kurzer sowie langer T1-Zeit wird ähnlich sein.

Die Echo-Zeit (TE) ist diejenige Zeitspanne, die man nach der Anregung durch den HF-Impuls bis zur Messung des Signals verstreichen lässt und kann dazu verwendet werden eine T2-Gewichtung zu erreichen.

Wird die TE lang gewählt (mehr als ca. 60 ms), so haben Gewebe mit kurzer T2-Zeit zum Zeitpunkt der Messung schon viel Signalintensität verloren, erscheinen auf dem Bild also dunkel. Gewebe mit längerer T2-Zeit jedoch haben noch immer viele Spins in Transversalmagnetisierung vorliegen, sodass sie auf dem Bild hell erscheinen.

Bei sehr kurz gewählter TE (weniger als ca. 30 ms), hat die T2-Relaxation gerade erst begonnen und die Signale sind praktisch noch kaum abgefallen, sodass kein relevanter Unterschied im Kontrast zwischen Gewebe mit kurzer und langer T2-Zeit erkannt werden kann.

2.1.3. Räumliche Kodierung

Wird das Magnetfeld über den ganzen Körper der zu untersuchenden Person hinweg gleich stark gewählt, haben alle Spins – entsprechend der Larmorgleichung – exakt die gleiche Larmorfrequenz und auch ein HF-Impuls würde immer den ganzen Körper gleichzeitig anregen.

Damit selektiv eine ganz bestimmte Schicht angeregt werden kann, ist es daher nötig, einen magnetischen Gradienten (z.B. 25 mT/m) entlang des Magnetfeldes anzulegen. Für einen axialen Schnitt wird der Gradient entlang der Z-Achse (kaudo-kranial) und für einen vertikalen Schnitt in anteroposteriorer Richtung aufgebaut. Durch die Verwendung von Gradienten in allen 3 Ebenen, ist es möglich einen Schnitt in willkürlicher Richtung durch den Körper zu erhalten (van Geuns et al., 1999).

Die Inhomogenität des Magnetfeldes bedeutet nun, dass eine fließende Änderung der Larmorfrequenz entlang der entsprechenden Achse vorliegt. Der HF-Impuls mit einer Frequenz versetzt nun genau eine einzige Schicht in Resonanz, der Rest des Körpers bleibt

unbeeinflusst. Um die Schichtdicke festzulegen, muss lediglich die Stärke des Gradienten verändert werden.

Für die exakte Ortskodierung sind zwei weitere Schritte notwendig: eine Phasenkodierung und eine Frequenzkodierung.

Für die Phasenkodierung wird nach dem HF Impuls ein weiterer Gradient (der sog. Phasengradient) aufgebaut, der eine Phasenverschiebung der angeregten Spins untereinander erzeugt. Nach Abschalten des Gradienten präzedieren zwar alle Spins wieder gleich schnell, aber die Phasenverschiebung bleibt bestehen. So kann jede Zeile innerhalb der Schicht durch ihre Phase unterschieden werden. Die Frequenzkodierung ist notwendig, um die Spins mit gleicher Phasenkodierung zu unterscheiden. Durch eine weitere Graduierung des Magnetfeldes kreisen die Spins in der bestimmten Phase wieder unterschiedlich schnell, sodass bei der Messung des MR-Signals dieser Spins nicht nur eine einzige Frequenz (nämlich die Larmorfrequenz ω_0), sondern ein ganzes Frequenzspektrum empfangen werden kann. Durch die Frequenz und Phase ist somit jedes Volumenelement (Voxel) eindeutig identifiziert (Weishaupt et al., 1994).

2.1.4. Diffusionsbildgebung (Diffusion weighted Imaging – DWI)

Die molekulare Diffusion basiert auf der zufälligen thermischen molekularen Bewegung, welche Brownsche Molekularbewegung genannt wird. Der Diffusionskoeffizient D bestimmt die Mobilität der Moleküle und ist definiert als die mittlere Verschiebung (R^2) in einem gegebenen Zeitintervall T (Le Bihan et al., 1988). So ist beispielsweise der Diffusionskoeffizient von Wasser in Wasser bei 25 °C $2,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, und die mittlere Diffusionsdistanz in 100 ms ungefähr 20 μm (James et al., 1973; Le Bihan et al., 1986).

Die Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Bildgebung ist eine fortgeschrittene Technik der Diffusionsbildgebung, bei der diese mikroskopischen translationalen Bewegungen von Wassermolekülen in jedem einzelnen Voxel sichtbar gemacht werden. Die dabei verwendete Spin-Echo (SE) Technik, wurde schon vor einiger Zeit von Hahn (1950) und Carr et al. (1954) beschrieben.

In Anwesenheit eines magnetischen Feld-Gradienten, bewirkt eine Verschiebung der Spins während der Echozeit (TE) einer Spin-Echo Sequenz (SE) eine Phasenverschiebung der

transversalen Magnetisierung (Abbildung 1). Wenn ein gegebener Voxel Spins mit unterschiedlichen Geschwindigkeitsvektoren (Amplitude und/oder Richtung) während der TE beinhaltet, resultiert eine Verteilung der Phasenverschiebungen (Abbildung 2). Diese verminderte Phasenkohärenz in der transversalen Magnetisierung in dieser Voxel-Ebene produziert eine Spin-Echo Amplituden Abschwächung B , zusätzlich zu der, die bei dem spin-spin Relaxationsprozess entsteht, sodass die Echo Signalamplitude S des Voxels folgendermaßen beschrieben werden kann:

$$S(TE) = S(0) \cdot B \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (\text{Le Bihan et al., 1986})$$

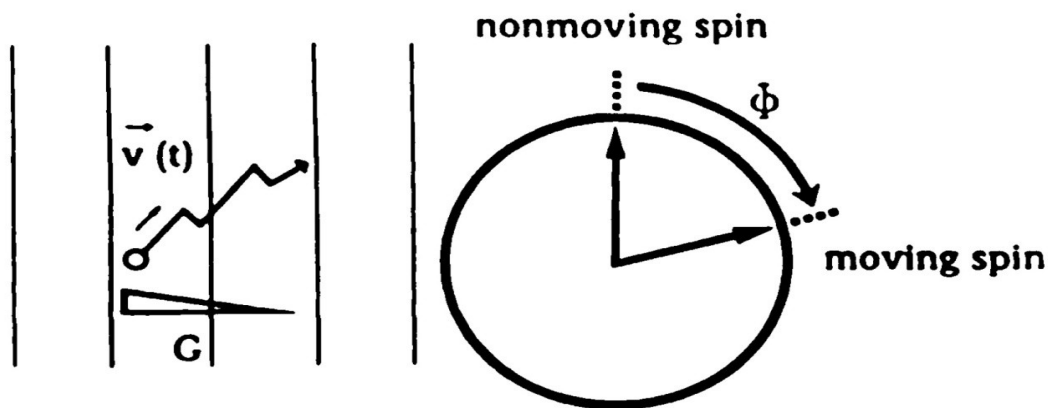


Abbildung 1: Die Spin-Bewegungen in Richtung des Magnetfeld Gradienten B produzieren aufgrund der veränderten Präzessionsfrequenz eine Phasenverschiebung ϕ der transversalen Magnetisierung, verglichen mit sich nicht bewegend Spins.

Entnommen von: Le Bihan et al. (1988)

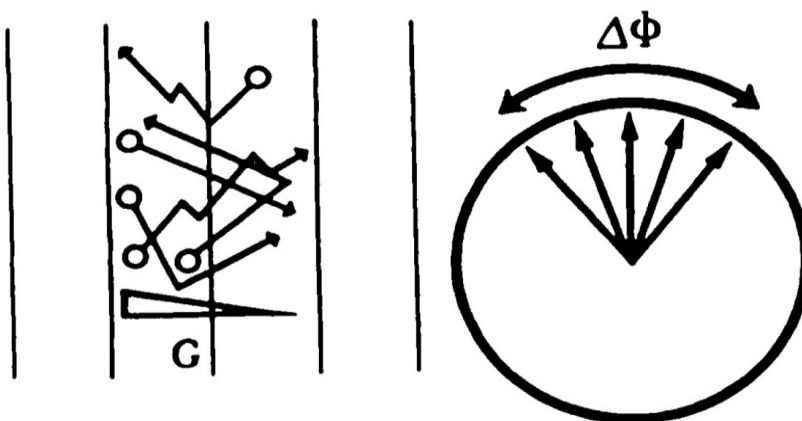


Abbildung 2: Wenn die Spins unterschiedliche Bewegungen in einem Voxel zeigen, resultiert eine Verteilung der Phasenverschiebungen $\Delta \phi$. Diese Verminderte Kohärenz der transversalen Magnetisierung vermindert die Echo Signalamplitude als eine Funktion der unterschiedlichen Spin Bewegungen und der verwendeten Feld Gradienten. Im Beispiel der molekularen Diffusion ist die Echo Dämpfung eine exponentielle Funktion des Diffusionskoeffizienten D .

Entnommen von: Le Bihan et al. (1988)

Durch den Weg, den die Wassermoleküle zurücklegen, ergibt sich somit ein Signalverlust, der umso stärker ist, je schneller sich die Wassermoleküle bewegen. Eine starke Molekularbewegung führt demnach zu einem Signalverlust, während eine stark eingeschränkte Molekularbewegung einen Signalanstieg verursacht (Reiser et al., 2002; Weishaupt et al., 1994). Ursache der eingeschränkten Molekularbewegung können entweder eine erhöhte Zelldichte (z.B. bei Entzündungen durch ein leukozytäres Infiltrat oder Tumordinfiltration) oder eine Zellschwellung (Ödem) sein.

Aufgrund dieser Tatsache wird die Diffusionsbildgebung schon seit einiger Zeit erfolgreich in der akuten Schlaganfall-Diagnostik angewandt.

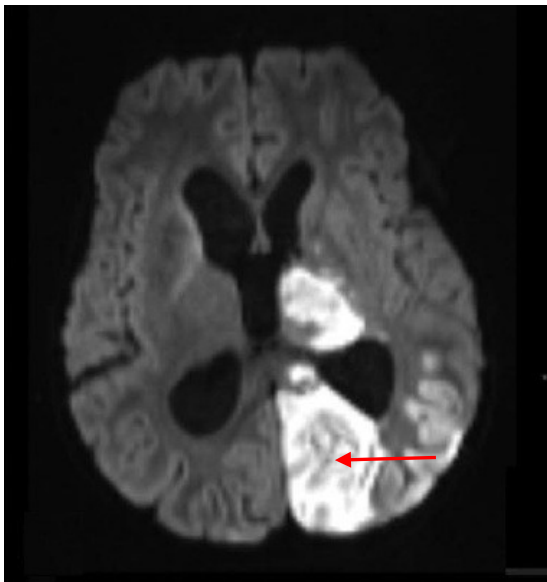


Abbildung 3: Die eingeschränkte Molekularbewegung des zytotoxischen Ödems während eines Schlaganfalls im Versorgungsgebiet der linken A. cerebri posterior (Pfeil) bewirkt einen Signalanstieg, der als hyperintenses Areal bereits wenige Stunden nach dem Anfall im MR Bild auffällt.

Entnommen von: Beslow et al. (2011)

Die Sensitivität der magnetresonanztomographischen Diffusionsbildgebung wird durch den sogenannten b-Wert (s/mm^2) angegeben. Er bestimmt den Signalverlust, der für eine gegebene Diffusionskonstante zu erwarten ist. Je höher der b-Wert ist, desto höher ist die Sensitivität der Diffusion mit zunehmender Dephasierung der Protonen und damit einhergehendem Kontrastverlust (Reimer, 2003).

Die Signalabschwächung bei reiner Diffusion erfolgt nach folgender Formel:

$$S_i = S_0 \cdot e^{-b_i \cdot D}$$

Dabei entspricht S_i der Signalintensität gemessen an den i -ten b -Werten und b_i ist der korrespondierende b -Wert. S_0 entspricht der Signalintensität bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$. D bezeichnet die Diffusionskonstante in mm^2/s (Thoeny et al., 2011).

Nachfolgende Abbildung 4 veranschaulicht den Signalabfall bei reiner Diffusion graphisch:

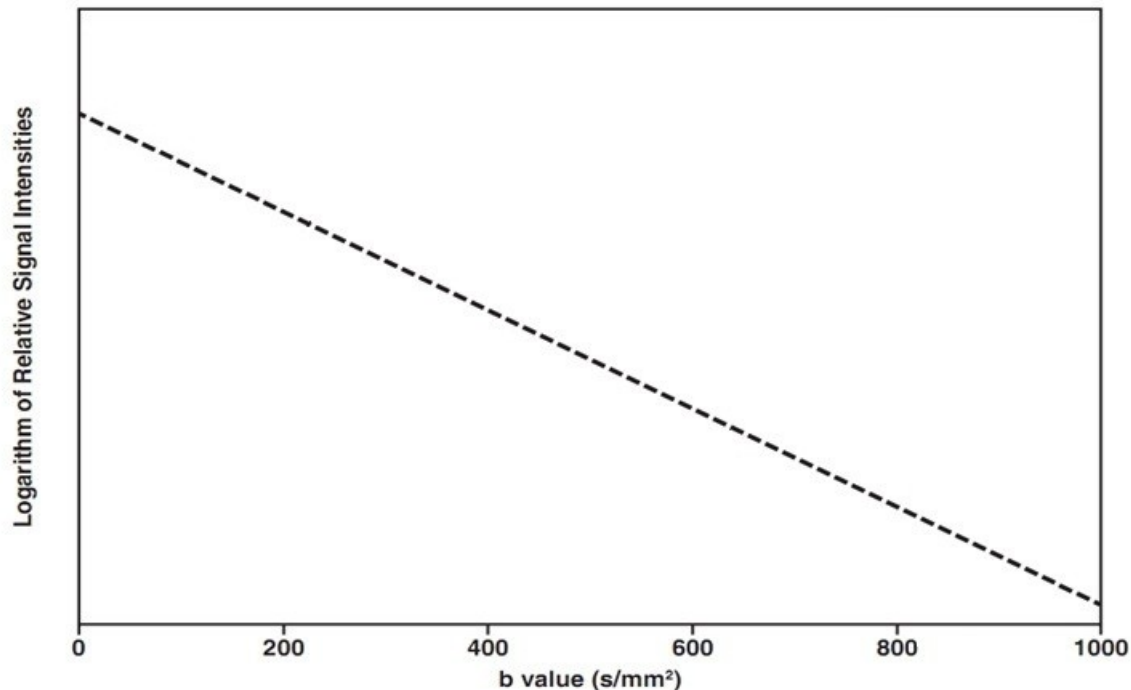


Abbildung 4: Signalabfall bei reiner Diffusion; modifiziert nach Koh et al. (2011)

Wird eine Messung mit unterschiedlichen b -Werten wiederholt, kann die Diffusionskonstante quantitativ als Steigung der Kurve bestimmt werden. In der Literatur wird diese üblicherweise mit „Apparent Diffusion Coefficient“ (kurz: ADC) bezeichnet, dessen Wert eine Vereinigung aller molekularen Bewegungen darstellt. Er ist null, wenn keine Bewegung stattfindet, und ist gleich dem Diffusionskoeffizienten D , wenn die Diffusion die einzige molekulare Bewegung bildet (Le Bihan et al., 1986).

Betrachtet man die Niere, so kann eine Alteration des ADC beispielsweise bei der Niereninsuffizienz (Namimoto et al., 1999; Thoeny et al., 2005), Nierenarterienstenose (Xu et al., 2007; Yildirim et al., 2008), Steinobstruktionen (Thoeny et al., 2009) oder auch Nierentumoren (Chandarana et al., 2011; Squillaci et al., 2004; Taouli, Thakur, et al., 2009) beobachtet werden. Somit erlangt der ADC vor allem als frühzeitiger sensitiver Marker für beginnende renale Dysfunktionen klinische Relevanz.

Intravoxel Incoherent Motion (IVIM)

In den anfänglichen Studien fand die Arbeitsgruppe um Le Bihan 1986 heraus, dass der ADC *in vivo* stets höher ist, als vorher vermutet wurde. Er entspricht also in der klinischen Realität nicht dem berechneten Diffusionskoeffizienten. Der Grund liegt darin, dass neben der Diffusion auch der Blutfluss des kapillaren Netzwerks – etwa 5700 Kapillaren pro mm^3 im Cortex des Gehirns (Weiss et al., 1982) – in einem Voxel (Abbildung 5) einen Signalabfall erzeugt.

Somit liefert der ADC Informationen sowohl über die Diffusion als auch die Perfusion des Gewebes zur selben Zeit (Le Bihan et al., 1988; Le Bihan, Turner, et al., 1992; Weishaupt et al., 1994).

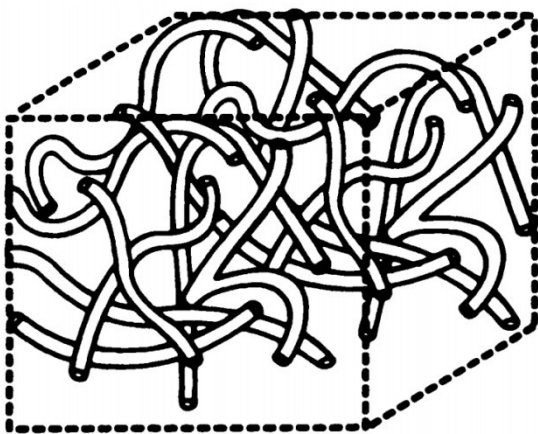


Abbildung 5: Anordnung der Kapillaren in einem Voxel

Entnommen von: Le Bihan et al. (1988)

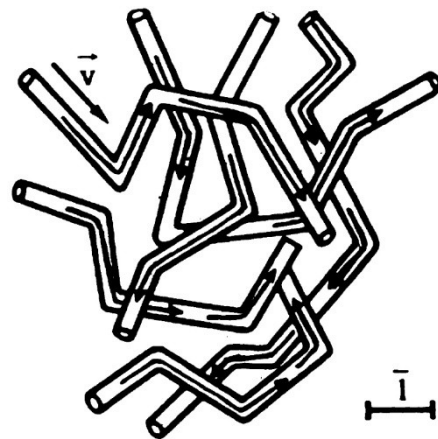


Abbildung 6: Blutfluss in den Kapillaren

Entnommen von: Le Bihan et al. (1988)

Wenn aufgrund des räumlich anatomischen Verlaufs der Kapillaren der Blutfluss während der Spin-Echo Sequenz mehrere Male die Richtung wechselt (Abbildung 5), ähnelt diese Bewegung in den Kapillaren dem Prozess der Diffusion. Dieser scheinbar ungerichteten und zufälligen Bewegung wird allerdings in Wahrheit klarerweise durch das Schlauchsystem der Kapillaren eine Richtung vorgegeben (Abbildung 6). Somit handelt es sich hierbei um eine Pseudodiffusion und auch ein Pseudodiffusionskoeffizient (im Weiteren D^* genannt) kann definiert werden.

Obwohl der Unterschied in der räumlichen Ausbreitung zwischen dem Prozess der Diffusion (im Nanometerbereich) und der Pseudodiffusion (mehrere 10 Mikrometer) fünf Größenordnungen sind, ist der Pseudodiffusions- gegenüber dem Diffusionskoeffizienten

lediglich um eine Zehnerpotenz höher (Le Bihan, 2011). Dies ist deshalb der Fall, weil diese Koeffizienten die Effekte der Elementarteilchen-Geschwindigkeit und die Entfernung vereinen (Le Bihan & Turner, 1992). Bezogen auf die zurück gelegte molekulare Distanz ist die Diffusion verglichen zum Blutfluss der Pseudodiffusion nämlich ein sehr viel schnellerer Prozess. Durch die Nähe der Werte von D und D^* ist es möglich, diese in der gleichen MRT-Sequenz zu bestimmen, allerdings bedeutet dies auch, dass die Diffusions-MR-Bilder anfällig für Verunreinigungen durch die Mikrozirkulationseffekte von Blut sind (Le Bihan, 2011).

Die Arbeitsgruppe um Thoeny et al. (2005) war eine der Ersten die erkannten, dass unterschiedliche b -Werte zwischen Diffusion und Pseudodiffusion zu differenzieren vermögen. Sie berechneten dazu den ADC in der Niere gemittelt über alle b -Werte (ADC_{avg}), sowie für niedrige (ADC_{low}) und hohe b -Werte (ADC_{high}).

Sie fanden heraus, dass die Verwendung von hohen b -Werten vor allem Information über die mikroskopische Wasserbewegung im extravasalen, extrazellulären Raum liefert, welche weitgehend der wahren Diffusion im Gewebe entspricht.

Bei niedrigen b -Werten hingegen beeinflusst sowohl die Diffusion als auch die mikrokapillare Perfusion des Gewebes den Signalabfall im diffusionsgewichteten MR-Bild (Le Bihan, 2008).

Bei der Berechnung des ADC_{avg} wird angenommen, dass die Beziehung zwischen MR Signal und b -Werten eine monoexponentielle Funktion darstellt. Da – wie bereits erklärt – bei niedrigen und hohen b -Werten die Mikrozirkulation des Gewebes unterschiedlichen Einfluss auf den Signalabfall hat, fanden u.a. Wittsack et al. (2010) heraus, dass es sinnvoller sei, die diffusionsgewichteten MR-Daten der Niere mit einem biexponentiellen Modell zu beschreiben. Folgende Formel wird hierbei angewandt (Grenier et al., 2003; Thoeny et al., 2006):

$$S_i = S_0 \cdot [f_p \cdot e^{-b_i \cdot D_p} + (1 - f_p) \cdot e^{-b_i \cdot D_t}]$$

Dabei entspricht f_p der Perfusionsfraktion, also dem Volumenanteil des Wassers in perfundierten Kapillaren. Dieser Anteil erfährt sowohl einen Fluss als auch eine Diffusion. Das Restvolumen $(1 - f_p)$ erfährt nur eine Diffusion. Diese Volumenfraktion entspricht den extrazellulären und intrazellulären Räumen (Le Bihan et al., 1988).

D_t stellt den Diffusionskoeffizienten des Gewebes (engl. tissue) dar und entspricht somit der „wahren“ Diffusion (mit dem Koeffizienten D) bei höheren b -Werten. D_p hingegen repräsentiert den Diffusionskoeffizienten der niedrigen b -Werte, der durch die Diffusion und vor allem auch durch die schnelle Mikrozirkulation, der Pseudodiffusion, beeinflusst wird (also $D + D^*$) (Koh et al., 2011).

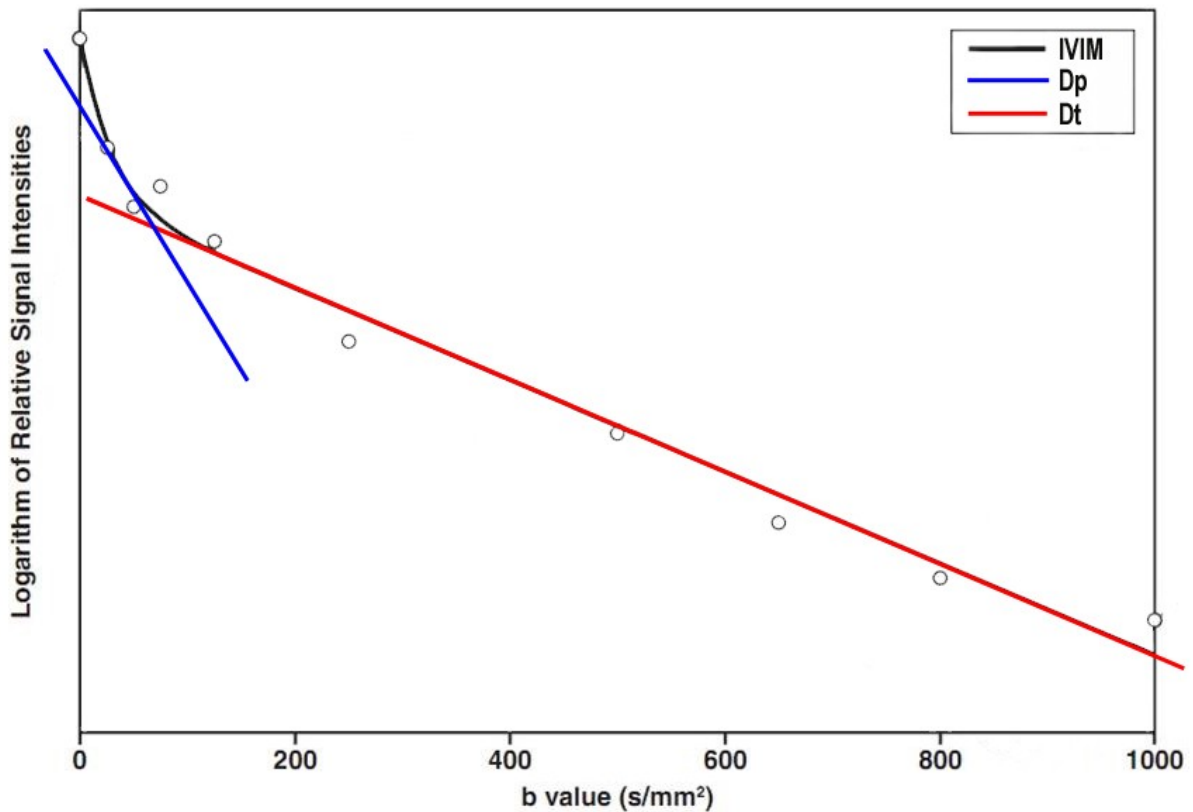


Abbildung 7: Intravoxel incoherent motion (IVIM) mit biexponentieller Kurvenanpassung. Die Diffusionskoeffizienten können graphisch als Steigung der Kurve sichtbar gemacht werden. Den Effekt den die kapillare Mikrozirkulation bei niedrigen b -Werten auf den Signalabfall ausübt, ist durch die stärkere Steigung klar ersichtlich. Modifiziert nach: Koh et al. (2011)

Wenn die b -Werte deutlich größer als $1/D_p$ sind (z.B. bei $D_p = 10 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, b -Wert 100 s/mm^2) ist die Pseudodiffusion so klein, dass die oben genannte Formel folgendermaßen vereinfacht werden kann:

$$S_{\text{high}} = S_0 \cdot [(1 - f_p) \cdot e^{-b_{\text{high}} \cdot D_t}]$$

Bei der sogenannten segmentierten Berechnung wird D_t dem monoexponentiellen Modell der asymptotisch hohen b -Werte (im Bereich $b > 200 \text{ s/mm}^2$) bestimmt. Sein

Nullschnittpunkt $S_0 (1 - f_p) = S_{int}$ führt zusammen mit dem ungewichteten ($b = 0$) Signal S_0 zur Berechnung von f_p :

$$f_p = \frac{S_0 - S_{int}}{S_0}$$

D_p wird über oben genannte Formel des biexponentiellen Modells mittels D_t and f_p berechnet. Parametrische Karten des mittleren f_p , D_p und D_t über allen Richtungen können nun generiert werden.

Dieses Modell benötigt klarerweise mehr Rechenleistung zur Nachverarbeitung und auch eine aufwändigere und längerdauernde Akquisition, da der schnelle Signalabfall genau modelliert werden muss. Zhang et al. (2010) zeigten aber auch, dass die Verwendung des biexponentiellen Modells im Gegensatz zum monoexponentiellen Modell die Variabilität der Diffusionskoeffizienten in gesunden Nieren reduziert. Klinisch betrachtet kann die Kombination der IVIM Parameter zudem renale Tumorsubtypen mit höherer Genauigkeit differenzieren als das monoexponentielle Modell (Chandarana et al., 2012).

Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Diffusion ist ein dreidimensionaler Prozess, bei der die molekulare Mobilität in Geweben keineswegs in alle Richtungen gleich ausgeprägt ist. Wenn die Wassermoleküle in alle Richtungen gleich weit diffundieren, spricht man von einer isotropen Diffusion. Diese Situation wird vor allem in Körperflüssigkeiten mit frei beweglichen Wassermolekülen erreicht und hat eine starke Signalabschwächung im resultierenden MR Bild zur Folge (Weishaupt et al., 1994). Ist es den Wassermolekülen nicht mehr möglich in alle Richtungen gleich weit zu „wandern“, spricht man von einer anisotropen Diffusion. Diese Anisotropie kann durch die physikalische Anordnung des Gewebes (wie etwa in flüssigen Kristallen) oder auch durch Hindernisse begründet werden, welche die molekulare Bewegung in eine Richtung behindern (Le Bihan et al., 2001). Die Diffusionsanisotropie wurde schon vor langer Zeit im Muskel beobachtet (Cleveland et al., 1976) und Ende der 1980er Jahre ebenso in der weißen Substanz des Hirns, bedingt durch die bündelförmige Organisation der Nervenfasern und ihre myelinisierte axonale Isolierung (Chenevert et al., 1990).

Während sich die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung auf die Menge der im Gewebe vorherrschenden molekularen Bewegung beschränkt, geht die **Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)** einen Schritt weiter und misst auch die Richtung der molekularen Mobilität. Um diese zusätzliche Information zu bekommen, ist es nötig, die Diffusionseigenschaften entlang der verschiedenen Achsen einzeln zu bestimmen. Dies wird erreicht, indem die Standard-DWI Akquisitionen mit Diffusionssensibilisierung entlang der verschiedenen Achsen wiederholt werden. Somit kann folgender 3x3 Tensor gebildet werden (Basser, 1995; Hagmann et al., 2006):

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (\text{Merboldt et al., 1985})$$

D_{ij} steht für die Diffusion in Richtung ij (mit i und $j = x, y$ oder z). Da dieser Tensor symmetrisch ist (also $D_{ij} = D_{ji}$), werden zumindest sechs verschiedene Messungen benötigt, um diesen Tensor zu bilden, obwohl üblicherweise 12 oder mehr Richtungen verwendet werden (Thoeny et al., 2011). Geometrisch können die Resultate als Diffusionsellipsoid dargestellt werden, indem aus der Tensormatrix die Richtungen der 3 Hauptachsen (Eigenvektoren $\vec{v}_1, \vec{v}_2, \vec{v}_3$) und deren jeweilige Länge (Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) bestimmt werden. Der primäre Eigenwert λ_1 (axiale Diffusion) ist die größte und am wenigsten eingeschränkte Komponente und beschreibt in der Medulla die Bewegung entlang der tubulären Achse, z.B. den tubulären Fluss oder den vaskulären Fluss entlang der Vasa recta (Cheung et al., 2010; Gaudiano et al., 2011). Um die Ergebnisse der DTI in vergleichbarer Art und Weise darzustellen, sind der mittlere Diffusionskoeffizient (MD), sowie die Fraktionelle Anisotropie (FA), als Maß der Gerichtetheit der Diffusion, die am häufigsten bei DTI Analysen genutzten Parameter und werden wie folgt berechnet (Basser et al., 1996):

$$MD = \frac{1}{3} \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{[(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2]}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Da auch in der Niere die molekularen Wasserbewegungen nicht in alle Richtungen gleich stark ausgeprägt sind, haben einige Arbeitsgruppen die DTI auch auf die Niere angewandt (Hueper et al., 2011; Hueper et al., 2012; Hueper et al., 2013; Notohamiprodjo et al., 2010; Notohamiprodjo et al., 2008; Ries et al., 2001).

