

Aus dem
Institut für Klinische Radiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Bildgebung mit schneller Computertomographie zur Erfas-
sung funktioneller Parameter der Niere sowie der Lunge und
ihre klinische Anwendung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Herzog

aus

München

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Fischereider

Priv. Doz. Dr. Mayo Weiss

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Christoph Becker

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2008

Gliederung

1	EINLEITUNG	6
2	HINTERGRUND, ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	7
2.1	Nieren	7
2.1.1	Nierenzintigrafie dynamisch (Radionuklidnephrographie RNG).....	8
2.1.1.1	Indikationen.....	8
2.1.1.2	Radiopharmaka.....	9
2.1.1.3	Untersuchungstechnik	9
2.1.1.4	Interpretation	10
2.1.2	Nierenzintigrafie statisch.....	12
2.1.2.1	Indikationen.....	12
2.1.2.2	Radiopharmaka.....	12
2.1.2.3	Interpretation	13
2.1.3	MR Urographie.....	14
2.1.4	Funktionelle MR-Untersuchungen der Nieren.....	15
2.2	Lunge	17
2.2.1	Pulmonale Hypertonie.....	17
2.2.2	Lungenembolie.....	19
2.2.2.1	Bildgebende Diagnostik	22
2.2.2.1.1	Röntgen-Thoraxbild	22
2.2.2.1.2	Lungenzintigrafie (Perfusions- und Ventilationsszintigrafie)	23
2.2.2.1.3	Pulmonalisangiographie	24
2.2.2.1.4	Mehrschichtcomputertomographie.....	24
3	MATERIALIEN, METHODEN UND PATIENTENGUT	28
3.1	Die Computertomographie	28
3.2	Die Elektronenstrahltomographie (EBT)	29
3.2.1	Bildgebung mit EBT	29

3.2.2	Untersuchung mit EBT.....	33
3.2.2.1	Transplantatnieren.....	34
3.2.2.2	Lunge.....	35
3.2.3	Auswertung der EBT Untersuchung	35
3.2.3.1	Transplantatnieren.....	37
3.2.3.1.1	Falschfarbenkartierung.....	37
3.2.3.1.2	Numerische Analyse.....	40
3.2.3.1.2.1	Das Miles-Modell.....	42
3.2.3.1.2.2	Der Patlak-Plot	43
3.2.3.2	EBCT Untersuchung der Lunge	44
3.2.3.2.1	Falschfarbenkartierung.....	44
3.2.3.2.2	Numerische Analyse.....	45
3.2.4	Die Mehrschicht-CT.....	47
3.2.4.1	Bildgebung mit Mehrschicht-Computertomographie	47
3.2.4.2	Untersuchung mit Mehrschicht-CT.....	48
3.2.4.3	Auswertung der MSCT Untersuchung der Lunge.....	50
3.2.4.3.1	Konturfindung durch Identifizierung der Lunge anhand von Schwellenwerten und Segmentierung	50
3.2.4.3.2	Identifikation und Herauslösen der Gefäße.....	53
3.2.4.3.3	Adaptive Filterung.....	55
3.2.4.3.4	Falschfarben-Kartierung.....	57
3.2.4.3.5	Bildfusion mit dem Originalbild	57
3.2.5	Das Patientengut.....	59
3.2.5.1	Transplantatnieren.....	59
3.2.5.2	PPH Lungenuntersuchung mittels EBT	60
3.2.5.3	Lungenuntersuchung mit MSCT	60
3.3	Statistische Auswertung.....	61
3.3.1	EBT-Untersuchung der Transplantatnieren	61
3.3.2	EBT-Untersuchung der Lunge	65
3.3.3	MSCT-Untersuchung der Lunge	65
4	ERGEBNISSE	66

4.1	Transplantatnieren.....	66
4.2	Lungen.....	74
4.2.1	Lungenuntersuchung mittels EBT.....	74
4.2.2	Lungenuntersuchung mittels MSCT	75
5	KASUISTIKEN	77
5.1	Transplantatempfängerin mit regelrechtem Befund.....	77
5.2	Transplantatempfängerin mit Verwindung der das Transplantat versorgenden Arterie	78
5.3	Transplantatempfänger in akuter Abstoßung.....	81
5.4	Transplantatempfänger mit akuter tubulärer Nekrose	83
5.5	Patient mit PPH und gutem Ansprechen auf die Hilumedin-Inhalation 84	
5.6	Patient mit PPH ohne Ansprechen auf die Hilumedin-Inhalation	85
5.7	Patient mit regelrechter Lungendurchblutung in der „Blood volume“ MSCT	86
5.8	Patient mit Lungenembolie in der „Blood volume“ MSCT	87
6	DISKUSSION	88
7	ZUSAMMENFASSUNG	92
8	LITERATURVERZEICHNIS	94
9	DANKSAGUNG	108
10	LEBENS LAUF.....	109

1 Einleitung

Die Computertomographie (CT) ist heutzutage hauptsächlich ein Instrument der morphologischen Darstellung und Diagnostik und hat in den letzten Jahren neue Maßstäbe in der Schnittbildgebung gesetzt.

Neben der rein morphologischen Darstellung von Organen ist für viele klinische Fragestellungen auch die Funktion von großem Interesse. So umfasst Funktion in der Computertomographie nicht nur die Bewegung von Organen, wie zum Beispiel in der Herzdiagnostik, sondern viel mehr auch Parameter wie Perfusion und Verteilungsbewegungen in Mehrkompartimentmodellen wie der Niere oder dem Gehirn. Diese lassen sich mit Hilfe der CT indirekt über die Verfolgung eines Kontrastmittelbolusses über eine gewisse Zeit in den entsprechenden Zielorganen messen.

2 Hintergrund, Zielsetzung und Fragestellung

2.1 Nieren

Die terminale Niereninsuffizienz (TNI) ist eine in den westlichen Ländern jährlich um 10 bis 20 Prozent zunehmende Erkrankung^{30,58}. Dabei hat der Diabetes mellitus Typ II die Glomerulonephritis und die chronische Pyelonephritis als häufigste Ursachen für die TNI verdrängt^{58,84,85}. In Deutschland sind zur Zeit über 50.000 Menschen von der regelmäßigen extrakorporalen Blutwäsche (Hämodialyse) abhängig. Nur ein vergleichsweise kleiner Teil der Niereninsuffizienten wird mit der Peritonealdialyse behandelt. Beide Verfahren beeinträchtigen die Patienten erheblich in ihrer Lebensqualität und stellen gleichsam eine nicht geringe finanzielle Belastung unseres Gesundheitssystems dar.

Die Nierentransplantation stellt bei der terminalen Niereninsuffizienz die einzige kausale Therapiemöglichkeit und dabei eine sowohl kosteneffektive als auch von den Patienten als segensreich empfundene Alternative zur lebenslangen Peritoneal- oder Hämodialyse dar^{8,9}. Der limitierende Faktor, weswegen nicht allen Dialysepatienten eine Transplantation zu Teil wird, ist in der Regel der Mangel an geeigneten Spenderorganen. Um so wichtiger erscheint es deshalb nach erfolgter Transplantation eine gute postoperative Nachsorge zu gewährleisten und so die Funktion des Organs möglichst lange aufrecht zu erhalten. In der Transplantationsnachsorge ist es von größter Wichtigkeit eine eventuelle Transplantatabstoßung möglichst frühzeitig zu erkennen und exakt von anderen Pathologien zu unterscheiden. So kommt es nach einer Nierentransplantation nicht nur zu akuten Abstoßungsreaktionen, sondern auch zur akuten tubulären

Nekrose sowie zu Infektionen, Perfusionsausfällen oder Minderperfusion. Die postoperative Medikation, hier insbesondere die nötige Immunsuppression, muß diesen verschiedenen Pathologien angepasst werden und zum Teil abhängig von der Art der Komplikation gegensätzlich geändert werden^{36,37,39-41,44}. Bisheriger Standard zur Erfassung physiologischer Parameter der Niere nach einer Transplantation war und ist die Nierenzintigrafie.

Die Untersuchung kann sowohl dynamisch als auch statisch durchgeführt werden.

2.1.1 Nierenzintigrafie dynamisch (Radionuklidnephrographie RNG)

2.1.1.1 Indikationen

Untersuchung der renalen Partialfunktion nach i.v. Applikation ausschließlich glomerulär filtrierter oder zusätzlich tubulär sezernierter Radiopharmaka mit der Frage der intra- und postrenalen Funktion einschließlich der quantitativen Bestimmung der Nierenclearance (auch seitengetreunt) zur

- Abklärung einer Nierenarterienstenose bei arterieller Hypertonie (als Captopril-RNG)
- Diagnose und Verlaufskontrolle der Funktion (z.B. bei Chemother. mit nephrotox. Substanzen)
- Perfusionskontrolle bei Transplantatniere
- Abklärung von Harnabflußstörung und Reflux (als Diurese-RNG)

- (seltener) Entzündungen, Dystopie, Dysplasie, Verschmelzungsnierre, Wanderniere ⁶⁴.

2.1.1.2 Radiopharmaka

Als Tracer kommen Tc-99m-DTPA (**Diethylentriaminpentaessigsäure(acid)**), Tc-99m-MAG3 (**Mercaptoacetylglucylglycylglycin**) und I-123-Hippuran (Orthojodhippursäure) zum Einsatz.

Die Voraussetzung zur Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) würde am besten das rein glomerulär filtrierte Inulin erfüllen. Das sich aufgrund seiner Molekülgröße biokinetisch sehr ähnlich verhaltende DTPA ist chemisch stabiler und leichter zu markieren.

Substanzen wie Para-Amino-Hippursäure (PAH), die nach dem Verlassen des Glomerulums durch tubuläre Sekretion nahezu vollständig aus dem Plasma eliminiert werden, eignen sich zur Messung des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF). Orthojodhippursäure und das Tc-99m-markierbare MAG3 verhalten sich ähnlich (Extraktion beim Nierendurchgang ca. 80-90 %).

2.1.1.3 Untersuchungstechnik

Vorbereitung:	Hydrierung des Patienten mit 10 ml Flüssigkeit pro kg KG
Radiopharmakon:	25 MBq I-123 Hippuran oder: 200 MBq Tc-99m MAG3 oder: 200 MBq Tc-99m DTPA
Messungen:	Sequenzszintigraphie über ca. 30 min Messung der Plasmaaktivität einer oder mehrerer zu festgelegten Zeiten entnommenen Blutproben

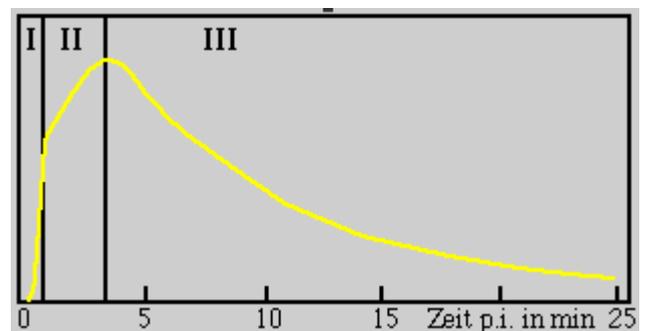
Auswertung:	Jeweils eine konturnahe ROI über jede Niere und eine ROI über den Untergrund, Erstellung einer untergrundkorrigierten Funktionskurve für jede Niere und Berechnung der Seitenanteile aus dem Anstieg nach initialer Perfusion, Berechnung der Nierenclearance aus den Plasmaaktivitäten
Bemerkung:	ggf. Wiederholung der Untersuchung nach Gabe von 25 mg Captopril (oral), bei Diurese-RNG 20 min p.i. Injektion von 0,5 mg/kg KG Furosemid (Lasix)

2.1.1.4 Interpretation

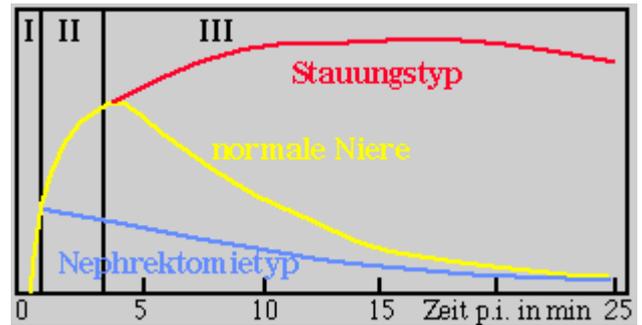
Nach Injektion der vorwiegend benutzten tubulär sezernierbaren Tracer Tc-99m MAG3 und I-123 Hippuran finden sich typische Verläufe der Funktionskurven über den Nieren mit drei Phasen:

Phase I	Anflutungsphase	initiale Perfusion und Beginn der Akkumulation, bis ca. 30 sek p.i.
Phase II	Sekretionsphase	Sekretion in die Nierentubuli bei fortdauernder Akkumulation
Phase III	Exkretionsphase	ab ca. 3-5 min Abtransport überwiegt Akkumulation und Sekretion

Typische dreiphasige Funktionskurve der gesunden Niere



Vergleich mit pathologischen Kurven
bei funktionsloser (**Nephrektomietyp**)
und gestauter Niere (**Stauungstyp**)



Aus dem Anstieg der Kurven in Phase II werden die Seitenanteile der beiden Nieren an der Clearance berechnet, bei fehlendem Anstieg in Phase II ist die Niere funktionslos.

Kein oder nur ein unzureichender Abfall in Phase III ist ein Hinweis auf eine Harntransportstörung, der eine urodynamisch wirksame Harnabflußstörung oder z.B. eine Aktivitätskumulation in einem ektatischen Nierenbecken zugrundeliegen kann. Der Klärung der DD dient die Diurese-RNG. Bei urodynamisch nicht relevanten Veränderungen kommt es nach Lasix-Gabe prompt zur forcierten Exkretion des Radiopharmakons. Bei Nierenarterienstenosen wird die Minderdurchblutung von Barorezeptoren in den afferenten Arteriolen des Glomerulums registriert und von der Niere mit einer vermehrten Reninausschüttung beantwortet, was zu einer Konstriktion der efferenten Gefäße und damit zur Steigerung des Blutdrucks im Glomerulum führt. Häufig wird dadurch ein hinreichender Filtrationsdruck mit einer im Normbereich liegenden GFR erreicht. Durch Gabe eines ACE (Angiotensin Converting Enzyme) - Hemmers wie Captopril kann die Konstriktion des Vas efferens verhindert werden. Bei der RNG mit DTPA, mit und ohne ACE-Hemmer, ergeben sich bei hämodynamisch wirksamer Nierenarterienstenose signifikante Änderungen der GFR des

betroffenen Organs und bei einseitiger Erkrankung eine deutliche Verschiebung der Seitenanteile. Bei Verwendung von Hippuran oder MAG3 erfolgt unter ACE-Hemmung eine Abflachung der Funktionskurve in Phase III mit Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit.

Die effektive Äquivalentdosis der dynamischen Nierenszintigraphie beträgt

- 0,3 mSv bei 25 MBq I-123 Hippuran
- 1,5 mSv bei 200 MBq Tc-99m MAG3
- 1,0 mSv bei 200 MBq Tc-99m DTPA ⁶⁴

2.1.2 Nierenszintigraphie statisch

2.1.2.1 Indikationen

Abbildung des funktionsfähigen Nierenparenchyms durch szintigraphischen Nachweis der Akkumulation markierter, nierenaffiner Substanzen bei Hypoplasien, Dystopien, Schrumpfnieren, Wandernieren, Dysplasien, Verschmelzungsnieren, Narben, Entzündungen und raumfordernden Prozessen ⁶⁴.

2.1.2.2 Radiopharmaka

Ein Radiopharmakon für die statische Nierenszintigraphie muß über längere Zeit in der Niere gespeichert und darf nur zu einem geringen Teil ins Nierenbeckenkelchsystem ausgeschieden werden. Deshalb kommen nierenaffine Substanzen zum Einsatz, die im proximalen oder distalen Tubu-

lusepithel gestapelt werden. Von Tc-99m markierbaren Substanzen weist das DMSA (**d**imercapto**s**uccinic **a**cid = Dimercaptobernsteinsäure) mit 85% die höchste Anreicherung in der Nierenrinde auf.

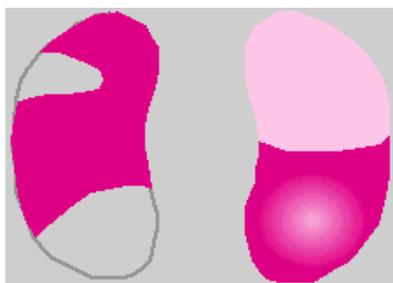
Untersuchungstechnik

Radiopharmakon:	40 MBq Tc-99m DMSA
Messungen:	statisches Szintigramm ab etwa 2 h p.i. mit hochauflösendem Kollimator
Auswertung:	ggf. Bestimmung der seitengetrenten DMSA-Speicherung als Parameter der tubulären Funktion bzw. aktiven renalen Masse

2.1.2.3 Interpretation

Das Szintigramm ist eine Darstellung des funktionsfähigen Parenchyms.

Es lassen sich Lage, Größe und Form der Nieren beurteilen sowie Bezirke verminderter bzw. fehlender Funktion abgrenzen:



Narbe, chronisch entzündlicher Prozess, raumfordernde Prozesse (Tumor, Zyste, Abzeß)

Die Anreicherung entspricht dem Anteil an der tubulären Clearance; es besteht eine sehr gute Korrelation zu den mit der RNG bestimmten Seitenverhältnissen.

Die effektive Äquivalentdosis der statischen Nierenzintigraphie beträgt 0,3 mSv bei 40 MBq Tc-99m DMSA⁶⁴

Bei der Nierenzintigraphie, die für allgemeine nephrologische Fragestellungen von großen klinischen Nutzen ist, ist die Aussage, durch welche Ätiologie eine Funktionsverschlechterung des Transplantats hervorgerufen wird dennoch oft unsicher⁵⁴ und erlaubt keine Aussage zu morphologischen Ursachen für die Funktionsverschlechterung, wie zum Beispiel eine vaskuläre Komplikation^{59,120,134,137} welche die CT in gleicher Sitzung liefern kann.

Die magnet-resonanz-tomographische (MRT) -Untersuchung der Nieren kann zum einen als einfache MR-Urographie (MRU) zur Darstellung der ableitenden Harnwege oder als komplexe Kombination aus verschiedenen MRT-Verfahren zur Nierenfunktion und Nieren-MR-Angiographie durchgeführt werden.

2.1.3 MR Urographie

Die Untersuchungsmöglichkeiten, die die MR Urographie (MRU) heutzutage bietet, beruhen auf zwei verschiedenen Strategien, die entweder einzeln oder kombiniert zum Einsatz kommen: Die statische T2-gewichtete MRU macht den Harntrakt ausschließlich über seinen Wassergehalt sichtbar und eignet sich demzufolge insbesondere zur Darstellung deutlich ge-

stauter Harnwege und zwar auch bei stummer Nierenfunktion. Die T1-gewichtete MR Ausscheidungsurographie ahmt das konventionelle, intravenöse Pyelographie (IVP) nach. Hierzu wird ein nierengängiges, gadolinium-haltiges Kontrastmittel injiziert und nach seiner renalen Ausscheidung der kontrastverstärkte Harn MR tomographisch sichtbar gemacht. Die T1-Technik ermöglicht sehr detaillierte MR Urogramme von nicht gestauten, aber auch obstruierten Harnwegen, vorausgesetzt, die Nieren sind in der Lage, ausreichende Mengen an Gadolinium auszuscheiden. Obwohl insbesondere der ökonomische Aspekt der MRT problematisch ist, ist dennoch klar, dass die MRU eine wichtige Rolle in der Uroradiologie spielt und spielen wird. Inwieweit die MRU ihren Stellenwert in der Posttransplantationsnachsorge spielen wird, ist derzeit noch nicht ausreichend evaluiert⁹⁷.

2.1.4 Funktionelle MR-Untersuchungen der Nieren

Die Beurteilung der renalen Funktion mit der Magnetresonanztomographie (MRT) erfordert es, Pathologien zu detektieren und deren Auswirkungen auf die renale Funktion zu quantifizieren. Bei der Nierenarterienstenose bedeutet dies, die Bestimmung der hämodynamischen und funktionellen Relevanz, beim Nierenparenchymschaden die Bestimmung der renalen Restfunktion. Bei Veränderungen der ableitenden Harnwege müssen deren Auswirkungen auf die Abflussverhältnisse erfasst werden. Um diese verschiedenen Funktionsstörungen im Einzelnen mit der MRT zu charakterisieren sowie bei überlagerten Krankheitsbildern die verschiedenen Veränderungen abzugrenzen, müssen in einer MR-Untersuchung grundsätzlich mehrere funktionelle Verfahren zur Anwendung kommen. Durch

den kombinierten Einsatz von multiphasischer 3D-Gadolinium-MR-Angiographie, MR-Phasenkontrastflussmessungen, MR-Perfusionsmessungen, MR-Renographie und -Urographie können renovaskuläre, renoparenchymatöse und urologische Erkrankungen erfasst und hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Nierenfunktion differenziert werden. Damit lassen sich Nierenarterienstenosen akkurat detektieren sowie Änderungen des renalen Blutflusses, der Nierenperfusion, der Filtrationsleistung sowie der renalen Ausscheidung erfassen. Auf der Basis quantitativer Parameter kann die hämodynamische und funktionelle Relevanz von Stenosen eingestuft werden. Renovaskuläre und renoparenchymatöse Erkrankungszustände lassen sich differenzieren.

Damit stellt die funktionelle MR-Untersuchung der Niere heute die ernstzunehmendste Alternative zur Nierenzintigraphie in der nicht-invasiven Posttransplantationsnachsorge bei nierentransplantierten Patienten dar ¹²³.

Es soll nun evaluiert werden, in wie weit die dynamische Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) geeignet ist, neben den bekannten und für die CT typischen morphologischen Fragestellungen auch die funktionellen, in der Transplantationsnachsorge entstehenden Fragestellungen hinreichend zu beantworten.

2.2 Lunge

2.2.1 Pulmonale Hypertonie

Die primäre, pulmonalarterielle Hypertonie (PPH) ist eine seltene Erkrankung mit unbekannter Ätiologie, die sich als Verengung oder Obstruktion von Pulmonalarterien oder -arteriolen äußert. Dieses führt dann zu einem erhöhten pulmonal-arteriellen Druck. Unbehandelt führt die PPH zu einer Dilatation des rechten Ventrikels bis hin zum Rechtsherzversagen. Mittlere Überlebenszeiten werden bei unbehandelter PPH zwischen 2,8 und 3,4 Jahren angegeben ^{2,33,52,108}.

Die PPH stellt im klinischen Alltag ein sowohl diagnostisches wie auch therapeutisches Problem dar.

Die klinische Symptomatik beschränkt sich zumeist auf Dyspnoe, selten auch auf zentrale Zyanose. Klinisch-apparativ lassen sich Rechtsherzbelastung im EKG und Echokardiogramm nachweisen; eine in Pulmonalistechnik durchgeführte Computertomografie der Lunge oder eine Katheter-Pulmonalisangiografie, vorzugsweise in DSA-Technik (digitale Subtraktions-Angiographie), zeigen häufig eine typische Schlängelung der Pulmonalarterien ^{57,77,104,125}. Diese (CT-) morphologischen Veränderungen sind chronische Veränderungen, ein kurzfristiger Verlauf lässt sich damit nicht beurteilen. Neuerdings kann auch die Magnet-Resonanz-Tomographie mit Hilfe paralleler Bildgebungstechniken ähnlich der CT die Gefäßanatomie darstellen, wobei die räumliche Auflösung deutlich unter der Mehrschicht-

CT oder der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) liegt. Die Messung funktioneller Größen mittels MRT innerhalb der Lungen ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Studien. Hier kann die Ventilation mittels Helium-3-MRT gemessen^{3,68,71,73-75,119} oder mit Hilfe der direkten Sauerstoff-Bildgebung zumindest semiquantitativ beurteilt werden^{55,61,88,95,98,99,106,133,141}. Die Perfusion kann ebenfalls zumindest semiquantitativ mittels einer Zeitaufgelösten MR-Angiographie (MRA) oder Phasenkontrast-Bildgebung und entsprechender Nachverarbeitung errechnet werden.

Zur direkten Messung des pulmonal-arteriellen Blutdruckes sowie des Blutflusses muß eine Rechtsherz-Katheterisierung des Patienten vorgenommen werden, wobei eine Punktion, zumeist der V. femoralis in der Leiste, vorgenommen werden muß. Danach wird der Katheter durch das rechte Herz hindurch in die pulmonalarterielle Strombahn vorgeschoben bzw. mit einem Ballon eingeschwemmt und hier die Blutdruckkurve aufgezeichnet und das Herz-Minutenvolumen mit Hilfe des Thermodilutionsverfahrens gemessen.

Anschließend kann ein Ballon an der Katheterspitze aufgeblasen werden und damit die Pulmonalarterie, in der die Katheterspitze liegt, verschlossen werden. Der dann an der Spitze gemessene Druck, der sogenannte Wedge-Druck, entspricht dem pulmonal-venösen Blutdruck. Diese Methode liefert sehr genaue Ergebnisse, ist jedoch mit großem Aufwand und einer gewissen Komplikationsrate behaftet und damit für engmaschige Verlaufskontrollen nicht geeignet^{34,132}. Ideale, kausale Therapie der PPH ist die (Doppel-)Lungentransplantation^{31,56,89,103}, obwohl eine Lungen-

transplantation ein umfangreicher und risikobehafteter Eingriff ist. Eine der wenigen therapeutischen Alternativen, meist zur Überbrückung der Zeit bis ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht, ist die intravenöse¹¹⁸ oder inhalative¹⁰⁰ Therapie mit Prostaglandinanaloga zur Senkung des pulmonal-arteriellen Widerstandes. Diese Therapie ist leider nicht in allen Fällen erfolgreich. Ein Teil der Patienten, ca. 30 %, spricht auf die Prostaglandin-Therapie nicht an. Als Ursache für diese relativ konstante Rate der Non-Responder wird ein genetischer Unterschied vermutet. Der entsprechende Gen-Locus ist derzeit nicht bekannt, so dass eine prätherapeutische Gen-Diagnostik derzeit für diese Eigenschaft nicht verfügbar ist. Bei erfolgreicher Therapie kommt es zu einer Erhöhung des pulmonalen Blutflusses, welcher mittels Rechts-Herz-Katheter gemessen wird und neben der klinischen Besserung zur Therapiekontrolle verwendet wird¹⁰⁰. Wünschenswert wäre hier eine weniger invasive und dennoch schnelle Methode zur Messung des pulmonalen Blutflusses, um eine nicht wirkungsvolle Therapie bei Nicht-Ansprechern nicht erst über mehrere Monate durchführen zu müssen, bis der Erfolg anhand der klinischen Besserung beurteilt werden kann. Es soll hier evaluiert werden, in wie weit die Perfusionsmessung mittels EBCT geeignet ist, die gewünschte diagnostische Aussage über ein Ansprechen auf die Therapie bereits nach der ersten Anwendung des Medikaments zu treffen.

