

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Klinischer Stellenwert der morphologischen und
funktionellen MRT der Niere bei geplanter
Nierenlebendspende**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Haußmann, Florian Niklas
2022**

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. U. Kramer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Warmann
Tag der Disputation:	12.12.2022

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
1.1	Die Niere	1
1.1.1	Funktion der Niere	1
1.1.2	Anatomie der Niere	1
1.2	Organspende in Deutschland.....	3
1.3	Rechtliche Grundlagen zur Organspende.....	3
1.4	Nierenspende: die Anfänge bis Heute	4
1.4.1	Nierenlebendspende	4
1.5	Bildgebende Diagnostik der Niere im Rahmen der Transplantationsvorbereitung.....	8
1.5.1	Sonographie.....	8
1.5.2	Computertomografie	10
1.5.3	Szintigrafie	13
1.5.4	Magnetresonanztomografie	14
1.6	Zielsetzung.....	17
2	Material und Methoden	19
2.1	Studienteilnehmer	19
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.2.1	Einschlusskriterien	20
2.2.2	Neben den studienbedingten Ausschlusskriterien sind folgende allgemeine Ausschlusskriterien für die MRT gegeben.....	20
2.3	MRT-Protokoll	21
2.3.1	MR-Tomograf.....	21
2.3.2	Kontrastmittel: Gadobutrol	21
2.3.3	Untersuchungsprotokoll	22
2.3.4	MR-Nephrografie	23
2.3.5	Auswertung und Datenanalyse	23
2.4	Nierenvolumetrie	25
2.5	Szintigrafie	32
2.5.1	Vorbereitung und Aufklärung	32
2.5.2	Radiopharmaka und Pharmakokinetik.....	32
2.5.3	Datenakquise	32

2.5.4	Funktionsauswertung	33
2.5.5	Befundung und Auswertung.....	35
2.6	Angaben zur Statistik	36
3	Ergebnisse	39
3.1	Beschreibung der Stichprobe.....	39
3.2	Vergleich Szintigrafie zu MR-Nephrografie	47
3.2.1	Tabellarische Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Szintigrafie und MR-Nephrografie	47
3.2.2	Analyse auf Normalverteilung von Szintigrafie und MR-Nephrografie ..	49
3.2.3	Bland-Altman-Plot	50
3.2.4	Analyse erstellter Gruppen	51
4	Diskussion	53
4.1	Interpretation der Ergebnisse.....	53
4.1.1	Interpretation der Bland-Altman-Analyse	53
4.1.2	Interpretation der erstellten Gruppen	54
Gruppe 1	54
Gruppe 2	54
Gruppe 3	55
Gruppe 4	55
4.2	Zusammenfassung der Statistik.....	56
4.2.1	Vorteile der MR-Nephrografie	56
4.3	Vergleich mit anderen Studien	58
4.4	Limitationen der Studie	60
4.4.1	Fehlerquellen Szintigrafie	60
5	Zusammenfassung.....	62
6	Veröffentlichungen	64
7	Erklärung zum Eigenanteil	65
8	Danksagung	66
9	Abbildungsverzeichnis	67
10	Tabellenverzeichnis	69
11	Curriculum Vitae.....	70
12	Literaturverzeichnis	71

Abkürzungsverzeichnis

art.HTN	arterielle Hypertonie
BMI	Body Mass Index
BW	bandwidth
CT	Computertomografie
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure, 99mTc-Diethylen-triamin-pentaessigsäure
ET	Eurotransplant
FA	Flip-Winkel
FLASH	Fast Low Angle Shot
Gd	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions
GRE	Gradientenecho
HASTE	Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo
HE	Houndsfield Einheit
i.V.	intravenös
keV	Kilo-Elektronenvolt
LEAP	Low Energy All Purpose
LEHR	Low Energy High Resolution
MRN	Magnetresonanznephrografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MSCT	Multi Slice Computer Tomografie
mSv	Millisievert
mT/m	Militesla pro Meter
MZ	Magnetisierungszeit
NaCl	Natriumchlorid
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
PVK	Periphere Venenverweilkatheter
ROI	Region Of Interest
SD	Standardabweichung
T	Tesla
T1	T1/t-Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit

1 Einleitung

1.1 Die Niere

Die Nieren spielen auf vielfältige Weise für die Funktion des Organismus eines Menschen eine zentrale Rolle. Meist leisten sie ihre Arbeit als stumme Zeugen, deren Wirken in ihrer Vielfältigkeit und Wichtigkeit jedoch nicht hoch genug geschätzt werden kann.

In diesem Zusammenhang war es schon früh von großer Bedeutung, die Transplantationsfähigkeit der Nieren zu realisieren.

1.1.1 Funktion der Niere

Als Regulatoren des Wasser-, Säure-Basen- und Salzhushaltes so wie der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen leisten die Nieren einen wichtigen Beitrag zur Entgiftung des Körpers [1].

Durch Filtration von Blut in den Kapillarknäulen der Glomeruli wird pro Tag eine Menge von ca. 200 Liter Primärharn produziert, welcher durch Resorptions- und Konzentrationsvorgänge auf eine Menge von ca. 1,5-2 Liter Sekundärharn (Endharn) reduziert wird, welche über die Niere als Urin ausgeschieden werden [2].

Neben der Aufgabe der Urinproduktion leisten die Nieren auch endokrinologische Aufgaben. Sie produzieren das Hormon Erythropoetin, das für die Produktion von Erythrozyten unerlässlich ist. Über Aufgaben in der Vitamin D-Produktion greift die Niere direkt in die Regulation des Kalziumhaushaltes ein und durch die renale Autoregulation wird direkt auf den systemischen Blutdruck Einfluss genommen [3].

1.1.2 Anatomie der Niere

Beide Nieren liegen im Spatium retroperitoneale, also im Retroperitonealraum, in den Fossae lumbales zwischen den Psoasmuskeln und dem Musculus quadratus lumborum. Die Längsachse ist nach dorso-kraniel geneigt. Da die Nieren atemverschieblich sind, ändert sich ihre Lage je nach Atemlage. Aufgrund der anatomischen Nähe zur Leber liegt die rechte Niere um bis zu 2cm tiefer als die linke Niere.[4]

Die Nieren werden zusammen mit ihren Nebennieren von einer Fettkapsel umgeben, welche wiederum von einer Nierenfaszie (Fascia renalis) eingeschlossen wird, um die Nieren einerseits zu schützen und andererseits in Position zu halten [5].

Die Blutversorgung der Nieren speist sich aus direkten Abgängen der Aorta abdominalis. So gibt es für jede Niere eine zuführende Nierenarterie. Sie erfüllen als Vasa privata bzw. Vasa publica eine Doppelfunktion: Als Vasa privata sind sie für den Nierenstoffwechsel notwendigen Sauerstofftransport und Substratzufuhr verantwortlich. Als Vasa publica stellen sie aber auch Blut zur Filtrations- und Regulationsprozessen zur Verfügung [3].

Die beiden Nierenarterien teilen sich in der Regel noch in die Arteria suprarenalis inferior, welche zur Nebenniere zieht, die Rami capsulares für die Nierenkapsel, die Rami ureterici, für den kranialen Teil der Ureter und die Segmentarterien, die die einzelnen Nierensegmente versorgen, auf.

Additiv können auch akzessorische Nierenarterien vorkommen, die als eigenständige Arterien aus der Aorta abdominalis zu den Nieren ziehen oder sogenannte Polgefäße, die anstatt zum Hilum renalis zum Pol der jeweiligen Niere ziehen.

Der Blutabfluss wird über die Venae renalis sinistra und dextra gewährleistet.

Die Niere wird über den Sympathikus innerviert, dessen Nerven aus den Ganglia aorticorenalia stammen. Die parasympathische Innervation gilt noch als umstritten.

Die Nieren gliedern sich in die Nierenrinde (Cortex renalis), das Nierenmark (Medulla renalis) und das Nierenbecken (Pelvis renalis) [3, 6].

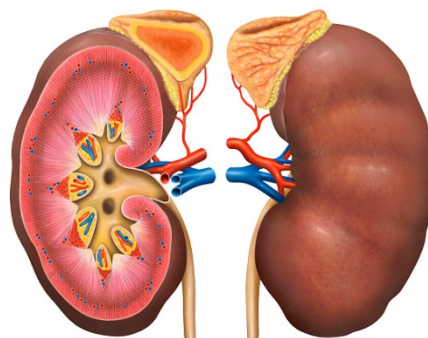


Abbildung 1: Paarig angelegte Niere im menschlichen Körper; Quelle: MediDesign, Frank Geisler, März 2018

1.2 Organspende in Deutschland

Die Organspende wird in Deutschland durch verschiedenen Institutionen geregelt und organisiert. Grundlage allen Handels ist jedoch das Transplantationsgesetz von 1997 (s.u.). Für die Organspende ist die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) zuständig. Die Vermittlung der Organspende findet über die Stiftung Eurotransplant (ET) statt. Die Lebendspende ist in Deutschland durch den § 8 des Transplantationsgesetz geregelt [7]. Es bedarf in vielerlei Hinsicht eine besondere Regelung und rechtliche Rahmenbedingung. Der Eingriff stellt für den Spender keinen Heileingriff dar und ist mit Risiken verbunden. Als Spender kommen nur volljährige, einwilligungsfähige und entsprechend umfangreich aufgeklärte Menschen in Frage. Des Weiteren muss eine entsprechend positive ärztliche Beurteilung über die Eignung als Spender vorliegen. Auch ist sie nur zulässig, wenn zum Zeitpunkt der Spende kein geeignetes Spenderorgan eines verstorbenen Organspenders verfügbar ist. Darüber hinaus ist die Entnahme einer Niere nur zulässig bei Verwandten ersten und zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobten oder anderer Personen, die dem Empfänger in besonderer persönlicher Verbundenheit offensichtlich nahestehen. Eine nach Landesrecht zuständige Kommission wird zusätzlich gutachterlich tätig, ob es begründete und tatsächliche Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Einwilligung des Lebendspenders nicht freiwillig war oder das Organ Gegenstand des in Deutschland strafbaren Organhandels ist [8].

1.3 Rechtliche Grundlagen zur Organspende

Die Organspende ist in Deutschland seit dem 01.12.1997 durch das Transplantationsgesetz geregelt. Es wurde im September 2007 neu gefasst und zuletzt durch Artikel 15d des Gesetzes vom 11. Juli 2021 (BGBl. I S. 2754) geändert [9].

Es regelt die Entnahme von Organen und Geweben von toten Spendern, aber auch die Entnahme von Geweben und Organen von lebenden Spendern. Auch wird die Vermittlung und Übertragung von Organen und die Zusammenarbeit bei der Entnahme von Organen und Geweben mitgeregelt. Die Meldung, Dokumentation, Rückverfolgung, Datenschutz sowie die Fristen fallen ebenfalls unter das Zuständigkeitsgebiet dieses Gesetzes und helfen bei dessen Umsetzung.

In Abschnitt 3, §8, des Transplantationsgesetzes wird die Entnahme von Organen und Geweben bei lebenden Spendern geregelt. Zu den o.g. Punkten wird in diesem

Gesetzt in besonderer Form der Rolle des Spenders Aufmerksamkeit verliehen. Wonach der Spender durch einen Arzt in verständlicher Form aufzuklären ist. Er hat Anrecht auf Verständnis zum Zweck und Art des Eingriffs, sowie über die Ergebnisse von Untersuchungen unterrichtet zu werden. Auf Maßnahmen, die dem Schutz des Spenders dienen, sowie den Umfang und mögliche Spätfolgen der Organspende für seine Gesundheit. Er hat Anrecht auf die Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht, die Inkenntnissetzung der erwartenden Erfolgsaussichten der Organ- oder Gewebespende und die Folgen für den Empfänger sowie sonstige Umstände, denen er erkennbar eine Bedeutung für die Spende beimisst, sowie über die Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten [10].

1.4 Nierenspende: die Anfänge bis Heute

Die ersten erfolgreichen Nierentransplantationen wurden in den 1950er Jahren erreicht [11, 12]. In Deutschland wurde die erste Niere 1963 in Berlin von den Ärzten Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel erfolgreich transplantiert [13]. Durch die zunehmende Verbesserung von Operationsmethoden und medikamentöser Nachbehandlung der Patienten nach Transplantation wurde die Akzeptanz der Transplantation stetig gesteigert, sodass man heute fast von einem Routineverfahren sprechen kann [14].

In Deutschland werden pro Jahr ca. 2100 Nieren transplantiert, wovon etwa 600 Nierenlebenspenden sind [8]. Der Bedarf an Spenderorganen ist jedoch deutlich größer [15]. So wird der Bedarf auf 7800 Spendernieren geschätzt, was für die Patienten eine durchschnittliche Wartezeit bis zum Erhalt einer Spenderniere, von 6-7 Jahren bedeutet [16].

1.4.1 Nierenlebenspende

Bei der Organspende spricht man in der Regel von der postmortalen Organ- oder Gewebespende. Vergessen wird häufig, dass im Falle einer Nierenspende auch Organe von nicht verstorbenen transplantiert werden können. Eine Lebenspende kann jedoch nur durchgeführt werden, wenn neben der rechtlichen und medizinischen Eignung des infrage kommenden Spenders weitere, oben genannte Kriterien zutreffen (*siehe Absatz 1.3: Rechtliche Grundlagen zur Organspende*). Aufgrund der hohen Nachfrage nach Spenderorganen und dem geringen Angebot von Organen kommt der Lebenspende eine zunehmende Bedeutung zu [17]. So hat der Anteil der Lebenspenden bei Nierentransplantationen in den letzten Jahren bis 2011 stetig zugenommen. Lag der Anteil an Lebenspenden bei der Nierentransplantation im Jahr

2002 noch bei 444 (19,1%) von insgesamt 2326 Transplantationen, so waren es im Jahr 2011 bei 2055 Transplantationen schon 795 (38,7%) Transplantationen nach Nierenlebendspende [18]. Nach dem Organspendeskandal in Deutschland 20011/12 kam es jedoch zum Einbruch der Spendebereitschaft und somit auch zum Rückgang von Nierenlebendspenden. So fiel der Anteil an Lebendspenden von 2015 mit 645 von insgesamt 2196 Transplantationen auf 450 Lebendspenden von insgesamt 1909 transplantierten Nieren im Jahr 2020 (siehe Abbildung 3) [19].

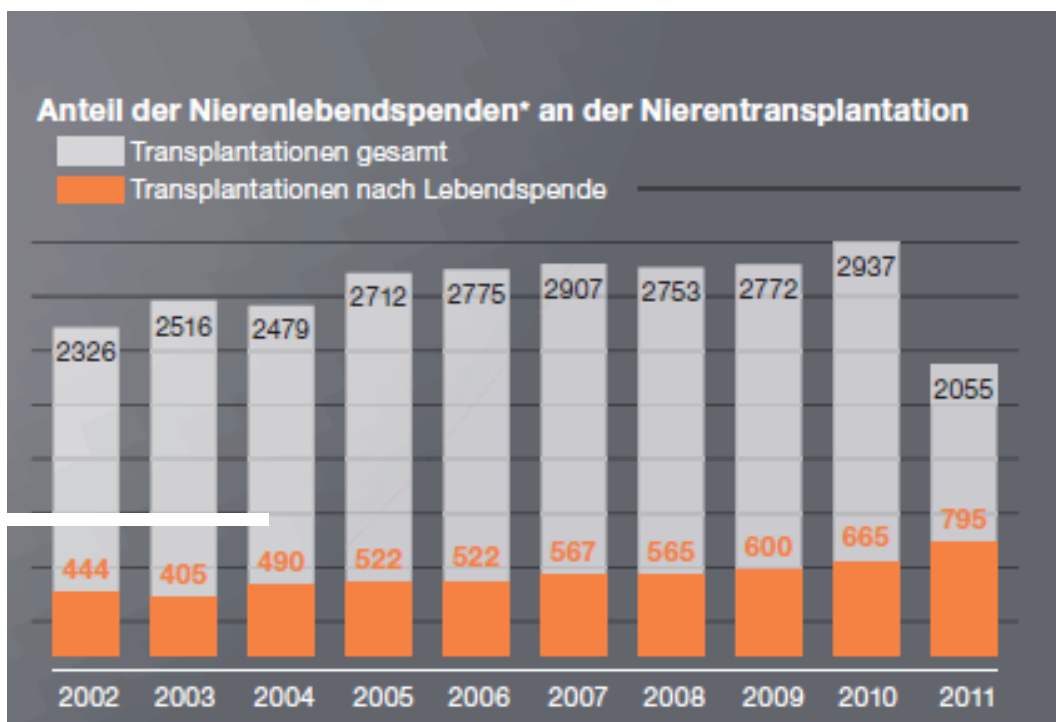


Abbildung 2: Anteil der Nierenlebenspender an der Gesamtheit der Nierentransplantationen, Quelle: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2016.

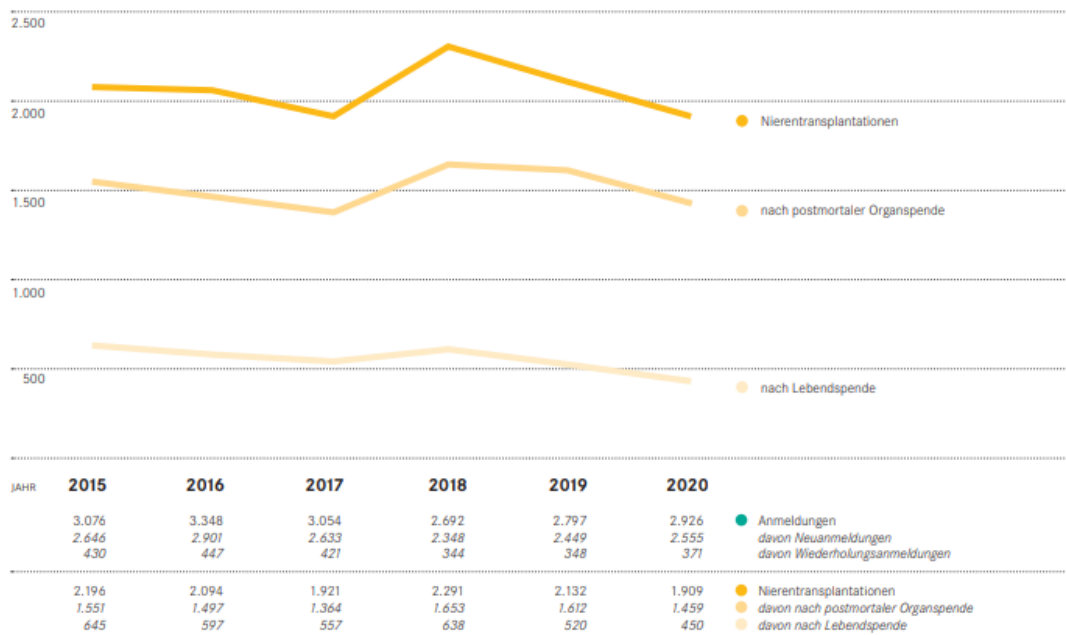


Abbildung 3: Anteil der Nierenspende in Deutschland 2015-2020 mit Anteil an Nierenlebendspende nach dem Organspendeskandal 2012 in Deutschland, Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2020.