Notohamiprodjo et al. (2008) fanden dabei heraus, dass die fraktionelle Anisotropie (FA) in der Medulla größer ist als im Cortex, und dass die Medulla eine radiär orientierte Diffusion aufweist. Hueper et al. (2011-2013) konnten zeigen, dass es bei akuten sowie chronischen Nierenschädigungen zu einer Reduktion der FA kommt und selbst frühe mikrostrukturelle Veränderungen der Niere mittels DTI detektiert und quantifiziert werden können.

2.1.5. Bewegungsartefakte, Atemtriggerung, Bewegungskorrektur

Die Aufnahme diffusionsgewichteter MR-Bilder wird durch Bewegungen jeglicher Art des zu Untersuchenden empfindlich gestört. Dazu zählen aktiv induzierte Bewegungen, wie etwa das Bewegen eines Körperteils, aber auch passive Bewegungen, wie das durch die Atmung bedingte – und somit unvermeidbare – Heben und Senken des Brustkorbes, sowie die durch die damit verbundene Änderung der intrathorakalen Druckverhältnisse bedingte Bewegung der inneren Organe. Hierbei kommt es zur Entstehung von sog. Bildartefakten. Darunter versteht man allgemein Strukturen im Bild, die nicht mit der räumlichen Verteilung des Gewebes in der Bildebene übereinstimmen. Am häufigsten und auffallendsten sind dabei Bewegungsartefakte, die durch die Atmung, den Herzschlag, Augen- und Schluckbewegungen oder eine Bewegung des Patienten selbst während der Aufnahme entstehen (Weishaupt et al., 1994).

Betrachtet man nun beispielsweise das periodische Heben und Senken des Brustkorbes während der Atmung, so wird dieser in der Einatmungsphase mehrmals in gleichmäßig voneinander entfernten Phasenkodierschritten abgebildet. Dies erzeugt quasi eine periodische Fehlkodierung und der Brustkorb wird als Doppel- oder Mehrfachstruktur örtlich versetzt abgebildet. Die entstehenden Bilder werden als Geisterbilder bezeichnet (ghosting-Effekt) (Abbildung 8). Aperiodische Bewegungen, wie etwa Augenbewegungen, verursachen hingegen Verschmierungen im Bild (Abbildung 9).



Abbildung 8: Geisterbilder im Bereich des Brustkorbes aufgrund von periodischen Atembewegungen

Entnommen: Hendrix et al. (2008)

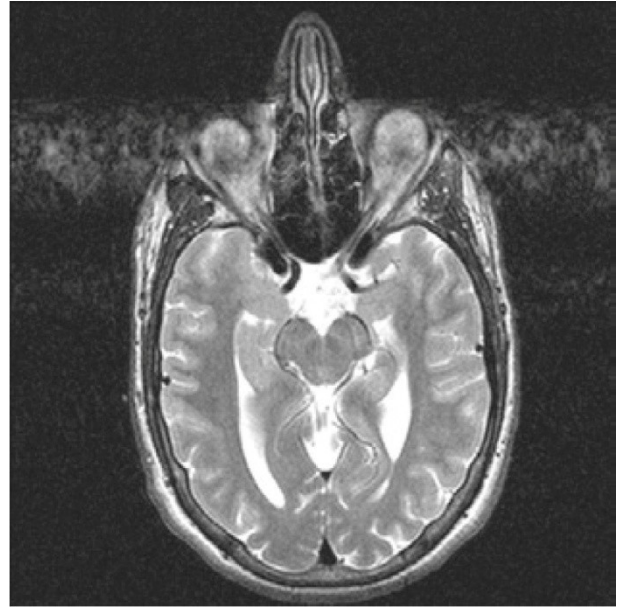


Abbildung 9: Verschmierungen aufgrund aperiodischer Augenbewegungen

Entnommen: Hendrix et al. (2008)

Nach Ergebnissen aus dem Jahre 1994 kann sich die Niere bei jedem Atemzug um bis zu 43 mm verschieben (Schwartz et al., 1994). Zur Artefaktvermeidung wurden aus diesem Grund bislang diffusionsgewichtete Untersuchungen der Niere vorrangig an Transplantatnieren, welche keiner respiratorischen Mobilität unterliegen, durchgeführt (Thoeny et al., 2011; Thoeny et al., 2006).

Bei Untersuchungen der Niere *in vivo* muss die Atmung so gut wie möglich vermieden oder kompensiert werden. Im Allgemeinen existieren mehrere Strategien um diese Artefaktbildungen zu reduzieren. Neben einer simplen Ignorierung der Bewegungsartefakte kann versucht werden, die Datenakquisition der Sequenzen so stark zu beschleunigen, dass sie während einer Atempause des Patienten vollständig abgeschlossen ist. Technisch wird dies mittels sogenannter fast-spin Echosequenzen mit einer hohen Anzahl an Refokussierungsimpulsen erreicht. Aufgrund der begrenzten Fähigkeit den Atem anzuhalten, zeigt sich hier eine limitierte Akquisition mit kurzen TE- und TR-Zeiten, sowie geringer Signalgewinnung.

Eine weitere Möglichkeit stellt die prospektive Atemtriggerung dar, bei der die Datenakquisition stets bei gleicher Zwerchfellposition stattfindet. Dabei registriert ein mit Luft gefüllter Drucksensor, der mit einem elastischen Gurt am Hypochondrium befestigt wird,

den Atemzyklus. Die MR Bilder werden nun anhand der Atemfrequenz möglichst im selben Abschnitt des Atemzyklus aufgenommen.

Eine Alternative zur Atemtriggerung mittels Atemgurt stellt die navigator-getriggerte Bildgebung dar (TRON). Diese Technik verwendet ein Navigator Echo für eine kontinuierliche Echtzeit-Schichtverfolgung und Positionskorrektur. Folglich wird bei nicht verlängerter Scanzeit die Bildunschärfe reduziert (Ivancevic et al., 2009). Mit dieser Methode konnten de Crespigny et al. (1995) und Warach et al. (1995) bereits ischämische Pathologien des Gehirns näher differenzieren und charakterisieren. Diese Technik ist allerdings noch nicht für die IVIM oder DTI verfügbar.

Da die Bewegungsartefakte bei Untersuchungen der Niere *in vivo* wegen der entstehenden Unschärfe der zu bestimmenden Diffusionsparameter nicht einfach ignoriert werden können und nur wenige Patienten den Atem ausreichend lange anhalten können, verwendet man vorzugsweise die Technik der prospektiven Atemtriggerung. Da mit dieser Methode die Untersuchung allerdings ein Vielfaches an Zeit mehr benötigt, als die Aufnahme in freier Atmung, hat sie sich in der Diffusionsbildgebung noch nicht durchgesetzt. Aus diesem Grund wäre für den klinischen Alltag eine Alternative zur atemgetriggerten Aufnahme äußerst interessant.

Eine dieser möglichen Alternativen stellt die nachträgliche rechnergestützte Bewegungskorrektur (Co-Registrierung) der MR-Datensätze mittels des Programmes Firevoxel (verwendete Version Build 93, Henry Rusinek, Center for Biomedical Imaging, NYU New York) dar. Hierdurch können die MR Aufnahmen sehr zeitsparend – nämlich in freier Atmung des Patienten – aufgenommen werden. Der Datensatz wird so bearbeitet, dass eine zuvor definierte Region (region of interest, ROI) weitgehend still steht, während sich das umgebende Gewebe überproportional stark bewegt.

Klinische Relevanz erlangt die DWI vor allem in der Tumordiagnostik und –therapie. Orczyk et al. (2013) konnten beispielsweise nachweisen, dass eine präoperative Untersuchung mittels coregistrierter DW-MRI die pathologische Ausdehnung von Prostata-Karzinomen in einer klinisch ausreichenden Genauigkeit detektieren kann. Beim Ansprechen einer antitumorösen Therapie kommt es ebenso zu Veränderungen des MD im Gewebe, weshalb

die DWI auch als potenzieller zukünftiger Biomarker diskutiert werden kann (Padhani et al., 2009).

3. FRAGESTELLUNG UND EXPERIMENTELLE STRATEGIE

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, inwiefern sich die Parameter der Diffusionsbildgebung der Niere bei unterschiedlichen Methoden der Bildakquirierung – nämlich unter freier Atmung, der prospektiven Atemtriggerung und unter freier Atmung mit nachträglicher Bewegungskorrektur – ändern. Wir erhoffen uns hierdurch eine Integration der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung in die klinische Routine hinsichtlich der frühzeitigen Erkennung von pathologischen Veränderungen von Organsystemen auf mikrostruktureller Ebene.

Die Qualität der Bewegungskorrektur kann durch den Vergleich des mittleren quadratischen Fehlers (RMSE) bzw. dem Variationskoeffizienten des RMSE (CV-RMSE) quantifiziert werden. Wir erwarten eine deutliche Reduktion des RMSE sowie des CV-RMSE bei Anwendung der Bewegungskorrektur.

Als Diffusionsparameter vergleichen wir mit dieser Arbeit die Mikrozirkulationsfraktion f_p , den Gewebediffusionskoeffizienten D_t und den Pseudodiffusionskoeffizienten D_p in der IVIM- sowie die fraktionelle Anisotropie FA und den mittleren Diffusionskoeffizienten in der DTI-Bildgebung.

Die Reproduzierbarkeit der Daten wird durch eine zweite Messung derselben Probanden bestimmt.

Als Alternativhypothese nehmen wir an, dass die Reproduzierbarkeit der Diffusionsparameter unter Anwendung der Bewegungskorrektur steigt. Die Nullhypothese formuliert, dass kein Unterschied zwischen den Methoden besteht.

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Patientenkollektiv

Für die Studie wurden insgesamt 8 körperlich gesunde (keine medizinische Vorgeschichte bezüglich Nierenerkrankungen, Bluthochdruck oder sonstigen vaskulären Erkrankungen) Freiwillige (5 weiblich und 3 männlich, Alter 22-38 Jahre) herangezogen. Alle waren Mitarbeiter des NYU Medical Centers, New York. Das mittlere Alter betrug 28 Jahre und es wurde von jedem Studienteilnehmer nach gründlicher Aufklärung über die Studieninhalte, die Studienziele, die gewährleistete Anonymität und die eventuellen Risiken eine schriftliche Einverständniserklärung seitens der NYU eingeholt. Es lag die Genehmigung der lokalen Ethikkommission vor.

Um vergleichbare Untersuchungsbedingungen herzustellen, haben die Probanden unmittelbar vor der Untersuchung etwa 200ml Wasser getrunken und sind auf die Toilette geschickt worden. Zudem fanden die Untersuchungen immer zur selben Tageszeit statt.

4.2. MRT-Protokoll

Die Bildgebung wurde mit einem Kurzmaget 3T Scanner (Magnetom VERIO, Siemens Healthcare Sector) mit 70 cm Öffnungsdurchmesser und einer maximalen Feldstärke von 45 mT/m durchgeführt.

Für den Signalempfang wurden eine 6-Element Körper-Matrix-Spule und die eingebaute 12-Element Wirbelsäulen-Matrix-Spule verwendet.

Die morphologischen Bildsequenzen beinhalteten eine axiale Bildgebung mit steady-state Präzessionssequenzen (True-FISP, TR 3.77 ms, TE: 1.52 ms, FA: 60°) um eine genauere Schichtpositionierung für die anschließende coronare half-Fourier single-shot turbo-spin-echo (HASTE) zu erhalten (TR: 1200ms, TE: 81ms, FA: 180°).

Die Parameter für die atemgetriggerten und freieatmeten EPI-Sequenzen waren wie folgt:

Schichtdicke	6 mm
Echo-Zeit (TE)	79 ms
Mittelungen	3
b-Werte IVIM	0, 10, 30, 50, 80, 120, 250, 400, 600, 800 mm ² /s
Repetitionszeit (TR)	2600 ms
Diffusionsrichtungen für IVIM	3
Diffusionsrichtungen für DTI	6
b-Werte DTI	0, 100, 400, 800 mm ² /s

Tabelle 1: MRT Parameter

Um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen, wurden die Freiwilligen nach einigen Tagen zur selben Tageszeit erneut gescannt.

4.3. Bilddatenanalyse und Berechnung der Parameter

Für die Berechnung der Parameter f_p , D_p und D_t sowie zur Durchführung der Bewegungskorrektur wurde das Programm „FireVoxel“ – entwickelt vom NYU Medical Center, Department of Radiology, New York – verwendet.

„FireVoxel“ wurde als flexibles Bildnachverarbeitungsprogramm entwickelt. Mit dieser Software ist es u.a. möglich DICOM-Daten zu sortieren und mit verschiedenen Routinen auszuwerten. Folgende Daten können ausgewertet werden:

- 2D- und 3D-Daten von Ultraschall, CT, MRT, SPECT und PET-Untersuchungen,
- 4D-Datenserien der oben genannten Methoden,
- 3D-/4D-Regionen, welche mit oben genannten Datentypen verknüpft sind.

Die analysierten 3D-Diffusionsdatensätze entsprechen aufgrund der zusätzlichen Dimension („Diffusionsrichtung“) 4D-Datensätzen. Desweiteren ermöglicht „Firevoxel“ auch die Auswertung der dynamisch kontrastverstärkten MRT oder der Sauerstoffverstärkten BOLD-MRT.

Die nachträgliche Bewegungskorrektur (= Coregistrierung) unter freier Atmung akquirierter Daten ist eine Möglichkeit Bewegungsartefakte zu minimieren. Da das MRT Protokoll Zeitserien einer Anzahl von n Mengen liefert, werden diese – zu verschiedenen Zeiten

akquirierten Mengen – für die automatisierte Analyse räumlich coregistriert. Diese Coregistrierung basiert auf der normalisierten gegenseitigen Information (NMI).

Es sei $i \in [1...n]$ der Zeit Index und T_{ij} die Transformation, die die Koordinaten der Ursprungsmenge i in die Zielmenge j abbildet. T wird berechnet um die NMI zwischen der Ziel und der transformierten Quelle zu maximieren. Diese Optimierung erfolgt in 2 Schritten: Einer gründlichen Suche über einem Raster von Translations- und Rotationsparametern verteilt in einem 6-dimensionalen Parameter Raum (Abbildung 10) und in einer schrittweisen Suche des lokalen Maximums der NMI, initialisiert an den wahrscheinlichsten Gitterpunkten.

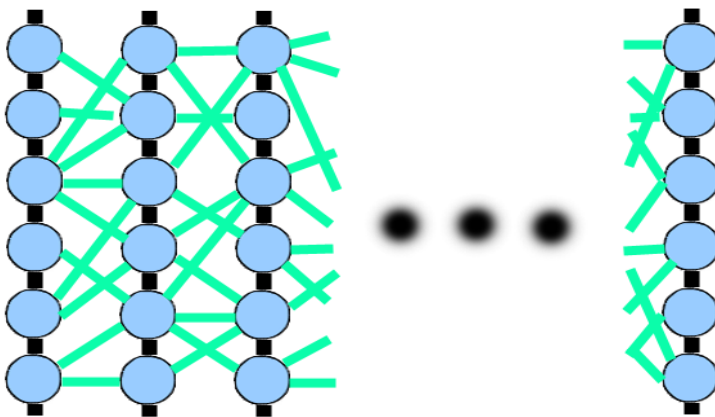


Abbildung 10: n-teiliger Graph. Horizontale Achse: Zeitpunkte.
Vertikale Achse: Suchraum. Kanten: potenzielle Transformen.

Entnommen: Mikheev A (2011)

Das zu registrierende Organ kann entweder durch eine Box oder einer ROI (region of interest) an einem einzelnen Zeitpunkt festgelegt werden (Abbildung 11).

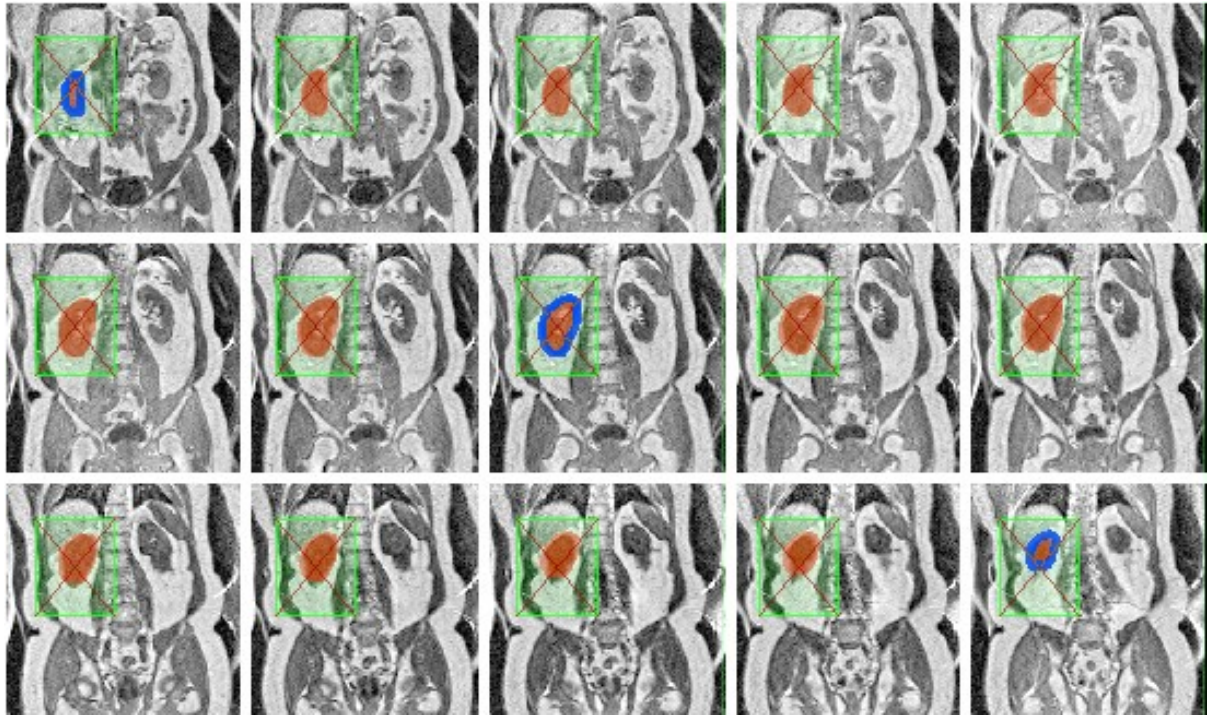


Abbildung 11: Das Zielorgan – hier die rechte Niere – kann mit Hilfe einer 3D Box (grün) oder durch Freihandzeichnung der Konturen in 3 Slices (gezeigt in blau) definiert werden. Von diesen Konturen konstruiert das Programm die Ziel ROI (in rot dargestellt).

Entnommen von: Mikheev A (2011)

Weitere Informationen zum ständig weiter entwickelten Freeware-Programm sind auf der Homepage von Henry Rusinek und Artem Mikheev der NYU verfügbar: <https://files.nyu.edu/hr18/public/>. Die in dieser Arbeit verwendete Versionsnummer war Build 93.

Die Auswertung wurde wie folgt durchgeführt:

Die im DICOM Format vorliegenden Datensätze in koronarer Schichtung wurden in das Programm geladen. Es wurde eine zentrale Schicht bei einem b-Wert von 0 sec/mm² gewählt, um eine voxel-basierte ROI zu definieren. Diese ROI umfasste entweder die gesamte Niere unter weitgehendem Ausschluss der ableitenden Harnwege, nur den Cortex, oder nur die Medulla. Nachfolgende Abbildungen (Abbildung 12-14) zeigen anhand eines Beispiels, wie die ROI definiert wurden:

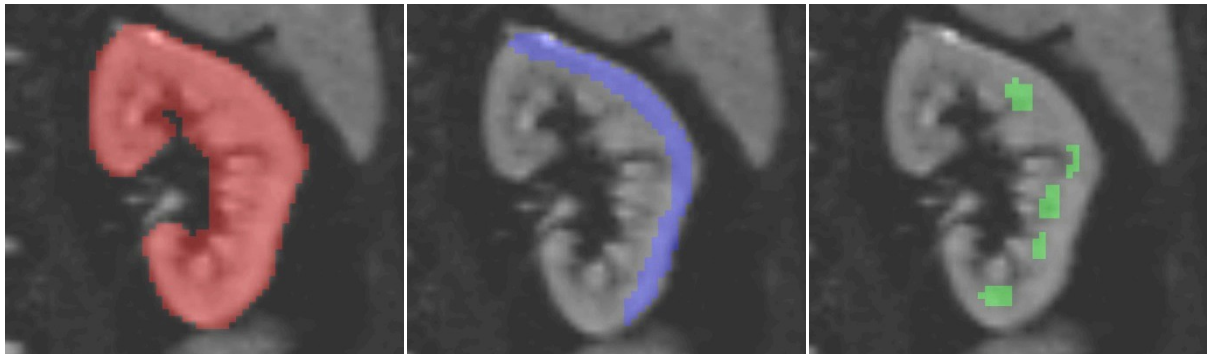


Abbildung 12: ROI der gesamten Niere

Abbildung 13: ROI des Cortex

Abbildung 14: ROI der Medulla

Im Rahmen der rigiden Bewegungskorrektur rechnet der oben beschriebene Algorithmus nun für die zuvor definierte ROI den Datensatz so um, dass diese bei steigenden b-Werten weitgehend still steht, während sich das restliche Bild um die ROI herum proportional stark bewegt.

Nun wurden alle 18 (6 Diffusionsrichtungen mit je 3 Mittelungen) sich wiederholenden Serien für den identischen b-Wert vereint. Für jede Koordinate (x, y, z) wurde somit der Wert von allen Voxeln dieser Position in allen aufgenommenen Serien, welche Wiederholungen von dem aktuellen b-Wert sind, gemittelt.

Durch diese nachträgliche Bearbeitung verlängert sich somit die Untersuchungszeit für den Patienten nicht. Abhängig von der Rechenleistung des Computers nimmt dieser Vorgang etwa 15-30 Minuten in Anspruch.

Erfassung der Qualität des Registrierungsprozesses

Die Qualität des Registrierungsprozesses lässt sich mit dem mittleren quadratischen Fehler (RMSE) darstellen, der die Verschiebung der ROI absolut misst. In freier Atmung sollte der RMSE weit höher sein, als bei Anwendung der Bewegungskorrektur. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (x_{1,t} - x_{2,t})^2}{n}}$$

Da mit sinkender Signalintensität (steigenden b-Werten) der RMSE naturgemäß ebenso abnimmt, ist ein weiterer wichtiger Weg die Registrierungsqualität zu verdeutlichen, den Variationskoeffizienten des RMSE (CV-RMSE) zu berechnen. Dieser bildet das Verhältnis des RMSE zu dem aggregierten gemittelten Signalabfall der einzelnen Koordinaten (x, y, z). Ein kleinerer Wert bedeutet weniger Varianz und somit eine bessere Registrierungsqualität.

$$CV - RMSE = \frac{RMSE}{\bar{x}}$$

Sowohl der RMSE, als auch der CV-RMSE wurden für die einzelnen Diffusionswichtungen berechnet und notiert.

Für die Berechnung der Mikrozirkulationsfraktion (f_p), des D_p -Koeffizienten sowie des D_t -Koeffizienten wurde das biexponentielle IVIM basierte Modell wie unter 2.1.4. verwendet.

4.4. Statistische Analyse

Von allen berechneten Parametern der DTI (MD und FA) und IVIM Messung (f_p , D_p , D_t) werden der Mittelwert (MW) sowie die Standardabweichung (STD) notiert. Es wurden nach vorheriger Prüfung auf Normalverteilung gepaarte t-Tests verwendet um Unterschiede zwischen den einzelnen Messmethoden (freie Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung) aufzuzeigen. Für alle statistischen Tests wurde für eine statistische Signifikanz ein p-Wert kleiner 0,05 vorausgesetzt. Aufgrund der Übersichtlichkeit wird im Folgenden lediglich auf den ersten Besuch – also die erste MRT-Untersuchung – der Patienten eingegangen.

Um die Reproduzierbarkeit der Messungen zwischen 1. und 2. Besuch der Probanden darzustellen, wurden Bland-Altman Plots erstellt.

Alle statistischen Tests wurden mit SPSS 19.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL) und Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA) durchgeführt.

5. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 8 Probanden in die Studie eingeschlossen (5 Frauen [62,5%] und 3 Männer [37,5%], mittleres Alter 28 Jahre, Altersspanne 22-38 Jahre). Alle Untersuchungen konnten für diese Arbeit verwertet werden. Eine genaue numerische Auflistung der IVIM und DTI-Daten ist aus Platzgründen im den Anhang zu finden.

5.1. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM)

5.1.1. Fehlerreduktion durch die Bewegungskorrektur

Mittlerer quadratischer Fehler (RMSE)

Die nachfolgenden Abbildungen 15-17 zeigen Farbkarten, die den RMSE, also die absolute Verschiebung der ROI, bei freier Atmung der Patienten, bei freier Atmung mit anschließender Bewegungskorrektur der Daten und bei atemgetriggelter Messung, graphisch veranschaulichen.

Die weißen Bildanteile stellen Areale starker Bewegung dar, wohingegen schwarze Bereiche Areale mit keiner oder geringer Bewegung symbolisieren. Es ist klar ersichtlich, dass der RSME der bewegungskorrigierten linken Niere kleiner ist als unter Atemtriggerung und dieser wiederum kleiner ist als unter freier Atmung.

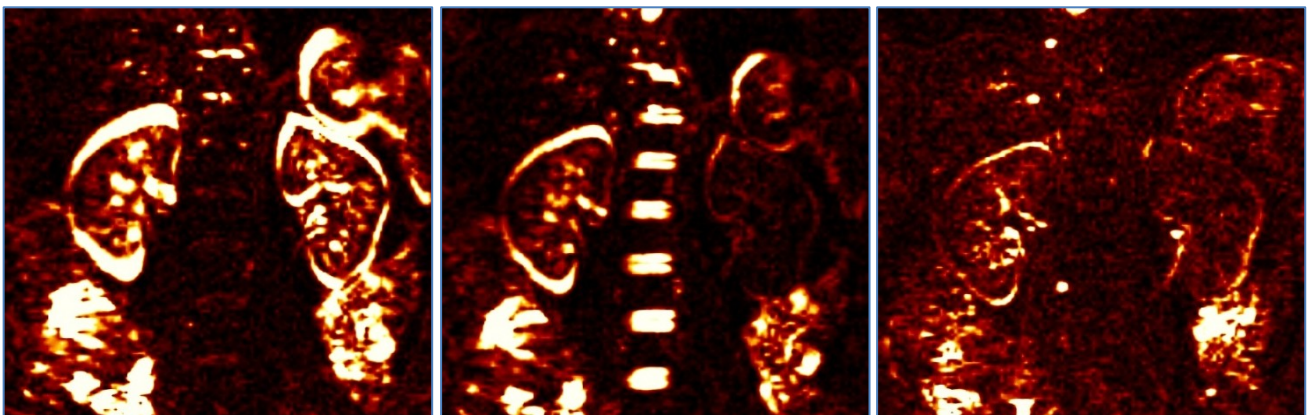


Abbildung 15: RMSE bei freier Atmung

Abbildung 16: RMSE bei Korrektur der linken Niere

Abbildung 17: RMSE bei Atemtriggerung

Die nachstehenden Graphiken (Abbildung 18, Abbildung 19) zeigen den RMSE bei freier Atmung der Patienten mit und ohne Bewegungskorrektur, sowie in atemgetriggelter Messung bei 10 unterschiedlichen Signalintensitäten von 0 bis 800 s/mm²:

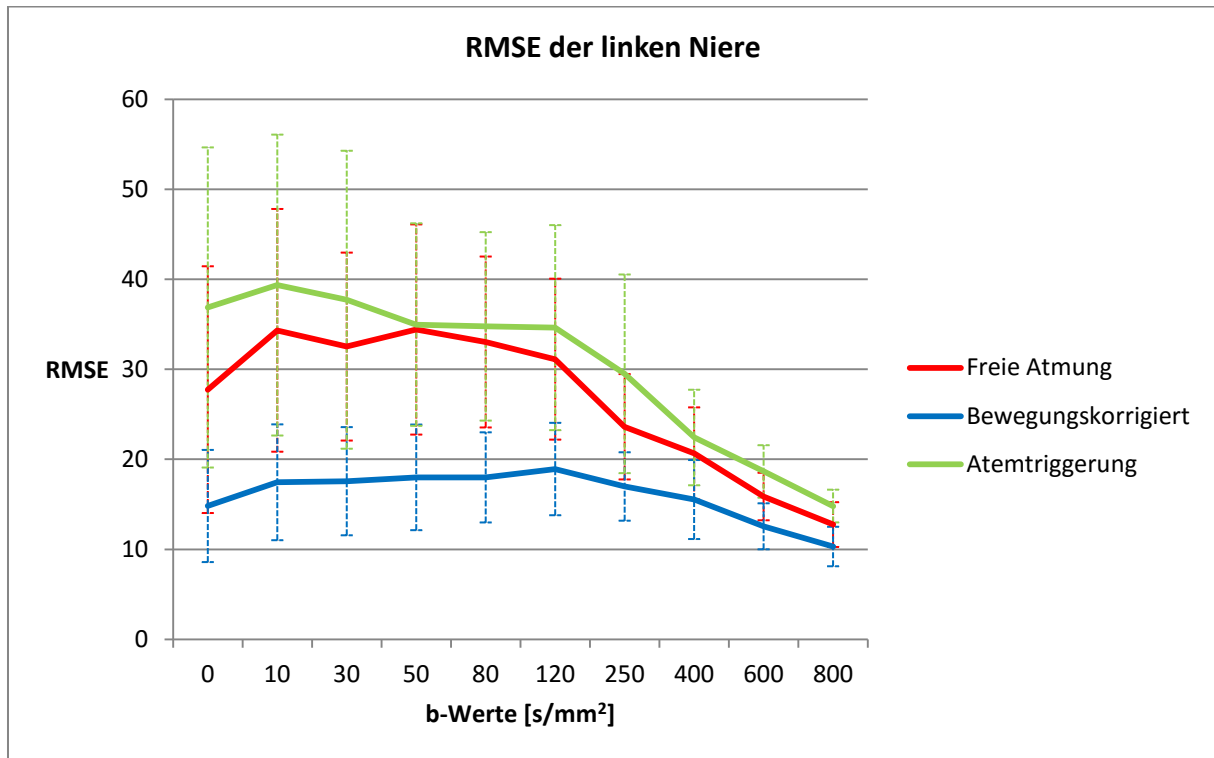


Abbildung 18: IVIM RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

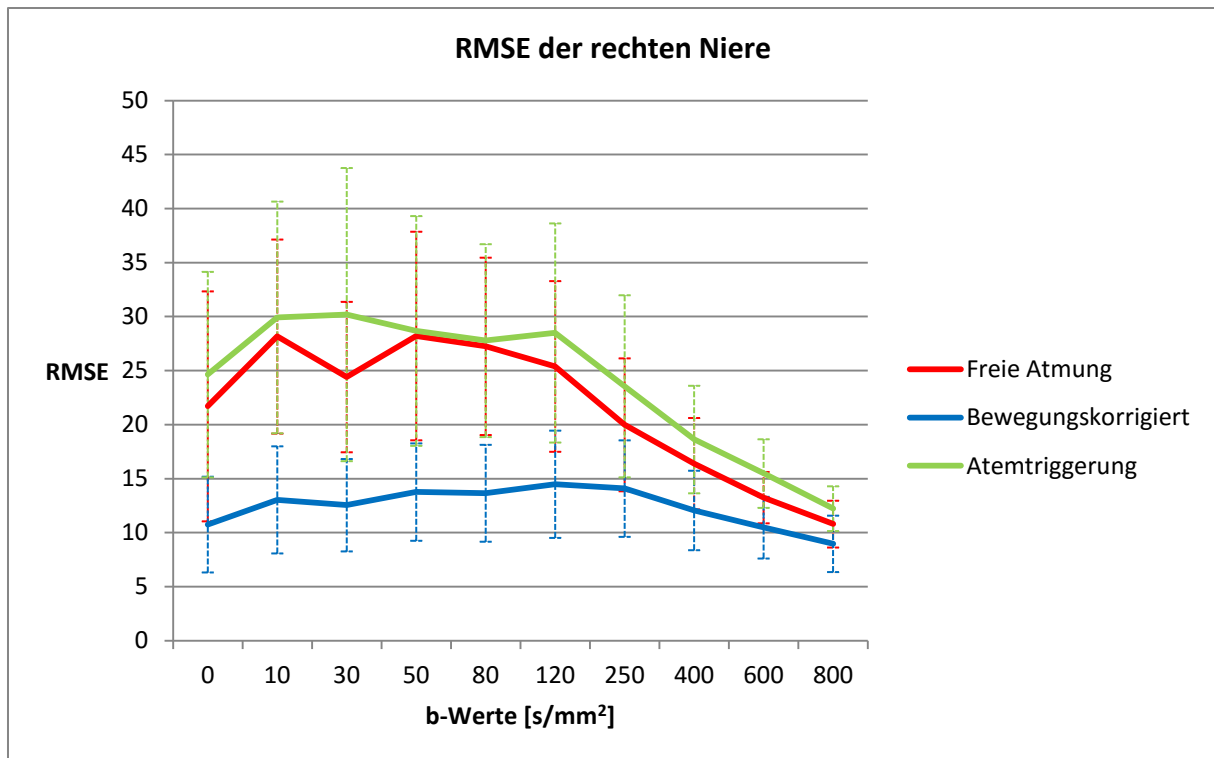


Abbildung 19: IVIM RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggung

Wir stellten fest, dass die linke Niere einen um durchschnittlich 26,0% höheren RMSE aufwies, als die rechte.