2.2.2 Lungenembolie

Die chronische, thromboembolische pulmonale Hypertonie, kurz auch

chronische Lungenembolie genannt, wie auch die akute, thromboembolische Lungenarterienembolie stellen jeweils eine eigene Krankheitsentität dar ³⁵. Bei einem relativ kleinen Anteil von Patienten mit akuter Lungenembolie bleiben Verschlüsse der Lungenarterien dauerhaft bestehen, ohne sich fibrinolytisch zu rekanalisieren. Dies kann zu einem dauerhaften Druckanstieg im kleinen Kreislauf mit konstitutiver Entwicklung eines Cor pulmonale führen. Differenzialdiagnostisch sind in erster Linie andere Formen der pulmonalen Hypertonie abzugrenzen. Lange etablierte Verfahren stehen neben der Lungenszintigraphie mit der Pulmonalisangiographie mit detaillierter Darstellung der Gefäßstrombahn zur Verfügung. Seit einigen Jahren steht die Mehrschichtcomputertomographie mit der Möglichkeit einer zusätzlichen Beurteilung pulmonaler und kardialer Veränderungen zur Verfügung. Für die Zukunft ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit den Optionen der MR-Angiographie und MR-Perfusion sehr viel versprechend, welche derzeit nur an Zentren mit entsprechender technischer Ausstattung durchgeführt werden kann ³⁵.

Die chronische Lungenembolie kann infolge einmaliger oder rezidivierender Thromboembolien in zentralen oder peripheren Lungenarterien entstehen. Dabei können Teile der Lungenstrombahn dauerhaft verschlossen bleiben. Im Falle einer vollständigen oder partiellen Rekanalisierung können sich fibrotische Gefäßwandverdickungen entwickeln ³⁵. Dadurch kann sich der pulmonale Perfusionswiderstand derart erhöhen, dass eine klinisch relevante pulmonale Hypertonie entsteht. Dies muss nicht zwangsläufig der Fall sein, da ein relativ großer Anteil (circa 30%) der pulmonalen Widerstandsgefäße ausfallen muss, bevor messbare Druckerhöhungen

nachweisbar werden ¹⁴⁰. Die rechtsventrikuläre Druckbelastung führt zum Cor pulmonale mit den möglichen Folgen einer Rechtsherzinsuffizienz. Bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Linksherzinsuffizienz ist auch mit Lungeninfarkten zu rechnen. Durch die arterielle Doppelversorgung über die Pulmonal- und Bronchialarterien (vasa privata) wird das Lungengewebe erst durch den doppelten Ausfall geschädigt.

Im Unterschied zur akuten Lungenembolie kommt es bei der chronischen Lungenembolie in der Regel nicht zu einem klinisch akuten Geschehen. Parallel zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie treten auch unspezifische Symptome wie rasche Ermüdbarkeit, Belastungsdyspnoe, Schwindel, Synkopen bei körperlicher Anstrengung und im fortgeschrittenen Stadium auch Symptome der Rechtsherzbelastung wie Beinödeme, epigastrische Schmerzen, Zyanose und Aszites auf. Es können tiefe Beinvenenthrombosen hinweisend sein. Diese lassen sich aber nur in etwa 50% der Fälle nachweisen ³⁵.

Beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie ist mit einer ungünstigen Prognose zu rechnen, welche vom Pulmonalmitteldruck abhängig ist, welcher mithilfe des Rechtsherzkatheters gemessen werden kann. Liegt dieser über 30 mmHg, ist die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf 30% reduziert. Liegt der Mitteldruck über 50 mmHg, sinkt die Überlebensrate im selben Zeitraum auf 10%. Die Prognose ist somit mit der einer malignen Erkrankung vergleichbar.

Als prädisponierende Faktoren gelten bei der akuten wie chronischen Lungenembolie Immobilisation, Operationen, Traumata, maligne Erkrankungen, Thrombosen in der Vorgeschichte, Embolien oder Thrombophilie,

welche mit einer Erniedrigung von Protein S., Protein C. oder Antithrombin III einhergehen können. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva ist vor allem in Kombination mit dem Zigarettenrauchen (durch Erhöhung des Serumfibrinogens) ein signifikanter Risikofaktor (etwa fünfzigfach erhöht) für jüngere Frauen.

Über die Häufigkeit der chronischen Lungenembolie liegen keine eindeutige epidemiologischen Daten vor. Wie bei der akuten Lungenembolie ist auch für die chronische Form eine hohe Dunkelziffer zu unterstellen.

Patienten mit überlebten Lungenembolien sollen innerhalb von zwei Jahren in bis zu 4%¹⁰² der Fälle im weiteren Verlauf eine pulmonale Hypertonie entwickeln¹⁰⁹.

Nachdem in den letzten Jahren eine Vielzahl therapeutischer medikamentöser wie auch chirurgische Optionen zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie entwickelt wurden, ist eine adäquate Diagnostik von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Erkrankten.

2.2.2.1 Bildgebende Diagnostik

2.2.2.1.1 Röntgen-Thoraxbild

Veränderungen im Röntgen-Thorax-Übersichtsbild (in zwei Ebenen) können bei der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie als Folge der chronischen Lungenembolie erkennbar sein. Als typisch werden ein prominenter Pulmonalisbogen und eine Erweiterung der zentralen Lungenarterien

beschrieben. Geeignet zur Abschätzung einer pulmonalen Hypertonie scheint eine Vermessung der rechten unteren Lungenarterie zu sein (Kleiner als 16 mm: keine pulmonale Hypertonie, 16 bis 18 mm: pulmonale Hypertonie möglich, größer als 18 mm: pulmonale Hypertonie wahrscheinlich;) ¹⁰⁹.

Kalibersprünge zu den engen peripheren Lungenarterien haben zum Begriff des "amputierten Hilus" ("knuckle sign") geführt. Die Rarifizierung der peripheren Gefäße führt zum Bild der peripher transparenten Lunge ("Westermarck-Zeichen"). Eine Verbreiterung des Hilus kann hinweisend sein, sofern der Abstand der Pulmonalarterienaufzweigungen mehr als 36% des Thoraxquerdurchmessers beträgt. Eine Rechtsherzvergrößerung ist im lateralen Strahlengang am besten zu erkennen. Eine Verbreiterung der Schatten von Vena cava und Vena azygos ist häufig zu erkennen. Grundsätzlich kann die Röntgen Thoraxaufnahme nur eine geringe Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik der Lungenembolie erreichen ³⁵.

2.2.2.1.2 Lungenszintigraphie (Perfusions- und Ventilationsszintigraphie)

Wie bei der akuten Lungenembolie finden sich auch bei chronischer Lungenembolie segmentale Perfusionsausfälle bei unauffälligem Ventilationsszintigramm. Wegen der leichteren technischen Machbarkeit, der Nichtinvasivität und der breiteren Verfügbarkeit kommt dieser Untersuchung weiterhin eine große Bedeutung in der klinischen Diagnostik zu und wird nicht selten als erste Methode bei der Diagnostik der chronischen Lungenembolie eingesetzt, während akute Lungenembolien zunehmend der (Mehr-

schicht-)Spiral-CT zur Diagnostik zugeführt werden. Die Lungenszintigraphie soll mit ihrer Sensitivität von 96% der Mehrschichtcomputertomographie überlegen sein, während die Spezifität mit 90 bis 95% vergleichbar groß ist³⁵.

2.2.2.1.3 Pulmonalisangiographie

Die Pulmonalisangiographie bietet die Möglichkeit eines eindeutigen Nachweises embolischer Gefäßverschlüsse. Typischerweise finden sich zentral weite Pulmonalarterien mit zentralen oder peripheren Gefäßabbrüchen, beziehungsweise Kontrastmittelaussparungen aufgrund wandständiger Thromben. Die Pulmonalisangiographie bietet im Fall einer akuten Lungenembolie die therapeutische Option einer lokalen, hochdosierten Lysetherapie oder einer Thrombuszertrümmerung mithilfe eines Katheters. Dies ist im Fall der chronischen Lungenembolie nicht Erfolg versprechend. Hier wird sie notwendig, wenn eine chirurgische Thrombektomie geplant ist. Als Nachteile dieser Untersuchung sind die begrenzte Verfügbarkeit und die Invasivität zu nennen. Die Pulmonalisangiographie hat für die Diagnose der chronischen Lungenembolie aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität immer noch den Status des Goldstandards.

2.2.2.1.4 Mehrschichtcomputertomographie

Neben der Beurteilung der pulmonalen Veränderungen bietet die Mehr-

schichtcomputertomographie (MSCT) aufgrund ihrer besseren räumlichen und zeitlichen Auflösung, zum Beispiel gegenüber der Szintigraphie, die zusätzliche Möglichkeit einer Beurteilung des Herzens und somit eine Abschätzung des Ausmaßes einer begleitenden pulmonalen Hypertonie.

Die Eindeutige Diagnose einer chronischen wie akuten Lungenembolie erfordert den Nachweis von Gefäßverschlüssen und/oder von thrombotischem Material, das auch bei älteren Embolien wandadhärent und verkalkt sein kann. Die Gefäße zeigen meist aufgrund von Verschlüssen, Stenosen, Fibrosierungen und poststenotischen Dilatationen einen irregulären Verlauf. Ein bis in die Peripherie geschlängelter Gefäßverlauf kann als Indiz für den Druckanstieg (Korkenzieherartige Gefäße im Rahmen einer plexiformen Arteriopathie) gewertet werden und tritt bei chronischen Lungenembolien auf. Dies wird häufig auch infolge eines primären, pulmonalen Hochdrucks beobachtet. Im Gegensatz zur Einzeilenspiraltechnologie können mit der im MSCT auch segmentale und subsegmentale Emboli sicher erkannt werden ^{126,127}.

Im Lungenfenster zeigt das Lungenparenchym bei der chronischen Lungenembolie typischerweise eine Mosaikperfusion, wobei die aufgrund des relativen Gefäßreichtums dichteren Areale regelrecht perfundiert sind. Die transparenteren Areale weisen auf Abschnitte mit Gefäßverschlüssen hin. Bei der akuten Lungenembolie ergeben sich, sofern es nicht zu Lungeninfarkten („Infarktpneumonie“) oder Atelektasen kommt, meist keine typischen Befunde im Lungenfenster.

Die MSCT bietet die Möglichkeit das Herz zu vermessen. Eine Erweiterung des rechten Ventrikels als Folge einer akuten Lungenembolie ist als prognostisch ungünstig anzusehen ¹³⁹. Das Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel (RV-/LV-Verhältnis) kann als Gradmesser der Belastung des rechten Ventrikels herangezogen werden ¹³⁹. Im Gegensatz zur akuten Lungenembolie, bei der nur eine rechtsventrikuläre Dilatation erwartet werden kann, muss bei der chronischen Lungenembolie, aufgrund einer Druckadaptation des rechten Ventrikels, auch mit einer Rechtsherzhypertrophie gerechnet werden.

Der Grad der Gefäßobstruktion bei Lungenembolie kann mithilfe verschiedenen Scores (Miller, Walsh, Qanaldi, Mastora) abgeschätzt werden ³⁵. Dabei gibt der Mastora-Score die weitestgehende Berücksichtigung aller Gefäße sowie der vollständigen und teilweisen Verschlüsse an. Alle Scores bedienen sich zur Abschätzung des Ausmaßes von Gefäßverschlüssen einer Angabe in Prozent ³⁵.

Eine Erweiterung des Pulmonalisdurchmessers auf mehr als 30 mm deutet auf eine Druckerhöhung im kleinen Kreislauf auf über 20 mmHg hin, kann allerdings nicht als sicheres Diagnosekriterium angesehen werden.

Eine Verlagerung des interventrikulären Septums nach links ist eine Folge der Druckerhöhung im rechten Ventrikel ¹³⁹. Ein vorbestehendes, offenes Foramen ovale kann bei einer pulmonalen Hypertonie zu Komplikationen führen. Einerseits ist die Entstehung eines relevanten Rechts-Links-Shunts möglich, andererseits kann es durch das Foramen zu sog. paradoxen Embolien kommen, das heißt, dass venöse Emboli Verschlüsse im

großen, arteriellen Kreislauf auslösen können.

3 Materialien, Methoden und Patientengut

3.1 Die Computertomographie

Die konventionelle Röntgen-Computer-Tomographie (CT) wurde 1972 entwickelt und in den klinischen Alltag eingebracht. Sie verkörperte die erste Verknüpfung von Röntgenbildtechnik mit computergesteuerter Bilderstellung und -aufarbeitung⁷⁰.

Die Anwendung der Computertomographie war zunächst auf die Untersuchung von rein morphologischen Kriterien und Erkrankungen, die morphologische Veränderungen hervorrufen, beschränkt. Aufgrund der langen Akquisitionszeit konventioneller CT-Technologie war eine dynamische Bildgebung zur Erfassung von Organperfusion nur bedingt und mit schlechter zeitlicher Auflösung möglich.

Diese Einschränkung, vor allem hinsichtlich der Akquisitionszeit, wird durch die heute verfügbare Mehrschicht-Spiral-CT weitgehend wieder wettgemacht. Die CT-Gräte neuester Generation erlauben Akquisitionszeiten von 0,3 Sekunden, was selbst für schnell bewegte Organe wie das Herz ausreichend ist. Sie können auch sehr große Zielvolumen in kurzer Zeit und mit hoher, isotroper Auflösung abdecken. Eine Limitation, insbesondere im Hinblick auf dynamische Aufnahmen, das heißt Aufnahmen, in denen mehrere Akquisitionen an gleicher Lokalisation gemacht werden um zeitliche Veränderungen zu erfassen, ist die durch die Detektorbreite begrenzte Z-Achsenabdeckung. Moderne Geräte haben eine Detektorbreite von z.B. 24 mm, was nur eine sehr begrenzte Abdeckung der Lunge oder der Niere erlaubt. Standardmäßig wird die dynamische Akquisition mittels MSCT lediglich bei der cerebralen Perfusions-Messung eingesetzt. Hier

kann sie die relevanten Schichtpositionen parallel zur Schädelbasis abdecken.

3.2 Die Elektronenstrahltomographie (EBT)

3.2.1 Bildgebung mit EBT

Der limitierende Faktor zur Verkürzung der Akquisitionszeit war die um den Patienten rotierende Röntgenröhre. So entstand Ende der 1970-er Jahre, also bereits zwei Jahrzehnte vor der Entwicklung der Mehrschicht-Spiral-CT, der "Dynamic Spatial Reconstructor", der aus 14 rotierenden Röntgenröhren bestand¹¹²⁻¹¹⁴.

Der nächste Entwicklungsschritt führte bereits zu der in dieser Arbeit eingesetzten ultraschnellen Computertomographie (UFCT) oder Electron-Beam-Tomography (EBT, EBCT), eine Entwicklung, die ebenfalls zeitlich vor der heute verstärkt eingesetzten Mehrschicht-CT (MSCT) kam. Boyd und Mitarbeiter entwickelten einen Scanner, der einen, in einem Linearbeschleuniger erzeugten Elektronenstrahl zur Erzeugung von Röntgenstrahlung benutzte^{25,26}. Im Gegensatz zur konventionellen Computertomographie gibt es bei der Elektronenstrahl Computertomographie (EBCT) keine mechanisch bewegten Elemente - den Patiententisch und die Kollimatoren ausgenommen.

Die Elektronen werden in einer speziell entwickelten doppelwandigen Beschleunigerkathode in einer Vakuum-Röhre erzeugt und nahezu auf Lichtgeschwindigkeit beschleunigt. Von elektromagnetischen Spulen fokussiert

und gebündelt, werden sie auf einen 210° umfassenden Wolfram-Anoden-Halbring gelenkt, der den Patienten von unten her umschließt. Dieser semizirkuläre Ring besteht aus vier parallel angeordneten Anodenreihen, den sogenannten Targets, an denen der Elektronenstrahl, elektromagnetisch gesteuert, semirotiert. Durch diese Semirotation entstehen um den Patienten halbkreisende Röntgenstrahlen (Abb.1).

Die Röntgenstrahlen werden mittels Kollimatoren auf eine bestimmte Schichtdicke eingeblendet und von zwei Detektorengruppen, die in einem 216° -Halbring mit einem Radius von 67,5 cm über dem Patienten angebracht sind, erfasst.

Die eine Detektorengruppe besteht aus 432 Elementen, die andere aus 864 Elementen.

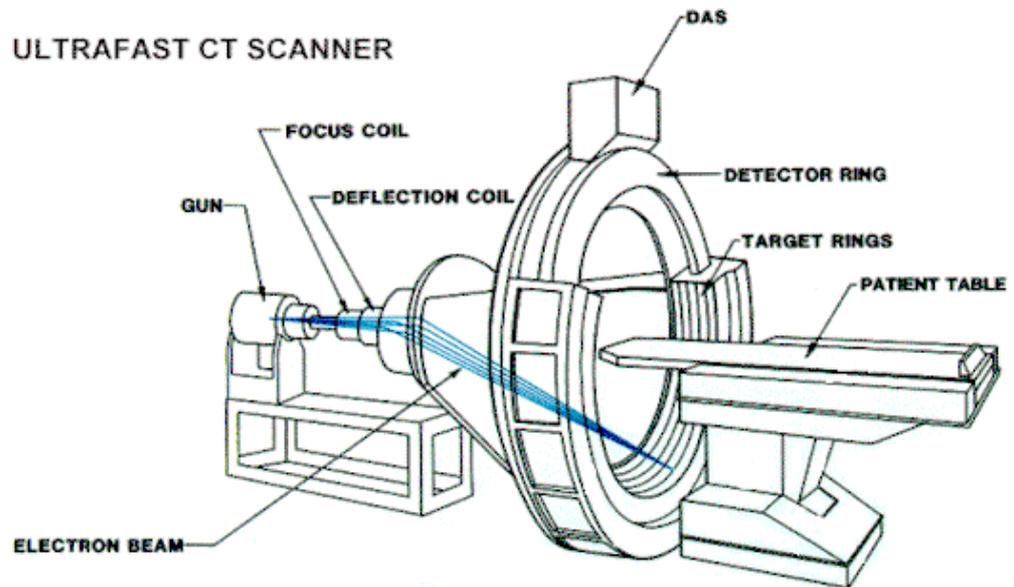


Abb.1: Aufbau des Imatron Evolution XP[®] C-150 EBT-Scanners der Firma Imatron, San Francisco, USA.

Die EBT-Technologie basiert auf einem Elektronenstrahl, welcher um den Patienten kreisende Röntgenstrahlung induziert. Durch diese Konstruktion, die keine mechanisch bewegten Elemente beinhaltet, konnte die Akquisitionszeit dieser Methode, verglichen mit der konventionellen Computer-Tomographie, wesentlich reduziert werden.

Der EBT-Scanner birgt zwei Betriebsmodi in sich. Der eine wird als "high speed dynamic multi-slice-mode" bezeichnet und ist in Situationen indiziert, in denen schnelle und qualitativ hochwertige Aufnahmen von dynamischen Prozessen erwünscht sind. Dieser Modus, bei welchem alle vier Anodenringe und beide Detektorgruppen aktiviert sind, fertigt 34 Schnittbilder pro Sekunde an.

Der zweite Betriebsmodus wird als "high definition single-slice-operation" bezeichnet. Diese Betriebsart ermöglicht eine Abbildung von bewegten

Strukturen mit hoher räumlicher Auflösung in einer Akquisitionszeit von 100 Millisekunden. Bei dieser Untersuchung ist nur eine der vier Anodeneinheiten und der in 864 Einheiten unterteilte Detektorenring aktiviert. Die Aufnahmen können zum einen EKG-getriggert bei 0, 40 oder 80 % des R-R-Zacken-Intervalls akquiriert werden, so dass die Schnitte immer zur gleichen Phase des Herzzyklus entstehen, was besonders bei der thorakalen Bildgebung sinnvoll ist, zum anderen mit fixen Zeitintervallen aufgenommen werden, was bei nicht pulssynchron-bewegten Organen oder Abläufen zur Anwendung kommt.

3.2.2 Untersuchung mit EBT

Nach Aufklärung des Patienten über die mit der Untersuchung und der Kontrastmittelgabe verbundenen Risiken und des Einverständnisses des Patienten, die Untersuchung durchzuführen, wurde der Patient in die Elektronenstrahltomografieeinheit eingebracht und die Tischposition eingestellt. Nach Anfertigen eines Topogramms wurde an der vorgesehenen Untersuchungsposition ein Probeschnittbild in der auch später benutzten Multi-Slice-Modalität angefertigt, um die korrekte Tischposition über dem zu untersuchenden Organvolumen sicherzustellen.

Zur Perfusionsuntersuchung wurde nichtionisches Jodkontrastmittel mit einer Konzentration von 300mg/ml Iod als Bolus intravenös verabreicht. Hierzu wurde eine elektrisch betriebene Hochdruck-Angiographiespritze verwendet, um die benötigten hohen Flussraten von bis zu 10 ml/Sek zu erreichen. Verwendet wurden hierfür ausschließlich hochdruck-geeignete Spritzen, Schläuche und Katheter. Als Injektionsstelle wurde entweder ein vorhandener zentral-venöser Zugang, oder ein vor der Untersuchung gelegter, antekubitaler Venenverweilkatheter mit einem Lumen von 16 G verwendet.

Nach einem vom untersuchten Organ und Injektionsstelle abhängendem Zeitintervall wurde mit der Akquisition von Schichtbildern über dem gewählten Organvolumen begonnen. Die einzelnen Akquisitionszeiten und -intervalle waren hier ebenfalls vom untersuchten Organ abhängig.

3.2.2.1 Transplantatnieren

Bei den im kleinen Becken lokalisierten Transplantatnieren wurden auf je zwei Schichtebenen je 40 Schnittbilder mit einer Auflösung von 360 X 360 Bildpunkten und einer Belichtungszeit von 300 Millisekunden akquiriert. Die Bildakquisition begann bei periphervenöser Kontrastmittelapplikation nach einer Verzögerungszeit (Delay) von durchschnittlich 20 Sekunden. Dieser Wert wurde zum Teil abhängig von Größe und Gewicht des Patienten angepasst. Bei zentralvenöser Applikation des Kontrastmittels wurde die Akquisition nach 5 Sekunden begonnen. Appliziert wurde 35 ml Kontrastmittel bei einer Flussrate von 10 ml/Sek.

Die Schnittbilder wurden dann, um die zeitliche Auflösung im Bereich der vaskulären Phase klein genug zu halten und trotzdem mit den zur Verfügung stehenden 40 Bildern lange genug messen zu können um die tubuläre Passage des Kontrastmittels abzudecken, mit folgenden Zeitabständen aufgenommen (Tabelle 1):

5 Sek.	3 Sek.	2 Sek.	1 Sek.	1 Sek.	1 Sek.				
2 Sek.	2 Sek.	3 Sek.	3 Sek.	3 Sek.	3 Sek.	4 Sek.	4 Sek.	4 Sek.	4 Sek.
5 Sek.	5 Sek.	5 Sek.	5 Sek.	6 Sek.	6 Sek.	6 Sek.	6 Sek.	6 Sek.	6 Sek.
6 Sek.	10 Sek.	10 Sek.	10 Sek.						

Tabelle 1: Die unterschiedlichen Intervalle zwischen den einzelnen Bildakquisitionen erlauben eine hohe zeitliche Auflösung im Bereich der schnellen, arteriellen Phase sowie auch eine lange Messzeit im Bereich der Ausscheidungsphase.

Der Patient wurde aufgefordert während der 166 Sekunden dauernden

Messung flach zu atmen. Bewegungsartefakte durch Atmung traten hierbei in keinem der untersuchten Patienten auf.

3.2.2.2 Lunge

Zur Messung der Lungenperfusion wurde das EBT-Gerät in den EKG-getriggerten Betriebsmodus umgestellt. Hierbei werden, abhängig vom abgeleiteten EKG-Signal, Schnittbilder immer zur gleichen Zeit des Herzzyklusses akquiriert und so pulsationsbedingte Bewegungsartefakte vermieden. Das Akquisitionsintervall war so abhängig von der Herzfrequenz. Die Messung wurde in einer Atemanhaltephase durchgeführt und dauerte maximal 25 Sekunden. Es wurden auf je acht Schichtebenen jeweils 20 Schnittbilder mit einer Auflösung von 512 X 512 Bildpunkten akquiriert. Die Bildakquisition begann bei periphervenöser Kontrastmittelapplikation nach einer Delayzeit von durchschnittlich 5 Sekunden. Dieser Wert wurde zum Teil abhängig von Größe und Gewicht des Patienten angepasst. Bei zentralvenöser Applikation des Kontrastmittels wurde die Akquisition 2 Sekunden vor Applikation des Kontrastmittels begonnen. Appliziert wurde 60 ml Kontrastmittel bei einer Flussrate von 10 ml/Sek.

3.2.3 Auswertung der EBT Untersuchung

Die Bilddaten wurden - wie in der Computertomographie üblich – mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion aus CT-Rohdaten, welche die an den Detek-

torelementen gemessenen Ortdosiswerte reflektieren, berechnet. Es wurden Matrixgrößen von 360 x 360 Bildpunkten für die Nierenuntersuchung und 512 x 512 Bildpunkte für die Lungenuntersuchung vorgegeben. Dabei wurde für die Niere jeweils ein kleineres Bildfeld (sog. Field-of-View, FOV), welches nur das Organ und die zuführenden arteriellen Gefäße umfasst, gewählt. Für die Lungenuntersuchung wurde ein großes Bildfeld gewählt, das den gesamten Thoraxdurchmesser umfasste. Durch die Verwendung einer höheren Matrixgröße für die Lungenbilder blieb die Bildauflösung vergleichbar. In beiden Fällen wurde ein niederfrequenter Rechenalgorithmus verwendet um das Bildrauschen möglichst klein zu halten.

Nach Akquisition wurden die Bilddaten über ein Datennetzwerk im DICOM-Format (**D**igital **I**maging and **C**ommunications in **M**edicine), welches einen herstellerübergreifenden Austausch von radiologischem Bildmaterial erlaubt, zu einer Workstation vom Typ Sun UltraSparc (Sun Microsystems, Inc., 901 San Antonio Road, Palo Alto, CA 94303, USA) transferiert und mit Hilfe von organabhängigen Auswertelgorithmen weiterverarbeitet. Diese wurden mit Hilfe des Programmpaketes *Application Visualisation System (AVS, AVS World Headquarters, Advanced Visual Systems Inc., 300 Fifth Avenue, Waltham, MA 02451, USA)* realisiert.

Die AVS-Software ist ein universell einsetzbares System um Bilddaten mit Hilfe von mehrdimensionalen Matrizen zu verarbeiten und mit den gewonnenen Daten Berechnungen vorzunehmen. Dabei können sowohl vorgefertigte, mitgelieferte Funktionsmodule innerhalb eines Netz-Schaltplanes graphisch miteinander verknüpft werden, als auch eigene Module mit Hilfe gängiger Programmiersprachen erstellt und eingefügt werden.