1.5 Bildgebende Diagnostik der Niere im Rahmen der Transplantationsvorbereitung.

1.5.1 Sonographie

Die Sonographie stellt in der bildgebenden Diagnostik der Nieren die Basisdiagnostik dar. Aufgrund der hohen Verfügbarkeit durch moderne und mobile Geräte ist eine schnelle und wegweisende Primärdiagnostik möglich [20]. Der größte Vorteil der Sonographie liegt in der Tatsache, dass bisher keine schädlichen Wirkungen / Nebenwirkungen der Ultraschallwellen vor allem im Vergleich mit Röntgenstrahlen bekannt sind [21]. Mit Hilfe der Sonographie können Aussagen bezüglich der Größe, Lage und Form getroffen werden. Aber auch die Nierenparenchyembreite, solide oder liquide Raumforderungen, wie Zysten [22], die Breite des Nierenbeckens und Beckenkonkremente können beurteilt werden, sowie das Organvolumen über die dreidimensionale Ellipsoidformel berechnet werden [23]. Bei der Sonographie breiten sich Schallwellen als mechanische Schwingungen in longitudinaler Richtung im Gewebe aus [24, 25]. Dabei ist die Schallleitungsfähigkeit der unterschiedlichen Gewebe von entscheidender Bedeutung für das Bildsignal.

Die Schallwellen werden durch piezoelektrische Elemente erzeugt, die sich im Schallkopf befinden. An den piezoelektrischen Kristall ist eine Wechselspannung angelegt, die die Kristalloberfläche dahingehend deformiert, dass sie der Spannungssequenz synchrone mechanische Schwingungen an das Gewebe abgibt. Auf den Schallkopf treffende Schwingungen aus dem Gewebe deformieren die Oberfläche des piezoelektrischen Kristalls wieder, wodurch ein messbares Potential entsteht. Über die piezoelektrischen Elemente werden sowohl Schallwellen erzeugt, als auch empfangen [24].

Der typische diagnostische Bereich von Schallwellen befindet sich von 2- 10 MHz [26]. Treffen nun Schallwellen auf Gewebe unterschiedlicher Dicke, werden ein Teil der Wellen weitergeleitet (*Transmission*), ein Teil wird gebeugt, ein Teil wird reflektiert und ein Teil wird absorbiert. Trifft die Schallwelle nun auf eine gas- oder luftgefüllte Struktur, kommt es zu einer Totalreflexion, es kann kein Bild erzeugt werden. Aus diesem Grund wird ein Gel auf die Grenzfläche zwischen Schallkopf und Körper aufgebracht, um kleinste Lufteinschlüsse, die das Bild stören könnten, zu vermeiden. Anders verhält es sich bei besonders dichten Strukturen, wie Knochen oder Nierensteinen. Hier kommt

es zu einer nahezu vollkommenen Absorption der Schallwellen, so dass dahinter keine Transmission mehr stattfindet, der s.g. Schallschatten[27].

Das nun für den Untersucher sichtbare Bild entsteht durch die unterschiedlichen Zeitintervalle der ausgesandten und eintreffenden Schallwellen auf dem piezoelektrischen Kristall.

Erweiterungen der zweidimensionalen Sonographie stellen die Doppler- und Duplexsonographie dar [28]. Über diese Methoden können Aussagen zu Gefäßmorphologie als auch zum Blutfluss gemacht werden [29, 30].

Limitationen der Sonografie sind die Untersucherabhängigkeit und dass nur Aussagen zur Morphologie getätigt werden kann, während Aspekte der Funktionsbestimmung kaum eine Rolle spielen [26].

1.5.2 Computertomografie

Die Computertomografie ist bei den bildgebenden Verfahren der Niere von wichtiger Bedeutung vor allem in Bezug auf die Anatomie.

Bei der Computertomografie werden Röntgenstrahlen dazu genutzt, transversale Bildschnitte von Gewebe und Organen darzustellen, die sich mit einer passenden Software zu überlagerungsfreien zwei- oder dreidimensionalen Bildern rekonstruieren lassen [31, 32].

Das Prinzip der Computertomografie basiert darauf, dass um den auf einem Untersuchungstisch liegenden Patienten, eine Röntgenröhre rotiert. Die Röntgenstrahlen breiten sich fächerförmig aus und treffen auf den s.g. Kollimator. Ein Detektorsystem erfasst die Röntgenstrahlen und wandelt das auftreffende Signal je nach Intensität in ein elektrisches Signal um. Die Intensität des Signals ändert sich je nach durchdrungenem Gewebe [33].

Der Untersuchungstisch mit dem darauf liegenden Patienten wird durch die Untersuchungseinheit (Gantry) gefahren. Heutzutage sind Spiral-CT die Regel. Sie ermöglichen eine kontinuierliche Rotation der Röntgenröhre bei gleichzeitigem Vorschub des Untersuchungstisches. Ermöglicht wird dies durch das Anbringen mehrerer Detektorreihen, die in der Spitze bis zu 320 Schichten simultan erstellen können s.g. Multi-Slice-CT (MSCT).

Das CT-Bild entsteht durch die einzelnen Projektionen der Röntgenstrahlen und der gewebespezifischen Abschwächung dieser, die nun zusammengesetzt das Bild erzeugen [33]. Die Dichte der unterschiedlichen Gewebe bzw. deren Absorptionsverhalten gegenüber den Röntgenstrahlen werden in s.g. Hounsfield-Einheiten ausgedrückt. Somit ist die Hounsfield-Einheit (HE) ein relativer Schwächungskoeffizient, der sich auf Wasser (0HE) und Luft (-1000HE) bezieht. Jedes Gewebe kann somit in seiner spezifischen Hounsfield-Einheit ausgedrückt werden [34].

Um bestimmte Organe oder Organsysteme besser beurteilen zu können bedient man sich der Fenstertechnik. Je nach Fenster werden nur die jeweiligen Hounsfield-Einheiten in den Vordergrund gestellt und von einem Algorithmus sichtbar gemacht, die im Interesse des Betrachters liegen.

Als Beispiel sei hier das für unsere Studie relevante Weichteilfenster genannt, welches sich im Bereich von HE von -300 bis -100 bewegt [35].

Um nun weitere spezifischere Aufnahmen machen zu können, kann man die Nativaufnahmen mit Hilfe von Kontrastmittel, je nach Fragestellung weiter verfeinern. Dafür verwendet man Jod-haltiges Kontrastmittel, welches im Bolus oder langsam anflutend intravenös verabreicht wird [36]. Das Kontrastmittel wird dann in den Organen entsprechend ihrer Durchblutung angereichert. Die Anreicherung von Kontrastmittel in einer Organstruktur wird als *Enhancement* bezeichnet. So können z.B. lebereigene Tumoren mit Hilfe eines Kontrastmittel-CT diagnostiziert werden, da sie im Vergleich zum übrigen Leberparenchym eine verstärkte Vaskularisierung besitzen und somit in der arteriellen Phase der Untersuchung als hyperdense Läsionen im CT erscheinen [37].

Da die Computertomografie eine Untersuchung, basierend auf Röntgenstrahlen ist, ist der Faktor der Strahlenexposition für den Patienten entscheidend. So ist die durchschnittliche Strahlenexposition bei einem Thorax-CT um das 100 fache höher als bei einem herkömmlichen Röntgen-Thorax (0,14-0,2mSv) im Vergleich bis zu 10mSv bei einer CT-Thorax [30] [38] . So gesehen ist die Indikation zu einer CT stets kritisch zu stellen und der Algorithmus der Untersuchung auf die entsprechende diagnostische Fragestellung abzustimmen und anzupassen [34].

Vorteile der CT sind somit die exzellenten anatomischen Details, die die Bilder generieren, während die hohe Strahlenexposition kritisch zu sehen ist und eine harte Indikationsstellung erfordert. Auch hat die CT in Fragen der funktionellen Aspekte nur eine eingeschränkte Aussagekraft [39].

Tabelle 1: Bandbreite der unterschiedlichen Fensterungen der CT in Hounsfield-Einheiten (HE)

Substanz	Hounsfield-Einheit (HE)
Luft	-1000
Lunge	-700 bis -500
Weichgewebe	-300 bis -100
Fett	-100 bis -50
Wasser	0
Gehirn	+15
Blut	+20 bis +30
Muskel	+10 bis +40
Knochen	+700 bis +3000

1.5.3 Szintigrafie

Die Szintigrafie gehört zu den nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren. Bei ihr steht weniger die Sichtbarkeitsmachung der Anatomie im Vordergrund als vielmehr stoffwechselbezogene Vorgänge eines Organs. Damit stellt die Nierenfunktionsszintigrafie die am *häufigsten angewandte Methode* der Nierenfunktionsuntersuchungen dar [40].

Dies wird anhand des Tracerprinzips realisiert. Dabei werden stabile Atome einer organischen Verbindung durch radioaktive Isotope (Radionuklide) ersetzt, die jedoch keinen Einfluss auf die Stoffwechselprozesse haben. Diese radioaktiven Verbindungen können nun mit Hilfe eines Szintillationskristalls (Gammakamera) gemessen werden [41]. Das am häufigsten verwendete Radionuklid ist Technetium ^{99m}Tc . Das Radiopharmakon ^{99m}Tc -Diethylen-triamin-pentaessigsäure (DTPA), wird verwendet um Aussagen über die GFR und den Blutfluss zu machen [42]. Es eignet sich besonders im Bereich der Nierentransplantation. Es hat eine Referenzaktivität von 150 MBq. Bei einer niedrigen Eliminationsrate (Filtration ca. 20%) hat das DTPA einen hohen Aktivitätshintergrund, was zu einer eingeschränkten Bildqualität, vor allem bei Menschen mit erhöhtem Kreatinin, führt. [43].

Um nun die Abbildung darstellen zu können, verwendet man Kollimatoren als Optik. In der Regel LEAP oder LEHR Kollimatoren [44]. Der γ -Strahler emittiert Strahlung mit einer Energie von 140 keV. Die Strahlenbelastung für den Körper liegt bei einer ^{99m}Tc -Nierenzintigrafie bei 1 mSv und ist damit deutlich geringer als die natürliche kosmischen Strahlenbelastung eines Jahres[45].

Die von der Gammakamera, dem Szintillationskristall gemessene γ -Strahlung wird mit einem Photomultiplier in ein elektrisches Signal umgewandelt und kann so mit einer hohen zeitlichen Auflösung dargestellt werden. Diese Eigenschaft kommt vor allem bei der Sequenzszintigrafie zum Tragen, wo es darum geht dynamische Vorgänge, wie das Anfluten des Radionuklids in einem Organsystem sichtbar werden zu lassen. Ein Beispiel hierfür ist die Beurteilung der seitengetrenten Harnausscheidung der Nieren, um ein Urteil über die Leistungsfähigkeit beider Nieren zu erhalten [46].

1.5.4 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) hat in den letzten Jahren sehr an Bedeutung für die Diagnostik der Nieren zugenommen, sei es in Fragen der Anatomie, präoperativ für den Chirurgen oder als nicht- invasive Untersuchungsform [47].

Im Zentrum der MRT steht das dauerhaft aktive Magnetfeld, mit einer Feldstärke von 0,5-1,5 bzw. 3 Tesla (T). Das Magnetfeld kommt durch den supraleitenden Elektromagneten zustande, der heutzutage in allen modernen MR-Tomografen verbaut ist [48]. Zur Kontrastdefinition bei der Bildgebung werden bei der MRT verschiedene gewebsabhängige Parameter benötigt. Hier sind vor allem die Protonendichte der unterschiedlichen Gewebe sowie die T1- und T2- Relaxationszeit zu nennen [24]. Durch die ungerade Kernladungszahl der Wasserstoffatome (^1H), die in Wasser und jedem Gewebe des Körpers in großer Zahl vorhanden sind, verfügen diese über einen Eigendrehimpuls, den Kernspin [49]. Diese richten sich unter normalen Bedingungen ungeordnet im Raum aus. Werden sie nun einem äußeren Magnetfeld B_0 ausgesetzt, richten sie sich parallel aus. Dies tun sie mit der für sie charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz (ω_0) um die Magnetfeldlinien des Hauptfeldes in Z-Richtung. Es entsteht ein messbares magnetisches Summationsmoment [50]. Wird nun ein magnetisches Wechselfeld in der entsprechenden Lamorfrequenz (ω_0) eingestrahlt, kommt es zur Auslenkung des magnetischen Summationsmoments aus der Z-Richtung. Der Winkel, um den der Summenmagnetisierungsvektor ausgelenkt wird, wird von der Amplitude und Dauer des Hochfrequenzimpulses bestimmt [30]. Bei einem Anregungsimpuls von z.B. 90° präzediert das magnetische Summationsmoment in der XY-Ebene um das Hauptfeld B_0 . Dabei wird in der, den Patienten umgebenden Spule ein Wechselstrom erzeugt, der als Resonanzsignal messbar gemacht wird. Nach Beendigung der Anregung nimmt auch wieder das in XY-Richtung gelegene magnetische Summationsmoment ab. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet [51]. Dieser ist charakterisiert durch zwei gleichzeitig stattfindende, jedoch mit unterschiedlichen Zeitkonstanten ablaufende Vorgänge [24].

T1- longitudinale Relaxation: die longitudinale Magnetisierung (MZ) baut sich nach Beendigung der Anregung nach und nach wieder auf, dabei wird die durch die Anregung aufgenommene Energie wieder abgegeben. Sie wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt (300-2000ms) [30]. Die Konstante bei der 63% der von einem

Impuls von 90° ausgelenkten Längsmagnetisierung wieder in Z-Richtung ausgerichtet ist, ist die longitudinale Relaxationszeit T_1 . Des Weiteren ist T_1 abhängig von der Hauptmagnetfeldstärke B_0 und der Beweglichkeit des angeregten Kerns innerhalb des Molekülverbandes [49].

T2- transversale Relaxation: bei der transversalen oder Spin-Spin- Relaxationszeit (30-150ms) [30] wird die zeitliche Abnahme der Summenmagnetisierung in XY-Richtung betrachtet. Die atomaren Dipole sehen sich nach Ende der Anregung einer gegenseitigen Wechselwirkung ausgesetzt, wodurch es zu Phasendifferenzen der präzedierenden Spins kommt. Dadurch kommt es zu einer Reduktion des Signals in XY- Richtung. Die Konstante, bei der nur noch 37% der ursprünglichen Magnetisierung in XY- Richtung vorhanden ist, nennt man transversale Relaxationszeit T_2 [52]. Genau wie T_1 ist auch T_2 abhängig von der Beschaffenheit des Gewebes. Jedoch ist T_2 stets kürzer als T_1 . Durch minimale Magnetfeldinhomogenitäten von B_0 , verursacht durch die unterschiedlichen Gewebe und Struktur des Körpers, wird die Phasenlage der Spins zusätzlich beeinflusst. Die Phasenverschiebung wird dadurch beschleunigt. Beschrieben wird die Konstante T_2^* durch die Kombination dieser beiden Komponenten, der relaxationsbedingten und feldinhomogenitätsbedingten Dephasierung [24].

Die erhaltenen Daten ergeben den K-Raum, der durch die Fouriertransformation das eigentliche Schnittbild berechnet und generiert[53].

Die MR-Tomografie spielt bei unserer Fragestellung eine zentrale Rolle, da wir aus ihr die Daten für die Nephrografie, Urografie und die Nierenvolumetrie generieren. Zusätzlich ist das Detektieren und die Kenntnis von eventuell vorhandenen akzessorischen, normvarianten Gefäßen, die uns die MRT liefert, für die Planung einer Transplantation aus chirurgischer Sicht von entscheidender Bedeutung.

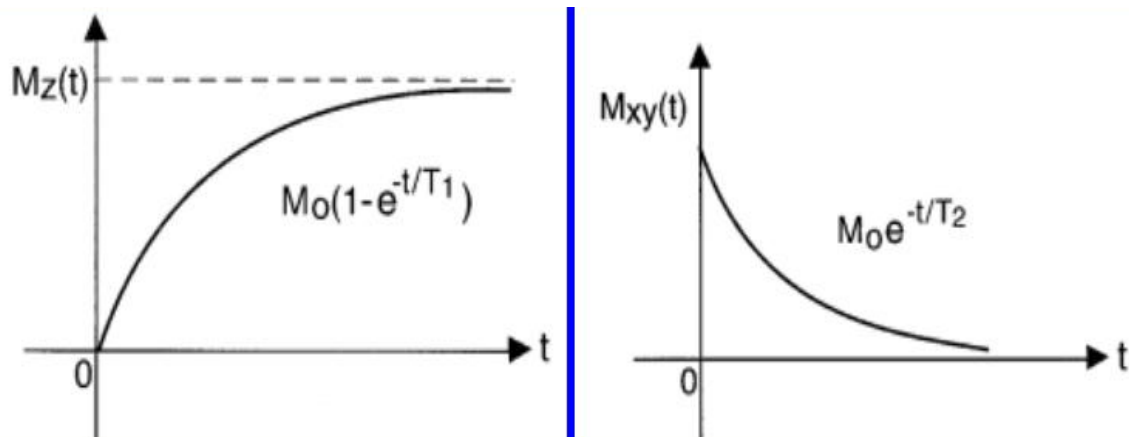


Abbildung 4: links: longitudinale Relaxation T1; rechts: transversale Relaxation T2. Quelle: Integrated Magnetic Resonance Centre for Doctoral Training (2010): Basic principles of NMR; [online] https://warwick.ac.uk/fac/sci/physics/research/condensedmatt/imr_cdt/students/stephen_day/relaxation/ [abgerufen am 09.05.2022].

1.6 Zielsetzung

Ziel unserer Studie ist es, die Wertigkeit der präoperativen MRT bei geplanter Nierenlebenspende im Vergleich mit der Szintigrafie zu evaluieren.

In dieser Studie soll evaluiert werden, inwieweit ein MR-Untersuchungsprotokoll in den klinischen Alltag integriert und etabliert werden kann, das in einem einzigen Untersuchungsgang, eine vollständige Beurteilung potentieller Nierenlebensspender bezüglich der folgenden Punkte erlaubt:

- Nierenmorphologie (Organgröße, Parenchym, Nebenbefunde etc.)
- Nierengefäßanatomie (Nierenarterien, Nierenvenen, mögliche Polgefäße und akzessorische Nierenarterien)
- Darstellung der ableitenden Harnwege
- Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion

Das zu evaluierende MR-Untersuchungsprotokoll soll, insbesondere durch die Integration der seitengetrennten Funktionsauswertung der Nieren mittels MR-Nephrographie (MRN), für zukünftige mögliche Nierenlebensspender eine nicht-invasive bildgebende Modalität darstellen. Als Referenzstandard für die Nierenfunktion dient die bisher in der klinischen Routine durchgeführte Nierenszintigrafie.

