

Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department) Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen
Sektion für Experimentelle Radiologie
Leiter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Kontrastangehobene funktionelle Nierendiagnostik
mittels Magnetresonanztomographie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Andreas Boss
aus
Albstadt
2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Clement

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungen..... | 5 |
| Zusammenfassung..... | 6 |
| Einleitung..... | 8 |
| Material und Methoden..... | 11 |
| Unterstützung durch die Industrie..... | 11 |
| Studienteilnehmer..... | 11 |
| Magnetresonanz-Tomograph..... | 12 |
| Studien mit Prüfkörpern..... | 12 |
| TurboFLASH- und TrueFISP-Aufnahmesequenz..... | 14 |
| Messprotokoll..... | 14 |
| Bestimmung der Gesamt-GFR aus MR-Daten..... | 15 |
| Simultane Iopromide-Clearance als Referenzstandard..... | 18 |
| Statistische Analyse..... | 18 |
| Signal-zu-Rausch-Analyse..... | 18 |
| Ergebnisse..... | 20 |
| Studien mit Prüfkörpern..... | 20 |
| Bildqualität und Signal-zu-Rausch-Analyse..... | 21 |
| Phase-I-Pilotstudie der GFR-Bestimmung mit TurboFLASH (Gruppe A)..... | 24 |
| MR-Untersuchung und Bestimmung des ECFV..... | 24 |
| GFR-Bestimmung..... | 24 |
| Bestimmung der globalen GFR mittels TrueFISP-Sequenz (Gruppe B)..... | 29 |
| Diskussion..... | 30 |
| Bewertung des Messprotokolls..... | 30 |
| TurboFLASH- vs. TrueFISP-Aufnahmesequenz..... | 31 |
| Weitere Methoden der Magnetresonanz-Tomographie zur GFR-Bestimmung..... | 33 |
| Gadobutrol und Nephrogene Systemische Fibrose..... | 33 |
| Limitationen..... | 34 |
| Kurzzusammenfassung und Ausblick..... | 35 |
| Literatur..... | 36 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Berechnung der seitengetrennten Nierenfunktion bei einem 2-jährigen Mädchen | 9 |
| Abbildung 2: Typische Region-of-Interest-Definition über den Organen Leber, Milz und Nieren... | 17 |
| Abbildung 3: Vergleich der Signallinearität der TrueFISP- (TFI) und der TurboFLASH-(TFL)- Sequenz | 20 |
| Abbildung 4: MR-Bilder der TrueFISP- (TFI) und der TurboFLASH-(TFL)-Sequenz bei zwei jungen Freiwilligen | 22 |
| Abbildung 5: Der Kurvenverlauf der TrueFISP-(TFI)-Sequenz weist eine deutlich geringere Variabilität im Vergleich zur TurboFLASH-(TFL)-Sequenz auf. | 23 |
| Abbildung 6: Signal-Zeit-Kurven der Leber, der Nieren und der Milz | 25 |
| Abbildung 7: Logarithmierte Signal-Zeit-Kurve der Leber nach Injektion eines Bolus von Gadobutrol | 26 |
| Abbildung 8: Vergleich der normalisierten GFR-Werte mit der Iopromide-Clearance. | 28 |
| Abbildung 9: Bland-Altman-Plot der GFR-Werte der MR-Technik gegenüber der Referenzmethode | 28 |
| Abbildung 10: TrueFISP-(TFI)- und TurboFLASH-(TFL)-Signalkurven..... | 29 |

Abkürzungen

| | |
|------------|---|
| ASL | Arterial Spin Labeling |
| BSA | body surface area |
| ECFV | extra cellular fluid volume |
| FLASH | fast low angle shot |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| HASTE | half-Fourier single-shot fast spin-echo |
| RoI | Region of Interest |
| TE | echo time |
| TR | repetition time |
| TrueFISP | true fast imaging in steady precession |
| TurboFLASH | turbo fast low angle shot |
| T1 | longitudinale Relaxationszeit |
| T2 | transversale Relaxationszeit |