Insgesamt konnte in beiden Nieren eine deutliche Fehlerreduktion bei den bewegungskorrigierten Daten verglichen zu den Messungen unter freier Atmung erzielt werden (mittlere Fehlerreduktion in der linken Niere von 36,7% und in der rechten Niere von 39,1%).

Eine Reduktion des mittleren RMSE unter Anwendung der Bewegungskorrektur verglichen mit atemgetriggerten Sequenzen konnte in der linken Niere sogar mit 44,7% und in der rechten Niere mit 45,8% verzeichnet werden.

Alle Ergebnisse waren mit einem p-Wert < 0,01 hoch statistisch signifikant.

Variationskoeffizient des RMSE (CV-RMSE)

Die nachstehenden Graphiken (Abbildung 20, Abbildung 21) zeigen den CV-RMSE, also das Verhältnis des absoluten Fehlers zu dem aggregierten gemittelten Signalabfall der einzelnen Koordinaten (x,y,z), bei freier Atmung der Patienten mit und ohne Bewegungskorrektur, sowie in atemgetriggerter Messung bei 10 unterschiedlichen Signalintensitäten von 0 bis 800 s/mm². Es zeigt sich eine deutliche Verringerung des CV-RMSE unter Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung und Atemtriggerung.

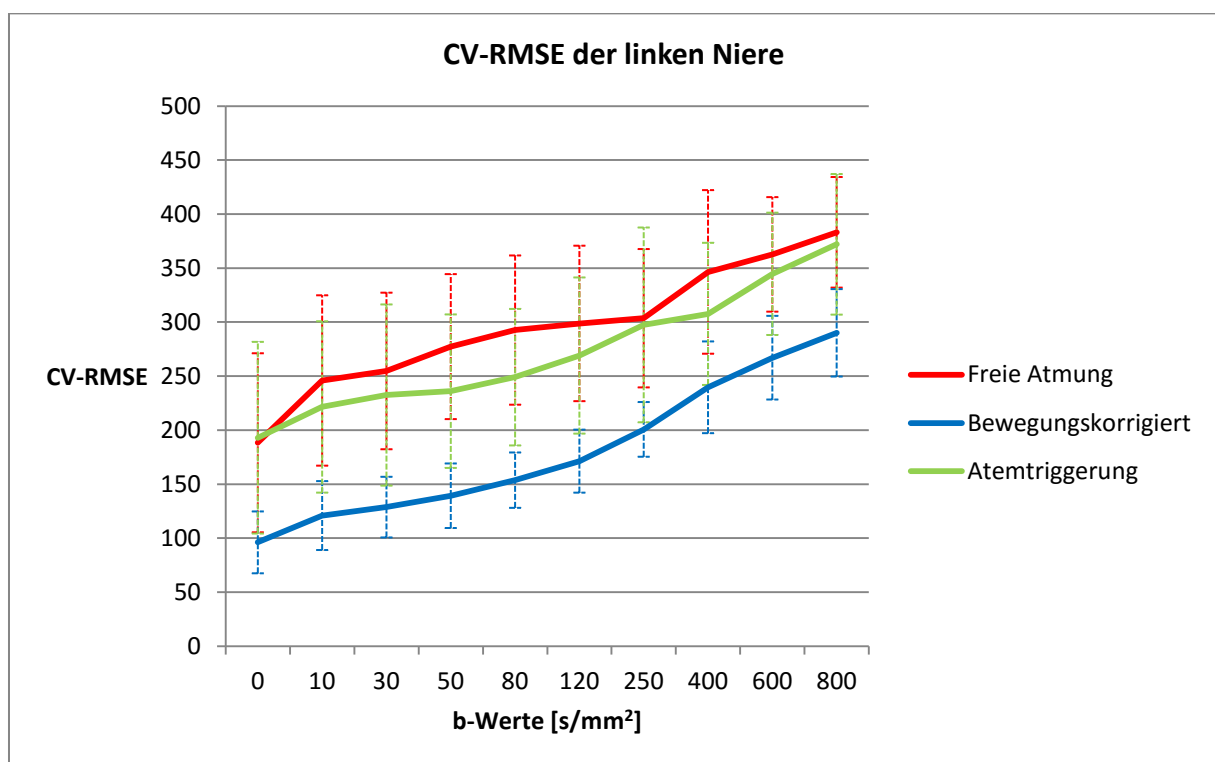


Abbildung 20: IVIM CV-RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

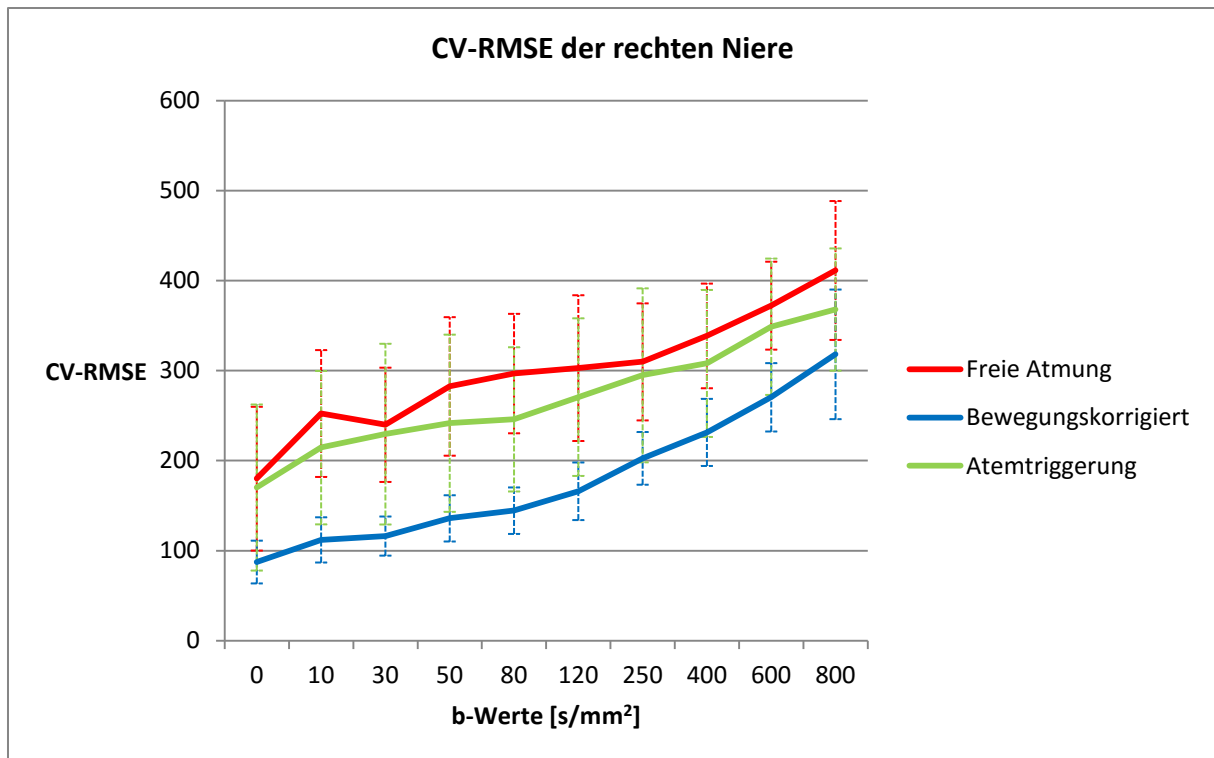


Abbildung 21: IVIM CV-RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

Es zeigte sich in der linken Niere zwar erneut ein um durchschnittlich 1,5% höherer CV-RMSE als in der rechten Niere, allerdings war dieser Unterschied bei keiner der drei verwendeten Methoden signifikant ($p > 0,05$).

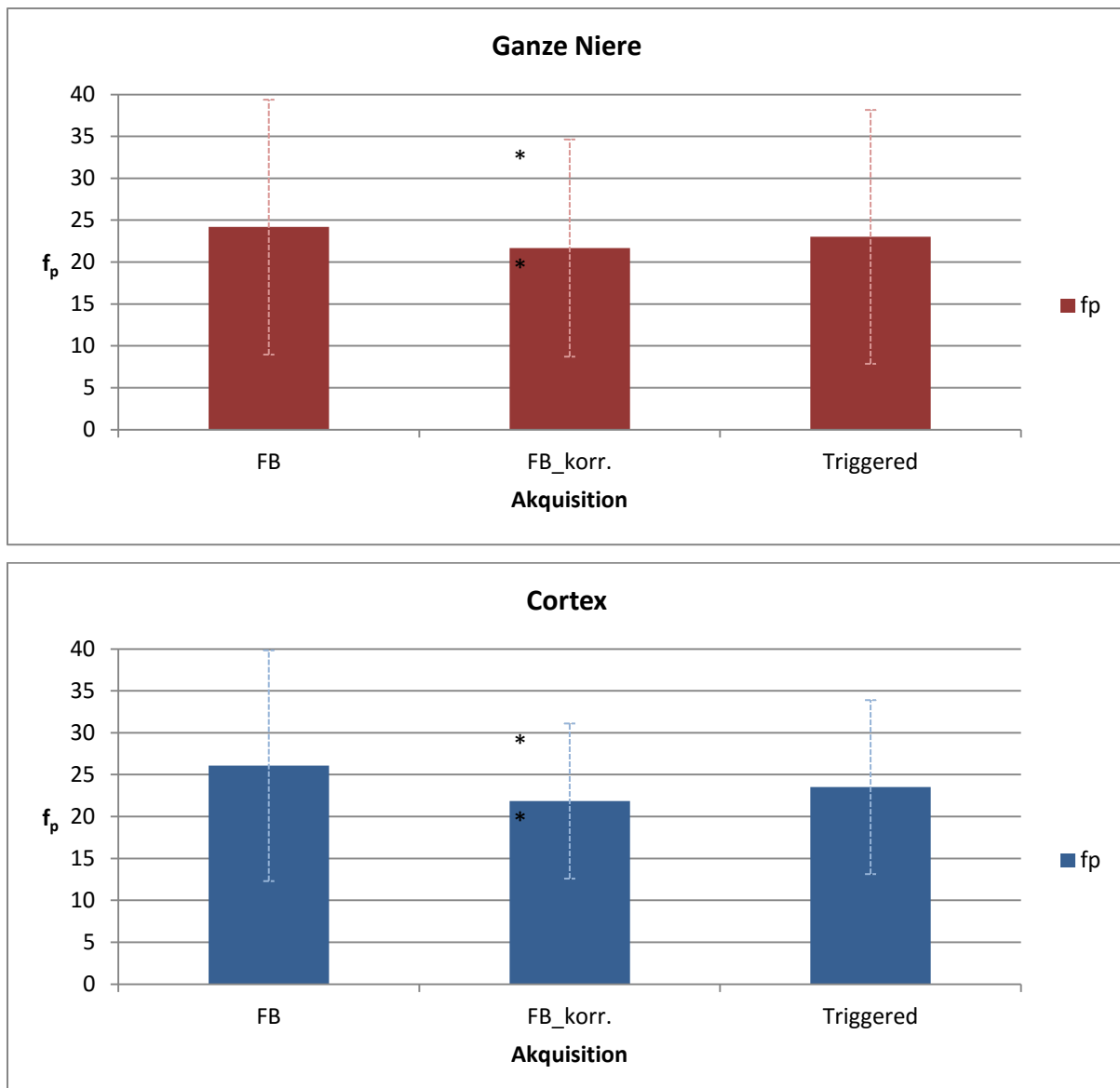
Insgesamt konnte in beiden Nieren jedoch eine signifikante Fehlerreduktion ($p < 0,01$) bei den bewegungskorrigierten Daten verglichen zu den Messungen unter freier Atmung erzielt werden (mittlere Fehlerreduktion in der linken Niere von 40,5% und in der rechten Niere von 42,3%).

Eine Reduktion des mittleren CV-RMSE unter Anwendung der Bewegungskorrektur verglichen mit der Atemtriggerungsmethode konnte in der linken Niere mit 35,5% und in der rechten Niere mit 36,1% verzeichnet werden ($p < 0,01$).

5.1.2. Mikrozirkulationsfraktion (f_p)

Es konnte gezeigt werden, dass f_p bei Anwendung der Bewegungskorrektur um 5,8 – 16,2% signifikant ($p < 0,01$ bei der ganzen Niere und $< 0,05$ bei Cortex und Medulla) niedriger war, als unter freier Atmung. Im Vergleich zur atemgetriggerten Messung war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Standardabweichung von f_p sank unter Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) um 14,5 – 21,1%. Verglichen zur atemgetriggerten Messung wurde eine signifikante Senkung der Standardabweichung nur für die gesamte Niere ($p < 0,01$) und die Medulla ($p < 0,05$) beobachtet. Nachfolgende Diagramme (Abbildung 22) veranschaulichen dies graphisch.



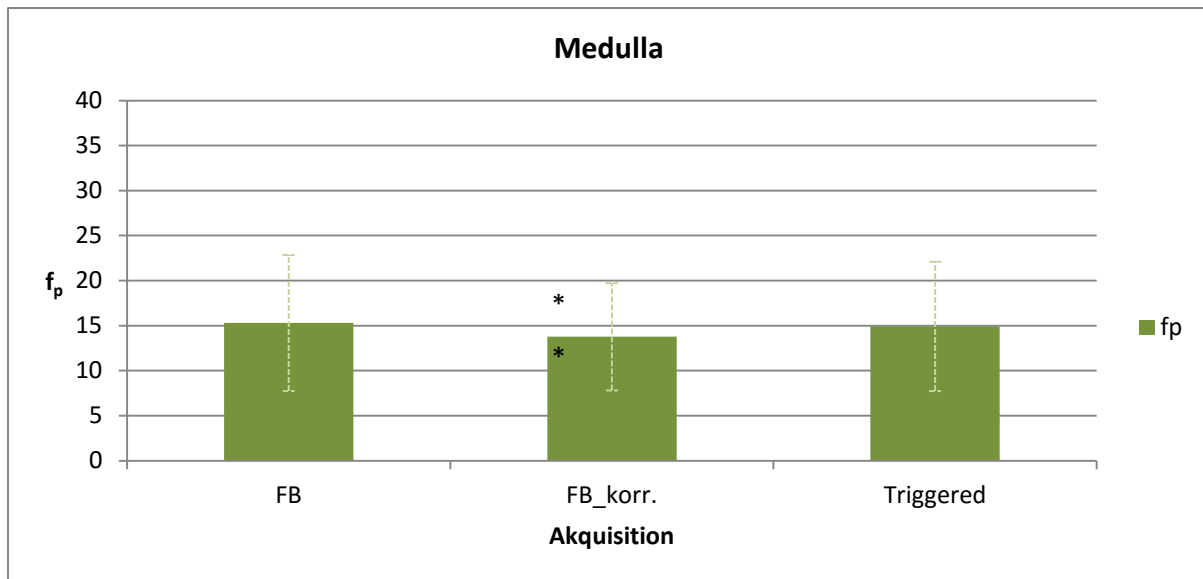


Abbildung 22: Mikroziirkulationsfraktion (f_p) und die Standardabweichung (STD) bei freier Atmung (FB), freier Atmung mit Korrektur (FB_korr.) sowie Atemtriggerung (Triggered) [%], * markiert Signifikanz

5.1.3. Pseudodiffusionskoeffizient D_p

Es zeigte sich, dass bei der gesamten Niere sowie dem Cortex, D_p bei Anwendung der Bewegungskorrektur um 8,5 – 14,4% signifikant ($p < 0,01$ bzw. $< 0,05$ bei Cortex) niedriger war als unter freier Atmung. Beim Vergleich zur atemgetriggerten Akquisition war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$) nachweisbar. Die Standardabweichung von D_p sank mit Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,01$ bei der gesamten Niere und Cortex, $p < 0,05$ bei der Medulla) um 13,4 – 15,2%. Im Vergleich zur Atemtriggerung wurde eine signifikant niedrigere Standardabweichung nur für die gesamte Niere ($p < 0,01$) beobachtet. Nachfolgende Diagramme (Abbildung 23) veranschaulichen dies graphisch.

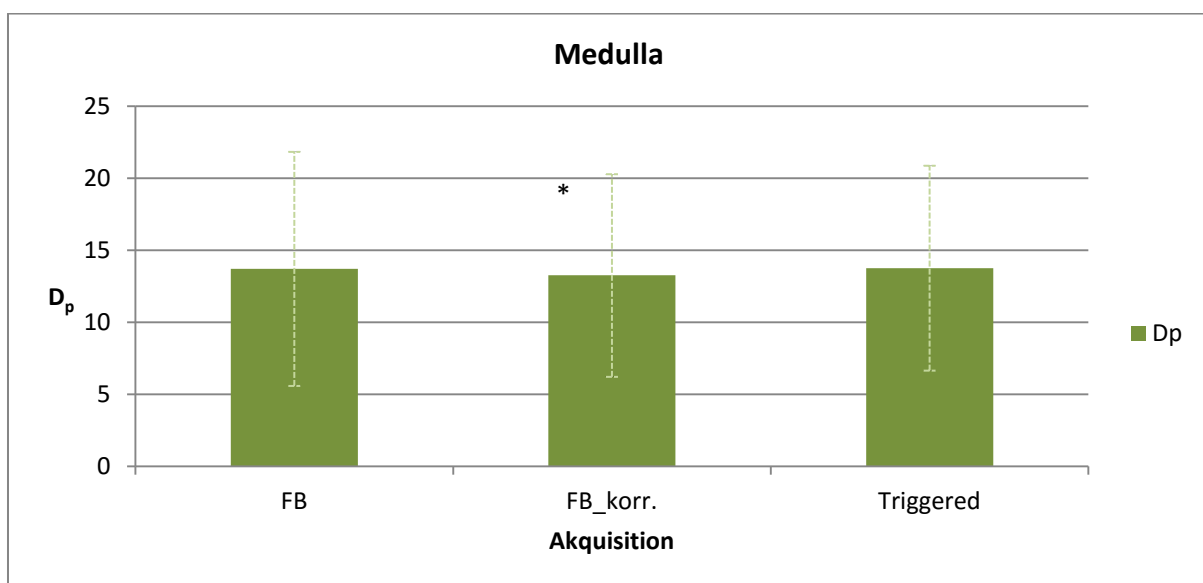
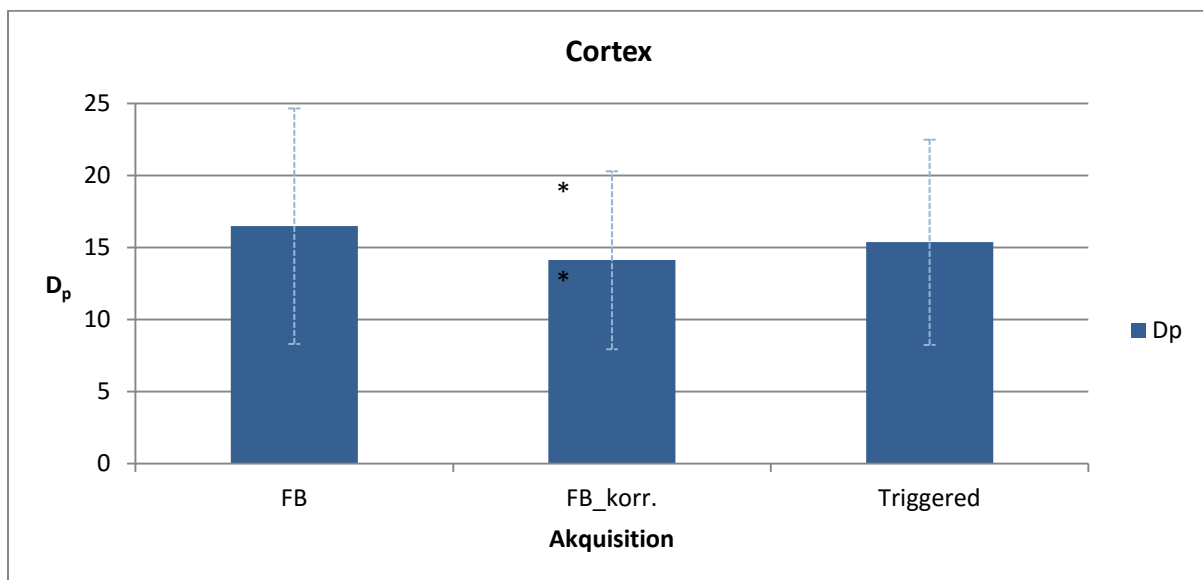
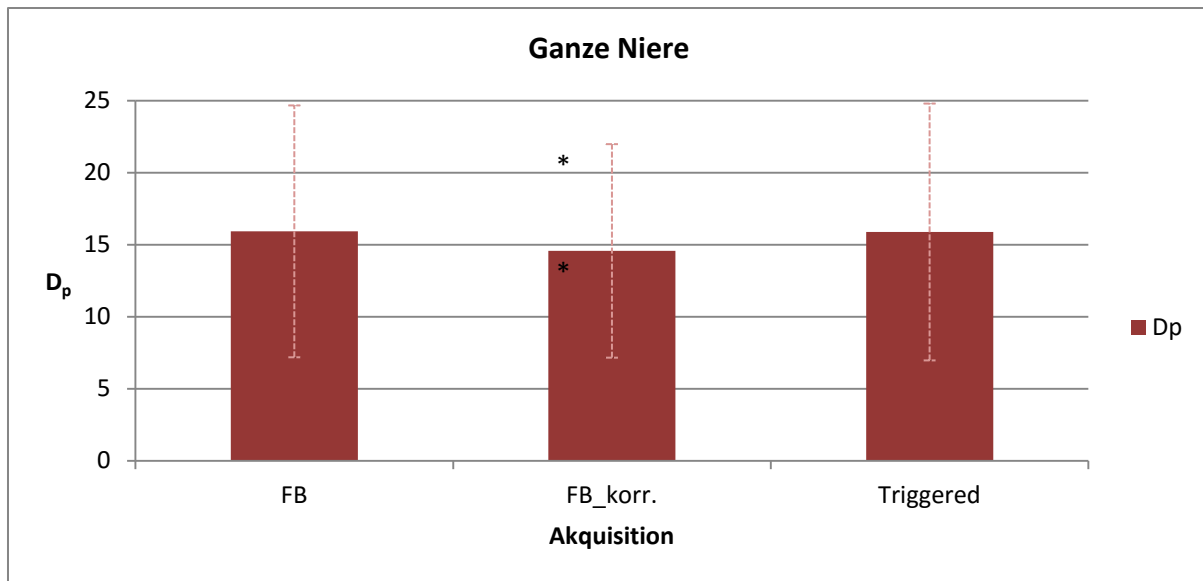
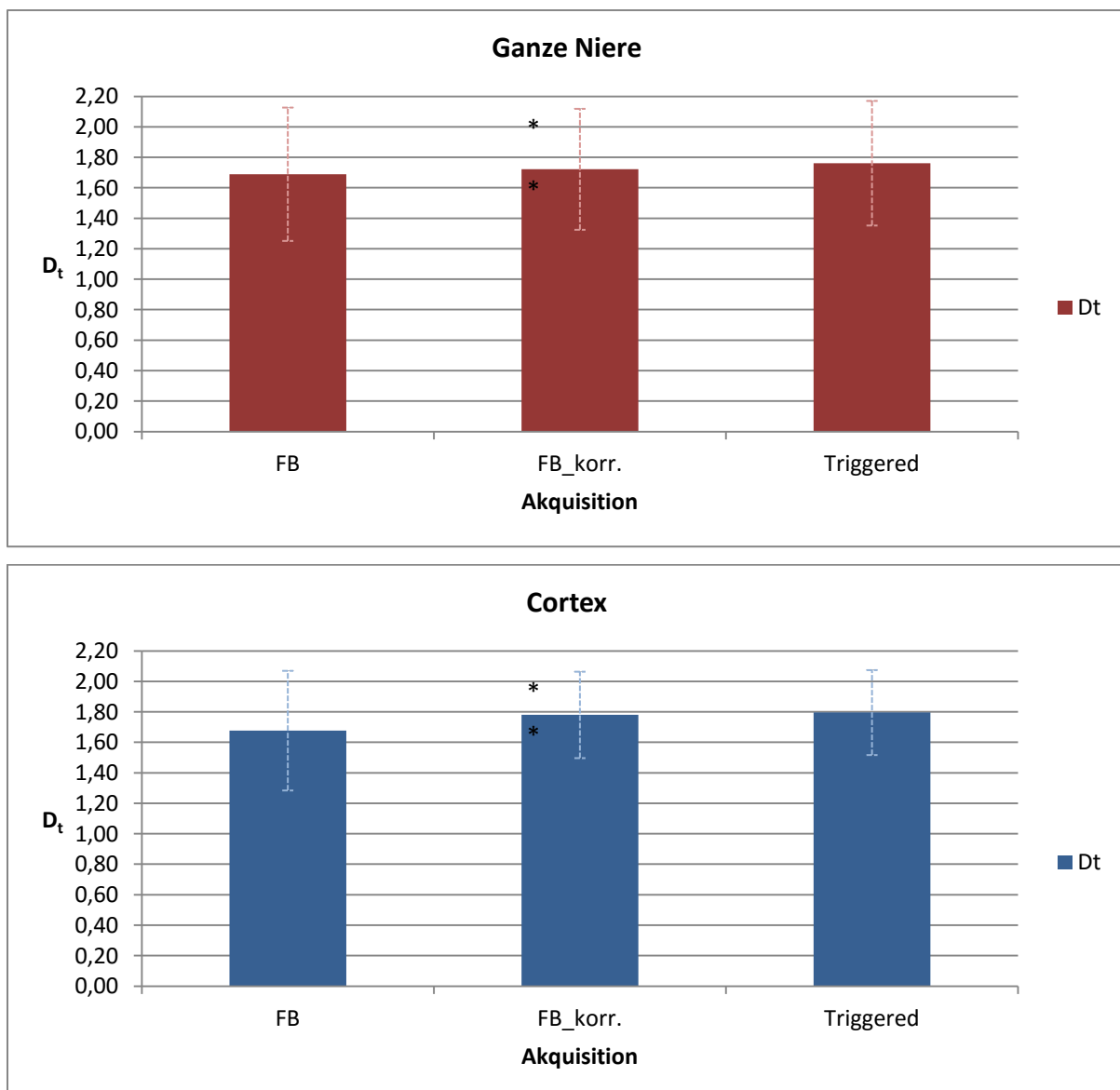


Abbildung 23: D_p und die STD bei freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung [$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]; * markiert Signifikanz

5.1.4. Gewebediffusionskoeffizienten D_t

Es konnte gezeigt werden, dass bei der gesamten Niere sowie dem Cortex, D_t bei Anwendung der Bewegungskorrektur um 1,9 – 6,2% signifikant ($p < 0,05$) höher war, als bei Messung unter freier Atmung. Beim Vergleich zur atemgetriggerten Messung konnte allerdings kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) nachgewiesen werden. Die Standardabweichung von D_t sank unter Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung signifikant ($p < 0,05$ bei der gesamten Niere und Cortex, $p < 0,01$ bei der Medulla) um 9,3 – 27,8%. Im Vergleich zur atemgetriggerten Messung wurde keine signifikante Senkung der Standardabweichung ($p < 0,05$) beobachtet. Nachfolgende Diagramme (Abbildung 24) veranschaulichen dies graphisch:



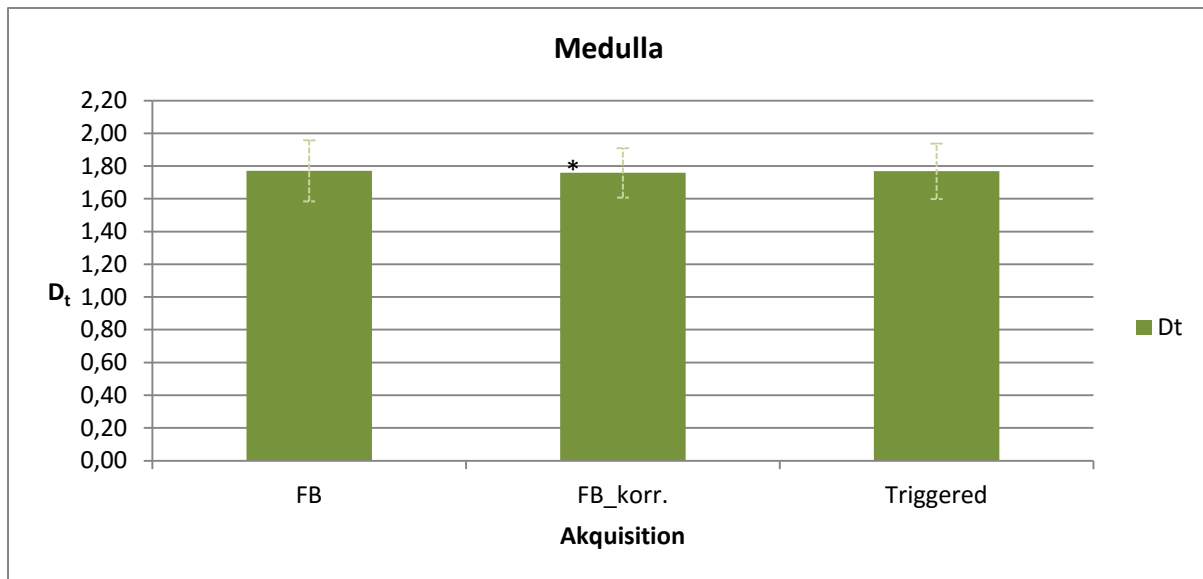


Abbildung 24: D_t und die STD bei freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung [$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]; * markiert Signifikanz

5.2. Diffusionstensorbildgebung (DTI)

5.2.1. Fehlerreduktion durch die Bewegungskorrektur

Mittlerer quadratischer Fehler (RMSE)

Die nachstehenden Graphiken (Abbildung 25, Abbildung 26) zeigen den RMSE bei freier Atmung der Patienten mit und ohne Bewegungskorrektur, sowie in atemgetriggerter Messung bei vier unterschiedlichen Signalintensitäten von 0 bis 800 s/mm^2 .