Im Falle positiver Studienergebnisse kann erwartet werden, dass die bisher vor einer Nierenlebenspende durchgeführten bildgebenden Verfahren, die zum Teil mit Strahlenexposition verbunden sind (CT und Szintigrafie), durch eine einzige MR-Untersuchung an einem herkömmlichen und in der klinischen Routine verbreiteten 1,5 Tesla Ganzkörper-MRT ersetzt werden könnten. Anstelle unterschiedlicher Untersuchungsmodalitäten (CT, MRT, Bestimmung der Kreatinin-Clearance und ^{99m}Tc -DTPA-Nierenszintigrafie), stünde somit ein nicht strahlenexponierendes Verfahren.

Das bedeutet, dass neben der Vermeidung von Strahlenexposition für potentielle Spender, das Verfahren eine effizientere apparative Diagnostik (ein Verfahren) verspricht, wodurch potentielle Spender schnell, sicher und ökonomisch gescreent werden können.

In einem klinisch realistischen Setting mit einer ausreichend großen Anzahl an Studienteilnehmern wollen wir prospektiv den Nachweis erbringen, dass die MRT den

übrigen Verfahren nicht unterlegen ist und folgende Fragen darüber hinaus beantworten:

- Können die beiden Messmethoden miteinander verglichen werden?
- Können die Ergebnisse als gleichwertig oder überlegen angesehen werden?
- Lässt sich das Untersuchungsprotokoll in die tägliche Routine integrieren?
- Gibt es weitere Vorteile der MR-Nephrografie im Vergleich zur Szintigrafie?

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

In die vorliegende prospektive, monozentrische Studie werden alle potentiellen Nierenlebendspender im Rahmen der präoperativen Abklärung im Rekrutierungszeitraum eingeschlossen. Die Zuweisung erfolgt hierzu durch das Transplantationszentrum nach internistischer Vordiagnostik der Medizinischen Klinik IV der Universitätsklinik Tübingen.

Die Indikation hierzu wird unabhängig von einer möglichen Studienteilnahme des Studienteilnehmers gestellt. Die Anforderung einer solchen Leistung wird in schriftlicher Form durch eine fachfremde Abteilung (\neq Radiologie) dokumentiert. Die Studie beinhaltet neben dem MR-Untersuchungsprotokoll auch den bisher für eine Nierenlebendspende notwendigen und in der klinischen Routine etablierten Untersuchungsalgorithmus, bestehend aus: erfolgreicher internistischer Vordiagnostik („altersentsprechend gesund“), die apparative Diagnostik mit ^{99m}Tc -DTPA-Nierenzintigrafie und CT bzw. MRT. Bei primär geplanter Kombination aus Nierenzintigrafie mit MRT ist lediglich die Anwendung des standardisierten Untersuchungsprotokolls sowie die zusätzlich durchgeführte Magnetresonanzenz Nephrografie (MRN) Gegenstand der Studie.

Die angestrebte Fallzahl beträgt 50 Studienteilnehmer (tatsächliche Fallzahl unserer Studie: 65 Studienteilnehmer). Im Zeitraum zwischen Juli 2013 und März 2016 wurden die Untersuchungen durchgeführt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

- Abgeschlossene internistische Vordiagnostik ohne erkennbare Kontraindikation für eine potentielle Nierenlebenspende („altersentsprechend gesund“)
- Indikation für eine kontrastmittelverstärkte MRT der Nieren an einem potentiellen Nierenlebensspender (m/w)
- Mindestalter: 18 Jahre, Höchstalter: 80 Jahre
- Allgemeine Einwilligungsfähigkeit des Studienteilnehmers
- Nierenfunktionsparameter im Normbereich, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) Kreatininclearance: bei Männern 95–145 ml/min, bei Frauen 75–125 ml/min

2.2.2 Neben den studienbedingten Ausschlusskriterien sind folgende allgemeine Ausschlusskriterien für die MRT gegeben

- Ferromagnetische Implantate, Fremdmaterialien (z.B. Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, implantierte magnetische Metallteile, Cochlea-Implantate, Metallsplitter/Granatsplitter)
- Schwangerschaft; Ausschluss durch Befragung der Studienteilnehmerinnen bzw. durch Schwangerschaftstest (Urin) bei Unklarheit.
- Personen mit eingeschränkter Thermosensorik oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung
- Bekannte Klaustrophobie
- Angegebene sowie anamnestisch bekannte Unverträglichkeitsreaktion auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Im Zweifelsfalle zu einem der oben genannten Ausschlusskriterien wurde von einer Rekrutierung zur Studienteilnahme abgesehen.

2.3 MRT-Protokoll

Insgesamt wurden 65 Studienteilnehmer untersucht. Vor jeder medizinischen Untersuchung steht die ausführliche Aufklärung des Studienteilnehmers durch ärztliches Personal. So auch vor der Nephrografie. Erst nach entsprechender Aufklärung und Einverständniserklärung durch den Studienteilnehmer kann die Untersuchung wie folgt durchgeführt werden.

2.3.1 MR-Tomograf

Die Untersuchungen wurden an einem 1,5-Tesla-Ganzkörper Magnetresonanztomografen (Magnetom Vision Sonota, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Zur Anwendung kamen die Spine-Matrix-Spule und die flexible Body-Matrix-Spule.

Das Gerät ist mit 6 unabhängigen Empfangskanälen ausgestattet. Das aktiv abgeschirmte Gradientensystem arbeitet mit einer maximalen Gradientenstärke von 40 mT/m. Die Studienteilnehmer wurden auf dem Rücken liegend untersucht [54].

2.3.2 Kontrastmittel: Gadobutrol

Unterstützt wurde die Bildgebung durch das Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung, Gadobutrol, Bayer Vital GmbH Deutschland, Radiology, Leverkusen) mit einer Bolusinjektion von maximal 4 ml (~0,05-0,1 mmol/ml/kg Körpergewicht). Das Gadoliniumatom ist als Chelatkomplex an ein DTPA-Molekül (Diethylentriaminpentaessigsäure) gebunden. Die Elimination findet ausschließlich renal über glomeruläre Filtration statt [55].

Gadoliniumbasierte Kontrastmittel sind paramagnetisch, das heißt, diese Atome wirken wie ferromagnetische und superparamagnetische Substanzen und haben eine positive magnetische Suszeptibilität. Die Wirkung paramagnetischer Substanzen ist um mehrere Größenordnungen schwächer als die anderer Substanzen mit positiver Suszeptibilität.

Im Gegensatz zu jodhaltigen Kontrastmitteln, die in Computertomografie und Röntgenuntersuchungen verwendet werden, enthalten Gadolinium basierte Kontrastmittel kein Jod [56]. Es kommt daher deutlich seltener zu Nebenwirkungen oder allergischen Reaktionen [57, 58]. Häufige Nebenwirkungen der Gadolinium basierten Kontrastmittel sind Kopfschmerzen und Übelkeit, während Erbrechen,

Dyspnoe, Schwindel und Anaphylaxie nur gelegentlich vorkommen. Selten treten Bewusstseinsverlust, Konvulsion und Tachykardien auf [59].

2.3.3 Untersuchungsprotokoll

Für die Darstellung der Nieren und der Ureter wurden sowohl T1-gewichtete axiale Spin-Echo-Sequenzen (TR/TE 507 ms/ 8ms, Bandbreite 250 Hz/px, Schichtdicke 4 mm, Matrixgröße 384 x 288, 4 Mittelungen), als auch T2-gewichtete HASTE-Sequenzen (TR/TE 1110 ms/118 ms, Bandbreite 490 Hz/px, Schichtdicke 5 mm, Turbo-Faktor 77) mit axialer, koronarer und sagittaler Orientierung verwendet [46].

Um den Harntrakt mit 1mm isotoper Auflösung aufzunehmen wurde eine s.g. „Wasserbildtechnik“ ausgewählt: Die Sequenz war eine schräg-koronar angulierte, stark T2-gewichtete 3D-Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit Navigator-Triggerung (TR/TE 3688 ms/699 ms, Flipwinkel 140°, Bandbreite 326 Hz/px, 2 Mittelungen, Turbo-Faktor 121, Matrixgröße 320 x 320, Parallelbildgebungsfaktor GRAPPA 3 .

Die MR-Nephrografie wurde mittels einer navigatorgetriggerten TurboFLASH-Sequenz mit einem nichtselektiven Saturations-Vorpuls (TR/TE 566/1.09ms; Saturation-recovery-Zeit 300ms, Flipwinkel 12°, Bandbreite 600 Hz/px, Matrixgröße 128 x 128, In-plane-Auflösung 2,2 x 2,2 mm) aufgenommen [60].

Bei der TurboFLASH-Sequenz kann man alle 5 Sekunden Einzelbildaufnahmen durchführen, während der Studienteilnehmer kontinuierlich atmet. Die Akquisitionszeit beträgt jeweils ca. 0,5 Sekunden.

Die koronare Bildgebungsebene mit Schichtdicken von 20 mm wurde leicht anguliert und entsprechend der längsten Ausdehnung der Nieren positioniert.

Begonnen wurde die Untersuchung mit 20 Nativ-Scans, gefolgt von einem Bolus von 0,05-0,1 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA (Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung, Gadobutrol, Bayer Vital GmbH Deutschland, Radiology, Leverkusen). Dieser wurde mit einer Injektionsrate von 2 ml/s injiziert. Es folgte ein weiterer Bolus von 20ml physiologischer 0,9% Kochsalzlösung (NaCl).

Die weitere Datenakquisition dauerte weitere 40 Minuten an. Die Untersuchungsdauer umfasste insgesamt 60-90 Minuten pro Studienteilnehmer [54].

2.3.4 MR-Nephrografie

2.3.5 Auswertung und Datenanalyse

Für die MR-Nephrografie wurde die Nierenfunktion seitengetreunt für die rechte und die linke Niere bestimmt. Dafür wurden für das Parenchym der Nieren s.g. ROIs (Region of Interest) manuell definiert und daraus entsprechende Signal-Zeit-Kurven gewonnen, die sich aus dem An- und Abfluten von Kontrastmittel über die Zeit ergaben. Auf der y-Achse wurde die Signalintensität des Kontrastmittels (gemessen in der zuvor definierten ROI) gegenüber der Zeit auf der x-Achse (Anzahl der Bilder) aufgetragen. Die Signal-Zeit-Kurve des Nierenparenchyms lässt sich typischerweise in eine vaskuläre, eine parenchymale und eine Ausscheidungsphase einteilen.

Das Kontrastmittel erfährt 10-20s nach Injektion seinen First-Pass-Effekt und tritt währenddessen aus der vaskulären in die parenchymale Phase ein. In der parenchymalen Phase kommt es zu einem langsamen linearen Anstieg der Signalintensität, welcher 1-2 Minuten andauert und als Maß für die glomeruläre Filtration zu sehen ist [54].

Die lineare Steigung des Signalanstiegs ist also ein Maß für die Filtrationsleistung des Nierengewebes. Der Signalpeak, der nach ca. 4–7 Minuten nach dem Kontrastmittelbolus erreicht wird, determiniert die parenchymale Phase. In der Folge kommt es zu einem allmählichen Abfall der Signalintensitäten, welcher den Beginn der Ausscheidungsphase markiert.

Zur Bestimmung der seitengetreunte Nierenfunktion wird der Signalanstieg in der parenchymalen Phase durch lineare Regression quantifiziert.

Dies erreichten wir indem wir die Messpunkte, die die lineare Steigung markierten, aus der MRT-Konsole nach der Messung exportierten und die Daten in das Programm MS Excel (Microsoft Inc., Washington, USA) einlasen. Für diese Daten fügten wir ein x y-Messpunkte Diagramm in das Programm ein. An einen dieser Messpunkte legten wir nun eine Ausgleichsgerade an. Durch die Option: „*Formel in Diagramm anzeigen*“ wird die Geradengleichung mit entsprechendem Steigungswert angezeigt. Dieser Wert ließ sich in folgende Formel (*siehe unten*) integrieren. Die relative Nierenfunktion in Prozent erhielten wir, indem wir die Steigung mit der Fläche des entsprechenden ROIs multiplizierten und das Ergebnis durch die Summe der Werte beider Nieren dividierten (*siehe Abbildung 6*) [54].

$$\text{SRF} = \beta_r \times \text{ROI}_r / (\beta_r \times \text{ROI}_r + \beta_l \times \text{ROI}_l)$$

SFR = Split renal Function (in %)

β = lineare Steigung

ROI = Region of Interest

$r + l$ = beschreibt rechte und linke Niere

Um untersucherabhängige Fehlmessungen und die Inter-Observer Variabilität zu reduzieren wurde die Auswertung der Nephrografie von zwei Untersuchern durchgeführt. Hierzu wurde der Datensatz der MRT-Untersuchung zwei mal unabhängig voneinander bearbeitet und die ROIs entsprechend von zwei Untersuchern eingezeichnet und berechnet.

2.4 Nierenvolumetrie

Für die Segmentierung der gesamten Niere wurde eine T2-w- **Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo** (HASTE) Sequenz verwendet.

Für diese Sequenz wurde die Echozeit (TE) variiert, um einen maximalen Nieren-Leber und Nieren-Milz-Kontrast zu erreichen[61]. Für die Segmentierung der internen Nierenstrukturen wurde ein T1-w-spoiled Gradientenecho (GRE) - Sequenz verwendet. Der Kontrast zwischen der Nierenrinde und des -marks wurde durch Veränderung des Flip-Winkel (FA) zwischen 30° und 90° erreicht [61].

Die HASTE-Sequenz wurde mit dem folgenden Parameter durchgeführt: TR = 1.800 ms, Bandbreite (BW) = 781 Hz /Pixel, FA = 150, Voxelgröße = 1,71 9 1,37 9 5,00 mm³, Field-of-view = 350 9 350 mm², Parallel-Erfassungsfaktor von 2. Für eine genaue Scheibenanregung wurden beide Nieren in einem einzigen Atemzug aufgenommen.

Um die erforderliche Anzahl an Schnitten zu minimieren, wurde eine koronare Schnitfführung gewählt.

Es wurden dreizehn leicht angulierte Koronarschnitte (parallel zur Orientierung der Nierenachse) mit einer Dicke von 5 mm aufgenommen, was zu einer Scan-Zeit von 23 s führte. Die Echozeit TE wurde von 61-122ms gewählt, um den optimalen Kontrast für die Nierensegmentierung zu erhalten.

Die Sequenz, die Schnitfführung, die Voxelgröße und somit auch die räumliche Auflösung waren bei den Messungen der GRE-Sequenz und der HASTE-Sequenz identisch.

Weitere Parameter der GRE-Sequenz wurden wie folgt eingestellt: TR/TE =132/2,44ms, BW = 260 Hz/Pixel. Dies führte zu einer Scan-Zeit von 19 s.

Die Fettsättigung wurde sowohl auf die T1-w- als auch T2-w-Messungen angewendet, um den Gesamtkontrast zu verbessern und Schichtartefakte zu vermeiden.

Mit den angepassten Sequenzparametern wurden bei insgesamt 65 Studienteilnehmern die Messungen durchgeführt, um Daten über die Nierensegmentierung zu erhalten. Mit einer entsprechenden Software (Syngo.via SIEMENS, Erlangen, Germany) konnte nun das Volumen der Nieren dank der Segmentierung manuell errechnet werden [61].



Abbildung 5: MRT der Nieren: zu sehen ist eine Nativaufnahme in axialer Orientierung in einer T2 Fast Spin-Echo-Sequenz. Bildbeispiel eines 65 jährigen Studienteilnehmers.

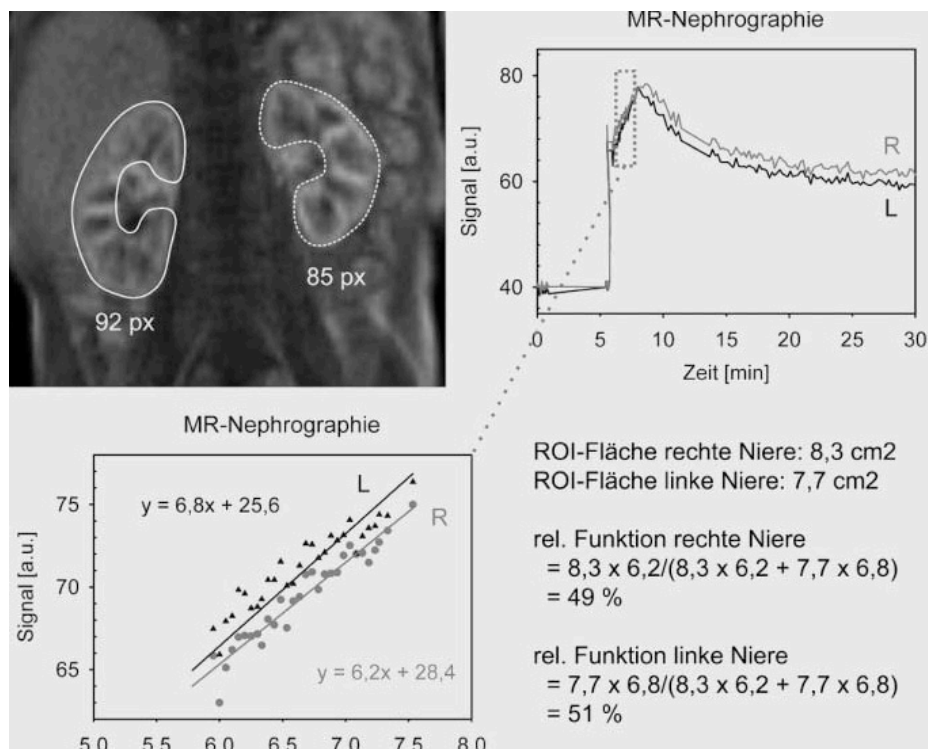


Abbildung 6: Beispiel für die Berechnung der seitengetrenten Nierenausscheidung in Prozent. Oben links: eingezeichnete ROIs; Oben rechts: Das An- und Abfluten des Kontrastmittels über die Zeit in der vaskulären- der parenchymalen- und der Ausscheidungsphase; Unten links: linearer Signalanstieg in der parenchymalen-Phase(vergrößert dargestellt); Unten rechts: Berechnung der relativen Filtrationsleistung der rechten bzw. linken Niere: dafür wird die Steigung mit der Fläche des entsprechenden ROIs multipliziert und das Ergebnis durch die Summe der Werte beider Nieren geteilt. Quelle: Boss, A., et al., *[Dynamic magnetic resonance nephrography and urography of uropathies in children]*. Rofo, 2007. 179(8): p. 832-40.