Zusammenfassung

Die funktionelle Nierendiagnostik hat in den letzten Jahren eine beachtliche Entwicklung erfahren. Neben kontrastmittelbasierten Methoden zur Bestimmung der Parenchymperfusion wurden auch Techniken der kontrastmittelfreien Perfusionsmessung mittels Arterial Spin Labeling und der Diffusionsmessung mit diffusionsgewichteten MR-Sequenzen entwickelt. Obwohl diese Methoden interessante Aspekte der Nierenphysiologie und -pathologie darstellen können, so können sie keine Auskunft über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der jeweiligen Niere geben. Es ist jedoch gerade die GFR, definiert als pro Zeiteinheit durch die Kapillaren in die Bowman-Kapsel filtrierte Blutmenge, welche im klinischen Alltag im Allgemeinen mit der Nierenfunktion gleichgesetzt wird. Das Ziel dieser Doktorarbeit war es, eine robuste Technik der kontrastmittelbasierten Magnetresonanztomographie zu entwickeln, die es erlaubt, die GFR der seitengetrenten Nierenfunktion zu bestimmen. Im Rahmen der Dissertation konnten folgende Einzelprojekte erfolgreich bearbeitet werden:

- Eine Technik zur Bestimmung der globalen GFR wurde aus der Messung der Ausscheidung eines nierengängigen MRT-Kontrastmittels entwickelt. Nach der Bolusadministration eines Gadolinium-Chelats wird die Signalkurve über der Leber gemessen. Im Anschluss an eine Phase der Vermischung, in der das Kontrastmittel in den Extrazellularraum übertritt, kommt es zu einer Phase, in welcher der Signalabfall die renale Ausscheidung des Kontrastmittels repräsentiert. Da das verwendete Gadolinium-Chelat Gadobutrol frei filtriert wird und keine relevante tubuläre Exkretion oder Resorption aufweist, kann aus dem Abfall der Signalkurve die Gesamt-GFR berechnet werden. Zur exakten Bestimmung der Signalkurve wurde eine schnelle Navigator-getriggerte TurboFLASH-Sequenz optimiert und bezüglich der Linearität des Signals von der Kontrastmittelkonzentration evaluiert. Die Methode wurde an einem Kollektiv von gesunden Freiwilligen getestet, als Referenzmethode diente die simultane Bestimmung der Iopromide-Clearance [1].
- Zwei unterschiedliche Navigator-getriggerte Sequenzen – eine Saturation-Recovery TurboFLASH-Sequenz und eine Saturation-Recovery TrueFISP-Sequenz wurden bezüglich der Linearität des Signals in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration und des Signal-zu-Rausch-Wertes evaluiert. Die Sequenzen wurden bezüglich der Eignung zur Bestimmung der seitengetrenten relativen Nierenfunktion getestet [2].
- Die oben beschriebenen Sequenzen – eine Saturation-Recovery TurboFLASH und eine Saturation-Recovery TrueFISP – wurden bezüglich der Genauigkeit der Bestimmung der Gesamt-GFR nach dem oben beschriebenen Protokoll der Clearance-Messung untersucht.

Auch hier wurde als Referenzmethode die simultane Iopromide-Clearance angewendet [3].

Für die Durchführung der oben genannten Studien lag sowohl eine Genehmigung der hiesigen Ethikkommission als auch eine Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor. Die Ergebnisse der Studien konnten in zwei hochrangigen internationalen Journalen und einem Kongressbericht veröffentlicht werden [1-3].