Es zeigt sich eine signifikante Verringerung des RMSE unter Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung und Atemtriggerung.

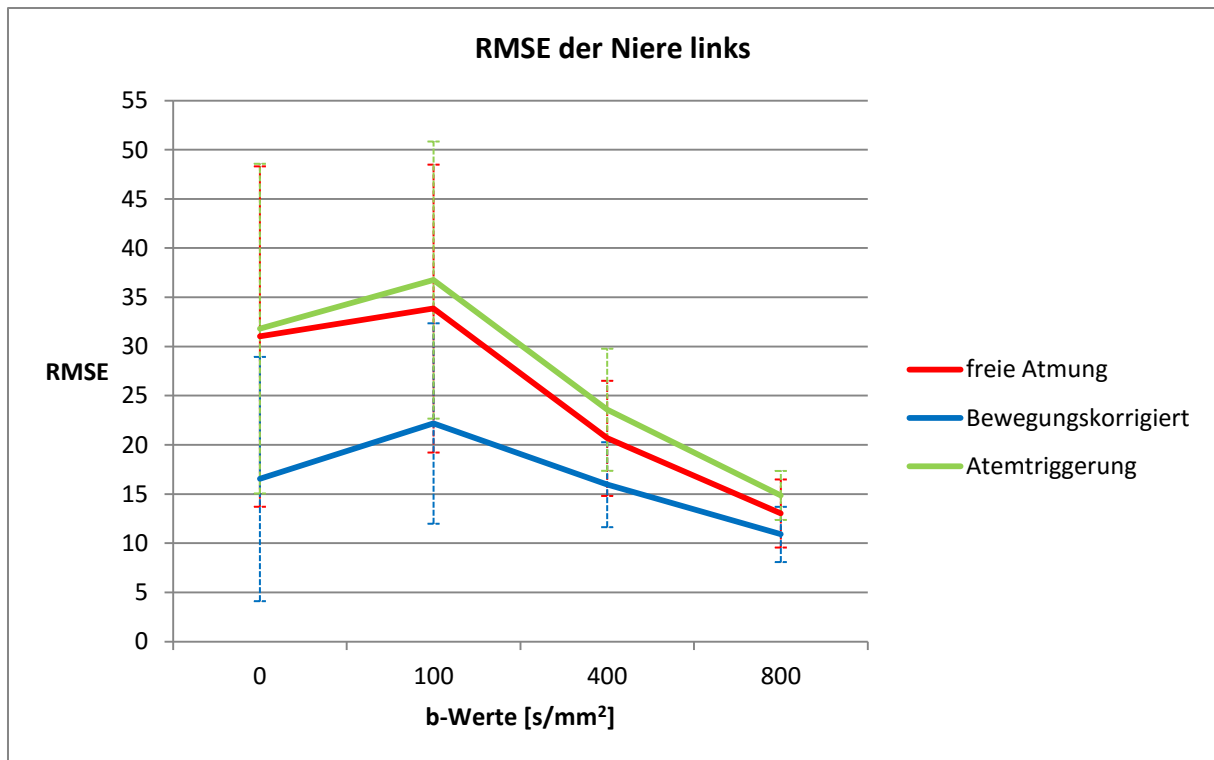


Abbildung 25: DTI RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

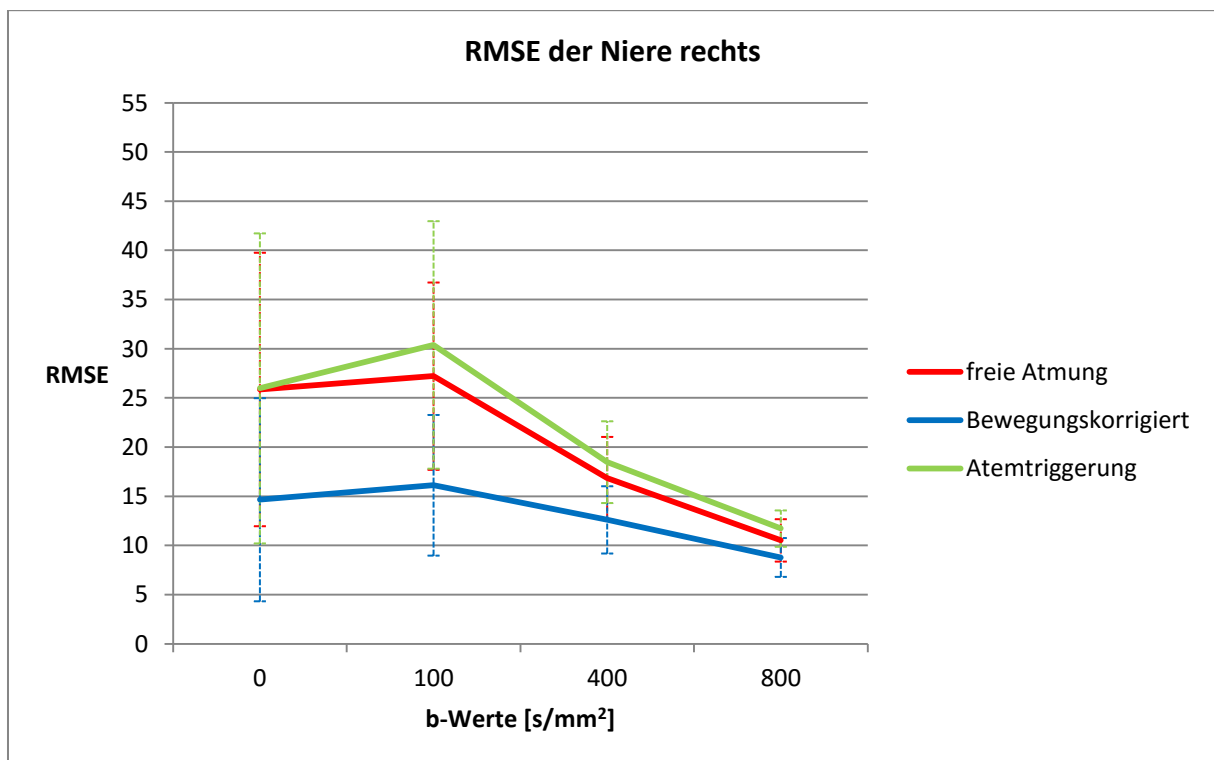


Abbildung 26: DTI RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

Wir stellten fest, dass die linke Niere einen um durchschnittlich 24,2% höheren RMSE aufwies, als die rechte Niere.

Insgesamt konnte in beiden Nieren eine deutliche Fehlerreduktion bei den bewegungskorrigierten Daten verglichen zu den Messungen unter freier Atmung erzielt werden (mittlere Fehlerreduktion in der linken Niere von 30,1% und in der rechten Niere von 31,4%).

Eine Reduktion des mittleren RMSE unter Anwendung der Bewegungskorrektur verglichen zur Atemtriggerung war in der linken Niere mit 36,7% und in der rechten Niere mit 36,8% annähernd identisch. Alle Ergebnisse waren mit einem p-Wert $< 0,01$ hoch statistisch signifikant.

Variationskoeffizient des RMSE (CV-RMSE)

Die nachstehenden Graphiken (Abbildung 27, Abbildung 28) zeigen den CV-RMSE, also das Verhältnis des absoluten Fehlers zu dem aggregierten gemittelten Signalabfall der einzelnen Koordinaten (x,y,z), bei freier Atmung der Patienten mit und ohne Bewegungskorrektur, sowie unter Atemtriggerung bei 4 unterschiedlichen Signalintensitäten von 0 bis 800 s/mm^2 . Auch der CV-RMSE zeigt eine deutliche Verringerung unter Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung und Atemtriggerung.

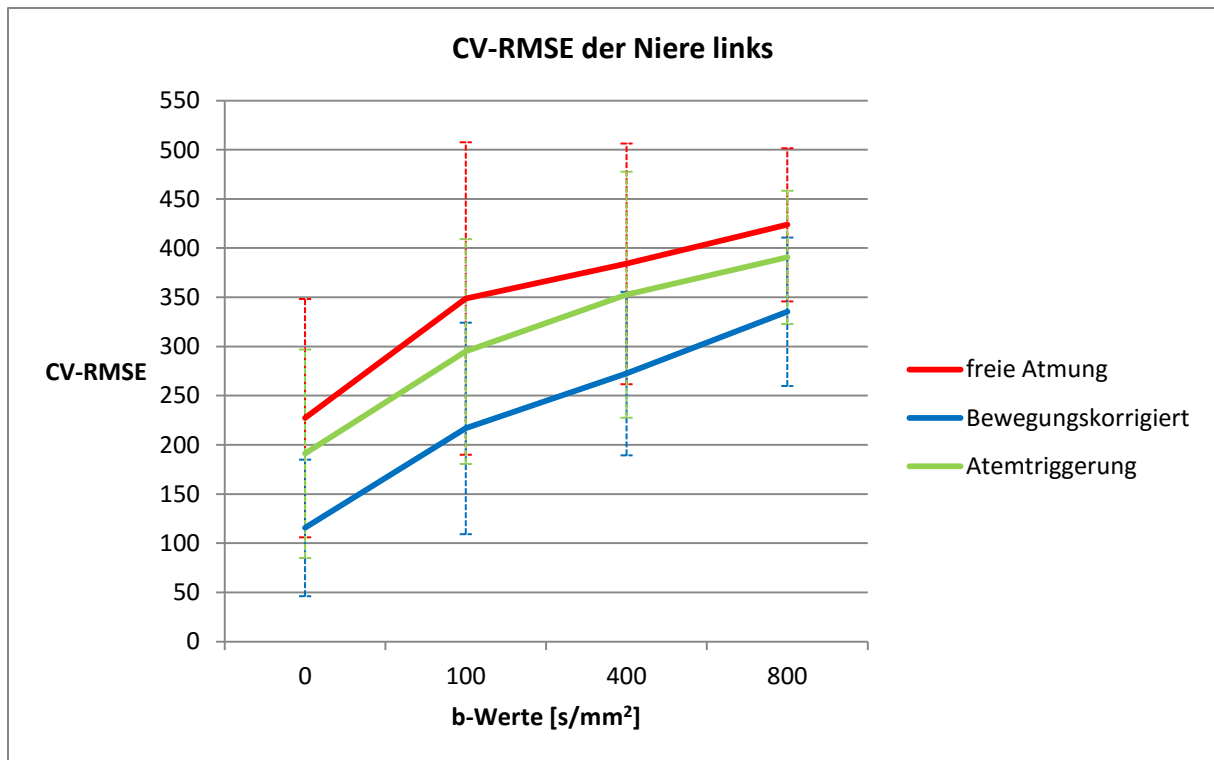


Abbildung 27: CV-RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

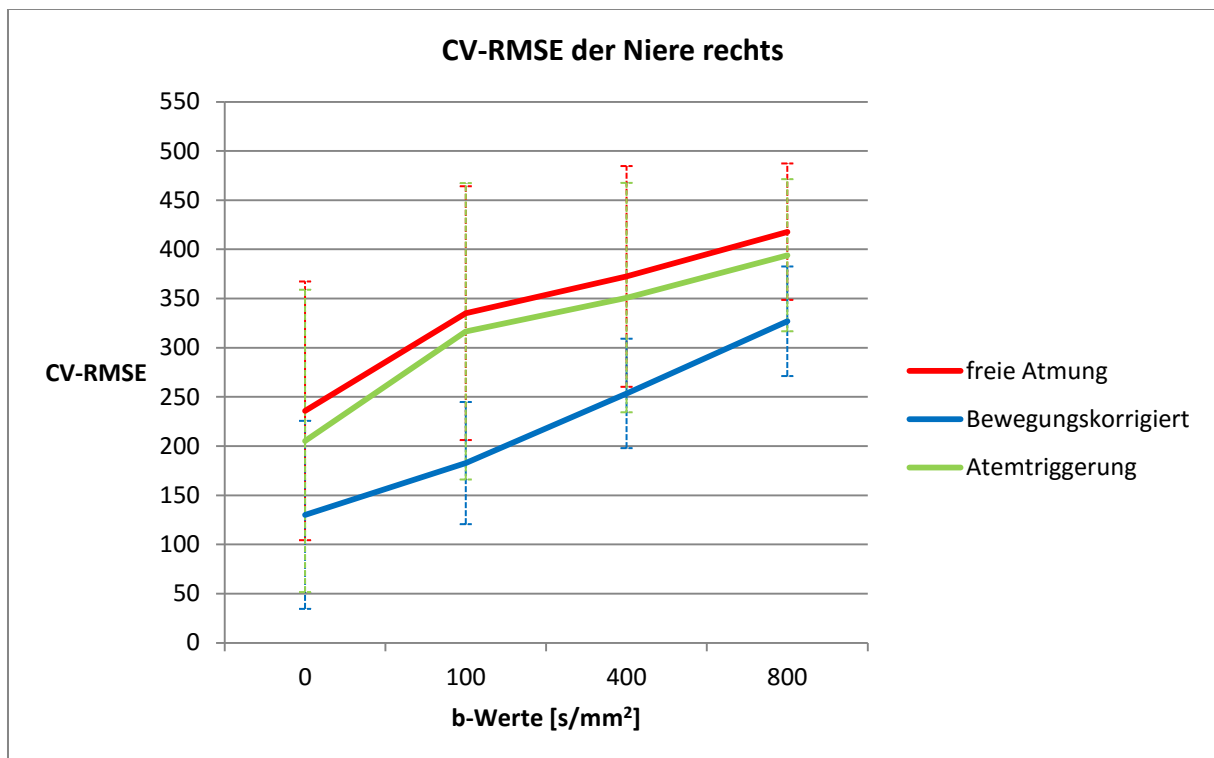


Abbildung 28: CV-RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

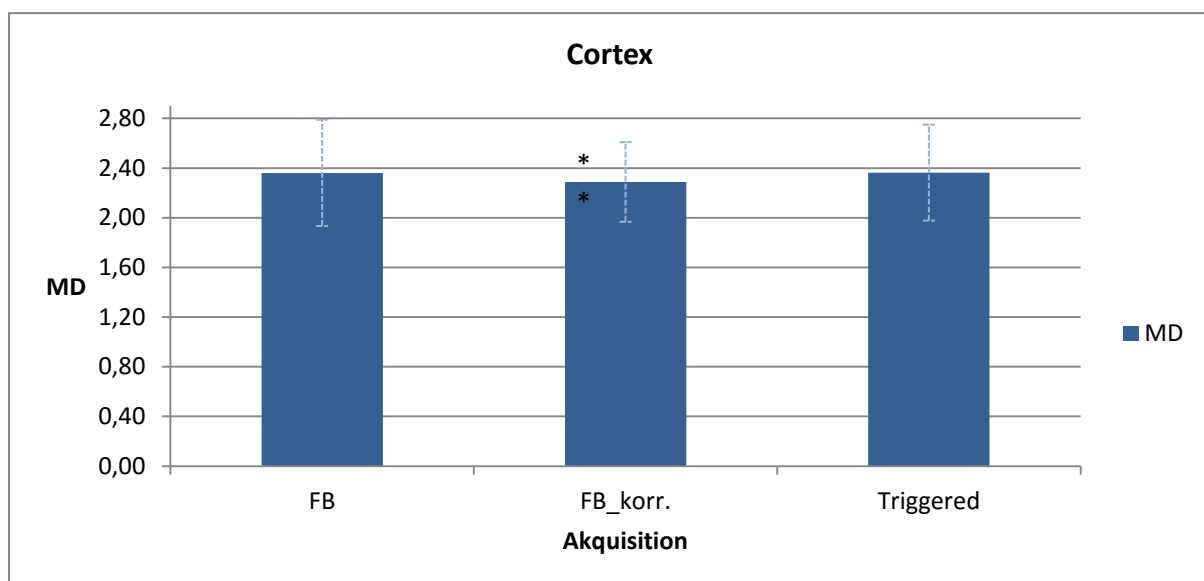
Beim CV-RMSE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der linken und der rechten Niere.

Insgesamt konnte in beiden Nieren jedoch eine signifikante Fehlerreduktion ($p < 0,01$) bei den bewegungskorrigierten Daten verglichen zu den Messungen unter freier Atmung erzielt werden (mittlere Fehlerreduktion in der linken Niere von 34,2% und in der rechten Niere von 36,0%).

Eine Reduktion des mittleren CV-RMSE unter Anwendung der Bewegungskorrektur verglichen zur Atemtriggerung konnte in der linken Niere mit 25,7% und in der rechten Niere mit 30,9% verzeichnet werden ($p < 0,01$).

5.2.2. Mittlerer Diffusionskoeffizient (MD)

Es konnte gezeigt werden, dass der MD bei Anwendung der Bewegungskorrektur um 3,1 – 9,6% signifikant ($p < 0,01$) niedriger war, als bei Messung unter freier Atmung. Im Vergleich zur Atemtriggerung war dieser Unterschied mit 3,6 – 4,4% signifikant geringer ($p < 0,01$). Die Standardabweichung der MD Messung sank unter Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) um 20,2 – 25,0%. Im Vergleich zur atemgetriggerten Messung wurde eine signifikante Senkung ($p < 0,01$ für den Cortex und $p < 0,05$ für die Medulla) der Standardabweichung um 7,3 – 17,8% beobachtet. Nachfolgende Diagramme (Abbildung 29) veranschaulichen dies graphisch:



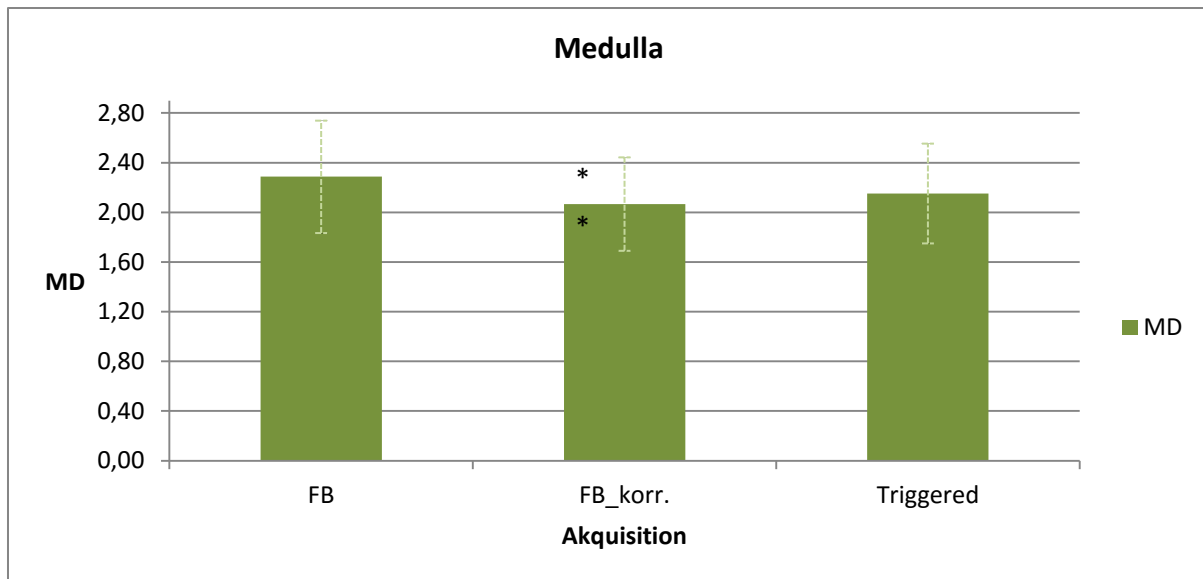


Abbildung 29: MD und die STD bei freier Atmung, freier Atmung mit Korrektur und Atemtriggerung [$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$], * markiert Signifikanz

5.2.3. Fraktionelle Anisotropie (FA)

Es zeigte sich, dass die FA des Cortex bei Anwendung der Bewegungskorrektur um 13,3% niedriger, in der Medulla jedoch um 16,1% höher war als bei Messung unter freier Atmung ($p < 0,01$). Beim Vergleich zur Atemtriggerung war die bewegungskorrigierte FA des Cortex ebenso um 12,8% erniedrigt ($p < 0,01$). Eine Erhöhung der FA der Medulla um 2,7% war allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Standardabweichung von FA sank unter Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) um 27,1 – 27,5%. Im Vergleich zur atemgetriggerten Messung wurde eine signifikante Senkung der Standardabweichung um 28,9 – 43,9% ($p < 0,01$) beobachtet. Nachfolgende Diagramme (Abbildung 30) veranschaulichen dies graphisch:

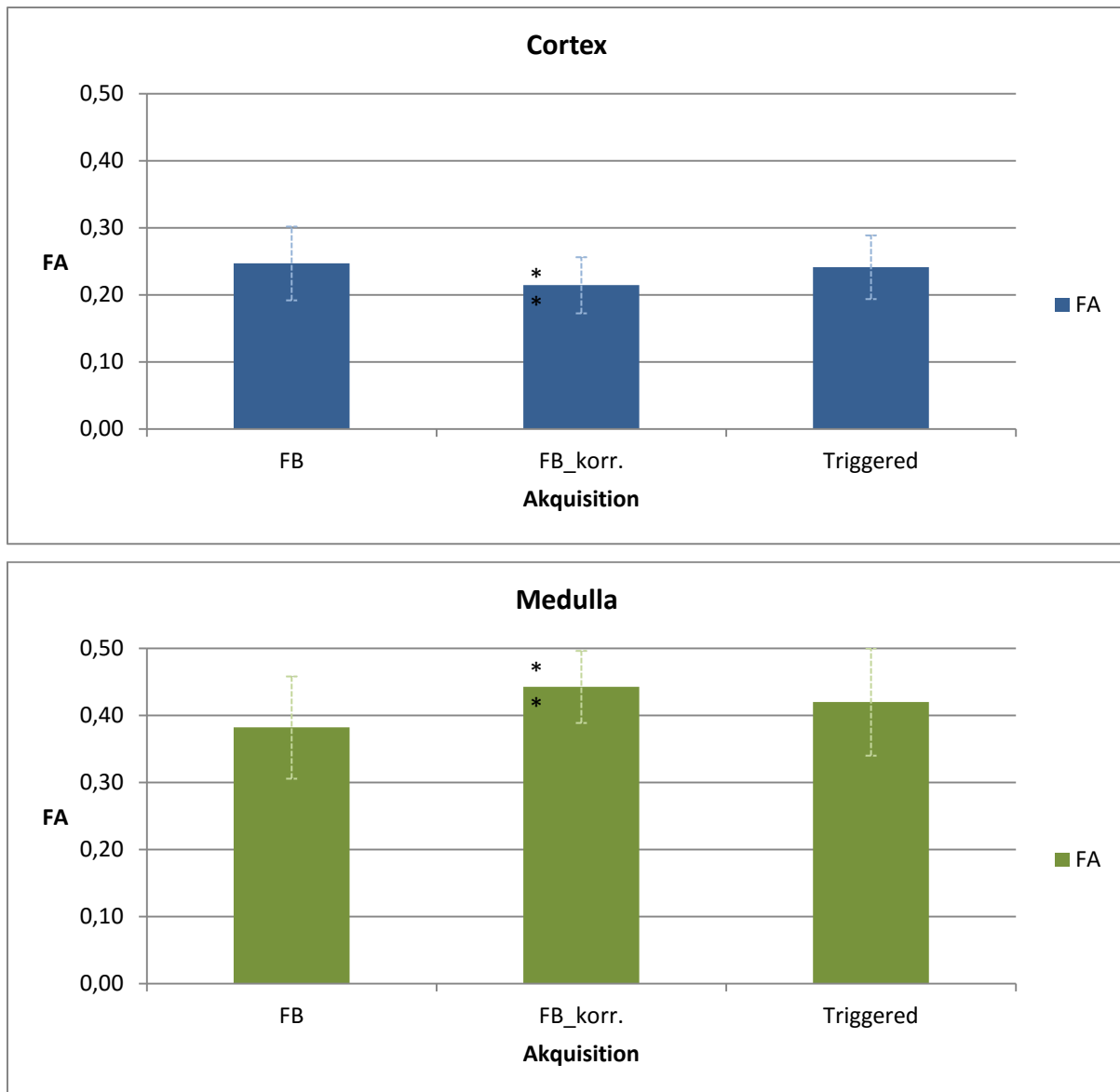


Abbildung 30: FA und die STD bei freier Atmung, freier Atmung mit Korrektur und Atemtriggerung, * markiert Signifikanz

5.3. Reproduzierbarkeit

Für eine Aussage zur Reproduzierbarkeit wurden die Probanden nach einigen Tagen erneut untersucht. Die absolute Differenz der entsprechenden Parameter zwischen der 1. und der 2. Messung wurde in den nachfolgenden Bland-Altman Plots jeweils auf der y-Achse, die Mittelwerte der Parameter zwischen 1. und 2. Messung auf der x-Achse aufgetragen. Idealerweise besteht kein Unterschied zwischen den beiden Messungen, die Differenz beträgt also 0. Die gestrichelten Linien bilden das 95% Konfidenzintervall und entsprechen den Übereinstimmungsgrenzen („limits of agreement“).

Die nachfolgenden Tabellen werden nicht im Text zitiert und erklärt.

5.3.1. IVIM Parameter (f_p , D_p und D_t)

			Freie Atmung		Bewegungskorrigiert		Atemgetriggert	
			Differenz	Mittelwert	Differenz	Mittelwert	Differenz	Mittelwert
f_p	GANZ	MW	-0,05	24,21	-0,94	22,16	-3,44	25,28
		STABW	9,27	2,72	7,26	3,01	9,92	5,97
	CORTEX	MW	0,57	25,80	-0,85	22,29	-1,04	25,15
		STABW	13,82	4,59	8,99	5,52	10,35	6,40
	MEDULLA	MW	-2,55	16,58	-1,69	14,62	0,88	14,85
		STABW	7,77	3,48	4,88	3,12	6,88	3,49
D_p	GANZ	MW	-0,03	15,94	0,14	14,50	-1,95	17,01
		STABW	3,60	1,40	3,26	1,66	4,86	2,32
	CORTEX	MW	-0,53	16,74	0,21	14,01	-2,68	16,76
		STABW	4,30	2,42	5,76	1,29	6,54	4,43
	MEDULLA	MW	0,23	13,59	0,93	12,78	-2,99	15,15
		STABW	5,34	1,97	4,99	1,98	5,06	4,35
D_t	GANZ	MW	-0,06	1,72	-0,03	1,74	0,02	1,76
		STABW	0,17	0,12	0,14	0,11	0,18	0,16
	CORTEX	MW	-0,10	1,73	-0,06	1,81	-0,06	1,82
		STABW	0,24	0,15	0,17	0,12	0,23	0,14
	MEDULLA	MW	0,00	1,77	-0,01	1,76	-0,10	1,83
		STABW	0,19	0,14	0,14	0,14	0,25	0,15

Tabelle 2: Vergleich der Reproduzierbarkeit der Parameter f_p , D_p und D_t für die gesamte Niere, den Cortex und die Medulla

Betrachtet man die gesamte Niere, so konnte durch die Bewegungskorrektur im Vergleich zu den anderen Akquirierungsmethoden bei allen untersuchten Parametern (f_p , D_p oder D_t) eine verbesserte Reproduzierbarkeit erreicht werden. So sanken die Übereinstimmungsgrenzen der Bewegungskorrektur von f_p im Vergleich zur freien Atmung um 21,7%, von D_p um 9,3% und von D_t um 14,9%. Vergleicht man die Bewegungskorrektur mit der Atemtriggerung, wurde eine Reduktion der Übereinstimmungsgrenzen bei f_p von 26,8%, bei D_p von 32,8% und bei D_t von 19,6% erreicht.