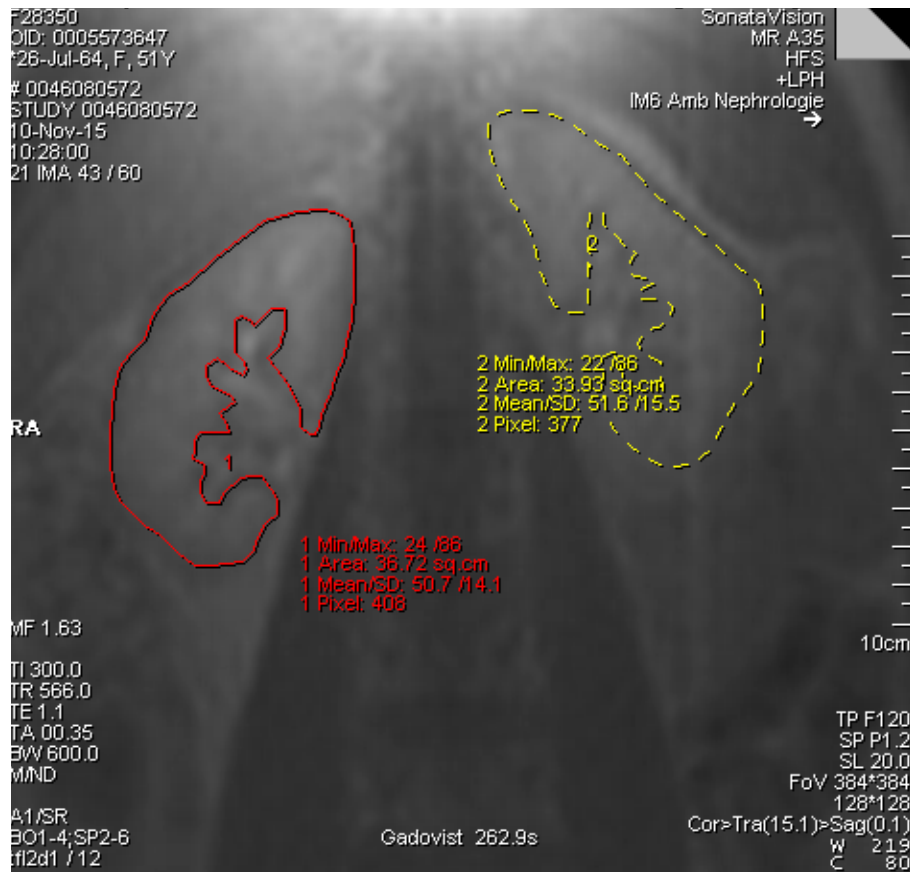


Abbildung 7: MR-Nephrografie mit seitengetrennter Kontrastmittelausscheidung der Nieren mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool, Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) in der parenchymalen Phase. Das Kontrastmittel befindet sich überwiegend im Nierenparenchym, es hat hier die höchste Konzentration.

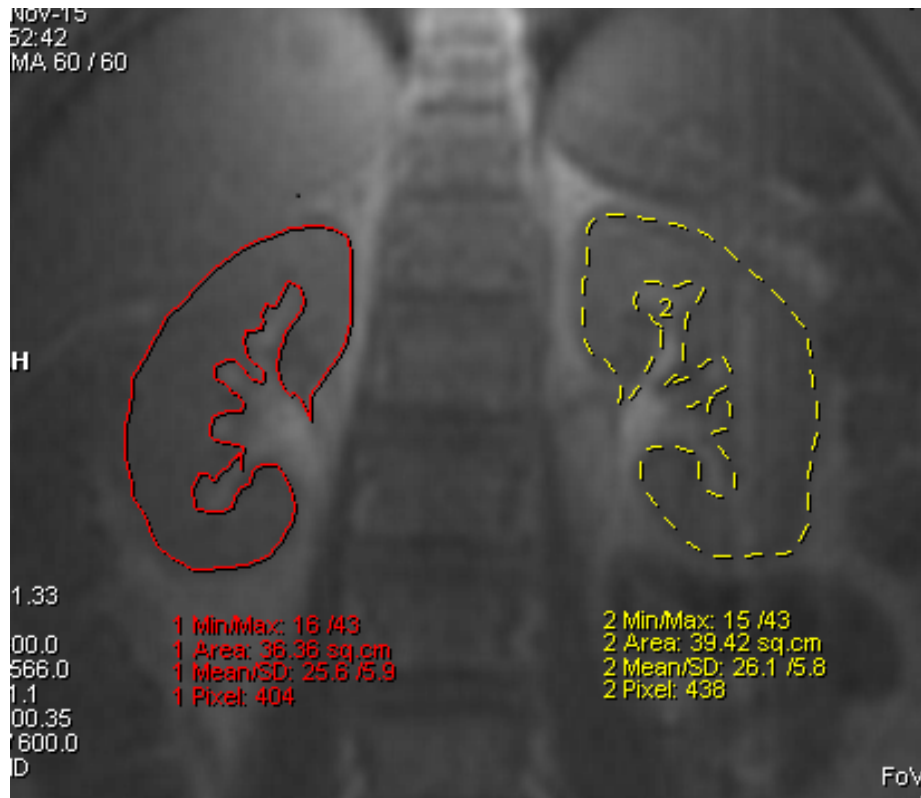


Abbildung 8: MR-Nephrographie mit seitengetrennter Kontrastmittelausscheidung der Nieren mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool, Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) in der Ausscheidungsphase. Das Kontrastmittel befindet sich hier überwiegend im NBKS und erfährt hier die höchste Konzentration.



Abbildung 9: MR-Nephrografie mit seitengetrennter Kontrastmittelausscheidung der Nieren mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool, Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) ohne Einzeichnung der ROIs in der Ausscheidungsphase.

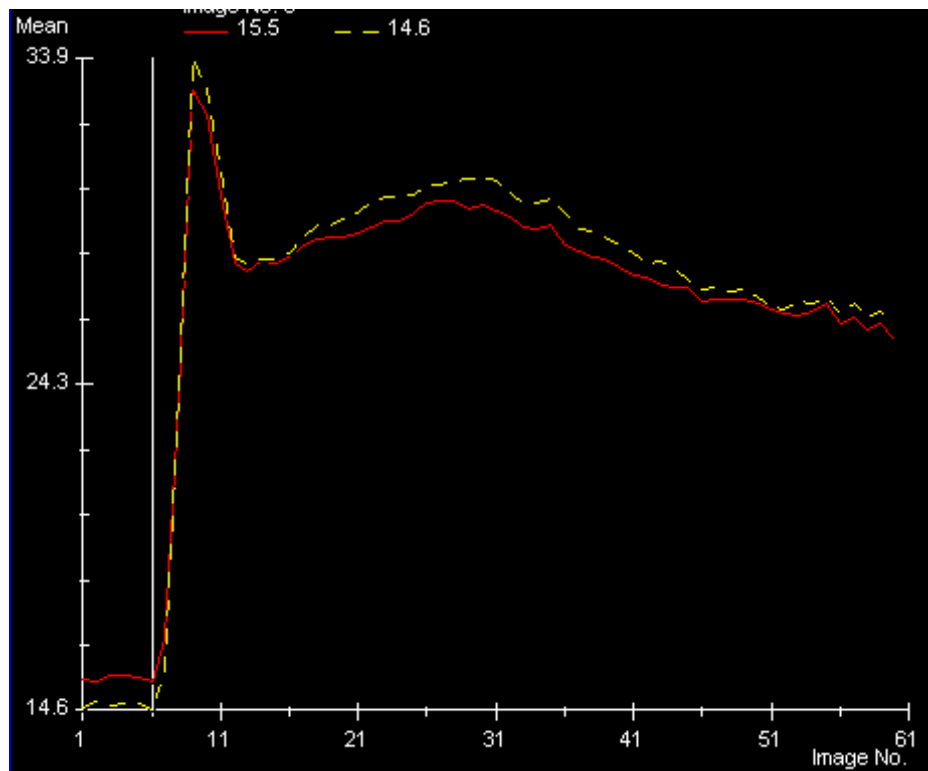


Abbildung 10: Signalintensitäts-Zeit-Kurven, seitentrennt für die linke (gelb) und rechte Niere (rot). Die X-Achse gibt den zeitlichen Verlauf an (Anzahl der Bilder über die Zeit), die Y-Achse gibt die Signalintensität (gemessen in der zuvor definierten ROI) des Kontrastmittels an. Bearbeitung mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool, Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

2.5 Szintigrafie

2.5.1 Vorbereitung und Aufklärung

Vor der Untersuchung ist, wie bei der Nephrografie eine gewissenhafte Aufklärung des Studienteilnehmers durchzuführen und die Zustimmung zur Untersuchung einzuholen. Im Vorfeld ist darauf zu achten, dass der Studienteilnehmer ausreichend hydriert ist, mit 10ml/kg Körpergewicht oral oder intravenös 30-60 Minuten vor der Untersuchung. Die Blase ist vor der Untersuchung weitestgehend zu leeren und die Klemmen an Kathetern sollten offen sein [62]. Um zu einem späteren Zeitpunkt aus Blutproben anhand der Plasma-Clearance die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) zu ermitteln, ist es von Vorteil, dem Studienteilnehmer zwei periphere Venenverweilkatheter (PVK) zu legen, einen für die Injektion des Radionuklids und einen für die Blutabnahme [63].

2.5.2 Radiopharmaka und Pharmakokinetik

Das verwendete Radionuklid war in unserem Falle ^{99}Tc -Diethylen-triamin-pentaessigsäure (DTPA); (ROTOP-DTPA®; Rotop Pharmaceuticals, Dresden, Deutschland). ^{99}Tc -DTPA besitzt eine Referenzaktivität von 150MBq und hat, bedingt durch eine niedrige Eliminationsrate (Filtration ca. 20%) einen hohen Aktivitätshintergrund. Die effektive Dosis beträgt beim Erwachsenen bei einer applizierten Aktivität von 150MBq bei ^{99}Tc -DTPA, 0,75mSv. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 6 Stunden, während die biologische Halbwertszeit bei 2,5 Stunden liegt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ^{99}Tc -DTPA sind besonders für die Beurteilung der Nieren geeignet, bei einer renalen Aufnahme von 100% und einem First-Pass-Effekt von 10-20% wird ^{99}Tc -DTPA in den Glomeruli frei filtriert und von den Tubuli weder sekretiert noch resorbiert, was der Messung der gesamten GFR entspricht [64].

2.5.3 Datenakquise

Die Datenakquise fand mit Hilfe einer Großfeld-Gammakamera (Siemens Symbia®, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) mit 140keV Peak und einem Fenster von 15-20% statt.

Die Position war so gewählt, dass der Studienteilnehmer sich in liegender Position befand und die Aufnahme von ventral gemacht wurde. Wobei darauf zu achten war, dass die Nieren und die Blase im Aufnahmefeld liegen.

Der Untersuchungsablauf startet mit der i.v.-Injektion des Radiopharmakons als Bolus. Der Aufnahmestart fällt mit der Bolusgabe zeitlich zusammen. Zeitgleich erfolgt die Blutentnahme aus einem separaten Zugang. Die Bildfrequenz kann je nach Fragestellung variiert werden und umfasst eine Bandbreite von 1-3 Einzelbilder/s bis 150-180 Einzelbilder/s. Die Dauer der Akquise beträgt 20-30 Minuten. Während der Untersuchung kann die Diurese mittels eines Schleifendiuretikums bei Bedarf stimuliert werden.

2.5.4 Funktionsauswertung

Entsprechend der verwendeten Software erfolgt die Funktionsauswertung der Nierenzintigrafie nach unterschiedlichen Auswertungsprotokollen. Das in unserem Fall verwendete Auswertungsprotokoll beschreibt das Sequenzszintigramm: Die visuelle Beurteilung der Bilder wird durch die Addition von Einzelbildern erreicht, welche in zwei Abschnitten stattfinden. Der erste Abschnitt beinhaltet die Aufnahme von Bildern alle 10 Sekunden über den Zeitraum einer Minute (6 Bilder). Der zweite Abschnitt dauert bis zu 30 Minuten hier wird ein Bild pro Minute aufgenommen. Ein besonderes Augenmerk liegt hier vor allem auf der Sekretions- und Eliminationsphase. Zur Datenanalyse verwendeten wir eine spezielle Software (Siemens Icon®; MPE-Programm: Renal_GFR, Rev.3.3).

Das Renogramm setzt sich aus der Region of Interest-Analyse (ROI) zusammen. Hierzu wurden die Region-Of-Interest-Analyse (ROI) mit der Nachbereitungs-Software (Syngo, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Hardware war eine Standardkonsole. Um die seitengetrennte Nierenfunktion zu erhalten wurde diese mit einem Personalcomputer mit Hilfe von MS Excel (Microsoft Inc., Washington, USA) berechnet. Der Zeitaufwand pro Studienteilnehmer betrug ca. 10 Minuten. Die ROI schlossen die Niere plus das Nierenbecken mit ein, um die Abflussverhältnisse aus dem Nierenbeckenkelchsystem (NBKS) mitbeurteilen zu können.

Mit Hilfe der Auswertungssoftware wird nun im Anschluss die Renogrammkurve erstellt, die Auskunft über die seitengetrennte Nierenfunktion liefert.

Um eine vollständige Aussage über die Nierenfunktion machen zu können, bedarf es noch der Bestimmung der Gesamtclearance. Diese wird in $\text{ml}/\text{min pro } 1,73\text{m}^2$ Körperoberfläche berechnet und folgt der Single-sample Methode nach Bubeck [63]. Mit dieser Methode lassen sich für eine bestimmte Substanz und einen definierten

Blutentnahmezeitpunkt mit Hilfe eines spezifischen Koeffizienten Clearancewerte mit nur einer Blutprobe berechnen.

2.5.5 Befundung und Auswertung

Um eine Aussage über die Funktion der Nieren tätigen zu können, wird das Sequenzszintigramm, das Renogramm und die Clearance-Bestimmung zusammen beurteilt und anschließend ein Befund erstellt.

Das Sequenzszintigramm lässt Aussagen über die Perfusion, Beginn der Sekretion, Lage, Größe und Form der Nieren sowie des Nierenbeckens und die Abflussverhältnisse über das NBKS, Zeitpunkt der Blasenfüllung und Parenchymdefekte, zu.

Das Renogramm gibt Auskunft über die seitengetrennte Nierenfunktion und das Ausscheidungsverhalten. Ein Normalbefund würde vorliegen wenn das Renogramm ein Ergebnis von $50 \pm 5\%$ liefern würde. Bei einem normalen Ausscheidungsverhalten der Nieren kommt es zu einem $>50\%$ Abfall in der Exkretionsphase innerhalb von 30 min. Die Clearancebestimmung gibt Auskunft über die Nierenclearance des Radiopharmakons.

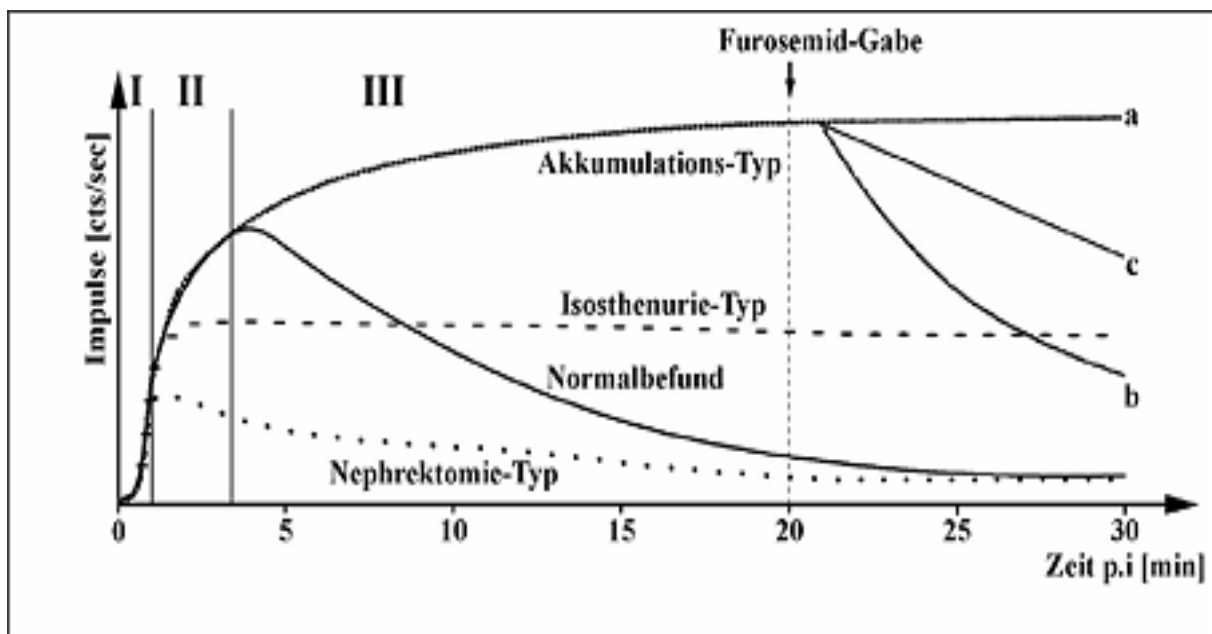


Abbildung 11: Renogramm bei normalem Ausscheidungsverhalten der Niere.

Quelle: T. Zajic, E. Moser (5.2004) Verfahrensweisung zur Nierenfunktionsszintigraphie; [online]

http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/nierenfunkt_szin.php?navId=53 [abgerufen am 09.05.2022].

2.6 Angaben zur Statistik

Zur statistischen Analyse der Daten benutzten wir die Statistiksoftware *IBM SPSS statistics 25*, *JMP* (Version 15.2, SAS Institute Inc., Cary NC, USA), *MedCalc* (Version 18.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien) und *Microsoft Excel 2010* (*Microsoft Corporation, USA*). Es wurde eine deskriptive Statistik mit Häufigkeiten und Verteilungen erstellt, um die Stichprobe statistisch beschreiben zu können und um eine Aussage über die Stichprobenbeschaffenheit zu erhalten. Es wurde auf Mittelwerte, Standardabweichungen und die Normalverteilung analysiert. Wir prüften, ob die Ergebnisse sowohl der Szintigrafie als auch der MR-Nephrografie normal verteilt sind, sowohl für die rechte als auch die linke Niere. Zum Vergleich der beiden Methoden, der Szintigrafie und der MR-Nephrografie entschieden wir uns für ein Bland-Altman-Plot, da für die Beurteilung von unterschiedlichen Messmethoden die alleinige Betrachtung der durchschnittlichen Differenz der Messwerte nicht ausreichend ist [65]. Der intraindividuelle Unterschied zwischen Szintigraphie (Referenzstandard) und MRT wurde durch die Bland-Altman-Analyse getestet.

Um die Äquivalenz der aus MRT und Szintigrafie abgeleiteten Verhältnisse der geteilten Nierenfunktion statistisch zu testen, wurde die von Westlake beschriebene Methode der Einbeziehung von Konfidenzintervallen verwendet [66]. Das zweiseitige 100 (1-Alpha)% -Konfidenzintervall der Differenz zwischen den Werten jeder Methode wurde berechnet. Die Äquivalenz der beiden Methoden wurde erreicht, wenn das 95% -Konfidenzintervall für die mittlere Differenz beider Methoden vollständig in den vorgegebenen Äquivalenzbereich passte [-5%; + 5%]. Die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Um die Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungsmethoden zu erhöhen, wurde ein Abstand von maximal 5 Tagen zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten festgelegt, da die Nierenfunktion natürlichen Schwankungen unterliegt. Somit können Verzerrungen und Messungenauigkeiten vorgebeugt werden.

