

MR-Phasenkontrastangiographie zur Messung  
des humanen renalen Blutflusses nach intravenöser  
Gabe jodhaltigen Röntgen-Kontrastmittels

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

vorgelegt von  
Christian Schneider  
aus Solms

Gießen 2007

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
Abteilung Diagnostische Radiologie  
Leiter Prof. Dr. med. W. S. Rau

Gutachter: PD Dr. Hackstein  
Gutachter: PD Dr. Weber

Tag der Disputation: 13. Dezember 2007

## Erklärung

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

## Veröffentlichungen

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Publikationen hervorgegangen:

### *Scientific Paper*

C. Schneider, N. Hackstein, W. S. Rau

*»Effect of Non-ionic X-ray Contrast Media on Human Renal Blood Flow Measured by Cine Phase-Contrast MRI«*

Radiological Society of North America

91<sup>st</sup> Scientific Assembly and Annual Meeting

November 27.– December 2, 2005

McCormick Place, Chicago

### *Original Research*

Hackstein N, Schneider C, Eichner G, Rau WS

*»Effect of IV Injection of Radiographic Contrast Media on Human Renal Blood Flow«*

AJR Am J Roentgenol. 2007 May;188(5):1367–72

PMID: 17449784

# Inhaltsverzeichnis

|          |                                                         |           |
|----------|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>                                       | <b>1</b>  |
| 1.1      | Röntgen-Kontrastmittel                                  | 1         |
| 1.2      | Kontrastmittel-Induzierte Nephropathie                  | 4         |
| 1.2.1    | Definition                                              | 5         |
| 1.2.2    | Inzidenz                                                | 5         |
| 1.2.3    | Risikofaktoren                                          | 6         |
| 1.2.4    | Prävention                                              | 8         |
| 1.2.5    | Pathophysiologie                                        | 9         |
| 1.3      | Fragestellung                                           | 13        |
| <b>2</b> | <b>Probanden, Material und Methoden</b>                 | <b>14</b> |
| 2.1      | Studiendesign                                           | 14        |
| 2.2      | Probanden                                               | 15        |
| 2.2.1    | Kollektiv                                               | 15        |
| 2.2.2    | Vordiagnostik                                           | 15        |
| 2.3      | Magnetresonanztomographie                               | 16        |
| 2.3.1    | Grundlagen der Magnetresonanztomographie                | 16        |
| 2.3.2    | Phasenkontrastangiographie                              | 23        |
| 2.3.3    | Vorbereitung, Messungen und Auswertung                  | 26        |
| 2.4      | Statistik                                               | 33        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>                                       | <b>37</b> |
| 3.1      | Analyse des gesamten RBF-Verlaufes                      | 37        |
| 3.2      | Analyse des frühen Verlaufes nach Injektion             | 40        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>                                       | <b>44</b> |
| 4.1      | Bewertung der Methode der MR-Phasenkontrastangiographie | 44        |
| 4.2      | Bewertung der Ergebnisse im Kontext bisheriger Studien  | 46        |
| 4.3      | Limitationen und Abschlussbetrachtung                   | 49        |

|          |                                 |           |
|----------|---------------------------------|-----------|
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b>          | <b>51</b> |
| 5.1      | Deutsch                         | 51        |
| 5.2      | Englisch                        | 52        |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>     | <b>54</b> |
| <b>7</b> | <b>Anhang</b>                   | <b>63</b> |
| 7.1      | Parameter der MRT-Sequenzen     | 63        |
| 7.2      | Originaldaten der RBF-Messungen | 65        |
| <b>8</b> | <b>Danksagung</b>               | <b>67</b> |
| <b>9</b> | <b>Lebenslauf</b>               | <b>68</b> |

# Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abbildung 1-1:</b> Chemische Grundstruktur jodhaltiger Röntgenkontrastmittel.                      | 2  |
| <b>Abbildung 1-2:</b> Pathophysiologie der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie (KIN).             | 10 |
| <b>Abbildung 2-1:</b> Präzessionsbewegung des Kernspins.                                              | 17 |
| <b>Abbildung 2-2:</b> Ganzkörpermagnetresonanztomograph.                                              | 27 |
| <b>Abbildung 2-3:</b> Planungssequenzen zur Phasenkontrastmessung.                                    | 28 |
| <b>Abbildung 2-4:</b> TFE-Sequenz zur Phasenkontrastangiographie.                                     | 29 |
| <b>Abbildung 2-5:</b> Einfluss der Atmung auf die Messung des renalen Blutfluss.                      | 30 |
| <b>Abbildung 2-6:</b> Auswertung der MRT-Flussmessungen.                                              | 32 |
| <b>Abbildung 2-7:</b> Region of Interest (ROI).                                                       | 33 |
| <b>Abbildung 3-1:</b> Geschätzte absolute RBF-Verläufe während der zwei Behandlungen.                 | 38 |
| <b>Abbildung 3-2:</b> Intra-individueller Vergleich des relativen RBF während der zwei Behandlungen.  | 39 |
| <b>Abbildung 3-3:</b> Relative Änderung des renalen Blutflusses (RBF)—Studientag 1.                   | 41 |
| <b>Abbildung 3-4:</b> Relative Änderung des renalen Blutflusses (RBF)—Studientag 2.                   | 42 |
| <b>Abbildung 4-1:</b> Korrelation der Ergebnisse mit Resultaten aus tierexperimentellen Studien [50]. | 47 |

# Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabelle 1-1:</b> Eigenschaften repräsentativer Kontrastmittel (aus [3])                                                    | 3  |
| <b>Tabelle 1-2:</b> Studien zur Inzidenz der KIN nach Coronarangiographie                                                     | 6  |
| <b>Tabelle 1-3:</b> Risikofaktoren der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie (modifiziert aus [27])                         | 7  |
| <b>Tabelle 2-1:</b> Zusammenhang zwischen TR, TE und dem entstehenden Bildkontrast (aus [77])                                 | 20 |
| <b>Tabelle 2-2:</b> Relative Protonendichte sowie absolute Werte von T1 und T2 für verschiedene Gewebe (in ms) (aus [77])     | 20 |
| <b>Tabelle 3-1:</b> Mittlere relative Änderung des renalen Blutflusses (RBF) in Bezug zum mittleren individuellen basalen RBF | 43 |
| <b>Tabelle 7-1:</b> Untersuchungsparameter der Übersichtssequenz (Survey)                                                     | 63 |
| <b>Tabelle 7-2:</b> Untersuchungsparameter der Balanced-Turbo-Field-Echo Sequenz (BTFE)                                       | 63 |
| <b>Tabelle 7-3:</b> Untersuchungsparameter der Turbo-Field-Echo Sequenz (TFE) zur Phasenkontrastangiographie (MR-PCA)         | 64 |
| <b>Tabelle 7-4:</b> Studientag 1—NaCl                                                                                         | 65 |
| <b>Tabelle 7-5:</b> Studientag 2—Kontrastmittel                                                                               | 66 |

# Abkürzungsverzeichnis

|           |                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------|
| ACC       | Acetylcystein                                                  |
| EKG       | Elektrokardiogramm                                             |
| GFR       | Glomeruläre Filtrationsrate                                    |
| HF-Impuls | Hochfrequenz-Impuls                                            |
| HOCM      | Hoch-osmolare Kontrastmittel (»High-Osmolar-Contrast-Media«)   |
| i.a.      | intraarteriell                                                 |
| i.v.      | intravenös                                                     |
| KIN       | Kontrastmittel-Induzierte Nephropathie                         |
| KM        | Kontrastmittel                                                 |
| LOCM      | Niedrig-osmolare Kontrastmittel (»Low-Osmolar-Contrast-Media«) |
| MR-PCA    | Phasenkontrastangiographie                                     |
| MRT       | Magnetresonanztomographie                                      |
| PAH       | Paraaminohippurat ( <i>p</i> -Aminohippurat)                   |
| Pat.      | Patienten                                                      |
| RBF       | Renaler Blutfluss                                              |
| ROI       | Region-of-Interest                                             |
| SCr       | Serum-Creatinin                                                |
| SD        | Standardabweichung (»Standard Deviation«)                      |
| SNR       | Signal-zu-Rausch-Verhältnis (»Signal-To-Noise-Ratio«)          |
| TSH       | Thyroidea-stimulierendes Hormon                                |
| $V_{enc}$ | Velocity Encoding                                              |

# 1 Einleitung

In den letzten Jahren ist in der diagnostischen Radiologie eine stetig steigende Zahl computertomographischer Untersuchungen zu beobachten. Aber auch in der internistischen Diagnostik nehmen die jährlich durchgeführten Coronarangiographien stetig zu. Diese Trends werden bedingt durch eine zunehmende Zahl und Verfügbarkeit der Untersuchungsgeräte einerseits sowie durch eine zunehmende Leistungsfähigkeit der Gerätschaften in Verbindung mit einer stets wachsenden Erfahrung des medizinischen Personals andererseits. Die o.g. Untersuchungen benötigen die intravasale Applikation jodhaltiger Röntgen-Kontrastmittel (KM). Die Nephrotoxizität dieser Substanzen kann jedoch, insbesondere in Verbindung mit prädisponierenden Faktoren wie z.B. einer bestehenden Nierenfunktionseinschränkung, zur so genannten Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie (KIN) führen, die je nach Schweregrad im akuten Nierenversagen münden kann.

Trotz der zunehmenden klinischen Relevanz der KIN bestehen noch erhebliche Defizite im Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen. Die vorliegende Arbeit stellt eine Grundlagenarbeit zur Erforschung dieser Mechanismen dar, im speziellen zur Erforschung der renalen hämodynamischen Aspekte.

In den nachstehenden Kapiteln folgen grundlegende Ausführungen zu Röntgen-Kontrastmitteln und der KIN, soweit sie im Kontext dieser Arbeit von Bedeutung sind.

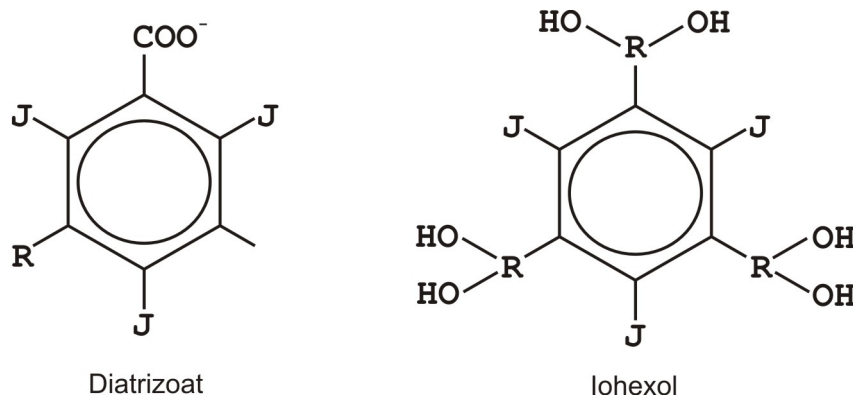
## 1.1 Röntgen-Kontrastmittel

Kontrastmittel werden in der radiologischen Diagnostik in verschiedenster Weise zur Kontrastverstärkung verwendet. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen ausschließlich die intraarteriell (i.a.) oder intravenös (i.v.) applizierbaren jodhaltigen Kontrastmittel näher betrachtet werden.

Vor mehr als 80 Jahren bereits berichteten Osborne et al. über die ersten röntgenologischen Untersuchungen des Urogenitaltraktes unter Verwendung eines jodhaltigen, i.v. applizierbaren Kontrastmittels [1]. Seither unterliegen diese radiologischen Diagnostika bis heute ständigen Weiterentwicklungen zur Verbesserung der Applizierbarkeit, des Kontrastes und der Verträglichkeit.

Sämtliche der heute verwendeten Kontrastmittel basieren in ihrer chemischen Grundstruktur auf dem bereits 1952 von Wallingford entwickelten trijodierten Benzolring [2]. Das Jod dient dabei mit der hohen Ordnungszahl von 53 und der damit verbundenen hohen Dichte als eigentlicher, die Röntgenstrahlen schwächender Kontrastfaktor.

Zunächst lagen die Kontrastmittel als Monomere mit einer ionisierenden Carboxylgruppe vor, als deren Kation entweder Natrium oder Methylglucamin (= Meglumin) diene. Diese chemische Struktur geht mit einer gegenüber dem Blutplasma relativ erhöhten Osmolalität von 1200–1500 mosm/kg einher. Diese Kontrastmittel der ersten Generation wie Acetrizolat, Diatrizoat und Iothalamat werden daher auch unter der Kategorie der hoch-osmolaren Kontrastmittel (HOCM) subsumiert.



**Abbildung 1-1:** Chemische Grundstruktur jodhaltiger Röntgenkontrastmittel. Chemische Grundstruktur ionischer (Beispiel Diatrizoat) und nicht-ionischer (Beispiel Iohexol) Kontrastmittel mit trijodiertem Benzolring (R=variabel).

Da vor allem der erhöhten Osmolarität und der elektrischen Ladung einige der unerwünschten Nebenwirkungen wie z.B. Schmerz und Hitzegefühl bei der Injektion, aber auch die Nephrotoxizität zugeschrieben wurden [3], wurden im

folgenden nicht-ionische Kontrastmittel entwickelt, deren Osmolalität mit ca. 700 mosm/kg der Osmolalität des Blutplasmas (ca. 300 mosm/kg) deutlich näher kommt. So war es Almén, der Ende der 70er Jahre die ionisierende Carboxylgruppe durch nicht-dissoziierende Hydroxylgruppen ersetzte und die zweite Generation der nicht-ionischen, niedrig-osmolaren Kontrastmittel (LOCM) etablierte [4]. Die Substanzen Iohexol, Iomeprol und Iopromid sind beispielhaft als typische Vertreter dieser Gruppe zu nennen. Abbildung 1-1 zeigt die chemische Grundstruktur der ionischen und nicht-ionischen Kontrastmittel am Beispiel von Diatrizoat und Iohexol.

Die Kontrastmittel der zweiten Generation gelangten Mitte der 80er Jahre auf den Markt und werden bis heute fast ausschließlich verwendet. Die geringere Nephrotoxizität der LOCM im Vergleich zu den HOCM konnte 1993 von Barret und Carlisle in einer Meta-Analyse anhand der Daten aus 25 klinischen Studien demonstriert werden [5]. Auch der günstige Einfluss der fehlenden elektrischen Ladung konnte demonstriert werden [6, 7].

**Tabelle 1-1:** Eigenschaften repräsentativer Kontrastmittel (aus [3])

| Substanz                                                  | Diatrizoat        | Iohexol                 | Iotrolan              |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|
| Typ                                                       | Ionisches Monomer | Nicht-ionisches Monomer | Nicht-ionisches Dimer |
| Jodatome pro gelöste Partikel                             | 1,5               | 3                       | 6                     |
| Molekulargewicht                                          | 613               | 821                     | 1626                  |
| Dichte bei 20°C bei 300 mg Jod/ml (g/ml)                  | 1,34              | 1,35                    | 1,35                  |
| Viskosität bei 37°C bei 300 mg Jod/ml (cp) <sup>1</sup>   | 4,2               | 6,3                     | 9,1                   |
| Osmolarität bei 300 mg Jod/ml (osm/kg)                    | 1,57              | 0,67                    | 0,36                  |
| Akute mittlere letale Dosis in Mäusen (g/kg) <sup>2</sup> | 7,5               | 24,2                    | 26,0                  |

<sup>1</sup> Viskosität von Wasser bei Zimmertemperatur = 1 cp

<sup>2</sup> Kontrastmitteldosis die nach einer 1-minütigen Injektion in 50% einen sofortigen Tod herbeiführt

Wenngleich in der vorliegenden Arbeit mit Iomeprol ein Vertreter der zweiten Generation verwendet wurde, so sollten an dieser Stelle die Kontrastmittel der dritten Generation nicht unkommentiert bleiben. Diese wurden zu Beginn der 90er Jahre entwickelt und stellen eine konsequente Weiterentwicklung im Hinblick auf die nun erreichte Isoosmolarität zum Blutplasma dar. Bei den isoosmolaren Kontrastmitteln handelt es sich um dimere Moleküle, ebenfalls auf der Basis des trijodierten Benzolringes. Die dimere Molekülstruktur bedingt allerdings eine erhöhte Viskosität. Die bis dato einzige Substanz der isoosmolaren Kontrastmittel mit Zulassung zur parenteralen Applikation ist Iodixanol (Handelsname Visipaque®). Für eine mögliche Überlegenheit von Iodixanol gegenüber den hoch- bzw. niedrig-osmolaren Kontrastmitteln im Hinblick auf die Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen gibt es bereits deutliche Hinweise [8, 9]. Dies gilt insbesondere für die Reduktion der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie bei Diabetikern [9].

Eine aktuelle Untersuchung von Solomon, in der sich bezüglich der Inzidenz der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie (KIN) zwischen den LOCM und Iodixanol kein Unterschied heraus arbeiten ließ, zeigt wiederum, dass die Osmolarität alleine nicht entscheidend für die Entwicklung einer KIN sein kann [10]. Tabelle 1-1 gibt einen Überblick über die wesentlichen chemischen Eigenschaften repräsentativer Substanzen der einzelnen Kontrastmittelklassen (aus [3]).

## 1.2 Kontrastmittel-Induzierte Nephropathie

Die Nephrotoxizität der jodhaltigen parenteralen Kontrastmittel wurde bereits kurz nach Einführung der modernen Substanzen im Jahre 1955 beschrieben [11]. Die zunehmende Verwendung dieser Diagnostika führte zur Etablierung der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie (KIN) als eigenständigem Begriff. Wie im Folgenden dargelegt lässt dieses Krankheitsbild trotz der hohen klinischen Relevanz noch viele Rätsel ungelöst.

### 1.2.1 Definition

Die Definition der KIN wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Die von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) ausgegebene Definition fordert eine Beeinträchtigung der renalen Funktion mit einem Serum-Creatinin Anstieg [SCr] um  $> 25\%$  oder  $> 44 \mu\text{mol/l}$  innerhalb von drei Tagen nach parenteraler Applikation von Kontrastmitteln ohne andere Ursache [12, 13]. Variationen dieser Definition beinhalten unter anderem einen geforderten Anstieg des SCr  $> 1,0 \text{ mg/dl}$  bzw.  $> 88 \mu\text{mol/l}$  oder eine Verkürzung oder Verlängerung des abzuwartenden Zeitintervalls. Üblicherweise werden die maximalen Serum-Creatininwerte 3–5 Tage nach Kontrastmittelapplikation erreicht und der Rückgang auf den Ausgangswert (oder einen bleibend höheren Wert) dauert 1–3 Wochen [14].

Die Diagnose der KIN wird im klinischen Alltag aus Gründen der Praktikabilität zumeist anhand der Veränderungen des SCr gestellt [15] obgleich die Nierenfunktion mit der Methode der Bestimmung der kalkulierten Creatinin-Clearance exakter abgeschätzt werden kann [16–18]. Die Bestimmung der wahren Creatinin-Clearance ist aufwendig und für den klinischen Alltag ungeeignet. Die der Diagnosestellung zugrunde zu legenden Veränderungen des SCr werden ebenso wie die Definition der KIN in der Literatur nicht einheitlich angegeben. Die in den meisten Studien wiedergegebene Definition fordert einen Anstieg des SCr  $> 0,5 \text{ mg/dl}$  ( $> 44 \mu\text{mol/l}$ ) oder  $> 25\%$  des Ausgangswertes, vielfach auch als »Minor effect« bezeichnet. Als »Major effect« wird ein Anstieg  $> 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $> 88 \mu\text{mol/l}$ ) oder  $> 50\%$  des Ausgangswertes bezeichnet [15].

### 1.2.2 Inzidenz

Die Inzidenz der KIN ist schwer festzustellen. Dies wird bedingt durch Unterschiede in den verschiedenen Studien, u. a. hinsichtlich der Definition der KIN, des Anteils von Hoch-Risiko-Patienten, der verwendeten Kontrastmittel und der präventiven Maßnahmen.

Gesunde Personen haben mit  $< 2\%$  ein sehr niedriges Risiko eine KIN zu entwickeln [15]. Untersuchungen zur Inzidenz der im Krankenhaus erworbenen Niereninsuffizienz an einem unselektierten Patientengut zeigen konstante Raten

der Kontrastmittel-bezogenen Fälle mit 12 % bzw. 11 % in den Jahren 1979 und 1996. Die KIN ist in beiden Untersuchungen die dritthäufigste Ursache der im Krankenhaus erworbenen Niereninsuffizienz überhaupt [19, 20].