Ähnlich verhielten sich die Parameter auch in der Medulla. f_p konnte bei Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung um 37,2%, D_p um 6,6% und D_t um

25,5% niedrigere Übereinstimmungsgrenzen aufweisen. Verglichen mit der Atemtriggerung sanken diese bei f_p um 29,1%, bei D_p 1,5% bzw. bei D_t um 42,2%.

Bei isolierter Betrachtung des Cortex wurde bei den Parametern f_p und D_t ebenfalls eine Senkung der Übereinstimmungsgrenzen um 34,9% bzw. 28,6% verglichen zur Aufnahme in freier Atmung und 13,1% bzw. 25,7% im Vergleich zur Atemtriggerung erreicht. Bei D_p beobachteten wir allerdings bei freier Atmung um 34,2% niedrigere Übereinstimmungsgrenzen als bei der Bewegungskorrektur. Verglichen mit der Atemtriggerung war die Bewegungskorrektur allerdings auch bei D_p mit 11,9% niedrigeren Übereinstimmungsgrenzen besser reproduzierbar. Diese Effekte waren jedoch alle mit einem p-Wert größer 0,05 nicht signifikant.

Bei den Parametern f_p und D_p konnte unter Anwendung der Bewegungskorrektur auch eine signifikante ($p < 0,01$) Verringerung zwischen erster und zweiter Messung von 8,5 bzw. 9,0% beobachtet werden.

Eine Verringerung der Parameter wurde auch bei Vergleich der bewegungskorrigierten Parameter zu der atemgetriggerten Messung beobachtet. Allerdings war hier eine signifikante Verringerung um 14,7% nur für den Parameter D_p gegeben.

Vergleicht man die Atemtriggerung mit der freien Atmung, so wurde hinsichtlich des Mittelwertes der beiden Besuche eine nicht signifikante Steigerung um 2,5 – 6,7% beobachtet.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Folgenden für die Parameter f_p , D_p und D_t nur die Bland-Altman Plots mit Markierung der gesamten Niere als ROI angeführt (Abbildung 31-33). Die Plots für eine weitere differenzierte Unterteilung in Cortex und Medulla befinden sich im Anhang (Abbildung 1-6).

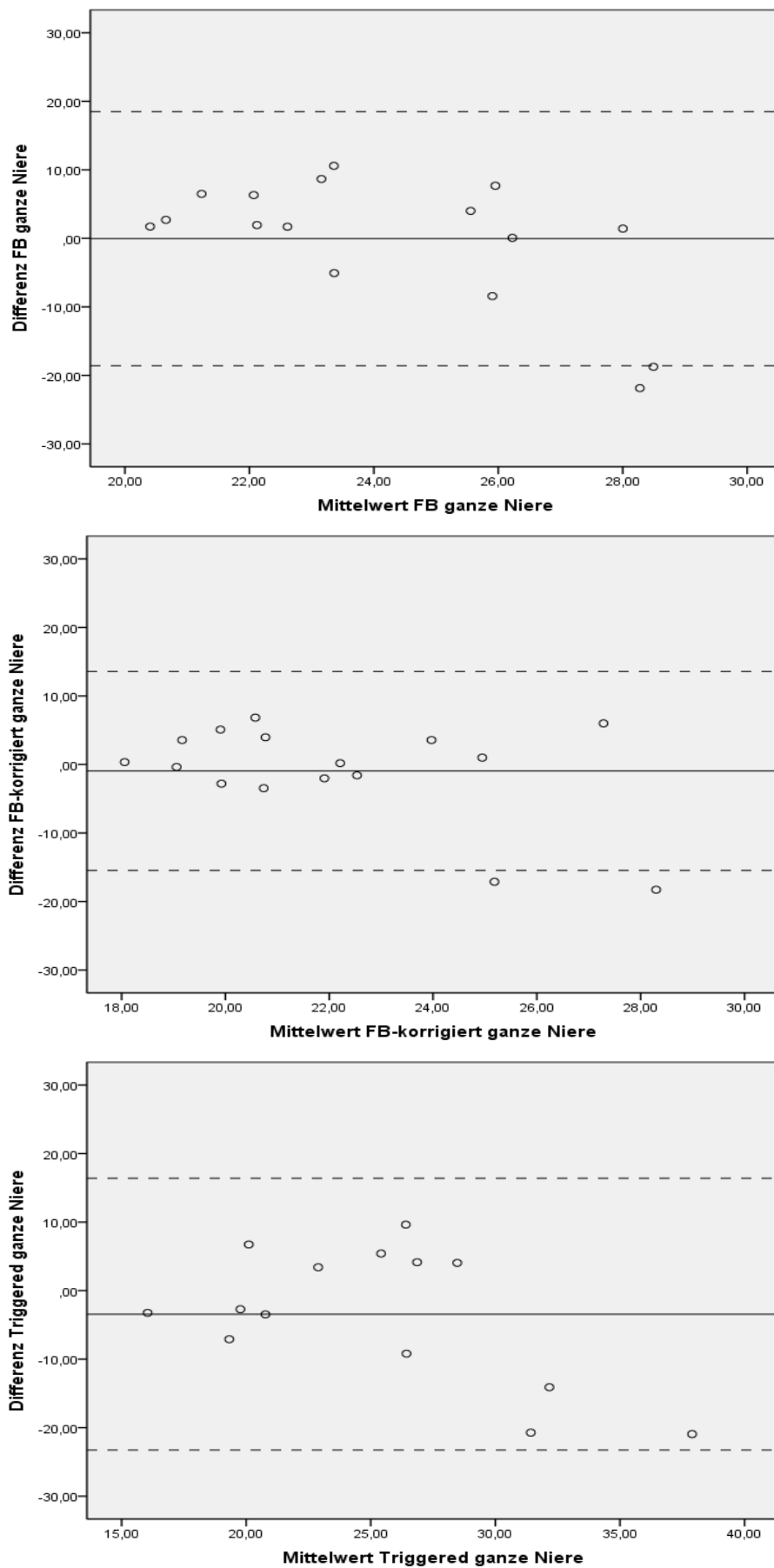


Abbildung 31: Reproduzierbarkeit des Parameters f_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien).

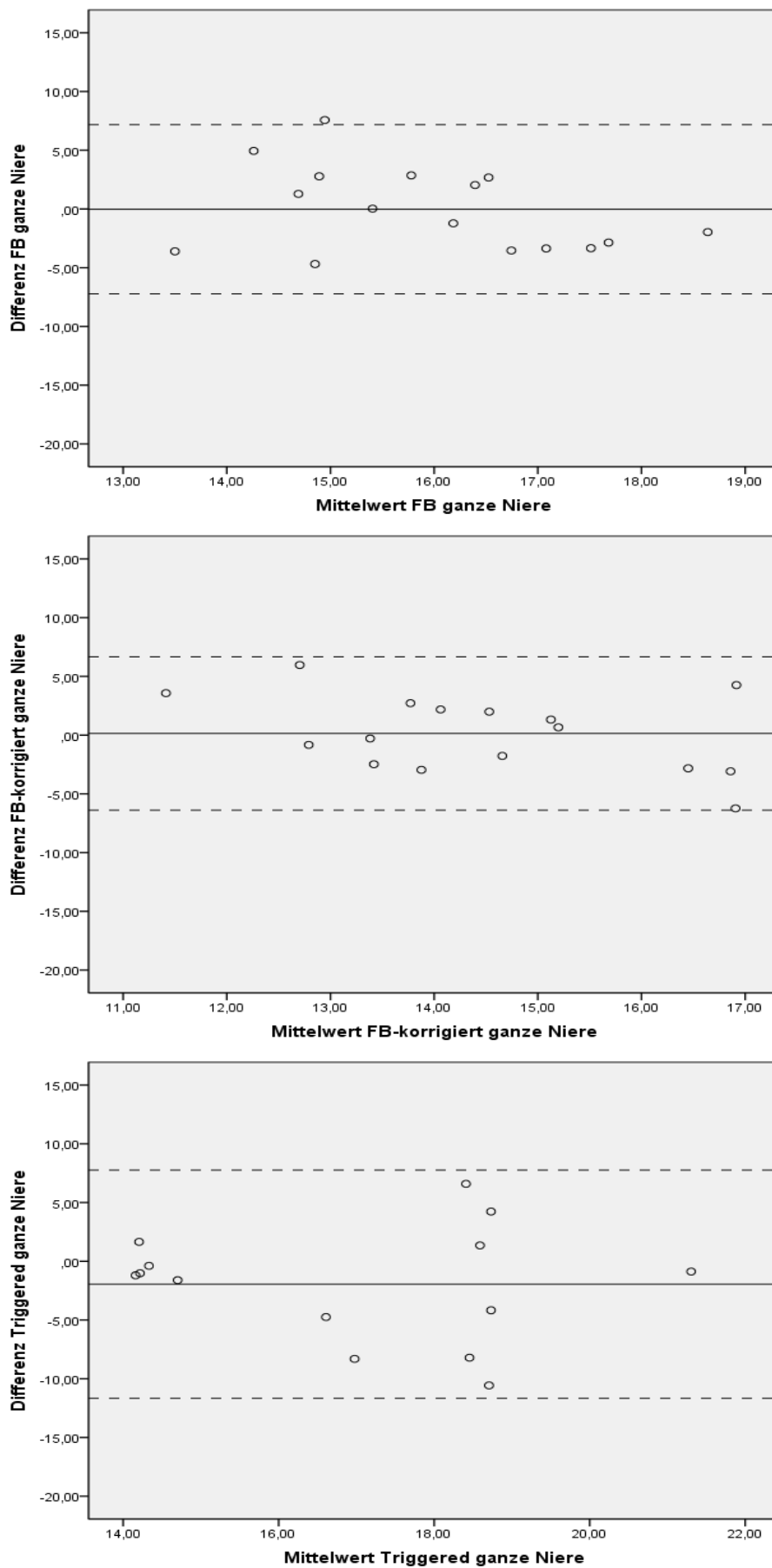


Abbildung 32: Reproduzierbarkeit des Parameters D_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung mit Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien).

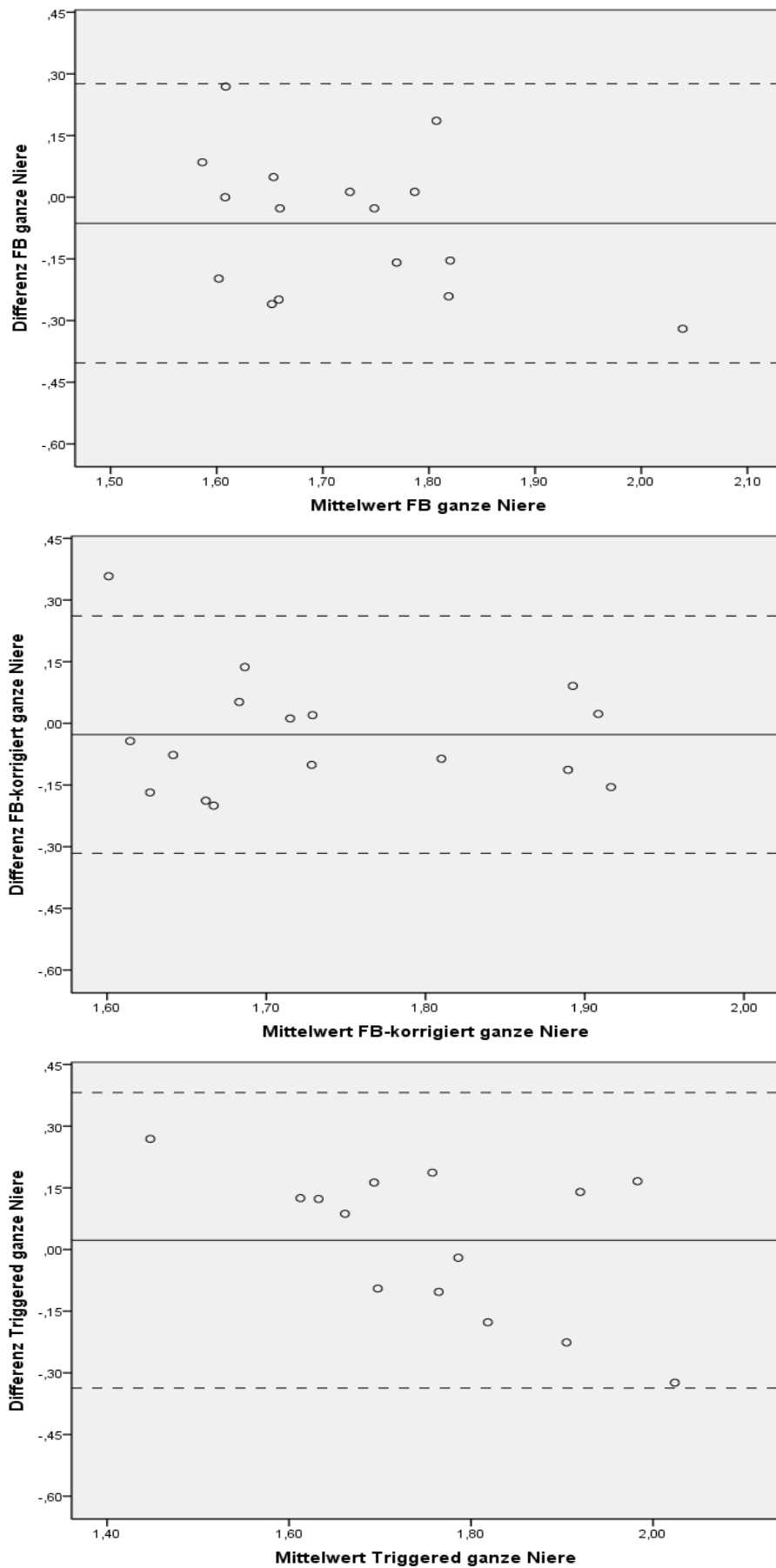


Abbildung 33: Reproduzierbarkeit des Parameters D_t bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung mit Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien).

5.3.2. DTI Parameter (MD und FA)

			Freie Atmung		Bewegungskorrigiert		Atemgetriggert	
			Differenz	Mittelwert	Differenz	Mittelwert	Differenz	Mittelwert
MD	CORTEX	MW	-0,03	2,37	0,00	2,28	-0,01	2,37
		STABW	0,13	0,08	0,07	0,06	0,14	0,05
	MEDULLA	MW	0,03	2,28	0,05	2,05	0,04	2,15
		STABW	0,11	0,09	0,10	0,07	0,18	0,09
FA	CORTEX	MW	0,00	0,25	0,00	0,22	-0,01	0,24
		STABW	0,04	0,02	0,02	0,01	0,03	0,01
	MEDULLA	MW	0,01	0,38	0,01	0,44	-0,01	0,43
		STABW	0,07	0,03	0,03	0,02	0,04	0,01

Tabelle 3: Vergleich der Reproduzierbarkeit der Parameter MD und FA für den Cortex und die Medulla

Analog zu den IVIM Parametern konnte auch bei den DTI Diffusionsparametern (MD und FA) durch die Bewegungskorrektur im Vergleich zu der freien Atmung oder Atemtriggerung eine verbesserte Reproduzierbarkeit erreicht werden.

So sanken die Übereinstimmungsgrenzen des MD bei Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung um 46,6% im Cortex und um 14,1% in der Medulla. Verglichen mit der Atemtriggerung sanken diese um 50,8% im Cortex und um 44,6% in der Medulla. Diese Ergebnisse waren mit einem p-Wert kleiner 0,01 signifikant.

Eine noch deutlichere Reduktion der Übereinstimmungsgrenzen konnte jedoch bei der FA beobachtet werden. So sanken diese unter Anwendung der Bewegungskorrektur verglichen mit der freien Atmung signifikant um 61,4% im Cortex und um 57,6% in der Medulla. Im Vergleich zur Atemtriggerung sanken sie signifikant um 46,0% im Cortex, in der Medulla mit 32,5% jedoch nicht signifikant ($p < 0,05$).

Beim Parameter MD konnte unter Anwendung der Bewegungskorrektur auch eine signifikante ($p < 0,01$) Verringerung zwischen erster und zweiter Messung von 3,8% - 9,8% erzielt werden. FA verringerte sich signifikant ($p < 0,01$) im Bereich des Cortex um 13,7%, im Bereich der Medulla erhöhte sie sich jedoch um 15,5%.

Dieser Trend war gleichermaßen signifikant beim Vergleich der bewegungskorrigierten Parameter mit der atemgetriggerten Messung zu beobachten.

Nachfolgende Bland-Altman-Plots veranschaulichen dies graphisch (Abbildung 34-37):

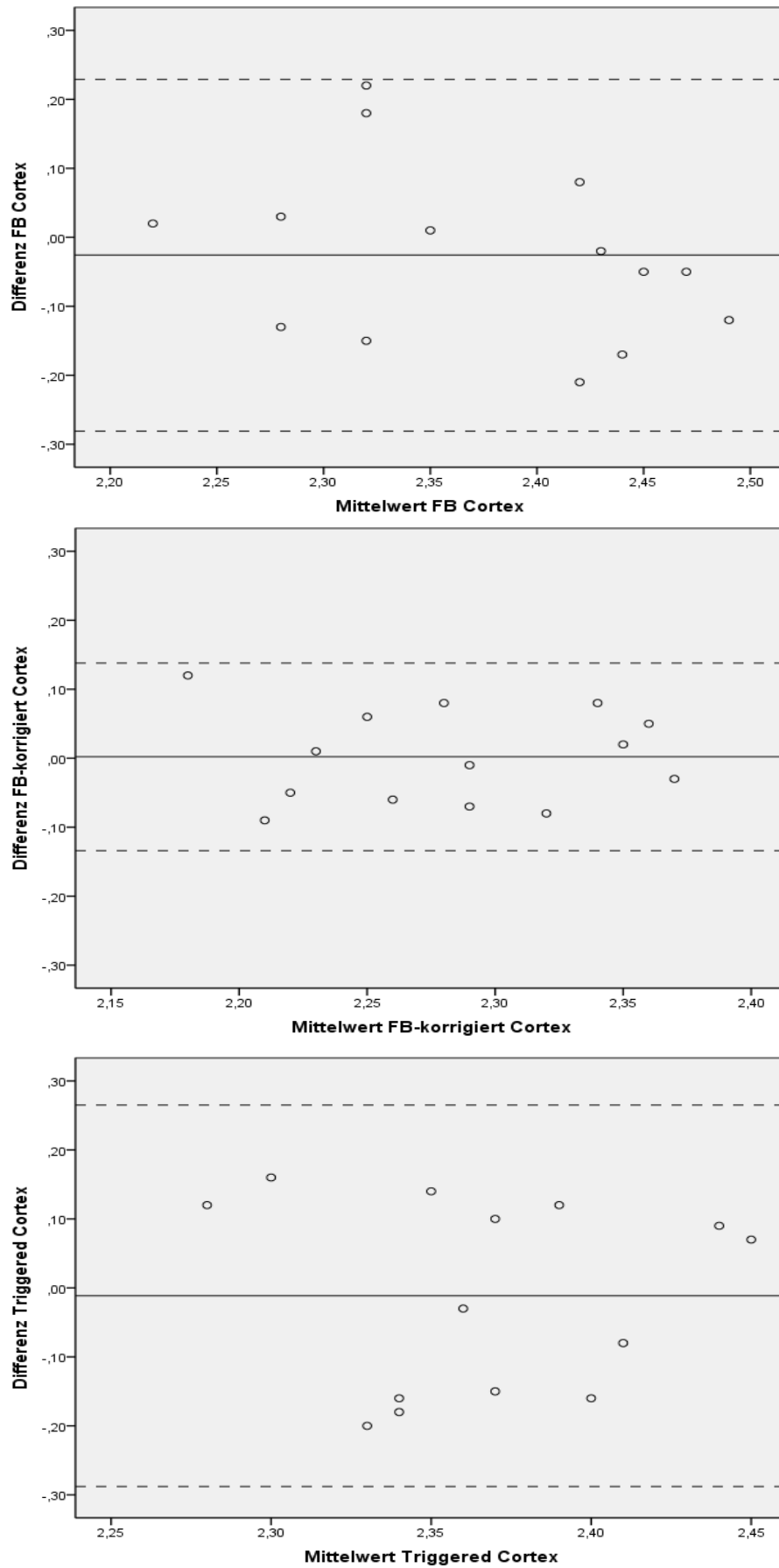


Abbildung 34: Reproduzierbarkeit des **Parameters MD** bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist der **Cortex**

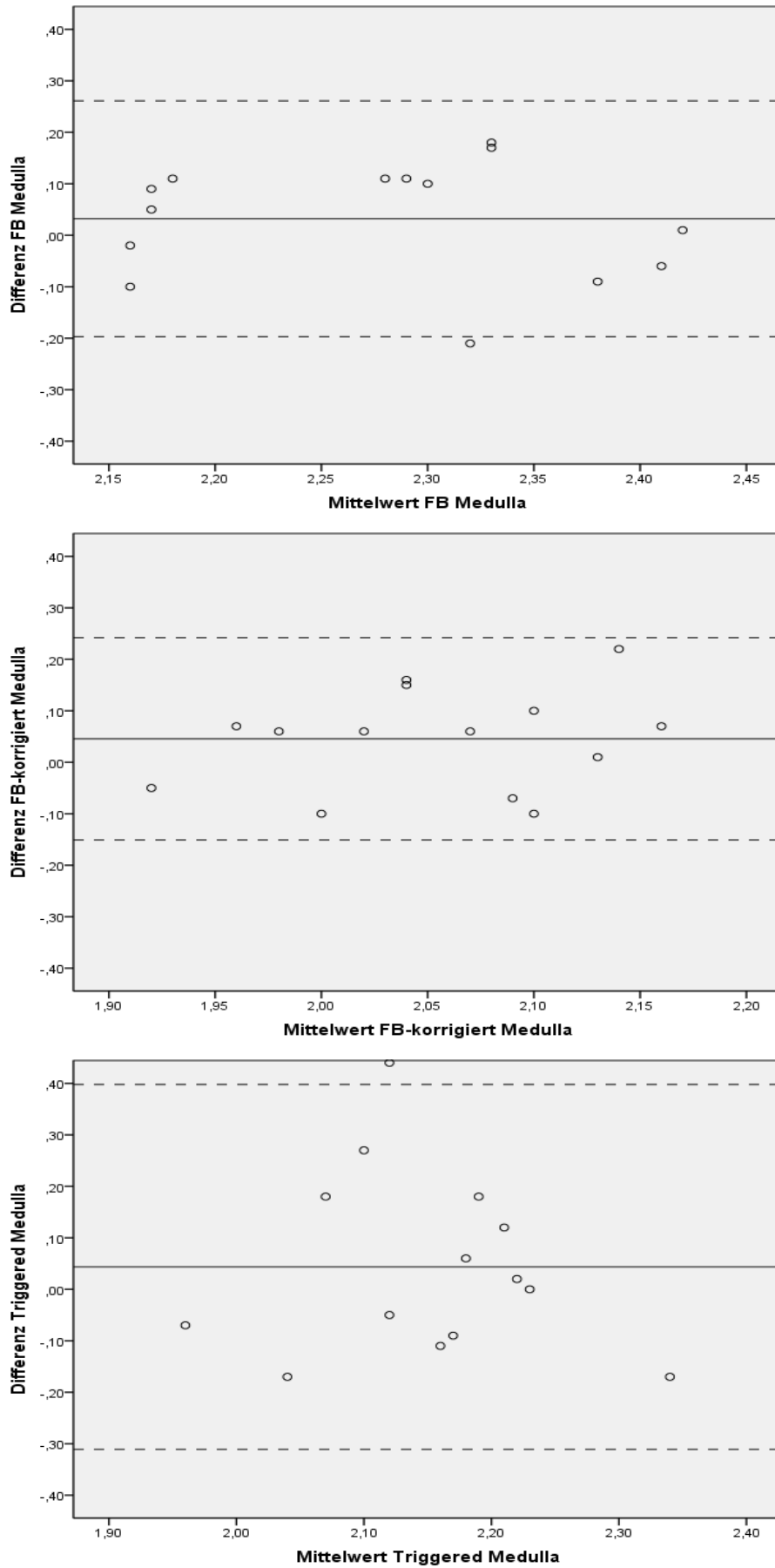


Abbildung 35: Reproduzierbarkeit des **Parameters MD** bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung mit Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist die **Medulla**

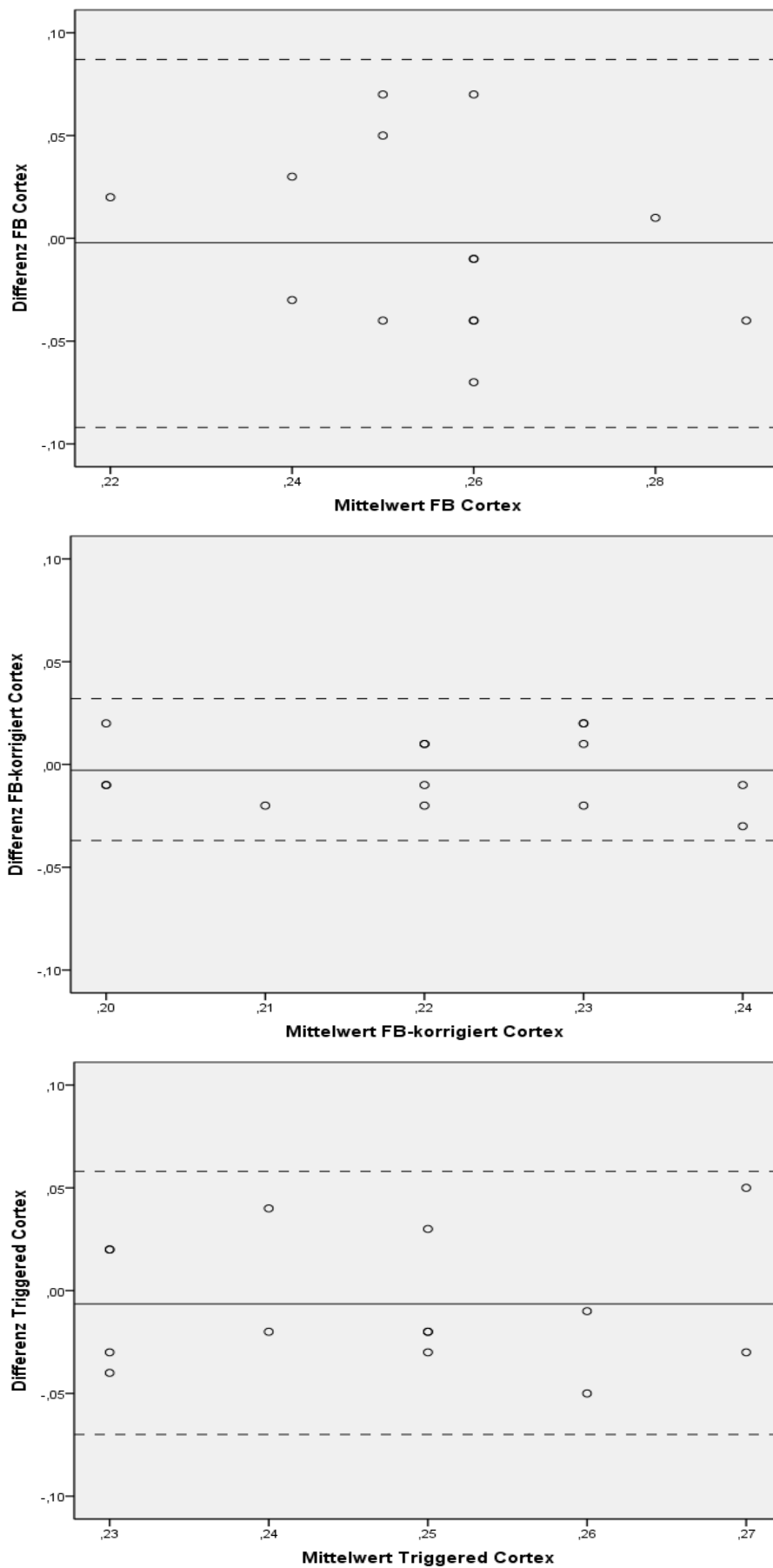


Abbildung 36: Reproduzierbarkeit des Parameters FA bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist der Cortex

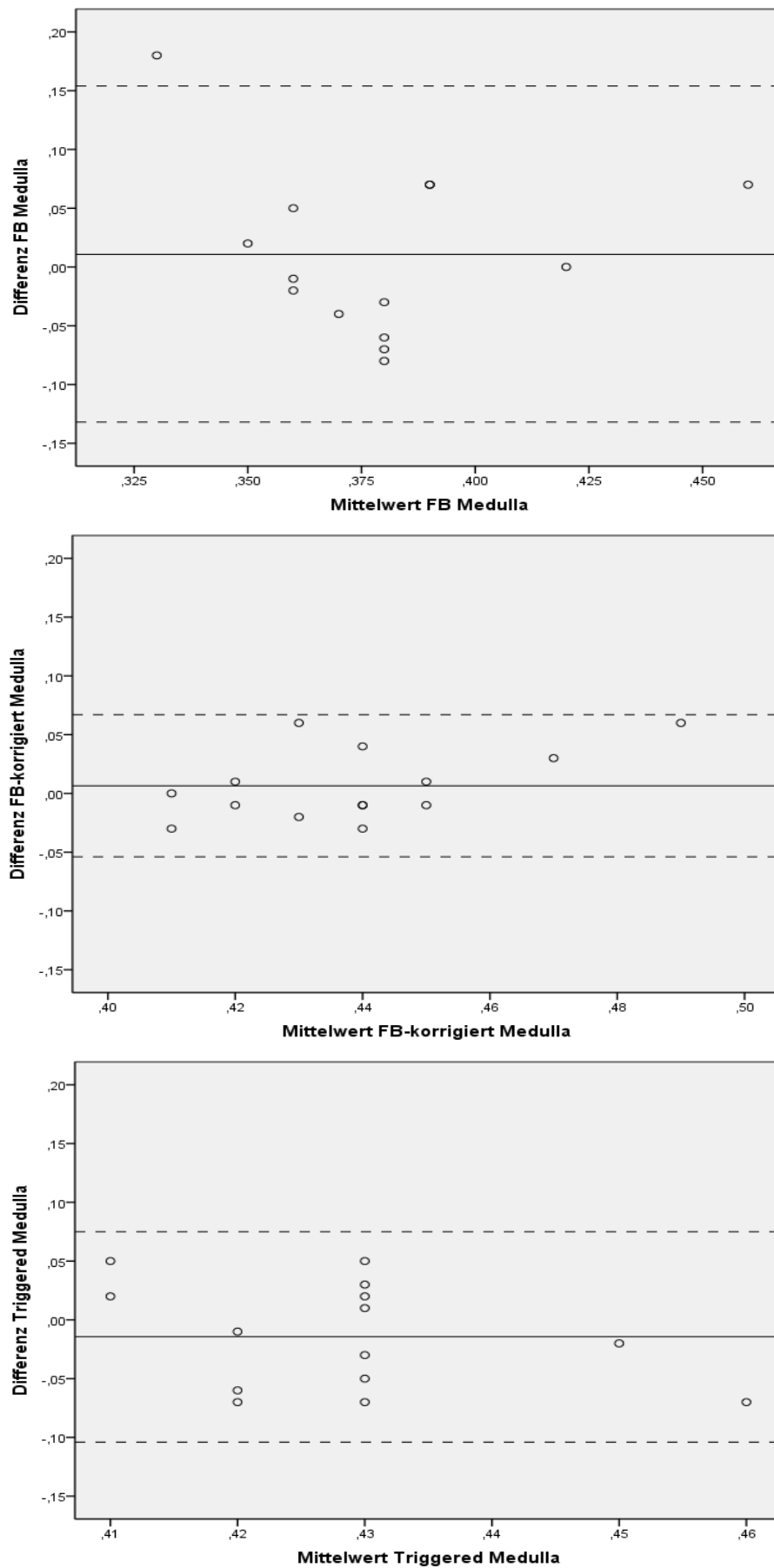


Abbildung 37: Reproduzierbarkeit des Parameters FA bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist die **Medulla**

6. DISKUSSION

Die Degradierung des Bilddatenmaterials aufgrund von Pulsations-, Atmungs- oder Körperbewegung bedingt trotz intensiver Forschung weiterhin eine eingeschränkte klinische Anwendung der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie vor allem in der Untersuchung von abdominellen Organen (Le Bihan, 1991; Namimoto et al., 1997; Tien et al., 1994; Tsuruda et al., 1990).