Einleitung

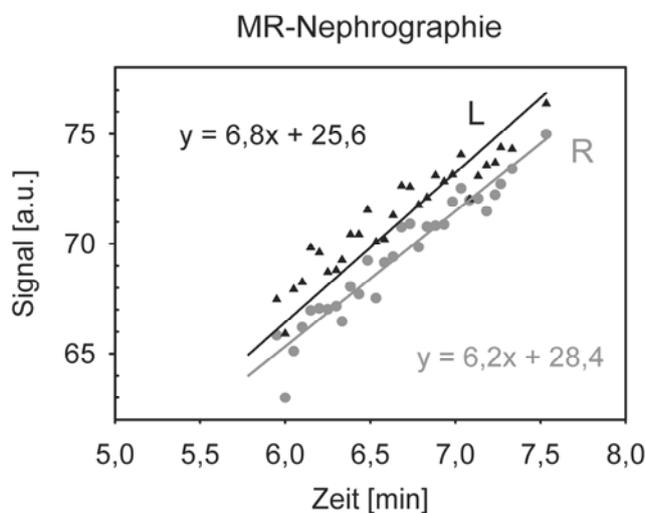
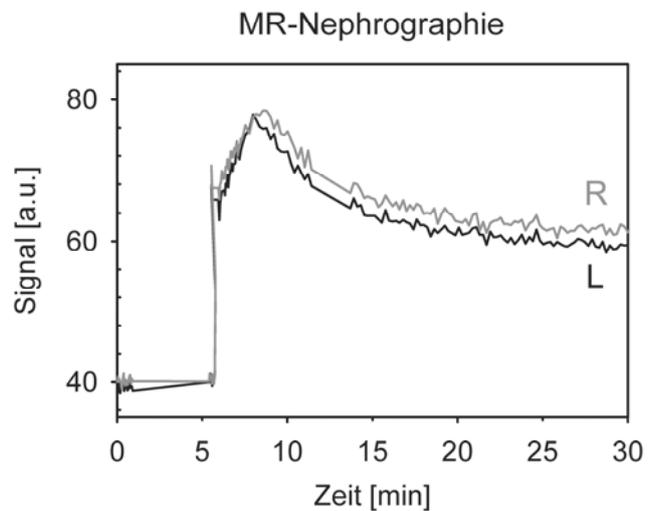
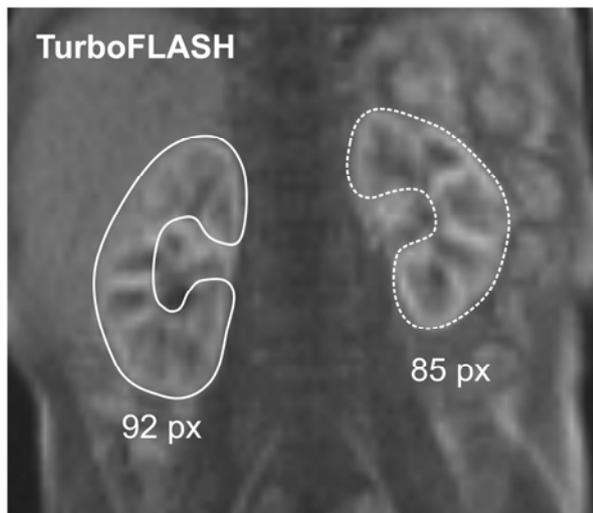
Die Bestimmung der GFR ist wichtig für die Planung des therapeutischen Vorgehens bei Patienten mit renalen Erkrankungen. Das am häufigsten verwendete Verfahren zur Bestimmung der Nierenfunktion ist die Messung des Serum-Kreatinin-Levels, der jedoch wenig sensitiv ist, um eine lediglich moderat reduzierte GFR zu quantifizieren. Der Goldstandard für die GFR-Bestimmung ist die Messung der Inulin-Clearance unter Gleichgewichtsbedingung [4], welche zwar einerseits als die genaueste Methode angesehen wird, jedoch einen hohen technischen Aufwand erfordert und somit in der klinischen Routine nur selten zum Einsatz kommt.

Die globale GFR kann weiterhin quantifiziert werden durch die Messung der Ausscheidung eines Tracers aus dem Extrazellularraum (extra cellular fluid volume, ECFV). Bei der Messung der Plasma-Clearance eines jodhaltigen Kontrastmittels (z.B. Iohexol oder Iopromide) wird der Jodgehalt in Plasmaproben, die 1,5 bis 4 Stunden nach der Bolusinjektion entnommen werden, mit einem Röntgenfluoreszenzgerät gemessen [5, 6]. Bei der Szintigraphie wird die Ganzkörperclearance nach der Bolusinjektion eines radioaktiven Tracers, wie etwa ⁵¹-Chrom-Ethylen-Diamin-Tetraazetat (EDTA) oder ⁹⁹-Technetium Diethylen-Triamin-Pentaazetat (DTPA), gemessen [6].