Zahlreiche Studien zur Inzidenz der KIN wurden an selektierten Patientenkollektiven nach Coronarangiographie durchgeführt. Eine Übersicht über einige dieser Studien mit Betonung der Unterschiede im Studiendesign gibt Tabelle 1-2. Der Schweregrad der KIN richtet sich nach vorhandenen Risikofaktoren und reicht von der vorübergehenden asymptomatischen und non-oligurischen Nierenfunktionsstörung bis hin zum oligurischen oder anurischen Nierenversagen mit Notwendigkeit zur Hämodialyse. In den in Tabelle 1-2 aufgeführten Studien betrug die Inzidenz der schweren KIN mit Notwendigkeit zur passageren Dialyse 0,3 %–4 %.

**Tabelle 1-2:** Studien zur Inzidenz der KIN nach Coronarangiographie

| Autor                  | Jahr | Pat. | Inzidenz | Unterschied                 |
|------------------------|------|------|----------|-----------------------------|
| Iakovou et al. [21]    | 2003 | 8628 | 16,5 %   | Definition: SCr > 25 %      |
| Rihal et al. [22]      | 2002 | 7586 | 3,3 %    | Definition: SCr > 0,5 mg/dl |
| McCullough et al. [23] | 1997 | 1826 | 14,4 %   | Definition: SCr > 25 %      |
| Rich et al. [24]       | 1990 | 183  | 11 %     | Patientenalter > 70 Jahre   |

Zusätzlich zu diesen unmittelbaren Auswirkungen im Rahmen einer KIN zeigen die Daten, dass die Entwicklung einer KIN unabhängig assoziiert ist mit einer erhöhten Krankenhausaufenthalts- und Langzeit-Mortalitätsrate [22, 23, 25]. In der Studie von McCullough et al. [23] stieg die Krankenhausaufenthalts-Mortalität von 1,1 % ohne KIN auf 8 % mit KIN bzw. auf 36 % mit dialysepflichtiger KIN an und die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit dialysepflichtiger KIN reduzierte sich auf 19 %.

### 1.2.3 Risikofaktoren

Zu einer milden und temporären Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach i.v. Kontrastmittelapplikation kommt es bei nahezu allen Patienten [26]. Ob ein Patient schließlich eine klinisch relevante KIN entwickelt, hängt

vom Vorhandensein eines oder mehrerer Risikofaktoren ab. Etablierte Risikofaktoren sind in Tabelle 1-3 wiedergegeben (modifiziert aus [27]).

Die Vermutung, dass eine präexistente renale Dysfunktion einen entscheidenden Risikofaktor darstellt wurde bereits im Jahre 1978 geäußert [28]. Tatsächlich konnten zahlreiche Studien mittlerweile die zentrale Bedeutung dieses Risikofaktors untermauern. Es ist somit wahrscheinlich, dass eine KIN nur bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion auftritt [7, 18, 21, 22, 29, 30]. In der Untersuchung von Gruberg et al. [29] an 439 Patienten mit einem erhöhten Serum-Creatinin (SCr)  $\geq 1,8$  mg/dl vor Coronarangiographie betrug die Inzidenz der KIN 37%; 7,1% bzw. 0,9% der Patienten waren kurz- bzw. langfristig dialysepflichtig.

**Tabelle 1-3:** Risikofaktoren der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie (modifiziert aus [27])

| Nicht beeinflussbar             | Beeinflussbar                             |
|---------------------------------|-------------------------------------------|
| Bestehende Niereninsuffizienz   | Hoch-osmolare und ionische Kontrastmittel |
| Diabetes mellitus               | Hohe Kontrastmitteldosis                  |
| Gefäßerkrankungen               | Wiederholte Kontrastmittelgaben           |
| Reduzierte Ejektionsfraktion    | Dehydration                               |
| Alter; Geschlecht               | Kreislaufkollaps                          |
| Hypertonie                      | Myokardinfarkt vor < 24 Stunden           |
| Nephrotisches Syndrom; Zirrhose | Nephrotoxische Medikation                 |
| Kardiale Stauung                |                                           |

Der zweite bedeutende und unabhängige Risikofaktor ist Diabetes mellitus [21–24, 30–33]. Rihal et al. [22] fanden bei Diabetikern mit einem normalen SCr  $< 1,1$  mg/dl eine mit 3,7% fast 2-fach erhöhte Inzidenz (gegenüber max. 2,0% bei Nicht-Diabetikern). Zudem haben Diabetiker ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko, eine dialysepflichtige KIN zu erleiden [23]. Bedenkt man die epidemiologischen Ausmaße des Diabetes mellitus und das assoziierte Auftreten einer koronaren Herzerkrankung sowie einer Niereninsuffizienz, so bilden Diabetiker eine bedeutsame Hoch-Risiko Gruppe der KIN. Dennoch, bei bereits bestehender

Niereninsuffizienz ( $\text{SCr} > 2 \text{ mg/dl}$ ), aus welchen Gründen auch immer, haben Diabetiker und Nicht-Diabetiker das gleiche Risiko eine KIN zu entwickeln, welches mit dem Grad der Niereninsuffizienz korreliert [22, 34]. Weitere patientenbezogene Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht [21] und höheres Alter infolge der häufigeren Begleiterkrankungen wie vor allem eine eingeschränkte Nierenfunktion [21, 24].

Im Gegensatz zu den erstgenannten Risikofaktoren, welche nicht beeinflussbar sind, gibt es ebenso bedeutsame, aber beeinflussbare Risikofaktoren. Auf die Bedeutung der chemischen Zusammensetzung der Kontrastmittel hinsichtlich der Osmolarität und der elektrischen Ladung wurde bereits hingewiesen (s. Kapitel 1.1 Röntgen-Kontrastmittel, Seite 1 ff.). Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Menge des applizierten Kontrastmittels. Diese korreliert eng mit dem Risiko einer KIN [22, 30, 32, 33, 35, 36]. Taliercio et al. konnten an einem Kollektiv von 139 Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz zeigen, dass eine Kontrastmittel-Dosis  $> 125 \text{ ml}$  mit einem 10-fach erhöhten Risiko einer KIN einhergeht [30]. Das Überschreiten einer patientenadaptierten Kontrastmitteldosis, basierend auf Serum-Creatinin und Körpergewicht, resultierte in einem 12-fach höheren Risiko eine dialysepflichtige KIN zu entwickeln [36]. Auch der zeitlichen Abfolge der Kontrastmittelapplikation kommt eine maßgebliche Bedeutung zu: Das Risiko einer KIN steigt, wenn Kontrastmittel Patienten mit Kreislaufkollaps oder weniger als 24 Stunden nach Myokardinfarkt und weniger als 48 Stunden nach einer vorangegangenen Kontrastmitteldosis appliziert wird [22, 30].

#### 1.2.4 Prävention

Um das Risiko einer KIN so gering wie möglich zu halten sollten zunächst die beeinflussbaren Risiken vermieden werden, d.h. sparsame Verwendung eines modernen Kontrastmittels, adäquater Abstand zwischen mehreren Expositionen, Ausgleich einer Dehydration bzw. vorherige Therapie eines Kreislaufkollaps, absetzen bzw. pausieren potentiell die Nephrotoxizität potenzierender Medikamente (z.B. ACE-Hemmer, Nicht-steroidale Antiphlogistika, Diuretika).

Zu keinem Teilgebiet der KIN-Forschung wurden in den vergangenen Jahren mehr Studien veröffentlicht als zum Thema der medikamentösen Prävention. Getestet wurden Substanzen wie Calcium-Antagonisten, Theophyllin, Do-

pamin, Prostaglandin E<sub>1</sub> und Fenoldopam als bekannte Modifikatoren der renalen Hämodynamik sowie N-Acetylcystein (ACC), ein Antioxidans. Auch Prozeduren wie Substitution mit isotoner Kochsalzlösung, forcierte Diurese und Hämodialyse wurden hinsichtlich ihres Potenzials zur Reduktion der Inzidenz der KIN überprüft. Dieses Potenzial konnte bisher jedoch nur für die Substitution mit Kochsalzlösung gezeigt werden [37–39]. In der Studie von Solomon et al. [38] an Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz betrug die Inzidenz der KIN nach periinterventioneller Substitution mit Kochsalzlösung 11 %, deutlich weniger als die berichtete Inzidenz bis 37 % in einem vergleichbaren Kollektiv ohne präventive Maßnahme [29].

In vier Studien an insgesamt 455 Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz der KIN durch ACC im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe gezeigt werden (3 %–8 % vs. 12 %–45 %) [40–43]. Variationen bestehen hier in der Dosis sowie in der Art der Applikation (oral vs. intravenös). Die Ergebnisse von Baker et al. [40] mit einer Reduktion der Inzidenz von 21 % auf 5 % in einem Hoch-Risiko-Kollektiv aus Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einem intravenösen Applikationsschema geben deutliche Hinweise auf die Überlegenheit der parenteralen Applikation, zumindest bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Allerdings kommen nicht alle Studien zu diesem Thema zu dem Schluss eines signifikanten Vorteils [44, 45], so dass aktuell noch keine verbindliche Empfehlung zur routinemäßigen Anwendung ausgesprochen werden kann [46].

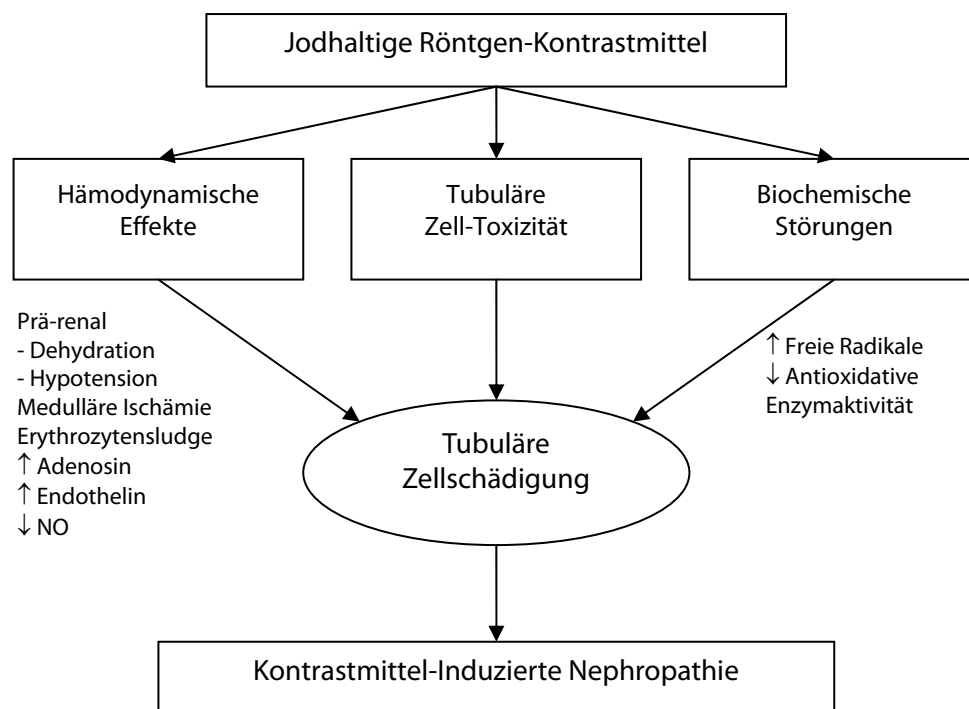
### 1.2.5 Pathophysiologie

Die Inzidenz der KIN durch wirkungsvolle Prävention zu mindern ist schwierig, wenn nicht unmöglich, solange die ursächlich zugrunde liegenden pathophysiologischen und pathobiochemischen Mechanismen nicht vollständig verstanden sind. Aktuell werden drei grundlegende Mechanismen diskutiert: hämodynamische Effekte, direkte Zell-Toxizität und Störung des biochemischen Gleichgewichtes (Abbildung 1-2) [47].

#### *Hämodynamische Effekte*

Bereits mehr als 35 Jahre zurück waren es u. a. Talner und Davidson 1968 [48], Sherwood und Lavender 1969 [49] und Caldicott et al. 1970 [50], die eine Reduk-

tion des renalen Blutflusses (RBF) nach intraarterieller Kontrastmittel-Injektion im Tierversuch beschrieben und darin die Folge einer generellen Vasokonstriktion im renalen Gefäßbett sahen. Der Verlauf dieses Effektes ist biphasisch mit einem initialen, kurzzeitigen Anstieg des RBF und einer folgenden temporären Reduktion bis im Mittel um 30 %. Diese Ergebnisse begründeten den hämodynamischen Zweig in der Pathogeneseforschung der KIN.



**Abbildung 1-2:** Pathophysiologie der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie (KIN). Synopsis über die derzeit diskutierten pathophysiologischen Mechanismen der KIN. NO = Stickstoffoxid.

Vergleichbare Untersuchungen am Menschen konnten diesen Effekt bisher allerdings nicht einheitlich reproduzieren. In den meisten Studien zu diesem Thema, in denen der o.g. Effekt bestätigt werden konnte, wurde der RBF mittels *p*-Aminohippurat (PAH)-Clearance bestimmt [51–53]. Die Validität dieser Methode in Anwesenheit jodhaltiger Kontrastmittel wird jedoch in Frage gestellt [54, 55]. Studien, welche sich anderer Methoden bedienen, sind selten und widersprüchlich [56–59]: So konnten Aperia et al. Mittels einer Farbstoff-

Verdünnungs-Technik ebenfalls eine Minderung des RBF nach Kontrastmittel-Injektion beobachten [56], während Hollenberg et al. [58] mittels einer Xenon 133-Auswasch-Technik und Weisberg et al. [59] mittels Thermodilution keine Reduktion des RBF verzeichneten. Hetzel et al. [57] bedienten sich als Einzige einer nicht-invasiven Methode (Duplex-Sonographie) und konnten wiederum die Ergebnisse der Tierexperimente näherungsweise bestätigen. Darüber hinaus waren Hetzel et al. die Einzigen, die ein niedrig-osmolares Kontrastmittel verwendeten.

Die Autoren der eingangs erwähnten tierexperimentellen Studien beschreiben die Ausprägung der hämodynamischen Veränderungen als proportional zur Osmolarität der Kontrastmittel. Auch weitere Untersuchungen sehen die hämodynamischen Veränderungen als Folge der Hyperosmolarität [60, 61]. Diese bedingt a) eine osmotische Diurese mit konsekutiv erhöhter metabolischer Aktivität infolge gesteigerter Reabsorption und erhöhtem Sauerstoffverbrauch [3, 62] sowie b) einen intratubulären Druckanstieg mit folgender Reduktion der glomerulären Filtrationsrate [3].

Des weiteren wird eine Störung der renalen Mikrozirkulation mit intrarenalem »Steal-Effekt«, d.h. einer gesteigerten Perfusion der Nierenrinde auf Kosten des Nierenmarkes mit folgender Hypoxie, diskutiert [62]. Außerdem scheint auch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Adenosin und Endothelin eine Rolle in der Entstehung der hämodynamischen Veränderungen zu spielen [3]. Als ursächlich für die Schädigung auf zellulärer Ebene wird letztendlich eine aus den genannten Veränderungen resultierende kritische Hypoxie des Nierenmarks angesehen [62].

Insgesamt gibt es aber keinen allgemeinen Konsens zu diesem Thema. So wird die Relevanz der intrarenalen hämodynamischen Veränderungen für die Pathogenese der KIN ebenso bestritten [47] wie die Bedeutung der Osmolarität in der Entstehung der veränderten intrarenalen Hämodynamik [63], um die zwei prominentesten Streitpunkte zu nennen. Wenn auch die Bedeutung der intrarenalen hämodynamischen Veränderungen Gegenstand der Diskussion bleibt, so gibt es jedoch allgemein keinen Zweifel an der Beobachtung, dass jodhaltige Kontrastmittel generell zu einer systemischen Vasodilatation mit konsekutiver milder und vorübergehender Hypotension führen [64]. Hinzu kommt, wie erwähnt, eine osmotische Diurese mit resultierender Hypovolämie. Insofern kön-

nen, unabhängig von der intrarenalen Hämodynamik, prärenale systemische hämodynamische Veränderungen als Teilaspekt der Pathophysiologie der KIN angenommen werden [63].

### *Tubuläre Zell-Toxizität*

Auch hier waren es Talner und Davidson, die 1969 in Tierversuchen eine Abnahme der Sekretionsleistung proximaler Tubuluszellen unabhängig von hämodynamischen Veränderungen nach Applikation eines hypertonen jodhaltigen Kontrastmittels beschrieben [65]. Aber nicht nur Versuche in vivo, sondern insbesondere auch Versuche in vitro demonstrierten das Potenzial jodhaltiger Kontrastmittel, unabhängig von hämodynamischen Veränderungen und unabhängig von der Osmolarität, Kulturen renaler Tubuluszellen zu schädigen [66, 67]. In der Studie von Heinrich et al. [66] konnte zudem eine Schädigung der Zellen in Abhängigkeit von der Dauer der Kontrastmittelexposition nachgewiesen werden. Da die weiter oben erwähnten hämodynamischen Veränderungen mit einer längeren Verweildauer des Kontrastmittels im tubulären Lumen einhergehen, kommt der veränderten Hämodynamik in Verbindung mit der Zell-Toxizität der Kontrastmittel wiederum indirekte Bedeutung zu. Die funktionellen und strukturellen Veränderungen renaler Tubuluszellen nach Kontrastmittelexposition wurden detailliert untersucht und beschrieben [68, 69].

Wie im Falle der hämodynamischen Effekte, so besteht auch hinsichtlich der Bedeutung der direkten tubulären Zell-Toxizität für die Pathogenese der KIN allerdings kein wissenschaftlicher Konsens. So konnte in anderen Untersuchungen zu diesem Thema gezeigt werden, dass die in den oben genannten Studien zur Zell-Toxizität beobachteten funktionellen und strukturellen Veränderungen beispielsweise nicht mit einer renalen Dysfunktion korrelieren [70], strukturelle Veränderungen falsch interpretiert wurden [71] oder etablierte Metaboliten einer tubulären Nekrose im Urin von Patienten mit KIN fehlen [72].

### *Biochemische Störungen*

Diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Freisetzung freier Radikale und eine herabgesetzte Aktivität antioxidativer Enzyme [73–75]. Freie Radikale sind Atome oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen und entstehen z. B. in Form von Sauerstoffradikalen im Stoffwechsel einer jeden Zelle,

werden jedoch durch antioxidative Enzyme größtenteils eliminiert. Freie Radikale erzeugen insbesondere in hohen Konzentrationen oxidativen Stress und schädigen zelluläre Bestandteile. Sie entstehen auch bei dem Abbau von Adenosin, einem Mediator der hämodynamischen Antwort auf Kontrastmittel in der Niere [76].

Wie bereits erwähnt (s. Kapitel 1.2.4 Prävention, Seite 8 ff.), konnte noch keine nachhaltige Wirksamkeit der Substanz N-Acetylcystein (ACC), einem nachgewiesenen Radikalfänger, als Präventiv-Therapeutikum gezeigt werden. Insofern ist die Beteiligung freier Radikale in der Pathogenese der KIN nicht gesichert. Zudem ist nicht klar, ob das Auftreten freier Radikale nicht Folge der diskutierten hämodynamischen und /oder der direkt zytotoxischen Effekte ist [47, 62].

### 1.3 Fragestellung

Die vorangegangenen Kapitel verdeutlichen das Problem: Trotz der zunehmenden klinischen Relevanz der KIN bleiben wichtige Fragen der zugrunde liegenden pathophysiologischen und pathobiochemischen Mechanismen ungeklärt. Dies erschwert die Entwicklung und Etablierung wichtiger Maßnahmen zur Prävention der KIN. Studien zur hämodynamischen Antwort der Niere auf eine Kontrastmittelexposition wurden bisher im Tierversuch oder mit invasiven (intraarterielle Katheter) sowie schwierig durchzuführenden und zum Teil ungenauen Methoden am Menschen durchgeführt. Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet mittels der Phasenkontrastangiographie (MR-PCA) die Möglichkeit nicht-invasiver Blutflussmessungen, auch in kleineren Gefäßen wie der Nierenarterien (s. Kapitel 2.3.2 Phasenkontrastangiographie, Seite 23 ff.). In der Literatur wurden bisher keine MRT-Messungen des renalen Blutflusses zur Bestimmung der hämodynamischen Veränderungen nach Kontrastmittelexposition beschrieben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu überprüfen, ob die in Tierversuchen beobachteten Veränderungen des renalen Blutflusses auf den Menschen übertragen und mit der Methode der magnetresonanztomographischen Blutflussmessung reproduziert werden können. In Zukunft stünde dann eine vergleichsweise einfache und nicht belastende Methode zur Verfügung um weitere Untersuchungen zur renalen Hämodynamik der KIN durchzuführen.