Zusätzlich zur Bland-Altman-Analyse unterteilten wir unsere Stichprobe in 4 Gruppen. Ziel dieser Aufteilung war es, zu sehen, wie viel Prozent der Studienteilnehmer, die sich innerhalb eines Toleranzbereiches von -5 % bis +5 % befanden, zu denselben Ergebnissen bei der Messung der seitengetrenten Nierenausscheidung von

Szintigrafie und MR-Nephrografie kamen. Dies bedeutet, dass ein Seitenverhältnis von 52,5 % zu 47,5 % immer noch als ausgeglichen angesehen wurde.

Gruppe 1: In dieser Gruppe sammelten wir alle Untersuchungsergebnisse, die sowohl bei der Szintigrafie, als auch bei der MR-Nephrografie zu Ergebnissen $<5\%$ Unterschied in der Funktion von rechter zu linker Niere kamen. Beide Messmethoden erzielten innerhalb der Toleranzbreite von $\pm 5\%$ dasselbe Ergebnis.

Gruppe 2: In Gruppe 2 fassten wir alle Studienteilnehmer zusammen, bei denen die Szintigrafie einen Wert $>5\%$ der seitengetrennten Urinausscheidung ermittelte und die MR-Nephrografie einen Wert $<5\%$ aufwies. Die MRN geht also von normalen Ausscheidungsverhältnissen aus, während die Szintigrafie zu dem Ergebnis gelangt, dass in diesen Fällen keine seitengleiche Urinausscheidung beider Nieren vorliegt. Die beiden Untersuchungsmodalitäten kamen also zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Gruppe 3: In Gruppe 3a haben wir all die Studienteilnehmer zusammengefasst, bei denen sowohl die Szintigrafie, als auch die MR-Nephrografie einen Wert $>5\%$ Seitenunterschied bei der renalen Ausscheidung auf der jeweils selben Seite ermittelt hat. Das bedeutet, dass beide Methoden dasselbe gemessen haben, jedoch die Ausscheidung der Nieren bei diesen Studienteilnehmern nicht seitengleich ist. Die eine Niere ist $>5\%$ an der Harnausscheidung beteiligt als die andere Niere.

Gruppe 3b analysierten wir auf Unterschiede der Szintigrafie und MR-Nephrografie $>5\%$ Urinausscheidung der einen zur anderen Niere, jedoch dieses mal auf der kontralateralen Seite. Die Untersuchungsmodalitäten würden in diesem Falle nicht zu demselben Ergebnis kommen und würden zusätzlich noch eine starke Abweichung der Messergebnisse von rechter zu linker Niere aufzeigen.

Gruppe 4: Gruppe 4 beinhaltet alle Studienteilnehmer bei denen die Szintigrafie einen Wert $\leq 5\%$ seitenunterschiedliche Urinausscheidung ermittelte, bei der MR-Nephrografie jedoch ein Wert $>5\%$ ermittelt. Wieder würden die beiden Messmethoden nicht zu demselben Ergebnis kommen.

Mit dieser Einteilung der Untersuchungen in Gruppen wollten wir feststellen, wie viele Untersuchungen zu ein und demselben Ergebnis kamen und welche nicht, um so eine quantifizierbare Aussage darüber zu machen wie oft die beiden Methoden zum selben Ergebnis gelangen. Den Toleranzbereich von -5% bis $+5\%$ wählten wir als einen in

der klinischen Routine weit verbreiteten Toleranzbereich, um statistische Schwankungen bis zu einem Unterschied von $\pm 5\%$ auszugleichen.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden alle Ergebnisse in Abbildungen und Tabellen dargestellt.

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Während der Zeitspanne dieser prospektiven Studie wurden insgesamt 68 potentielle Nierenlebendspender in die Studie eingeschlossen. Die zu untersuchende Stichprobe umfasste 65 Studienteilnehmer. Im Laufe der Untersuchung kam es zum Drop-out dreier Studienteilnehmer, die vor Beendigung der Untersuchungen aus der Studie ausschieden. Bei einem Studienteilnehmer wurde ein Nierenzellkarzinom durch die MRT diagnostiziert. Dieser schied aus unserer Studie aus und wurde entsprechend einer operativen Therapie zugeführt. Zwei potentielle Spender mussten aufgrund umfangreicher Atemartefakte während der MRT-Scans aus der Studie ausgeschlossen werden.

Die Anzahl an weiblichen Studienteilnehmerinnen betrug 43 (66,2 %), die Anzahl der männlichen Studienteilnehmer 22 (33,8 %). Die Altersverteilung lag im Mittelwert bei 54,65 Jahren, der Median bei 53 Jahren und die Range bewegte sich zwischen 34 und 77 Jahren zum Zeitpunkt der Szintigrafie und der MRT Untersuchung. Der jüngste Studienteilnehmer war zum Zeitpunkt der Untersuchungen 34 Jahre alt, der älteste 77. Die Größe der Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 169,02 cm und das Gewicht lag im Mittel bei 72,14 kg. Der BMI (*Body Mass Index*) der Studienteilnehmer lag im Mittel bei 25,19, die Standardabweichung betrug 3,37. Das Minimum lag bei einem BMI von 17,8 und das Maximum bei 32,9, siehe Tabelle 2.

Als Nebenbefunde konnte bei 17 von 65 Studienteilnehmern eine arterielle Hypertonie (art.HTN) festgestellt werden. In Prozenten hatten 73,8 % keine art.HTN, 26,2 % wiesen eine art.HTN auf, siehe Tabelle 3. Die durchschnittliche Kreatinin-Clearance betrug 123 ml/min.

Tabelle 2: Demografische Daten des Stichprobenkollektivs

	Alter Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	BMI
Männlich	53,36	176,09	78,18	25,15
Weiblich	55,30	165,40	69,05	25,21
Mittelwert	54,65	169,02	72,14	25,19
Median	53,00	169	72,00	24,91
Range	34-77 Jahre	154-185	45-106	17,8-32,9

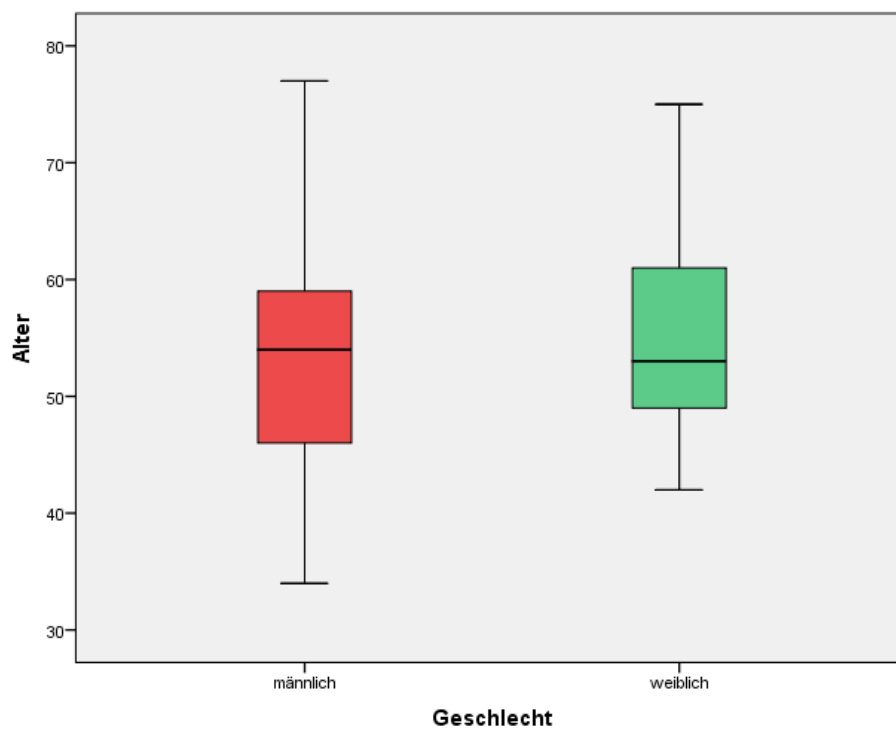


Abbildung 12: Box- und Whiskers-Plot zur Darstellung der Altersstruktur zwischen Männern und Frauen mit jeweiligem Minimum und Maximum

Tabelle 3: Anzahl der Studienteilnehmer mit und ohne arterielle Hypertonie

	Häufigkeit	Prozent
Art. Hypertonie: nein	48	73,8
Art. Hypertonie: ja	17	26,2
Gesamt	65	100

Anatomische Varianten wie die Nierengröße, Zysten, akzessorische Arterien und das Nierenvolumen wurden wie folgt ermittelt.

Im Durchschnitt war die linke Niere mit 10,74 cm größer als die rechte mit 10,4 cm. Die größte Niere wurde mit 11,6 cm links und die kleinste mit 9,7 cm rechts gemessen. Zysten wurden in 40 % der Fälle auf der rechten Seite und zu 42 % auf der linken Seite festgestellt. Demnach konnten an der linken Niere bei 27 Studienteilnehmern eine Zyste und bei 26 Studienteilnehmern an der rechten Niere Zysten detektiert werden. Von diesen hatten 14 Studienteilnehmer Zysten sowohl an der rechten als auch an der linken Niere. Akzessorische Nierenarterien links wurden in 15,4 % der Fälle, demnach bei 10 Studienteilnehmern festgestellt, auf der rechten Seite in 24,6 % der Fälle, was einer Anzahl von 16 Studienteilnehmern entspricht, hier wiederum hatten nur drei Studienteilnehmer akzessorische Nierenarterien an beiden Nieren, siehe Tabelle 4 bis 8.

Tabelle 4: Größe der Nieren mit Minimum, Maximum, Mittelwert und Standard-Abweichung in cm

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
Größe links (cm)	10,0	11,6	10,749	1,0528
Größe rechts (cm)	9,7	11,0	10,414	1,0260

Tabelle 5: Nierenzysten rechts: Häufigkeiten in %

Zysten rechts in %					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	
Gültig	nein	39	60,0	60,0	
	ja	26	40,0	40,0	
	Gesamt	65	100,0	100,0	

Tabelle 6: Nierenzysten links: Häufigkeiten in %

Zysten links in %					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	
Gültig	nein	38	58,5	58,5	
	ja	27	41,5	41,5	
	Gesamt	65	100,0	100,0	

Tabelle 7: akzessorische Nierenarterien links in %

akzessorische Nierenarterie links in %					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	
Gültig	nein	55	84,6	84,6	
	ja	10	15,4	15,4	
	Gesamt	65	100,0	100,0	

Tabelle 8: akzessorische Nierenarterien rechts in %

akzessorische Nierenarterie rechts in %					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	
Gültig	nein	49	75,4	75,4	
	ja	16	24,6	24,6	
	Gesamt	65	100,0	100,0	

Die Nierenvolumina lagen im Mittelwert bei der linken Niere bei 184,43 cm³ und bei der rechten bei 187,25 cm³. Mit 163 cm³ war die kleinste Niere links und mit 224 cm³ war die größte Niere rechts zu finden, siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Volumina der Nieren mit Mittelwert, Minimum und Maximum in cm³

	Volumen links (cm ³)	Volumen rechts (cm ³)
Gültig	65	65
Fehlend	0	0
Mittelwert	184,43	187,25
Minimum	163	172
Maximum	222	224

Der Abstand zwischen beiden Untersuchungen lag im Mittelwert bei 1,58 Tagen, in welchem die Untersuchungen durchgeführt wurden. In 55,3 % der Fälle konnte der 5-Tagesabstand eingehalten werden. Der längste Abstand zwischen beiden Untersuchungen betrug 64 Tage.

Tabelle 10: 5-Tagesabstand zwischen MR-Nephrografie und Szintigrafie: (-) die MRT-Untersuchung fand vor der Szintigrafie statt, (+) die MRT-Untersuchung fand zeitlich nach der Szintigrafie statt. Die Untersuchungen die innerhalb des 5 Tagesabstandes stattfanden wurden rot hervorgehoben und entsprechen 55,3% der Gesamtuntersuchungen.

5 Tage Abstand				
Gültig	Tatsächlicher Abstand in ± Tagen	Häufigkeit (= n)	Prozent	Kumulierte Prozente
		-62,0	1	1,5
	-46,0	1	1,5	3,1
	-44,0	1	1,5	4,6
	-34,0	1	1,5	6,2
	-13,0	5	7,7	13,8
	-7,0	1	1,5	15,4
	-6,0	9	13,8	29,2
	-1,0	3	4,6	33,8
	1,0	31	47,7	81,5
	2,0	1	1,5	83,1
	3,0	1	1,5	84,6
	6,0	1	1,5	86,2
	8,0	4	6,2	92,3
	15,0	1	1,5	93,8
	19,0	1	1,5	95,4
	21,0	1	1,5	96,9
	22,0	1	1,5	98,5
	64,0	1	1,5	100,0
	Gesamt	65	100,0	

Von den 65 Studienteilnehmern unterzogen sich im Zeitraum bis Dezember 2018 40 (59 %) einer Nierenspende. Bei 25 (41 %) stand dies bis zu diesem Zeitpunkt noch aus.

Tabelle 11: Stattgehabte Nierenspende bis Dezember 2018 in %.

	Häufigkeit	Prozent
Gespendet: ja	40	59
Gespendet: nein	25	41
Gesamt	65	100

3.2 Vergleich Szintigrafie zu MR-Nephrografie

3.2.1 Tabellarische Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Szintigrafie und MR-Nephrografie

Tabelle 12: Tabellarische Gegenüberstellung der Ergebnisse von Szintigrafie und MR-Nephrografie, jeweils für die linke und rechte Niere in %.

Studienteilnehmer	Szintigrafie links:rechts	MRN links:rechts
1	50:50	51:49
2	54:46	55:45
3	48:52	48:52
4	53:47	54:46
5	46:54	49:51
6	52:48	52:48
7	53:47	51:49
8	54:46	56:44
9	46:54	46:54
10	44:56	45:55
11	48:52	48:52
12	55:45	54:46
13	49:51	51:49
14	47:53	49:51
15	51:49	48:52
16	46:54	47:53
17	52:48	52:48
18	52:48	54:46
19	58:42	59:41
20	55:45	55,5:44,5
21	49:51	45:55
22	53:47	53:47
23	49:51	51:49
24	47:53	49:51
25	44:56	44:56
26	51:49	52:48
27	51:49	51,5:48,5
28	48:52	49:51
29	49:51	50:50
30	52:48	55:45
31	48:52	47:53
32	53:47	54:46
33	50:50	50:50
34	44:56	45:55
35	48:52	48:52
36	47:53	49:51
37	55:45	52:48

38	51:49	49:56
39	55:45	52:48
40	47:53	47:53
41	54:46	57:43
42	56:44	54:46
43	52:48	55,5:44,5
44	50:50	51:49
45	45:55	47:53
46	49:51	48:52
47	54:46	53,5:46,5
48	53:47	54:46
49	55:45	56:44
50	50:50	48,5:51,5
51	54:46	54:46
52	55:45	56:44
53	47:53	46:54
54	52:48	51:49
55	51:49	51:49
56	54:46	55:45
57	54:46	54:46
58	50:50	52:48
59	54:46	52,5:47,5
60	52:48	53:47
61	51:49	52:48
62	51:49	53:47
63	49:51	47:53
64	51:49	51:49
65	49:51	47:53

3.2.2 Analyse auf Normalverteilung von Szintigrafie und MR-Nephrografie

Die Stichprobe kann unter Gesichtspunkten der Standardabweichung von 3,25 als normalverteilt angesehen werden. Beispielhaft hierfür die prozentuale Verteilung der Ausscheidung der Szintigrafie der linken Niere (siehe Abbildung 14).

Tabelle 13: Prüfung auf Normalverteilung der Szintigrafie und MR-Nephrografie seitengetreunt für die linke und rechte Niere

	MR links in %	MR rechts in %	Szinti links in %	Szinti rechts in %
Gültig	65	65	65	65
Fehlend	0	0	0	0
Schiefe	0,056	-0,056	-0,197	0,207
Standardfehler der Schiefe	0,299	0,299	0,297	0,297
Kurtosis	-0,548	-0,548	-0,614	-0,656
Standardfehler der Kurtosis	0,590	0,590	0,586	0,586

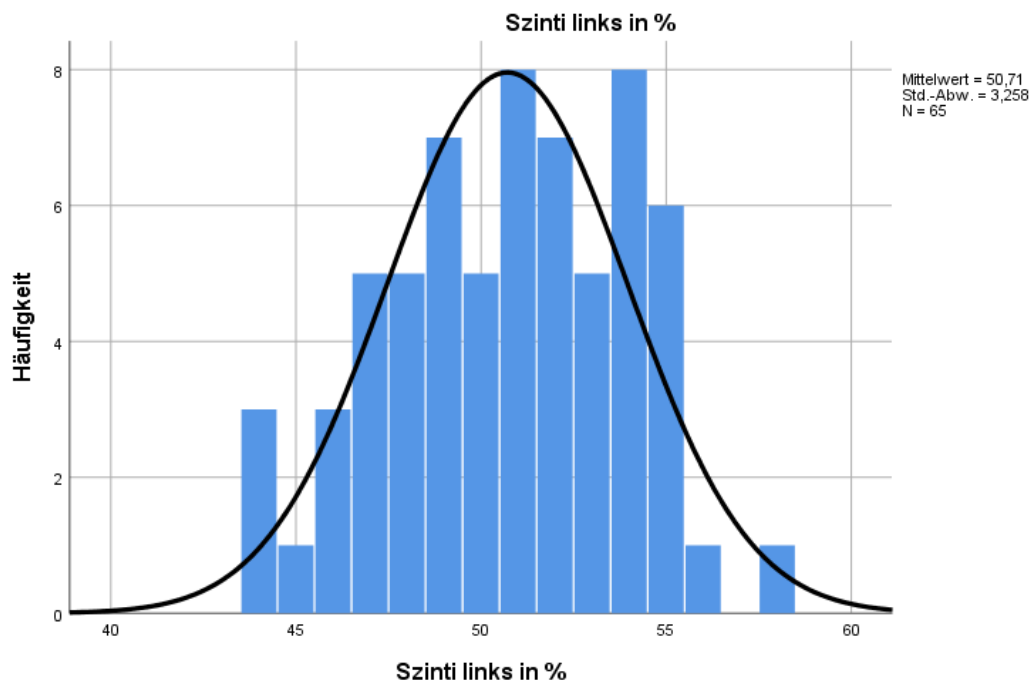


Abbildung 13: Beispielhaftes Histogramm der Verteilungskurve der Szintigrafie der linken Niere in Prozent mit einer Standardabweichung von 3,25 zur Prüfung auf Normalverteilung der Stichprobe.

3.2.3 Bland-Altman-Plot

In die Berechnungen für den Vergleich der beiden Messmethoden untereinander flossen die Daten von 65 Studienteilnehmer ein.

Die Bland-Altman-Analyse zeigt eine intraindividuelle, intermethodische mittlere gepaarte Differenz von 0,3% des 95% -Konfidenzintervalls der mittleren gepaarten Differenz von -0,04% bis 0,7%, bei einer $\pm 1,96$ -fache Standardabweichung (SD) von -2,8 bis 3,4. Der Äquivalenzbereich wurde von absoluten ± 5 Prozentpunkten der geteilten Nierenfunktion gewählt.