Zeitintensive Methoden wie Aufnahmen während Atempausen oder in möglichst gleichen Phasen des Atemzyklus – mittels Atemgurt oder Navigatortriggerung – konnten sich bisher zur Vermeidung von Artefaktbildungen in der klinischen Anwendung nicht durchsetzen.

In dieser Arbeit wurde eine neuartige nachträgliche digitale Bewegungskorrektur, der unter freier Atmung aufgenommenen MR-Diffusions-Datensätze, verwendet und die Diffusionsparameter (MD, FA, f_p , D_p und D_t) mit denen unter freier Atmung sowie atemgetriggelter Aufnahme verglichen. Es zeigten sich unter Anwendung der Bewegungskorrektur signifikant stabilere Diffusionsparameter mit einer verbesserten Reproduzierbarkeit. Als großer Vorteil verlängert sich durch die nachträgliche Bearbeitung die Untersuchungszeit für den Patienten nicht. Je nach Rechenleistung des Computers nimmt die Bewegungskorrektur etwa 15-30 Minuten in Anspruch.

In einem ersten Konsens (Padhani et al., 2009; Thoeny et al., 2009) wurde für die Untersuchung von Tumoren die einfache DWI Akquisition in freier Atmung empfohlen. Allerdings stellt sich die Untersuchung der Niere in freier Atmung sehr schwierig dar, da dies das Organ mit der höchsten Atemverschieblichkeit ist (Schwartz et al., 1994).

Eine große Anzahl von Arbeiten, die sich mit dem Problem der Bewegungskorrektur auseinandersetzen, existiert auf dem Gebiet der Neuroradiologie. So wurden beispielsweise mehrere Bildnachbearbeitungsverfahren entwickelt um die Verzerrungseffekte durch Restwirbelströme zu reduzieren bzw. zu verhindern (Andersson et al., 2002; Bernarding et al., 2000; Haselgrove et al., 1996; Kober et al., 2012; Mangin et al., 2002).

Auch in der Diagnostik von Mamma-, Prostata- und oropharyngealen Plattenepithel-Karzinomen wird die Bewegungskorrektur zunehmend eingesetzt und zeigt eine

Verringerung der Varianz der Diffusionsparameter und eine bessere Reproduzierbarkeit (Arlinghaus et al., 2011; Chawla et al., 2013; De Luca et al., 2011).

Eine weitere klinische Anwendung erlangt die Bewegungskorrektur in der Strahlentherapie, in der anatomische Bezugsmarkierungen – welche für die Eingrenzung des zu bestrahlenden Gebietes nötig sind – bewegungskorrigiert werden und somit die Mitbestrahlung von Nachbarstrukturen verringert wird (de Boer et al., 2013; Smitsmans et al., 2011; van der Wielen et al., 2008).

6.1. Fehlerreduktion

Es kam unter Anwendung der Bewegungskorrektur zu einer signifikanten Reduktion des mittleren quadratischen Fehlers sowie dessen Variationskoeffizienten, was als Erfolg der Bewegungskorrektur zu interpretieren ist. Interessant ist jedoch, dass bei einigen Probanden sowohl in der DTI- als auch in der IVIM-Messung unter Atemtriggerung ein höherer Fehler auftrat als bei Messung in freier Atmung. Möglicherweise ist dieser Effekt darauf zurückzuführen, dass der Atemgurt bei verstärkter und unregelmäßiger Atmung des Patienten den Atemzyklus falsch definiert und es somit zu einer fehlerhaften Registrierung kommt.

Bei graphischer Betrachtung der Fehlerreduktion mittels Farbkarten ist gut erkennbar, dass diese v.a. am Rand der definierten Region auftritt. Hiermit könnte erklärt werden, warum unter freier Atmung v.a. der Cortex verfälschte Daten liefert.

Auffällig war auch, dass die linke Niere um durchschnittlich 26% höhere Fehler aufwies als die rechte Niere. Als Erklärung können die anatomischen Verhältnisse – wie etwa eine räumliche Bewegungseinschränkung der rechten Niere durch die Leber – herangezogen werden, die höhere kardial- sowie pulmonal-induzierte Bewegungsartefakte der linken Niere hervorrufen. Dieses Phänomen ist auch in der Literatur bekannt und führte oftmals dazu, dass die linke Niere von vornherein von den Messungen ausgeschlossen und somit bewusst nur die rechte Niere untersucht wurde (Sigmund et al., 2012).

Der Vorteil der Registrierung ist also eine bei steigender Diffusionswichtung weitgehend still stehende Niere, wodurch es zu einer wesentlich exakteren Berechnung der Diffusionsparameter kommen kann.

6.2. Funktionelle Parameter

Es ist bereits seit vielen Jahren bekannt, dass speziell in der Niere die anatomische Struktur und die Funktion eng miteinander verknüpft sind (Lemley et al., 1987).

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die einen veränderten mittleren Diffusionskoeffizienten als sensitiven Indikator für renale Dysfunktionen ansehen. So verringert sich der MD bei Nierenarterienstenosen (Xu et al., 2007; Yildirim et al., 2008), Niereninsuffizienz (Namimoto et al., 1999; Thoeny et al., 2005), Pyelonephritis (Thoeny et al., 2005), Steinobstruktionen (Thoeny et al., 2009), Pyonephrose (Cova et al., 2004), Nierentumoren (Chandarana et al., 2011; Squillaci et al., 2004; Taouli, Thakur, et al., 2009) und akuter Transplantatabstoßung (Hueper et al., 2011; Thoeny et al., 2006; Yang et al., 2004). Neuere Studien konnten sogar nachweisen, dass die Diffusionsparameter mit einzelnen Stadien der Nierenfunktionsstörung bei der Glomerulonephritis (Feng et al., 2014) sowie der chronischen Niereninsuffizienz (Wang et al., 2014) korrelieren, d.h. hier eine direkte klinische Relevanz besteht.

Trotz dieser vielversprechenden Erkenntnisse zeigen sich jedoch erhebliche Variationen der einzelnen Diffusionsparameter der Niere. In gesunden Nieren beispielsweise variieren die publizierten MD-Werte von $2,0$ bis $4,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ im Cortex und von $1,9$ bis $5,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ in der Medulla (Zhang et al., 2010). Dies kann jedoch auch an einer unterschiedlichen Akquisition bzw. Bewegungskorrektur liegen.

Mit einem MD-Wert von $2,2 - 2,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ im Cortex und $2,0 - 2,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der Medulla lagen unsere erhobenen Werte somit also im Referenzbereich der genannten Studien. Die höheren MD-Werte im Cortex verglichen zur Medulla wurden auch in früheren Studien bestätigt (Thoeny et al., 2011; Zhang et al., 2010) und sind möglicherweise auf das höhere Blutvolumen und die größeren tubulären Durchmesser im Cortex zurückzuführen (Sigmund et al., 2012).

In den letzten Jahren wurde durch mehrere Studien bestätigt, dass die fraktionelle Anisotropie in der Medulla höher ist, als im Cortex (Fukuda et al., 2000; Kataoka et al., 2009; Notohamiprodjo et al., 2008; Ries et al., 2001). Unsere Messungen konnten dies bestätigen und zeigten eine um durchschnittlich 79% größere FA in der Medulla als im Cortex, wobei der Unterschied bei der bewegungskorrigierten Messung mit 109% am deutlichsten zu verzeichnen war. Der Grund für diese hohe Anisotropie ist der radiär orientierte Aufbau der Tubuli und Sammelrohre, die in das Nierenbecken münden (Notohamiprodjo et al., 2008).

Bei akuten oder chronischen Nierenschädigungen wie diabetischer Nephropathie oder akuter Transplantatabstoßung kommt es aufgrund der Änderung der renalen Mikrostruktur zu verringerten MD-Werten (Namimoto et al., 1999).

Die Parameter f_p , D_p und D_t sind ebenfalls vergleichbar mit Werten aus der Literatur (Binser et al., 2010; Eisenberger et al., 2010; Thoeny et al., 2006; Yamada et al., 1999; Zhang et al., 2010). Die große Spannweite der veröffentlichten Werte könnte auch auf die Wahl der einzelnen verwendeten Diffusionswichtungen zurückzuführen sein (Zhang et al., 2012). Klar ist, dass mehrere b-Werte für eine Differenzierung zwischen Diffusion und Pseudodiffusion nötig sind, jedoch variierte die Anzahl der verwendeten b-Werte in den letzten veröffentlichten Studien zwischen minimal 5 und maximal 16 Werten (Dyvorne et al., 2014). Die von uns verwendeten b-Werte entsprachen hinsichtlich Wichtung und Anzahl gängigen Protokollen mit einer Vielzahl geringerer und wenigen höheren b-Werten.

Wir konnten zeigen, dass durch die Anwendung der Bewegungskorrektur die Diffusionsparameter insgesamt deutlich stabiler, d.h. abnehmende Standardabweichung, und die Mittelwerte meist geringer als bei den Messungen in freier Atmung oder Atemtriggerung waren. Eine statistische Signifikanz war hierbei nicht immer in allen definierten Regionen gegeben, was allerdings auch auf die geringe Anzahl von 8 Probanden sowie der zum Teil relativ großen Variabilität der Parameter, z.B. D_p , zurückzuführen sein könnte.

An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass die Regionen aufgrund ihrer manuellen Definierung vermutlich auch individuell unterschiedlich eingezeichnet werden. Somit hängt es auch sehr stark von der Erfahrung des Untersuchers ab, ob diese den entsprechenden anatomischen Strukturen richtig zugeteilt werden. Goh et al. (2008) erkannten bereits, dass die Definierung der ROIs, z.B. Ganztumor etc., eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle beherbergt.

6.3. Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit einer Studie ist wichtig, da sie eine Aussage über die Wiederholbarkeit der klinischen Ergebnisse gibt. Um die Reproduzierbarkeit dieser Arbeit beurteilen zu können, wurden die Probanden nach einigen Tagen erneut untersucht.

Insgesamt zeigte sich bei allen Parametern der IVIM (f_p , D_p , D_t) eine gute Reproduzierbarkeit mit einer allerdings nicht signifikanten Senkung der Übereinstimmungsgrenzen bei Anwendung der Bewegungskorrektur im Vergleich zur Aufnahme in freier Atmung oder Atemtriggerung. Die Nullhypothese, die formuliert, dass kein Unterschied zwischen den Methoden besteht, kann somit nicht sicher verworfen werden.

Bei den Parametern der DTI (MD, FA) hingegen zeigte sich eine signifikante Senkung der Übereinstimmungsgrenzen unter Verwendung der Bewegungskorrektur. Hier kann die Nullhypothese mit $p < 0,01$ verworfen werden.

Wir konnten beobachten, dass die einzelnen Diffusionsparameter eine sehr hohe Variabilität aufweisen, sodass möglicherweise noch zahlreiche andere, bisher unbekannte Einflussfaktoren Auswirkung auf die Diffusionswerte haben. Bisher ist bekannt, dass die renalen Diffusionsparameter bei unterschiedlichem Hydratationszustand des Probanden variieren (Müller et al., 1994; Sigmund et al., 2012). Da die Untersuchungen jedoch immer zur selben Tageszeit durchgeführt wurden und die Probanden unmittelbar vor der Untersuchung auf die Toilette geschickt wurden sowie etwa 200ml Wasser getrunken haben, kann davon ausgegangen werden, dass der Hydratationszustand der Nieren ähnlich war.

Auffällig war, dass die Übereinstimmungsgrenzen der atemgetriggerten Messung oftmals höher waren, als unter freier Atmung. Diese Beobachtungen decken sich jedoch mit den Ergebnissen vorhergehender Arbeiten (Braithwaite et al., 2009; Kwee et al., 2008). In diesen an der Leber durchgeführten Studien wurde bereits vermutet, dass dies in einem Missverhältnis der endexpiratorischen Zwerchfellstellung zwischen aufeinanderfolgenden Triggerereignissen begründet liegen muss und der Erfolg der Atemtriggerung bei wiederholten Messungen somit stark von der Atmung des Patienten abhängt. Auch eine systematisch höhere Blutflussrate am Ende der Expiration kann als mögliche Ursache diskutiert werden.

6.4. Limitationen

Die atmungsbedingte Bewegung der Niere erfolgt in neben anteroposteriorer Richtung, Rotation und Deformation überwiegend in kranio-kaudaler Richtung. Der von uns in der atemgetriggerten Messung verwendete Atemgurt, registriert allerdings nur die Bewegungen der Bauchwand. Da diese Bewegungen jedoch nicht komplett übereinstimmen müssen, kann dies als möglicher Erklärungsversuch herangezogen werden, warum bei manchen Patienten bei der atemgetriggerten Messung erhöhte Fehler und eine schlechtere Reproduzierbarkeit gezeigt werden konnte.

Zur Bewegungskorrektur verwendeten wir eine rigide 2D-Registrierung ohne Deformation. Damit auch anteroposteriore Bewegungen ausgeglichen werden, sollte als Weiterentwicklung auch eine 3D nicht rigide Registrierung untersucht werden.

Neben der Atmung sind auch die Pulsationsbewegungen der Niere eine weitere Quelle, die Bewegungsartefakte verursachen können. Einige Studien haben diesen Einflussfaktor in ihre Überlegungen mit einbezogen und eine elektrokardiale Triggerung verwendet (Müller et al., 1994; Mürtz et al., 2000; Siegel et al., 1995). Da eine kombinierte kardial-respiratorische Triggerung als sinnvoll nachgewiesen wurde (Binser et al., 2010), sollte auch eine Kombination der Bewegungskorrektur mit einer elektrokardialen Triggerung weiter untersucht werden.

Kürzlich durchgeführte Studien konnten auch nachweisen, dass die unterschiedlichen Fließgeschwindigkeiten des Blutes abhängig vom kardialen Zyklus in der Systole und Diastole signifikant unterschiedliche Diffusionskoeffizienten ergeben (Heusch et al., 2013; Wittsack et al., 2012). Dieser Einfluss sollte bei der Interpretation der Diffusionsparameter berücksichtigt werden.

Weiterhin wurden in unserer Studie ausschließlich junge, gesunde und kooperative Freiwillige untersucht, die dazu in der Lage waren normal und regelmäßig zu atmen. Bei kranken, unkooperativen und unregelmäßig atmenden Patienten, könnten bei der atemgetriggerten Messung weniger verlässliche Werte erhoben werden. Außerdem ist bekannt, dass sich der renale MD von Kindern signifikant während der Kindheit ändert (Jones et al., 2003), sodass möglicherweise der MD der Niere langsam im Laufe der Jahre abnimmt.

Wie bereits oben erwähnt, ist die Bewegungskorrektur der Datensätze sehr rechenintensiv und muss an einem separaten Rechner stattfinden, d.h. es ist ein Datentransfer notwendig. Um eine Datenportierung zu vermeiden, ist eine Integration in die klinische Routine wünschenswert.

6.5. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die nachträgliche digitale Bewegungskorrektur als eine vielversprechende zeit- und kosteneffiziente Alternative zur Vermeidung von Artefaktbildungen bei diffusionsgewichteten magnetresonanztomographischen Datensätzen der Niere angesehen werden kann. Stabile Diffusionsparameter bei gleichzeitig guter Reproduzierbarkeit sprechen für die Empfehlung einer raschen Einbindung in den klinischen Alltag.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung visualisiert Wasserbewegungen auf molekularer Ebene und liefert ohne Gabe von Kontrastmitteln, Informationen über die renale Ultrastruktur. Trotz fortschreitender technologischer Entwicklungen, wie ultraschneller Pulssequenzen, bleibt die Niere weiterhin schwierig zu untersuchen, da eine atem- und kardial-induzierte Bewegung der Niere eine Degradierung des Bilddatenmaterials verursacht und somit eine hohe Varianz der Diffusionsparameter beobachtet wird. Es gilt also diese Bewegungsartefakte bei möglichst geringem Zeitverlust so gut wie möglich zu vermeiden.

Ziel dieser Arbeit war es, die retrospektive computergestützte Bewegungskorrektur von Aufnahmen in freier Atmung mit nicht korrigierten und mit in Atemtriggerung akquirierten Sequenzen zu vergleichen. Die Diffusionsparameter der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zur Erfassung der Diffusionsanisotropie – MD und FA – sowie der Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) zur Differenzierung der Pseduodiffusion von der Gewebediffusion – f_p , D_p und D_t – wurden hinsichtlich quantitativer Abweichungen und Reproduzierbarkeit untersucht.

Für die Durchführung der Bewegungskorrektur wurde das Programm „FireVoxel“ in der Version Build 93 – entwickelt vom NYU Medical Center, Department of Radiology, New York – verwendet. In einer zentralen Schicht wurde mittels voxel-basiert definierter Region die zu korrigierende Niere markiert und anschließend mittels rigider 2D Co-Registrierung der Datensatz so bearbeitet, dass die Region bei steigender Diffusionswichtung weitgehend still steht. Die Diffusionsparameter MD und FA wurden selektiv für den Cortex und die Medulla und f_p , D_p und D_t zusätzlich zu Cortex und Medulla auch für die gesamte Niere bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass es unter Anwendung der Bewegungskorrektur im Vergleich zur freien Atmung zu einer signifikanten ($p < 0,01$) Reduktion des mittleren quadratischen Fehlers (RMSE) sowie dessen Variationskoeffizienten (CV-RMSE) von jeweils über 30% kam. Zudem konnte unter Anwendung der Bewegungskorrektur eine signifikant geringere ($p < 0,05$) Standardabweichung der einzelnen Diffusionsparameter gezeigt werden. Auch wurden meist signifikant niedrigere Diffusionsparameter gemessen als bei Akquirierung unter freier Atmung oder mit Atemtriggerung.

Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Parameter der DTI beobachteten wir eine signifikante ($p < 0,01$) Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen von bis zu 61,4% bei Verwendung der Bewegungskorrektur verglichen zur Akquisition in freier Atmung.

Die Übereinstimmungsgrenzen der Parameter der IVIM verringerten sich ebenfalls um bis zu 37,2% verglichen zur freien Atmung, allerdings war hier eine Signifikanz, bei starker interpersoneller Variation, z.B. aufgrund unterschiedlicher Hydratation, nicht nachweisbar.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine nachträgliche Bewegungskorrektur diffusionsgewichteter MR-Datensätze der Niere deutlich stabilere Werte mit guter Reproduzierbarkeit und so eine zeitlich effiziente Akquisition mit optimierter Bildqualität liefert. Für die Zukunft wäre eine Integration der digitalen Bewegungskorrektur in die klinische Routine sehr empfehlenswert um zeit- und kosteneffizient sowie nicht invasiv pathologische Veränderungen auf mikrostruktureller Ebene mittels diffusionsgewichteter MR-Bildgebung erkennen und frühzeitig behandeln zu können.

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Phasenverschiebung ϕ der transversalen Magnetisierung	16
Abbildung 2:	Verteilung der Phasenverschiebungen $\Delta \phi$	16
Abbildung 3:	Zytotoxisches Ödems während eines Schlaganfalls als hyperintenses Areal.	17
Abbildung 4:	Signalabfall bei reiner Diffusion	18
Abbildung 5:	Anordnung der Kapillaren in einem Voxel	19
Abbildung 6:	Blutfluss in den Kapillaren	19
Abbildung 7:	Intravoxel incoherent motion (IVIM) mit biexponentieller Kurvenanpassung	21
Abbildung 8:	Geisterbilder im Bereich des Brustkorbes aufgrund von periodischen Atembewegungen	25
Abbildung 9:	Verschmierungen aufgrund aperiodischer Augenbewegungen	25
Abbildung 10:	n-teiliger Graph	30
Abbildung 11:	ROI Definierung	31
Abbildung 12:	ROI der ganzen Niere	32
Abbildung 13:	ROI des Cortex.....	32
Abbildung 14:	ROI der Medulla	32
Abbildung 15:	RMSE bei freier Atmung	34
Abbildung 16:	RMSE bei Bewegungskorrektur der linken Niere	34
Abbildung 17:	RMSE bei Atemtriggerung	34
Abbildung 18:	IVIM RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	35
Abbildung 19:	IVIM RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	36
Abbildung 20:	IVIM CV-RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	37
Abbildung 21:	IVIM CV-RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	38
Abbildung 22:	Mikrozirkulationsfraktion (f_p) und die Standardabweichung (STD) bei freier Atmung (FB), freier Atmung mit Korrektur (FB_korr.) sowie Atemtriggerung (Triggered)	40
Abbildung 23:	D_p und STD bei freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung ..	41
Abbildung 24:	D_t und STD bei freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung ...	43
Abbildung 25:	DTI RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	44
Abbildung 26:	DTI RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	44

Abbildung 27:	DTI CV-RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	46
Abbildung 28:	DTI CV-RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung	46
Abbildung 29:	MD und die STD bei freier Atmung, freier Atmung mit Korrektur und Atemtriggerung	48
Abbildung 30:	FA und die STD bei freier Atmung, freier Atmung mit Korrektur und Atemtriggerung	49
Abbildung 31:	Reproduzierbarkeit des Parameters f_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung.	52
Abbildung 32:	Reproduzierbarkeit des Parameters D_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung.	53
Abbildung 33:	Reproduzierbarkeit des Parameters D_t bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung.	54
Abbildung 34:	Reproduzierbarkeit des Parameters MD bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung. ROI ist der Cortex.....	56
Abbildung 35:	Reproduzierbarkeit des Parameters MD bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung. ROI ist die Medulla	57
Abbildung 36:	Reproduzierbarkeit des Parameters FA bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung. ROI ist der Cortex.....	58
Abbildung 37:	Reproduzierbarkeit des Parameters FA bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung. ROI ist die Medulla	59

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	MRT Parameter	29
Tabelle 2:	Vergleich der Reproduzierbarkeit der Parameter f_p , D_p und D_t bei unterschiedlicher Definierung der ROI	50
Tabelle 3:	Vergleich der Reproduzierbarkeit der Parameter MD und FA bei unterschiedlicher Definierung der ROI	55

10. CURRICULUM VITAE

■ Persönliche Daten

Name:	Marco Reiter
Geburtsdatum:	12.07.1989, in Linz (Oberösterreich)
Staatsbürgerschaft:	Österreich
Religion:	röm.-kath.
Familienstatus:	ledig
Mutter:	Elisabeth Reiter, geb. 13.07.1969 Beruf: Pflegemutter, Landwirtin
Vater:	Alfred Reiter, geb. 25.07.1964 Beruf: Landesbeamter – unabhängiger Verwaltungssenat (UVS)



■ persönlicher Werdegang

1995 – 1999	Volkschule VS 40 Linz
1999 – 2007	Europagymnasium Auhof Linz (naturwissenschaftl. Ausbildung – Kepler Zweig); Abschluss: Matura am 12.06.2007 mit ausgezeichnetem Erfolg (Notendurchschnitt 1,0)
2007 – 2009	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian Universität (LMU) München
10.09.2009	erfolgreich bestandenenes 1. Staatsexamen (Note 3,0)
2009 – 2013	Klinisches Studium der Humanmedizin an der LMU München
13.11.2013	erfolgreich bestandenenes 2. Staatsexamen (Note 2,0)
02/2012 – 12/2013	Doktorarbeit im Klinikum Großhadern, München „Bewegungskorrektur bei diffusionsgewichteter MR-Bildgebung der Niere“
03/2014, 04/2014	Turnus am Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz (Chirurgie)
05.05.2014 – 04.11.2014	Österreichisches Bundesheer – davon 5 Monate als Feldarzt in der Feldambulanz Hörsching, Linz

Seit 10.11.2014

Wiederbeginn als Turnusarzt im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz (Abteilung Chirurgie)

■ Praktische Erfahrungen

- Sommer 2005: Ferialjob im Büro des Landesrates Viktor Sigl
- Sommer 06/07/08: Ferialpraktikum im Zentral-OP im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Linz
- Februar 2009: Famulatur über 1 Monat im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Linz (Abteilung Allgemeinchirurgie)
- Sommer 2009: Famulatur über 1 Monat im Allgemeinen Krankenhaus (AKH) Linz (Abteilung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie-Ambulanz)
- Februar 2010: Famulatur über 2 Monate im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Linz (Abteilung HNO)
- 08/12 – 07/13: Praktisches Jahr im Rahmen des Medizinstudiums
 - 1. Tertial: Klinikum Harlaching, München (Unfallchirurgie, Viszeralchirurgie)
 - 2. Tertial: Klinikum Pasing, München (HNO)
 - 3. Tertial: Klinikum Schwabing, München (Infektiologie, Kardiologie)

■ Sprachen

- Deutsch Muttersprache
- Englisch fließend
- Italienisch Grundkenntnisse
- Latein

■ Zusatzinformationen

Persönliche Interessen 9-jährige Ausbildung im klassischen Klavierunterricht mit zahlreichen Auftritten vor großem Publikum

TEAM-G Certificate April 2011 Teilnahme am German Trauma Evaluation and Management – Course (TEAM-G)

11. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Mike Notohamiprodjo für die Überlassung des Dissertationsthemas und die umfassende und hervorragende Betreuung während der schriftlichen Niederlegung dieser Arbeit. Er stand mir jederzeit mit Rat und Geduld zur Seite und lieferte hilfreiche und interessante Diskussionsansätze und Anregungen. Insbesondere bei der Überarbeitung der Arbeit hat er mit viel Einsatz, Genauigkeit und einem stets zeitnahen Verbesserungsvorschlag dazu beigetragen, dass diese Dissertation zügig fertig gestellt werden konnte.

Großer Dank gilt auch meiner Freundin Elisabeth, die mich auch in Zeiten mangelnder Motivation und Arbeitsbereitschaft immer zur Fertigstellung dieser Arbeit angeleitet hat.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich auch meiner Familie aussprechen, die mir mein Medizinstudium überhaupt erst möglich gemacht und mich in jeglicher Hinsicht gefördert und unterstützt hat. Danke, dass es euch gibt.