## 2 Probanden, Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Um die formulierte Fragestellung zu bearbeiten wurden 12 freiwillige Probanden gesucht und eingesetzt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission am Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität in Gießen (Vorsitzender Prof. Dr. Drs. h. c. K. Federlin, Antrag Nr. 73/03) geprüft und nach Abschluss einer Probandenversicherung genehmigt. Vor dem Einschluss in die Studie wurden die Probanden einer Vordiagnostik zum Ausschluss von Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen unterzogen.

Für jeden Probanden waren zwei Studientage mit mindestens einer Woche Pause dazwischen vorgesehen: Am ersten Studientag erhielten die Probanden 120 ml isotone Kochsalzlösung i.v. (NaCl; Isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun, B. BRAUN Melsungen AG, Melsungen) mit einer Osmolarität von 308 mosm/l, am zweiten Studientag 120 ml eines nicht-ionischen, niedrig-osmolaren Kontrastmittels (Iomeprol; Imeron®-400 MCT, ALTANA Pharma Deutschland GmbH, Konstanz) mit 726 mosm/kg Wasser und einem Jodgehalt von 400 mg Jod/ml.

Die MRT-Untersuchungen fanden am frühen Morgen zwischen 7 und 9 Uhr statt. Um vergleichbare Voraussetzungen zu gewährleisten wurden alle Probanden nüchtern untersucht. Lediglich 500 ml Wasser sollten vor der Untersuchung getrunken werden um konstante Bedingungen hinsichtlich des Flüssigkeitshaushaltes und der renalen Aktivität zu erhalten; stimulierende Substanzen wie z. B. Kaffee, Tee und Zigaretten waren untersagt.

Die MRT-Flussmessungen wurden an beiden Studientagen zunächst fünf Mal innerhalb von fünf Minuten vor der Injektion der Testsubstanz durchgeführt (basale Messungen,  $t = -5$  bis  $-1$ ). Beginnend 10 s nach Start der Injektion ( $t = 0$ ) wurden zunächst wiederum fünf Messungen innerhalb von fünf Minuten durchgeführt ( $t = 1$  bis  $5$ ), anschließend alle drei Minuten bis nach Ablauf von 30 Minuten nach Injektionsbeginn ( $t = 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 30$ ). Für einige der Pro-

banden liegt eine geringere Anzahl von Messungen vor und nach Injektionsbeginn vor. Hier wurden lediglich drei Messungen vor Injektion durchgeführt und nach Injektion betrug das Messintervall fünf Minuten (s. Tabelle 7-4 und Tabelle 7-5 im Anhang, Seite 65 ff.). Die spätere Steigerung der Messfrequenzen erklärt sich aus der Notwendigkeit, mehr Datenmaterial für eine aussagekräftige statistische Auswertung zu sammeln (s. Kapitel 2.4 Statistik, Seite 33 ff.).

## 2.2 Probanden

### 2.2.1 Kollektiv

Die freiwilligen Probanden hatten folgende Einschlusskriterien zu erfüllen: Alter mindestens 18 Jahre, keine bekannten relevanten gesundheitlichen Beeinträchtigungen und keine dauerhafte Einnahme von Medikamenten. Um relevante Erkrankungen auszuschließen wurden die Probanden einer Vordiagnostik unterzogen (siehe folgendes Kapitel). Alle Probanden wurden über die Ziele der Studie und die durchzuführenden Maßnahmen sowie über die Risiken einer i.v. Kontrastmittelgabe schriftlich und mündlich aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis schriftlich zu dokumentieren. Insgesamt wurden 12 Probanden (4 weiblich, 8 männlich) in die Studie eingeschlossen. Zwei weitere Probanden erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden ausgeschlossen; ein Proband hatte die Teilnahme an der Studie nach dem ersten Studientag abgebrochen.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 25 Jahre (23–28 Jahre). Das mittlere Körpergewicht betrug 71 kg (55–84 kg), die mittlere Größe 179 cm (165–189 cm).

### 2.2.2 Vordiagnostik

Um relevante Vorerkrankungen der Probanden auszuschließen wurden folgende diagnostische Maßnahmen durchgeführt: Anamnese hinsichtlich bekannter Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme mittels standardisiertem Fragebogen, Bestimmung der Vitalwerte Puls und Blutdruck, Sonographie der Schilddrüse, Sonographie der Nieren inklusive Duplex-Sonographie der Nierendurchblutung, Labordiagnostik mit Bestimmung der Serum-Werte für Kreatinin,

Harnstoff, Natrium, Kalium, Chlorid, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) sowie der Urin-Werte für unter anderem Eiweiß und Glucose.

Die Werte für Blutdruck und Puls mussten  $< 140/90$  mmHg, bzw.  $< 100/\text{min.}$  sein. Die Schilddrüse wurde aufgrund der potenziellen Gefahr der Exazerbation einer manifesten oder latenten Hyperthyreose nach Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln untersucht. In der Sonographie der Schilddrüse durften bei normaler Größe des Organs (Frauen  $< 20$  ml, Männer  $< 25$  ml) keine fokalen Veränderungen außer unkomplizierten Zysten auffallen. Die eingehende Diagnostik der Nieren wurde zum Ausschluss einer renalen Erkrankung vollzogen, welche a) die im Rahmen der Studie zu untersuchende Perfusion hätte beeinträchtigen können und b) die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels kontraindiziert hätte. In der Sonographie beider Nieren wurden die Größe (Frauen 90–200 ml, Männer 100–210 ml) und die Parenchym-Dicke ( $> 13$  mm) im Hinblick auf eine mögliche Atrophie sowie das Pyelon zum Ausschluss einer Harntransportstörung beurteilt. Außerdem wurden Raumforderungen ausgeschlossen. Mittels Duplex-Sonographie wurde die arterielle Durchblutung der Niere auf der Ebene der Segmentarterien beurteilt (Resistance-Index in drei Messungen jeweils  $> 0,5$ ). In der Labordiagnostik durften folgende Referenzwerte nicht über- bzw. unterschritten werden: Kreatinin 0,6–1,2 mg/dl, Harnstoff 10–50 mg/dl, Natrium 135–145 mMol/l, Kalium 3,5–5,0 mMol/l, Chlorid 97–108 mMol/l und TSH 0,4–2,5 mU/l. Im Urin mussten die Messwerte für Eiweiß negativ und für Glucose normal sein.

Nach Durchführung der Vordiagnostik wurde ein Proband aufgrund einer dauerhaften Einnahme von Antidepressiva ausgeschlossen, ein weiterer aufgrund eines Schilddrüsenadenoms.

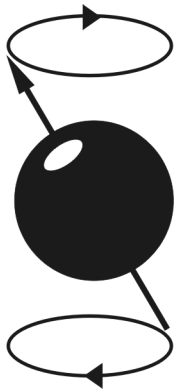
## 2.3 Magnetresonanztomographie

### 2.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Das nun folgende Kapitel bietet eine kurze Einführung in die physikalischen Grundlagen der MRT im Allgemein und dient dem besseren Verständnis der Methode.

### *Spins und das MR-Phänomen*

Die Bildgebung der Magnetresonanztomographie beruht auf zwei Eigenschaften der Kerne von Wasserstoffatomen, bestehend aus nur einem Proton. Diese sind die positive elektrische Ladung und der so genannte *Spin*, eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen [77]. Das heißt, die Protonen drehen sich um ihre eigene (Rotations-)Achse und verhalten sich in Verbindung mit ihrer elektronischen Ladung wie Magneten die somit von äußeren Magnetfeldern beeinflusst werden können. So vermag ein äußeres Magnetfeld  $B_0$ , wie es von einem Magnetresonanztomographen erzeugt wird, die Rotationsachsen der Protonen entlang des Feldes auszurichten.



**Abbildung 2-1:** Präzessionsbewegung des Kernspins.

Die einzelnen Protonen reagieren auf die Anregung durch das Magnetfeld  $B_0$  zunächst mit einer *Präzessionsbewegung* (Abbildung 2-1), d.h. ihre Rotationsachse beschreibt eine kegelförmige Bewegung, ähnlich der eines Kreisels dessen Rotationsachse infolge der Erdanziehung immer größere Kreisformen beschreibt. Die Präzessionsbewegung erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der *Larmorfrequenz*. Diese ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes und folgt der Gleichung:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

Dabei ist  $\omega_0$  die Larmorfrequenz in Megahertz (MHz),  $\gamma$  das so genannte gyromagnetische Verhältnis (für Protonen ist  $\gamma = 42,58 \text{ MHz/Tesla}$ ) und  $B_0$  die

Stärke des Magnetfeldes in Tesla (T). Für Protonen beträgt die Larmorfrequenz somit 63,87 MHz bei 1,5 Tesla.

Erst allmählich richten sich die Protonen entlang des äußeren Magnetfeldes aus und es baut sich eine *Längsmagnetisierung*  $M_Z$  (longitudinale Magnetisierung) in Z-Richtung auf, da sich nun die Magnetvektoren der einzelnen Protonen zu einem magnetischen Summenvektor  $M_Z$  addieren. Wird nun mittels einer Sendespule Energie in Form einer elektromagnetischen Welle, mit einer Frequenz die exakt der Larmorfrequenz entspricht, in dieses stabile Spin-System gebracht, werden die Protonen angeregt (*Resonanz*). In der Folge kippen die Spins und mit ihnen die Längsmagnetisierung immer mehr aus der Z-Richtung heraus in die Ebene des eingestrahlten Impulses und präzedieren nun in dieser Ebene XY. Mit einem geeigneten Hochfrequenz (HF-) Impuls kann z.B. eine Auslenkung um  $90^\circ$  in erreicht werden ( $90^\circ$ -Impuls). Der magnetische Summenvektor  $M_Z$  liegt nun in der XY-Ebene und wird als  $M_{XY}$  bezeichnet (transversale Magnetisierung). In der Empfangsspule wird durch  $M_{XY}$  eine Wechselspannung mit einer Frequenz gleich der Larmorfrequenz erzeugt: das *Magnetresonanz-(MR-)Signal*.

### *Relaxation*

Nach dieser so genannten Anregung des Spin-Systems durch den HF-Impuls bewirken zwei Vorgänge unabhängig voneinander die Abnahme des MR-Signals, bzw. die Wiederherstellung des stabilen Ausgangszustandes vor Anregung: die  $T_1$ - und die  $T_2$ -Relaxation. Durch das Zurückkippen der Spins in die Z-Richtung nimmt der magnetische Summenvektor  $M_{XY}$  und somit das MR-Signal ab. Dieser Vorgang wird als  $T_1$ -, longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs wird als  $T_1$  bezeichnet und liegt für Gewebe (bei 1,5 Tesla) bei einer halben bis mehreren Sekunden.

Nach der Anregung durch den HF-Impuls sind die Spins zusätzlich zur gleichen Ausrichtung ihrer Magnetisierung auch phasengleich, d.h. die Präzessionsbewegung läuft synchron, bzw. »in Phase«. Dieser Synchronismus trägt ebenso zur Größe des magnetischen Summenvektors und zur transversalen Magnetisierung bei. Mit der Zeit geht dieser Gleichlauf jedoch durch u. a. Wechselwirkungen der Protonen untereinander und äußere Einflüsse verloren, die einzelnen

Magnetvektoren heben sich gegenseitig auf und der magnetische Summenvektor  $M_{XY}$ , bzw. das MR-Signal nimmt ab. Diesen Vorgang nennt man T<sub>2</sub>-, transversale oder Spin-Spin-Relaxation. Aufgrund der T<sub>2</sub>-Relaxation zerfällt das MR-Signal bereits in den ersten 100–300 ms, also viel schneller als durch die T<sub>1</sub>-Relaxation.

### **Bildkontrast**

Drei Eigenschaften eines Gewebes bestimmen die Signalintensität eines Gewebes im MR-Bild und somit den Bildkontrast:

- Die *Protonendichte*, also die Zahl der anregbaren Spins pro Volumeneinheit. Diese gibt das Maximum an Signal an, welches ein Gewebe abgeben kann. Protonengewichtete oder dichtegewichtete Bilder (*PD-gewichtet*, *PDw*) werden erzeugt, indem man den Einfluss der T<sub>1</sub>- bzw. der T<sub>2</sub>-Relaxation minimiert.
- Die *T<sub>1</sub>-Zeit* eines Gewebes bestimmt, wie schnell sich die Spins von einer Anregung erholen, d.h. wie schnell sie wieder in die Z-Richtung zurück kippen und wieder angeregt werden können. Bilder, deren Kontrast hauptsächlich von T<sub>1</sub> bestimmt wird nennt man *T<sub>1</sub>-gewichtet* (*T<sub>1</sub>w*).
- Die *T<sub>2</sub>-Zeit* bestimmt, wie schnell das MR-Signal nach der Anregung zerfällt. Bilder, deren Kontrast hauptsächlich von T<sub>2</sub> bestimmt wird nennt man entsprechend *T<sub>2</sub>-gewichtet* (*T<sub>2</sub>w*).

Da diese drei Eigenschaften in verschiedenen Geweben z. T. sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sind, können durch Betonung einer der drei Eigenschaften unterschiedliche Gewebe-Kontraste, im Gegensatz zur Computertomographie bereits ohne Kontrastmittel, im MR-Bild erzeugt werden.

Um diese unterschiedlich gewichteten Bilder zu erhalten werden im Wesentlichen zwei Parameter verändert: die *Repetitionszeit* (*»Time to Repetition«*) *TR* und die *Echozeit* (*»Time to Echo«*) *TE*. Die Repetitionszeit gibt an, wie viel Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen vergeht. Sie beeinflusst den T<sub>1</sub>-Kontrast, denn sie bestimmt, wie lange die Protonen Zeit haben sich zu erholen und wieder angeregt werden können. Kurze Repetitionszeiten unter ca. 600 ms führen zu einer Betonung der Gewebe mit kurzer T<sub>1</sub>-Zeit, d.h. schneller T<sub>1</sub>-Relaxation und zu einem hohen T<sub>1</sub>-Kontrast. Im Falle langer Repetitionszei-

ten über ca. 1500 ms haben alle Gewebe ausreichend Zeit zu relaxieren und können gleichermaßen wieder angeregt werden, der T<sub>1</sub>-Kontrast ist aufgehoben.

**Tabelle 2-1:** Zusammenhang zwischen TR, TE und dem entstehenden Bildkontrast (aus [77])

|         | TE kurz                                                           | TE lang                                              |
|---------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| TR kurz | T1-gewichtet                                                      | T1- und T2-gewichtet<br>⇒ keine praktische Anwendung |
| TR lang | Nicht T1-, nicht T2-gewichtet<br>⇒ dichte- bzw. protonengewichtet | T2-gewichtet                                         |

**Tabelle 2-2:** Relative Protonendichte sowie absolute Werte von T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> für verschiedene Gewebe (in ms) (aus [77])

| Gewebe             | Protonendichte | T <sub>1</sub> (1,5 T) | T <sub>2</sub> |
|--------------------|----------------|------------------------|----------------|
| Liquor             | 100            | 2400                   | 160            |
| Weißer Hirnschicht | 70             | 780                    | 90             |
| Graue Hirnschicht  | 85             | 920                    | 100            |
| Meningeom          | 90             | 400                    | 80             |
| Metastase          | 85             | 1800                   | 85             |
| Fettgewebe         | 100            | 260                    | 80             |

Die Echozeit gibt die Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals an. Sie beeinflusst den T<sub>2</sub>-Kontrast. Lange Echozeiten über ca. 60 ms führen zu einer Betonung der Gewebe mit langer T<sub>2</sub>-Zeit, d.h. mit langsamer T<sub>2</sub>-Relaxation, da die Gewebe mit kurzer T<sub>2</sub>-Zeit ihr Signal bereits früh verloren haben. Kurze Echozeiten unter ca. 30 ms führen also zu Bildern mit geringem T<sub>2</sub>-Kontrast, da in so kurzer Zeit noch kein Gewebe wesentlich an Signal verloren hat. Tabelle 2-1 verdeutlicht nochmals den Zusammenhang zwischen TR, TE und dem Bildkontrast. In Tabelle 2-2 sind die relevanten Parameter einiger Gewebe für die MR-Bildgebung aufgeführt. Hieraus ist u. a. ersichtlich, dass Fettgewebe infolge der kurzen T<sub>1</sub>- und (relativ) langen T<sub>2</sub>-Zeit in beiden Richtungen

gen hell dargestellt wird und Flüssigkeit (Liquor) infolge der langen  $T_1$ - und langen  $T_2$ -Zeit nur in der  $T_2$ -Wichtung signalreich, also hell, erscheint.

### *Schichtwahl und Ortscodierung*

Das äußere Magnetfeld  $B_0$  ist in Z-Richtung nicht homogen, sondern am Kopfe stärker als am Fußende. Es besitzt also einen *Gradienten*. Das bedeutet, dass die Larmorfrequenzen entlang des Gradienten fließend zum Kopfe hin zunehmen und somit jede Schicht des Untersuchungsvolumens eine charakteristische Larmorfrequenz besitzt. Die Position der angeregten und gemessenen Schicht sowie die Schichtdicke werden also durch die Stärke des Gradienten und die Frequenz des HF-Impulses bestimmt, da aufgrund der Resonanzbedingung nur die Schicht angeregt wird, deren Larmorfrequenz der gewählten Frequenz des HF-Impulses entspricht.

Die Ortscodierung innerhalb einer Schicht erfolgt ebenfalls durch Gradienten. Der Y-Gradient bewirkt eine Phasenkodierung, d.h. jede *Zeile* wird anhand ihrer charakteristischen Phasenlage identifiziert. Der X-Gradient hingegen bewirkt eine Frequenzkodierung, d.h. jede *Spalte* kann anhand ihrer eigenen Frequenz erkannt werden.

### *Bilddarstellung – Pixel, Voxel, Matrix und Field-of-View*

MR-Bilder sind primär digital und bestehen aus einem zweidimensionalen Raster aus Zeilen und Spalten, der *Matrix*. Jedes Rasterfeld in dieser zweidimensionalen Matrix entspricht einem *Pixel*. Diese zweidimensionalen Bilder können auf Monitoren dargestellt oder auf Filme belichtet und ausgedruckt werden. Die dem einzelnen Bild zu Grunde liegende Schicht entspricht jedoch keinem zweidimensionalen Raster, sondern in Abhängigkeit von der gewählten Schichtdicke einem dreidimensionalen Volumen. Jeder Pixel enthält somit Informationen über einen Teil des Volumens (*»Voxel«*; *Kunstwort aus Volumen und Pixel*). Jeder Pixel wird im Bild mit einem bestimmten Grauwert zwischen weiß und schwarz dargestellt. Die Summe der MR-Signale aller in einem bestimmten Voxel enthaltenen Protonen bestimmt den jeweiligen Grauwert des Pixels, wobei gilt: Je größer das MR-Signal, umso weißer wird das Pixel dargestellt. Die Grauwertverteilung eines MR-Bildes codiert also die Stärke des MR-Signals je Voxel.

Die Voxelgröße ist abhängig von der Größe der Matrix, d.h. von der Anzahl der Zeilen und Spalten, und von der Größe des *Field-of-View* (FOV). Das FOV entspricht der Größe des gewählten Bildausschnittes. Es kann z.B. bei der Untersuchung eines Knies kleiner gewählt werden als bei der Untersuchung eines gesamten Beines.

Eine möglichst hohe räumliche Auflösung des MR-Bildes wird also durch ein möglichst kleines FOV bei hoher Matrixgröße mit resultierenden kleinen Pixeln erreicht. Allerdings führt ein kleines FOV bei großer Matrix zu einem geringen *Signal-zu-Rausch-Verhältnis* (»Signal-To-Noise-Ratio«; SNR), d.h. zu einer »Unschärfe« des MR-Bildes, sowie zu längeren Messzeiten. Matrixgröße und FOV können also nicht ohne nachteilige Auswirkungen auf den Bildkontrast und die Bildqualität unendlich groß bzw. klein gewählt werden. Weitere Faktoren, die das SNR beeinflussen, sind Schichtdicke, Anzahl der Messungen, TR und TE, Flip-Winkel ( $\alpha$ ), Magnetfeldstärke und die gewählte Sende- und Empfangsspule.