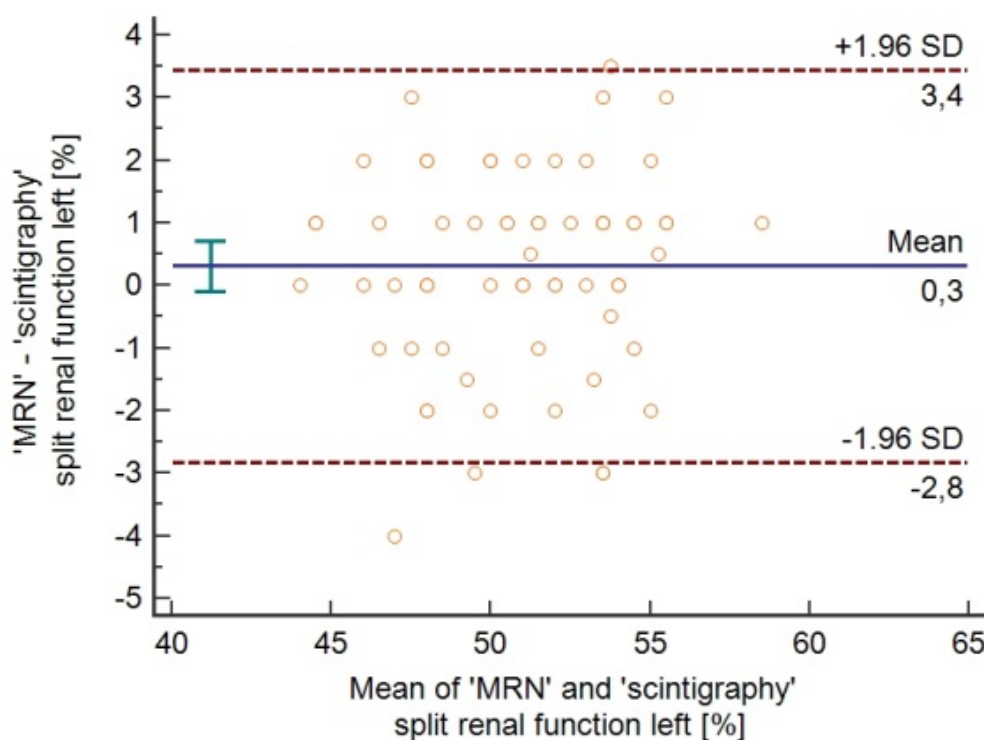


Abbildung 14: Bland-Altman-Plot zum Vergleich der Szintigrafie mit der MR-Nephrografie, mit Mittelwert (blaue Line) und den Übereinstimmungsgrenzen (rot-gestrichelte Linie) in welchem 95% der Messergebnisse liegen. Es wurde die Differenz aus ratio MR zu ratio Szinti durch den Mittelwert von ratio MR und ratio Szinti gemessen, um die bestmögliche Schätzung des wahren unbekanntes Wertes zu erhalten. Es liegen 62 von 65 Messpunkten innerhalb der 1,96-fachen SD. Quelle: Krumm P. et al. *Contrast-enhanced MRI for simultaneous evaluation of renal morphology and split renal function in living kidney donor candidates*; European Journal of Radiology, Sep. 2021, 142;

3.2.4 Analyse erstellter Gruppen

Die Analyse der erstellten Gruppen lieferte folgende Ergebnisse:

- Gruppe 1: Szintigrafie $\leq 5\%$; MR-Nephrografie $\leq 5\%$
- Gruppe 2: Szintigrafie $> 5\%$; MR-Nephrografie $\leq 5\%$
- Gruppe 3a: Szintigrafie und MR-Nephrografie $> 5\%$ derselben Seite
- Gruppe 3b: Szintigrafie und MR-Nephrografie $> 5\%$ der anderen Seite
- Gruppe 4: Szintigrafie $\leq 5\%$; MR-Nephrografie $> 5\%$

Die Gruppe 1 weist 55 Studienteilnehmer auf (84,7%), Gruppe 2 enthält 3 Studienteilnehmer (4,6%), Gruppe 3a enthält 2 Studienteilnehmer (3,0%) und Gruppe 4 enthält 5 Studienteilnehmer (7,7%), siehe Tabelle 15.

Tabelle 14: Aufteilung der Stichprobe in Gruppen mit der Anzahl von Studienteilnehmern in der jeweiligen Gruppe 1-4 in Prozent (gerundet).

	Häufigkeit	Prozent
Gruppe 1	55	84,7
Gruppe 2	3	4,6
Gruppe 3a	2	3,0
Gruppe 3b	0	0
Gruppe 4	5	7,7
Gesamt	65	100

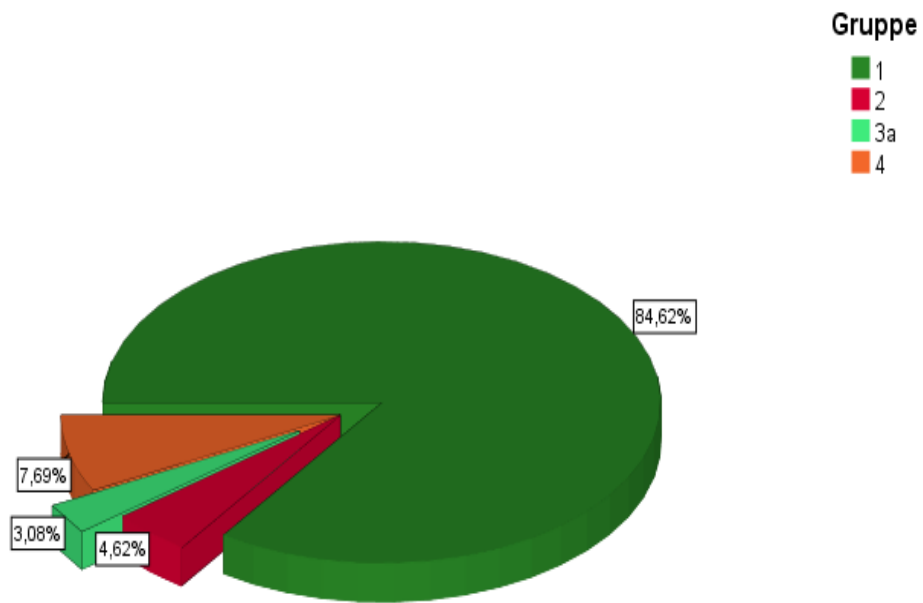


Abbildung 15: Kreisdiagramm: Prozentualer Anteil an übereinstimmenden (grün gefärbt) und nichtübereinstimmenden (rötlich gefärbt) Ergebnissen aus dem Vergleich von Szintigrafie mit MR-Nephrografie. *Gruppe 3b fehlend, da statistisch nicht aufgetreten.

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Wir verglichen die MR-Nephrografie mit der Szintigrafie, die uns als Referenzstandard für die Nierenfunktion dient, da sie bisher in der klinischen Routine als am häufigsten angewandte Methode (conventional imaging method) [67] zur Anwendung kam.

Die morphologisch anatomischen Ergebnisse wurden deskriptiv dargelegt.

4.1.1 Interpretation der Bland-Altman-Analyse

Die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse beim Vergleich der Differenz aus MR-Nephrografie und Szintigrafie zum Mittelwert aus der Differenz von MR-Nephrografie und Szintigrafie, sind wie folgt zu interpretieren. Die Y-Achse zeigt den Unterschied zwischen den beiden gepaarten Messmethoden (MR-Nephrografie + Szintigrafie) und die X-Achse repräsentiert den Durchschnitt dieser Methoden $((M1 + M2) / 2)$. Mit anderen Worten, die Differenz von Methode 1 und 2 sind gegen den Mittelwert der beiden Methoden aufgetragen. Da wir den wahren Wert nicht kennen, ist der Mittelwert der beiden Messungen die beste Schätzung. Wenn die erste Methode (Szintigrafie) die Referenzmethode ist, können wir auch gegen den Mittelwert dieser Methode vergleichen. Wir entschieden uns jedoch dagegen, da die Szintigrafie „nur“ die *am häufigsten angewandte Methode* ist und nie als diagnostischer „Goldstandard“ festgelegt war, jedoch in der Realität so etabliert ist. Zum anderen ist dieses Vorgehen auch umstritten, da die Darstellung der Differenz gegenüber eines Goldstandards immer den Anschein erweckt, eine Beziehung zwischen Differenz und Größe zu zeigen, auch wenn dort keine ist [68].

Bei normal verteilten Daten kann die 1,96-fache Standardabweichung der mittleren Differenz, in welcher sich 95 % der Ergebnisse befinden, bemüht werden, um die Übereinstimmung der beiden Methoden zu analysieren. In diesem Falle mussten die Werte der Szintigrafie, sowie der MR-Nephrografie auf Normalverteilung überprüft werden. Die Analyse auf Normalverteilung konnte bei unseren Daten als angenommen gelten (siehe Tabelle 14). Die 1,96-fache Standardabweichung der mittleren Differenz, in welcher sich besagte 95 % der Ergebnisse befinden beträgt 0,3%. Dies bedeutet, dass die MR-Nephrografie in 95 % der Fälle Ergebnisse liefert, die um -2,8 bis +3,4 von dem Mittelwert der Differenz der MR-Nephrografie und Szintigrafie abweichen.

Das Bland-Altman-Diagramm repräsentiert jeden Unterschied zwischen zwei gepaarten Methoden gegen den Durchschnitt der Messung. Es sagt nicht, ob die Übereinstimmungsgrenzen (in unserem Falle -2,8 bis +3,4) ausreichend oder geeignet sind, um eine Methode oder die andere als gleichbedeutend zu betrachten. Eine klinische Beurteilung dieser Werte ermöglicht nun eine Einschätzung der Übereinstimmungsgüte zwischen diesen beiden Messmethoden. Die $\pm 1,96$ -fache Standardabweichung (SD) von -2,8 bis 3,4, weist darauf hin, dass zwischen den beiden Methoden keine systematische Abweichung besteht ($p = 0,08$). Die Westlake-Methode zur Einbeziehung von Konfidenzintervallen zeigt, dass die mittlere gepaarte Differenz einschließlich des gesamten 95% -Konfidenzintervalls in den vorgegebenen Äquivalenzbereich von absoluten ± 5 Prozentpunkten der geteilten Nierenfunktion liegt.

Um diese klinischen Aspekte noch mit zu berücksichtigen haben wir die Daten in Gruppen zusammengefasst und diese isoliert und mit einer in der klinischen Routine weit verbreiteten Toleranzbreite von ± 5 % betrachtet. Im Folgenden werden diese Ergebnisse vorgestellt und interpretiert.

4.1.2 Interpretation der erstellten Gruppen

Gruppe 1

Gruppe 1 ist mit 55 (84,7 %) Studienteilnehmern die größte Gruppe. Diese Gruppe zeigt, dass in 84,7 % der Fälle die beiden Methoden innerhalb der Toleranzbreite von 5 % zur selben Aussage kommen. Darüber hinaus bestätigt diese Gruppe die physiologische Annahme, dass beide Nieren zu jeweils gleichen Teilen, im Idealfall 50 % zu 50 % an der Harnausscheidung beteiligt sind.

Gruppe 2

Die Gruppe 2 umfasste 3 (4,6 %) Studienteilnehmer. Gruppe 2 bestätigt nicht unsere Annahme, dass beide Methoden zu denselben Ergebnissen kommen. Mit einem Prozentsatz von 4,6% ist diese Gruppe jedoch verhältnismäßig klein und kann mit folgenden Punkten erklärt werden: die Untersuchungen haben unter Umständen nicht an demselben Tag, oder in engem zeitlichen Zusammenhang zueinander stattgefunden. Tageszeitliche Schwankungen der Nierenausscheidung könnten einen Ausschlag gegeben haben [69]. Messungenauigkeiten sowohl seitens der Szintigrafie als auch der MR-Nephrografie sind ebenfalls nicht auszuschließen.

Gruppe 3

In Gruppe 3a befanden sich 2 Studienteilnehmer (3,0 %). Diese 3,0 % können wir zu unserer größten Gruppe der Gruppe 1 addieren, da in diesen Fällen beide Untersuchungen zu demselben Ergebnis gekommen sind. Lediglich für eine klinische Entscheidung über eine Nierenlebendspende würde in Gruppe 3a anders entschieden, hier wäre in der Regel keine Spende möglich. Als ein weiteres Ergebnis aus dieser Gruppe kann interpretiert werden, dass in diesen Fällen die Nieren keine annähernd seitengleiche Ausscheidung haben. Gründe für eine eingeschränkte Nierentätigkeit können mannigfaltig sein. Zu den häufigsten Gründen zählen: die arterielle Hypertonie, Tumoren, Glomerulonephritiden[70], anatomische Strukturveränderungen wie Zysten, Elektrolytverschiebungen wie Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie[71].

In der Versuchsplanung sind wir auch von der Gruppe 3b ausgegangen. Da sich eine solche Gruppe in unseren Ergebnissen nicht abbildet, hat sie keinen Einfluss auf das Ergebnis unserer Studie.

Gruppe 4

Ergebnisse zu Gruppe 4 erhielten wir bei 5 Studienteilnehmern (7,7 %). Es bestätigte sich nicht, (wie schon in Gruppe 2) die Annahme, dass beide Messmethoden zum selben Ergebnis kommen. Mit 7,7 % ist die Gruppe 4 etwas größer als Gruppe 2. Auch in diesem Fall können für die unterschiedlichen Ergebnisse zeitliche Aspekte und Messungenauigkeiten eine Rolle gespielt haben.

4.2 Zusammenfassung der Statistik

Wir sehen also, dass die Ergebnisse von Gruppe 1 und Gruppe 3a sich zu einer Einheit zusammenfassen lassen, die die Hypothese unterstreicht, dass die Szintigrafie und die MR-Nephrografie mit einer Toleranzbreite von $\pm 5\%$ zu denselben Ergebnissen kommen. Zu diesem Ergebnis kamen die beiden Untersuchungsmethoden in 57 von 65 Fällen was einem Prozentsatz von 87,7% entspricht. Dieser Wert spricht für eine hohe und zuverlässige Messgenauigkeit zugunsten der MR-Nephrografie.

Die Stichprobengröße von 65 Studienteilnehmern entspricht einer guten Fallzahl, von welcher aus Aussagen über eine Grundgesamtheit gemacht werden kann und die Ergebnisse als signifikant anzusehen sind.

4.2.1 Vorteile der MR-Nephrografie

Der Vorteil der MR-Nephrografie gegenüber der Szintigrafie besteht darin, dass für die gesamte bildgebende Diagnostik im Vorfeld einer Nierenlebenspende nur noch eine Untersuchungsmodalität benötigt wird. Es kann zugunsten der MR-Nephrografie auf eine CT, ^{99m}Tc -DTPA-Nierenzintigrafie und die Bestimmung der Kreatinin-Clearance verzichtet werden. Auch Angaben zum Nierenvolumen werden über die Nierenvolumetrie geliefert. Über die Nierenvolumetrie kann man auch eine Aussage über die Perfusion und die seitengetrennte Ausscheidung der Niere machen [6, 72]. Sie kann als weitere Entscheidungshilfe in Bezug auf die Wahl der zu entnehmenden Niere oder bei nicht eindeutigen Ergebnissen der MR-Nephrografie herangezogen werden. Letztere war aber nicht Gegenstand unserer vergleichenden Studie. Die MRT beantwortet darüber hinaus auch Fragen der Anatomie, die im Vorfeld einer möglichen Organentnahme für den Chirurgen von großer Relevanz sind: Der Operateur kann sich ein genaues Bild über die Lage und Größe des zu entnehmenden Organs machen. Die Frage nach akzessorischen Arterien oder Polgefäßen kann präoperativ geklärt werden, Zysten und Tumoren können mitbeurteilt werden, die eine Spendefähigkeit mitbeeinflussen. Der operative Zugangsweg kann durch die genaue Lagebestimmung präoperativ festgelegt werden und minimiert so das operative Risiko für den Nierenlebensspender und das Risiko für Komplikationen.

Ein weiterer Vorteil der MRT ist der Verzicht auf Strahlenexposition für den Nierenlebensspender. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund von entscheidender Bedeutung, da die potentiellen Spender häufig noch nicht sehr alt sind

(Durchschnittsalter unserer Stichprobe: 55 Jahre) und jede zusätzliche Strahlenexposition in Hinblick auf das Lebenszeitrisiko für Strahlenschäden vermieden werden sollte [73].

Die MRT gilt zudem als eine nicht-invasive Methode, die selbst bei kontrastmittelunterstützter Bildgebung weit seltener Nebenwirkungen und allergische Reaktionen verursacht als Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln, wie sie bei der CT und bei Röntgenuntersuchungen verwendet werden [57].

Nicht zuletzt ist die Frage nach der Integrierbarkeit und Durchführbarkeit einer Methode in den klinischen Alltag von großer Bedeutung, um den Erfolg einer neuen Methode zu zementieren. Das gesamte MR-Protokoll, welches uns alle radiologisch und chirurgisch benötigten Informationen im Vorfeld einer Nierenlebendspende liefert, kann an einem herkömmlichen 1,5-Tesla-Ganzkörper Magnetresonanztomografen durchgeführt werden. Auch der ökonomische und zeitliche Aspekt darf nicht außer Acht gelassen werden, da anstelle von vier Untersuchungen ein einziges Untersuchungsprotokoll alle nötigen Informationen liefert und somit sowohl zeitliche als auch ökonomische Ressourcen einspart.

4.3 Vergleich mit anderen Studien

Unsere Studie folgt einer Reihe an Studien, die sich mit dem Thema alternativer und strahlungsfreier Methoden zur Gewinnung von Informationen über die seitengetrennte Ausscheidung der Nieren und somit über die exkretorische Funktion der Nieren und des oberen Harntraktes beschäftigten. Basierend auf den Arbeiten von Boss et al. [60] und Rohrschneider et al. [74] entwickelte sich unsere Fragestellung. In Ihrer Arbeit von 2006 untersuchen Boss et al. an 10 Kindern mit vesikoureteralem Reflux eine Navigatorgetriggerte Turbo FLASH Sequenz, in welcher sie die seitengetrennte Harnausscheidung der Nieren gegen eine MAG3 Szintigrafie verglichen. Die Ergebnisse waren vielversprechend und so kamen sie in 9 von 10 Fällen zu Ergebnissen, die sich in der Bland-Altman-Analyse innerhalb von 2 SD befanden. Khrichenko et al. [75] stellten 2009 ihre Vereinfachung der MR-Urografie vor, in welcher sie vor allem neue Softwareentwicklungen präsentierten, die die zuvor recht zeitintensive und für Atemartefakte anfällige MRU beschleunigte und robuster gegenüber Störgrößen wie Atmung während der Untersuchung machte.