Sowohl für die Transplantat-Nierenuntersuchung als auch für die Lungenuntersuchung wurden eigene Auswerteprogramme jeweils für die Falschfarbenkartierung und für die numerische Analyse in AVS entwickelt. Bevor ein neu gewonnener Datensatz mit den Auswertungsprogrammen bearbeitet werden konnte, musste jeweils das gewünschte Zielvolumen, z.B. das Nierenparenchym oder der Lungenflügel händisch mit der Maus auf einem Referenzbild eingezeichnet werden. Alle Bildvoxel innerhalb dieser eingezeichneten Region wurden dann zur Berechnung herangezogen bzw. mittels Falschfarben kartiert während die anderen Bildpunkte in den CT-typischen Grauwerten belassen wurden, um eine bessere anatomische Orientierung anhand von Nachbarorganstrukturen zu erlauben. Innerhalb dieser Zielregion mussten dann zusätzlich für die numerische Analyse wiederum händisch, unter Beachtung anatomischer Landmarken, einzelne Areale, sogenannte Region of Interests (ROI) eingezeichnet werden, um Bildvoxel dieser Areale für Berechnungen der numerischen Analyse zu qualifizieren. Solche Areale waren bei der Lungenuntersuchung z.B. die zuführende Lungenarterie als „Inputfunktion“ oder ein bestimmter Lungenlappen als Zielvolumen für die Perfusionsmessung. Bei der Niere wurde ebenfalls eine zuführende Arterie als „Inputfunktion“ und dann diverse funktionell interessante Areale wie zum Beispiel die Rinde oder das Mark für die numerische Auswertung gekennzeichnet.

3.2.3.1 Transplantatnieren

3.2.3.1.1 Falschfarbenkartierung

Aus den gewonnenen dynamischen Daten wurden falschfarbenkodierte

Bilder berechnet, wobei jeweils eine Darstellung mit Kodierung des absoluten Kontrastmaximums, eine mit Darstellung der prozentualen Kontrastzunahme und eine weitere zur Darstellung des Zeitpunktes des Kontrastmaximums angefertigt wurden. Zur Anfertigung dieser Darstellungen ermittelt der Computer für jedes dargestellte Voxel eine individuelle Dichtekurve über die Messzeit. Diese kann dann abhängig von der gewünschten Darstellung weiterverarbeitet werden und anhand einer vorher bestimmten Farbskala visualisiert werden. Berechnet wurden jeweils Darstellungen, die den Wert der maximalen Kontrastdichte falschfarbenkartiert darstellen. Eine weitere Darstellung war die der Prozentualen Dichtezunahme bezogen auf die Hounsfield-Dichte vor Kontrastmittel-Applikation. Hierfür wurde die maximale Dichte des Voxels von der Dichte des ersten, bzw. der ersten beiden Dichtewerte subtrahiert. Anschließend wurden alle gemessenen Dichtewerte durch diese Differenz dividiert und der Quotient dann falschfarbenkodiert dargestellt. Die dritte angefertigte Darstellung war die des Zeitpunktes, an dem das Dichtemaximum erreicht wurde. Hier misst der Computer die Zeit, die vom Start der Messung vergeht bis das Kontrastmaximum erreicht wird. Diese Darstellung gibt einen guten Eindruck vom zeitlichen Verlauf der Kontrastmittelbewegungen im untersuchten Organvolumen.

Bei der Berechnung der Falschfarben-Bilder wurde für jede der drei Darstellungen immer die gleiche Farbskala verwendet und diese jeweils am rechten Bildrand immer mit ausgedruckt, damit sie bei der Beurteilung als Referenz dienen kann (Abb. 2-4).

Abb. 2: Kodierung des
absoluten
Dichtemaximums

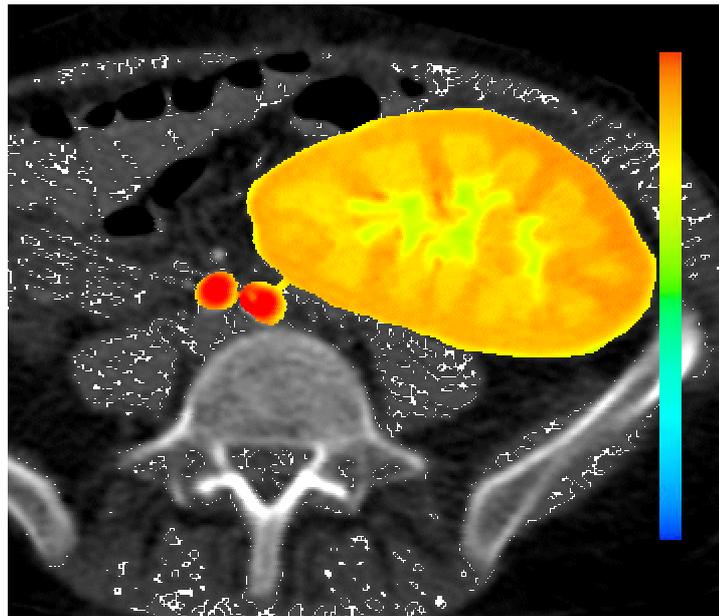


Abb. 3: Kodierung der
prozentualen
Dichtezunahme

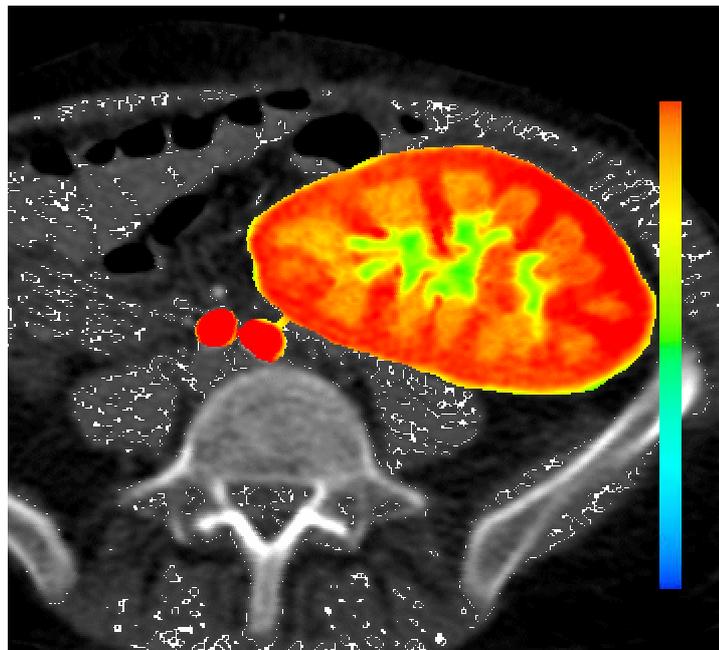
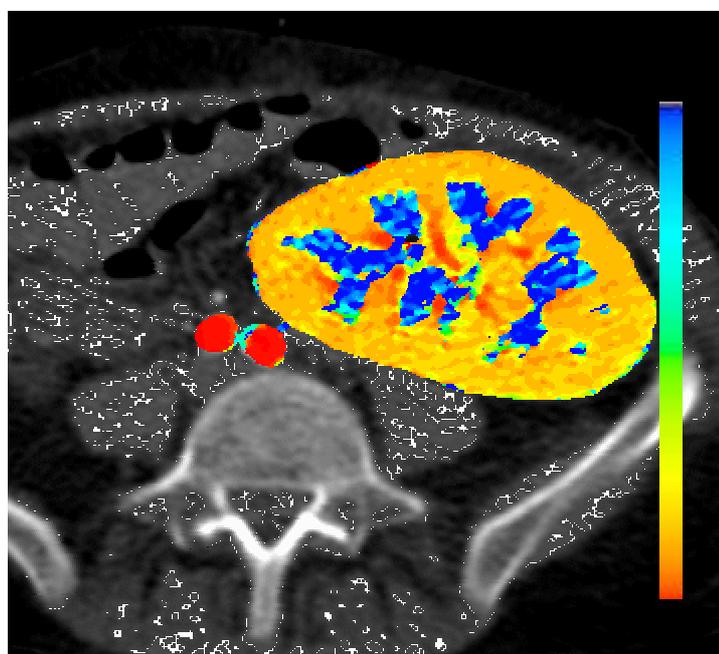


Abb. 4: Kodierung der
Zeit bis zum
Dichtemaximum



3.2.3.1.2 Numerische Analyse

Danach wurden in die jeweils zwei akquirierten Untersuchungsebenen, unter Zuhilfenahme der falschfarbenkodierte Darstellung des Zeitpunktes des Kontrastmaximums, folgende Regions of Interests (ROI) eingezeichnet (Abb. 5):

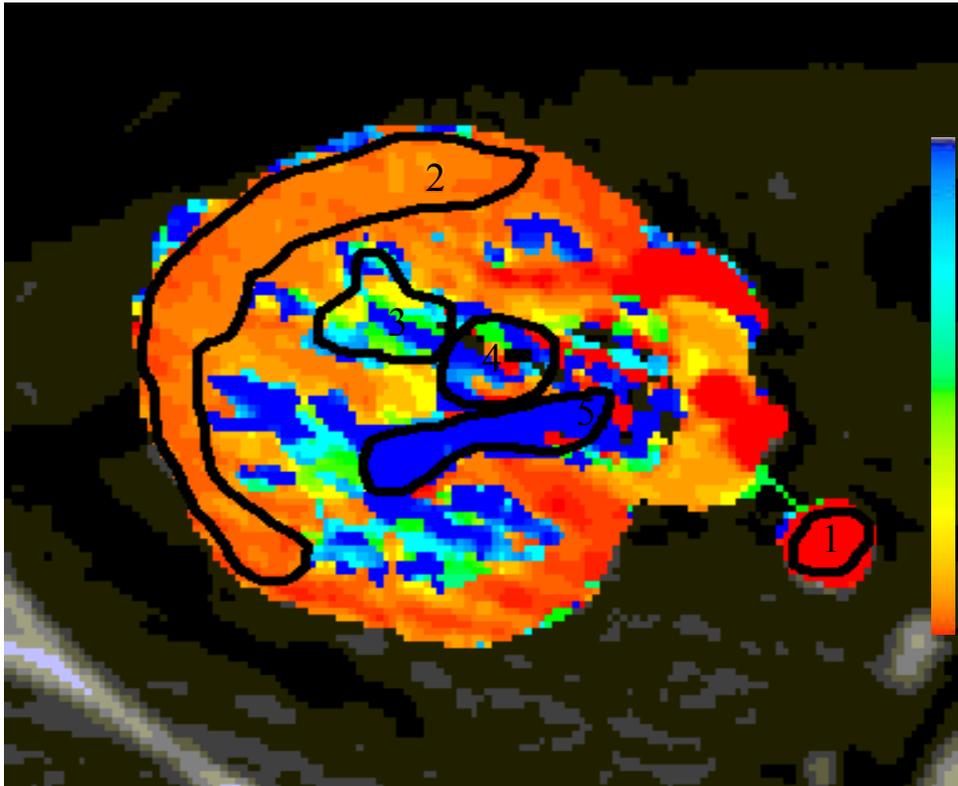


Abb. 5: Platzierung der ROIs im Transversalen Organquerschnitt anhand einer Farbkodierung der Zeit bis zum Dichtemaximum: 1. Zuführende Nierenarterie, 2. Nierenrinde, 3. Äußeres Nierenmark, 4. Inneres Nierenmark, 5. Nierenbecken-/Kelchsystem.

Durch die dann im AVS-Programm weitgehend automatisch ablaufenden Verarbeitungsschritte wurde ein arithmetisches Mittel über alle einer Roi und Zeitstufe angehörenden Voxeldichten gebildet. Diese Dichtewerte wurden in einer Wertetabelle aufgetragen und anschließend mit einem Tiefpassfilter einstellbarer Ordnung und Frequenzgang gefiltert, um

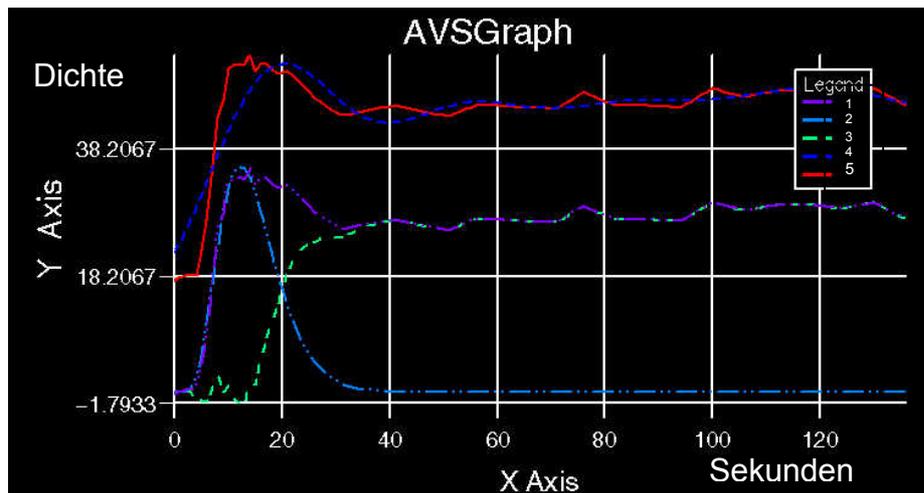


Abb. 6: Graphische Darstellung der Dichteänderung in den einzelnen ROIs (1:Mark ungefiltert, 2: Mark gefiltert, 3: Mark, gefiltert nach Subtraktion der arteriellen Überlagerung, 4: Rinde gefiltert, 5 Rinde ungefiltert)

Artefakte, die schnelle Dichteänderungen hervorrufen, wie zum Beispiel Atembewegungen oder arterielle Pulsationsbewegungen, zu eliminieren. Bei den Transplantatnieren war das Filter auf Werte zwischen 0,7s und 1,4s eingestellt. Danach wurde die Wertetabelle so interpoliert, dass für jedes Sekundenintervall ein Dichtewert zur Verfügung stand. Diese Dichtewerte wurden dann als Graf in einem Diagramm dargestellt und standen für weitere Berechnungen zur Verfügung (Abb. 6).

Zur Berechnung des vaskulären Blutflusses wurde der arterielle Anteil der Dichtekurve über der Nierenrinde mit Hilfe eine Fouriertransformation von den glomerulären und tubulären Anteilen getrennt, indem der abfallende Anteil der arteriellen Kurve bis zur Anfangsdichte extrapoliert wurde. Danach wurde, mit Hilfe der Fläche unter der arteriellen Kurve (Area Under the Curve, AUC) und der Kurve über dem zuführenden Gefäß als Inputfunktion, der renale Plasmafluss errechnet.

Zur Berechnung des tubulären Flusses wurden die AUCs der ROIs in den entsprechenden Arealen mit der AUC des renalen Plasmaflusses verrechnet und so, sowohl der tubuläre Fluss für den entsprechenden Abschnitt, als auch die glomeruläre Filtrationsrate errechnet. Zwischen dem Fluss im absteigenden Schenkel und den aufsteigenden Schenkel des Tubulus konnte in der Nierenrinde und dem äußeren Nierenmark zeitlich unterschieden werden, wenn die Boli zeitlich voneinander zu trennen waren. Ansonsten wurde für alle ROIs lediglich ein Summenflusswert berechnet. Die Flusswerte wurden mit folgenden Verfahren berechnet:

3.2.3.1.2.1 Das Miles-Modell

Das Miles Modell ^{19,21-23,90,91}, als einfachstes aller Rechenmodelle zur Perfusionsmessung mit der schnellen Computertomografie, verwendet zur Berechnung des Parenchymflusses eine Eingabefunktion eines zuführenden Blutgefäßes:

$$Perfusion = \frac{\left[\frac{dc_t}{d_t} \right]_{\max}}{[a(t)]_{\max}}$$

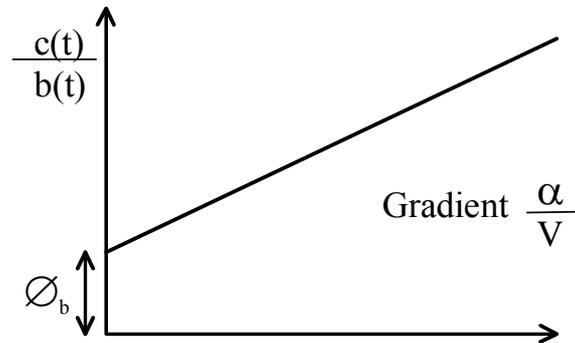
wobei c_t die Parenchymanreicherung, d_t die HU-Dichte und $a(t)$ die arterielle Kontrastanreicherung jeweils über die Zeit t sei.

Der Gradient zwischen beiden ROIs kann wie folgt ermittelt werden:

$$\frac{dc_t}{dc} = \frac{[c_t]_i - [c_t]_{i-1}}{t_i - t_{i-1}}$$

Dabei verbessert die Interpolation die Genauigkeit der Messung des Gradienten, wie bei der Ermittlung des Maximums bei der vorigen Messung.

3.2.3.1.2.2 Der Patlak-Plot



Der Patlak-Plot ¹⁰¹ wurde ursprünglich benutzt, um mit Hilfe der Positronen-Emissionstomographie (PET) Vorgänge im Bereich der Blut-Hirnschranke zu erfassen, später auch, um in der Nuklearmedizin physiologische Parameter der Niere, wie zum Beispiel die glomeruläre Filtrationsrate oder das renale Blutvolumen, zu bestimmen.

Der Patlak-Plot eignet sich jedoch zur Analyse jeglicher Mechanismen, die Substanzen zwischen mehreren Kompartimenten bewegen, und daher auch, um die mit Hilfe der dynamischen CT gewonnenen Daten weiter zu verarbeiten ⁴⁸⁻⁵¹.

Die Niere kann hierbei als Mehrkompartimentmodell betrachtet und in der gleichen Weise wie in der Nuklearmedizin ausgewertet werden. Intra-vaskuläres, interstitielles und glomeruläres Volumen stellen innerhalb der Niere die funktionellen Kompartimente dar, zwischen denen ein Stoffaustausch statt findet.

So wurde bei dem untersuchten Patientengut jeweils renaler Plasmafluss,

die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), renales Blutvolumen, tubuläre Funktion, d.h. die Fähigkeit zur Primärharnkonzentration, und tubulärer Fluss berechnet. Die gewonnenen Werte können dann mit Referenzwerten aus der Literatur verglichen werden und so zur Erkennung verschiedener Pathologien herangezogen werden.

3.2.3.2 EBCT Untersuchung der Lunge

3.2.3.2.1 Falschfarbenkartierung

Aus den gewonnenen dynamischen Daten wurden falschfarbenkodierte Bilder berechnet, wobei jeweils eine Darstellung mit Kodierung des absoluten Kontrastmaximums, eine mit Darstellung der prozentualen Kontrastzunahme und eine weitere zur Darstellung des Zeitpunktes des Kontrastmaximums angefertigt wurden (Abb. 7-9).

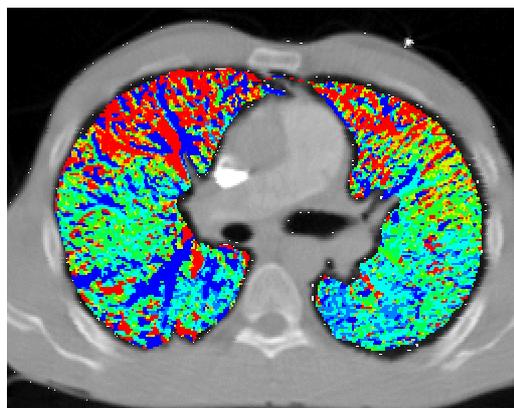
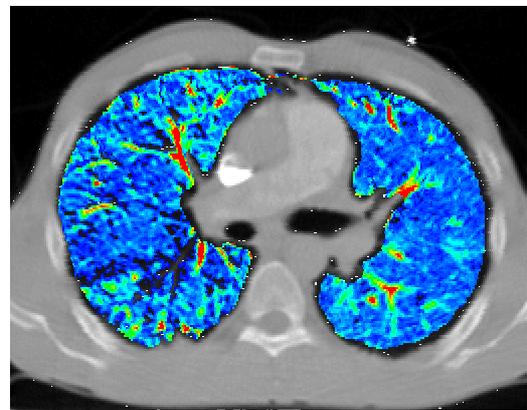
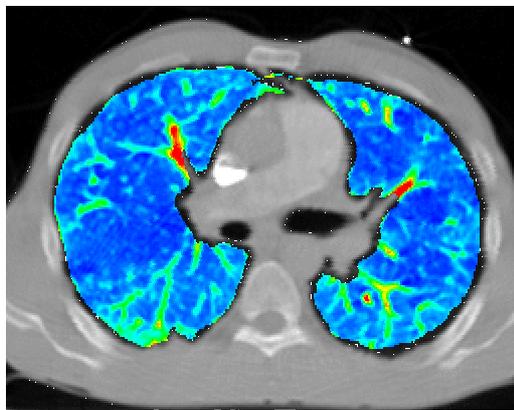
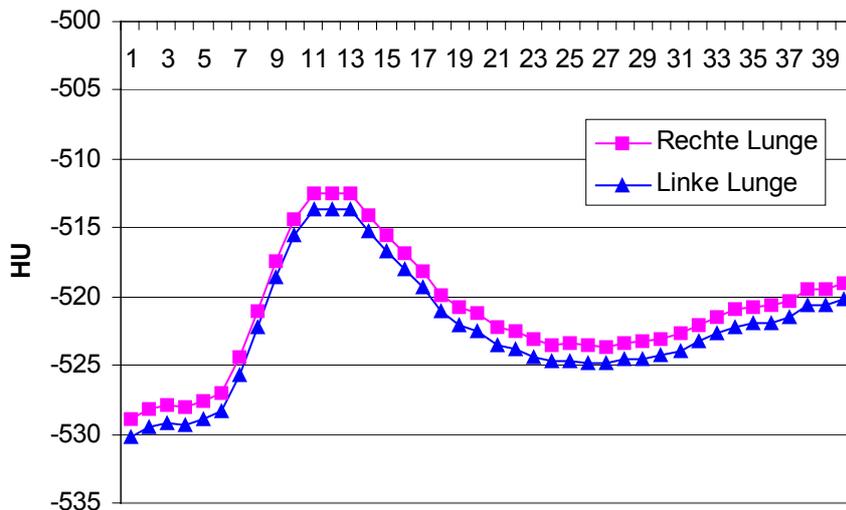
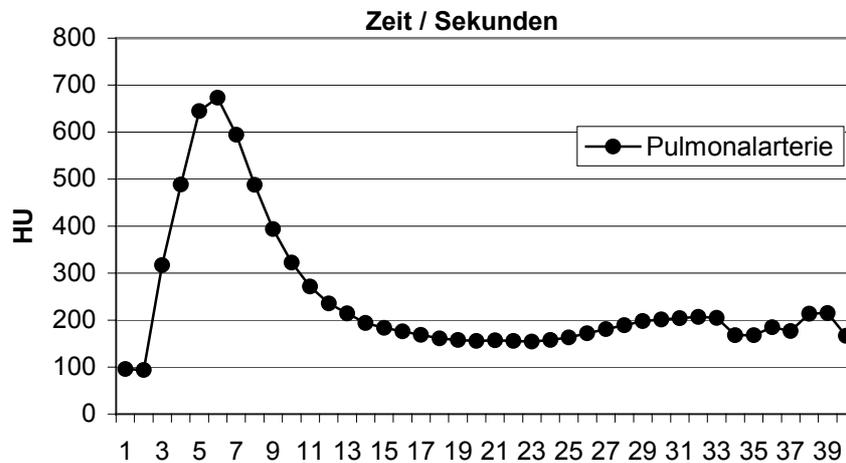


Abb. 7 – 9: Falschfarbenkartierung der Prozentualen Dichtezunahme (7), Absoluten Dichtezunahme (8) und der Zeit bis zum Erreichen des Dichtemaximums (9).

3.2.3.2.2 Numerische Analyse

Es wurden in die jeweils acht akquirierten Untersuchungsebenen folgende Regions of Interests (ROI) eingezeichnet: 1. Pulmonaler Ausflusstrakt, 2. Rechtes Lungenparenchym, unter Ausschluss zentraler bzw. hilärer Gefäße, 3. Linkes Lungenparenchym, unter Ausschluss zentraler bzw. hilärer Gefäße.



10, 11: Graphische Darstellung des Dichteverlaufs in der Pulmonalarterie (10) sowie beiden Lungen (11). Es zeigt sich eine regelrechte, symmetrische Perfusion beider Lungen.

Anschließend wurde ein arithmetisches Mittel über alle einer ROI und Zeitstufe angehörenden Voxeldichten gebildet. Diese Dichtewerte wurden in einer Wertetabelle aufgetragen und anschließend mit einem Tiefpassfilter einstellbarer Ordnung und Frequenzgang gefiltert, um Artefakte, die schnelle Dichteänderungen hervorrufen, wie zum Beispiel Atembewegungen oder arterielle Pulsation, zu eliminieren. Bei der Lungenuntersuchung war das Filter auf 0,5s eingestellt. Danach wurde die Wertetabelle so interpoliert, dass für jedes Sekundenintervall ein Dichtewert zur Verfügung stand. Diese Dichtewerte wurden dann als Graf in einem Diagramm dargestellt und standen für weitere Berechnungen zur Verfügung (Abb. 10-11).

Zur Berechnung des pulmonalen Blutflusses wurde die Dichtekurve jeweils einer Lungenhälfte und die Dichtekurve des pulmonalen Ausflusstraktes herangezogen und so mit Hilfe des Miles-Modells der pulmonale Blutfluss sowie das pulmonale Blutvolumen berechnet. Der pulmonale Gesamtblutfluss entspricht dabei dem Herz-Zeit-Volumen, unter der Voraussetzung, dass keine Herz- oder Gefäßanomalien mit Shuntbildung vorliegen.

3.2.4 Die Mehrschicht-CT

3.2.4.1 Bildgebung mit Mehrschicht-Computertomographie

Die Mehrschicht-CT (MSCT) verfolgt im Gegensatz zur Elektronenstrahl-computertomographie einen anderen Ansatz zur Erhöhung der Akquisitionsgeschwindigkeit. Statt kreisender Elektronenstrahlen rotiert bei der Mehrschicht-CT die gesamte bildaufnehmende Einheit, wie bei der konventionellen Einzelschicht-CT. Im Unterschied zur Einzelschicht-CT sind bei der Mehrschicht-CT jedoch statt einer Detektorzeile mehrere Detektorzeilen gegenüber des Röntgenstrahlers montiert. Somit kann bei einem gegebenen Strahlfächer in einer Umdrehung oder auch halben Umdrehung mehr als eine Bild - theoretisch eine Bildanzahl gleich der Detektorzeilen-Anzahl - aufgenommen werden. Dabei können, durch geschickte Kombination und Zusammenschaltung mehrerer Detektorzeilen unterschiedlicher Breite, unterschiedliche Schichtdicken aufgenommen werden. Die aufgenommene Schichtdicke wird auch als „Kollimation“ bezeichnet. Dabei wird jeweils die Anzahl und die Breite der akquirierten Schichten in der Form von z.B. 16 x 1,5mm angegeben. Die kollimierte Schichtdicke entspricht jedoch in den seltensten Fällen der dann auch rekonstruierten und bei der Spiral-CT nahezu frei wählbaren Schichtdicke, welche dann zur Bildbefundung oder Nachverarbeitung zur Verfügung steht. Hier wählt man häufig eine Schichtdicke, die zumindest gering über der kollimierten Schichtdicke liegt, da dadurch das Bildrauschen deutlich verringert wird und die Bildqualität verbessert wird.