Kürzlich wurde die MR-Bildgebung nach der Bolusinjektion von Gadolinium-Chelaten zur Beurteilung der Nierenfunktion vorgeschlagen [7-11]. Es kamen vorwiegend die Chelate Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA, Magnevist) und Gadobutrol (Gadovist) zum Einsatz. Bei beiden Gadolinium-Chelaten wurde eine gleichmäßige Verteilung im ECFV beschrieben [12-14]. Weiterhin werden beide Chelate in unveränderter Form durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, die extrarenale Elimination ist vernachlässigbar (kleiner 0,1%). Die Halbwertszeit für Gadobutrol wurde zu ungefähr 120 Minuten bestimmt, sie ist somit sehr ähnlich zu anderen löslichen Substanzen, welche für die GFR-Bestimmung benutzt werden (wie etwa Inulin). Mehr als die Hälfte der applizierten Dosis wird in den ersten 2 Stunden über den Urin ausgeschieden und fast die gesamte injizierte Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Administration eliminiert.

Ähnlich zum Ansatz der Radionuklidszintigraphie wurden von den Arbeitsgruppen um Rohrschneider [15, 16], Grattan-Smith [17, 18] und Reither [19] Protokolle der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie entwickelt, welche es erlauben, die seitengetrennte Nierenfunktion zu bestimmen. Die seitengetrennte Nierenfunktion ist definiert als

das Verhältnis aus der GFR der Einzelniere zur Gesamt-GFR beider Nieren. Nach der Bolusinjektion eines MR-Kontrastmittels lässt sich eine vaskuläre, eine parenchymale und eine Ausscheidungsphase unterscheiden. Die seitengetrennte Nierenfunktion wird aus dem linearen Signalanstieg in der Parenchymphase berechnet, der unter Multiplikation mit der Nierengröße zur Summe der Produkte beider Nieren ins Verhältnis gesetzt wird.



Berechnung der seitengetrennten differentiellen Nierenfunktion

ROI-Fläche rechte Niere: 8,3 cm²
 ROI-Fläche linke Niere: 7,7 cm²

rel. Funktion rechte Niere
 $= 8,3 \times 6,2 / (8,3 \times 6,2 + 7,7 \times 6,8)$
 $= 49 \%$

rel. Funktion linke Niere
 $= 7,7 \times 6,8 / (8,3 \times 6,2 + 7,7 \times 6,8)$
 $= 51 \%$

Abbildung 1: Berechnung der seitengetrennten Nierenfunktion bei einem 2-jährigen Mädchen. Die ROIs für die Signal-Zeit-Kurven sind oben links definiert. Das mittlere Signal als Funktion der Zeit ist oben rechts gezeigt, der lineare Signalanstieg in der Parenchymphase ist vergrößert unten links dargestellt. Ein linearer Kleinste-Abweichungsquadrat-Fit wurde in den ersten 2 Minuten nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. Das Produkt aus Signalintensitätsanstieg und Fläche des jeweiligen ROIs der Niere wird für beide Seiten berechnet. Die relative Filtrationsleistung der jeweiligen Seite ergibt sich als Quotient von diesem Produkt mit der Summe aus beiden Produkten. (adaptiert aus der eigenen Veröffentlichung in *PfEFo* 2007 170(8):832-840)

Die Technik der Bestimmung der seitendifferenten Nierenfunktion ist insbesondere wertvoll zur Beurteilung von pädiatrischen Uropathien, bei der sie neben den Informationen, welche auch mit der Szintigraphie gewonnen werden können, eine wesentlich höhere Auflösung bietet. In einer früheren Studie konnten wir die Technik von Rohrschneider et al. unter Einsatz einer TurboFLASH-Sequenz (TurboFLASH: turbo fast low angle shot) mit Navigator-Triggerung zu einer im klinischen Einsatz robusten Methode weiterentwickeln [20, 21], welche in der Diagnostik kindlicher Uropathien mit zwischenzeitlich mehr als 50 untersuchten Kindern an der Universitätsklinik Tübingen etabliert ist. Das Beispiel eines Kindes mit normaler Nierenfunktion ist in Abbildung 1 für beide Nieren dargestellt.