In diesem Zusammenhang soll kurz der Begriff des *Partialvolumeneffektes* erklärt werden. Dieser Effekt tritt an Grenzflächen von Organstrukturen auf wenn einzelne Voxel Anteile verschiedener Strukturen enthalten und das Signal dieser Voxel somit den Mittelwert dieser unterschiedlichen Strukturen repräsentiert. Zur Veranschaulichung dieses Effektes dient Abbildung 2-7 (in Kapitel 2.3.3 Vorbereitung, Messungen und Auswertung, Seite 33): Diejenigen Voxel, durch die die Kontur des Kreises verläuft, enthalten das Signal sowohl derjenigen Strukturen die innerhalb des Kreises liegen (schwarz) als auch derjenigen Strukturen die außerhalb des Kreises liegen (weiß). Das resultierende Signal dieser Voxel ist daher grau. Es wird ersichtlich, dass der Partialvolumeneffekt somit eine geometrische Unschärfe bedingt und mit zunehmend geringerer räumlicher Auflösung größer wird.

### Sequenzen

Eine MR-Sequenz wird charakterisiert durch die Abfolge der verschiedenen Schritte, die zu Erzeugung und Empfang eines MR-Signals notwendig sind. Je nach Anforderungsprofil des zu messenden Körperabschnittes (Abdomen, Extremitäten, etc.) können die einzelnen Schritte dabei unterschiedlich ausgeführt

werden. Im Wesentlichen folgen alle gebräuchlichen MR-Sequenzen folgendem Muster:

- |                    |                                                                                                                                          |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Anregung        | – Einschalten des <i>Schichtwahlgradienten</i><br>– <i>Anregungsimpuls</i> (HF-Impuls)<br>– Ausschalten des <i>Schichtwahlgradienten</i> |
| 2. Phasenkodierung | – Einschalten des <i>Phasenkodiergradienten</i>                                                                                          |
| 3. Echoerzeugung   | – abhängig von der verwendeten Sequenz                                                                                                   |
| 4. Messung         | – Einschalten des <i>Frequenzgradienten</i><br>– <i>Empfang</i> des Echos                                                                |

Diese Schritte müssen je nach gewünschter Bildqualität mehrmals hintereinander wiederholt werden.

Die zurzeit in der klinischen Bildgebung wichtigsten Sequenzen sind die Spinecho-, und die Gradientenecho-Sequenzen. Innerhalb dieser Grundtypen gibt es wiederum einige Subtypen, wie z.B. die u. a. in dieser Studie verwendete Turbo-Field-Echo-Sequenz, einer speziellen Gradientenecho-Sequenz. Der entscheidende Unterschied zwischen Spinecho- und Gradientenecho-Sequenzen ist die Erzeugung des Echos. Bei den Spinecho-Sequenzen geschieht dies durch einen  $180^\circ$ -HF-Impuls. Dieser zwischengeschaltete Impuls verlängert die Sequenz und somit die Messzeit deutlich. Da bei Gradientenecho-Sequenzen das Echo mit den Gradientenspulen erzeugt wird entfällt der zeitraubende  $180^\circ$ -Impuls und es können deutlich kürzere Messzeiten erreicht werden. Diese Sequenzen sind daher u. a. weniger anfällig für Bewegungsartefakte.

### 2.3.2 Phasenkontrastangiographie

Im Folgenden wird die in der zugrunde liegenden Arbeit verwendete spezielle Technik der Phasenkontrastangiographie (MR-PCA) sowie die Validität der Methode erläutert.

#### *Prinzip*

Bei der MR-PCA werden Bilder erzeugt, deren Grauwertverteilung nicht die Stärke des MR-Signals der Spins, sondern die Geschwindigkeit der Spins in je-

dem Voxel der Matrix codiert. Diese *Geschwindigkeitscodierung* (»Velocity Encoding«,  $V_{\text{enc}}$ ) wird durch die Schaltung eines zusätzlichen Gradienten (s. auch Kapitel 2.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie, Seite 16 ff., Abschnitt »Schichtwahl und Ortscodierung«) bewirkt. Dieser Gradient besitzt eine positive und eine negative Halbwelle von identischer Stärke und Dauer. Die positive Halbwelle bewirkt eine je nach Lagebeziehung zum Gradienten unterschiedliche Phasenverschiebung der Spins. Die negative Halbwelle macht diese Phasenverschiebung exakt rückgängig, vorausgesetzt die Spins (bzw. die Protonen) befinden sich noch am gleichen Ort. Diejenigen Spins also, die sich bewegt haben, behalten einen Teil ihrer Phasenverschiebung in Abhängigkeit vom Ausmaß ihrer Lageveränderung, also ihrer Geschwindigkeit. Wird nun ein Bild derselben Schicht mit und ein Bild ohne Geschwindigkeitsgradienten aufgenommen, lässt sich die Differenz der Phasenverschiebung der stationären und der bewegten Spins errechnen. Diese ist proportional zur Geschwindigkeit der Spins.

Die Vorteile der Methode sind eine hohe Genauigkeit (siehe folgenden Abschnitt), auch bei niedriger Flussgeschwindigkeit, und ein hoher Gefäß-Gewebe-Kontrast. Folgende Nachteile müssen jedoch in Kauf genommen werden: zeitaufwendige Bildrekonstruktion und lange Messzeit, da immer zwei Bilder, eines mit und eines ohne Geschwindigkeitscodierung, aufgenommen werden müssen. Außerdem können nur Flüsse entlang des geschalteten Gradienten gemessen werden. Mehrdimensionale Messungen erfordern die Schaltung zusätzlicher Gradienten, die mit einer Verlängerung der Messzeiten einhergehen.

### *Validität*

Die Validität der MR-PCA zur Blutflussmessung in Nierenarterien wurde sowohl im Tierversuch [78] als auch am Menschen [79] untersucht. Wolf et al. korrelierten die Ergebnisse der MR-PCA mit den Ergebnissen der PAH-Clearance als etablierte Methode zur renalen Blutflussmessung und fanden einen Fehler von weniger als 6 % in 6 von 7 Probanden bei einer  $V_{\text{enc}}$  von 150 cm/s, entsprechend einer Korrelation mit  $r = 0,93$  [79]. Schoenberg et al. verglichen die Ergebnisse der MR-PCA im Tierversuch mit den Ergebnissen einer über einen dauerhaft implantierten Messfühler simultan durchgeführten Ultraschallmessung. Hierbei war die Korrelation mit  $r = 0,99$  noch besser [78].

Die Genauigkeit der Flussmessungen mittels MR-PCA wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Die Quellen systematischer und zufälliger Fehler wurden u. a. von Wolf et al. [80] und Lotz et al. [81] eingehend im Detail untersucht und zusammengefasst. Da gezeigt werden konnte, dass die Standardabweichung der Messungen mit abnehmendem SNR proportional ansteigt, bestimmen die Determinanten des SNR (s. Kapitel 2.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie, Seite 22) folglich auch die Genauigkeit der Flussmessungen. Insbesondere der räumlichen Auflösung kommt hierbei entscheidende Bedeutung zu. Mit zunehmend höherer räumlicher Auflösung und folglich abnehmendem Partialvolumeneffekt (s. Kapitel 2.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie, Seite 16 ff.) nimmt einerseits zwar der systematische Fehler ab, andererseits nimmt der zufällige Fehler infolge eines zunehmend geringeren SNR jedoch zu [80]. Die räumliche Auflösung muss daher an den Durchmesser des zu messenden Gefäßes angepasst und ausbalanciert werden. Während eine zu hohe räumliche Auflösung mit geringem SNR in einem entsprechend unscharfen Bild resultiert und per visuellem Eindruck leicht vermieden werden kann, offenbart sich eine zu geringe Auflösung zunächst nicht über den Bildeindruck. Signifikante Partialvolumeneffekte mit Einfluss auf die Genauigkeit von Flussmessungen treten auf, wenn die Pixelgröße ein Drittel des Gefäßdurchmessers überschreitet [81]. Wolf et al. fanden einen systematischen Fehler  $< 9\%$  bei einer Auflösung von 5 Pixeln pro Gefäßdurchmesser und ein optimales Verhältnis zwischen zufälligem und systematischem Fehler bei einer Auflösung von 7–8 Pixeln pro Gefäßdurchmesser für kleine Gefäße bei einer Schichtdicke von 5 mm [80].

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Genauigkeit der Flussmessungen mittels MR-PCA ist die korrekte Wahl der Geschwindigkeitscodierung  $V_{enc}$ . Die  $V_{enc}$ , ausgedrückt in cm/s, gibt die Ober-, bzw. Untergrenze der messbaren Geschwindigkeit an. Eine  $V_{enc}$  von z. B. 100 cm/s bedeutet daher, dass Geschwindigkeiten von  $-100$  bis  $+100$  cm/s gemessen werden können. Eine zu hoch gewählte  $V_{enc}$  resultiert in einem vermehrten Rauschen des Geschwindigkeitsbildes und eine zu niedrig gewählte  $V_{enc}$  verursacht einen Phasenumschlag (»Aliasing«) wenn die tatsächliche Geschwindigkeit die  $V_{enc}$  überschreitet [81]. Hieraus wird ersichtlich, dass die  $V_{enc}$  der tatsächlich zu messenden Geschwindigkeit möglichst exakt angepasst werden muss. Je mehr die  $V_{enc}$  der zu messenden Geschwindig-

keit entspricht, desto exakter sind die Messergebnisse zu erwarten, wobei Geschwindigkeitsmessungen im Vergleich zu Flussmessungen für diesen Fehler anfälliger sind [81]. Insgesamt kann der Messfehler, der infolge einer inadäquaten  $V_{enc}$  auftritt, mit  $< 2,1\%$  angenommen werden [80]. Zudem sind sowohl ein vermehrtes Rauschen des Bildes als auch das Aliasing einfach zu erkennen und somit leicht zu vermeiden.

Der nächste kritische Faktor hinsichtlich der Genauigkeit der Methode ist die Ebene der Messungen, bzw. deren Bezug zum Verlauf des zu messenden Gefäßes. Dieser Fehler ist abhängig vom Auftreten von Partialvolumeneffekten an der Grenze eines schräg durch die Ebene verlaufenden Gefäßes. Die höchste Genauigkeit der Messungen kann daher erwartet werden, wenn sich die gemessene Schicht bei möglichst geringer Dicke orthogonal zum Gefäßverlauf, bzw. zur Flussrichtung orientiert [80, 81]. Eine Abweichung von  $\pm 11^\circ$  resultiert in einem Fehler  $< 3\%$  [80] und Abweichungen der Messebene  $> 15^\circ$  gehen mit Abweichungen der Messergebnisse  $> 10\%$  einher [81].

Schließlich birgt auch die Auswertung der Flussmessungen durch den Untersucher Fehlerquellen. Diese beziehen sich im Wesentlichen auf die Definition des zu analysierenden Bildausschnittes, bzw. der entsprechenden Pixel. Dies geschieht durch Einzeichnen einer so genannten *Region of Interest (ROI)* in den Geschwindigkeitsbildern. Dabei ist darauf zu achten, dass die ROI einerseits sämtliche Pixel mit erkennbarem Flusssignal erfasst, andererseits jedoch wenige Pixel der statischen Umgebung enthält um den zufälligen Fehler zu minimieren [80]. Nach zunächst manuellem Festlegen kann, je nach verwendeter Software, die ROI semiautomatisch möglichst optimal an die Gefäßkontur angepasst werden. Diese Vorgehensweise vereinfacht das Verfahren und trägt so zu einer Steigerung der Genauigkeit bei [81].

### 2.3.3 Vorbereitung, Messungen und Auswertung

#### *Vorbereitung*

Die MRT-Messungen wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörpermagnetresonanztomographen der Firma Philips (Gyroscan Intera 1.5 T, PHILIPS Medizin Systeme GmbH, Hamburg) durchgeführt (Abbildung 2-2).

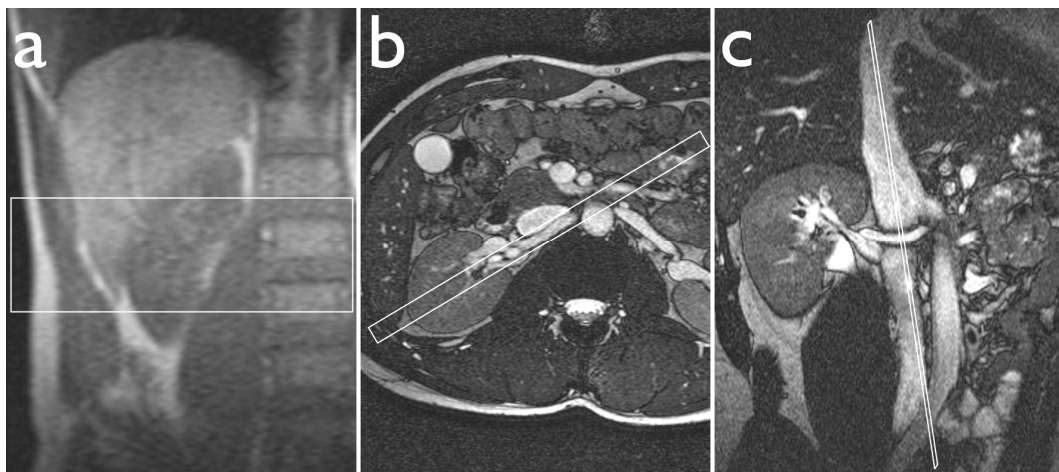


**Abbildung 2-2:** Ganzkörpermagnetresonanztomograph.  
System Gyroscan Intera 1.5T der Firma PHILIPS (© PHILIPS Medizin Systeme GmbH).

Vor Betreten des Untersuchungsraumes wurde den Probanden ein peripherer intravenöser Zugang (18 oder 20 Gauge) in der rechten oder linken Ellenbeuge angelegt. Die Probanden wurden anschließend in Rückenlage mit den Armen neben dem Körper auf dem Untersuchungstisch gelagert und es wurden Elektroden zur Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) mit drei Ableitungen platziert. Des Weiteren wurde zum Empfang des MR-Signals eine Oberflächenspule mit insgesamt fünf Elementen (SENSE™-Cardiac Spule, PHILIPS Medizin Systeme GmbH, Hamburg) in Höhe der Nieren angelegt sowie ein drucksensibler Fühler zur Aufzeichnung des Atemzyklus. Schließlich wurden 120 ml der jeweiligen Untersuchungssubstanz in das automatische Injektorsystem (Spectris® MR Injection System, MEDRAD Medizinische Systeme GmbH, Volkach) manuell aufgezogen und dieses dann an den venösen Zugang angeschlossen. Wie üblich bekamen die Probanden zum Lärmschutz einen Kopfhörer aufgesetzt, sowie eine Klingel

in die Hand, um im Falle eines unvorhergesehenen Ereignisses auf sich aufmerksam machen zu können.

Nachdem die Probanden derart gelagert und vorbereitet waren, wurden zunächst Übersichtsbilder (Survey) in den drei Ebenen des Raumes zur Lokalisation der rechten Niere erzeugt. Anschließend wurde mit Hilfe von flusssensitiven Gradientenecho-Sequenzen zur gezielten Darstellung des Gefäßsystems (Balanced-Turbo-Field-Echo [BTFE]) der Verlauf der rechten Nierenarterie dargestellt. Diese Sequenzen erfolgten respiratorisch getriggert, d.h. der Proband wurde instruiert gleichmäßig ein- und auszuatmen und die Akquisition des Bilddatensatzes erfolgte immer während der Inspiration. Bei zwei der Probanden wurde als Normvariante eine akzessorische zweite Nierenarterie gefunden. In diesen Fällen wurde das größere Gefäß für die Messungen verwendet.

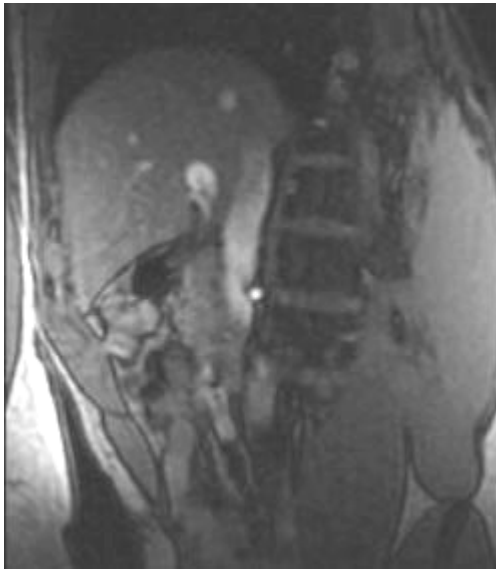


**Abbildung 2-3:** Planungssequenzen zur Phasenkontrastmessung.

**(a)**—Übersichtsbild in koronarer Orientierung mit eingezeichnetem Volumen der ersten flusssensitiven Sequenz über den Hilus der rechten Niere. **(b)**—Transversaler Schnitt aus dem in (a) eingezeichneten Volumen exakt in Höhe der rechten Nierenarterie mit eingezeichneten Volumen der zweiten Planungssequenz in schräg koronarer Orientierung entlang des Verlaufes der rechten Nierenarterie. **(c)**—Schräg koronarer Schnitt aus dem in (b) eingezeichneten Volumen mit zentral dargestellter Nierenarterie. Hier ist die Ebene der eigentlichen Messsequenz eingezeichnet.

Die Abbildung 2-3 verdeutlicht den Ablauf der Planungssequenzen zum Erreichen der korrekten Messebene. Durch dieses Procedere wird gewährleistet,

dass die Messung in einer Ebene erfolgt, die orthogonal zur Nierenarterie orientiert ist. Auf die Bedeutung dieser Notwendigkeit wurde bereits hingewiesen (s. Kapitel 2.3.2 Phasenkontrastangiographie, Seite 23 ff.).



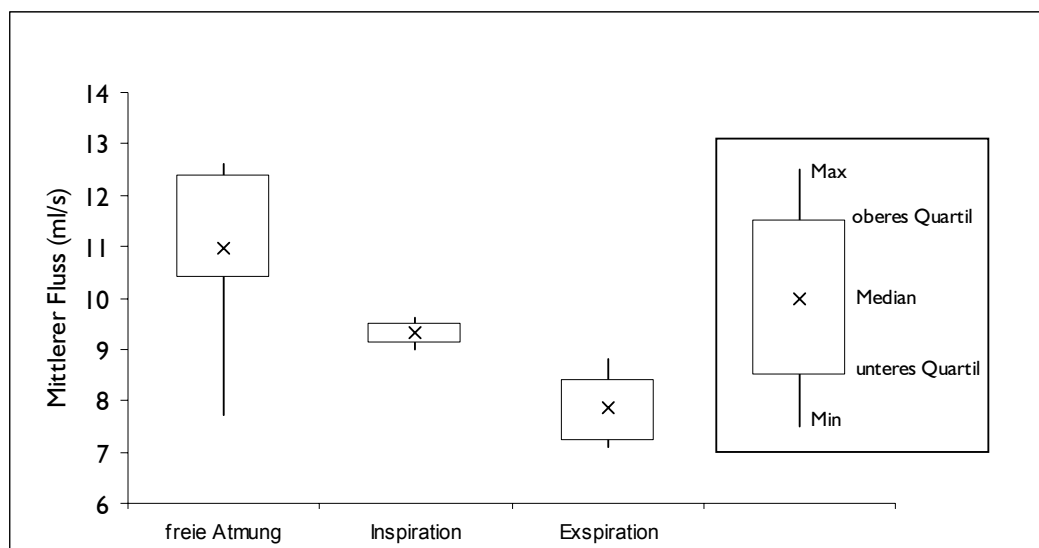
**Abbildung 2-4:** TFE-Sequenz zur Phasenkontrastangiographie.

Die signalintense (helle) Struktur zentral im Bild entspricht der im Querschnitt getroffenen Nierenarterie.

Nach Lokalisation der rechten Nierenarterie erfolgte die eigentliche Messung des renalen Blutflusses mittels Phasenkontrastangiographie (MR-PCA, s. Kapitel 2.3.2 Phasenkontrastangiographie, Seite 23 ff.). Bei der hierzu verwendeten Sequenz handelte es sich ebenfalls um eine flusssensitive Sequenz (Turbo-Field-Echo [TFE]). Ein Beispielbild dieser Sequenz ist in Abbildung 2-4 wiedergegeben. Man erkennt zentral im Bild die rechte Nierenarterie im Querschnitt als signalintensiven (hellen) Punkt. Tabelle 7-1, Tabelle 7-2 und Tabelle 7-3 im Anhang geben die relevanten Geräteparameter der verwendeten Sequenzen wieder. Dabei wurden insbesondere die Parameter der Sequenz zur MR-PCA sorgfältig ausgewählt um den systematischen und zufälligen Fehler der Methode zu minimieren (s. Kapitel 2.3.2 Phasenkontrastangiographie, Seite 23 ff.).