Auch bei der Mehrschicht-CT werden intravenös verabreichte Kontrastmittel verabreicht. Sie können zu einem festen Zeitpunkt vor der eigentlichen Messung verabreicht werden oder, was insbesondere bei der Darstellung von Gefäßen und Perfusion wichtig ist, in einer der Kreislaufzeit des Patienten angepassten Weise. Hierzu sind generell zwei verschiedene Techniken verbreitet: der sogenannte „Testbolus“ und das „Bolus Tracking“. Beim Testbolus wird vor der eigentlichen Bildaufnahme eine kleine Menge Kontrastmittel, z.B. 20 ml, injiziert und dann an geeigneter Stelle wiederholt CT-Bilder aufgenommen und die Röntgendichte z.B. in einem zu un-

tersuchenden Gefäß mittels einer „Region of Interest“ (ROI) gemessen. Es ergibt sich hieraus ein Kurvenverlauf der gemessenen Röntgendichten über die Zeit. Das Maximum der Kurve bezeichnet hierbei den Zeitpunkt, an dem die spätere Messung, natürlich nach erneuter Kontrastmittel-Applikation, gestartet werden muss. Beim Bolus Tracking werden Testbolus und die eigentliche Messung automatisiert miteinander verknüpft. Es wird sogleich die für die gewünschte Diagnostik erforderliche Menge an Kontrastmittel injiziert und mit der repetitiven Messung über der ROI begonnen. Überschreitet die Dichte z.B. in dem zu untersuchenden Gefäß einen voreingestellten Schwellenwert, wird sofort mit der Bildakquisition begonnen. Während man bei der Bolus Tracking Methode Zeit und Kontrastmittel gegenüber dem Testbolus einspart, geht man das zumindest bei der reinen Gefäßdarstellung meist vernachlässigbare Risiko ein, nicht genau am Bolus-Maximum zu messen, da nach überschreiten des Schwellenwertes und Start der Bildaufnahme die Röntgendichte in der ROI noch weiter steigen kann und dies in aller Regel auch tut^{72,110,111,138}.

3.2.4.2 Untersuchung mit Mehrschicht-CT

Im Gegensatz zur Perfusionsuntersuchung mittels der EBT wird bei der Mehrschicht-CT (MSCT) zur Perfusionsabschätzung eine sogenannte „Blood Volume“ Messung^{65,122,135,136} angewendet. Dabei wird nicht an gleicher Stelle bei stillstehender Patientenliege mehrmals gemessen, um den Weg des Kontrastmittels durch das Organ zu verfolgen, sondern zum mittels Testbolus als geeignet bestimmten Zeitpunkt einmalig das gesamte Organvolumen als Spiral-CT abgedeckt und das Kontrastmittel einmalig im untersuchten Organ abgebildet. Diese Messung ist kaum zur Perfusionsabschätzung in Mehrkompartiment-Modellen wie der Niere geeignet, kann aber dafür auch größere Organe wie z.B. die Lunge vollständig abdecken, statt nur einen oft verhältnismäßig kleinen Anteil wie in der dynamischen EBT.

Trotz der Einschränkung, dass eine quantitative Aussage zur Perfusion nicht möglich ist ⁶⁵, wäre die Blood volume Messung bei der Suche nach einer fokalen Pathologie, wie zum Beispiel einer möglicherweise peripheren Lungenembolie, der Vorzug zu geben, da eine solche, bei Darstellung einer nur vermeintlich repräsentativen Region, der Perfusions-Diagnostik entgehen würde. Gleichzeitig ist durch geschickte Wahl des Messzeitpunktes in der Kontrastmittel-Bolus-Dynamik eine Darstellung auch des Gefäßbaumes möglich, ohne, wie in der dynamischen Perfusionsmessung in der EBT, eine zweite Messung durchzuführen, die eine zusätzliche Kontrastmittel- und Strahlenexposition mit sich bringt.

Zur Blood volume Messung der Lunge verabreichten wir einen Kontrastmittelbolus von 80ml eines iv-Röntgenkontrastmittels von 300mg Iod / ml mit einer Flussrate von 5 ml pro Sekunde. Dieser wird gefolgt von einem weiteren Bolus isotonischer Kochsalzlösung von 50 ml bei einer gleichen Flussrate von 5 ml pro Sekunde. Der zusätzliche Bolus mit isotoner Kochsalzlösung bewirkt, dass das vorangegangene Kontrastmittel schneller in die zentrale Zirkulation gespült wird und damit sowohl komplett für die Bildgebung zur Verfügung steht, als auch in der Zirkulation wesentlich konzentrierter bleibt. Zur Applikation ist ein sogenannter Doppelkopfinjektor notwendig, der zwei elektrisch betriebene Spritzenzylinger betätigt, einer für das Kontrastmittel, der andere für die Kochsalzlösung. Er erlaubt die Injektionsmenge und die Flussrate auf einem ausserhalb des Scanraumes befindlichen Schaltpultes festzulegen und die Injektion auszulösen. Die Bildaufnahme erfolgte mit den für den Ausschluss einer Lungenembolie typischerweise verwendeten Protokoll. Die Röhrenspannung wurde auf 120kVp, der Röhrenstrom auf einen, dem Patientengewicht und Größe adaptierten Wert eingestellt. Es wurde mit einer kollimierten Schichtdicke von 4x1,0 mm aufgenommen und daraus Schichten von 1,25 mm und einem Schichtversatz von 0,8 mm mit einem Weichteil-Rekonstruktionskern (B30) rekonstruiert. Die Schichtdicke etwas größer als die Kollimationsdicke zu wählen bewirkt einen verbesserten Signal-zu-Rausch-Abstand, wobei die leicht überlappende Rekonstruktion mit einem Schichtversatz kleiner der Schichtdicke für eine verbesserte, effektive Auf-

lösung bei 3D-Anwendungen in Patienten-Längsachse sorgt. Der Tischvorschub betrug bei einer Rotationszeit von 0,5 Sekunden 7mm pro Rotation, was in einem Pitch von 1,75 resultierte.

3.2.4.3 Auswertung der MSCT Untersuchung der Lunge

Neben der in gleicher Sitzung aufgenommenen CT-Angiographie der Pulmonalgefäße, welche durch eine klinische Indikation gedeckt war, wurden die Daten auch einer vollautomatischen, computergestützten Analyse zugeführt. Die Verwendung eines vollautomatischen Verarbeitens der Daten ist bei der Bloodvolume-Messung erforderlich, da hier nicht nur acht, respektive zwei Schichten ausgewertet werden, wie bei der EBCT, sondern je nach Körpergröße des Patienten 350 bis 450 Schichtbilder, was eine manuelle Markierung von ROIs unmöglich macht. Diese eigens zu diesem Zweck entwickelte Software arbeitet in fünf Schritten^{122,135,136}: Konturfindung und Segmentierung, Identifikation und Herauslösen der Gefäße, adaptive Filterung, Falschfarbencodierung und Überlagerung mit den Originalbildern.

3.2.4.3.1 Konturfindung durch Identifizierung der Lunge anhand von Schwellenwerten und Segmentierung

In einem ersten Schritt wurde eine binäre Maske erzeugt, indem Lungenanteile und Nicht-Lungenanteile identifiziert wurden. Hierfür wurde ein Schwellwert-basierter Algorithmus zur Konturfindung und Segmentierung eingesetzt, da Lungengewebe nur eine geringe Röntgendichte aufweist und generell von Strukturen höherer Dichte umgeben ist. Dadurch kann ein Schwellwert-basierter Algorithmus beide Anteile, Lunge und Nicht-Lunge trennen und so die Kontur der Lungengrenzen finden. Ein typischer Wert für diesen Schwellwert sind – 300 Hounsfield Units (HU). Um dabei maximale Zuverlässigkeit und Robustheit gegenüber Störgrößen zu erreichen, wurde der Algorithmus für die Detektion der Lungen modifiziert: der Benutzer muss per Mausclick einen Startpunkt in jeder der beiden Lungen setzen, von denen aus der Algorithmus die Segmentierung beginnt. Ausgehend von diesen Startpunkten werden jeweils automatisch 6 weitere

Startpunkte in beiden Lungen gesetzt. Jeweils drei ventral und drei dorsal des manuell gesetzten Startpunktes (Abb. 12).

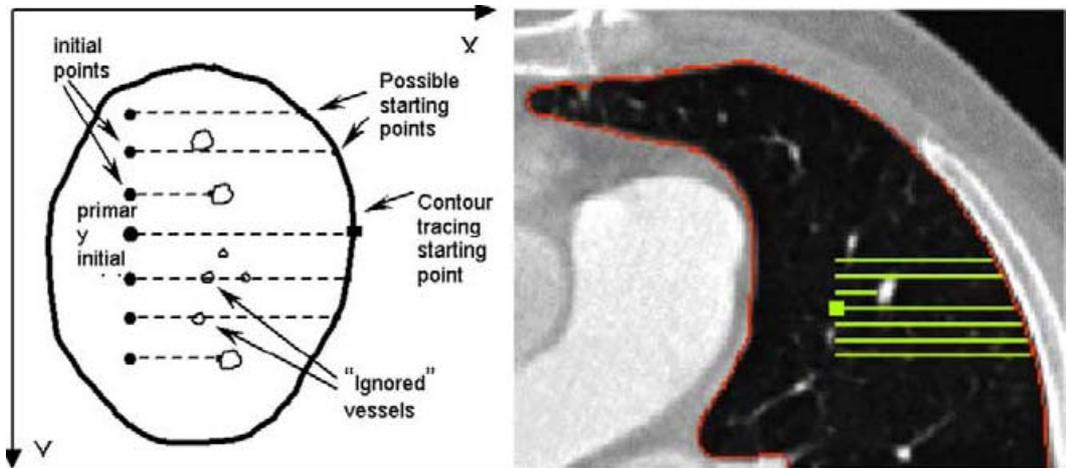


Abb. 12: Automatisches Setzen von 6 weiteren Startpunkten pro Lungenflügel.

Um der Lungenkontur dann zu folgen, wurde ein Standard-Algorithmus für unsere Zwecke abgewandelt. Die Suche geht gegen den Uhrzeigersinn, von den jeweiligen Startpunkten aus. Der Algorithmus analysiert jeweils die drei nächsten, benachbarten Pixel in der Suchrichtung und erkennt den ersten Pixel mit einem HU-Wert unterhalb des spezifizierten Schwellenwertes als den nächsten Konturpunkt. Wenn der erste von den drei benachbarten Pixel als Konturpunkt detektiert wurde, wird die Suchrichtung um -90 Winkelgrade rotiert. Wenn keiner der drei Nachbarpixel den Suchkriterien entspricht, wird die Suchrichtung ebenfalls um -90 Grad geändert. In jedem anderen Fall bleibt die Suchrichtung gleich (Abb.13). Wenn die Anzahl der Suchiterationen einen spezifizierten Wert überschreitet, wird der Suchprozess abgebrochen. Die Segmentierungsmaske wird aus der Kontur, die auf diesem Suchergebnis basiert, erzeugt.

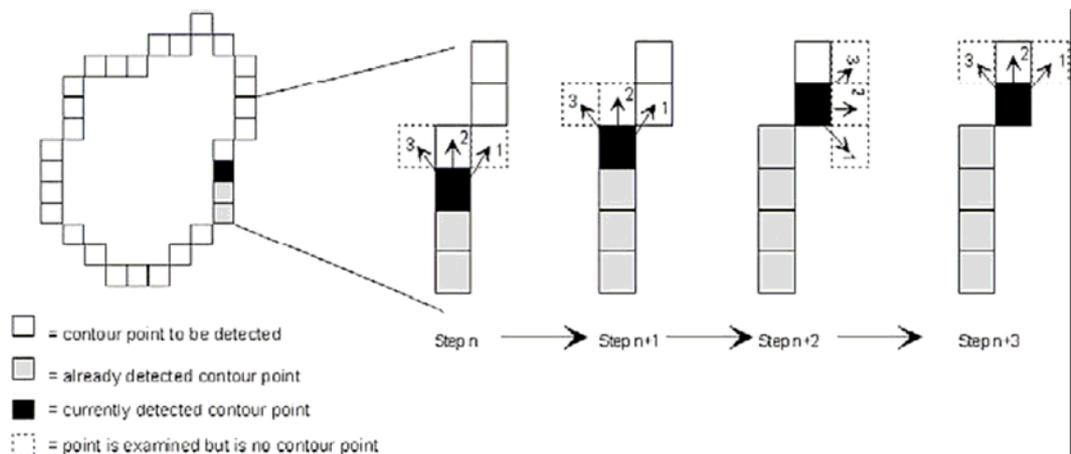


Abb.13: Der Konturfindungsalgorithmus „tastet“ sich an der Lungengrenze entlang, indem er gegen den Uhrzeigersinn die in Suchrichtung liegenden Pixel evaluiert.

Um die Pleura und Brustwand zuverlässig von der Perfusionsauswertung auszuschließen, werden 7 Lagen von Pixeln am Rand der Maske zusätzlich entfernt, indem ein morphologischer Erosionsalgorithmus fünfmal auf die Binärmaske angewendet wird, indem er jedes Mal vier benachbarte Pixel als strukturelles Element nutzt (Abb.14a-d).

Die Mittenposition in jeder Lunge wird aus der Segmentierungsmaske erzeugt und als Startpunkt für jeweils die nächste Schicht benutzt. Diese Segmentierung setzt sich automatisch fort, bis der gesamte Datensatz verarbeitet ist. Alle nachfolgenden Verarbeitungsschritte werden ausschließlich am extrahierten Lungenvolumen durchgeführt.

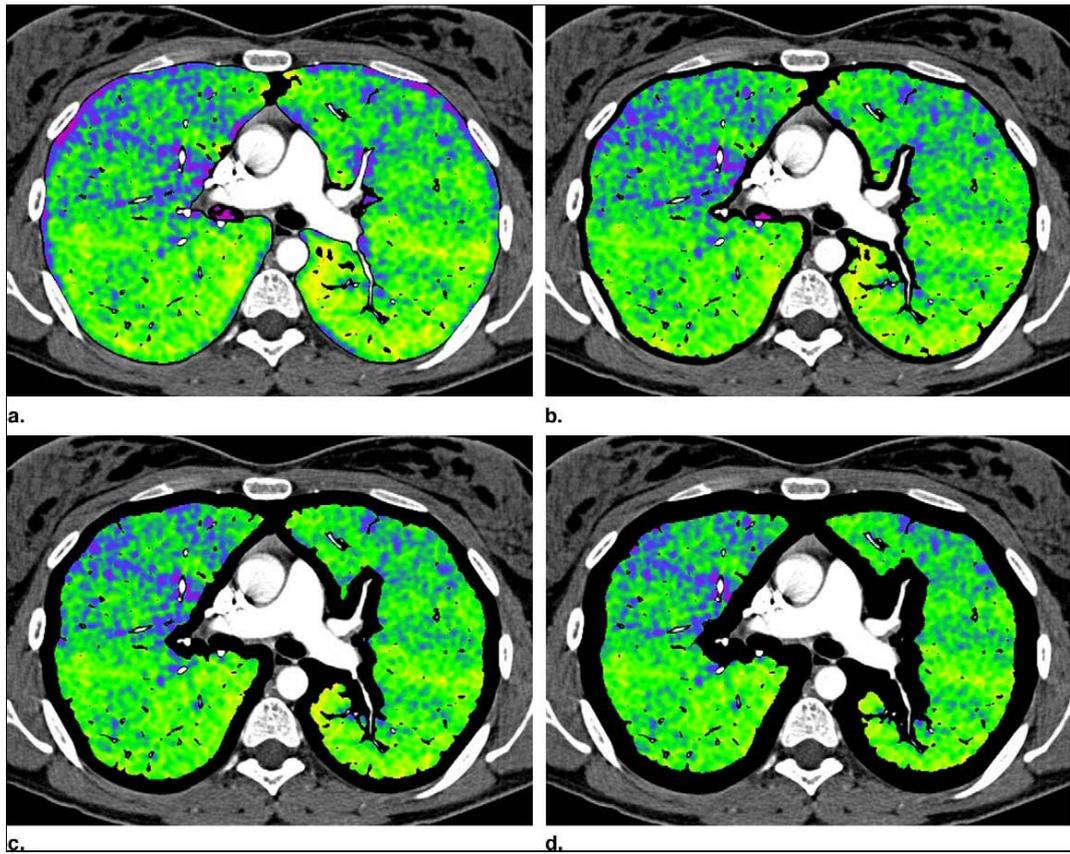
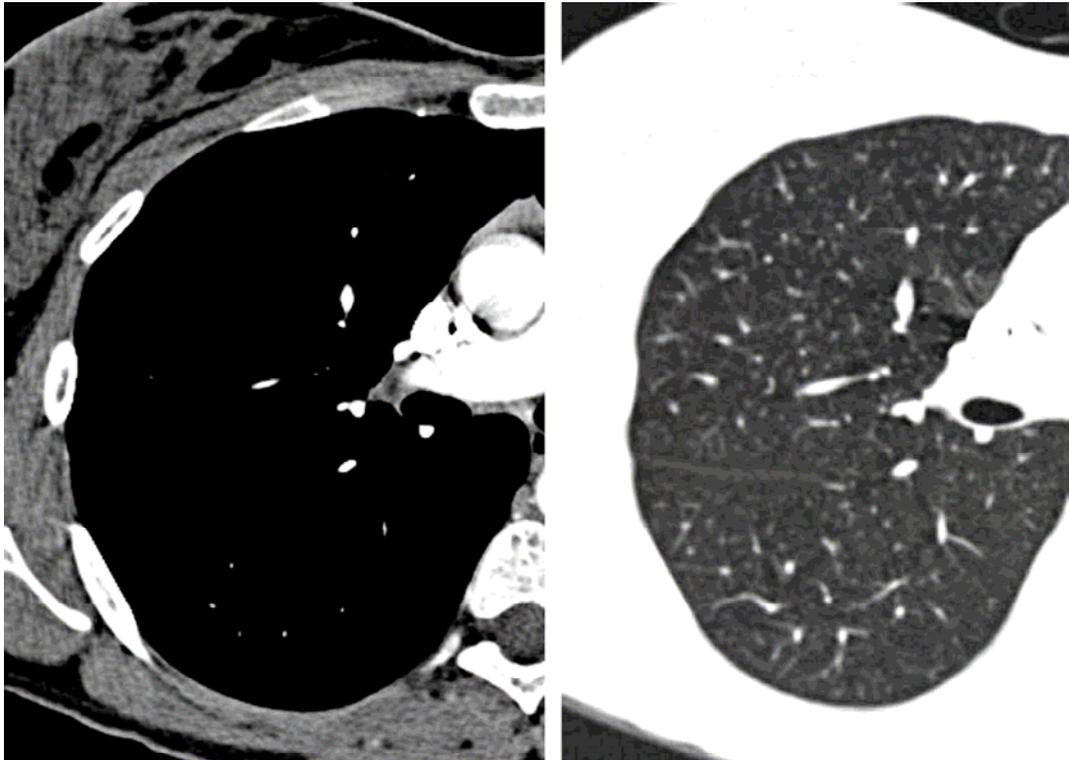


Abb. 14 a-d: Der Erosionsalgorithmus trägt mit jedem Iterationsschritt eine weitere Pixelage vom Lungenrand ab.

3.2.4.3.2 Identifikation und Herauslösen der Gefäße

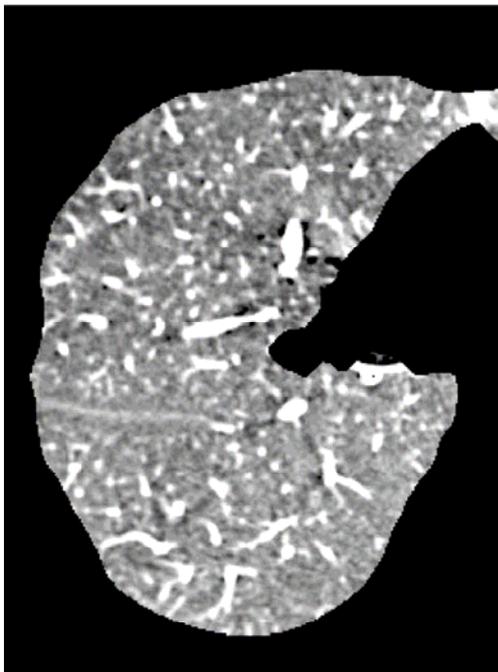
Große Gefäßstrukturen und Luftwege wurden bereits im vorangegangenen Verarbeitungsschritt entfernt. Zudem wurden ein weiterer, niedriger HUSchwellenwert HU_B (B=Bronchus) und ein höherer Schwellenwert HU_G (G=Gefäß) definiert. Pixel mit Werten unter HU_B werden somit als Luftweg, Pixel über HU_G als Gefäß identifiziert. Für eine optimale Darstellung musste zwischen einer Herauslösung aller Gefäße und einem Erhalt möglichst vieler Lungen-Pixel fein abgewogen werden, da auch bei isotroper Auflösung Partialvolumeneffekte durch sehr kleine Gefäße entstehen⁶⁵. Durch die Tatsache, dass eine deutliche, interindividuelle und sogar intraindividuelle Streuung beim optimalen HU_G besteht, hat sich eine Prozentbasierte Einstellung für HU_G in der Praxis bewährt. Demnach wurde eine Kombination von Schwellwert- und Prozent-basierter Wahl eingesetzt.

HU_B konnte auf -990 HU fest eingestellt werden und entfernte alle Pixel unterhalb dieses HU-Wertes (Abb. 15a-d).

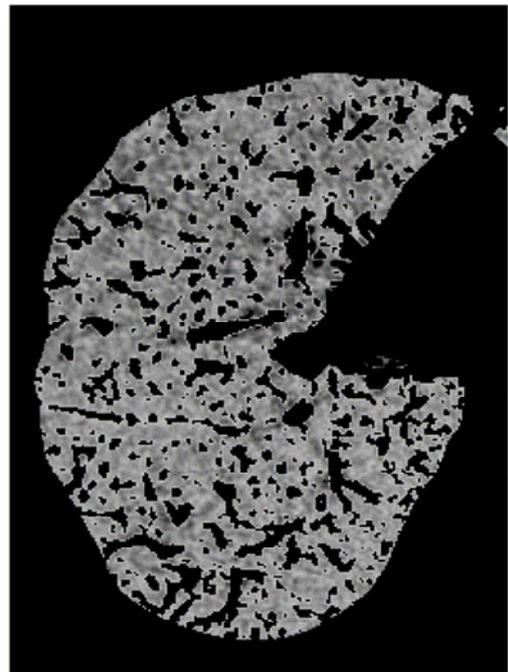


a.

b.



c.



d.

Abb. 15:

Oben: a: Weichteilfenster, b: Lungenfenster,

Unten: segmentierte Lunge c: mit, d: ohne Gefäße

3.2.4.3.3 Adaptive Filterung

Der Datensatz wurde nun durch eine lineare Transformation reformatiert um eine exakt isotrope Pixelausrichtung zu erhalten. Hierzu wurde ein adaptiver Filter mit einem sphärischen 3D-Kern⁶⁵ von 5mm Durchmesser eingesetzt. In den meisten Datensätzen entsprach ein solches Voxel etwa jeweils sieben Pixeln, in jeweils sieben aufeinander folgenden Schichten aus dem Quelldatensatz, insgesamt also 49 Pixel (Abb. 16a-d).

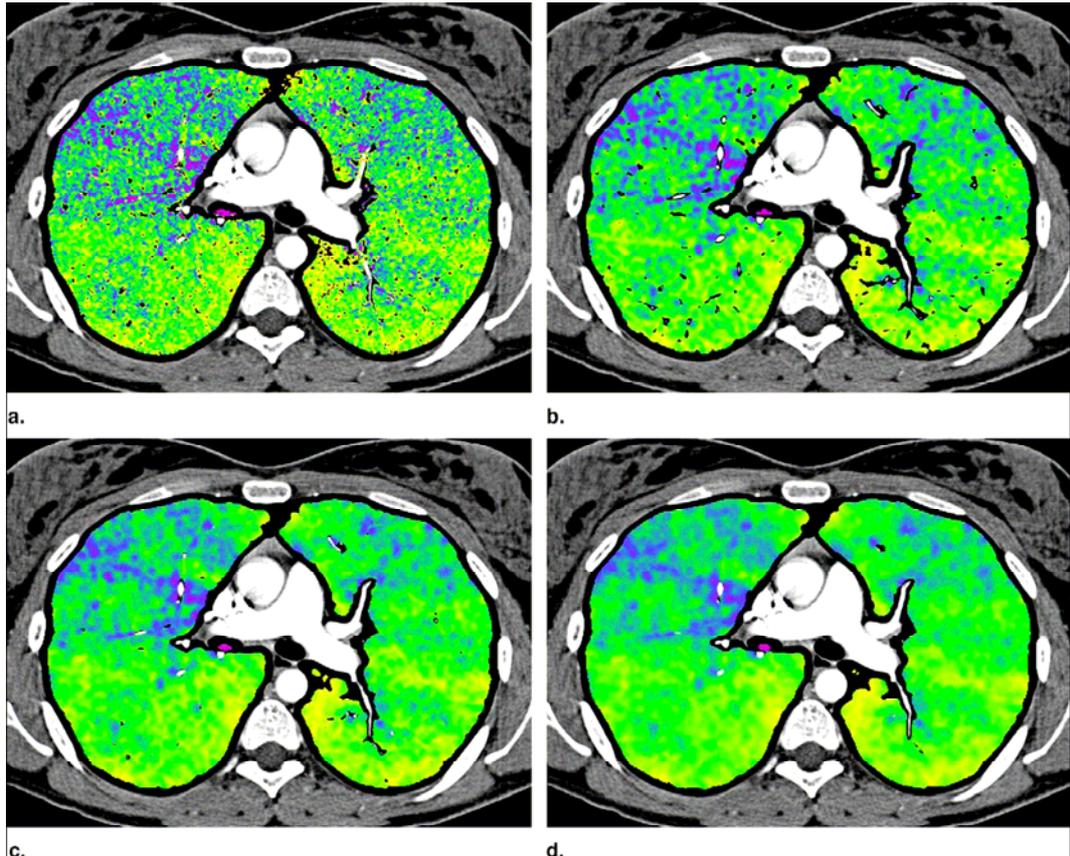


Abb 16 a-d verschiedene Filterung: a: keine, b, c d: aufsteigende Ordnung

Im Falle, dass einzelne der Quellpixel beim Herauslösen von Pleura, Gefäßen oder Bronchien in den vorangegangenen Schritten herausgelöscht worden sind, wurden diese Werte durch den Durchschnittswert ihrer 3D-Umgebung im Voxel ersetzt. Durch Anwendung des Filters wird der Wert eines zentralen Pixels im erzeugten Voxel durch den Durchschnittswert aller gültigen Pixel, die in ihm enthalten sind, ersetzt. Da Pixel, die durch den Erosionsalgorithmus, das Herauslösen von Gefäßen und Bronchien sowie der Segmentierung nicht zum Voxelwert beitragen, ist die Anzahl

der gültigen Pixel häufig deutlich kleiner als die Gesamtzahl der enthaltenen Pixel. Der Nutzer kann nun einen Schwellwert an gültigen Pixeln angeben, der minimal erreicht werden muss, damit das errechnete Voxel als gültig gilt. Dieser Wert ist im Folgenden als „Einschluss-Schwellwert“ bezeichnet. Wird ein Voxel als ungültig angesehen, wird sein Wert für weitere Berechnungen aus dem Durchschnittswert seiner gültigen Nachbarn im umgebenden 3D-Kontext gebildet. In der Praxis hat sich ein Einschluss-Schwellwert von 20% gut bewährt. Bei schweren Lungengerüsterkrankungen, wie einer Fibrose oder einem Lungenemphysem, kann es jedoch Sinn machen diesen Wert entsprechend nach oben oder unten anzupassen.