Die ersten quantitativen GFR-Messungen wurden von Lee et al berichtet [22, 23]. Sie verwendeten eine 3D-kodierte FLASH-Sequenz (FLASH: fast low angle shot) nach der Applikation einer sehr geringen Menge von Gd-DTPA. Die Quantifizierungsmethode von Lee beruht auf einer Technik, welche ursprünglich von Gates bei der Szintigraphie vorgeschlagen wurde [24]. Bei dieser Technik wird die Tracer-Aufnahme im Nierenparenchym in den ersten Minuten nach Injektion zur Filtrationskapazität korreliert. Eine weitere Methode wurde von Hackstein et al vorgeschlagen [25-27], bei der ein Zwei-Kompartiment-Modell der Gadolinium-Verteilung im Nierengewebe zur Bestimmung der GFR verwendet wird. Beide Methoden bieten den Vorteil einer relativ kurzen Messzeit, jedoch erfordern beide Methoden ein kompliziertes Post-Processing unter teilweise manueller Segmentierung der Nieren.

Das Ziel unserer Untersuchungen bei diesem Projekt war, in einer prospektiven Phase-I-Studie die Durchführbarkeit und Genauigkeit einer Technik zu demonstrieren, welche zur Bestimmung der absoluten GFR die Messung der Ausscheidung eines Gadolinium-Chelats aus dem ECFV nutzt. Die vorgeschlagene Technik kann mit unserer zuvor entwickelten Methode zur Bestimmung der relativen seitendifferenten Nierenfunktion kombiniert werden, um die absolute GFR der Einzelniere zu messen. Zwei unterschiedliche, stark T1-gewichtete Sequenzen wurden für ihre Eignung untersucht: eine Navigator-getriggerte Saturation-Recovery TurboFLASH-Sequenz und eine Navigator-getriggerte Saturation-Recovery TrueFISP-Sequenz (TrueFISP: true fast imaging in steady precession). Beide Sequenztypen wurden auch bezüglich der Eignung zur Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion verglichen.

Material und Methoden

Unterstützung durch die Industrie

Das MR-Kontrastmittel (Gadovist) und das Röntgen-Kontrastmittel (Ultravist) wurden durch Schering (Berlin, Deutschland) gestellt. Die Studie wurde initiiert und organisiert durch die Abteilung für Radiologie der Universitätsklinik Tübingen. Der Autor hatte die volle Kontrolle über alle Studiendaten. Während des Projektes wurde der Autor nicht durch Schering finanziert.

Studienteilnehmer

Einundzwanzig gesunde Freiwillige wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen Freiwilligen wurde vor der MR-Untersuchung eine medizinische Anamnese, eine körperliche Untersuchung, sowie eine Serum-Harnstoff- und eine Serum-Kreatinin-Bestimmung durchgeführt. Für die Durchführung der MR-Untersuchung mussten sich die Ergebnisse der Harnstoff- und Kreatinin-Bestimmungen innerhalb der Normwerte befinden. Bluthochdruck, Diabetes oder Nierenerkrankungen waren Ausschlusskriterien. Weiterhin führten auch ein erniedrigter TSH-Wert oder eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-basierten oder jodhaltigen Kontrastmitteln zum Ausschluss. Keiner der Freiwilligen nahm während der Studie Medikamente ein. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, innerhalb eines Zeitraums von 4 Stunden vor der MR-Untersuchung keine festen Nahrungsmittel und innerhalb von 2 Stunden keine Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Nach der MR-Untersuchung war es den Teilnehmern erlaubt, kleinere Mengen Flüssigkeit (bis 200 ml) zu trinken. Alle Teilnehmer waren unter der Aufsicht eines Arztes bis 4 Stunden nach der MR-Untersuchung.