Die Nieren und somit auch die Nierenarterien folgen der Atembewegung. Um einen nachteiligen Einfluss dieser Atembewegungen möglichst zu verringern

oder zu vermeiden, wurden die BTFE-Sequenzen während der Inspirationsphase des Atemzyklus und der Survey sowie die TFE-Sequenzen mit Phasenkontrastangiographie in kurzzeitigem willkürlichen Atemstillstand durchgeführt. Entsprechende vergleichende Vorversuche hatten gezeigt, dass der willkürliche Atemstillstand in tiefer Inspiration für die Probanden subjektiv komfortabler ist im Vergleich zum Atemstillstand in tiefer Expiration. Objektiv führte diese Technik darüber hinaus auch zu einer geringeren Variabilität der Messergebnisse (s. Abbildung 2-5). Die Messungen mit freier Atmung weisen hier die größte Variabilität auf. Diese eigenen Beobachtungen und Messungen werden unterstützt durch eine sowohl in-vivo als auch in-vitro durchgeführte Studie von Debatin et al., welche ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass in Atemstillstand durchgeführte Messungen genauer sind als solche mit freier Atmung [82].



**Abbildung 2-5:** Einfluss der Atmung auf die Messung des renalen Blutfluss.

Vergleichende Messungen am Beispiel eines Probanden (SG). Der mittlere Fluss wurde aus jeweils fünf Einzelmessungen errechnet.

### Messungen

Jede Flussmessung besteht aus 20 Einzelmessungen (Frames), verteilt über den Herzzyklus (RR-Intervall). Die Synchronisation mit dem Herzzyklus geschah mittels des angelegten EKGs. Für jeden Frame wurden jeweils eine flusskompensierte

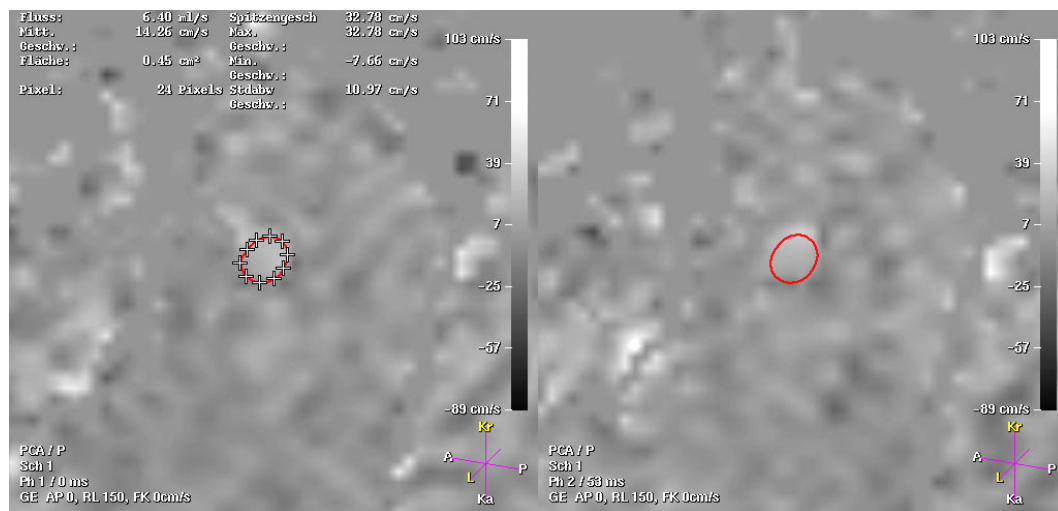
und eine flusssensitive Messung durchgeführt, um nach Subtraktion dieser Bilder die Geschwindigkeitsbilder (Phasenkontrastbilder) zu erhalten. Die Dauer einer Flussmessung lag dabei, in Abhängigkeit von dem individuell zugrunde liegenden RR-Intervall, d.h. der Herzfrequenz, bei ca. 20 s. Diese Zeitspanne war ausreichend kurz für den erforderlichen willkürlichen Atemstillstand in Inspiration. Zunächst wurden bei jedem Probanden fünf Messungen hintereinander im Abstand von jeweils einer Minute durchgeführt um den individuellen Ausgangswert des renalen Blutflusses zu bestimmen (basale Messungen, Zeitpunkte  $t = -5$  bis  $t = -1$ ). Anschließend wurde die Injektion der jeweiligen Testsubstanz gestartet ( $t = 0$ ). Die Injektionsdauer errechnet sich bei einer Menge von 120 ml und einer Injektionsgeschwindigkeit von 3 ml/s auf 40 s. Beginnend zehn Sekunden nach dem Start der Injektion wurden erneut fünf Messungen hintereinander durchgeführt (Zeitpunkte  $t = 1-5$ ). Anschließend wurden alle drei Minuten Messungen bis 30 Minuten nach Injektionsbeginn durchgeführt (Zeitpunkte  $t = 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26$  und  $30$ ). Bei keinem der Probanden kam es dabei zu Komplikationen wie z.B. einer Unverträglichkeitsreaktion nach Kontrastmittelinjektion oder Panikattacken infolge Platzangst. Die Details einer jeden Untersuchung wurden protokolliert und sämtliche Daten der Untersuchung wurden für die spätere Auswertung zweifach elektronisch archiviert.

Nach Abschluss dieses Verfahrens wurde, neben anderen Parametern, der mittlere Fluss in ml/s von der Software automatisch errechnet und wiedergegeben. Dabei errechnet sich der mittlere Fluss aus dem Produkt der gemessenen Fläche (Pixelgröße in  $\text{cm}^2 \cdot \text{Anzahl der Pixel}$ ) und der mittleren Geschwindigkeit (in  $\text{cm/s}$ ).

### *Auswertung*

Die Daten der MRT-Flussmessungen wurden an der Befundungsstation des MRT-Arbeitsplatzes (EasyVision® Release 5.1, PHILIPS Medizin Systeme GmbH, Hamburg) ausgewertet. Zu diesem Zweck wurde in den einzelnen Phasenkontrastbildern um die Kontur der rechten Nierenarterie eine ROI (Region of Interest; s. auch Kapitel 2.3.2 Phasenkontrastangiographie, Seite 26) gezeichnet um die zu messende Fläche zu definieren. In einem ersten Schritt wurde auf einem Bild zunächst grob manuell eine ROI eingezeichnet. Im zweiten Schritt wurde diese ROI von der Software der Befundungsstation aktiv an die Kontur des Gefäßes

angepasst, wobei sich die Software an den Grauwerten der einzelnen Voxel orientiert und somit eine höchstmögliche Genauigkeit der Konturanpassung erreicht wird. Die Kontur wurde schließlich durch die Software automatisch auf die restlichen 19 Bilder übertragen. Nach diesem Schritt erfolgte die visuelle Kontrolle der korrekten Positionierung der ROI in jedem Bild. Die Abbildung 2-6 zeigt zwei Beispiele zu diesem Procedere.

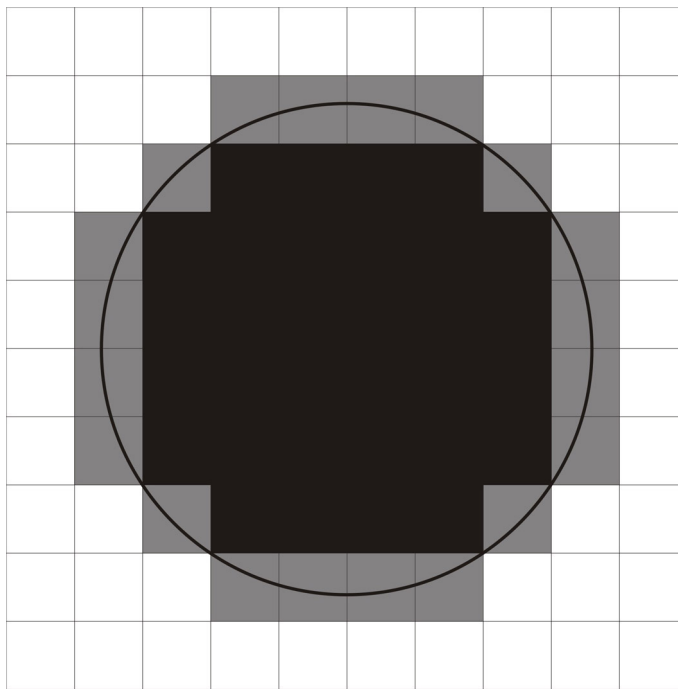


**Abbildung 2-6:** Auswertung der MRT-Flussmessungen.

Phasenkontrastbilder aus einer der Untersuchungen mit eingezeichneter ROI. Links: Phase 1 bei 0 ms im Herzzyklus mit Anzeige der Messwerte; Rechts: Phase 2 bei 53 ms).

Die Grauwerteverteilung codiert dabei die Flussgeschwindigkeit der Protonenspins innerhalb eines jeden Voxels. Dabei gilt: je heller der Wert, desto schneller die Flussgeschwindigkeit (s. Skala am rechten Bildrand in Abbildung 2-6). Die auf den Bildern zu erkennende Inkongruenz der Kontur der ROI mit der Fläche des Gefäßes erklärt sich aus der Tatsache, dass dem MRT-Bild eine Matrix aus  $176 \cdot 176$  quadratischen Voxeln zugrunde liegt, die Gefäßkontur aber rund, bzw. oval ist. Die Abbildung 2-7 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen der ROI, bzw. der Gefäßkontur (schwarzer Kreis im Bild) und den tatsächlich gemessenen Voxeln (schwarz und grau unterlegt). Es wird dabei klar, dass die gemessene Fläche, bedingt durch die geometrische Inkongruenz, mit der zu messenden Fläche nicht exakt übereinstimmen kann (s. auch Kapitel 2.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie, Seite 16 ff.). Bei der weiter oben

erwähnten visuellen Kontrolle der Positionierung der ROI, wobei die tatsächlich gemessenen Voxel farbig hinterlegt eingeblendet wurden, wurde daher auf eine möglichst exakte Abdeckung der Gefäßfläche geachtet.



**Abbildung 2-7:** Region of Interest (ROI).

Beziehung zwischen der ROI (schwarzer Kreis) und den gemessenen Voxeln (schwarze und graue Quadrate).

## 2.4 Statistik

Die statistischen Auswertungen der so gewonnen Daten des RBF wurden von Herrn AR Dr.G. Eichner, Mitarbeiter am Mathematischen Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen, mit Hilfe der Software R (inkl. Package »nlme«) [83, 84] vorgenommen.

Aus dem Studiendesign (s.Kapitel 2.1 Studiendesign, Seite 14 ff.) und der formulierten Fragestellung (s.Kapitel 1.3 Fragestellung, Seite 13 ff.) ergibt sich die Notwendigkeit, die RBF-Daten einerseits hinsichtlich der Veränderungen *innerhalb* einer Messsequenz in Abhängigkeit von der Behandlung mit NaCl oder KM

und andererseits hinsichtlich der Veränderungen *zwischen* den Messsequenzen mit NaCl oder KM innerhalb eines Individuums zu analysieren.

Die RBF-Daten besitzen eine hierarchische Korrelationsstruktur mit zwei Stufen innerhalb eines jeden Individuums: Auf der ersten Stufe liegt Korrelation zwischen den Messungen innerhalb einer jeden Sequenz vor und auf der zweiten Stufe zwischen den zwei (zu verschiedenen Behandlungen gehörenden) Sequenzen, die am selben Individuum erhoben wurden. Für die statistische Analyse des RBF-Verlaufes wurde ein lineares Modell mit gemischten Effekten verwendet [85]. Die Effekte werden als »gemischt« bezeichnet, da sowohl feste Effekte (Engl.: »*fixed-effects*«) als auch zufällige Effekte (Engl.: »*random-effects*«) in der Modellierung verwendet werden, die die Abhängigkeit des RBF-Verlaufes von verschiedenen Einflüssen beschreiben soll. In dem Modell wurde einerseits der longitudinale Charakter der Daten berücksichtigt und andererseits, dass ein gewisser Anteil an statistischer Variabilität zwischen den beobachteten RBF-Verläufen auf (natürliche) Unterschiede zwischen den (als zufällige Stichprobe gezogenen) Individuen zurückzuführen sein kann (was in konventionellen Modellen mit nur festen Effekten nicht gesondert berücksichtigt würde).

Das erstellte Modell mit gemischten Effekten ist eine lineare Regression von RBF an Zeit und Behandlung mit

- *festen Effekten*, die den mittleren zeitlichen RBF-Verlauf beschreiben und seine Abhängigkeit von den Behandlungen (d.h. die Interaktion zwischen Zeit und Behandlung), und
- *zufälligen Effekten*, die die nach Individuen gruppierende Struktur der Longitudinaldaten abbilden und die inter-individuelle Variabilität in den RBF-Verläufen ermöglichen.

Dieses Modell mit gemischten Effekten gestattet es, systematische Unterschiede (= feste Effekte) in den mittleren RBF-Verläufen zwischen den Behandlungen zu beurteilen, quasi nachdem der aufgrund individueller Einflüsse verursachte Anteil der Verläufe-Variabilität (durch zufällige Effekte) »herausgerechnet« wurde. Die Verwendung von zufälligen Effekten führt so zu adäquateren Schätzern für die eigentlich interessierenden festen Effekte (hier für Zeit, Behandlung sowie deren Interaktionen) und deren Standardfehlern (welche in einem Modell ohne zufällige Effekte tendenziell größer ausfallen würden). Gleichzeitig dämp-

fen zufällige Effekte den Einfluss extremer Beobachtungen (=potenzielle Ausreißer) auf die festen Effekte. Darüber hinaus kann innerhalb der Behandlungsgruppen für jeden Zeitpunkt die inter-individuelle Variabilität der RBF-Daten quantifiziert werden (und z.B. mit der intra-individuellen Variabilität, die durch das Modell unvermeidlich nicht erklärt werden kann, verglichen werden). Schließlich sind fehlende (=»missing«) Daten – sofern sie als zufällig fehlend (»missing at random«) erachtet werden können – weniger problematisch als in Modellen mit ausschließlich festen Effekten. In dieser Studie fehlende Daten konnten als »missing at random« erachtet werden.

Um die eingangs beschriebene hierarchische Korrelationsstruktur zu berücksichtigen und die unten formulierten Fragen beantworten zu können, wurde für den RBF-Verlauf ein zweistufiges lineares Regressionsmodell mit gemischten Effekten verwendet, das den RBF-Trend entlang der Zeit und Unterschiede zwischen den Behandlungen (NaCl und KM) modelliert. Konkret enthält es die folgenden Effekte: eine behandlungsabhängige, partiell lineare Funktion in der Zeit, die durch feste Effekte insbesondere so modelliert ist, dass sie direkt nach der Injektion zum Zeitpunkt  $t = 0$  einen »Sprung« im RBF zulässt, der wiederum von einem linearen zeitlichen Trend im RBF gefolgt wird. Zur Berücksichtigung der inter-individuellen Variabilität in den mittleren basalen RBF-Werten wurde ein zufälliger vertikaler Shift eingebaut. Für die zwischen den Behandlungen auftretende intra-individuelle Variabilität in den RBF-Verläufen wurde ein zufälliger Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Zeit (ebenfalls partiell linear) verwendet.

Bezüglich der Analyse des RBF-Verlaufes innerhalb einer Messsequenz wurden folgende Fragestellungen adressiert:

1. Ändert sich der durchschnittliche RBF nach Injektion von NaCl?
2. Ändert sich der durchschnittliche RBF nach Injektion von KM?
3. Gibt es einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (NaCl und KM) in Bezug auf den Verlauf des RBF nach jeweiliger Injektion?

Zusätzlich zu den obigen Untersuchungen wurde der frühe RBF-Verlauf nach Injektion von NaCl oder KM analysiert, d.h. es erfolgte eine separate Betrachtung der Messungen zu den Zeitpunkten  $t = 1$  bis  $t = 5$  hinsichtlich eines möglichen signifikanten Unterschiedes in der mittleren relativen Abweichung

des RBF zwischen den beiden Behandlungen. Die Werte für die mittlere relative Abweichung je Zeitpunkt wurden aus den 10–12 individuellen relativen Abweichungen bestimmt. Die individuelle mittlere relative Abweichung je Zeitpunkt  $t$  wurde wie folgt berechnet:  $[(\text{RBF zum Zeitpunkt } t) - (\text{individueller mittlerer basaler RBF})] / (\text{individueller mittlerer basaler RBF})$ . Der mittlere basale RBF wurde bestimmt als Mittelwert der fünf Messungen vor Injektion von NaCl oder KM und war verschieden für jedes Individuum und jede Behandlung. Für die statistische Analyse wurden die fünf frühen Messungen einer Messsequenz als Vektor betrachtet, damit die Korrelation zwischen den Messungen einer Sequenz berücksichtigt werden kann. Um die beiden Behandlungen (NaCl und KM) zu vergleichen, wurden für die einzelnen Individuen die Differenzen zwischen den Vektoren der frühen relativen Abweichungen unter KM-Gabe und unter NaCl-Gabe bestimmt.

Damit wurden folgende Fragen bearbeitet: Zu welchem Zeitpunkt innerhalb der ersten fünf Minuten ist die relative Abweichung des RBF:

4. unter Behandlung mit NaCl signifikant kleiner als null?
5. unter Behandlung mit KM signifikant kleiner als null?
6. unter Behandlung mit KM signifikant größer als unter Behandlung mit NaCl?

Die Bestimmung dieser Zeitpunkte erfolgte mittels der BONFERRONI-Methode für simultane obere 95% Konfidenzschranken. Diese Schranken wurden ermittelt um Aussagen der folgenden Art tätigen zu können: »Mit 95%iger Konfidenz ändert sich der RBF unter der Behandlung zum Zeitpunkt  $x$  im Mittel um höchstens  $y\%$ «.

## 3 Ergebnisse

Der Gesamtmittelwert des Blutflusses in einer Nierenarterie betrug 664 ml/min (95% Konfidenzintervall 599–728 ml/min; Spannbreite des durchschnittlichen basalen RBF 438–998 ml/min). Diese Werte errechnen sich aus den bis zu fünf basalen Messungen ( $t = -5$  bis  $-1$ ) aller 24 Messsequenzen.

Die Zerlegung der Gesamtstreuung der insgesamt 116 Messungen in drei Varianzkomponenten ergab folgende Schätzwerte für die jeweiligen Standardabweichungen (SD):

- Die *inter-individuelle* SD des durchschnittlichen basalen RBF betrug 104 ml/min. Dies entspricht einer relativen *inter-individuellen* SD von 15,7% bezogen auf den Gesamtmittelwert des RBF.
- Die *intra-individuelle* SD des durchschnittlichen basalen RBF *zwischen* beiden Studientagen betrug 62 ml/min. Dies entspricht einer relativen *intra-individuellen* SD von 9,3% bezogen auf den Gesamtmittelwert des RBF.
- Die *intra-individuelle* SD des durchschnittlichen basalen RBF *innerhalb* der beiden Studientage betrug 31 ml/min. Dies entspricht einer relativen *intra-individuellen* SD von 4,7% bezogen auf den Gesamtmittelwert des RBF.
- Die *intra-individuelle* SD des RBF nach Injektion betrug 60 ml/min, entsprechend einer relativen SD von 9% bezogen auf den Gesamtmittelwert des RBF.