Die Implementierung der adaptiven Filterung erlaubt den Einsatz eines schnellen, numerischen Convolutions-Algorithmusses⁶⁵. Im Folgenden wird zur Vereinfachung ein 2D-Filter beschrieben, was generell auch für den verwendeten 3D-Filter gilt (Abb.17a-d).

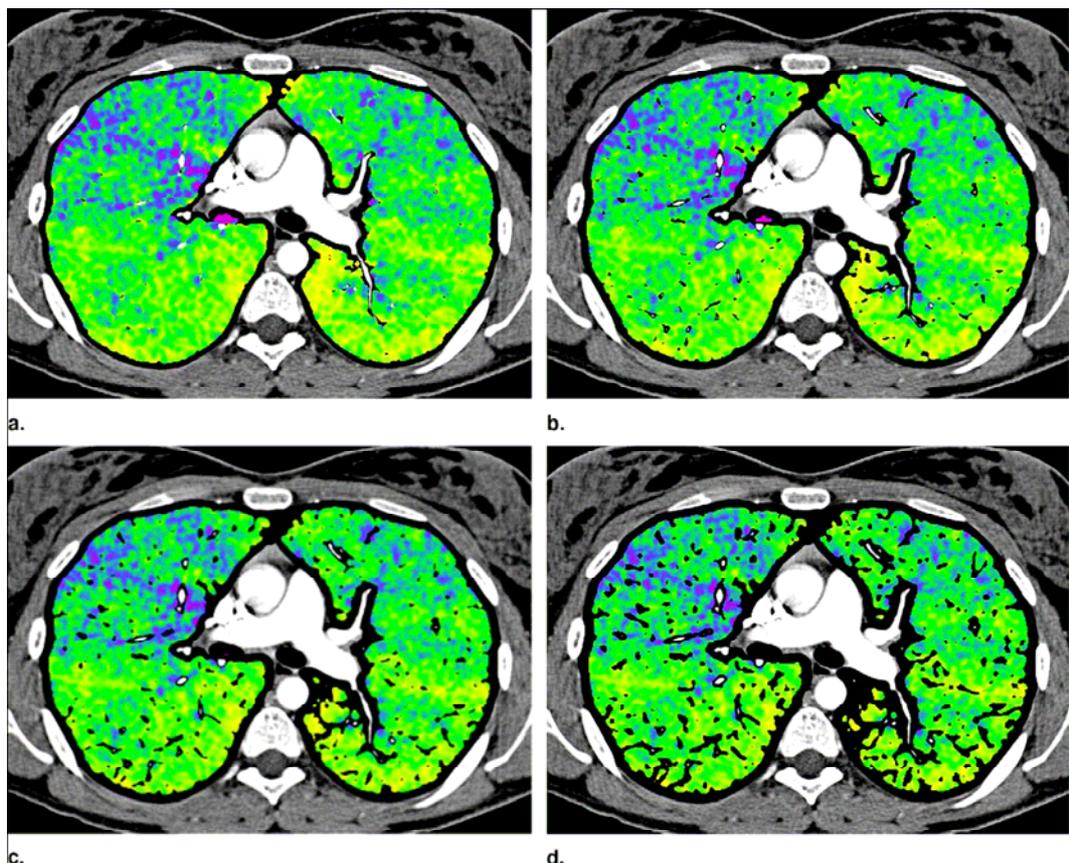


Abb. 17: Verschiedene Einschluss-Schwellenwerte: a: 0%, b: 10%, c: 20%, d: 30%

Im Bild werden alle Pixel außerhalb des als gültig segmentierten Lungenvolumens mit dem Wert „0“ belegt. Die Bildmatrix und die Binärmaske werden getrennt mit dem Convolutions-Algorithmus verarbeitet. Die Convolution der Binärmaske ergibt eine Anzahl von gültigen Pixeln mit einer korrespondierenden Position in der Bildmatrix. Der Einschluss-Schwellwert wird durch seine Anwendung auf die Werte der Bildmatrix implementiert. Alle Werte unter dem Schwellwert werden auf „0“ gesetzt. Um ein gefiltertes Bild zu erzeugen, wird das convolutierte Bild durch die convolutierte Maske geteilt, wobei die Division Element für Element durchgeführt wird. Sobald ein Element der convolutierte Maske „0“ wird, wird es als ungültig angesehen.

3.2.4.3.4 Falschfarben-Kartierung

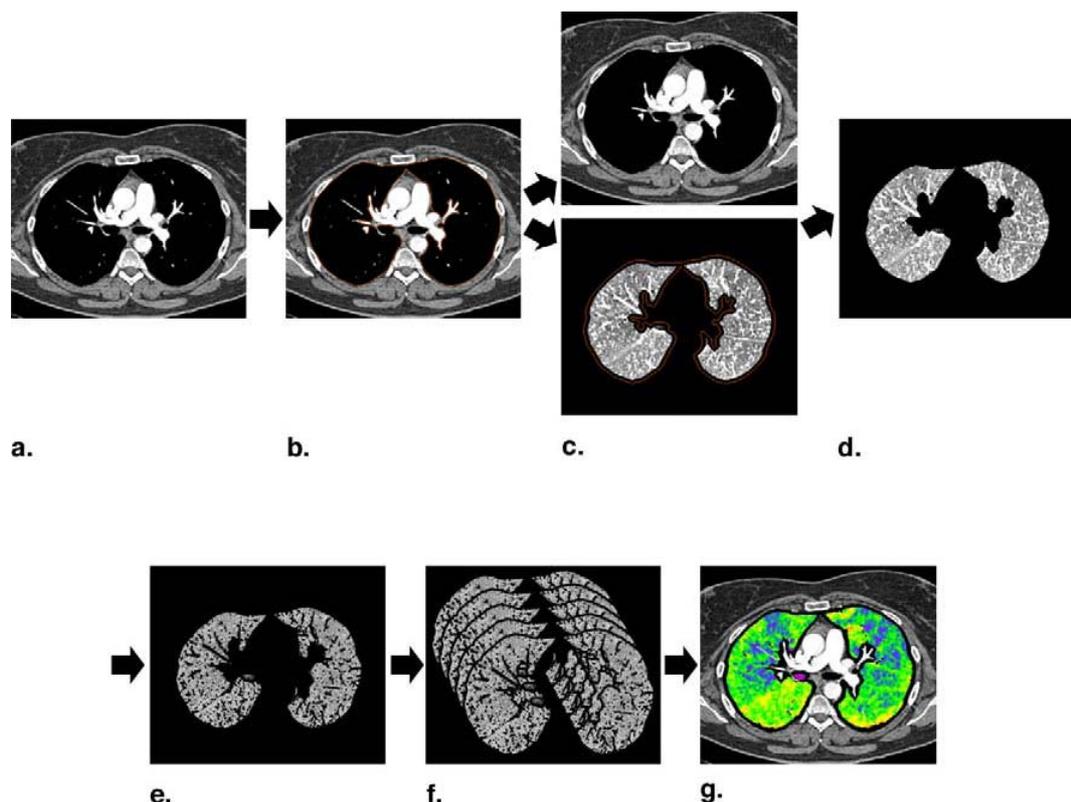
Um die nur sehr geringe Anreicherung des Kontrastmittels im Lungenparenchym überhaupt visualisieren zu können, wird sie mit einer spektralen Farbskala kodiert. Die Farbzurordnung ist - ähnlich der einer Grauskala - abhängig von einem Pixel- also HU-Dichtewert. Da bei der Bildakquisition keine native CT-Messung zur Referenz, sog. Baseline, vorliegt, wird diese durch einen heuristischen Ansatz, durch Auswertung des Dichte-Histogramms der segmentierten Lungenpixel gebildet, durch welches dann die Fenster-Eckwerte für die Falschfarben-Kartierung automatisch gewonnen werden können. Der Algorithmus nutzt dazu den medianen Dichtewert aller gültigen Lungenpixel (Vergleiche Schritte 1 und 2) als Fenstermittelwert und eine feste Fensterbreite von 100 HU. Beide Werte können bei Bedarf durch den Nutzer manuell angepasst werden.

3.2.4.3.5 Bildfusion mit dem Originalbild

Die entstandenen Falschfarbenbilder des Lungenparenchyms werden nun den Originalbildern in typischer CT-Graustufenskala überlagert. Dieser Schritt ist erforderlich, um dem Beurteiler die anatomische und räumliche Orientierung zu ermöglichen und gleichzeitig die Information in der CT-Angiographie der Lungenarterien nicht zu verlieren. Hierzu werden alle

Nicht-Lungenpixel durch Original-CT-Pixel in Graustufen ersetzt. Alle Lungenpixel bleiben farbkodiert (Abb. 18a-g).

Diese Algorithmen und Verarbeitungsschritte wurden in MathLab realisiert (MathLab Software, Version 5.3, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) und waren auf einem handelsüblichen Windows-PC lauffähig. Die modulare Software-Architektur erlaubte das Testen und Entwickeln der einzelnen Algorithmen. Die Benutzerschnittstelle bestand aus einem Bildverarbeitungsmodul und einem Visualisierungsmodul, welches Bilder in allen drei Raumrichtungen, axial, coronar und sagittal anzeigen konnte und ein Blättern in den Schichtstapeln erlaubt. Die enthaltenen Falschfarbenkartierungen drücken die HU-Dichteverteilung im Lungenparenchym aus und stehen zur Beurteilung zur Verfügung.



Ab. 18 a-g: Illustration der Schritte der gesamten Bildverarbeitung

3.2.5 Das Patientengut

3.2.5.1 Transplantatnieren

Untersucht wurden 60 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren (22 - 66 a, SD 8,55 a)(Tabelle 2), die sich in der Nachsorge nach einer Nierentransplantation befanden. Untersucht wurde vom dritten

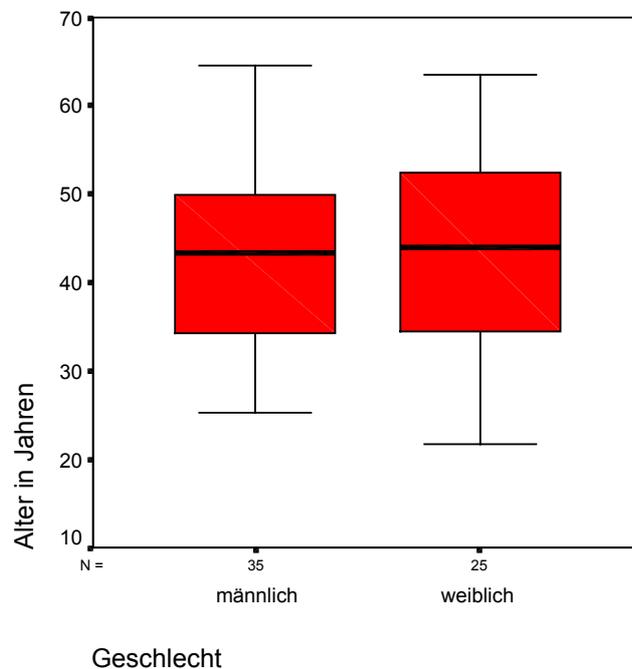


Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Transplantatempfänger im „Boxplot“.

postoperativen Tag an bis maximal 12 Monate nach zuletzt erfolgter Nierentransplantation. 31 der 60 Patienten wurden dabei zweimalig untersucht, vier dreimalig, so dass insgesamt 95 Untersuchungen durchgeführt wurden. 9 der Untersuchten waren Empfänger einer Lebendspender-Niere, 51 erhielten eine Post-Mortem-Organspende. Die Patienten wurden

so in die Studie eingeschlossen, dass entsprechend der Einschätzung am Untersuchungstag oder am Vortag jeweils die Hälfte einen komplikationslosen und die andere Hälfte einen komplikationsbehafteten Verlauf hat.

3.2.5.2 PPH Lungenuntersuchung mittels EBT

Untersucht wurden 6 Patienten, zwei Frauen und vier Männer im Alter von 36 bis 58 Jahren mit PPH unter Inhalationstherapie mit Hilumedin unter Studienbedingungen. Untersucht wurde jeweils unmittelbar vor Inhalation von Hilumedin und 15 Minuten nach Beginn der Inhalation. Hierzu wurde die Inhalation im CT-Untersuchungsraum durchgeführt.

3.2.5.3 Lungenuntersuchung mit MSCT

Es wurden 40 Patienten, 21 Frauen und 19 Männer, im Alter von 28 bis 74 Jahren untersucht, die bei Verdacht auf Lungenembolie zur Durchführung einer CT-Angiographie der Lungenarterien mit klinischer Indikation vorgestellt wurden. Als Einschlusskriterium mussten sie ein D-Dimer von mindestens 1mg/l und mindest ein weiteres Symptom aus folgender Gruppe haben: Episode von Thoraxschmerz mit Dyspnoe, typische EKG-Veränderungen, Anamnese/Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose oder gemessener Sauerstoff-Sättigungsabfall unter Raumluft bzw. Zyanose.

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 EBT-Untersuchung der Transplantatnieren

Bei Einschluss eines neuen Patienten in die Studie wurde den behandelnden Ärzten ein Verlaufsbogen ausgehändigt, auf dem sie am Tag der Untersuchung und 6 Monate danach retrospektiv den Verlauf, die Transplantatfunktion und die Pathologie am Untersuchungstag des Patienten beurteilen sollten. Dieser Bogen wurde erst retrospektiv ausgewertet, so dass zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Datenauswertung den Auswertern der CT-Untersuchung keine Information zum klinischen Verlauf oder Laborparameter etc. vorlagen, sie waren also geblindet. Der klinische Verlauf wird aus den zur Verfügung stehenden Informationen aus den Krankenakten entnommen und durch die bei der Studie mitwirkenden Transplantationschirurgen zu den oben genannten 2 Zeitpunkten in folgende Entitäten eingeteilt:

Funktion: 1. Gute Funktion
 2. Schlechte / keine Funktion
 5. Keine Aussage

Pathologie: 1. Keine
 2. Akute Abstoßung
 3. Akute tubuläre Nekrose
 4. Andere / unbekannt
 5. Keine Aussage

Bei der Einteilung haben "harte" Kriterien wie Biopsie, Clearancemessung

und Szintigraphie Vorrang vor "weichen", wie Laborwerten oder Ausscheidungsleistung des Organs.

Da zur eindeutigen Einordnung der verschiedenen Pathologien, die nach einer Nierentransplantation auftreten können, für die funktionelle CT noch keinerlei beim Menschen gemessenen Referenzdaten vorliegen, werden Werte aus der physiologischen Literatur herangezogen, welche allerdings hauptsächlich mit invasiven Methoden und bei Nierengesunden oder der quantitativen Nierenzintigraphie erhoben wurden¹³⁰. Die durch aktuelle Literatur^{6,8-16,18,28,37,41-43,45,54,59,60,67,69,76,78-80,86,87,92,93,105,120,121,128,129,131,134,137} gestützte Hypothese ist, dass bei Vorliegen einer akuten Abstoßung die Gesamtperfusion und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) stärker betroffen ist, als die tubuläre Funktion, während bei einer akuten tubulären Nekrose die tubuläre Funktion und der tubuläre Fluss stärker eingeschränkt ist als die Gesamtperfusion und die GFR. Da die Angaben in der Literatur stark schwanken^{1,4,5,7,15,17,19,21-24,27-29,38,45-50,62,66,81-83,86,94,96,107,115-117,124,137} musste die gemessene Perfusion um mehr als 60% unter den gerundeten Normwerten liegen, um für eine Eingruppierung in die entsprechende Krankheitsentität zu qualifizieren. Für den renalen Plasmafluß wurde 0,4 ml pro Gramm Nierengewebe und Minute und für die GFR von 0,5 ml pro Gramm Nierengewebe und Minute als normal angenommen⁶³. Dass die GFR höher als der renale Plasmafluß (RPF) liegt, ist kein Widerspruch in sich, da in der Regel der größte Flüssigkeitsanteil des filtrierten Wassers wieder rückresorbiert wird.

Dabei sollten zunächst Lebendspendenempfänger und Post-Mortem-Empfänger sowie beide Geschlechter gemeinsam betrachtet werden. Hät-

ten sich bei der weiteren Auswertung signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen ergeben, wäre eine getrennte Auswertung erfolgt.

Zuerst sollte die Aussagekraft der Falschfarbenkartierung der Perfusions- und der Zeit-bis-Maximum-Berechnung evaluiert werden.

Hierzu musste der Auswerter nach Sichtung lediglich der Falschfarbendarstellung eine Aussage analog zu der der behandelnden Ärzte treffen und jeweils in gute oder schlechte Funktion sowie die zugrundeliegende Pathologie einteilen.

- Funktion:
1. Regelrechte Abgrenzbarkeit von Cortex, Medulla und NBKS= Gute Funktion
 2. Schlechte / Keine Abgrenzbarkeit von Cortex, Medulla und NBKS = Schlechte / keine Funktion
 5. Nicht auswertbar
- Pathologie:
1. Keine
 2. Verminderte oder verzögerte cortikale Perfusion = Akute Abstoßung
 3. Erhaltene cortikale Perfusion bei verminderter tubulärer Kontrastpassage = Akute tubuläre Nekrose
 4. Andere / unbekannt
 5. Nicht auswertbar

Danach wurden die anhand manuell eingezeichneter ROIs gewonnenen Perfusions- und Flussdaten anhand einem ähnlichen Schema ausgewertet:

Funktion: 1. Keine Einschränkung von corticaler und medullärer Perfusion = Gute Funktion
 2. Einschränkung von corticaler und/oder medullärer Perfusion um mindestens 60% = Schlechte / keine Funktion
 5. Nicht auswertbar

Pathologie: 1. Keine
 2. Um mindestens 60% verminderte cortikale Perfusion = Akute Abstoßung
 3. Um mindestens 60% verminderter tubulärer Fluß = Akute tubuläre Nekrose
 4. Andere / unbekannt
 5. Nicht auswertbar

Diese Daten wurden dann mit der Einteilung der Transplanteure verglichen, um zu evaluieren, ob die CT hier der rein klinischen Aussage am Untersuchungstag überlegen ist. Dabei wurden die retrospektiv von den Transplanteuren erhobene Verlaufsbeurteilung als Goldstandard angesehen, da hier die Ergebnisse vieler anderer diagnostischer Verfahren, wie Szintigraphie oder Biopsie sowie der längerfristige Verlauf herangezogen werden konnte. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde die Signifikanz der Über- beziehungsweise Unterlegenheit eines jeweiligen Verfahrens bzw.

Einschätzung gegenüber den konkurrierenden getestet.

3.3.2 EBT-Untersuchung der Lunge

Die mit Hilfe des Miles Modells berechneten Werte für den pulmonalen Gesamtblutfluss wurden jeweils vor und nach Inhalation von Hilumedin gemessen. Diese Werte wurden mit denen des im Rechtsherzkatheters mit Hilfe der Thermodilutionsmethode gewonnenen Werte für das Herz-Zeit-Volumen verglichen. Diese Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurden unabhängig von dieser Arbeit unter Studienbedingungen durchgeführt, wobei die Patienten ebenfalls vor und nach Inhalation des Medikamentes gemessen wurden. Weiter wurde die Zeitverzögerung mit der das Kontrastmittel die Lungenstrombahn durchfließt mit den im Herzkatheter gemessenen pulmonalarteriellen Drücken verglichen.

Ein Vergleich mit absoluten Flusswerten macht in der Lunge wenig Sinn, da diese interindividuell und sogar intraindividuell sehr variabel sind^{20,31-33,52,53,103,108}. Eine Steigerung des pulmonalen Blutflusses um 30% nach Inhalation wurde, analog zu den Kriterien des Rechtsherzkatheters, als ein Ansprechen auf das Medikament gewertet.

3.3.3 MSCT-Untersuchung der Lunge

Die gewonnenen, falschfarben-kartierten und mit der anatomischen Referenz fusionierten Bilddaten wurden von einem Befunder in Unkenntnis des CT-Befundes, weiteren Untersuchungsergebnissen, wie Blut-Labor und ggf. Szintigraphie und den klinischen Informationen ausgewertet und waren in allen drei Raumrichtungen reformatiert verfügbar. Zusätzlich standen

dem Befunder die originalen CT-Bilder zur Verfügung. Die gesamte Befundung wurde am Bildschirm durchgeführt. Der Befunder sollte nach, für in seinen Augen typischen, für eine Lungenembolie sprechenden Perfusionsausfällen suchen, sie ggf. mit in der CT-Angiographie abgrenzbaren intraarteriellen Emboli korrelieren und getrennt für jeden Lungenlappen auf einem Auswertungsbogen dokumentieren.

Als Goldstandard galt die bei Entlassung im Arztbrief dokumentierte Diagnose „Lungenembolie“, welche auf den klinischen wie bildgebenden Befunden basierte. Zudem wurde mit weiteren bildgebenden Verfahren verglichen, der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie oder der Pulmonalisangiographie, sofern diese Verfahren klinisch indiziert durchgeführt wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Transplantatnieren

Die Befunde wurden mit den verschiedenen Methoden folgendermaßen eingeteilt

Klinische Pathologie eingeschätzt am Untersuchungstag

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Keine	49	51,6	51,6	51,6
Akute Abstoßung	25	26,3	26,3	77,9
Akute Tubuläre Nekrose	18	18,9	18,9	96,8
andere/unbekannt	3	3,2	3,2	100,0
Gesamt	95	100,0	100,0	

Pathologie anhand Falschfarbenkartierung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	36	37,9	37,9	37,9
	Akute Abstoßung	22	23,2	23,2	61,1
	Akute Tubuläre Nekrose	27	28,4	28,4	89,5
	andere/unbekannt	10	10,5	10,5	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Pathologie anhand numerischer Analyse

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	36	37,9	37,9	37,9
	Akute Abstoßung	24	25,3	25,3	63,2
	Akute Tubuläre Nekrose	24	25,3	25,3	88,4
	andere/unbekannt	11	11,6	11,6	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Organfunktion klinisch eingeschätzt am Untersuchungstag

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Gute Funktion	49	51,6	51,6	51,6
	Schlechte / keine Funktion	46	48,4	48,4	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Organfunktion anhand Falschfarbenkartierung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Gute Funktion	38	40,0	40,0	40,0
	Schlechte / keine Funktion	57	60,0	60,0	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Organfunktion anhand numerischer Analyse

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Gute Funktion	41	43,2	43,2	43,2
	Schlechte / keine Funktion	54	56,8	56,8	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Tabellen 3 – 8 : Kumulative Statistik der Transplantatnieren mittels SPSS

Zur Auswertung wurden die retrospektiv, das heißt mindestens 6 Monate nach der Untersuchung erhobenen Einschätzungen als die korrekten Befunde angesehen, da hier sowohl der mittelfristige Verlauf, als auch die Zusammenschau aller anderen Untersuchungsergebnisse vorlag.

Klinische Pathologie am Untersuchungstag eingeschätzt nach 6 Monaten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Keine	36	37,9	37,9	37,9
Akute Abstoßung	21	22,1	22,1	60,0
Akute Tubuläre Nekrose	26	27,4	27,4	87,4
andere/unbekannt	12	12,6	12,6	100,0
Gesamt	95	100,0	100,0	

Organfunktion am Untersuchungstag klinisch eingeschätzt nach 6 Monaten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Gute Funktion	40	42,1	42,1	42,1
Schlechte / keine Funktion	55	57,9	57,9	100,0
Gesamt	95	100,0	100,0	

Die Pathologie am Untersuchungstag wurde von den Transplantateuren anhand der aktuell verfügbaren Befunde sowie dem klinischen Eindruck klassifiziert. Sie stimmte in 62 % mit der danach retrospektiv erhobenen Einschätzung überein.

Pathologie retrospektiv richtig eingeschätzt von Transplanteur

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Richtig	59	62,1	62,1	62,1
Falsch	36	37,9	37,9	100,0
Gesamt	95	100,0	100,0	

Die Organfunktion wurde in ca. 91 % der Fälle bereits am Untersuchungstag von den Transplantateuren richtig eingeschätzt.

Funktion retrospektiv richtig eingeschätzt von Transplantateur

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Richtig	86	90,5	90,5	90,5
	Falsch	9	9,5	9,5	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Tabellen 9 – 12 : Kumulative Statistik der Transplantatnieren mittels SPSS

Die Falschfarbenkartierung der dynamischen CT-Daten lieferte in ca. 93 % der Fälle eine korrekte Diagnose, das war signifikant mehr als bei der Einschätzung durch die Transplantateure am Untersuchungstag, bei Einbeziehung aller anderen zu dem Zeitpunkt verfügbaren Befunde ($p < 0,01$).

Pathologie richtig mittels Falschfarbenkartierung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Richtig	88	92,6	92,6	92,6
	Falsch	7	7,4	7,4	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Auch die numerische Analyse lieferte signifikant bessere Ergebnisse als die Einschätzung der Transplantateure. Sie konnte 3 Fälle mehr korrekt Einordnen als die Falschfarben-Methode, was jedoch keinem signifikanten Vorteil entspricht ($p > 0,01$).

Pathologie richtig mittels numerischer Analyse

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Richtig	91	95,8	95,8	95,8
	Falsch	4	4,2	4,2	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Die Organfunktion konnte mit der Falschfarbenmethode signifikant sicherer eingeordnet werden als durch die Transplanteure ($p < 0,01$).

Funktion richtig mittels Falschfarbenkartierung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Richtig	93	97,9	97,9	97,9
	Falsch	2	2,1	2,1	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Tabellen 13 – 15 : Kumulative Statistik der Transplantatnieren mittels SPSS

Auch mittels der numerischen Methode ließ sich die Funktion besser als durch die Transplanteure beurteilen. Es wurde hier ein Fall mehr im Vergleich zur Falschfarbenmethode richtig klassifiziert, was keinem signifikanten Vorteil entspricht ($p > 0,01$).

Funktion richtig mittels numerischer Analyse

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Richtig	94	98,9	98,9	98,9
	Falsch	1	1,1	1,1	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

Tabellen 16 : Kumulative Statistik der Transplantatnieren mittels SPSS

Die graphische Darstellung der Ergebnisse verdeutlicht die Datenlage (Tabelle 17).