In einer weiteren Studie von 2014 griffen Boss et al. [46] ihre Fragestellung von 2006 wieder auf. Bei 53 Kindern im Alter zwischen 3 Monaten und 16 Jahren mit pathologischen Veränderungen des Urogenitaltraktes führten sie ihre Untersuchungen durch. Dieses Mal jedoch vor dem Hintergrund der Frage nach Kompensationsmöglichkeiten von Atemartefakten und der erneuten Frage nach der Vergleichbarkeit der seitengetrennten Ausscheidung der Nieren in einer größeren Kohorte. Zusätzlich generierten sie dreidimensionale Datensätze, die weitere Fragen bezüglich anatomischer Besonderheiten zuließen. Ihre exzellenten Ergebnisse rechtfertigten die Weiterverfolgung ihrer Annahmen und mögliche Übertragung auf andere Studienmodelle, wie es bei uns der Fall war.

Rodigas et al. [67] stellten 2016, ähnlich wie Boss et al. überzeugende Ergebnisse vor, in welcher sie die MRU mit der MAG3 Szintigrafie verglichen. Sie verglichen die Methoden bei 112 Kindern mit Nierenanomalien. In Ihren Ergebnissen sprachen sie von einem Mangel an Genauigkeit für die seitengetrennte Nierenausscheidung, jedoch vor allem bei Patienten mit stark verminderter Nierenfunktion. Da unsere Studienteilnehmer jedoch alle klinisch Gesund waren und keine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen, ist davon auszugehen, dass diese Methode nur für die

Untersuchung Nierengeschädigter ein Mangel an Aussagekraft zulässt. Ein weiterer Grund für die Ungenauigkeit in ihren Ergebnissen mag auch daran gelegen haben, dass sie die MAG3 Szintigrafie mit der Gd-DTPA-Nephrografie verglichen haben. Beide Pharmaka folgen einem unterschiedlichen Filtrationsmechanismus in der Niere. Das MAG3 wird tubulär filtriert, während das DTPA glomerulär filtriert wird.

Auch Sudah et al. [76] stellten eine vergleichende Studie vor, welche die MRU mit einer Triple Phasen CT-Urografie verglich. Im Gegensatz zu unserer Methode verwendeten sie einen 3.0 T Magnetresonanztomografen und als Kontrastmittel gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet, Roissy CdG, France). Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass die MRN eine akkurate und vergleichbare Methode für die Bestimmung der Nierenausscheidung und der oberen Harnwege darstellt.

In allen aufgeführten Studien kamen die Forschungsgruppen zu ausgezeichneten Ergebnissen. Jedoch waren die Studien aus dem pädiatrischen Bereich und hatten somit als Patienten Kinder. Somit musste sich unsere Studie nicht nur der Frage stellen, ob die Methode zuverlässig die seitengetrennte Nierenausscheidung misst, sondern auch, ob sich die Ergebnisse von Kindern auf erwachsene Studienteilnehmer übertragen lassen. Unsere Ergebnisse kommen in 87,7% der Fälle zu demselben Ergebnis wie die Vergleichsmethode. In diesen Größenordnungen bewegten sich auch die Vorstudien zu unserem Thema. Hinzu kommt dass die Szintigrafie einer gewissen Schwankungsbreite unterliegt und gegenüber der Bestimmung der GFR in Bezug auf die Nierenfunktion keine genaueren Aussagen zulässt, wie Kanamaru et al. [77] 2011 berichteten.

Im Gegensatz zu Boss et al. [46] und Rodigas et al. [67] verwendeten wir bei der Szintigrafie keine MAG3-Szintigrafie sondern eine ⁹⁹Tc-DTPA -Szintigrafie. Grund hierfür ist, dass MAG3 tubulär exkretiert wird und DTPA glomerulär, genauso wie das Gadolinium-DTPA, welches wir als Kontrastmittel für die MRN wählten. Davon versprachen wir uns im Gegensatz zu den Vorstudien eine noch genauere Aussage über die Vergleichbarkeit der beiden Methoden, da bei uns beide verwendeten Kontrastmittel auch wirklich dasselbe, nämlich die glomeruläre Filtration der Nieren maßen und nicht, wie in den Vorstudien, die tubuläre Filtration der glomerulären gleichgesetzt wurde.

4.4 Limitationen der Studie

Als ein Schwachpunkt unserer Methodik kann der 5-Tagesabstand zwischen MRT Untersuchung und der Szintigrafie angesehen werden. Der 5-Tagesabstand ist als eine idealisierte Studienbedingung zu sehen, die im klinischen Alltag nicht immer einzuhalten war. Aufgrund dieser zeitlichen Differenz der Untersuchungen kann die Genauigkeit und die Vergleichbarkeit der beiden Methoden diskutiert werden. Da die Niere als ein von natürlichen Schwankungen unterliegendes System zu sehen ist und Variationen in der Ausscheidung natürlich vorkommen. Mit den $\pm 5\%$ Fehlertoleranz ist dieser Effekt allerdings abgemildert und in einem klinisch akzeptierten Rahmen gefasst.

Eine weitere Limitation bestand darin, dass die MRN in einer Schicht und nicht im 3D Volumen aufgenommen wurde, so dass in Abhängigkeit der Anatomie Abweichungen auftreten können. Mit neueren und schnelleren MRT Methoden wäre dies einer der Anknüpfungspunkte für weitere Studien.

Andere Fehlerquellen können untersucherabhängige Fehler sein, wie ein fehlerhaft durchgeführtes Untersuchungsprotokoll. Bei erschwerten Untersuchungsbedingungen z.B. durch Klaustrophobie oder verstärkte Atemexkursionen des Studienteilnehmers können Artefakte entstehen, die eine ungenaue Definition der ROIs zur Folge haben. Auch studienteilnehmerabhängige Variablen wie z.B. eine Adipositas kann die Bildqualität negativ beeinflussen. Unser Studienteilnehmerkollektiv wies mit einem durchschnittlichen BMI von 25,19 nur eine Pädipositas auf und mit einem maximalen Wert von 32,9 eine Adipositas Grad I [78], was unsere Untersuchungen dahingehend nicht eingeschränkt haben sollten.

4.4.1 Fehlerquellen Szintigrafie

Die Nierenfunktionsszintigrafie ist abhängig von der Präzision und der Standardisierung der Durchführung. So können ungenaue Messungen und das Nichteinhalten des Protokolls leicht zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Hinzu kommt, dass es bei der Clearance-Bestimmung bei der Simple-sample-Methode durch verschiedene Faktoren zu falsch hohen Ergebnissen kommen kann. Konsumierende Erkrankungen zählen hierzu, sowie das nephrotische Syndrom. Eine Parainjektion kann das Ergebnis auch zugunsten falsch hoher Werte verändern. In der Zeit-Aktivitätskurve kann es aufgrund der Überlagerung der rechten Niere durch die Leber

zu einem höheren Maximum kommen. Paravasale Injektionen können Retentionen im Nierenparenchym vortäuschen, obwohl es zu keiner Perfusion der Niere mit dem Radiopharmakon gekommen ist. Auch kann eine unzureichende Hydratisierung des Studienteilnehmers vor der Untersuchung dazu führen, dass es zu einer verzögerten Elimination des Radiopharmakons kommt und somit eine verzögerte oder verminderte Exkretion vortäuschen [63]. Darüber hinaus werden gesunde Studienteilnehmer Radioisotopen ausgesetzt [79, 80]. Wir sehen also, dass die Szintigrafie sich einer Menge an möglichen Fehlerquellen ausgesetzt sieht, die das Ergebnis verfälschen können.

Dies und auch die Tatsache, dass die Szintigrafie nie als Goldstandard für die Beurteilung der seitengetrenten Ausscheidung der Nieren festgelegt wurde, sondern lediglich als *am häufigsten angewandte Methode* gilt, hebt die Bedeutung und Güte der MR-Nephrografie als mögliche zukünftige und alternative Methode der Wahl noch einmal hervor.

5 Zusammenfassung

Aufgrund des Organmangels in Deutschland, wird die Nierenlebendspende zunehmend ein wesentlicher Bestandteil der therapeutischen Optionen.

Das bisherige Verfahren war, nach Entschluss zur Lebendspende ein durch 3-4 unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten recht aufwändiger und vor allem auch für den freiwilligen und gesunden Spender, zeitaufwändiger Prozess. Eine CT Untersuchung ist obligat um die anatomischen Verhältnisse vor der Operation zu eruieren. Die Szintigrafie um die seitengetrennte Ausscheidung der beiden Nieren zu beurteilen und die Kreatinin Clearance um die Funktion der Nieren mit zu beurteilen. Häufig wurde noch eine MRT durchgeführt um letzte anatomische Details vor der Operation zu klären. All diese Untersuchungen haben die Nierenlebendspende schon vor der eigentlichen Spende als sehr zeitaufwändig und organisatorisch herausfordernd gemacht. Nicht nur für den Spender, sondern auch für den klinikinternen Ablauf und die Organisation. Da der potentielle Spender ein in der Regel gesunder Mensch ist, der die medizinischen Eingriffe und Untersuchungen unter normalen Bedingungen nicht bräuchte, würde eine Reduzierung der Untersuchungen für alle Beteiligte von Vorteil sein. Vor allem auch vor dem Hintergrund der Strahlenexposition und dem damit verbundenen Lebenszeitrisiko, da die Spender häufig ein junges Alter, in unserer Studie durchschnittlich 55 Jahre, haben.

Dieser Prozedur an unterschiedlichen Voruntersuchungen stellen wir nun das modifizierte MRT-Protokoll entgegen, das anstelle von 3-4 Untersuchungen eine einzelne stellt. Wir führten bei 65 potentiellen Nierenlebendspendern das Standardprotokoll vor einer Nierenlebendspende durch und verglichen die Ergebnisse mit dem ebenfalls durchgeführten MRT-Protokoll bestehend aus einer MR-Nephrografie und einer Nierenvolumetrie. Im Zentrum unserer Beobachtung lag der Vergleich der MR-Nephrografie mit der Szintigrafie, die die Aussage über die seitengetrennte Nierenausscheidung und somit entscheidende Frage ob eine Spende möglich ist oder nicht, klären sollte. Zur Verifizierung dieser Annahme bemühten wir die Bland-Altman-Analyse, Welche zu guten Ergebnissen führte. Zusätzlich Wurde unsere Stichprobe noch anhand von Gruppen analysiert. Im Zentrum dieser Beobachtung lagen die prozentualen Ergebnisse der MR-Nephrografie und der Szintigrafie und die Frage, ob beide Methoden zu ein und demselben Ergebnis kamen,

bei einer Fehlertoleranz von ± 5 %. Hier konnten wir gute Ergebnisse verzeichnen wonach in 87,7 % der Fälle die MR-Nephrografie zum selben Ergebnis kam wie die Szintigrafie.

Diese Studie hat gezeigt, dass man das Protokoll im Vorfeld der Nierenlebendspende zu Gunsten der MR-Nephrografie ergänzen kann. Die guten Ergebnisse zeigen, dass die vorgeschlagene Methode technisch nicht unterlegen scheint und weitere Untersuchungen überflüssig machen könnte. Sie liefert alle erforderlichen Informationen, insbesondere auch für die relevante Entscheidung über eine für den Spender risikoreduzierte Nierenlebendspende. Einen weiteren Vorteil bergen ökonomische und innerklinische organisatorische Aspekte.

Wir sehen daher diese Methode zukünftig als mögliche Alternative für das etablierte diagnostische Prozedere.

6 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in der Fachliteratur veröffentlicht:

Krumm, P. Hupka, T. **Haußmann**, F. Dittmann, H. Mühlbacher, T. Nadalin, S. Königsrainer, A. Nikolaou, K. Heyne, N. Kramer, U. Guthoff, M.

Contrast-enhanced MRI for simultaneous evaluation of renal morphology and split renal function in living kidney donor candidates. Sep. 2021 DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109864

Credit Author Statement:

Patrick Krumm: Investigation, Formal Analysis, Validation, Data Curation, Writing – Original Draft, Visualization.

Tanja Hupka: Investigation, Formal Analysis, Writing – Original Draft.

Florian Haußmann: Investigation, Formal Analysis, Writing - Review & Editing, Visualization.

Helmut Dittmann: Conceptualization, Investigation, Data Curation, Writing - Review & Editing.

Thomas Mühlbacher: Conceptualization, Investigation, Writing - Review & Editing.

Silvio Nadalin: Conceptualization, Resources, Data Curation, Writing - Review & Editing.

Alfred Königsrainer: Conceptualization, Resources, Writing - Review & Editing.

Konstantin Nikolaou: Funding acquisition, Conceptualization, Resources, Supervision, Writing - Review & Editing.

Nils Heyne: Conceptualization, Resources, Supervision, Data Curation, Writing - Review & Editing.

Ulrich Kramer: Funding acquisition, Project administration, Conceptualization, Resources, Supervision, Data Curation, Writing - Review & Editing.

Martina Guthoff: Project administration, Conceptualization, Resources, Supervision, Data Curation, Writing - Review & Editing.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Ulrich Kramer durchgeführt.

Die Bearbeitung der MRT und die anschließende Auswertung habe ich selbst und in Teilen unter Anleitung durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, mit Unterstützung von Dr. G. Blumenstock des Instituts für medizinische Biometrie der Universität Tübingen. Dafür habe ich vorab einen Kurs für das Statistik Programm SPSS Statistics am Institut für Biometrie Tübingen besucht.

Unterstützt wurde ich von folgenden Personen:

- Prof. Dr. Ulrich Kramer: Einarbeitung in das Studiendesign und die wissenschaftliche Arbeit. Konzeption der Dissertationschrift, Korrekturen, persönliche Betreuung und ärztlicher Ansprechpartner für Studien Teilnehmer.
- PD Dr. Patrick Krumm: Einarbeitung in die Auswertung. Persönliche Betreuung und Beratung, Korrektur. Unterstützung der statistischen Auswertung.
- Dr. Tanja Hupka: Einarbeitung in die Bildauswertung, persönliche Betreuung und Unterstützung bei der Literaturrecherche. Ansprechpartnerin für Studienteilnehmer.
- Dr. Gunnar Blumenstock: Beratung und Unterstützung der statistischen Auswertung.
- PD Dr. Martina Guthoff: wissenschaftliche Leitung des Projekts, sowie Anleitung und Supervision.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir genannten Quellen verwendet zu haben.

Hude, den 12.12.2022

8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben. In erster Linie bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Kramer für die Überlassung des Themas das Vertrauen in meine Person, die direkte Betreuung und Förderung dieser Forschungsarbeit.

Bei PD Dr. Patrick Krumm bedanke ich mich für die gute Betreuung, für die Unterstützung und Beratung während der Arbeit und die hilfreichen Impulse.

Dr. Tanja Hupka danke ich für ihre gute Betreuung die gemeinsame Arbeit beim Aufbau der Datenbank, sowie die Hilfe bei der Auswertung und Beratung.

PD Dr. Martina Guthoff danke ich für die Unterstützung und wissenschaftliche Leitung des Projekts, sowie Anleitung und Supervision.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Dr. Gunnar Blumenstock herzlich bedanken.

Von Herzen danke ich meiner Partnerin Sarah für die uneingeschränkte Unterstützung und die Geduld während dieser Arbeit.

Bei meiner Familie möchte ich mich von Herzen bedanken für all Ihre Unterstützung.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Paarig angelegte Niere im menschlichen Körper; Quelle: MediDesign, Frank Geisler, März 2018	2
Abbildung 2: Anteil der Nierenlebenspender an der Gesamtheit der Nierentransplantationen, Quelle: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2016.....	6
Abbildung 3: Anteil der Nierenspende in Deutschland 2015-2020 mit Anteil an Nierenlebenspende nach dem Organspendeskandal 2012 in Deutschland, Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2020.	7
Abbildung 4: links: longitudinale Relaxation T1; rechts: transversale Relaxation T2. Quelle: Integrated Magnetic Resonance Centre for Doctoral Training (2010): Basic principles of NMR; [online] https://warwick.ac.uk/fac/sci/physics/research/condensedmatt/imr_cdt/students/stephen_day/relaxation/ [abgerufen am 09.05.2022].	16
Abbildung 5: MRT der Nieren: zu sehen ist eine Nativaufnahme in axialer Orientierung in einer T2 Fast Spin-Echo-Sequenz. Bildbeispiel eines 65 jährigen Studienteilnehmers.	26
Abbildung 6: Beispiel für die Berechnung der seitengetrenten Nierenausscheidung in Prozent. Oben links: eingezeichnete ROIs; Oben rechts: Das An- und Abfluten des Kontrastmittels über die Zeit in der vaskulären- der parenchymalen- und der Ausscheidungsphase; Unten links: linearer Signalanstieg in der parenchymalen-Phase(vergrößert dargestellt); Unten rechts: Berechnung der relativen Filtrationsleistung der rechten bzw. linken Niere: dafür wird die Steigung mit der Fläche des entsprechenden ROIs multipliziert und das Ergebnis durch die Summe der Werte beider Nieren geteilt. Quelle: Boss, A., et al., [<i>Dynamic magnetic resonance nephrography and urography of uropathies in children</i>]. Rofo, 2007. 179(8): p. 832-40.	27
Abbildung 7: MR-Nephrografie mit seitengetrenter Kontrastmittelausscheidung der Nieren mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool, Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) in der parenchymalen Phase. Das Kontrastmittel befindet sich überwiegend im Nierenparenchym, es hat hier die höchste Konzentration.	28
Abbildung 8: MR-Nephrografie mit seitengetrenter Kontrastmittelausscheidung der Nieren mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool, Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) in der Ausscheidungsphase. Das Kontrastmittel befindet sich hier überwiegend im NBKS und erfährt hier die höchste Konzentration.....	29
Abbildung 9: MR-Nephrografie mit seitengetrenter Kontrastmittelausscheidung der Nieren mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool,	

Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) ohne Einzeichnung der ROIs in der Ausscheidungsphase.	30
Abbildung 10: Signalintensitäts-Zeit-Kurven, seitenegetrennt für die linke (gelb) und rechte Niere (rot). Die X-Achse gibt den zeitlichen Verlauf an (Anzahl der Bilder über die Zeit), die Y-Achse gibt die Signalintensität (gemessen in der zuvor definierten ROI) des Kontrastmittels an. Bearbeitung mittels Nachbereitungs-Software (Dynamic Signal tool, Argus, Syngo.mr, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).	31
Abbildung 11: Renogramm bei normalem Ausscheidungsverhalten der Niere. Quelle: T. Zajic, E. Moser (5.2004) Verfahrensweisung zur Nierenfunktionsszintigraphie; [online] http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/nierenfunkt_szin.php?navId=53 [abgerufen am 09.05.2022].	35
Abbildung 12: Box-und Whiskers-Plot zur Darstellung der Altersstruktur zwischen Männern und Frauen mit jeweiligem Minimum und Maximum	40
Abbildung 13: Beispielhaftes Histogramm der Verteilungskurve der Szintigrafie der linken Niere in Prozent mit einer Standardabweichung von 3,25 zur Prüfung auf Normalverteilung der Stichprobe.	49
Abbildung 14: Bland-Altman-Plot zum Vergleich der Szintigrafie mit der MR-Nephrografie, mit Mittelwert (blaue Line) und den Übereinstimmungsgrenzen (rot-gestrichelte Linie) in welchem 95% der Messergebnisse liegen. Es wurde die Differenz aus ratio MR zu ratio Szinti durch den Mittelwert von ratio MR und ratio Szinti gemessen, um die bestmögliche Schätzung des wahren unbekanntes Wertes zu erhalten. Es liegen 62 von 65 Messpunkten innerhalb der 1,96-fachen SD. Quelle: Krumm P. et al. <i>Contrast-enhanced MRI for simultaneous evaluation of renal morphology and split renal function in living kidney donor candidates</i> ; European Journal of Radiology, Sep. 2021, 142;	50
Abbildung 15: Kreisdiagramm: Prozentualer Anteil an übereinstimmenden (grün gefärbt) und nichtübereinstimmenden (rötlich gefärbt) Ergebnissen aus dem Vergleich von Szintigrafie mit MR-Nephrografie. *Gruppe 3b fehlend, da statistisch nicht aufgetreten.	52