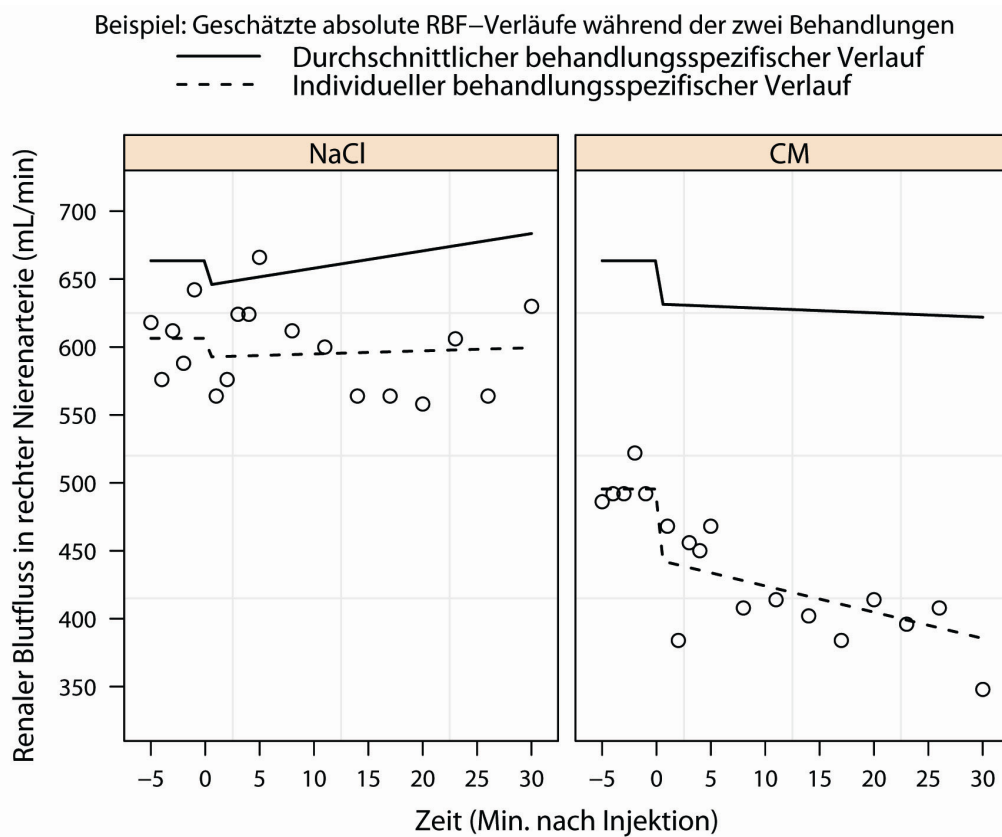
Es ergibt sich eine signifikante Differenz ( $p = 0,0003$ ) zwischen der SD *vor* und der SD *nach* Injektion (NaCl oder KM), wobei keine signifikante Differenz ( $p = 0,4931$ ) im Vergleich der beiden Substanzen untereinander bestand (bezogen auf die SD nach Injektion).

### 3.1 Analyse des gesamten RBF-Verlaufes

Die im Kapitel 2.4 Statistik, Seite 33 ff., formulierten Fragen 1–3 lassen sich wie folgt beantworten:

1. Der durchschnittliche RBF ändert sich nach Injektion von NaCl nicht signifikant um 18,3 ml/min ( $p = 0,0870$ ). Diese geringe Reduktion war gefolgt von

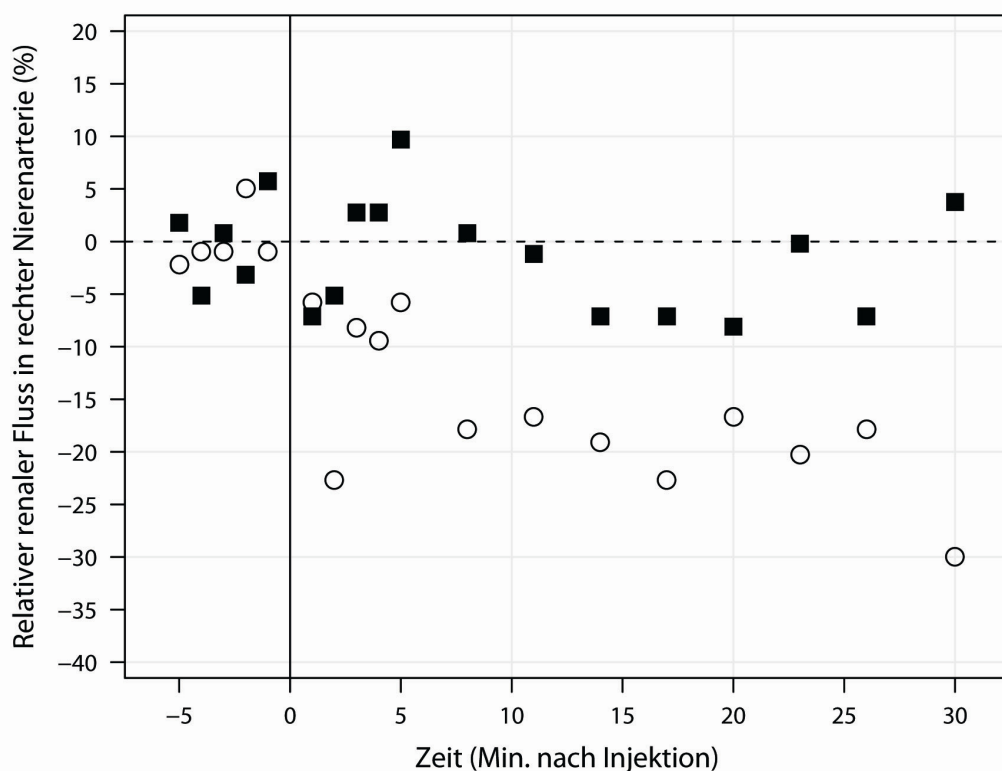
- einem kompensierenden Anstieg um 1,3 ml/min ( $p = 0,0275$ ) pro Minute. Das ursprüngliche basale Niveau wurde so bereits nach ca. 15 min wieder erreicht.
- Der durchschnittliche RBF ändert sich nach Injektion von KM signifikant um 31,9 ml/min ( $p = 0,0031$ ). Nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes von 30 min erreicht der durchschnittliche RBF das ursprüngliche basale durchschnittliche Niveau nicht wieder. Die Veränderung des durchschnittlichen RBF nach Injektion von KM beträgt  $-0,3$  ml/min ( $p = 0,5788$ ) pro Minute.
  - Der Unterschied zwischen den Verläufen des durchschnittlichen RBF nach Injektion von NaCl oder KM ist signifikant ( $p = 0,0481$ ).



**Abbildung 3-1:** Geschätzte absolute RBF-Verläufe während der zwei Behandlungen. Absoluter gemessener RBF (offene Kreise) und angepasster RBF-Verlauf (gestrichelte Linie) eines Probanden (JW) und durchschnittlicher behandlungsspezifischer RBF-Verlauf aller Probanden (durchgezogene Linie). Linkes Feld für die Behandlung mit NaCl, rechtes Feld für die Behandlung mit KM.

Abbildung 3-1 zeigt die absoluten Messwerte des RBF mit Darstellung der angepassten Verlaufskurven beider Studientage am Beispiel eines Probanden (JW) und dazu die jeweiligen durchschnittlichen behandlungsspezifischen RBF-Verläufe aller Probanden. Abbildung 3-2 verdeutlicht die relative Änderung des RBF bezogen auf den basalen RBF für beide Behandlungen (NaCl und KM) am Beispiel desselben Probanden wie in Abbildung 3-1.

Beispiel: Intra-individueller Vergleich des relativen RBF während der zwei Behandlungen



**Abbildung 3-2:** Intra-individueller Vergleich des relativen RBF während der zwei Behandlungen.

Relative Änderung des RBF bezogen auf den basalen RBF ( $t = -5$  bis  $-1$ ) am Beispiel eines Probanden (JW). Der absolute RBF betrug  $607 \text{ ml/min} \pm 26 \text{ ml/min}$  am ersten Studientag (NaCl ■) und  $497 \text{ ml/min} \pm 14 \text{ ml/min}$  am zweiten Studientag (Kontrastmittel ○).

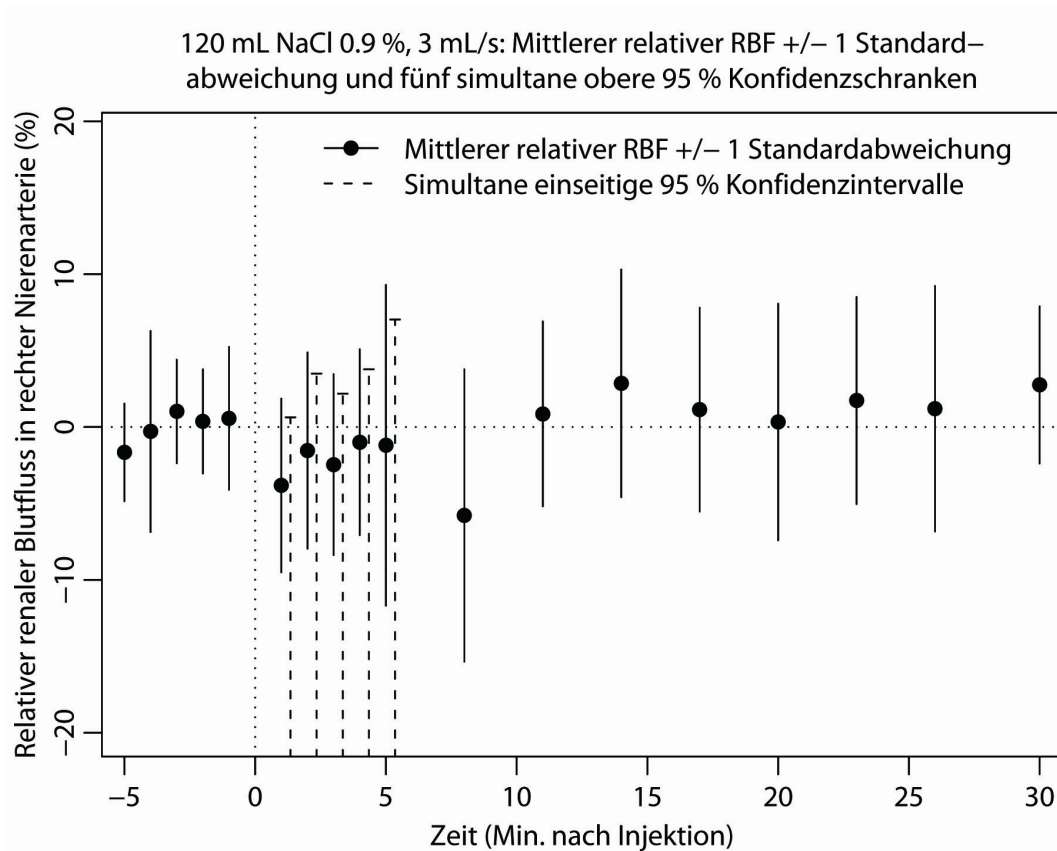
### 3.2 Analyse des frühen Verlaufes nach Injektion

Durch Betrachtung der simultanen 95 % BONFERRONI-korrigierten Konfidenzintervalle für die fünf frühen Messpunkte nach Injektion von NaCl oder KM ( $t = 1-5$ ) lassen sich die im Kapitel 2.4 Statistik, Seite 33 ff., formulierten Fragen 4–6 wie folgt beantworten: Die durchschnittliche relative Änderung des RBF ist (auf einem 5 % Signifikanzniveau)

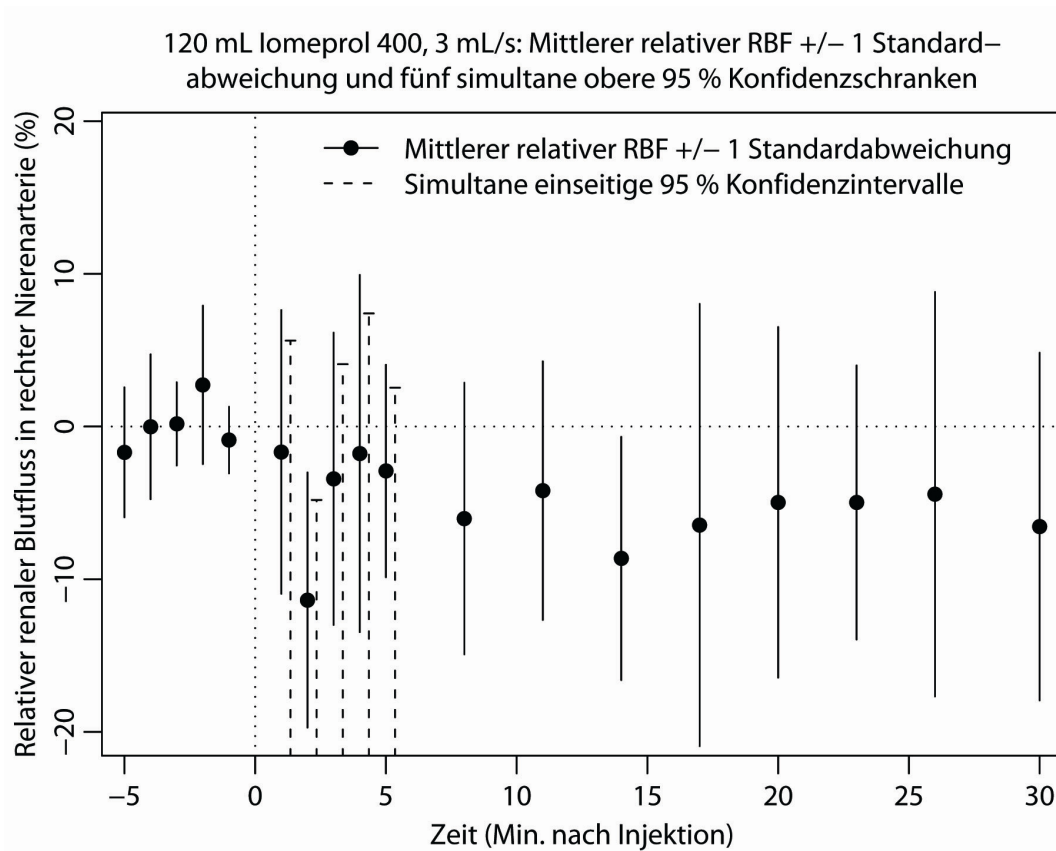
4. nach Injektion von NaCl nicht signifikant geringer als null, entsprechend der Ergebnisse des linearen Modells mit gemischten Effekten.
5. nach Injektion von KM zum Zeitpunkt  $t = 2$  signifikant geringer als null, nicht aber zu den Zeitpunkten  $t = 1, 3, 4$  und  $5$ .
6. nach Injektion von KM zum Zeitpunkt  $t = 2$  signifikant größer als nach Injektion von NaCl, nicht aber zu den Zeitpunkten  $t = 1, 3, 4$  und  $5$ .

Die maximale mittlere relative Änderung des RBF im frühen Verlauf nach Injektion von KM zum Zeitpunkt  $t = 2$  entsprach einer Reduktion von 11,4 %, während die Reduktion des RBF für die späteren Zeitpunkte ( $t > 5$ ) lediglich zwischen –4,2 % und –8,6 % lag (s. Abbildung 3-4 und Tabelle 3-1).

Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4 demonstrieren die durchschnittlichen Ergebnisse aller 12 Probanden für jeden der betrachteten Zeitpunkte getrennt nach Studientagen. Die hier grafisch wiedergegebenen Zahlenwerte sind in Tabelle 3-1 enthalten. Sowohl die Grafiken als auch die Tabelle verdeutlichen für jeden Zeitpunkt optisch die bereits festgestellte signifikante Differenz der SD *vor* Injektion gegenüber der SD *nach* Injektion (NaCl oder KM), wobei letztere insgesamt größer erscheinen.



**Abbildung 3-3:** Relative Änderung des renalen Blutflusses (RBF)—Studientag 1. Änderung des durchschnittlichen relativen RBF ( $\pm$  1 SD, schwarze Linien) bezogen auf den basalen RBF ( $t = -5$  bis  $-1$ ) nach Injektion von **NaCl** (Daten aller Probanden). Die gestrichelten vertikalen Linien (zur besseren Lesbarkeit geringfügig nach rechts versetzt) repräsentieren fünf simultane einseitige Konfidenzintervalle und die obere Begrenzung repräsentiert die simultane obere 95 % Konfidenzschranke. (Die entsprechenden Zahlenwerte sind in Tabelle 3-1 wiedergegeben.)



**Abbildung 3-4:** Relative Änderung des renalen Blutflusses (RBF)—Studientag 2. Änderung des durchschnittlichen relativen RBF ( $\pm$  1 SD, schwarze Linien) bezogen auf den basalen RBF ( $t = -5$  bis  $-1$ ) nach Injektion von **Kontrastmittel** (KM; Daten aller Probanden). Die gestrichelten vertikalen Linien (zur besseren Lesbarkeit geringfügig nach rechts versetzt) repräsentieren fünf simultane einseitige Konfidenzintervalle und die obere Begrenzung repräsentiert die simultane obere 95% Konfidenzschranke. (Die entsprechenden Zahlenwerte sind in Tabelle 3-1 wiedergegeben.)

**Tabelle 3-1:** Mittlere relative Änderung des renalen Blutflusses (RBF) in Bezug zum mittleren individuellen basalen RBF

| Zeit nach Injektion (min) | NaCl                 |                |        | Kontrastmittel       |                |        |
|---------------------------|----------------------|----------------|--------|----------------------|----------------|--------|
|                           | Anzahl der Probanden | Mittelwert (%) | SD (%) | Anzahl der Probanden | Mittelwert (%) | SD (%) |
| -1                        | 12                   | -1,6           | 3,2    | 12                   | -1,7           | 4,2    |
| -2                        | 12                   | -0,3           | 6,6    | 12                   | 0,0            | 4,7    |
| -3                        | 12                   | -1,0           | 3,4    | 12                   | 0,2            | 2,7    |
| -4                        | 12                   | 0,4            | 3,4    | 10                   | 2,7            | 5,2    |
| -5                        | 12                   | 0,6            | 4,7    | 10                   | -0,9           | 2,2    |
| 1                         | 12                   | -3,8           | 5,7    | 12                   | -1,7           | 9,3    |
| 2                         | 12                   | -1,5           | 6,4    | 12                   | -11,4          | 8,4    |
| 3                         | 12                   | -2,5           | 5,9    | 12                   | -3,4           | 6,6    |
| 4                         | 12                   | -1,0           | 6,1    | 12                   | -1,8           | 11,7   |
| 5                         | 12                   | -1,2           | 10,5   | 12                   | -2,9           | 7,0    |
| 8                         | 12                   | -5,8           | 9,6    | 12                   | -6,0           | 8,9    |
| 11                        | 10                   | 0,9            | 6,0    | 10                   | -4,2           | 8,5    |
| 14                        | 12                   | 2,9            | 7,4    | 12                   | -8,6           | 8,0    |
| 17                        | 10                   | 1,1            | 6,7    | 10                   | -6,4           | 14,5   |
| 20                        | 12                   | 0,3            | 7,7    | 10                   | -5,0           | 11,5   |
| 23                        | 10                   | 1,7            | 6,8    | 10                   | -5,0           | 9,0    |
| 26                        | 12                   | 1,2            | 8,0    | 12                   | -4,4           | 13,2   |
| 30                        | 10                   | 2,8            | 5,1    | 10                   | -6,6           | 11,4   |

SD=Standardabweichung

## 4 Diskussion

Der in dieser Studie gemessene durchschnittliche RBF betrug 664 ml/min. Dieser Wert ist vereinbar mit dem zu erwartenden physiologischen RBF von ca. 600 ml/min [79]. Als Reaktion auf eine i. v. Injektion eines jodhaltigen Röntgen-Kontrastmittels konnte eine statistisch signifikante Reduktion des durchschnittlichen RBF um 31,9 ml/min und, in der gesonderten Analyse der frühen Messpunkte nach Injektionsbeginn, eine signifikante Reduktion des RBF um 11,4 % zwei Minuten nach Injektionsbeginn nachgewiesen werden. Die als Gegenprobe durchgeführte Injektion der gleichen Menge an isotonischer Kochsalzlösung erbrachte hingegen keine statistisch signifikante Änderung, weder in Bezug auf den durchschnittlichen RBF mit einer statistisch nicht signifikanten Reduktion von 18,3 ml/min noch in Bezug auf einen anderen der frühen Messpunkte mit einer Reduktion von maximal 8,6 %.

### 4.1 Bewertung der Methode der MR-Phasenkontrastangiographie

Die Methode der MR-PCA ist in der Lage, den RBF zuverlässig zu messen [78, 79]. Verglichen mit der ebenfalls nicht-invasiven, jedoch aufwendigeren Methode der PAH-Clearance als Goldstandard zur Messung des RBF zeigen die Resultate der MR-PCA eine gute Korrelation ( $r = 0,93$ ) in Experimenten an humanen Probanden [79]. Im Tierversuch konnte im Vergleich zu simultanen invasiven, intravasalen Messungen mittels implantierten Ultraschallsonden sogar eine noch bessere Korrelation ( $r = 0,99$ ) gefunden werden [78].