Richtige Einschätzung

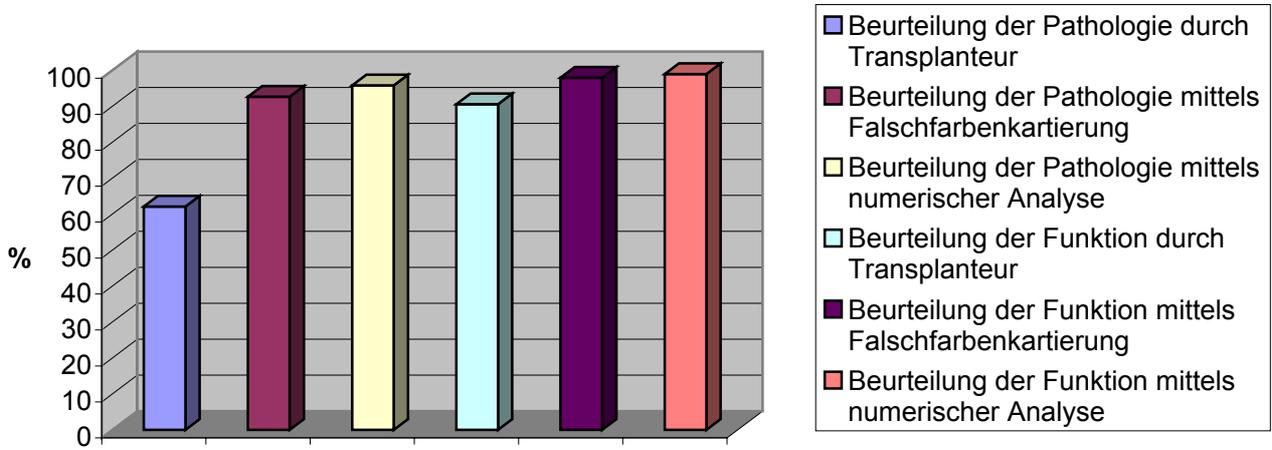


Tabelle 17 : Graphische Darstellung des Anteils richtiger Beurteilung mit den genannten Methoden.

Zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität wurden die Daten in Vierfeldertafeln nach dem Schema

				Test: CT-Befund (bzw. Einschätzung der Transplanteure am Untersuchungstag)	
				Pathologie vorhanden	Keine Pathologie
Referenz: Einschätzung nach 6 Monaten	Pathologie vorhanden		Richtig positiv (A)	Falsch negativ (B)	
	Keine Pathologie		Falsch positiv (C)	Richtig negativ (D)	

Tabelle 18 : Vierfelder-Tafel zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität.

aufgetragen.

Dabei wurden die Werte nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Spezifität} = \frac{D}{C + D}$$

$$\text{Sensitivität} = \frac{A}{A + B}$$

Berechnet werden hier die Werte für die Einteilung in Pathologie und keine Pathologie, die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Pathologien bleibt vorerst außer acht.

		Einschätzung der Transplanteure am Untersuchungstag	
		Pathologie vorhanden	Keine Pathologie
		46	49
Referenz: Einschätzung nach 6 Monaten	Pathologie vorhanden 36	Richtig positiv (A) 23	Falsch negativ (B) 13
	Keine Pathologie 59	Falsch positiv (C) 23	Richtig negativ (D) 36

		CT-Befund Falschfarben	
		Pathologie vorhanden 36	Keine Pathologie 59
Referenz: Einschätzung nach 6 Monaten	Pathologie vorhanden 36	Richtig positiv (A) 33	Falsch negativ (B) 3
	Keine Pathologie 59	Falsch positiv (C) 3	Richtig negativ (D) 56

		CT-Befund numerische Analyse	
		Pathologie vorhanden	Keine Pathologie
		36	59
Referenz: Einschätzung nach 6 Monaten	Pathologie vorhanden 36	Richtig positiv (A) 34	Falsch negativ (B) 2
	Keine Pathologie 59	Falsch positiv (C) 2	Richtig negativ (D) 57

Pathologie:	Sensitivität	Spezifität
Einschätzung am Untersuchungstag durch Transplanteure	0,639	0,610
CT, Falschfarbendarstellung	0,917	0,949
CT, Numerische Analyse	0,944	0,966

Tabellen 19 - 21: Berechnung der Sensitivität und Spezifität für Klinische Einschätzung am Untersuchungstag durch die behandelnden Ärzte, Falschfarbendarstellung und numerische Analyse bei der Transplantat-Nierenuntersuchung

Die Sensitivität und Spezifität, sowohl der Falschfarbendarstellung als auch der numerischen Analyse, waren signifikant besser als die klinische Einschätzung der Transplanteure am Untersuchungstag ($p < 0,001$). Falschfarbendarstellung und numerische Analyse zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Sensitivität und Spezifität.

4.2 Lungen

4.2.1 Lungenuntersuchung mittels EBT

Die geringe Zahl von nur 6 Patienten in dieser Gruppe machen eine signifikanzbasierte, statistische Auswertung unmöglich. Dieser Teil der Arbeit muss als Machbarkeitsstudie angesehen werden.

Die Perfusions-CT konnte zwei der sechs Patienten der Gruppe der Non-Responder, vier den Respondern zuordnen.

Der Vergleich mit dem Goldstandard Rechtsherzkatheter hat in allen 6 Fällen, hinsichtlich der oben genannten Kriterien für ein Ansprechen auf

die Therapie, eine Übereinstimmung gezeigt, was zum einen die Machbarkeit bestätigt und zum anderen für weitere Studien zuversichtlich stimmt.

4.2.2 Lungenuntersuchung mittels MSCT

Alle 40 Perfusions-CT Untersuchungen in „Blood volume“-Technik waren bei guter Bildqualität auswertbar. In zwei Fällen lag eine Korrelation mit einer Pulmonalis-Angiographie (eine negativ, eine positiv) und in 12 Fällen (acht positiv und vier negativ) mit einer Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie vor. 29 der 40 Patienten hatten eine Lungenembolie. In 28 Fällen war diese bereits in der klinischen Beurteilung der CT-Angiographie zu detektieren gewesen. In einem Fall war die CT-Angiographie wie auch die Perfusionsszintigraphie in der klinischen Befundung falsch negativ bewertet worden. Ein einzelner umspülter, wandahärenter und sehr kleiner Embolus konnte jedoch in diesem Fall durch eine Pulmonalis-Angiographie nachgewiesen werden und retrospektiv auch in der CT-Angiographie abgegrenzt werden, während der umspülte Embolus in der Perfusionsszintigraphie wie auch Perfusions-CT erwartungsgemäß keinen Perfusionsdefekt aufwies. Die Perfusions-CT konnte in allen 28 Fällen, in denen ein okkludierender Embolus vorlag, den resultierenden Perfusionsdefekt nachweisen. In insgesamt 11 Fällen lagen nicht-okkludierende Embolien vor, 10 davon in Fällen mit okkludierenden Embolien in anderen Lokalisationen, in einem Fall als solitärer Befund. Die hieraus möglicherweise resultierenden Perfusionsminderungen in den abhängigen Lungenarealen konnten in 6 Fällen in der Perfusions-CT abgegrenzt werden, während diese in keinem der Fälle in der Szintigraphie (ohne SPECT (Single-Photon-Emission Computed Tomography)) abgrenzbar waren.

Die Anzahl der Pulmonalis-Angiographien war für eine statistische Auswertung der Performance zu gering. Die Validität einer statistischen Auswertung der Genauigkeit von CT-Angiographie und Szintigraphie wäre durch das Einfließen ihrer Ergebnisse in den verwendeten Goldstandard der Entlassungsdiagnose kompromittiert.

Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test war, die in dieser Arbeit zu evaluierende „Blood volume“ PerfusionsCT im Nachweis des resultierenden Perfusionsdefektes aus einer okkludierenden Embolie, der Szintigraphie ohne signifikanten Unterschied ebenbürtig. Bei nicht-okkludierenden Embolien war sie bei niedrigem Signifikanzniveau ($p < 0,15$) der Szintigraphie überlegen. Gegenüber dem direkten Nachweis des Embolus in der CT-Angiographie war der Nachweis eines resultierenden Perfusionsdefektes durch die PerfusionsCT ohne signifikanten Unterschied, wobei sie beim Nachweis nicht-okkludierender Emboli signifikant unterlegen war ($p < 0,01$).

5 Kasuistiken

Exemplarisch sollen hier einige Fälle aus den Studien vorgestellt werden.

5.1 *Transplantatempfängerin mit regelrechtem Befund*

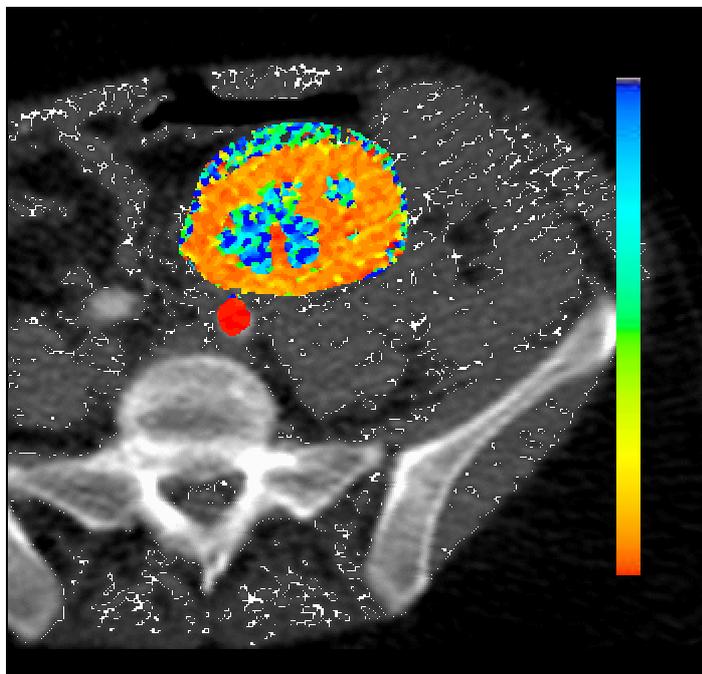
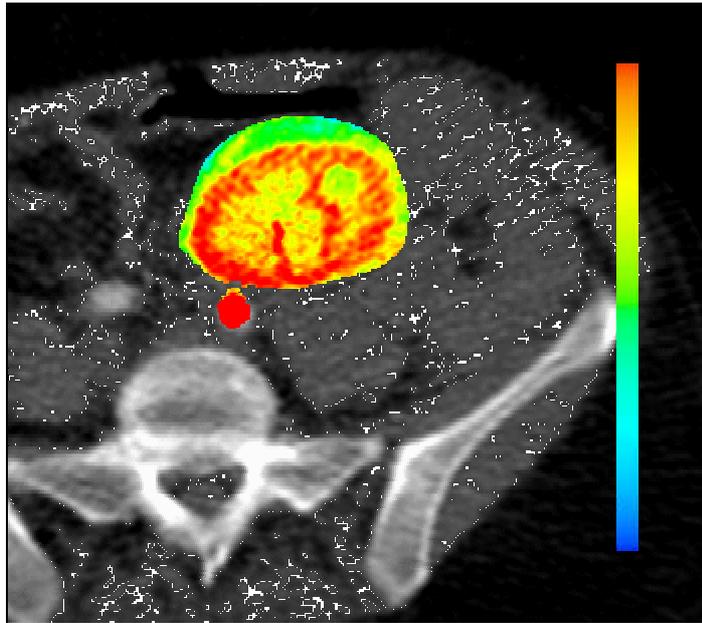


Abb. 19, 20: Zeit- und volumengerechte Perfusuion des Transplantates.

5.2 Transplantatempfängerin mit Verwindung der das Transplantat versorgenden Arterie

Eine Patientin, die 4 Tage nach erfolgter Nierentransplantation plötzlich eine Funktionsverschlechterung des Transplantats erlitt, wobei die CT-dynamischen Messwerte lediglich eine regional verminderte kortikale Perfusion aufzeigten. Die farbkartierte Perfusionsdarstellung zeigt deutlich mehrere minderperfundierte Areale in unmittelbarer Nachbarschaft zu gering hyperperfundierten Arealen (Abb. 21-23).

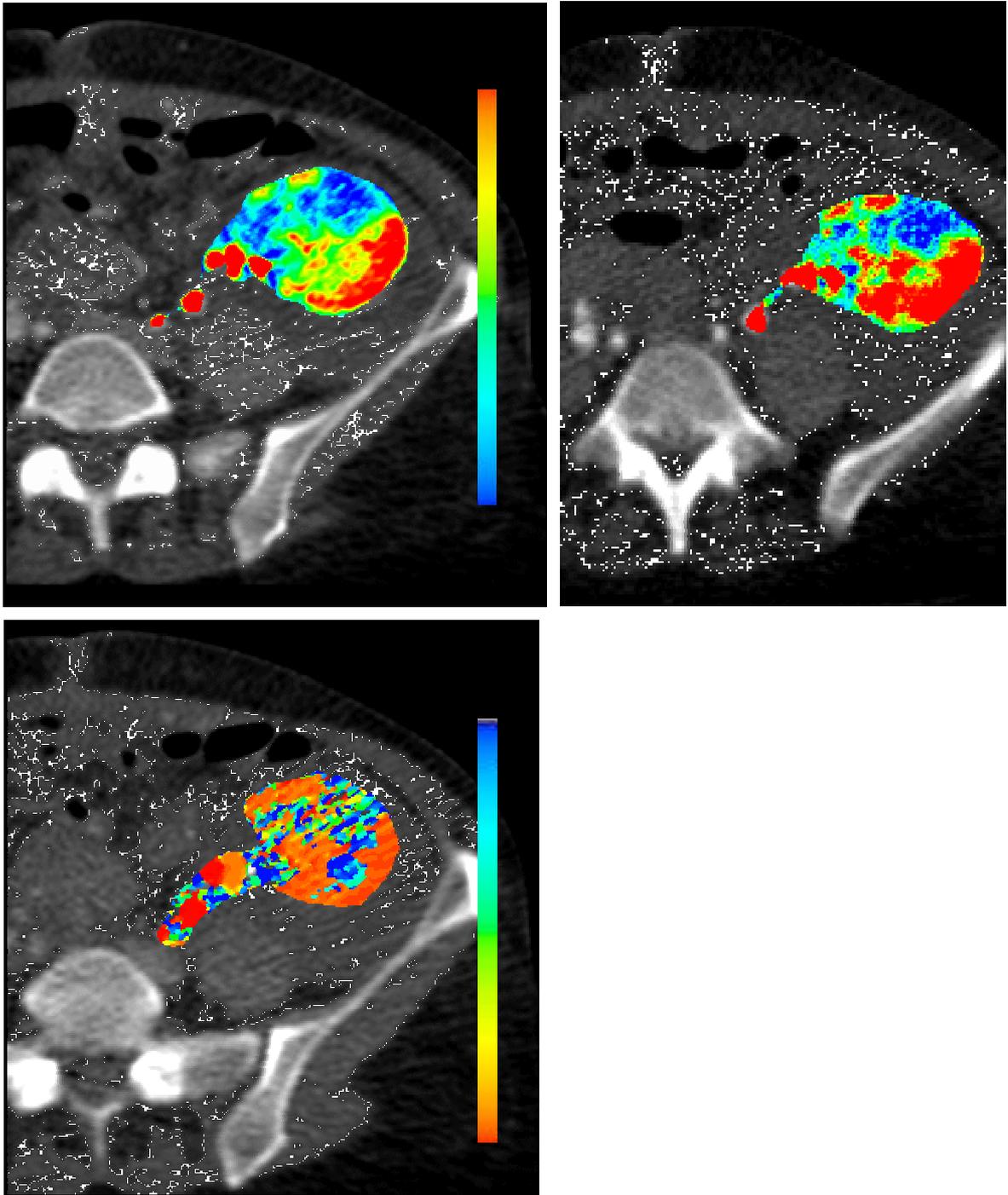


Abb. 21 - 23: Die Zeit-bis-Maximum-Darstellung zeigt ein irreguläres Bild innerhalb des Perfusionsdefektes.

Zur weiteren Abklärung wurde eine DSA der Transplantatnieren durchgeführt. Diese zeigt deutlich die Ursache des Perfusionsausfalles (Abb. 24,25):

Eine Verwindung des zuführenden Gefäßes mit konsekutiver Thrombose einer den unteren Pol versorgenden intrarenalen Arterie und den hervorgerufenen Perfusionsausfall.



Abb. 24, 25: Arterielle Katheterangiographie in DSA-Technik mit Darstellung der Verwundenen zuführenden Arteriellen Gefäßes

5.3 Transplantatempfänger in akuter Abstoßung

Folgendes Fallbeispiel zeigt einen Transplantatempfänger, der 8 Tage postoperativ eine akute Abstoßung erlitten hat (Abb. 26).

Leicht zu erkennen ist die Hyperperfusion, die sich nicht nur auf den Kortex beschränkt, sondern sich auch auf die äußere Medulla ausdehnt.

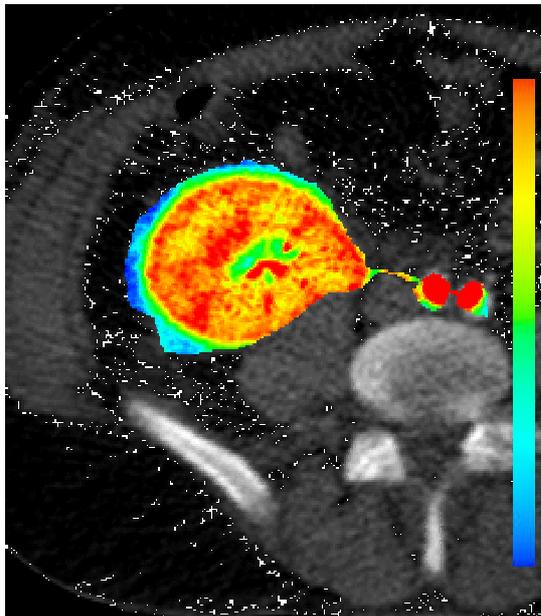


Abb. 26: Hyperperfusion in akuter Abstoßung als Ausdruck der Entzündungsreaktion. Die Veränderungen sind prinzipiell reversibel.

9 Tage später in der Wiederholungsuntersuchung zeigt sich ein anderes Bild: deutlich reduzierte Perfusion und noch irregulärere Perfusions-Verteilung (Abb. 26).

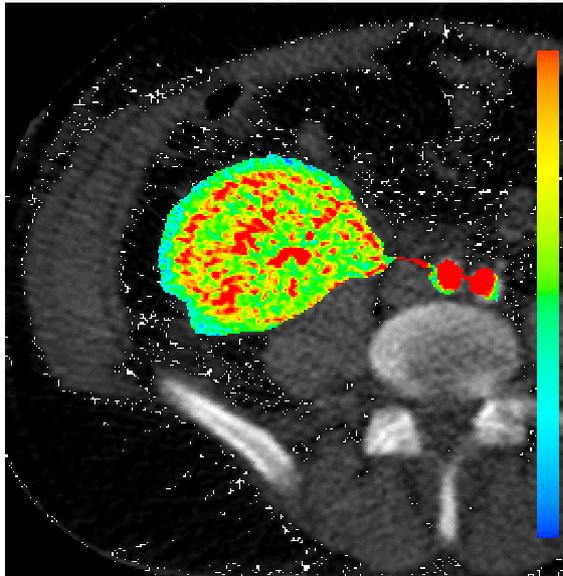


Abb. 27: Nach der Hyperperfusion jetzt Minderperfusion bei irreversibel geschädigtem Organ.

Die Diagnose der akuten Abstoßung konnte mit einer Biopsie gesichert werden.

5.4 *Transplantatempfänger mit akuter tubulärer Nekrose*

Ein Transplantatempfänger zeigt 12 Tage postoperativ eine deutlich verminderte Ausscheidung und deutlich ansteigende Retentionswerte.

Die dynamische CT ergibt folgende Befunde (Abb. 28, 29):

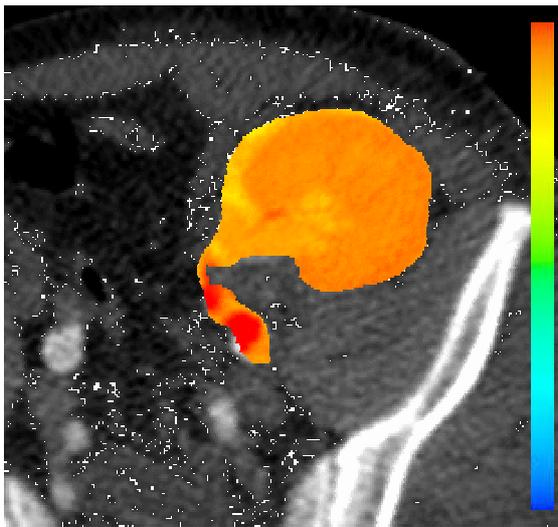


Abb.: 28: Geringer residuale Perfusion ohne Differenzierung von Rinde und Mark als Ausdruck von Minderperfusion und fehlender tubulärer Funktion.

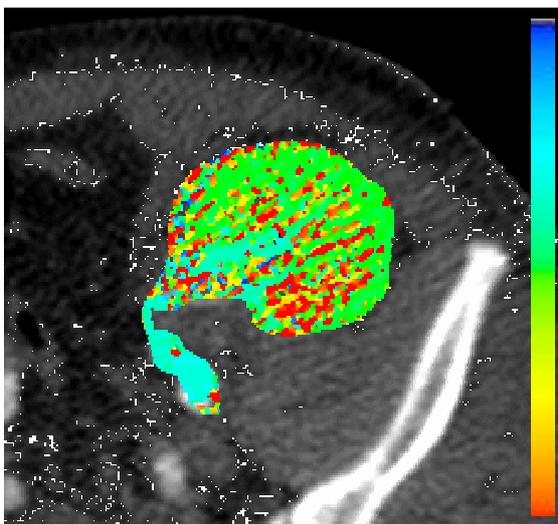


Abb. 29: Aufgehobene zeitliche Perfusionsverteilung und somit kein Nachweis einer Filtrations- oder tubulären Funktion.

Die Diagnose akute tubuläre Nekrose konnte mittels Biopsie gesichert werden.

5.5 Patient mit PPH und gutem Ansprechen auf die Hilumedin-Inhalation

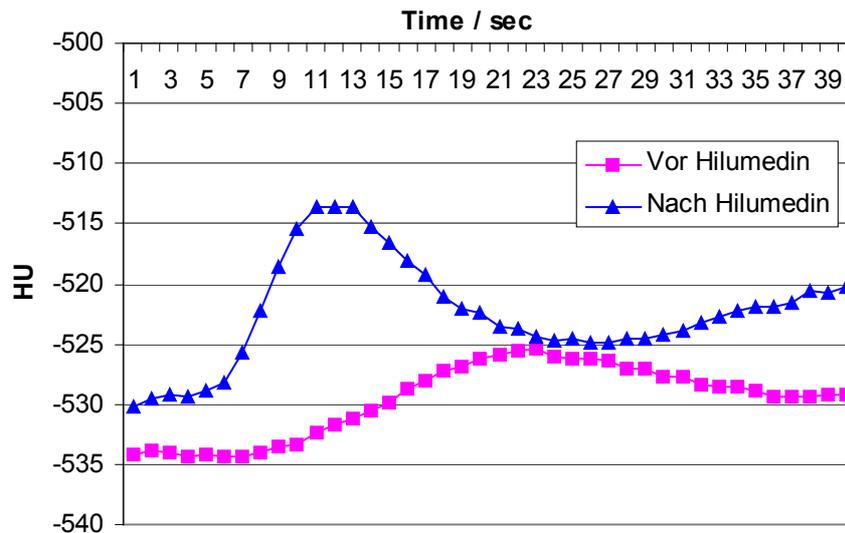


Abb. 30: Höheres und zeitlich früheres Maximum in der Dichtekurve zeigt gutes Ansprechen auf Inhalationstherapie an.

Hier die über die Messzeit aufgezeichneten Dichtekurven (Abb. 30). Deutlich erkennbar das frühere und höhere Perfusionsmaximum nach Inhalation als vor Inhalation, entsprechend einer höheren Flussmenge und Geschwindigkeit. Die Messkurve nach Inhalation ist in Ihrem Ausgangswert etwas zu Gunsten höherer Dichtewerte verschoben, bedingt durch das von der ersten Messung noch in der Zirkulation befindliche Kontrastmittel.

5.6 Patient mit PPH ohne Ansprechen auf die Hilumedin-Inhalation

Hier die über die Messzeit aufgezeichneten Dichtekurven (Abb. 31). Der Verlauf der beiden Kurven vor und nach Inhalation zeigt keinen Unterschied, lediglich liegt die Kurve nach Inhalation zu Gunsten höherer Dichtewerte versetzt, da sich von der ersten Messung noch Kontrastmittel in der Zirkulation befindet.

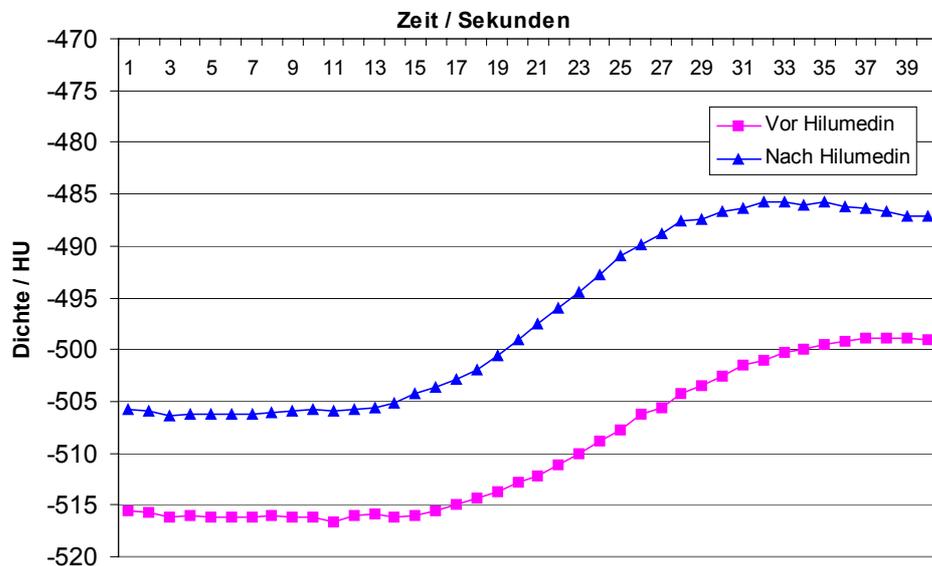


Abb. 31: Keine Änderung im Verlauf der Dichtekurve zeigt fehlendes Ansprechen auf Inhalationstherapie an.