12. LITERATURVERZEICHNIS

- Andersson, J. L., & Skare, S. (2002). A model-based method for retrospective correction of geometric distortions in diffusion-weighted EPI. *Neuroimage*, 16(1), 177-199. doi: 10.1006/nimg.2001.1039
- Arlinghaus, L. R., Welch, E. B., Chakravarthy, A. B., Xu, L., Farley, J. S., Abramson, V. G., et al. (2011). Motion correction in diffusion-weighted MRI of the breast at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 33(5), 1063-1070. doi: 10.1002/jmri.22562
- Basser, P. J. (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *Nmr in Biomedicine*, 8(7-8), 333-344.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, 111(3), 209-219.
- Bernarding, J., Braun, J., Hohmann, J., Mansmann, U., Hoehn-Berlage, M., Stapf, C., et al. (2000). Histogram-based characterization of healthy and ischemic brain tissues using multiparametric MR imaging including apparent diffusion coefficient maps and relaxometry. *Magn Reson Med*, 43(1), 52-61.
- Beslow, L. A., Smith, S. E., Vossough, A., Licht, D. J., Kasner, S. E., Favilla, C. G., et al. (2011). Hemorrhagic transformation of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke*, 42(4), 941-946. doi: 10.1161/strokeaha.110.604199
- Binser, T., Thoeny, H. C., Eisenberger, U., Stemmer, A., Boesch, C., & Vermathen, P. (2010). Comparison of physiological triggering schemes for diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidneys. *J Magn Reson Imaging*, 31(5), 1144-1150. doi: 10.1002/jmri.22156
- Braithwaite, A. C., Dale, B. M., Boll, D. T., & Merkle, E. M. (2009). Short- and midterm reproducibility of apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T diffusion-weighted imaging of the abdomen. *Radiology*, 250(2), 459-465. doi: 10.1148/radiol.2502080849
- Buckley, B. T., Wainwright, A., Meagher, T., & Briley, D. (2003). Audit of a policy of magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging as first-line neuroimaging for in-patients with clinically suspected acute stroke. *Clin Radiol*, 58(3), 234-237.
- Carr, H. Y., & Purcell, E. M. (1954). Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Physical Review*, 94(3), 630-638.
- Chandarana, H., Kang, S. K., Wong, S., Rusinek, H., Zhang, J. L., Arizono, S., et al. (2012). Diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging of renal tumors with histopathologic correlation. *Invest Radiol*, 47(12), 688-696. doi: 10.1097/RLI.0b013e31826a0a49
- Chandarana, H., Lee, V. S., Hecht, E., Taouli, B., & Sigmund, E. E. (2011). Comparison of biexponential and monoexponential model of diffusion weighted imaging in

- evaluation of renal lesions: preliminary experience. *Invest Radiol*, 46(5), 285-291. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181ffc485
- Chawla, S., Kim, S., Dougherty, L., Wang, S., Loevner, L. A., Quon, H., et al. (2013). Pretreatment diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of local treatment response in squamous cell carcinomas of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol*, 200(1), 35-43. doi: 10.2214/ajr.12.9432
- Chenevert, T. L., Brunberg, J. A., & Pipe, J. G. (1990). Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*, 177(2), 401-405.
- Cheung, J. S., Fan, S. J., Chow, A. M., Zhang, J., Man, K., & Wu, E. X. (2010). Diffusion tensor imaging of renal ischemia reperfusion injury in an experimental model. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *NMR in biomedicine*, 23(5), 496-502. doi: 10.1002/nbm.1486
- Cleveland, G. G., Chang, D. C., Hazlewood, C. F., & Rorschach, H. E. (1976). Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J*, 16(9), 1043-1053. doi: 10.1016/s0006-3495(76)85754-2
- Cova, M., Squillaci, E., Stacul, F., Manenti, G., Gava, S., Simonetti, G., et al. (2004). Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. *Br J Radiol*, 77(922), 851-857.
- Cui, Y., Zhang, X. P., Sun, Y. S., Tang, L., & Shen, L. (2008). Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology*, 248(3), 894-900. doi: 10.1148/radiol.2483071407
- de Boer, J., van Herk, M., Pos, F. J., & Sonke, J. J. (2013). Hybrid registration of prostate and seminal vesicles for image guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(1), 177-182. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.034
- de Crespigny, A. J., Marks, M. P., Enzmann, D. R., & Moseley, M. E. (1995). Navigated diffusion imaging of normal and ischemic human brain. *Magn Reson Med*, 33(5), 720-728.
- De Luca, M., Giannini, V., Vignati, A., Mazzetti, S., Bracco, C., Stasi, M., et al. (2011). A fully automatic method to register the prostate gland on T2-weighted and EPI-DWI images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 8029-8032. doi: 10.1109/iembs.2011.6091980
- Dyvorne, H., Jajamovich, G., Kakite, S., Kuehn, B., & Taouli, B. (2014). Intravoxel incoherent motion diffusion imaging of the liver: Optimal b-value subsampling and impact on parameter precision and reproducibility. *Eur J Radiol*, 83(12), 2109-2113. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.09.003

- Eisenberger, U., Thoeny, H. C., Binser, T., Gugger, M., Frey, F. J., Boesch, C., et al. (2010). Evaluation of renal allograft function early after transplantation with diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*, 20(6), 1374-1383. doi: 10.1007/s00330-009-1679-9
- Feng, Q., Ma, Z., Wu, J., & Fang, W. (2014). DTI for the assessment of disease stage in patients with glomerulonephritis - correlation with renal histology. *Eur Radiol*. doi: 10.1007/s00330-014-3336-1
- Filipe, J. P., Curvo-Semedo, L., Casalta-Lopes, J., Marques, M. C., & Caseiro-Alves, F. (2013). Diffusion-weighted imaging of the liver: usefulness of ADC values in the differential diagnosis of focal lesions and effect of ROI methods on ADC measurements. *MAGMA*, 26(3), 303-312. doi: 10.1007/s10334-012-0348-1
- Fukuda, Y., Ohashi, I., Hanafusa, K., Nakagawa, T., Ohtani, S., An-naka, Y., et al. (2000). Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging*, 11(2), 156-160.
- Gaudio, C., Clementi, V., Busato, F., Corcioni, B., Ferramosca, E., Mandreoli, M., et al. (2011). Renal diffusion tensor imaging: is it possible to define the tubular pathway? A case report. *Magnetic resonance imaging*, 29(7), 1030-1033. doi: 10.1016/j.mri.2011.02.032
- Goh, V., Halligan, S., Gharapuray, A., Wellsted, D., Sundin, J., & Bartram, C. I. (2008). Quantitative assessment of colorectal cancer tumor vascular parameters by using perfusion CT: influence of tumor region of interest. *Radiology*, 247(3), 726-732. doi: 10.1148/radiol.2473070414
- Gray, L., & MacFall, J. (1998). Overview of diffusion imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 6(1), 125-138.
- Grenier, N., Basseau, F., Ries, M., Tyndal, B., Jones, R., & Moonen, C. (2003). Functional MRI of the kidney. *Abdom Imaging*, 28(2), 164-175. doi: 10.1007/s00261-001-0183-8
- Günther, H. (1986). 40 Jahre Kernresonanz – Zum Jubiläum einer folgenreichen Entdeckung. *Chemie in unserer Zeit*, 20(6), 173-177. doi: 10.1002/ciuz.19860200602
- Gürses, B., Kilickesmez, O., Tasdelen, N., Firat, Z., & Gürmen, N. (2011). Diffusion tensor imaging of the kidney at 3 Tesla MRI: normative values and repeatability of measurements in healthy volunteers. *Diagn Interv Radiol*, 17(4), 317-322. doi: 10.4261/1305-3825.dir.3892-10.1
- Hagmann, P., Jonasson, L., Maeder, P., Thiran, J. P., Wedeen, V. J., & Meuli, R. (2006). Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. [Research Support, N.I.H., Extramural
- Research Support, Non-U.S. Gov't
- Review]. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 26 Suppl 1, S205-223. doi: 10.1148/rg.26si065510

- Hahn, E. L. (1950). Spin Echoes. *Physical Review*, 80(4), 580-594.
- Haselgrove, J. C., & Moore, J. R. (1996). Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Med*, 36(6), 960-964.
- Hendrix, A., & Krempe, J. (2008). *Magnete, Fluss und Artefakte - Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie*: Siemens.
- Heusch, P., Wittsack, H. J., Kropil, P., Blondin, D., Quentin, M., Klasen, J., et al. (2013). Impact of blood flow on diffusion coefficients of the human kidney: a time-resolved ECG-triggered diffusion-tensor imaging (DTI) study at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 37(1), 233-236. doi: 10.1002/jmri.23751
- Hueper, K., Gutberlet, M., Rodt, T., Gwinner, W., Lehner, F., Wacker, F., et al. (2011). Diffusion tensor imaging and tractography for assessment of renal allograft dysfunction-initial results. *Eur Radiol*, 21(11), 2427-2433. doi: 10.1007/s00330-011-2189-0
- Hueper, K., Hartung, D., Gutberlet, M., Gueler, F., Sann, H., Husen, B., et al. (2012). Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol*, 47(7), 430-437. doi: 10.1097/RLI.0b013e31824f272d
- Hueper, K., Rong, S., Gutberlet, M., Hartung, D., Mengel, M., Lu, X., et al. (2013). T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol*, 48(12), 834-842. doi: 10.1097/RLI.0b013e31829d0414
- Ivancevic, M. K., Kwee, T. C., Takahara, T., Ogino, T., Hussain, H. K., Liu, P. S., et al. (2009). Diffusion-weighted MR imaging of the liver at 3.0 Tesla using TRacking Only Navigator echo (TRON): a feasibility study. *J Magn Reson Imaging*, 30(5), 1027-1033. doi: 10.1002/jmri.21939
- James, T. L., & McDonald, G. G. (1973). Measurement of the self-diffusion coefficient of each component in a complex system using pulsed-gradient fourier transform NMR. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 11(1), 58-61. doi: 10.1016/0022-2364(73)90081-4
- Jones, R. A., & Grattan-Smith, J. D. (2003). Age dependence of the renal apparent diffusion coefficient in children. *Pediatr Radiol*, 33(12), 850-854. doi: 10.1007/s00247-003-0982-x
- Kandpal, H., Sharma, R., Madhusudhan, K. S., & Kapoor, K. S. (2009). Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *AJR Am J Roentgenol*, 192(4), 915-922. doi: 10.2214/ajr.08.1260
- Kataoka, M., Kido, A., Yamamoto, A., Nakamoto, Y., Koyama, T., Isoda, H., et al. (2009). Diffusion tensor imaging of kidneys with respiratory triggering: optimization of

- parameters to demonstrate anisotropic structures on fraction anisotropy maps. *J Magn Reson Imaging*, 29(3), 736-744. doi: 10.1002/jmri.21669
- Kober, T., Gruetter, R., & Krueger, G. (2012). Prospective and retrospective motion correction in diffusion magnetic resonance imaging of the human brain. *Neuroimage*, 59(1), 389-398. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.004
- Koh, D. M., Collins, D. J., & Orton, M. R. (2011). Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol*, 196(6), 1351-1361. doi: 10.2214/ajr.10.5515
- Koh, D. M., Scurr, E., Collins, D., Kanber, B., Norman, A., Leach, M. O., et al. (2007). Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol*, 188(4), 1001-1008. doi: 10.2214/ajr.06.0601
- Kwee, T. C., Takahara, T., Koh, D. M., Nievelstein, R. A., & Luijten, P. R. (2008). Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging*, 28(5), 1141-1148. doi: 10.1002/jmri.21569
- Le Bihan, D. (1991). Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*, 7(1), 1-30.
- Le Bihan, D. (2008). Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology*, 249(3), 748-752. doi: 10.1148/radiol.2493081301
- Le Bihan, D. (2011). Diffusion, confusion and functional MRI. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.058
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Aubin, M. L., Vignaud, J., & Laval-Jeantet, M. (1988). Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, 168(2), 497-505.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., & Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2), 401-407.
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., et al. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13(4), 534-546.
- Le Bihan, D., & Turner, R. (1992). The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med*, 27(1), 171-178.
- Le Bihan, D., Turner, R., Douek, P., & Patronas, N. (1992). Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*, 159(3), 591-599.
- Lemley, K. V., & Kriz, W. (1987). Cycles and separations: the histotopography of the urinary concentrating process. *Kidney Int*, 31(2), 538-548.

- Ludemann, L., Nafz, B., Elsner, F., Grosse-Siestrup, C., Meissler, M., Kaufels, N., et al. (2009). Absolute quantification of regional renal blood flow in swine by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using a blood pool contrast agent. *Invest Radiol*, 44(3), 125-134. doi: 10.1097/RLI.0b013e318193598c
- Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C., Le Bihan, D., & Bloch, I. (2002). Distortion correction and robust tensor estimation for MR diffusion imaging. *Med Image Anal*, 6(3), 191-198.
- Mannelli, L., Kim, S., Hajdu, C. H., Babb, J. S., Clark, T. W., & Taouli, B. (2009). Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol*, 193(4), 1044-1052. doi: 10.2214/ajr.08.1461
- Merboldt, K.-D., Hanicke, W., & Frahm, J. (1985). Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 64(3), 479-486. doi: 10.1016/0022-2364(85)90111-8
- Mikheev A, L. V., Rusinek H. (2011). Targeted coregistration of abdominal DCE MRI. In Proceedings of the 19th Scientific Meeting ISMRM May 7-13, 2011. Montreal, Canada.
- Mori, S., & van Zijl, P. C. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 468-480. doi: 10.1002/nbm.781
- Müller, M. F., Prasad, P. V., Bimmler, D., Kaiser, A., & Edelman, R. R. (1994). Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology*, 193(3), 711-715. doi: 10.1148/radiology.193.3.7972811
- Mürtz, P., Pauleit, D., Traber, F., Gieseke, J., Kreft, B. P., van den Brink, J. S., et al. (2000). [Pulse triggering for improved diffusion-weighted MR imaging of the abdomen]. *Rofo*, 172(7), 587-590. doi: 10.1055/s-2000-4667
- Namimoto, T., Yamashita, Y., Mitsuzaki, K., Nakayama, Y., Tang, Y., & Takahashi, M. (1999). Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 9(6), 832-837.
- Namimoto, T., Yamashita, Y., Sumi, S., Tang, Y., & Takahashi, M. (1997). Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*, 204(3), 739-744. doi: 10.1148/radiology.204.3.9280252
- Notohamiprodjo, M., Chandarana, H., Mikheev, A., Rusinek, H., Grinstead, J., Feiweier, T., et al. (2014). Combined intravoxel incoherent motion and diffusion tensor imaging of renal diffusion and flow anisotropy. *Magn Reson Med*. doi: 10.1002/mrm.25245
- Notohamiprodjo, M., Dietrich, O., Horger, W., Horng, A., Helck, A. D., Herrmann, K. A., et al. (2010). Diffusion tensor imaging (DTI) of the kidney at 3 tesla-feasibility, protocol evaluation and comparison to 1.5 Tesla. *Invest Radiol*, 45(5), 245-254. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181d83abc

- Notohamiprodjo, M., Glaser, C., Herrmann, K. A., Dietrich, O., Attenberger, U. I., Reiser, M. F., et al. (2008). Diffusion tensor imaging of the kidney with parallel imaging: initial clinical experience. *Invest Radiol*, 43(10), 677-685. doi: 10.1097/RLI.0b013e31817d14e6
- Orczyk, C., Rusinek, H., Rosenkrantz, A. B., Mikheev, A., Deng, F. M., Melamed, J., et al. (2013). Preliminary experience with a novel method of three-dimensional co-registration of prostate cancer digital histology and in vivo multiparametric MRI. *Clin Radiol*, 68(12), e652-658. doi: 10.1016/j.crad.2013.07.010
- Padhani, A. R., Liu, G., Koh, D. M., Chenevert, T. L., Thoeny, H. C., Takahara, T., et al. (2009). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*, 11(2), 102-125.
- Parikh, T., Drew, S. J., Lee, V. S., Wong, S., Hecht, E. M., Babb, J. S., et al. (2008). Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology*, 246(3), 812-822. doi: 10.1148/radiol.2463070432
- Prasad, P. V. (2006). Functional MRI of the kidney: tools for translational studies of pathophysiology of renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290(5), F958-974. doi: 10.1152/ajprenal.00114.2005
- Reimer, P. (2003). *Klinische MR-Bildgebung* (2. Aufl. ed.). Berlin [u.a.]: Springer.
- Reiser, M., Kuhn, F. P., & Debus, J. (2011). *Radiologie* (3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed.). Stuttgart: Thieme.
- Reiser, M., & Semmler, W. (2002). *Magnetresonanztomographie* (3., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed.). Berlin [u.a.]: Springer-Verlag.
- Ries, M., Jones, R. A., Basseau, F., Moonen, C. T. W., & Grenier, N. (2001). Diffusion tensor MRI of the human kidney. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 14(1), 42-49. doi: 10.1002/jmri.1149
- Rossi, C., Boss, A., Artunc, F., Yildiz, S., Martirosian, P., Dittmann, H., et al. (2009). Comprehensive assessment of renal function and vessel morphology in potential living kidney donors: an MRI-based approach. *Invest Radiol*, 44(11), 705-711. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181b35a70
- Schwartz, L. H., Richaud, J., Buffat, L., Touboul, E., & Schlienger, M. (1994). Kidney mobility during respiration. *Radiother Oncol*, 32(1), 84-86.
- Siegel, C. L., Aisen, A. M., Ellis, J. H., Londy, F., & Chenevert, T. L. (1995). Feasibility of MR diffusion studies in the kidney. *J Magn Reson Imaging*, 5(5), 617-620.
- Sigmund, E. E., Vivier, P. H., Sui, D., Lamparello, N. A., Tantillo, K., Mikheev, A., et al. (2012). Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion-Tensor Imaging in Renal Tissue under Hydration and Furosemide Flow Challenges. *Radiology*. doi: 10.1148/radiol.12111327

- Smitsmans, M. H., de Bois, J., Sonke, J. J., Catton, C. N., Jaffray, D. A., Lebesque, J. V., et al. (2011). Residual seminal vesicle displacement in marker-based image-guided radiotherapy for prostate cancer and the impact on margin design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(2), 590-596. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.026
- Squillaci, E., Manenti, G., Cova, M., Di Roma, M., Miano, R., Palmieri, G., et al. (2004). Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer Res*, 24(6), 4175-4179.
- Stolzmann, P., & Boss, A. (2012). Physikalisch-technische Grundlagen, Praxisbuch MRT Abdomen und Becken. In H. Scheffel, H. Alkadhi, A. Boss & E. M. Merkle (Eds.), (pp. 1-9): Springer Berlin Heidelberg.
- Taouli, B., Sandberg, A., Stemmer, A., Parikh, T., Wong, S., Xu, J., et al. (2009). Diffusion-weighted imaging of the liver: comparison of navigator triggered and breathhold acquisitions. *J Magn Reson Imaging*, 30(3), 561-568. doi: 10.1002/jmri.21876
- Taouli, B., Thakur, R. K., Mannelli, L., Babb, J. S., Kim, S., Hecht, E. M., et al. (2009). Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 251(2), 398-407. doi: 10.1148/radiol.2512080880
- Thoeny, H. C., Binser, T., Roth, B., Kessler, T. M., & Vermathen, P. (2009). Noninvasive assessment of acute ureteral obstruction with diffusion-weighted MR imaging: a prospective study. *Radiology*, 252(3), 721-728. doi: 10.1148/radiol.2523082090
- Thoeny, H. C., & De Keyzer, F. (2011). Diffusion-weighted MR imaging of native and transplanted kidneys. *Radiology*, 259(1), 25-38. doi: 10.1148/radiol.10092419
- Thoeny, H. C., De Keyzer, F., Oyen, R. H., & Peeters, R. R. (2005). Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*, 235(3), 911-917. doi: 10.1148/radiol.2353040554
- Thoeny, H. C., Zumstein, D., Simon-Zoula, S., Eisenberger, U., De Keyzer, F., Hofmann, L., et al. (2006). Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion-weighted and BOLD MR imaging: initial experience. *Radiology*, 241(3), 812-821. doi: 10.1148/radiol.2413060103
- Tien, R. D., Felsberg, G. J., Friedman, H., Brown, M., & MacFall, J. (1994). MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol*, 162(3), 671-677. doi: 10.2214/ajr.162.3.8109520
- Tsuruda, J. S., Chew, W. M., Moseley, M. E., & Norman, D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*, 11(5), 925-931; discussion 932-924.
- Vallejo Desviat, P., Martinez De Vega, V., Recio Rodriguez, M., Jimenez De La Pena, M., & Carrascoso Arranz, J. (2013). Diffusion MRI in the study of hepatic lesions. *Cir Esp*, 91(1), 9-16. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.10.006

- van der Wielen, G. J., Mutanga, T. F., Incrocci, L., Kirkels, W. J., Vasquez Osorio, E. M., Hoogeman, M. S., et al. (2008). Deformation of prostate and seminal vesicles relative to intraprostatic fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72(5), 1604-1611 e1603. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.023
- van Geuns, R.-J. M., Wielopolski, P. A., de Bruin, H. G., Rensing, B. J., van Ooijen, P. M. A., Hulshoff, M., et al. (1999). Basic principles of magnetic resonance imaging. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 42(2), 149-156. doi: 10.1016/s0033-0620(99)70014-9
- Wang, W. J., Pui, M. H., Guo, Y., Wang, L. Q., Wang, H. J., & Liu, M. (2014). 3T magnetic resonance diffusion tensor imaging in chronic kidney disease. *Abdom Imaging*, 39(4), 770-775. doi: 10.1007/s00261-014-0116-y
- Warach, S., Gaa, J., Siewert, B., Wielopolski, P., & Edelman, R. R. (1995). Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 37(2), 231-241. doi: 10.1002/ana.410370214
- Weishaupt, D., & Köchli, V. D. (1994). *Wie funktioniert MRI?* Springer: Berlin u.a.
- Weiss, H. R., Buchweitz, E., Murtha, T. J., & Auletta, M. (1982). Quantitative regional determination of morphometric indices of the total and perfused capillary network in the rat brain. *Circ Res*, 51(4), 494-503.
- Wittsack, H. J., Lanzman, R. S., Mathys, C., Janssen, H., Modder, U., & Blondin, D. (2010). Statistical evaluation of diffusion-weighted imaging of the human kidney. *Magn Reson Med*, 64(2), 616-622. doi: 10.1002/mrm.22436
- Wittsack, H. J., Lanzman, R. S., Quentin, M., Kuhlemann, J., Klasen, J., Pentang, G., et al. (2012). Temporally resolved electrocardiogram-triggered diffusion-weighted imaging of the human kidney: correlation between intravoxel incoherent motion parameters and renal blood flow at different time points of the cardiac cycle. *Invest Radiol*, 47(4), 226-230. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182396410
- Xu, Y., Wang, X., & Jiang, X. (2007). Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*, 26(3), 678-681. doi: 10.1002/jmri.20979
- Yamada, I., Aung, W., Himeno, Y., Nakagawa, T., & Shibuya, H. (1999). Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology*, 210(3), 617-623. doi: 10.1148/radiology.210.3.r99fe17617
- Yang, D., Ye, Q., Williams, D. S., Hitchens, T. K., & Ho, C. (2004). Normal and transplanted rat kidneys: diffusion MR imaging at 7 T. *Radiology*, 231(3), 702-709. doi: 10.1148/radiol.2313021587
- Yildirim, E., Kirbas, I., Teksam, M., Karadeli, E., Gullu, H., & Ozer, I. (2008). Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in renal artery stenosis. *Eur J Radiol*, 65(1), 148-153. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.03.007

- Zhang, J. L., Sigmund, E., Rusinek, H., Chandarana, H., Storey, P., Chen, Q., et al. (2012). Optimization of b-value sampling for diffusion-weighted imaging of the kidney. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(1), 89-97. doi: 10.1002/mrm.22982
- Zhang, J. L., Sigmund, E. E., Chandarana, H., Rusinek, H., Chen, Q., Vivier, P. H., et al. (2010). Variability of renal apparent diffusion coefficients: limitations of the monoexponential model for diffusion quantification. *Radiology*, 254(3), 783-792. doi: 10.1148/radiol.09090891

13. ANHANG

b-Werte (s/mm2)		0	10	30	50	80	120	250	400	600	800
Freie Atmung	Mittelwert	27,7	34,3	32,5	34,4	33,0	31,1	23,6	20,6	15,9	12,7
	SD	13,7	13,5	10,4	11,7	9,5	8,9	5,9	5,1	2,6	2,5
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	14,8	17,4	17,6	18,0	18,0	18,9	17,0	15,5	12,6	10,3
	SD	6,2	6,4	6,0	5,9	5,0	5,1	3,8	4,4	2,6	2,2
Atemtriggerung	Mittelwert	36,9	39,3	37,7	35,0	34,8	34,6	29,5	22,4	18,6	14,8
	SD	17,8	16,7	16,5	11,2	10,5	11,4	11,0	5,3	2,9	1,8

Tabelle 1: IVIM RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

b-Werte (s/mm2)		0	10	30	50	80	120	250	400	600	800
Freie Atmung	Mittelwert	21,7	28,2	24,4	28,2	27,3	25,4	20,0	16,4	13,3	10,8
	SD	10,6	9,0	7,0	9,7	8,2	7,9	6,2	4,2	2,4	2,2
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	10,8	13,0	12,6	13,8	13,7	14,5	14,1	12,1	10,5	9,0
	SD	4,4	5,0	4,3	4,5	4,5	5,0	4,5	3,7	2,9	2,6
Atemtriggerung	Mittelwert	24,6	29,9	30,2	28,7	27,8	28,5	23,6	18,6	15,5	12,2
	SD	9,5	10,7	13,6	10,6	8,9	10,1	8,4	5,0	3,2	2,1

Tabelle 2: IVIM RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

b-Werte (s/mm2)		0	10	30	50	80	120	250	400	600	800
Freie Atmung	Mittelwert	188,3	246,0	254,8	277,3	292,6	298,8	303,6	346,5	362,7	383,1
	SD	82,9	78,9	72,5	67,1	69,1	72,0	64,0	75,7	53,0	51,2
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	96,1	120,9	128,7	139,3	153,7	171,3	200,7	239,7	267,1	290,1
	SD	28,6	31,9	28,1	29,9	25,6	29,2	25,3	42,5	38,7	40,5
Atemtriggerung	Mittelwert	193,0	221,5	232,5	236,1	249,0	269,1	297,4	307,6	344,7	372,0
	SD	88,7	79,3	83,9	71,0	63,2	72,3	90,1	65,8	56,6	65,1

Tabelle 3: IVIM CV-RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

b-Werte (s/mm2)		0	10	30	50	80	120	250	400	600	800
Freie Atmung	Mittelwert	180,1	252,5	239,9	282,6	296,9	302,9	309,9	338,7	372,3	411,4
	SD	79,9	70,5	63,5	77,0	66,3	81,0	65,0	58,1	48,8	77,2
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	87,5	112,1	116,4	136,0	144,5	166,1	202,7	231,5	270,5	318,2
	SD	23,8	25,1	21,7	25,7	25,8	32,0	29,3	37,3	38,0	72,0
Atemtriggerung	Mittelwert	170,3	214,6	229,6	241,7	246,0	270,7	294,9	308,1	348,9	368,0
	SD	92,2	85,2	100,4	98,4	80,1	87,6	96,6	81,7	75,7	67,9

Tabelle 4: IVIM CV-RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

	<u>Freie Atmung</u>		<u>Bewegungskorrektur</u>		<u>Atemtriggerung</u>	
	f_p	STD	f_p	STD	f_p	STD
<u>Ganze Niere</u>	24,85	14,60	23,38	12,76	19,21	13,70
	22,18	17,50	18,70	14,29	15,10	13,54
	28,10	21,29	19,98	14,95	28,53	16,11
	21,26	12,64	21,32	12,31	26,27	15,27
	26,63	17,97	24,03	15,70	30,86	22,47
	24,75	14,16	20,34	10,31	18,72	15,08
	18,23	13,82	17,89	13,17	24,03	12,17
	27,49	9,70	27,87	10,18	21,45	12,85
<u>Mittelwert</u>	24,19	15,21	21,69	12,96	23,02	15,15
<u>Cortex</u>	24,84	9,76	18,84	5,32	15,82	4,87
	26,03	18,05	15,69	8,52	11,58	5,02
	38,76	22,35	25,40	12,78	27,74	8,56
	20,75	10,72	21,94	10,18	27,42	10,62
	25,78	17,29	19,72	8,33	33,90	21,09
	25,43	11,46	22,22	6,65	20,24	11,63
	18,96	12,11	22,12	12,61	28,62	9,63
	28,08	8,42	28,99	9,67	22,92	11,66
<u>Mittelwert</u>	26,08	13,77	21,86	9,26	23,53	10,38
<u>Medulla</u>	16,48	8,96	17,94	5,91	12,36	4,35
	11,37	5,49	11,29	5,50	11,52	5,60
	15,30	8,24	8,67	4,43	17,34	6,48
	15,44	7,66	13,52	6,68	24,12	11,51
	15,74	7,15	13,26	7,36	13,54	8,28
	14,09	8,24	13,34	6,41	10,37	5,60
	12,29	7,18	9,84	5,11	16,07	7,23
	21,77	7,50	22,35	6,27	14,09	8,35
<u>Mittelwert</u>	15,31	7,55	13,78	5,96	14,93	7,18

Tabelle 5: Ergebnisse der Mikrozirkulationsfraktion f_p unter freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung für die gesamte Niere, den Cortex und die Medulla [%]

	<u>Freie Atmung</u>		<u>Bewegungskorrektur</u>		<u>Atemtriggerung</u>	
	D _p	STD	D _p	STD	D _p	STD
<u>Ganze Niere</u>	13,34	7,05	13,75	6,99	14,85	8,05
	16,60	9,01	17,10	8,55	14,63	9,10
	16,27	8,95	15,08	7,77	13,85	7,92
	15,62	9,60	13,08	7,54	13,59	8,90
	16,31	9,11	15,53	7,85	21,28	10,40
	17,53	8,46	14,79	7,10	20,07	10,13
	17,73	10,90	14,44	8,23	13,80	8,65
	14,04	6,84	12,81	5,27	15,03	8,17
<u>Mittelwert</u>	15,93	8,74	14,57	7,41	15,89	8,92
<u>Cortex</u>	12,66	5,71	14,52	6,48	14,96	6,30
	14,30	7,22	16,24	7,10	10,07	5,92
	16,07	9,14	11,30	4,96	11,47	3,50
	17,84	9,86	11,61	6,60	19,13	6,78
	18,19	8,43	16,58	7,15	19,42	10,23
	17,13	7,25	13,49	4,83	16,16	8,76
	19,91	10,58	15,94	7,24	17,83	8,41
	15,74	7,22	13,24	5,08	13,85	7,10
<u>Mittelwert</u>	16,48	8,17	14,12	6,18	15,36	7,13
<u>Medulla</u>	11,47	7,20	11,61	5,80	14,48	6,39
	16,72	8,88	15,82	8,80	10,07	6,70
	11,62	8,53	14,25	7,45	11,30	5,29
	14,88	8,29	11,85	7,19	19,31	7,79
	16,40	9,40	14,51	8,79	15,56	9,51
	11,49	7,16	15,09	7,12	17,20	6,51
	13,42	9,52	11,45	6,94	9,31	6,30
	13,64	6,01	11,39	4,17	12,82	8,40
<u>Mittelwert</u>	13,71	8,12	13,25	7,03	13,76	7,11

Tabelle 6: Ergebnisse des Diffusionskoeffizienten D_p unter freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung für die gesamte Niere, den Cortex und die Medulla [10⁻³ mm²/s]

<u>Freie Atmung</u>		<u>Bewegungskorrektur</u>		<u>Atemtriggerung</u>	
D _t	STD	D _t	STD	D _t	STD

<u>Ganze Niere</u>	1,5280	0,3675	1,5675	0,3370	1,6650	0,3220
	1,6620	0,4815	1,7320	0,3955	1,7755	0,2980
	1,7205	0,5045	1,8765	0,3780	1,7610	0,4025
	1,6185	0,3860	1,5980	0,3560	1,6285	0,3970
	1,7335	0,5020	1,7300	0,4315	1,7780	0,6020
	1,5965	0,4035	1,6105	0,3450	1,6720	0,4770
	1,8215	0,4640	1,8590	0,4945	1,7875	0,4065
	1,8360	0,3920	1,8030	0,4380	2,0280	0,3660
<u>Mittelwert</u>	1,69	0,44	1,72	0,40	1,76	0,41