Die Genauigkeit der MR-PCA zur Messung des RBF hängt von mehreren Faktoren ab. Diese stehen hauptsächlich in Zusammenhang mit der räumlichen Auflösung der Magnetresonanztomographie und somit mit deren Determinanten (s. Kapitel 2.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie, Seite 16 ff.). Für die Genauigkeit der MR-PCA ist somit eine korrekte Wahl der Untersuchungs- und Sequenzparameter entscheidend. Im vorliegenden Fall, d. h. für die

im Rahmen dieser Studie verwendeten Untersuchungsparameter, welche entsprechend sorgfältig gewählt wurden, kann ein Messfehler von weniger als 5 % angenommen werden [80].

Neben den technischen Untersuchungsparametern ist die korrekte Ausrichtung der Untersuchungsebene orthogonal zum Verlauf des zu messenden Gefäßes zu beachten. Hier kann eine Abweichung von  $\pm 11^\circ$  einen Fehler von bis zu 3 % verursachen [80]. Um diesen Fehler zu vermeiden wurden mehrere Planungssequenzen zur korrekten Ausrichtung der eigentlichen Messsequenz durchgeführt (s. Kapitel 2.3.3 Vorbereitung, Messungen und Auswertung, Seite 26 ff.). Da die Ausrichtung der Untersuchungsebene somit vom Verlauf des zu messenden Gefäßes bestimmt wird, folgt, dass simultane Messungen eines Referenzgefäßes nicht möglich waren, da ein solches Referenzgefäß ebenfalls (zufällig) orthogonal zur Untersuchungsebene verlaufen müsste. Die simultane Messung eines Referenzgefäßes wäre wünschenswert gewesen um zu überprüfen, ob der gemessene hämodynamische Effekt spezifisch für die Nieren ist.

In einigen Studien konnte ein direkter Effekt jodhaltigen Röntgen-Kontrastmittels auf die Relaxationszeiten der Protonen im Rahmen der MRT mit einer relativen Verkürzung der T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten beobachtet werden [86, 87]. Dieser Effekt war abhängig von der Konzentration des Kontrastmittels und war dabei umso geringer ausgeprägt, je geringer das Kontrastmittel konzentriert war. Folgende theoretische Überlegungen müssen für die vorliegende Arbeit angestellt werden: Eine mögliche Verkürzung der T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten durch das KM führt nur zu einer Änderung der *Amplitude* des Signals des mit KM durchmischten Blutes, nicht aber zu einer Beeinflussung der *Phase* des Blutsignals (persönliche Auskunft von Dr. Hendrik Kooijman, Medizinphysiker, PHILIPS Medizin Systeme GmbH, Hamburg). Da die MR-PCA aber mittels der Phase den Blutfluss bestimmt, sollte eine Änderung der Amplitude auch keine Auswirkungen auf die Ergebnisse der MR-PCA haben. Ferner, wenn das KM in der Tat eine relevante Verkürzung der T<sub>1</sub>-Relaxationszeit bewirkte, würde die Amplitude des Blutsignals etwas größer, d. h. das Signal in denjenigen Pixeln am Rand der ROI, die zum Teil stationäres Gewebe ohne Phasenverschiebung beinhalten, würde stärker vom Blut bestimmt. Die Folge wäre, durch die vorgetäuschte größere Phasenverschiebung, eine fälschlich zu hoch gemessene Geschwindig-

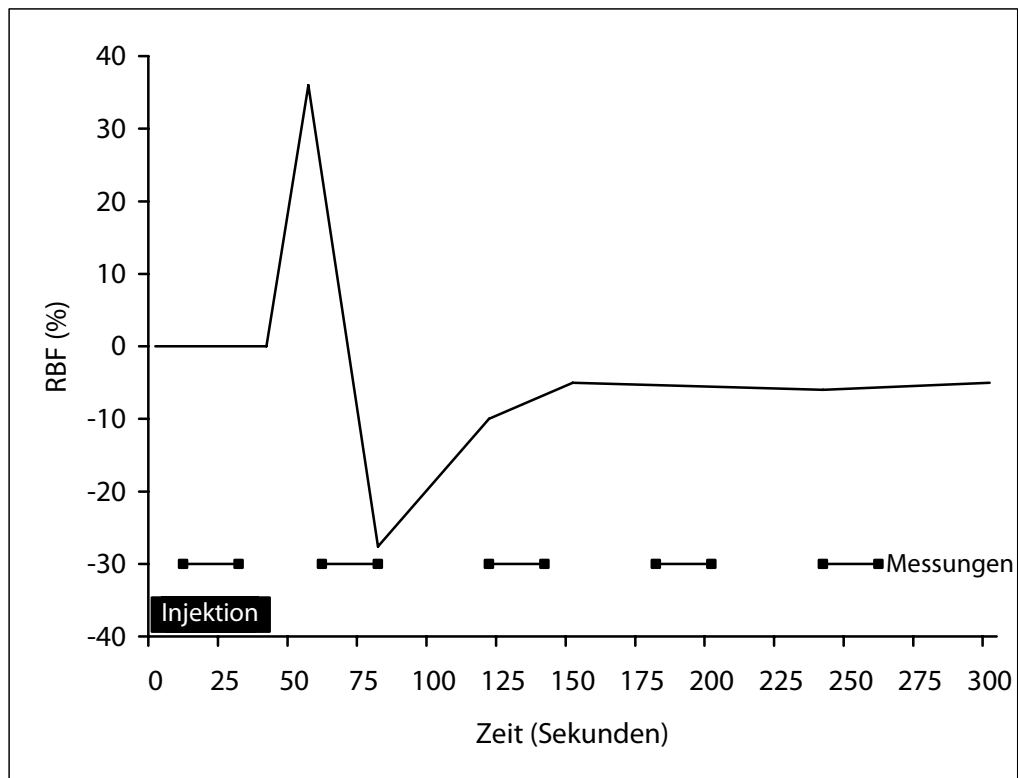
keit. Da in der vorliegenden Arbeit nun jedoch eine Reduktion des Blutflusses nach KM-Gabe beobachtet wurde, kann ein möglicher direkter Einfluss des KMs auf den RBF nicht die Ursache für den beobachteten Effekt sein, könnte diesen jedoch theoretisch geschmälert haben. Tatsächlich haben jedoch wiederholt durchgeführte, stichprobenartige Vergleichsmessungen vor und nach KM-Applikation keine messbaren Unterschiede der Amplitude des Signals ergeben, so dass die Beteiligung eines direkten Effektes des KMs ausgeschlossen werden kann.

## 4.2 Bewertung der Ergebnisse im Kontext bisheriger Studien

Die detailliertesten und verlässlichsten Studien zum Verhalten des RBF nach Injektion jodhaltiger KM wurden bisher tierexperimentell durchgeführt (s. Kapitel 1.2.5 Pathophysiologie, Seite 9 ff.). Die Ergebnisse dieser Studien sollen für die vorliegende Arbeit nun als Referenz dienen. Im Jahre 1968 berichteten Talner und Davidson über Studien an Hunden zum RBF nach Applikation jodhaltiger Röntgenkontrastmittel [48]. Dabei wurden die Testsubstanzen als Bolus mit 0,3 ml/kg Körpergewicht innerhalb von 2–2,5 Sekunden direkt in die Nierenarterie injiziert. Als Testsubstanzen dienten hoch-osmolare, ionische KM (Meglum-Diatrizoat 50 %, Meglumin-Iothalamat 60 % und Natrium-Diatrizoat 60 %) sowie hypertone Kochsalzlösung (NaCl 4,5 %). Die Osmolarität jeder dieser Substanzen betrug ca. 1400 mosm/l. Mittels einer Farbstoff-Verdünnungs-Technik wurde der RBF 1, 3, 7 und 13 min nach Injektion gemessen. Resultat war eine statistisch signifikante Reduktion des RBF zwischen 10 % und 20 % in der ersten Messung nach einer Minute, während die späteren Messungen keine signifikante Tendenz zeigten [48].

Caldicott et al. berichteten 1970 über ein ähnliches Experiment [50]. Der wesentliche Unterschied zu dem Experiment von Talner und Davidson [48] war die Methode der Messung des RBF mittels einer in der Nierenarterie platzierten elektromagnetischen Messsonde (Durchmesser 3 mm). Die Testsubstanzen waren die gleichen wie bei Talner und Davidson [48] und wurden mit einer Dosierung von

3 ml ebenfalls als Bolus injiziert. Die verwendete Methode erlaubte nun eine kontinuierliche Messung des RBF mit entsprechend verbesserter zeitlicher Auflösung. Es zeigte sich eine biphasische Verlaufskurve des RBF als Reaktion auf die KM-Applikation: Einem kurzzeitigen initialen Anstieg um  $36,0\% \pm 8,1\%$ , der maximal 30 Sekunden andauerte, folgte unmittelbar ein Abfall um  $27,6\% \pm 4,0\%$  durchschnittlich 45 Sekunden nach Injektion. Ein zweiter, geringerer Abfall folgte zwischen 2 und 5 min nach Injektion. Die hypertone Kochsalzlösung (NaCl 4,5%) hatte einen quantitativ geringeren, jedoch qualitativ gleichwertigen Effekt [50].



**Abbildung 4-1:** Korrelation der Ergebnisse mit Resultaten aus tierexperimentellen Studien [50].

Dargestellt ist (näherungsweise für die ersten drei Minuten nach Injektionsbeginn) der Verlauf des renalen Blutflusses (RBF) nach Kontrastmittelinjektion als Funktion der Zeit (tierexperimentelle Studien, Caldicott et al. [50]). Ergänzend ist der zeitliche Ablauf der Injektion des Kontrastmittels sowie der wiederholten Messungen aus der vorliegenden Studie integriert.

Wie können diese Beobachtungen nun mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit korreliert werden? Die Abbildung 4-1 soll die folgenden Überlegungen grafisch verdeutlichen. Es wird dabei zugrunde gelegt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der maximalen Konzentration des KMs im Blut und der maximalen Ausprägung des Effektes auf den RBF existiert.

Nach einer i.v. KM-Injektion wird die maximale Konzentration des KMs im Blut wenige Sekunden nach dem Ende der Injektion erreicht, unabhängig von der Dauer der Injektion [88]. Da die KM-Injektion im Falle der beiden o.g. Studien nur wenige Sekunden (maximal 3 s) dauerte, kann hier der Zeitpunkt der Injektion mit dem Zeitpunkt der maximalen KM-Konzentration im Blut für die folgenden Betrachtungen ungefähr gleichgesetzt werden. Die maximale Reduktion des RBF folgt, unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Caldicott et al. [50], im Mittel 45 s nach dem Ende der Injektion. In der vorliegenden Studie wurden 120 ml KM mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 3 ml/s injiziert, entsprechend einer Injektionsdauer von 40 s. Folglich kann hier, wieder unter Berücksichtigung der o.g. Beobachtungen, von einem maximalen Effekt ca. 85 s–90 s nach Injektionsbeginn ausgegangen werden. Die erste Messung nach Beginn der Injektion (10 s nach Beginn der Injektion,  $t = 1$ ) fand noch während der Injektion statt (Dauer je Messung ca. 20 s). Ein statistisch signifikanter Effekt auf den RBF war hier nicht zu erwarten und lag auch nicht vor. Die zweite Messung ( $t = 2$ ) fiel in die Phase des Ausgleichs zwischen dem kurzzeitigen, initialen Anstieg und dem darauf folgenden Abfall des RBF. Daraus kann gefolgert werden, dass infolge der relativ geringen zeitlichen Auflösung der Methode der MR-PCA (mit Messungen à 20 s Dauer, wiederholt alle 60 s) der kurzzeitige initiale Anstieg des RBF ebenso wenig erfasst werden konnte wie die volle Ausprägung der unmittelbar nachfolgenden Verringerung. Dies kann aber wiederum als Erklärung dafür dienen, dass in der vorliegenden Studie lediglich eine geringe, dennoch statistisch signifikante, maximale Reduktion des durchschnittlichen RBF von 11,4 % zum Zeitpunkt  $t = 2$  zu messen war. Alle folgenden Messungen ( $t = 3–5$ ) fielen dann in die Phase der Wiederableichung des RBF an den Ausgangswert vor Injektion und erbrachten entsprechend keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Insgesamt kann also, dieses Erklärungsmodell zugrunde gelegt, eine gute Korrelation der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der tier-

experimentellen Studien von Talner und Davidson [48] und Caldicott et al. [50] angenommen werden. Unzulänglichkeiten in der Korrelation resultieren, wie bereits erwähnt, hauptsächlich aus der relativ geringen zeitlichen Auflösung der MR-PCA, insbesondere im Vergleich zu den Beobachtungen von Caldicott et al. [50]. Weitere Gründe für eine Diskrepanz der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich mit den Resultaten der tierexperimentellen Studien sind möglicherweise auch in Unterschieden hinsichtlich des Studiendesigns zu suchen. So wurde in der vorliegenden Arbeit mit Iomeprol ein modernes, niedrig-osmolares und nicht-ionisches KM verwendet, im Gegensatz zu hoch-osmolaren, ionischen KM; das KM wurde peripher i.v. injiziert, im Gegensatz zur direkten intraarteriellen Injektion; es wurden 120 ml KM injiziert (entsprechend 1,4–2,2 ml/kg Körpergewicht), im Gegensatz zu 3 ml bzw. 0,3 ml/kg Körpergewicht. Die Unterschiede in der Menge und der Applikationsroute des KMs führen nachweislich zu Unterschieden in der Verteilung des KMs im Körper sowie zu einer protrahierten Ausscheidung [88]. Dieser Umstand, und die dadurch anzunehmende prolongierte Wirkung des KMs im Körper, könnte die Erklärung für die in der vorliegenden Studie ausgebliebene Wiederangleichung des RBF an den Ausgangswert (im beobachteten Zeitraum von 30 min) sein.

### 4.3 Limitationen und Abschlussbetrachtung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen a) einen nachweisbaren Effekt einer i.v. Injektion jodhaltigen Röntgen-Kontrastmittels auf den humanen RBF und b) die Möglichkeit, diesen Effekt mittels MR-PCA darzustellen. Die vorliegenden Ergebnisse können hingegen nicht beantworten, ob diese relativ geringen und kurzzeitigen Effekte für die Entwicklung einer KIN überhaupt eine relevante Rolle spielen, da zum einen keine anschließende Überwachung der Nierenfunktion (z.B. mittels wiederholter Bestimmung des Serum-Creatinins oder der Creatinin-Clearance) durchgeführt wurde und zum anderen gesunde Probanden mit allgemein geringem Risiko für die Entstehung einer KIN untersucht wurden. Weiterführende Studien an einem Patientenkollektiv mit erhöhtem Risiko (z.B. mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung; s. Kapitel 1.2.3 Risikofaktoren, Seite 6 ff.) wären ein nächster logischer Schritt zur Klärung der Frage, ob die

durch eine i.v. KM-Injektion hervorgerufenen Änderungen des RBF für die Pathophysiologie der KIN bedeutsam sind.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit überprüfte Methode der MR-PCA kann dabei nun als adäquates Messverfahren dienen. Vorteile der MR-PCA sind hauptsächlich die fehlende Invasivität (gegenüber z.B. Kathetermessverfahren), die Unabhängigkeit vom Untersucher (gegenüber der Duplex- und Doppler-Sonographie) und die relativ unkomplizierte Anwendbarkeit (geeignet für alle Patienten oder Probanden ohne Kontraindikationen zur MRT die in der Lage sind, auf dem Rücken zu liegen und kurzzeitig die Luft anzuhalten). Wesentlicher Nachteil und momentane Limitation der Methode ist die relativ lange Messzeit von ca. 20 s. Diese bedingt einerseits, um Artefakte durch Atembewegungen möglichst zu vermeiden, Messungen während eines willkürlichen Atemstillstandes durchzuführen. Andererseits ergibt sich daraus wiederum die fehlende Möglichkeit, Messungen in rascher Folge zu wiederholen. Es resultiert also eine relativ geringes zeitliches Auflösungsvermögen der MR-PCA. Dieser Nachteil der relativ langen Messzeiten könnte jedoch in naher Zukunft durch, auch in der Praxis einsetzbare, technische Weiterentwicklungen der MRT-Technik überwunden werden [89].

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Deutsch

#### *Zielsetzung*

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt einer intravenösen Injektion von jodhaltigem Röntgen-Kontrastmittel auf den humanen renalen Blutfluss mit der Methode der MR-Phasenkontrastangiographie zu untersuchen.

#### *Material und Methoden*

Untersucht wurden 12 gesunde Probanden. Der Blutfluss in einer Nierenarterie wurde mittels Phasenkontrastangiographie an einem 1,5 Tesla MRT-System untersucht. Jedem der Probanden wurden am ersten Studientag 120 ml isotonische Kochsalzlösung und am zweiten Studientag 120 ml jodhaltiges Kontrastmittel (Iomeprol, 400 mg Jod/ml) verabreicht. Wiederholte Messungen wurden vor (bis zu 5 Messungen in 5 Minuten) und nach (bis zu 13 Messungen in 30 Minuten) Injektionsbeginn durchgeführt.

#### *Ergebnisse*

Der mittlere basale renale Blutfluss in einer Nierenarterie betrug 664 ml/min. Nach Injektion fanden wir eine signifikant größere Reduktion des renalen Blutflusses nach Injektion von Kontrastmittel im Vergleich zu Kochsalzlösung (31,9 ml/min gegenüber 18,3 ml/min;  $p = 0,0481$ ). Darüber hinaus konnte, bei der Analyse der fünf frühen Messungen nach Injektion, eine signifikante Reduktion ( $11,4 \% \pm 4,7 \%$  [SD]; BONFERRONI-korrigiert,  $p < 0,05$ ) des renalen Blutflusses 2 Minuten nach Injektionsbeginn mit Kontrastmittel nachgewiesen werden, während Kochsalzlösung zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Reduktion zur Folge hatte.

### *Schlussfolgerung*

Die MR-Phasenkontrastangiographie ist in der Lage, eine Reduktion des humanen renalen Blutflusses nach Injektion von jodhaltigem Röntgen-Kontrastmittel zu erfassen. Die MR-Phasenkontrastangiographie kann daher als hilfreiche und nicht invasive Methode dienen um weitere Studien zur Untersuchung kontrastmittel-induzierter Veränderungen des renalen Blutflusses, und deren mögliche Bedeutung in der Pathogenese der Kontrastmittel-Induzierten Nephropathie, durchführen zu können.

## 5.2 Englisch

### *Objectives*

The purpose of our study was to assess the effect of an IV injection of iodinated radiographic contrast medium on human renal blood flow using cine phase-contrast MRI.

### *Subjects and Methods*

We examined 12 healthy adult volunteers. Blood flow in one renal artery was measured using cine phase-contrast MRI (1.5-T MR system). Each volunteer received 120 mL of isotonic sodium chloride on study day 1 and 120 mL of a low-osmolar, non-ionic, iodinated contrast medium (iomeprol, 400 mg Iodine/mL) on study day 2. Repetitive measurements were performed before (up to 5 measurements in five minutes) and after (up to 13 measurements in 30 minutes) the injection was started.

### *Results*

Mean basal renal artery blood flow was 664 mL/min. In response to the injection of the test substances, we found a significantly larger decrease in renal average blood flow for contrast medium than for sodium chloride (31.9 mL/min vs 18.3 mL/min,  $p = 0,0481$ ). Furthermore, in analyzing the measurements at early time points, we found a significant decrease ( $11.4\% \pm 4.7\%$  [SD]; BONFERRONI-corrected,  $p < 0.05$ ) in renal blood flow 2 minutes after the injection of the

contrast medium was started. Sodium chloride did not produce a significant effect at any time.

### *Conclusion*

Cine phase-contrast MRI can measure a decrease in renal blood flow in humans in response to an IV injection of iodinated radiographic contrast medium. Therefore, cine phase-contrast MRI can be a helpful and noninvasive tool for further investigations of contrast media-induced changes in human renal blood flow and their possible impact on the development of contrast-induced nephropathy.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Osborne LD, Sutherland CG, Scholl AJ, Rowntree LD. Roentgenography of the urinary tract during excretion of sodium iodine. *JAMA* 1923; 80:368–373.
- [2] Wallingford VH. The development of organic iodine compounds as x-ray contrast media. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim )* 1953; 42(12):721–728.
- [3] Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204(2):297–312.
- [4] Almen T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolality. *J Theor Biol* 1969; 24(2):216–226.
- [5] Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1):171–178.
- [6] Donadio C, Lucchesi A, Ardini M et al. Renal effects of cardiac angiography with different low-osmolar contrast media. *Ren Fail* 2001; 23(3–4):385–396.
- [7] Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254–261.
- [8] Grynne BH, Nossen JO, Bolstad B, Borch KW. Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque. *Acta Radiol Suppl* 1995; 399:265–270.
- [9] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6):491–499.