5.7 Patient mit regelrechter Lungendurchblutung in der „Blood volume“ MSCT

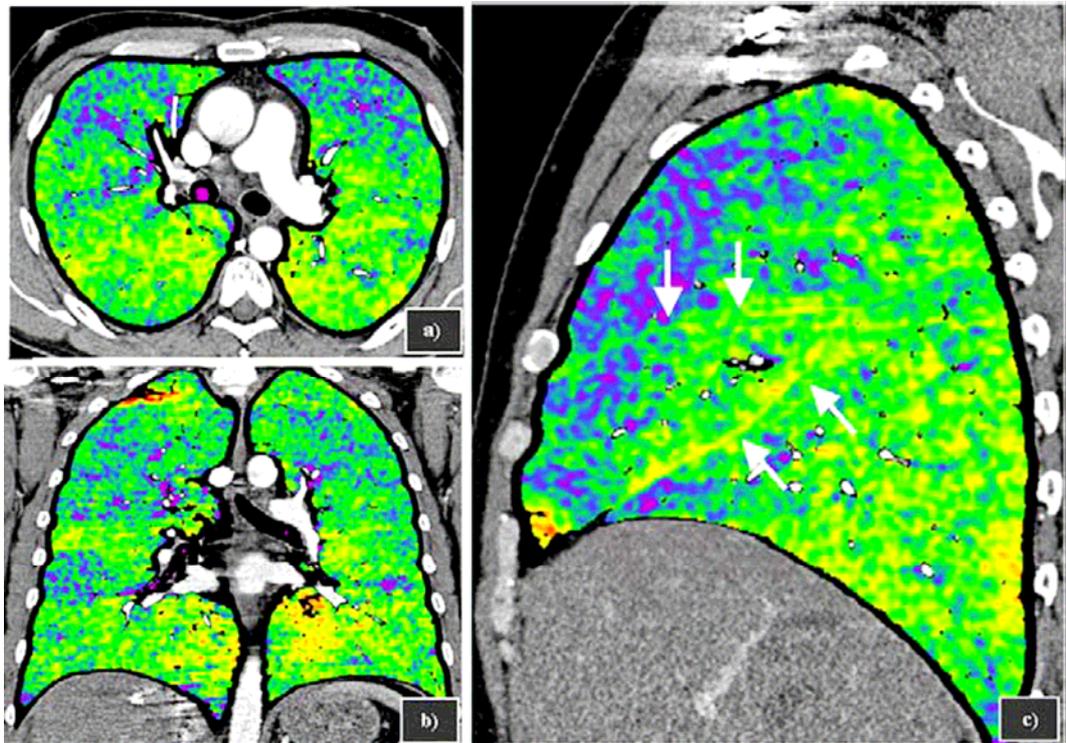


Abb 32 a-c: Bei regelrechter Perfusion zeigt sich lediglich der Effekt der Schwerkraft in der Perfuionsverteilung. Gute Abgrenzbarkeit der einzelnen Lungenlappen in sagittaler Ansicht (Pfeile)

5.8 Patient mit Lungenembolie in der „Blood volume“ MSCT

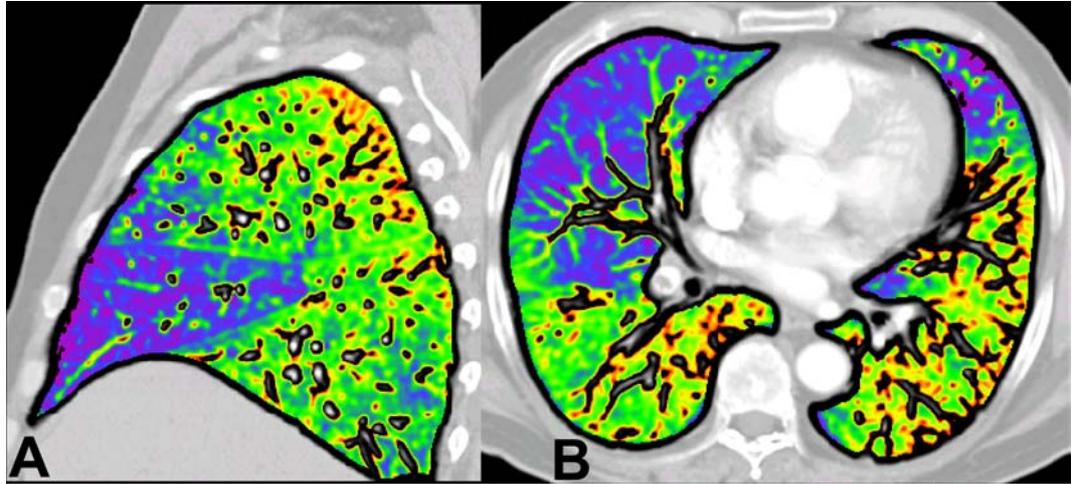


Abb. 32, a+b: Perfusionsausfall im rechten Mittellappen bei Lungenembolie, b: zudem Visualisierung eines umspülten Embolus und einem weiteren, segmentalen Ausfall links.

6 Diskussion

Die funktionelle oder dynamische CT stellt, trotz rasch fortschreitender technologischer Möglichkeiten, nach wie vor eine Nischenanwendung in der ansonsten stark auf dem Vormarsch befindlichen Untersuchungsmodalität dar.

Dies hat nicht zu letzt damit zu tun, dass die Auswertung dieser dynamischen Studien ungleich aufwendiger und bei fehlender Expertise auch deutlich fehlerträchtiger ist als die der rein morphologischen Bildgebung. Zum anderen ist ein großer Nachteil der dynamischen CT die im Vergleich zu konkurrierenden Untersuchungsverfahren wie der Szintigraphie typischerweise höhere Strahlenexposition. In den auf der MRT basierenden Verfahren findet überhaupt keine Exposition mit ionisierender Strahlung statt. Nicht nur deswegen ist bisher der klinische Nutzen nur in einzelnen Bereichen durch klinische Studien belegt worden.

Ein Beitrag diesen Mangel an klinischer Evidenz zu verringern, soll diese Arbeit sein, hat sie doch einige neue Aspekte hinsichtlich der Auswertung, wie zum Beispiel die Verwendung des Patlak-Plots für die Nierenuntersuchung, in die Methodik eingeführt und diese auch an zwei speziellen klinischen Fragestellungen evaluiert. Selbstverständlich sind diese Fragestellungen in der Nierentransplantationschirurgie oder der Behandlung der primären pulmonalen Hypertonie in der klinischen Routine als Ganzes eher selten und hauptsächlich konzentriert an wenigen Zentren, jedoch ist

die aufwendige Akquisitions- und Auswertetechnik wohl ebenfalls nur an solchen Zentren anzutreffen.

So wird es dem Autor selbstverständlich auch mit dieser Arbeit nicht gelingen, die dynamische CT aus ihrem Nischendasein herauszuführen, hat er doch seine Arbeit und Evaluation mit Nischenfragestellungen durchgeführt. Aber vielleicht ist die Stärke der dynamischen CT ja gerade in diesen Nischenfragestellungen zu suchen, stellen diese doch - wie anfangs aufgezeigt - sehr häufig ein diagnostischen Problem dar, das mit anderen Verfahren nicht in dieser Weise gelöst werden kann.

Nicht zuletzt gibt es auch gute Gründe, warum die dynamische CT nur speziellen Fragestellungen, die vielleicht sogar nur mit ihr zu klären sind, vorbehalten bleiben sollte. Zum einen wäre da, wie bereits oben erwähnt, die Exposition durch Röntgenstrahlung zu nennen. Die Gesamtkörperdosis der beiden in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen liegt im Regelfall deutlich unter der, die bei einer Routine-CT der entsprechenden Körperregion appliziert werden würde. Jedoch kommt es, bedingt durch die vielen Messungen an gleicher Lokalisation, zu einer relativ hohen lokalen Exposition in einem geringen Körpervolumen bzw. einem kleinen Teil der Hautoberfläche, so dass an dieser, wenn auch kleinen Region, eine hohe Exposition durch ionisierende Strahlung in Kauf genommen werden muss. Die dynamische MRT, auf welche sich generell die gleichen Auswertelgorithmen anwenden lassen wie auf die dynamische CT, hat dieses Manko nicht. Jedoch hat die MRT mit anderen Problemen zu kämpfen, hauptsächlich mit der deutlich schlechteren räumlichen und zum Teil auch zeitlichen Auflösung. So ist es in der MRT derzeit - wenn überhaupt -

nur mit Geräten neuester Generation möglich, die Lungenperfusion unter Aussparung der Lungenarterien zu messen. Auch sind die nur sehr kleinräumig gegliederten verschiedenen funktionellen Areale der Niere eventuell nicht so gut von einander zu trennen, weswegen auch die vorliegende Arbeit auf gerade diesen Anwendungsbereichen aufgebaut wurde.

Ein weiteres wichtiges und im Vergleich zu konkurrierenden Untersuchungsmodalitäten entscheidendes Manko der CT ist die Limitation des maximal abbildbaren Organvolumens. Mit der EBT-Technologie, wie sie an unserem Institut zur Verfügung stand, war es möglich ein Volumen mit bis zu 8 cm in Z-Achse dynamisch und ohne Tischbewegung abzubilden. Modernere Geräte haben diese Limitation nicht etwa aufgehoben, sondern noch verstärkt. Sie können zwar deutlich mehr Einzelschichten gleichzeitig abbilden, jedoch sind diese in ihrer Z-Achsen-Ausdehnung stark begrenzt, zum Beispiel maximal auf 4,8 cm aufblendbar. So ist es mit dem modernsten derzeit an unserem Institut verfügbaren CT-Gerät zwar möglich 128 Schichtbilder gleichzeitig aufzunehmen, jedoch ist das abbildbare Volumen in Z-Richtung bei unbewegter Patientenliege dabei auf 4,8 cm begrenzt, was in dieser Hinsicht sogar einen Rückschritt von der EBT-Technologie darstellt. Neu bei diesen Geräten ist jedoch die Möglichkeit der CT-Akquisition bei mehrfach hin- und herfahrender Liege durchzuführen, was bereits klinisch für die Aufnahme zeitaufgelöster CT-Angiographien, beispielsweise des Schädels oder einer Extremität, eingesetzt werden kann. Problematisch kann sich die hierbei deutlich gegenüber einer normalen CT-Angiographie erhöhte Strahlenexposition erweisen. Auch liegt die zeitliche Auflösung dieser „Shuttle“-Technik in der Grö-

ßenordnung von mehreren Sekunden, was eine dynamische CT von Organen wie Lunge und Niere im Vergleich zur EBT nicht sinnvoll ermöglicht. In diese Bresche könnte die „Blood volume“ CT springen - kann sie doch mit nur einer einzelnen CT-Akquisition, die ohnehin im Rahmen der CT-Angiographie aufgenommen wird, Perfusionsdefekte oder –defizite semi-quantitativ ohne zusätzliche Strahlenexposition visualisieren, wie diese Arbeit anhand der Lungenembolie illustrieren soll. Eine zeitaufgelöste Perfusionsdarstellung kann man freilich mit dieser Technik auch nicht erreichen, was beim Beispiel Lungenembolie jedoch auch nicht nötig ist. Die „Blood volume“ CT hat dabei gezeigt, dass sie der konventionellen Perfusionsszintigraphie teilweise überlegen sein kann und Perfusionsdefekte besser visualisieren kann. Dieser Vorteil, der vor allem bei kleinen oder nicht-okkludierenden Embolien deutlich wurde, könnte allerdings bei Verwendung einer SPECT-Akquisition zusätzlich zur konventionellen Szintigraphie wieder weitgehend verloren gehen, was allerdings in dieser Arbeit nicht untersucht wurde. Der Vorteil der „Blood volume“ CT der Lunge, nämlich ohne zusätzliche Strahlen- oder Kontrastmittelexposition des Patienten durch einen weiteren Nachverarbeitungsschritt eines ohnehin aufgenommenen CT-Angiographiedatensatzes zusätzlich zur Darstellung eines Embolus auch den resultierenden Perfusionsdefekt zu visualisieren bleibt jedoch fraglos bestehen, wie diese Arbeit zeigen konnte.

7 Zusammenfassung

Die schnelle Computertomografie hat nicht nur das Potential genaue morphologische Informationen aus dem Körperinneren zu liefern, sondern auch funktionelle. Funktionelle Daten werden mit Hilfe der CT akquiriert, indem an gleicher Stelle mehrmals hintereinander Schnittbilder angefertigt werden und so ein Verlauf von Dichteänderungen aufgezeichnet wird. Solche Dichteänderungen werden in vorliegender Arbeit durch peripherenöse Verabfolgung eines Kontrastmittelbolusses erreicht. Dieses Kontrastmittel wird bei der Passage durch das untersuchte Volumen verfolgt und dabei dynamische Daten gewonnen. Diese Bilddaten können sowohl direkt als solche betrachtet werden oder auf verschiedene Weise weiterverarbeitet werden. In vorliegender Arbeit wurden von den gewonnenen Daten zum einen Falschfarbentkarterungen angefertigt, die jeweils ein bestimmtes Merkmal farbkodieren. Zum anderen wurden die Daten einer numerischen Analyse zugeführt und so physiologische Parameter, wie zum Beispiel Blut oder Plasmafluss mit Hilfe eigens erstellter Computermodelle berechnet werden konnten.

Untersucht wurde die neu entwickelte Methodik an zwei Beispielen:

Zum einen an Patienten, die sich in der Nachsorge nach einer Nierentransplantation befanden. Hier sollten postoperative Komplikationen erkannt und unterschieden, sowie die Organfunktion beurteilt werden.

Zum anderen wurden Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie unter-

sucht, die unter Studienbedingungen mit einer Inhalation eines Prostaglandinanalogs behandelt wurden. Hier sollte der Behandlungserfolg, das heißt, der verbesserte pulmonale Blutfluss, gemessen werden. Im Anwendungsfall der Transplantat-Nieren konnte die Perfusions-CT die diagnostische Unterscheidung zwischen verschiedenen, typischen Posttransplantations-Komplikationen genauer treffen als es mit den in der klinischen Routine eingesetzten Entscheidungsgrundlagen möglich war. Im Fall der Lungenuntersuchung konnte in allen Fällen eine Übereinstimmung bezüglich eines Ansprechens auf die Studienmedikation mit der Rechtsherzkatheteruntersuchung erreicht werden, wobei die CT-Untersuchung weniger invasiv war.

8 Literaturverzeichnis

- 1 Abildgaard U, Andersen JS, Daugaard G, Aldershvile J, Nielsen SL, Christensen NJ, Leyssac PP: Renal function in patients with untreated acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* **52**: 689-695., 1992
- 2 Adiutori DM: Primary pulmonary hypertension: a review for advanced practice nurses. *Medsurg Nurs* **9**: 255-264., 2000
- 3 Albert MS, Balamore D: Development of hyperpolarized noble gas MRI. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* **402**: 441-453, 1998
- 4 al-Nahhas A, Marcus AJ, Bomanji J, Nimmon CC, Dacie JE, Britton KE: Validity of the mean parenchymal transit time as a screening test for the detection of functional renal artery stenosis in hypertensive patients. *Nucl Med Commun* **10**: 807-815., 1989
- 5 Al-Nahhas AA, Jafri RA, Britton KE, Solanki K, Bomanji J, Mather S, Carroll MA, Al-Janabi M, Frusciante V, Ajdinowic B, et al.: Clinical experience with ^{99m}Tc-MAG3, mercaptoacetyltriglycine, and a comparison with ^{99m}Tc-DTPA. *Eur J Nucl Med* **14**: 453-462., 1988
- 6 al-Nahhas AM, Kedar R, Morgan SH, Landells WN, al-Murrani B, Heary T, Wright A, Cosgrove DO, Bending MR, McCready VR: Cellular versus vascular rejection in transplant kidneys. Correlation of radionuclide and Doppler studies with histology. *Nucl Med Commun* **14**: 761-765., 1993
- 7 al-Nahhas AM, Nimmon CC, Britton KE, Carroll MJ, al-Janabi MA, Solanki K, Bomanji J: The effect of ramipril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor on cortical nephron flow and effective renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Nephron* **54**: 47-52., 1990
- 8 Andersen CB: Acute kidney graft rejection morphology and immunology. *APMIS Suppl* **67**: 1-35., 1997
- 9 Andersen CB, Ladefoged SD, Larsen S: Acute kidney graft rejection. A morphological and immunohistological study on "zero-hour" and follow-up biopsies with special emphasis on cellular infiltrates and adhesion molecules. *Apmis* **102**: 23-37., 1994

- 10 Andersen CB, Ladefoged SD, Larsen S: Cellular inflammatory infiltrates and renal cell turnover in kidney allografts: a study using in situ hybridization and combined in situ hybridization and immunohistochemistry with a Y-chromosome-specific DNA probe and monoclonal antibodies. *Apmis* **99**: 645-652., 1991
- 11 Andersen CB, Ladefoged SD, Taaning E: Transfusion-associated graft-versus-graft and potential graft-versus-host disease in a renal allotransplanted patient. *Hum Pathol* **23**: 831-834., 1992
- 12 Bajen MT, Martin-Comin J, Gonzalez A, Castelao AM, Grino JM, Roca M, Mora J, Puchal R: ^{99m}Tc-MAG3 renogram deconvolution analysis as a diagnostic aid in kidney graft monitoring. *Transplant Proc* **27**: 2221., 1995
- 13 Bajen MT, Martin-Comin J, Puchal R, Grino JM, Roca M, Segarra I, Castelao AM, Castell M, Ramos M: ^{99m}Tc-MAG-3 activity indices in kidney grafts. *Transplant Proc* **24**: 60., 1992
- 14 Bajen MT, Mora J, Grinyo JM, Castelao A, Roca M, Puchal R, Gonzalez J, Martin-Comin J: [Study of renal transplant by deconvoluted renogram with ^{99m}Tc-mercaptoacetyl triglycine (Mag3)]. *Rev Esp Med Nucl* **20**: 453-461., 2001
- 15 Bajen MT, Puchal R, Gonzalez A, Grinyo JM, Castelao A, Mora J, Martin-Comin J: MAG3 renogram deconvolution in kidney transplantation: utility of the measurement of initial tracer uptake. *J Nucl Med* **38**: 1295-1299., 1997
- 16 Beckmann N, Joergensen J, Bruttel K, Rudin M, Schuurman HJ: Magnetic resonance imaging for the evaluation of rejection of a kidney allograft in the rat. *Transpl Int* **9**: 175-183., 1996
- 17 Bentley MD, Lerman LO, Hoffman EA, Fiksen-Olsen MJ, Ritman EL, Romero JC: Measurement of renal perfusion and blood flow with fast computed tomography. *Circ Res* **74**: 945-951., 1994
- 18 Berger H, Kleinhans E, Moser E, Bull U, Land W: [Evaluation of renal transplant function by ^{99m}Tc-DTPA dynamic imaging (author's transl)]. *Nuklearmedizin* **19**: 263-270., 1980

- 19 Blomley MJ, Coulden R, Bufkin C, Lipton MJ, Dawson P: Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion. *Invest Radiol* **28 Suppl 5**: S72-77; discussion S78., 1993
- 20 Blomley MJ, Dawson P: Bolus dynamics: theoretical and experimental aspects. *Br J Radiol* **70**: 351-359., 1997
- 21 Blomley MJ, Dawson P: Review article: the quantification of renal function with enhanced computed tomography. *Br J Radiol* **69**: 989-995., 1996
- 22 Blomley MJ, Kormano M, Coulden R, Stark V, Bufkin C, Lipton MJ: Renal perfusion quantified with contrast-enhanced computed tomography. *Invest Radiol* **29 Suppl 2**: S232-233., 1994
- 23 Blomley MJ, McBride A, Mohammedtagi S, Albrecht T, Harvey CJ, Jager R, Standfield NJ, Dawson P: Functional renal perfusion imaging with colour mapping: is it a useful adjunct to spiral CT of in the assessment of abdominal aortic aneurysm (AAA)? *Eur J Radiol* **30**: 214-220., 1999
- 24 Bouma JL, Aronson LR, Keith DG, Saunders HM: Use of computed tomography renal angiography for screening feline renal transplant donors. *Vet Radiol Ultrasound* **44**: 636-641, 2003
- 25 Boyd D: Future technologies, transmission CT. In: Newton T, Potts D: *Radiology of the skull and Brain. Technical aspects of CT.* Mosby Publishing Co, St Louis **Band 5**: Kapitel 30, 312 - 340, 1981
- 26 Boyd D, Gould R, Quinn J, Sparks R, Stanley R, Herrmannsfeldt W: A proposed dynamic cardiac 3-D densitometer for early detection and evaluation of heart disease. *IEEE Trans Nucl Sci* **26**: 2724 - 2727, 1979
- 27 Britton KE, al-Nahhas AM, Nimmon CC, Carroll MJ, Fiore F, Solanki K, Bomanji J: The measurement of intrarenal plasma flow distribution in essential hypertension. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Contrib Nephrol* **79**: 186-189., 1990
- 28 Chaiwatanarat T, Laorpatanaskul S, Poshyachinda M, Boonvisut S, Buachum V, Krisanachinda A, Suvanapha R: Deconvolution analysis of renal blood flow: evaluation of postrenal transplant complications. *J Nucl Med* **35**: 1792-1796., 1994

- 29 Chaiwatanarat T, Padhy AK, Bomanji JB, Nimmon CC, Sonmezoglu K, Britton KE: Validation of renal output efficiency as an objective quantitative parameter in the evaluation of upper urinary tract obstruction. *J Nucl Med* **34**: 845-848., 1993
- 30 Chanard J: [Terminal renal failure in France. The situation of chronic renal insufficiency in France]. *Presse Med* **31**: 163-164., 2002
- 31 Chaouat A, Weitzenblum E: [Therapeutic management of primary pulmonary hypertension]. *Presse Med* **31**: 320-328., 2002
- 32 Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J: Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant* **21**: 226-232., 2002
- 33 Chun KJ, Kim SH, An BJ, Ha JK, Hong TJ, Shin YW: Survival and prognostic factors in patients with primary pulmonary hypertension. *Korean J Intern Med* **16**: 75-79., 2001
- 34 Connors AF, Jr., Castele RJ, Farhat NZ, Tomashefski JF, Jr.: Complications of right heart catheterization. A prospective autopsy study. *Chest* **88**: 567-572., 1985
- 35 Coppentrath E, Herzog P, Attenberger U, Reiser M: [Chronic pulmonary embolism--radiological imaging and differential diagnosis]. *Radiologe* **47**: 691-697, 2007
- 36 Curtis JJ: Cyclosporine and posttransplant hypertension. *J Am Soc Nephrol* **2**: S243-245., 1992
- 37 Curtis JJ: Distinguishing the causes of post-transplantation hypertension. *Pediatr Nephrol* **5**: 108-111., 1991
- 38 Curtis JJ: Hypertension after renal transplantation. *Ala J Med Sci* **21**: 412-415., 1984
- 39 Curtis JJ: Hypertension after renal transplantation: cyclosporine increases the diagnostic and therapeutic considerations. *Am J Kidney Dis* **13**: 28-32., 1989

- 40 Curtis JJ: Hypertension and kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **1**: 100-105., 1992
- 41 Curtis JJ: Management of hypertension after transplantation. *Kidney Int Suppl* **43**: S45-49., 1993
- 42 Curtis JJ: Treatment of hypertension in renal allograft patients: does drug selection make a difference? *Kidney Int Suppl* **63**: S75-77., 1997
- 43 Curtis JJ, Galla JH, Kotchen TA, Lucas B, McRoberts JW, Luke RG: Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clin Nephrol* **5**: 123-127., 1976
- 44 Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, Gaston RS, Luke RG: Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* **3**: 1570-1574., 1993
- 45 Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG, Whelchel JD: Hypertension after successful renal transplantation. *Am J Med* **79**: 193-200., 1985
- 46 Curtis JJ, Luke RG, Whelchel JD, Diethelm AG, Jones P, Dustan HP: Inhibition of angiotensin-converting enzyme in renal-transplant recipients with hypertension. *N Engl J Med* **308**: 377-381., 1983
- 47 Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D, Leyssac PP: Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* **44**: 164-172., 1988
- 48 Dawson P, Blomley MJ: Contrast media as extracellular fluid space markers: adaptation of the central volume theorem. *Br J Radiol* **69**: 717-722., 1996
- 49 Dawson P, Peters AM: Functional imaging in computed tomography. The use of contrast-enhanced computed tomography for the study of renal function and physiology. *Invest Radiol* **28 Suppl 5**: S79-84; discussion S85-76., 1993
- 50 Dawson P, Peters AM: Short communication: renal function and the excretion of contrast agents. *Br J Radiol* **69**: 567-569., 1996

- 51 Dawson P, Peters AM: What is the nephrogram? *Br J Radiol* **67**: 21-25., 1994
- 52 De Backer TL, Smedema JP, Carlier SG: Current management of primary pulmonary hypertension. *BioDrugs* **15**: 801-817., 2001
- 53 Delgado JF, Gomez-Sanchez MA, Saenz de la Calzada C, Sanchez V, Escribano P, Hernandez-Afonso J, Tello R, Gomez de la Camara A, Rodriguez E, Ruffinanchas JJ: Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* **20**: 942-948., 2001
- 54 Delmonico FL, McKusick KA, Cosimi AB, Russell PS: Differentiation between renal allograft rejection and acute tubular necrosis by renal scan. *AJR Am J Roentgenol* **128**: 625-628., 1977
- 55 Dietrich O, Losert C, Attenberger U, Reuter C, Fasol U, Peller M, Nikolaou K, Reiser MF, Schoenberg SO: [Oxygen-enhanced MRI of the lung: optimized calculation of difference images]. *Radiologe* **46**: 300-302, 304-308, 2006
- 56 Ewert R, Wensel R, Opitz C, Habedank D, Lodziewski S, Hummel M, Knosalla C, Kapell S, Dandel M, Hetzer R: Prognosis in patients with primary pulmonary hypertension awaiting lung transplantation. *Transplant Proc* **33**: 3574-3575., 2001
- 57 Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **345**: 1465-1472., 2001
- 58 Flickinger AL, Lerman LO, Sheedy PF, 2nd, Turner ST: The relationship between renal cortical volume and predisposition to hypertension. *Am J Hypertens* **9**: 779-786., 1996
- 59 Freedman GS, Schiff M, Zager P, Jones D, Hausman M: The temporal and pathological significance of perfusion failure following renal transplantation. *Radiology* **114**: 649-654., 1975
- 60 Gaschen L, Schuurman HJ, Bruttel K, Tanner M, Beckmann N: MRI and ultrasonographic detection of morphologic and hemodynamic changes in chronic renal allograft rejection in the rat. *J Magn Reson Imaging* **13**: 232-241., 2001