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bandbreite der unterschiedlichen Fensterungen der CT in Hounsfield-Einheiten (HE)	12
Tabelle 2: Demografische Daten des Stichprobenkollektivs	40
Tabelle 3: Anzahl der Studienteilnehmer mit und ohne arterielle Hypertonie.....	41
Tabelle 4: Größe der Nieren mit Minimum, Maximum, Mittelwert und Standard-Abweichung in cm	41
Tabelle 5: Nierenzysten rechts: Häufigkeiten in %	42
Tabelle 6: Nierenzysten links: Häufigkeiten in %.....	42
Tabelle 7: akzessorische Nierenarterien links in %	43
Tabelle 8: akzessorische Nierenarterien rechts in %	43
Tabelle 9: Volumina der Nieren mit Mittelwert, Minimum und Maximum in cm ³	44
Tabelle 10: 5-Tagesabstand zwischen MR-Nephrografie und Szintigrafie: (-) die MRT-Untersuchung fand vor der Szintigrafie statt, (+) die MRT-Untersuchung fand zeitlich nach der Szintigrafie statt. Die Untersuchungen die innerhalb des 5 Tagesabstandes stattfanden wurden rot hervorgehoben und entsprechen 55,3% der Gesamtuntersuchungen.	45
Tabelle 11: Stattgehabte Nierenspende bis Dezember 2018 in %.....	46
Tabelle 12: Tabellarische Gegenüberstellung der Ergebnisse von Szintigrafie und MR-Nephrografie, jeweils für die linke und rechte Niere in %.	47
Tabelle 13: Prüfung auf Normalverteilung der Szintigrafie und MR-Nephrografie seitengetreunt für die linke und rechte Niere.....	49
Tabelle 14: Aufteilung der Stichprobe in Gruppen mit der Anzahl von Studienteilnehmern in der jeweiligen Gruppe 1-4 in Prozent (gerundet).....	51

11 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Florian Niklas Haußmann

Geburtsdatum: 21.03.1989

Geburtsort: Filderstadt

Ausbildung:

1995 – 2008 Freie Georgenschule Reutlingen

2008 Erhalt der Allgemeinen Hochschulreife

2010 - 2011 Bildungszentrum Klinikum Stuttgart: Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger (nicht abgeschlossen)

2011 – 2017 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

2013 Physikum (Erstes Staatsexamen)

2017 Zweites Staatsexamen

Seit 2018 Ärztlicher Mitarbeiter in der Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensiv-
medizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Oldenburg

12 Literaturverzeichnis

1. Adrogué, H.E., Adrogué, H.J., *Acid-base physiology*. Respir Care, 2001. 46(4): p. 328-41.
2. Lang, F., *The basics of kidney physiology*. Pharm Unserer Zeit, 2006. 35(4): p. 294-301.
3. Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wolf, W., Wurzinger, L J., Zilch, H, *Duale Reihe Anatomie*. 2nd ed. 2010, Stuttgart: Thieme. 1218: p 684-700.
4. Sampaio, F.J., *Renal anatomy. Endourologic considerations*. Urol Clin North Am, 2000. 27(4): p. 585- 607.
5. Wallace, M.A., *Anatomy and physiology of the kidney*. AORN J, 1998. 68(5): p. 800, 803-16, 819-20; quiz 821-4.
6. Lange, D., Helck, A., Rominger, A., Crispin, A., Meiser, B., Werner, J., Fischereeder, M., Stangl, M., Habicht, A., *Renal volume assessed by magnetic resonance imaging volumetry correlates with renal function in living kidney donors pre- and postdonation: a retrospective cohort study*. Transpl Int, 2018. 31(7): p. 773-780.
7. Transplantationsgesetz – TPG, Verbraucherschutz (05.11.1997): *Gesetzt über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben.*; [online] <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf> [abgerufen am 29.05.2022].
8. Bundesgesundheitsministerium (25.10.2017): *Organspende in Deutschland*; [online] <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/organspende.html> [abgerufen am 29.05.2022].
9. Transplantationsgesetz – TPG, Verbraucherschutz (4.9.2007): *Gesetzt über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben*. Neugefasst; [online] <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf> [abgerufen am 29.05.2022]. p. 37.
10. Bundesministerium für Gesundheit, *Vor einer Lebendspende müssen strenge Voraussetzungen erfüllt werden*; [online] <https://www.organspende-info.de/lebendorganspende/voraussetzungen/> [abgerufen am 29.05.2022].
11. Timsit, M.O., F. Kleinclauss, and R. Thuret, *History of kidney transplantation surgery*. Prog Urol, 2016. 26(15): p. 874-881.
12. Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmaker, P., Sohn, M., *The history of kidney transplantation*. Urologe A, 2016. 55(10): p. 1353-1359.
13. Rödel, D. (07.12.2017): *Nierentransplantation*; [online] <https://www.transplantation-verstehen.de/organe/niere> [aufgerufen am 01.06.2022].
14. Achilles, M., *Lebendspende-Nierentransplantation. Studien der Moraltheologie*. 2003: Lit Verlag Münster: p. 473.
15. Lutz, J., Stangl M., Heemann, U., *Kidney transplantation in Germany - 2002*. Zentralbl Chir, 2003. 128(10): p. 816-20.
16. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, *Die Nierentransplantation*; [online] <https://www.organspende-info.de/organspende/transplantierbare-organe/nierentransplantation/> [abgerufen am 01.06.2022].
17. Kirste, G., *Living-donor kidney transplantation*. Langenbecks Arch Surg, 1999. 384(6): p. 523-7.
18. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, *Lebend Organspende*; [online] <https://www.organspende-info.de/lebendorganspende/> [aufgerufen am 01.06.2022].
19. Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Jahresbericht organspende und transplantation in deutschland 2020*. 2021: p. 120.
20. Celebi, N., Zwirner, K., Lischner, U., Bauder, M., Dittthard, K., Schurger, S., Riessen R., Engel, C., Balletshofer, B., Weyrich, P., *Student tutors are able to teach basic sonographic anatomy effectively - a prospective randomized controlled trial*. Ultraschall Med, 2012. 33(2): p. 141-5.
21. Miller, D.L., *Safety assurance in obstetrical ultrasound*. Semin Ultrasound CT MR, 2008. 29(2): p. 156-64.

22. Strauss, S., Robinson, G., Lotan, D., Itzchak, Y., *Renal sonography in Bartter syndrome*. J Ultrasound Med, 1987. 6(5): p. 265-7.
23. Hricak, H., Lieto R.P., *Sonographic determination of renal volume*. Radiology, 1983. 148(1): p. 311-2.
24. Thurn, P., Bücheler, E., Lackner, K. J., Thelen, M., *Einführung in die radiologische Diagnostik*. 10th ed. 1998, Stuttgart: Thieme. 719.
25. Raharison, F., Mogenicato, G., Sautet, J., *Anatomy and ultrasonography of the normal kidney in brown lemurs: Eulemur fulvus*. Am J Primatol, 2009. 71(8): p. 647-53.
26. Aldrich, J.E., *Basic physics of ultrasound imaging*. Crit Care Med, 2007. 35(5 Suppl): p. 131-7.
27. Einhaus, F., Greim, C.A., *General principles of sonography, part 1. Basic physics, imaging and Doppler techniques*. Anaesthesist, 2015. 64(10): p. 795-806; quiz 807-9.
28. Geraci, G., Mule, G., Mogavero, M., Geraci, C., Nardi, E., Cottone, S., *Association Between Uric Acid and Renal Hemodynamics: Pathophysiological Implications for Renal Damage in Hypertensive Patients*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016.
29. Tuma, J., Heynemann H., *Ultrasound differential diagnosis in renal parenchymal disease*. Praxis (Bern 1994), 2006. 95(18): p. 721-7.
30. Reiser, M., Kuhn F., Debus J., *Duale Reihe Radiologie*. 3rd ed. 2004, Stuttgart: Thieme. 744: p. 343-351.
31. Vaughan, C.L., Mayosi, B.M., *Origins of computed tomography*. Lancet, 2007. 369(9568): p. 1168.
32. Dawson, P., *Computed tomography (CT) today*. Eur J Radiol, 1999. 30(3): p. 169.
33. Goldman, L.W., *Principles of CT and CT technology*. J Nucl Med Technol, 2007. 35(3): p. 115-28; quiz 129-30.
34. Wetzke, M., Happle, C., Giesel, F., Zechmann, C., *Basics Bildgebende Verfahren*. 5th. ed. 2019, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 140. p. 56-62.
35. Zhao, W., Wang, X., Liang, Y., *Application of 64-slice MSCT with ovarian vein tracking technique in identification of suture-fixed transposed ovaries*. Clin Imaging, 2018. 52: p. 113-116.
36. Lusic, H., Grinstaff M.W., *X-ray-computed tomography contrast agents*. Chem Rev, 2013. 113(3): p. 1641-66.
37. Van de Wiele, C., Maes, A., Brugman, E., D'Asseler, Y., De Spiegeleer, B., Mees, G., Stellamans, K., *SIRT of liver metastases: physiological and pathophysiological considerations*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2012. 39(10): p. 1646-1655.
38. Universität Bonn, *Röntgenstrahlen in der Radiologischen Diagnostik*; [online] http://www.uni-bonn-radiologie.de/front_content.php?idart=430. [abgerufen am 01.06.2022].
39. Seeram, E., *Computed Tomography: A Technical Review*. Radiol Technol, 2018. 89(3): p. 279-302.
40. Danilczuk, A., Nocun, A., Chrapko, B., *Normal ranges of renal function parameters for ^{99m}Tc-EC renal scintigraphy*. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2020. 23(2): p. 53-57.
41. Hutton, B.F., *The origins of SPECT and SPECT/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41 Suppl 1: p. 3-16.
42. Domingues, F.C., Fujikawa, G. Y., Decker, H., Alonso, G., Pereira, J. C., Duarte, P.S., *Comparison of relative renal function measured with either ^{99m}Tc-DTPA or ^{99m}Tc-EC dynamic scintigraphies with that measured with ^{99m}Tc-DMSA static scintigraphy*. Int Braz J Urol, 2006. 32(4): p. 405-9.
43. Hahn, K., Pfluger, T., Francius, C., *Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen*. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2013: p. 21.
44. Bankstahl, J. P., Bengel F. M, Klinik für Nuklearmedizin Universität Hannover, *Bildgebende Verfahren in der Nuklearmedizin*. Forschungsbericht, 2016 p. 14-21.

45. Universität Halle an der Saale, *Nierenfunktionsszintigraphie oder Nierensequenzszintigraphie (NSSZ) und statische Nierenszintigraphie*; [online] <https://www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=6975>. [abgerufen am 02.06.2022].
46. Boss, A., Martirosian, P., Fuchs, J., Obermayer, F., Tsiflikas, I., Schick, F., Schaefer, J. F., *Dynamic MR urography in children with uropathic disease with a combined 2D and 3D acquisition protocol--comparison with MAG3 scintigraphy*. Br J Radiol, 2014. 87(1044): p. 20140426.
47. Neimatallah, M.A., Dong, Q., Schoenberg, S. O., Cho, K. J., Prince, M. R., *Magnetic resonance imaging in renal transplantation*. J Magn Reson Imaging, 1999. 10(3): p. 357-68.
48. Yu, H., *Feasibility and Technical Essentials of Developing MRI Helium-free Superconducting Magnets*. Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi, 2018. 42(5): p. 345-349.
49. Taylor, A., Salerno, M., Dharmakumar, R., Jerosch-Herold, M., *T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. 9(1): p. 67-81.
50. Wald, L.L., *Ultimate MRI*. J Magn Reson, 2019. 306: p. 139-144.
51. Yousaf, T., Dervenoulas, G., Politis, M., *Advances in MRI Methodology*. Int Rev Neurobiol, 2018. 141: p. 31-76.
52. Tang, M.Y., Chen, T. W., Zhang, X. M., Huang, X. H., *GRE T2*-weighted MRI: principles and clinical applications*. Biomed Res Int, 2014. 2014: p. 312-142.
53. Pabst, C., *Magnetresonanz- Tomographie*. Lernskript für Mediziner: Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie 2013: p. 19.
54. Boss, A., Schaefer, J. F., Martirosian, P., Obermayr, F., Fuchs, J., Claussen, C. D., Schick, F., Schlemmer, H. P., *Dynamic magnetic resonance nephrography and urography of uropathies in children*. Rofo, 2007. 179(8): p. 832-40.
55. Scott, L.J., *Gadobutrol: A Review in Contrast-Enhanced MRI and MRA*. Clin Drug Investig, 2018. 38(8): p. 773-784.
56. Voth, M., Rosenberg, M., Breuer, J., *Safety of gadobutrol, a new generation of contrast agents: experience from clinical trials and postmarketing surveillance*. Invest Radiol, 2011. 46(11): p. 663-71.
57. Ibrahim, M.A., Dublin, A.B., *Magnetic Resonance Imaging (MRI), Gadolinium*, in *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC. 2018. p. 27.
58. Forsting, M., Palkowitsch, P., *Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol--a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate: review of 14,299 patients from observational trials*. Eur J Radiol, 2010. 74(3): p. e186-92.
59. Beyer, *Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung*. November 2017, Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen. p.5.
60. Boss, A., Schaefer, J. F., Martirosian, P., Hacker, H. W., Darge, K., Claussen, C. D., Kuper, K., Schick, F., Schlemmer, H. P., *Contrast-enhanced dynamic MR nephrography using the TurboFLASH navigator-gating technique in children*. Eur Radiol, 2006. 16(7): p. 1509-18.
61. Will, S., Martirosian, P., Wurslin, C., Schick, F., *Automated segmentation and volumetric analysis of renal cortex, medulla, and pelvis based on non-contrast-enhanced T1- and T2-weighted MR images*. MAGMA, 2014. 27(5): p. 445-54.
62. Zajic, T., Moser E., Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., (2005): *Verfahrensanleitung zur Nierenfunktionsszintigraphie*; [online] http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/nierenfunkt_szin.php?navId=53 [abgerufen am 07.06.2022].
63. Universitätsklinikum Heidelberg (2022): *Nierenszintigraphie*; [online] <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/verfahren/nierenszintigraphie-201672> [abgerufen am 07.06.2022].
64. Jones, J., Murphy, A. (2011): *Tc-99m DTPA*; [online] <https://radiopaedia.org/articles/tc-99m-dtpa> [abgerufen am 07.06.2022].
65. Giavarina, D., *Understanding Bland Altman analysis*. Biochem Med, 2015. 25(2): p. 141-51.

66. Westlake, W.J., *Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials*. J Pharm Sci, 1972. 61(8): p. 1340-1.
67. Rodigas, J., John, U., Seifert, P., Winkens, T., Stenzel, M., Mentzel, H. J., *Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography*. AJR Am J Roentgenol, 2018: p. 1-11.
68. Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A., Lange, S., *Comparing methods of measurement*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. 132 Suppl 1: p. e69-73.
69. Kosaka, H., *Anatomy and physiology of the kidney. II. Physiology of the kidney*. Masui, 1973. 22(13): p. 1493-501.
70. Yamanaka, M., Fujigaki, Y., Kono, H., Nagura, M., Arai, S., Tamura, Y., Ota, T., Shibata, S., Kondo, F., Yamaguchi, Y., Uchida, S., *A patient presenting with isolated hematuria and renal dysfunction as rare manifestation of cryoglobulinemic glomerulonephritis in the course of autoimmune diseases including Sjogren's syndrome*. CEN Case Rep, 2018: p 14-19.
71. Lu, Y., Vakilzadeh, N., Teta, D., *Chronic renal failure: what is the optimal diet?*. Praxis, 2015. 104(7): p. 361-7.
72. Gardan, E., Jacquemont, L., Perret, C., Heudes, P. M., Gourraud, P. A., Hourmant, M., Frampas, E., Limou, S., *Renal cortical volume: High correlation with pre- and post-operative renal function in living kidney donors*. Eur J Radiol, 2018. 99: p. 118-123.
73. Krumm, P., Hupka, T., Haußmann, F., Dittmann, H., Mühlbacher, T., Nadalin, S., Königsrainer, A., Nikolaou, K., Heyne, N., Kramer, U., Guthoff, M., *Contrast-enhanced MRI for simultaneous evaluation of renal morphology and split renal function in living kidney donor candidates*. Eur J Radiol, 2021. 142: p. 109864.
74. Rohrschneider, W.K., Haufe, S., Wiesel, M., Tonshoff, B., Wunsch, R., Darge, K., Clorius, J. H., Troger, J., *Functional and morphologic evaluation of congenital urinary tract dilatation by using combined static-dynamic MR urography: findings in kidneys with a single collecting system*. Radiology, 2002. 224(3): p. 683-94.
75. Khrichenko, D., Darge, K., *Functional analysis in MR urography - made simple*. Pediatr Radiol, 2010. 40(2): p. 182-99.
76. Sudah, M., Masarwah, A., Kainulainen, S., Pitkanen, M., Matikka, H., Dabravolskaite, V., Aaltomaa, S., Vanninen, R., *Comprehensive MR Urography Protocol: Equally Good Diagnostic Performance and Enhanced Visibility of the Upper Urinary Tract Compared to Triple-Phase CT Urography*. PLoS One, 2016. 11(7): p. 158673.
77. Kanamaru, H., Yamamoto, M., Nagahama, K., Yagihashi, Y., Kato, K., Oida, T., Kannno, T., Takao, N., Shimizu, Y., Shichiri, Y., *Mercaptoacetyl triglycine-3 renogram is not superior to estimated glomerular filtration rate measurement for the prediction of long-term renal function after nephrectomy*. Int J Urol, 2011. 18(8): p. 570-4.
78. Deutsch Adipositas Gesellschaft e.V., (2012): *Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, 2000) Kategorie BMI Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewicht*; [online] <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39> [abgerufen am 07.06.2022].
79. Geist, B.K., Dobrozemsky, G., Samal, M., Schaffarich, M. P., Sinzinger, H., Staudenherz, A., *WWSSF - a worldwide study on radioisotopic renal split function: reproducibility of renal split function assessment in children*. Nucl Med Commun, 2015. 36(12): p. 1233-8.
80. Barbas, A.S., Li, Y., Zair, M., Van, J. A., Famure, O., Dib, M. J., Laurence, J. M., Kim, S. J., Ghanekar, A., *CT volumetry is superior to nuclear renography for prediction of residual kidney function in living donors*. Clin Transplant, 2016. 30(9): p. 1028-35.