- [10] Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005; 68(5):2256–2263.
- [11] Alwall N, Johnsson S, Tornberg A, Werko L. Acute renal failure following angiography especially the risk of repeated examination, revealed by eight cases (two deaths). *Acta Chir Scand* 1955; 109(1):11–19.
- [12] Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999; 9(8):1602–1613.
- [13] Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003; 28(2):187–190.
- [14] Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36(4):730–740.
- [15] Andrew E, Berg KJ. Nephrotoxic effects of X-ray contrast media. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(3):325–332.
- [16] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461–470.
- [17] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31–41.
- [18] Bettmann MA. Contrast medium-induced nephropathy: critical review of the existing clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i12–i17.
- [19] Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74(2):243–248.

- [20] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5):930–936.
- [21] Iakovou I, Dangas G, Mehran R et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(1):18–22.
- [22] Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105(19):2259–2264.
- [23] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5):368–375.
- [24] Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150(6):1237–1242.
- [25] Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275(19):1489–1494.
- [26] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128(3):194–203.
- [27] Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(5):317–322.
- [28] Swartz RD, Rubin JE, Leeming BW, Silva P. Renal failure following major angiography. *Am J Med* 1978; 65(1):31–37.
- [29] Gruberg L, Mintz GS, Mehran R et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5):1542–1548.

- [30] Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104(4):501–504.
- [31] Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41(5):1274–1279.
- [32] Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86(6 Pt 1):649–652.
- [33] Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89(5):615–620.
- [34] Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45(1):259–265.
- [35] Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72(859):701–703.
- [36] Freeman RV, O'Donnell M, Share D et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1068–1073.
- [37] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):329–336.
- [38] Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1416–1420.
- [39] Trivedi HS, Moore H, Nasr S et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93(1):C29–C34.

- [40] Baker CS, Wragg A, Kumar S, De PR, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2114–2118.
- [41] Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89(3):356–358.
- [42] Kay J, Chow WH, Chan TM et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(5):553–558.
- [43] Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1383–1388.
- [44] Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57(3):279–283.
- [45] Briguori C, Manganelli F, Scarpato P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):298–303.
- [46] Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(3):761–769.
- [47] Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? *Radiology* 2005; 235(3):752–755.
- [48] Talner LB, Davidson AJ. Renal hemodynamic effects of contrast media. *Invest Radiol* 1968; 3(5):310–317.
- [49] Sherwood T, Lavender JP. Does renal blood flow rise or fall in response to diatrizoate? *Invest Radiol* 1969; 4(5):327–328.
- [50] Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol* 1970; 5(6):539–547.

- [51] Davidson AJ, Abrams HL, Stamey TA. Renal extraction of PAH in man following abdominal aortography. *Radiology* 1965; 85(6):1043–1046.
- [52] Leiter E. The effect of renal arterial catheterization on renal function in humans. *J Urol* 1965; 93:655–659.
- [53] Russo D, Testa A, Della VL, Sansone G. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron* 1990; 55(3):254–257.
- [54] Katzberg RW, Pabico RC, Morris TW et al. A comparison of clearance and arteriovenous extraction techniques for measurements of renal hemodynamic functions. *Invest Radiol* 1986; 21(12):910–916.
- [55] Tidgren B, Golman K. Effect of diatrizoate on renal extraction of PAH in man. *Acta Radiol* 1989; 30(5):521–524.
- [56] Aperia A, Broberger O, Ekengren K. Renal hemodynamics during selective renal angiography. *Invest Radiol* 1968; 3(6):389–396.
- [57] Hetzel GR, May P, Hollenbeck M, Voiculescu A, Modder U, Grabensee B. Assessment of radiocontrast media induced renal vasoconstriction by color coded duplex sonography. *Ren Fail* 2001; 23(1):77–83.
- [58] Hollenberg NK, Rosen SM, O'Connor JF et al. Effect of aortography on renal hemodynamics in normal man. *Invest Radiol* 1968; 3(2):92–95.
- [59] Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41(5):1408–1415.
- [60] Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol* 1977; 12(5):381–388.
- [61] Katzberg RW, Pabico RC, Morris TW et al. Effects of contrast media on renal function and subcellular morphology in the dog. *Invest Radiol* 1986; 21(1):64–70.

- [62] Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i6–11.
- [63] Persson PB, Patzak A. Renal haemodynamic alterations in contrast medium-induced nephropathy and the benefit of hydration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i2–i5.
- [64] Fischer HW, Katzberg RW, Morris TW, Spataro RF. Systemic response to excretory urography. Work in progress. *Radiology* 1984; 151(1):31–33.
- [65] Talner LB, Davidson AJ. Effect of contrast media on renal extraction of PAH. *Invest Radiol* 1968; 3(5):301–309.
- [66] Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235(3):843–849.
- [67] Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252(2 Pt 2):F246–F255.
- [68] Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(1):F61–F70.
- [69] Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, Vehmas T, Virtanen I. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephron* 1997; 76(1):96–102.
- [70] Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40(4):632–642.
- [71] Heyman SN, Brezis M, Reubinioff CA et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82(2):401–412.

- [72] Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62(1):237–244.
- [73] Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990; 258(1 Pt 2):F115–F120.
- [74] Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3):465–477.
- [75] Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41(4):1008–1015.
- [76] Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195(1):17–22.
- [77] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?* 4 ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2003.
- [78] 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* 1997; 272(5 Pt 2):H2477–H2484.
- [79] Wolf RL, King BF, Torres VE, Wilson DM, Ehman RL. Measurement of normal renal artery blood flow: cine phase-contrast MR imaging vs clearance of p-aminohippurate. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161(5):995–1002.
- [80] Wolf RL, Ehman RL, Riederer SJ, Rossman PJ. Analysis of systematic and random error in MR volumetric flow measurements. *Magn Reson Med* 1993; 30(1):82–91.
- [81] Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics* 2002; 22(3):651–671.

- [82] Debatin JF, Ting RH, Wegmuller H et al. Renal artery blood flow: quantitation with phase-contrast MR imaging with and without breath holding. *Radiology* 1994; 190(2):371–378.
- [83] R: A language and environment for statistical computing. Version version 2.2.0. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2005.
- [84] nlme: Linear and nonlinear mixed effects models. Version R package version 3.1–65. 2005.
- [85] Pinheiro JC, Bates DM. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag Inc.; 2001.
- [86] Hergan K, Doring W, Langle M, Oser W. Effects of iodinated contrast agents in MR imaging. *Eur J Radiol* 1995; 21(1):11–17.
- [87] Jinkins JR, Robinson JW, Sisk L, Fullerton GD, Williams RF. Proton relaxation enhancement associated with iodinated contrast agents in MR imaging of the CNS. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13(1):19–27.
- [88] Morris TW, Fischer HW. The pharmacology of intravascular radiocontrast media. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26:143–160.
- [89] Park JB, Santos JM, Hargreaves BA et al. Rapid measurement of renal artery blood flow with ungated spiral phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21(5):590–595.

## 7 Anhang

### 7.1 Parameter der MRT-Sequenzen

**Tabelle 7-1:** Untersuchungsparameter der Übersichtssequenz (Survey)

|                               |                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Spule                         | SENSE™-Cardiac (Oberflächenspule) |
| Field of View (FOV [mm])      | 400                               |
| Matrix gemessen/rekonstruiert | 256/ 256                          |
| Schichtdicke (mm)             | 15,00                             |
| Scanmodus/-technik            | M2D/FFE                           |
| Kontrast                      | T1                                |
| Fast imaging mode/shot mode   | TFE/ single shot                  |
| TFE-Factor                    | 116                               |
| TR/TE (ms)                    | 7,8/4,6                           |
| Flip angle (Grad)             | 20                                |
| Atemanpassung                 | Atemstillstand                    |
| Scandauer (min)               | 00:08.5                           |

**Tabelle 7-2:** Untersuchungsparameter der Balanced-Turbo-Field-Echo Sequenz (BTFE)

|                               |                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Spule                         | SENSE™-Cardiac (Oberflächenspule) |
| Field of View (FOV [mm])      | 400/ 430 (transversal/ coronar)   |
| Matrix gemessen/rekonstruiert | 320/ 512                          |
| Schichtdicke (mm)             | 3,00                              |
| Schichten                     | 50/ 20 (transversal/ coronar)     |
| Scanmodus/-technik            | M2D/FFE                           |
| Kontrast                      | Balanced                          |
| Fast imaging mode/shot mode   | TFE/ multi shot (2 shots)         |

|                   |                                            |
|-------------------|--------------------------------------------|
| TR/TE (ms)        | 5,8/ 2,3 (transversal); 4,5/ 2,3 (coronar) |
| Flip angle (Grad) | 90                                         |
| Atemanpassung     | Getriggert (Inspiration)                   |
| Scandauer (min)   | 03:48.5                                    |

**Tabelle 7-3:** Untersuchungsparameter der Turbo-Field-Echo Sequenz (TFE) zur Phasenkontrastangiographie (MR-PCA)

|                                         |                                   |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Spule                                   | SENSE™-Cardiac (Oberflächenspule) |
| Field of View (FOV [mm])                | 350                               |
| Matrix gemessen/rekonstruiert           | 176/ 256                          |
| Schichtdicke (mm)                       | 8,00                              |
| Scanmodus/-technik                      | 2D/FFE                            |
| Kontrast                                | T1                                |
| Fast imaging mode/shot mode             | TFE/multi shot (8 shots)          |
| TFE-Factor                              | 12                                |
| TR/TE (ms)                              | 5,0/ 2,8                          |
| Flip angle (Grad)                       | 15                                |
| Atemanpassung                           | Atemstillstand                    |
| Kardiale Synchronisation                | EKG                               |
| Phasen im Herzzyklus                    | 20                                |
| MR-PCA Geschwindigkeitscodierung (cm/s) | 150                               |
| Scandauer (min)                         | 00:17.0                           |
| Voxelgröße gemessen (mm)                | 1,99 · 2,57 · 8,00                |
| Voxelgröße rekonstruiert (mm)           | 1,37 · 1,37 · 8,00                |

## 7.2 Originaldaten der RBF-Messungen

**Tabelle 7-4:** Studientag 1—NaCl

| Zeit nach<br>Injektion<br>(min) | Probanden (anonymisiert; Messwerte in ml/s) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------|---------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                 | ST                                          | CCe  | CK   | SG   | VF   | SH   | JW   | GS   | AF   | CM   | CCa  | MG   |
| –5                              | 8,7                                         | 11,0 | 9,4  | 16,4 | 13,0 | 9,5  | 10,3 | 9,9  | 13,2 | 9,5  | 12,3 | 11,2 |
| –4                              | 8,1                                         | 11,0 | 8,7  | 16,8 | 13,1 | 11,2 | 9,6  | 11,5 | 12,1 | 10,3 | 12,2 | 11,6 |
| –3                              | 9,3                                         | 10,8 | 9,3  | 16,6 | 13,6 | 9,8  | 10,2 | 10,2 | 12,6 | 10,9 | 12,6 | 11,9 |
| –2                              | 9,3                                         | 11,4 | 10,2 | 16,6 | 13,3 | 9,7  | 9,8  | 10,0 | 12,5 | 10,2 | 11,8 | 12,0 |
| –1                              | 9,0                                         | 10,3 | 10,7 | 16,3 | 12,9 | 10,1 | 10,7 | 10,4 | 13,3 | 9,7  | 11,6 | 11,9 |
| 1                               | 8,4                                         | 11,3 | 8,8  | 16,8 | 13,2 | 9,0  | 9,4  | 8,9  | 12,1 | 9,9  | 12,4 | 11,7 |
| 2                               | 9,0                                         | 10,0 | 10,4 | 15,5 | 13,0 | 9,4  | 9,6  | 9,3  | 12,2 | 10,3 | 13,3 | 12,1 |
| 3                               | 9,3                                         | 10,1 | 9,1  | 16,3 | 13,9 | 9,1  | 10,4 | 9,1  | 12,9 | 10,0 | 11,2 | 11,9 |
| 4                               | 10,3                                        | 10,6 | 9,0  | 15,8 | 13,4 | 9,7  | 10,4 | 9,8  | 12,5 | 10,1 | 11,5 | 11,5 |
| 5                               | 10,7                                        | 10,3 | 8,6  | 16,0 | 13,7 | 10,2 | 11,1 | 9,5  | 11,0 | 10,4 | 12,7 | 9,9  |
| 8                               | 8,5                                         | 10,0 | 7,6  | 17,4 | 14,2 | 10,3 | 10,2 | 10,1 | 10,4 | 9,5  | 9,8  | 11,1 |
| 11                              | 8,3                                         |      |      | 17,4 | 15,0 | 9,8  | 10,0 | 10,7 | 12,3 | 10,6 | 11,5 | 11,8 |
| 14                              | 10,6                                        | 11,1 | 9,7  | 17,2 | 14,5 | 10,3 | 9,4  | 9,6  | 13,1 | 10,9 | 12,6 | 11,3 |
| 17                              | 10,2                                        |      |      | 15,5 | 13,6 | 10,5 | 9,4  | 10,1 | 13,4 | 9,9  | 12,7 | 11,4 |
| 20                              | 7,6                                         | 10,4 | 9,5  | 17,5 | 14,0 | 11,0 | 9,3  | 9,7  | 14,0 | 10,8 | 12,5 | 11,5 |
| 23                              | 9,0                                         |      |      | 16,6 | 14,7 | 10,0 | 10,1 | 9,3  | 14,5 | 10,3 | 12,0 | 11,8 |
| 26                              | 9,4                                         | 11,3 | 8,1  | 17,3 | 14,3 | 9,4  | 9,4  | 10,1 | 14,4 | 10,7 | 12,6 | 11,9 |
| 30                              | 8,7                                         |      |      | 17,4 | 13,7 | 10,3 | 10,5 | 10,2 | 14,4 | 10,1 | 11,6 | 12,6 |

**Tabelle 7-5:** Studentag 2—Kontrastmittel

| Zeit nach<br>Injektion<br>(min) | Probanden (anonymisiert; Messwerte in ml/s) |      |     |      |      |      |     |      |      |      |      |      |
|---------------------------------|---------------------------------------------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|
|                                 | ST                                          | CCe  | CK  | SG   | VF   | SH   | JW  | GS   | AF   | CM   | CC   | MG   |
| –5                              | 11,3                                        | 9,8  | 6,9 | 15,2 | 11,9 | 11,3 | 8,1 | 9,9  | 11,3 | 10,1 | 10,5 | 10,6 |
| –4                              | 10,4                                        | 11,7 | 7,1 | 14,8 | 13,6 | 11,0 | 8,2 | 10,4 | 11,1 | 9,6  | 11,3 | 9,9  |
| –3                              | 11,1                                        | 10,6 | 7,1 | 15,4 | 12,9 | 11,4 | 8,2 | 11,0 | 10,9 | 9,6  | 10,9 | 10,3 |
| –2                              |                                             |      | 7,4 | 15,0 | 12,8 | 13,9 | 8,7 | 10,0 | 11,1 | 9,9  | 10,9 | 10,2 |
| –1                              |                                             |      | 7,3 | 14,1 | 12,7 | 12,0 | 8,2 | 10,4 | 11,3 | 9,6  | 10,6 | 10,3 |
| 1                               | 9,9                                         | 11,2 | 6,7 | 14,9 | 13,1 | 10,3 | 7,8 | 11,4 | 10,4 | 11,6 | 9,9  | 9,7  |
| 2                               | 10,0                                        | 9,4  | 7,5 | 12,7 | 11,6 | 10,4 | 6,4 | 8,8  | 8,5  | 9,4  | 9,0  | 10,1 |
| 3                               | 10,9                                        | 10,2 | 6,7 | 13,3 | 10,7 | 12,3 | 7,6 | 12,1 | 9,5  | 9,2  | 10,5 | 11,2 |
| 4                               | 10,5                                        | 10,0 | 7,5 | 15,8 | 10,6 | 11,5 | 7,5 | 12,6 | 9,8  | 10,7 | 9,9  | 10,9 |
| 5                               | 10,1                                        | 10,5 | 7,3 | 13,4 | 11,6 | 13,4 | 7,8 | 10,5 | 9,7  | 10,0 | 10,4 | 10,1 |
| 8                               | 9,6                                         | 9,7  | 7,0 | 13,7 | 10,9 | 13,5 | 6,8 | 10,3 | 9,7  | 10,3 | 10,0 | 9,7  |
| 11                              |                                             |      | 7,1 | 14,7 | 11,0 | 11,6 | 6,9 | 10,5 | 9,5  | 10,8 | 10,7 | 10,0 |
| 14                              | 9,3                                         | 9,3  | 6,5 | 13,1 | 11,1 | 12,7 | 6,7 | 10,0 | 9,7  | 10,2 | 9,4  | 9,9  |
| 17                              |                                             |      | 6,7 | 13,1 | 10,4 | 13,8 | 6,4 | 10,4 | 8,4  | 11,4 | 9,7  | 10,0 |
| 20                              |                                             |      | 6,9 | 14,8 | 9,9  | 13,7 | 6,9 | 10,3 | 9,1  | 9,7  | 10,1 | 10,8 |
| 23                              |                                             |      | 6,9 | 13,9 | 12,5 | 12,6 | 6,6 | 10,5 | 9,5  | 10,6 | 9,6  | 9,6  |
| 26                              | 9,4                                         | 9,3  | 6,6 | 14,0 | 10,4 | 14,0 | 6,8 | 12,2 | 8,6  | 9,9  | 10,3 | 10,9 |
| 30                              |                                             |      | 6,9 | 14,9 | 10,8 | 12,2 | 5,8 | 10,7 | 9,1  | 10,3 | 10,0 | 10,1 |

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. N. Hackstein, für die Idee zur vorliegenden Arbeit sowie die stets sehr konstruktive Zusammenarbeit und die fortwährend gute und geduldige Betreuung von Beginn an.

Herrn Prof. Dr. med. W. S. Rau, Leiter der Abteilung für Diagnostische Radiologie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, möchte ich für die Möglichkeit zur Durchführung der Studie danken. In diesem Zusammenhang danke ich auch den Medizinisch Technischen Assistenten für ihre tatkräftige Unterstützung während der MRT-Untersuchungen (Frau A. Sprankel, Frau A. Loth, Frau B. Stefan, Frau B. Eichner, Frau I. Richter, Frau E. Menzel und Herr H. Keiner).

Herrn AR Dr. G. Eichner sage ich Dankeschön für die überaus konstruktive und engagierte statistische Betreuung.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Eltern, Anneliese und Hans-Jürgen Schneider, welche die Verwirklichung meiner beruflichen Ziele stets unterstützt haben.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meiner Frau Daniela und meinem Sohn Michel für ihre geduldige Unterstützung und ihre grenzenlose Liebe die mir Tag für Tag Kraft, Inspiration und Motivation spendet.

## 9 Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

Christian Schneider

geboren am 20.03.1972 in Wetzlar

verheiratet mit Daniela Schneider, geb. Hartmann

ein Sohn, Michel Christian Schneider, zwei Jahre alt

### *Schulischer Werdegang*

1978–1982

Grundschule Burgsolms

1982–1988

Gesamtschule Solms

1988–1991

Gymnasiale Oberstufe Goetheschule Wetzlar, Abitur im Mai 1991

### *Zivildienst u. a.*

11/ 1991–01/ 1993

Zivildienst im Rettungsdienst (Malteser-Hilfsdienst Wetzlar)

02/ 1993–04/ 1994

Tätigkeit im familiären Betrieb

05/ 1994–09/ 1994

Betriebspraktikum Fa. LEITZ Messtechnik GmbH

### *Beruflicher Werdegang*

10/ 1994–05/ 2001

Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen

06/ 2001–06/ 2002

Arzt im Praktikum an der Medizinischen Klinik II des Klinikums Wetzlar-Braunfels, Leiter Prof.Dr.D. Heinrich

07/ 2002–11/ 2002

Arzt im Praktikum in der Abteilung für Diagnostische Radiologie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Leiter Prof.Dr. W. S. Rau

---

|                   |                                                                                                                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12/ 2002–12/ 2006 | Assistenzarzt in der Abteilung für Diagnostische Radiologie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Leiter Prof. Dr. W. S. Rau           |
| 12/ 2006–dato     | Facharzt für Radiologie in der Abteilung für Diagnostische Radiologie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Leiter Prof. Dr. W. S. Rau |