- 61 Glover GH, Thomason ME: Improved combination of spiral-in/out images for BOLD fMRI. *Magn Reson Med* **51**: 863-868, 2004
- 62 Gonzalez A, Puchal R, Bajen MT, Mairal L, Prat L, Martin-Comin J: ⁹⁹Tcm-MAG3 renogram deconvolution in normal subjects and in normal functioning kidney grafts. *Nucl Med Commun* **15**: 680-684., 1994
- 63 Haenscheid H, Reiners C: KURSUS DER NUKLEARMEDIZIN, Nierenzintigraphie. Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, 1997
- 64 Haenscheid H, Reiners C: KURSUS DER NUKLEARMEDIZIN, Nierenzintigraphie. Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, 2002
- 65 Herzog P, Wildberger JE, Niethammer M, Schaller S, Schoepf UJ: CT perfusion imaging of the lung in pulmonary embolism. *Acad Radiol* **10**: 1132-1146, 2003
- 66 Hilson AJ: The renal transplant perfusion index: where are we now? *Eur J Nucl Med* **18**: 227-228., 1991
- 67 Hilson AJ, Maisey MN, Brown CB, Ogg CS, Bewick MS: Dynamic renal transplant imaging with Tc-99m DTPA (Sn) supplemented by a transplant perfusion index in the management of renal transplants. *J Nucl Med* **19**: 994-1000., 1978
- 68 Holmes JH, O'Halloran RL, Brodsky EK, Jung Y, Block WF, Fain SB: 3D hyperpolarized He-3 MRI of ventilation using a multi-echo projection acquisition. *Magn Reson Med* **59**: 1062-1071, 2008
- 69 Hong CD, Kapoor BS, First MR, Pollak VE, Alexander JW: Fractional excretion of sodium after renal transplantation. *Kidney Int* **16**: 167-178., 1979
- 70 Houndsfield G: Computerized transverse axial scanning tomography. Part I: Description of the System. *Brit J Radiol* **46**: 1016 - 1022, 1973
- 71 Ireland RH, Woodhouse N, Hoggard N, Swinscoe JA, Foran BH, Hatton MQ, Wild JM: An image acquisition and registration strategy for the fusion of hyperpolarized helium-3 MRI and x-ray CT images of the lung. *Phys Med Biol* **53**: 6055-6063, 2008

- 72 Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Fink C, Rist C, Leber AW, Knez A, Reiser MF, Becker CR: Optimization of contrast material administration for electrocardiogram-gated computed tomographic angiography of the chest. *J Comput Assist Tomogr* **31**: 265-271, 2007
- 73 Kauczor HU: Hyperpolarized helium-3 gas magnetic resonance imaging of the lung. *Top Magn Reson Imaging* **14**: 223-230, 2003
- 74 Kauczor HU, Eberle B: Elucidation of structure-function relationships in the lung: contributions from hyperpolarized 3helium MRI. *Clin Physiol Funct Imaging* **22**: 361-369, 2002
- 75 Kauczor HU, Hanke A, Van Beek EJ: Assessment of lung ventilation by MR imaging: current status and future perspectives. *Eur Radiol* **12**: 1962-1970, 2002
- 76 Kew CE, 2nd, Curtis JJ: The best way to manage hypertension after renal transplantation. *J Ren Nutr* **10**: 3-6., 2000
- 77 Koito H, Yutaka H: [CT and MRI findings of pulmonary hypertension]. *Nippon Rinsho* **59**: 1107-1112., 2001
- 78 Ladefoged SD, Andersen CB: Calcium channel blockers in kidney transplantation. *Clin Transplant* **8**: 128-133., 1994
- 79 Ladefoged SD, Pedersen E, Hammer M, Rasmussen KC, Hansen FM, Andersen CB: Influence of diltiazem on renal function and rejection in renal allograft recipients receiving triple-drug immunosuppression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* **9**: 543-547., 1994
- 80 Laskow DA, Curtis JJ: Post-transplant hypertension. *Am J Hypertens* **3**: 721-725., 1990
- 81 Lerman LO, Bentley MD, Fiksen-Olsen MJ, Strick DM, Ritman EL, Romero JC: Pressure dependency of canine intrarenal blood flow within the range of autoregulation. *Am J Physiol* **268**: F404-409., 1995
- 82 Lerman LO, Flickinger AL, Sheedy PF, 2nd, Turner ST: Reproducibility of human kidney perfusion and volume determinations with electron beam computed tomography. *Invest Radiol* **31**: 204-210., 1996

- 83 Lerman LO, Schwartz RS, Grande JP, Sheedy PF, Romero JC: Non-invasive evaluation of a novel swine model of renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* **10**: 1455-1465., 1999
- 84 Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, Schneider P: The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II--an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* **10**: 462-467., 1995
- 85 Lorenzo V, Martin Urcuyo B: [Epidemiologic analysis of the increase in terminal renal insufficiency associated with type 2 diabetes mellitus]. *Nefrologia* **20 Suppl 5**: 77-81., 2000
- 86 Lundell A, Persson NH, Kallen R, Ekberg H: Impaired renal artery blood flow at transplantation is correlated to delayed onset of graft function. *Transpl Int* **9**: 57-61., 1996
- 87 Magil A, Rubin J, Ladewig L, Johnson M, Goldstein MB, Bear RA: Renal biopsy in acute allograft rejection. Significance of moderate vascular lesions in long-term graft survival. *Nephron* **26**: 180-183., 1980
- 88 Mai VM, Liu B, Polzin JA, Li W, Kurucay S, Bankier AA, Knight-Scott J, Madhav P, Edelman RR, Chen Q: Ventilation-perfusion ratio of signal intensity in human lung using oxygen-enhanced and arterial spin labeling techniques. *Magn Reson Med* **48**: 341-350, 2002
- 89 Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, de L, Shapiro S, Balzer DT, Trulock EP, Lynch JP, Pasque MK, Cooper JD, Huddleston CB, Patterson GA: Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* **73**: 209-217; discussion 217-209., 2002
- 90 Miles KA: Functional computed tomography in oncology. *Eur J Cancer* **38**: 2079-2084., 2002
- 91 Miles KA, Hayball M, Dixon AK: Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. *Lancet* **337**: 643-645., 1991
- 92 Mimran A, Mourad G, Ribstein J: The renin-angiotensin system and renal function in kidney transplantation. *Kidney Int Suppl* **30**: S114-117., 1990
- 93 Mizuiri S, Hayashi I, Takano M, Ban R, Ohara T, Sasaki Y, Hasegawa A: Fractional mean transit time in transplanted kidneys studied by techn-

tium-99m-DTPA: comparison of clinical and biopsy findings. *J Nucl Med* **35**: 84-89., 1994

94 Mousa D, Hamilton D, Miola U, Owda A, Al-Harbi W, Fedail H, Al-Sulaiman M, Al-Hawas F, Hassan A, Al-Khader A: Positive captopril renography in a transplanted kidney with arteriovenous fistula. *Nephrol Dial Transplant* **13**: 3248-3249., 1998

95 Nakagawa T, Sakuma H, Murashima S, Ishida N, Matsumura K, Takeda K: Pulmonary ventilation-perfusion MR imaging in clinical patients. *J Magn Reson Imaging* **14**: 419-424, 2001

96 Neimatallah MA, Dong Q, Schoenberg SO, Cho KJ, Prince MR: Magnetic resonance imaging in renal transplantation. *J Magn Reson Imaging* **10**: 357-368, 1999

97 Nolte-Ernsting C: MR Urographie. 82 Deutscher Röntgenkongress - Gemeinsame Jahrestagung der DRG und ÖRG, 2001

98 Ohno Y, Chen Q, Hatabu H: Oxygen-enhanced magnetic resonance ventilation imaging of lung. *Eur J Radiol* **37**: 164-171, 2001

99 Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Adachi S, Van Cauteren M, Sugimura K: Oxygen-enhanced MR ventilation imaging of the lung: preliminary clinical experience in 25 subjects. *AJR Am J Roentgenol* **177**: 185-194, 2001

100 Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoper MM, Behr J, Kleber FX, Seeger W: Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* **132**: 435-443., 2000

101 Patlak CS, Blasberg RG: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab* **5**: 584-590., 1985

102 Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* **350**: 2257-2264, 2004

- 103 Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M: Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. *J Heart Lung Transplant* **20**: 1297-1304., 2001
- 104 Pitton MB, Kemmerich G, Herber S, Schweden F, Mayer E, Thelen M: [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic impact of Multislice-CT and selective Pulmonary-DSA]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* **174**: 474-479., 2002
- 105 Popov Z, Ivanovski N, Lekovski L, Stankov O, Dohcev S, Petrovski D, Cakalaroski K, Janculev J, Kolevski P, Abbou CC, Chopin D: [Postoperative complications following kidney transplantation]. *Ann Urol (Paris)* **34**: 323-329., 2000
- 106 Pracht ED, Arnold JF, Wang T, Jakob PM: Oxygen-enhanced proton imaging of the human lung using T2. *Magn Reson Med* **53**: 1193-1196, 2005
- 107 Prince MR, Schoenberg SO, Ward JS, Londy FJ, Wakefield TW, Stanley JC: Hemodynamically significant atherosclerotic renal artery stenosis: MR angiographic features. *Radiology* **205**: 128-136, 1997
- 108 Rashid A, Lehrman S, Romano P, Frishman W, Dobkin J, Reichel J: Primary pulmonary hypertension. *Heart Dis* **2**: 422-430., 2000
- 109 Rich S, Chomka E, Hasara L, Hart K, Drizd T, Joo E, Levy PS: The prevalence of pulmonary hypertension in the United States. Adult population estimates obtained from measurements of chest roentgenograms from the NHANES II Survey. *Chest* **96**: 236-241, 1989
- 110 Rist C, Becker CR, Kirchin MA, Johnson TR, Busch S, Bae KT, Leber AW, Reiser MF, Nikolaou K: Optimization of cardiac MSCT contrast injection protocols: dependency of the main bolus contrast density on test bolus parameters and patients' body weight. *Acad Radiol* **15**: 49-57, 2008
- 111 Rist C, Nikolaou K, Kirchin MA, van Gessel R, Bae KT, von Ziegler F, Knez A, Wintersperger BJ, Reiser MF, Becker CR: Contrast bolus optimization for cardiac 16-slice computed tomography: comparison of contrast medium formulations containing 300 and 400 milligrams of iodine per milliliter. *Invest Radiol* **41**: 460-467, 2006

- 112 Ritman EL: The DSR--a unique x-ray computed tomographic scanner for exploring the power of the dynamic spatial reconstruction. *Am J Card Imaging* **8**: 161-167., 1994
- 113 Ritman EL, Kinsey JH, Robb RA, Harris LD, Gilbert BK: Physics and technical considerations in the design of the DSR: a high temporal resolution volume scanner. *AJR Am J Roentgenol* **134**: 369-374., 1980
- 114 Robb R: High-Speed 3-D X-Ray computed Tomography: The dynamic spatial reconstructor. *Proc IEEE* **71**: 309- 319, 1983
- 115 Rodier M, Ribstein J, Parer-Richard C, Mimran A: Renal changes associated with cyclosporine in recent type I diabetes mellitus. *Hypertension* **18**: 334-340., 1991
- 116 Romero JC, Bentley MD, Textor SC, Knox FG: Alterations in blood pressure by derangement of the mechanisms that regulate sodium excretion. *Mayo Clin Proc* **64**: 1425-1435., 1989
- 117 Romero JC, Ruilope LM, Bentley MD, Fiksen-Olsen MJ, Lahera V, Vidal MJ: Comparison of the effects of calcium antagonists and converting enzyme inhibitors on renal function under normal and hypertensive conditions. *Am J Cardiol* **62**: 59G-68G., 1988
- 118 Sabo JA, Nord CP: Intravenous epoprostenol: a new therapy for primary pulmonary hypertension. *Crit Care Nurse* **20**: 31-40., 2000
- 119 Salerno M, Altes TA, Brookeman JR, de Lange EE, Mugler JP, 3rd: Dynamic spiral MRI of pulmonary gas flow using hyperpolarized (3)He: preliminary studies in healthy and diseased lungs. *Magn Reson Med* **46**: 667-677, 2001
- 120 Salvatierra O, Jr., Powell MR, Price DC, Kountz SL, Belzer FO: The advantages of 131I-orthoiodohippurate scintiphography in the management of patients after renal transplantation. *Ann Surg* **180**: 336-342., 1974
- 121 Sanders CE, Jr., Curtis JJ: Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl* **52**: S43-47., 1995
- 122 Schaller S, Wildberger JE, Raupach R, Niethammer M, Klingenbeck-Regn K, Flohr T: Spatial domain filtering for fast modification of the trade-

off between image sharpness and pixel noise in computed tomography. IEEE Trans Med Imaging **22**: 846-853, 2003

123 Schoenberg S, Essig M: Funktionelle MR-Untersuchungen der Nieren. 82 Deutscher Röntgenkongress - Gemeinsame Jahrestagung der DRG und ÖRG, 2001

124 Schoenberg SO, Just A, Bock M, Knopp MV, Persson PB, Kirchheim HR: Noninvasive analysis of renal artery blood flow dynamics with MR cine phase-contrast flow measurements. Am J Physiol **272**: H2477-2484, 1997

125 Schoepf UJ, Bruning RD, Becker CR, Konschitzky H, Muhling O, Stabler A, Knez A, Helmberger T, Holzknacht N, Haberl R, Reiser MF: [Diagnosis of pulmonary embolism with spiral and electron-beam CT]. Radiologe **38**: 1036-1044., 1998

126 Schoepf UJ, Kessler MA, Rieger C, Bohme E, Schaller S, Ohnesorge BM, Niethammer M, Becker CR, Reiser MF: [Diagnosis of lung embolism with multislice spiral CT]. Radiologe **41**: 248-255., 2001

127 Schoepf UJ, Kessler MA, Rieger CT, Herzog P, Klotz E, Wiesgigl S, Becker CR, Exarhos DN, Reiser MF: Multislice CT imaging of pulmonary embolism. Eur Radiol **11**: 2278-2286., 2001

128 Schuurman HJ, Beckmann N, Briner U, Bruns C, Bruttel K, Tanner M, Tolcsvai L, Weckbecker G: Magnetic resonance imaging in assessment of rejection of a kidney allograft in the rat: effect of the somatostatin analogue SMS 201-995. Transplant Proc **28**: 3272-3275., 1996

129 Shaheen FA, Souqiyyeh MZ, Shiek IA, Fedhail H, al-Sulaiman M, Mousa D, al-Hawas F, al-Khader AA: Hypercholesterolemia in renal transplantation. Ann Transplant **6**: 9-13., 2001

130 Smith H, Chasis H, Goldring W, Ranges H: Glomerular dynamics in the normal human kidney. J Clin Invest **19**: 751-764, 1940

131 Szolar DH, Preidler K, Ebner F, Kammerhuber F, Horn S, Ratschek M, Ranner G, Petritsch P, Horina JH: Functional magnetic resonance imaging of human renal allografts during the post-transplant period: preliminary observations. Magn Reson Imaging **15**: 727-735, 1997

132 van der Linden CJ, Breslau PJ, de Jong PC, Soeters PB, Timmermans F, Greep JM: Prospective study on the incidence of complications of right heart catheterization. *Neth J Surg* **36**: 127-129., 1984

133 Watt KN, Bishop J, Nieman BJ, Henkelman RM, Chen XJ: Oxygen-enhanced MR imaging of mice lungs. *Magn Reson Med* **59**: 1412-1421, 2008

134 Weiss ER, Bland WH, Krishnamurthy GT, Winston MA: The diagnosis of renal transplant rejection in association with acute tubular necrosis using the scintillation camera. *J Urol* **107**: 917-921., 1972

135 Wildberger JE, Niethammer MU, Klotz E, Schaller S, Wein BB, Gunther RW: Multi-slice CT for visualization of pulmonary embolism using perfusion weighted color maps. *Rofo* **173**: 289-294, 2001

136 Wildberger JE, Schoepf UJ, Mahnken AH, Herzog P, Ditt H, Niethammer MU, Schaller S, Klotz E, Gunther RW: Approaches to CT perfusion imaging in pulmonary embolism. *Semin Roentgenol* **40**: 64-73, 2005

137 Winkel Kz, Harbst H, Das KB, Newiger T: Applications of radionuclides in renal transplantation. *Semin Nucl Med* **4**: 169-186., 1974

138 Wintersperger BJ, Helmberger TK, Herzog P, Jakobs TF, Waggershauser T, Becker CR, Reiser MF: [New abdominal CT angiography protocol on a 16 detector-row CT scanner - first results]. *Radiologe* **42**: 722-727, 2002

139 Wintersperger BJ, Stabler A, Seemann M, Holzknrecht N, Helmberger T, Fink U, Reiser MF: [Evaluation of right heart load with spiral CT in patients with acute lung embolism]. *Rofo* **170**: 542-549, 1999

140 Wood KE: Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* **121**: 877-905, 2002

141 Yang J, Wan MX, Guo YM: Pulmonary functional MRI: an animal model study of oxygen-enhanced ventilation combined with Gd-DTPA-enhanced perfusion. *Chin Med J (Engl)* **117**: 1489-1496, 2004

9 Danksagung

Ich möchte meinen Eltern für die Liebe und Unterstützung danken, die ich von Geburt an über meine gesamte Ausbildung hinweg bis zum heutigen Tage erfahren durfte und ohne die es weder mich noch diese Arbeit gäbe.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser für das Vertrauen, das er in mich gesetzt hat und für die Schaffung des ausgezeichneten Umfeldes für klinische wie wissenschaftliche Tätigkeit an seinem Institut. Er hatte mir gegenüber immer ein offenes Ohr und hat mich immer unterstützt.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Betreuern, Herrn Dr. med. Uwe J. Schöpf und Herrn Oberarzt PD Dr. med. Christoph R. Becker, für die enge und kollegiale Betreuung und für die vielen Impulse, welche meinen klinische wie wissenschaftliche Arbeit beflügelten, danken.

Mit ermöglicht haben diese Arbeit die Kollegen des Transplantationszentrums sowie die der Ersten Medizinischen Klinik am Klinikum Grosshadern des Universitätsklinikums der LMU-München. Dafür möchte ich ihnen ebenfalls danken.

10 Lebenslauf

Von Peter Herzog,
geboren am 21.11.1974 in München,
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Adresse: Registerstr. 6a, 86911 Dießen am Ammersee

Eltern

Mutter: Dr. Ana Herzog, Zahnärztin
Vater: Udo Adam Herzog, Rechtsanwalt

Schulbildung

1981 - 1985 Grundschule am Bayernplatz, München
1985 - 1994 Rhabanus-Maurus-Gymnasium, St. Ottilien

Studium

1994 - 2001 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität, München
2000 Praktisches Jahr an der LMU-München und der Weill
Medical School der Cornell University, New York,
USA

Klinische und wissenschaftliche Tätigkeit

Seit Juli 2001 AIP und Weiterbildung in diagnostischer Radiologie
am Institut für Klinische Radiologie der LMU-
München

Eigene Veröffentlichungen

Erstautorenschaften

- Herzog, P., Jakobs, T.F., Wintersperger, B.J., Nikolaou, K., Becker, C.R., and Reiser, M.F. 2002a. [Radiation dose and dose reduction in multidetector row CT (MDCT)]. *Radiologe* 42: 691-696.
- Herzog, P., and Rieger, C.T. 2004a. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* 363: 340-341.
- Herzog, P., and Rieger, C.T. 2004b. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* 363: 2192-2193.
- Herzog, P., Scher, B., Helmberger, T., Hahn, K., Reiser, M.F., and Becker, C.R. 2004a. [PET-CT interventional tumour therapy.]. *Radiologe*.
- Herzog, P., Wildberger, J.E., Niethammer, M., Schaller, S., and Schoepf, U.J. 2003. CT perfusion imaging of the lung in pulmonary embolism. *Acad Radiol* 10: 1132-1146.

Coautorenschaften

- Buhmann, S., Herzog, P., Liang, J., Wolf, M., Salganicoff, M., Kirchhoff, C., Reiser, M., and Becker, C.H. 2007. Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis (CAD) prototype for the detection of pulmonary embolism. *Acad Radiol* 14: 651-658.
- Coppenrath, E., Herzog, P., Attenberger, U., and Reiser, M. 2007. [Chronic pulmonary embolism--radiological imaging and differential diagnosis]. *Radiologe* 47: 691-697.
- Coppenrath, E., Meindl, T., Herzog, P., Khalil, R., Mueller-Lisse, U., Krenn, L., Reiser, M., and Mueller-Lisse, U.G. 2006. Dose reduction in multidetector CT of the urinary tract. Studies in a phantom model. *Eur Radiol* 16: 1982-1989.
- Draenert, F.G., Coppenrath, E., Herzog, P., Muller, S., and Mueller-Lisse, U.G. 2007. Beam hardening artefacts occur in dental implant scans with the NewTom cone beam CT but not with the dental 4-row multidetector CT. *Dentomaxillofac Radiol* 36: 198-203.
- Eibel, R., Herzog, P., Dietrich, O., Rieger, C., Ostermann, H., Reiser, M., and Schoenberg, S. 2006a. [Magnetic resonance imaging in the evaluation of pneumonia]. *Radiologe* 46: 267-270, 272-264.
- Eibel, R., Herzog, P., Dietrich, O., Rieger, C., Ostermann, H., Reiser, M., and Schoenberg, S.O. 2006b. [Magnetic resonance imaging in the evaluation of pneumonia.]. *Radiologe*.
- Eibel, R., Herzog, P., Dietrich, O., Rieger, C.T., Ostermann, H., Reiser, M.F., and Schoenberg, S.O. 2006c. Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology* 241: 880-891.

- Hellerhoff, K., Schlossbauer, T., Herzog, P., and Reiser, M. 2008. [Interventional MRI of the breast. Indications, technique, results and perspectives]. *Radiologe* 48: 367-374.
- Jakobs, T.F., Becker, C.R., Wintersperger, B.J., Herzog, P., Ohnesorge, B., Flohr, T., Knez, A., and Reiser, M.F. 2002a. [CT angiography of the coronary arteries with a 16-row spiral tomograph. Effect of spatial resolution on image quality]. *Radiologe* 42: 733-738.
- Jakobs, T.F., Becker, C.R., Wintersperger, B.J., Herzog, P., Ohnesorge, B., Flohr, T., Knez, A., Reiser, M.F., Helmberger, T.K., Waggershauser, T., et al. 2002b. [CT angiography of the coronary arteries with a 16-row spiral tomograph. Effect of spatial resolution on image quality]. *Radiologe* 42: 733-738.
- Jakobs, T.F., Wintersperger, B.J., Herzog, P., Flohr, T., Suess, C., Knez, A., Reiser, M.F., and Becker, C.R. 2003. Ultra-low-dose coronary artery calcium screening using multislice CT with retrospective ECG gating. *Eur Radiol* 13: 1923-1930.
- Johnson, T.R., Becker, C.R., Wintersperger, B.J., Herzog, P., Lenhard, M.S., and Reiser, M.F. 2005. Images in cardiovascular medicine. Detection of cardiac metastasis by positron-emission tomography-computed tomography. *Circulation* 112: e61-62.
- Kirchhoff, S., Fischer, F., Lindemaier, G., Herzog, P., Kirchhoff, C., Becker, C., Bark, J., Reiser, M.F., and Eisenmenger, W. 2008. Is post-mortem CT of the dentition adequate for correct forensic identification?: comparison of dental computed tomography and visual dental record. *Int J Legal Med*.
- Peldschus, K., Herzog, P., Wood, S.A., Cheema, J.I., Costello, P., and Schoepf, U.J. 2005. Computer-aided diagnosis as a second reader: spectrum of findings in CT studies of the chest interpreted as normal. *Chest* 128: 1517-1523.
- Rieger, C., Herzog, P., Eibel, R., Fiegl, M., and Ostermann, H. 2007. Pulmonary MRI-a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. *Support Care Cancer*.
- Scher, B., Seitz, M., Reiser, M., Hungerhuber, E., Hahn, K., Tiling, R., Herzog, P., Schneede, P., and Dresel, S. 2005. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. *J Nucl Med* 46: 1460-1465.
- Schmidt, G., Baur-Melnyk, A., Herzog, P., Schmid, R., Tiling, R., Reiser, M., and Schoenberg, S. 2005a. High-resolution whole-body MRI tumor staging with the use of parallel imaging versus dual modality PET-CT: experience on a 32-channel system. *Invest Radiol* in press December.
- Schmidt, G.P., Baur-Melnyk, A., Herzog, P., Schmid, R., Tiling, R., Schmidt, M., Reiser, M.F., and Schoenberg, S.O. 2005b. High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography: experience on a 32-channel system. *Invest Radiol* 40: 743-753.
- Schoepf, U.J., Bruening, R., Konschitzky, H., Becker, C.R., Knez, A., Weber, J., Muehling, O., Herzog, P., Huber, A., Haberl, R., et al. 2000a. Pulmonary embolism: comprehensive diagnosis by using

- electron-beam CT for detection of emboli and assessment of pulmonary blood flow. *Radiology* 217: 693-700.
- Schoepf, U.J., Kessler, M.A., Rieger, C.T., Herzog, P., Klotz, E., Wiesgigl, S., Becker, C.R., Exarhos, D.N., and Reiser, M.F. 2001a. Multislice CT imaging of pulmonary embolism. *Eur Radiol* 11: 2278-2286.
- Schoepf, U.J., Kessler, M.A., Rieger, C.T., Herzog, P., Klotz, E., Wiesgigl, S., Becker, C.R., Exarhos, D.N., Reiser, M.F., Bruening, R., et al. 2001c. Multislice CT imaging of pulmonary embolism
Pulmonary embolism: comprehensive diagnosis by using electron-beam CT for detection of emboli and assessment of pulmonary blood flow. *Eur Radiol* 11: 2278-2286.
- Wildberger, J.E., Schoepf, U.J., Mahnken, A.H., Herzog, P., Ditt, H., Niethammer, M.U., Schaller, S., Klotz, E., and Gunther, R.W. 2005. Approaches to CT perfusion imaging in pulmonary embolism. *Semin Roentgenol* 40: 64-73.
- Wintersperger, B., Jakobs, T., Herzog, P., Schaller, S., Nikolaou, K., Suess, C., Weber, C., Reiser, M., and Becker, C. 2005. Aorto-iliac multidetector-row CT angiography with low kV settings: improved vessel enhancement and simultaneous reduction of radiation dose. *Eur Radiol* 15: 334-341.
- Wintersperger, B.J., Helmberger, T.K., Herzog, P., Jakobs, T.F., Waggershauser, T., Becker, C.R., and Reiser, M.F. 2002a. [New abdominal CT angiography protocol on a 16 detector-row CT scanner - first results]. *Radiologe* 42: 722-727.
- Wintersperger, B.J., Helmberger, T.K., Herzog, P., Jakobs, T.F., Waggershauser, T., Becker, C.R., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Schoepf, U.J., Kessler, M.A., et al. 2002b. [New abdominal CT angiography protocol on a 16 detector-row CT scanner - first results] *Radiologe* 42: 722-727.
- Wintersperger, B.J., Herzog, P., Jakobs, T., Reiser, M.F., and Becker, C.R. 2002c. Initial experience with the clinical use of a 16 detector row CT system. *Crit Rev Comput Tomogr* 43: 283-316.
- Wintersperger, B.J., Herzog, P., Jakobs, T., Reiser, M.F., Becker, C.R., Jakobs, T.F., Ohnesorge, B., Flohr, T., Knez, A., Helmberger, T.K., et al. 2002d. Initial experience with the clinical use of a 16 detector row CT system. *Crit Rev Comput Tomogr* 43: 283-316.
- Zech, C.J., Herrmann, K.A., Huber, A., Dietrich, O., Stemmer, A., Herzog, P., Reiser, M.F., and Schoenberg, S.O. 2004. High-resolution MR-imaging of the liver with T2-weighted sequences using integrated parallel imaging: comparison of prospective motion correction and respiratory triggering. *J Magn Reson Imaging* 20: 443-450.