<u>Cortex</u>	1,5940	0,2485	1,7005	0,1760	1,8105	0,1645
	1,6160	0,4610	1,8515	0,1915	1,9520	0,1190
	1,4935	0,5605	1,8595	0,2815	1,7705	0,2095
	1,6450	0,3320	1,6250	0,2935	1,6440	0,2085
	1,7975	0,4380	1,8265	0,2095	1,5545	0,6370
	1,7660	0,3220	1,7490	0,1550	1,7450	0,2495
	1,7515	0,4080	1,7875	0,4660	1,8605	0,3290
	1,7560	0,3705	1,8470	0,4955	2,0320	0,3125
<u>Mittelwert</u>	1,68	0,39	1,78	0,28	1,80	0,28

<u>Medulla</u>	1,5810	0,1830	1,5475	0,1525	1,6985	0,1370
	1,7390	0,1855	1,7075	0,1495	1,6940	0,1095
	1,7785	0,1675	1,8795	0,1095	1,7145	0,1585
	1,7010	0,2045	1,6940	0,1595	1,5990	0,2135
	1,7540	0,1740	1,7280	0,1560	1,8515	0,2085
	1,6560	0,1540	1,6790	0,1270	1,8045	0,1350
	2,0360	0,2010	1,9885	0,1610	1,8460	0,1850
	1,9270	0,2245	1,8490	0,1940	1,9400	0,2070
<u>Mittelwert</u>	1,77	0,19	1,76	0,15	1,77	0,17

Tabelle 7: Ergebnisse des Diffusionskoeffizienten D_t unter freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung für die gesamte Niere, den Cortex und die Medulla [10⁻³ mm²/s]

b-Werte (s/mm2)		0	100	400	800
freie Atmung	Mittelwert	31,02	33,86	20,67	13,03
	SD	17,30	14,64	5,85	3,46
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	16,54	22,18	15,96	10,90
	SD	12,42	10,19	4,32	2,81
Atemtriggerung	Mittelwert	31,83	36,76	23,58	14,87
	SD	16,76	14,09	6,21	2,49

Tabelle 8: DTI RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

b-Werte (s/mm2)		0	100	400	800
freie Atmung	Mittelwert	25,86	27,21	16,85	10,52
	SD	13,90	9,52	4,19	2,16
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	14,66	16,12	12,61	8,79
	SD	10,33	7,15	3,42	1,97
Atemtriggerung	Mittelwert	25,97	30,39	18,48	11,72
	SD	15,76	12,58	4,16	1,85

Tabelle 9: DTI RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

b-Werte (s/mm2)		0	100	400	800
freie Atmung	Mittelwert	227,26	348,90	384,11	423,82
	SD	121,13	158,86	122,36	77,87
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	115,67	216,82	272,54	335,39
	SD	69,43	107,52	83,09	75,46
Atemtriggerung	Mittelwert	191,07	294,99	352,74	390,70
	SD	105,97	114,33	125,08	67,73

Tabelle 10: DTI CV-RMSE der linken Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

b-Werte (s/mm2)		0	100	400	800
freie Atmung	Mittelwert	235,71	335,05	372,37	417,85
	SD	131,51	129,02	112,23	69,36
Bewegungskorrigiert	Mittelwert	129,95	182,60	253,42	326,78
	SD	95,58	62,10	55,61	55,70
Atemtriggerung	Mittelwert	205,15	316,60	350,84	393,95
	SD	153,68	150,68	116,60	77,33

Tabelle 11: DTI CV-RMSE der rechten Niere unter freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemtriggerung

<u>Freie Atmung</u>		<u>Bewegungskorrektur</u>		<u>Atemtriggerung</u>	
MD	STD	MD	STD	MD	STD

<u>Cortex</u>	2,39	0,43	2,34	0,33	2,39	0,45
	2,30	0,37	2,26	0,33	2,47	0,40
	2,25	0,46	2,31	0,32	2,40	0,34
	2,42	0,42	2,30	0,32	2,32	0,39
	2,39	0,45	2,26	0,32	2,34	0,35
	2,43	0,40	2,33	0,33	2,36	0,41
	2,44	0,46	2,26	0,29	2,40	0,38
	2,27	0,45	2,27	0,35	2,24	0,39
<u>Mittelwert</u>	2,36	0,43	2,29	0,32	2,36	0,39

<u>Medulla</u>	2,26	0,49	2,02	0,41	2,03	0,40
	2,19	0,49	2,02	0,34	2,13	0,50
	2,16	0,43	2,03	0,36	2,12	0,36
	2,30	0,45	2,12	0,38	2,08	0,41
	2,32	0,43	2,12	0,38	2,29	0,37
	2,38	0,42	2,20	0,39	2,19	0,37
	2,36	0,49	2,00	0,33	2,25	0,44
	2,34	0,44	2,04	0,43	2,16	0,39
<u>Mittelwert</u>	2,29	0,45	2,07	0,38	2,15	0,40

Tabelle 12: Ergebnisse des MD unter freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung für den Cortex und die Medulla [$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]

<u>Freie Atmung</u>		<u>Bewegungskorrektur</u>		<u>Atemtriggerung</u>	
FA	STD	FA	STD	FA	STD

<u>Cortex</u>	0,22	0,05	0,20	0,04	0,24	0,05
	0,24	0,05	0,22	0,05	0,23	0,05
	0,27	0,05	0,22	0,05	0,23	0,05
	0,23	0,06	0,20	0,05	0,24	0,06
	0,26	0,07	0,20	0,05	0,26	0,05
	0,27	0,05	0,23	0,04	0,24	0,05
	0,27	0,06	0,23	0,04	0,26	0,06
	0,25	0,06	0,22	0,04	0,24	0,05
<u>Mittelwert</u>	0,25	0,06	0,21	0,04	0,24	0,05

<u>Medulla</u>	0,38	0,08	0,47	0,06	0,44	0,07
	0,35	0,07	0,45	0,06	0,43	0,08
	0,36	0,07	0,43	0,06	0,40	0,08
	0,35	0,09	0,47	0,05	0,42	0,08
	0,38	0,08	0,47	0,07	0,43	0,08
	0,39	0,08	0,41	0,06	0,42	0,09
	0,46	0,09	0,44	0,05	0,44	0,09
	0,40	0,07	0,41	0,05	0,40	0,09
<u>Mittelwert</u>	0,38	0,08	0,44	0,05	0,42	0,08

Tabelle 13: Ergebnisse der FA unter freier Atmung, Bewegungskorrektur und Atemtriggerung für den Cortex und die Medulla

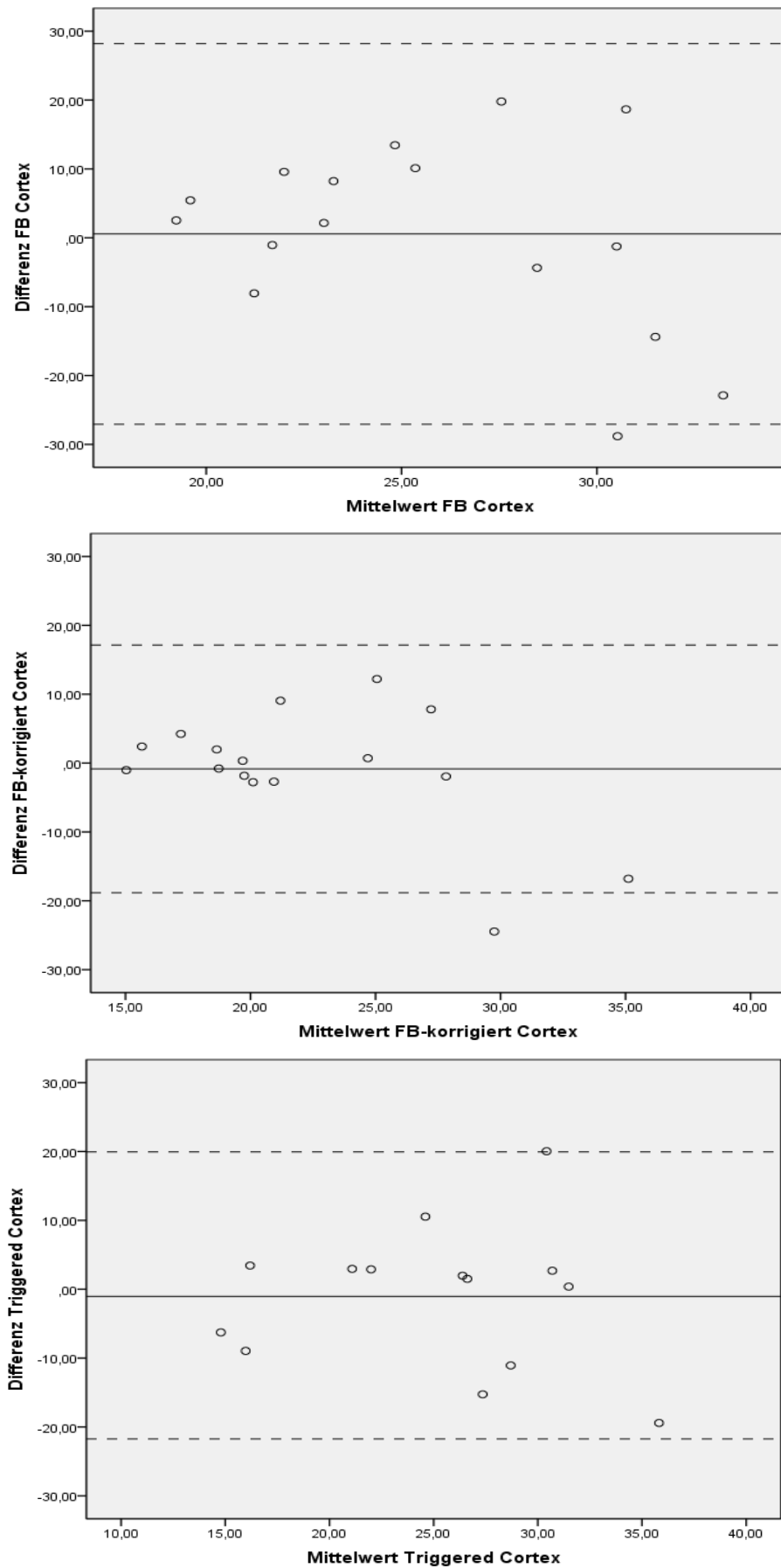


Abbildung 1: Reproduzierbarkeit des Parameters f_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemgetriggerung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist der Cortex

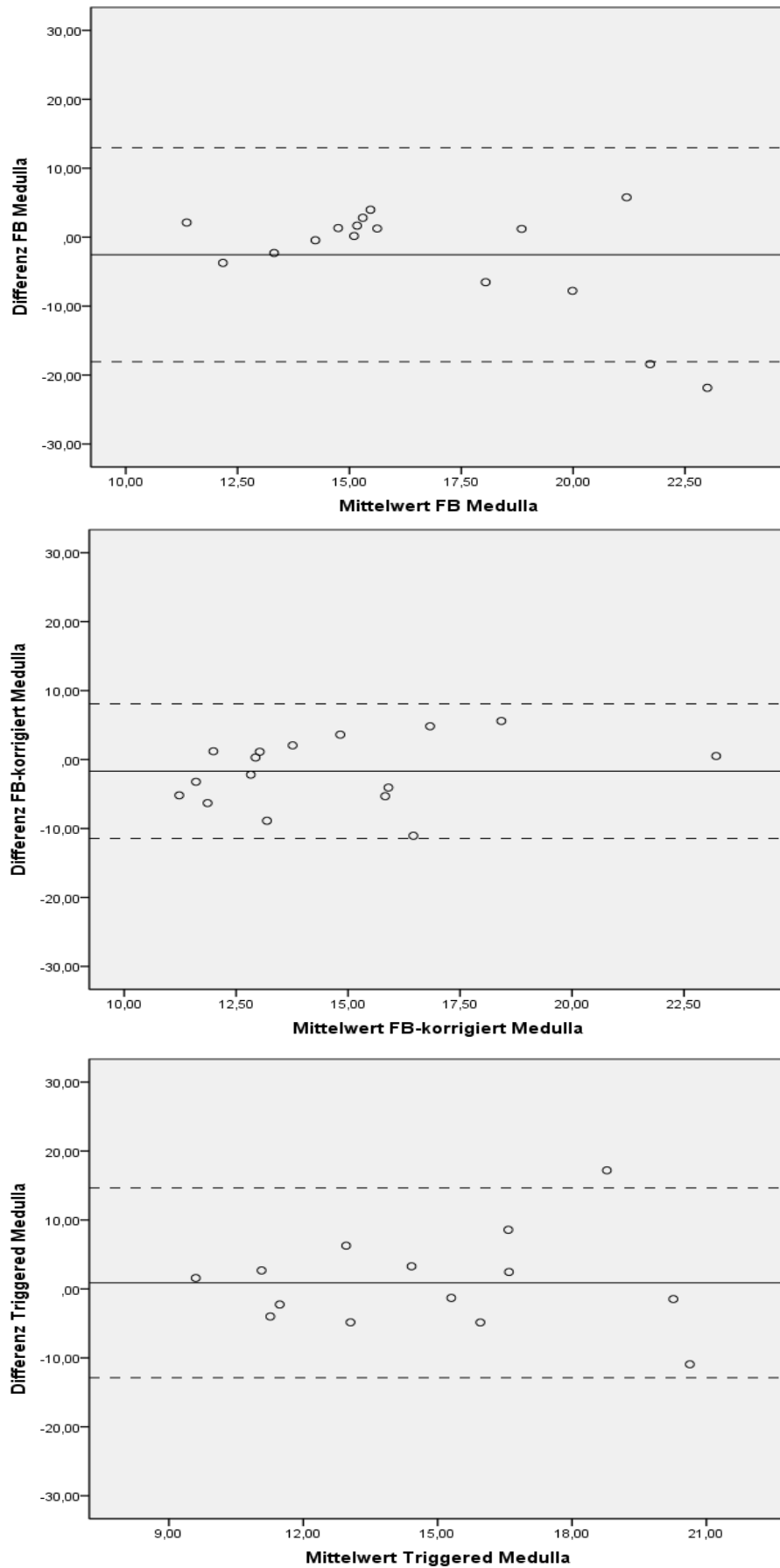


Abbildung 2: Reproduzierbarkeit des Parameters f_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemgetriggertung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist die **Medulla**

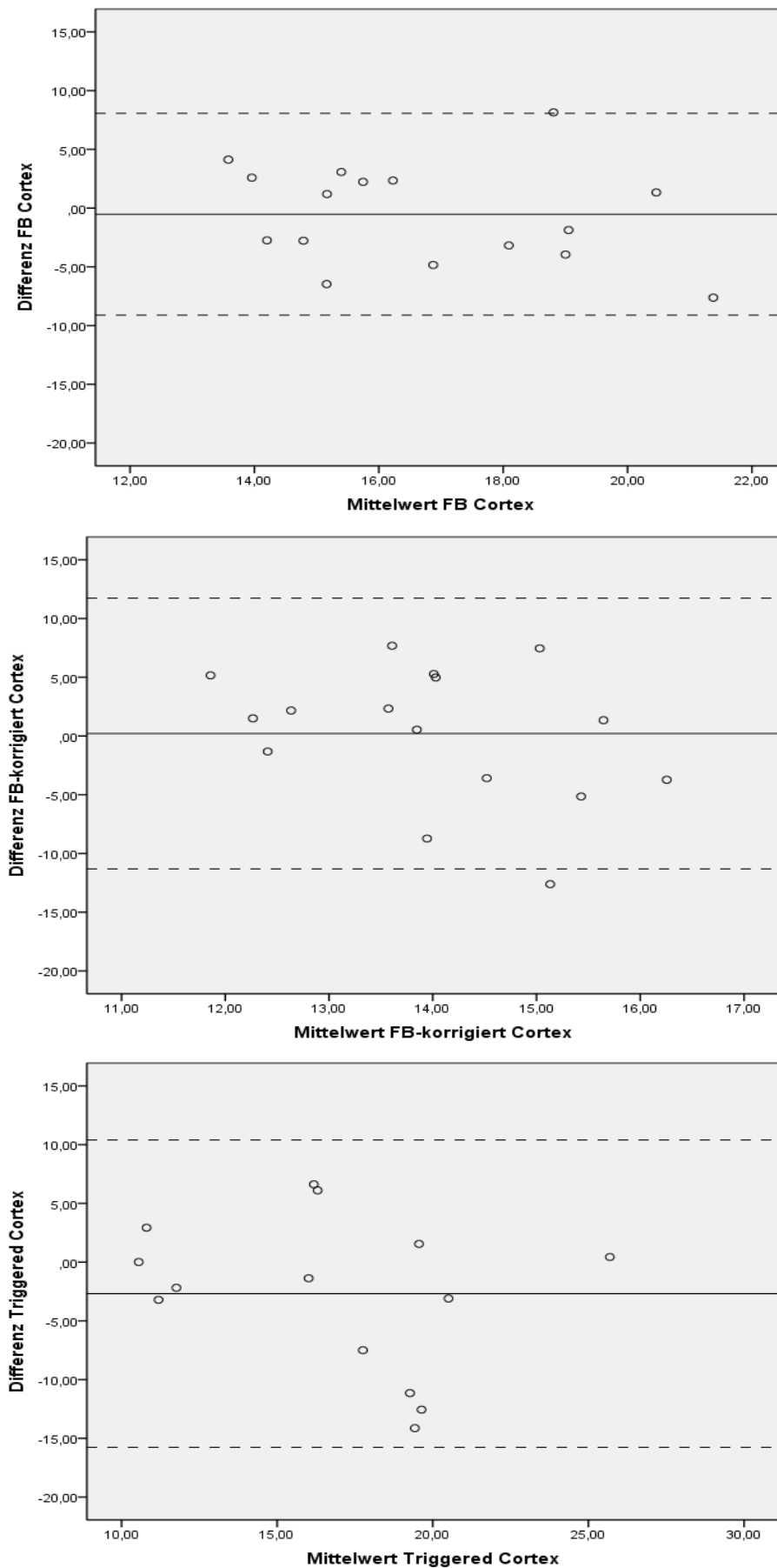


Abbildung 3: Reproduzierbarkeit des Parameters D_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemgetriggerung mit geringer Erhöhung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist der Cortex

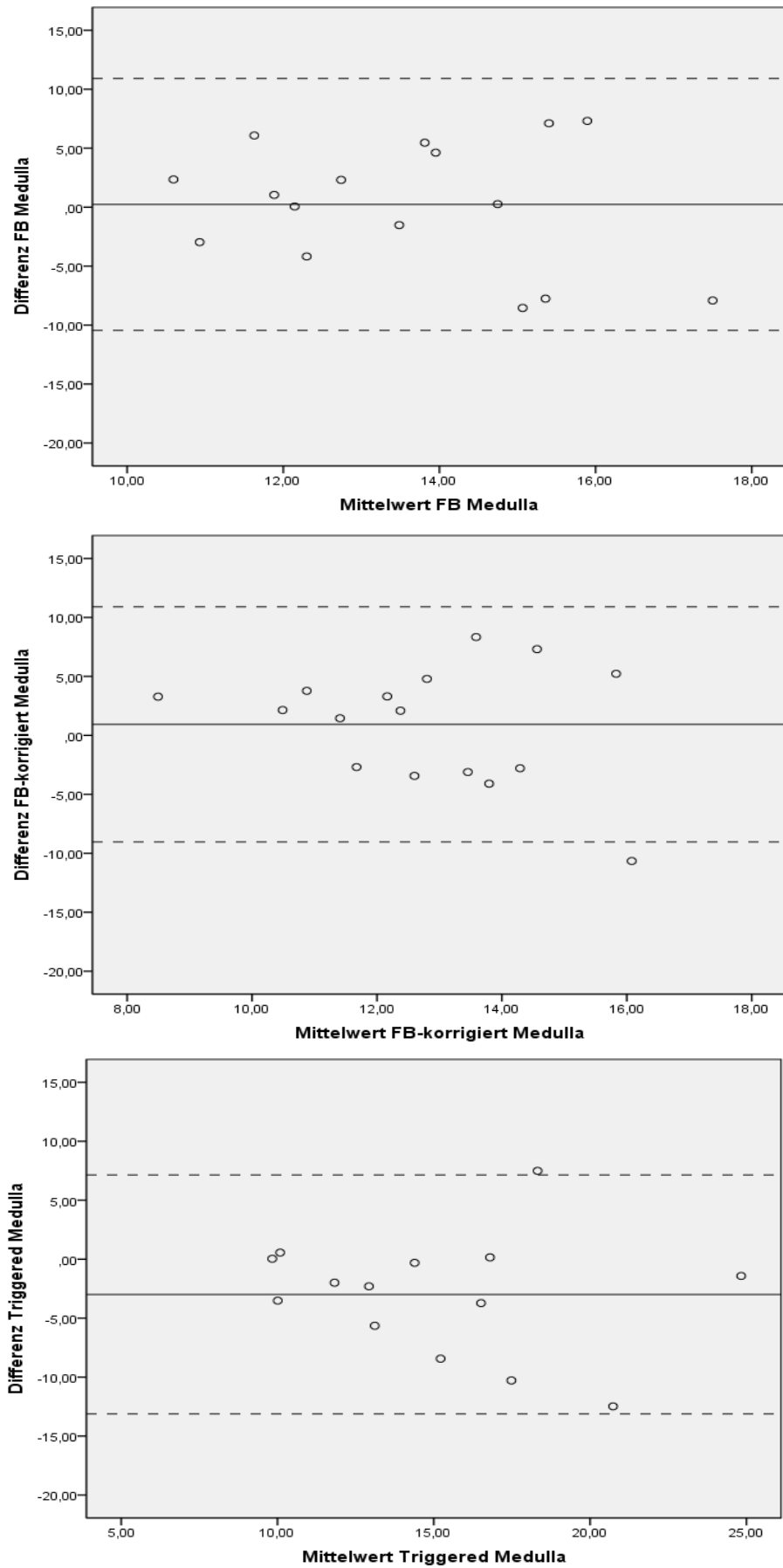


Abbildung 4: Reproduzierbarkeit des Parameters D_p bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemgetriggert mit Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist der **Medulla**

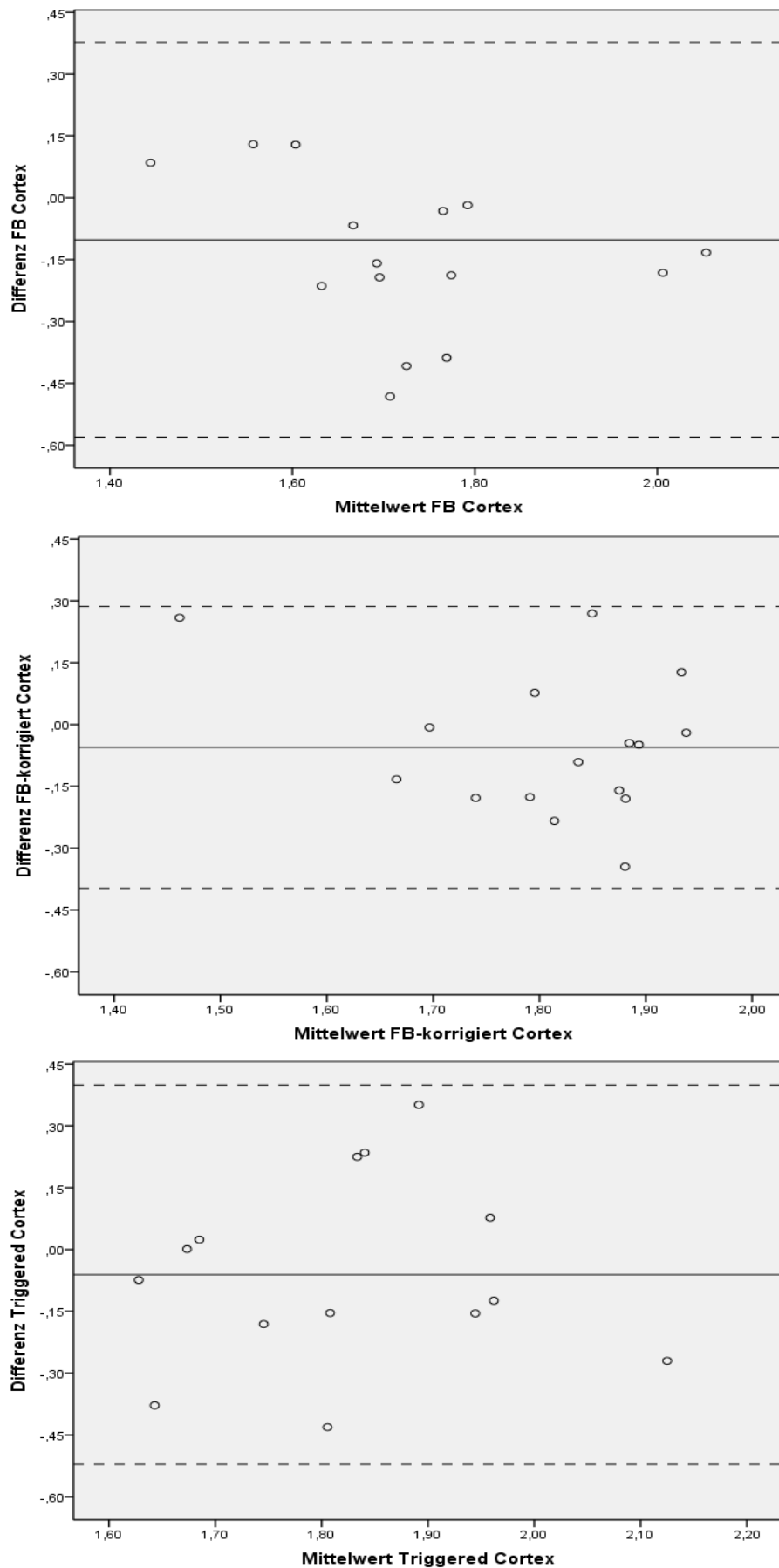


Abbildung 5: Reproduzierbarkeit des Parameters D_t bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemgetriggerung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist der Cortex

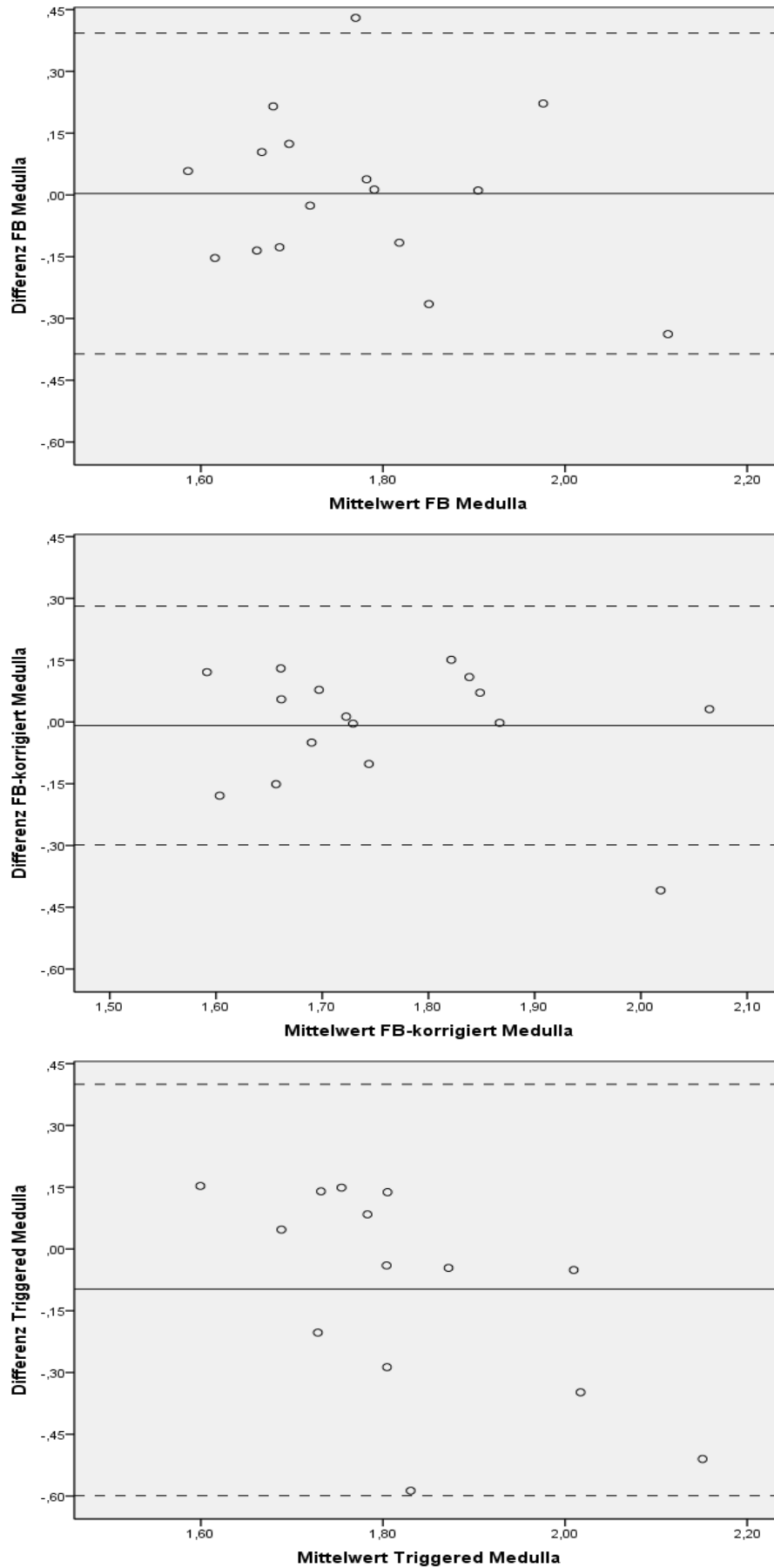


Abbildung 6: Reproduzierbarkeit des Parameters D_t bei freier Atmung, freier Atmung mit Bewegungskorrektur und Atemgetriggerung mit deutlicher Verringerung der Übereinstimmungsgrenzen unter Anwendung der Bewegungskorrektur (strichlierte Linien). ROI ist die **Medulla**

14. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Reiter, Marco

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie der Niere: Einfluss der Bewegungskorrektur

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Linz, 15.12.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand(in)