Die Phase-I-Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen und durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn, Deutschland, Registrierungsnummer 4030139, EudraCT-Nr. 2004-002969-20, Studienprotokoll-Nr. 318/2004) genehmigt. Alle Teilnehmer willigten nach ausführlicher Aufklärung über die Studienziele und die Risiken schriftlich in die Studienteilnahme ein, insbesondere wurden alle Studienteilnehmer über die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion bei intravenös injiziertem Kontrastmittel informiert. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach dem von Brown vorgeschlagenen Schema eingeteilt [28], in dem Reaktionen der Haut und des subkutanen Gewebes als leichte Form der Überempfindlichkeit; pulmonale, kardiovaskuläre und gastrointestinale Reaktionen als moderate

Form und Hypoxie, Hypotension und neurologische Beeinträchtigungen als schwere Form beschrieben werden. Alle Teilnehmer wurden aufgefordert, bei jeder Art von Überempfindlichkeitsreaktion sofort den Alarm auszulösen, der zur Unterbrechung der Untersuchung führt.

Bei jedem Freiwilligen wurde das ECFV und die Körperoberfläche (body surface area, BSA) aus dem Körpergewicht und der Körpergröße unter Verwendung folgender Gleichungen bestimmt:

$$ECFV = 0.02154 \cdot weight^{0.6469} \cdot height^{0.7236} \quad (1)$$

und

$$BSA = 0.02427 \cdot weight^{0.5328} \cdot height^{0.3964} \quad (2)$$

Die Studienteilnehmer wurden zwei Gruppen zugeteilt: In Gruppe A wurden 16 Teilnehmer mit der TurboFLASH-Sequenzen untersucht, in Gruppe B 5 Teilnehmer mit der TrueFISP.

Magnetresonanz-Tomograph

Alle Messungen wurden an einem klinischen 1,5 Tesla MR-Tomographen (Siemens Magnetom Sonata, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Gradientensystem arbeitet mit einer maximalen Gradientenstärke von 40 mT/m und einer maximalen Flankensteilheit (slew rate) von 200 T/m/s in allen drei Raumrichtungen. Alle Teilnehmer wurden in Rückenlagerung gemessen. Zur Signaldetektion wurden eine anteriore und eine posteriore Body-Phased-Array-Spule verwendet.

Studien mit Prüfkörpern

Das Signal einer T1-gewichteten Sequenz hängt nicht direkt von der Gadolinium-Konzentration im Gewebe ab, sondern vom effektiven T1-Wert des dargestellten Gewebes, der das Maß für die Geschwindigkeit des Wiederaufbaus der Längsmagnetisierung darstellt. Die Zunahme der longitudinalen Relaxationsrate ($1/T_1$) ist direkt proportional zu der Konzentration c des Kontrastmittels im Gewebe entsprechend der Gleichung:

$$\frac{1}{T_1(c)} = \frac{1}{T_1} + Rc \quad (3)$$

R repräsentiert die spezifische Relaxivität des Kontrastmittels in $(\text{ml/l})^{-1}$, T_1 die intrinsische longitudinale Relaxationskonstante vor und $T_1(c)$ nach der Applikation des Kontrastmittels.

Die Abhängigkeit der Signalintensität der verwendeten TurboFLASH- und TrueFISP-Sequenzen vom T1-Wert des Gewebes wurde durch unterschiedliche Verdünnungen von Gadobutrol in 0,9 % Kochsalzlösung untersucht. Ein Prüfkörper bestehend aus 8 Plastikflaschen mit den folgenden Gadoliniumkonzentrationen wurde verwendet: 1.0 mM, 0.75 mM, 0.5 mM, 0.25 mM, 0.1mM, 0.0625 mM, 0.016 mM und 0.0 mM.

Die T1-Relaxationskonstante der Verdünnungen wurde durch Verwendung von Inversion-Recovery Turbo-Spin-Echo-Sequenzen mit unterschiedlichen Inversionszeiten bestimmt. Die Sequenzparameter waren: TR/TE 7000/9.3 ms, Bandbreite 190 Hz/px, Schichtdicke 5 mm, FOV 200 mm x 150 mm, Matrixgröße 128 x 96, Turbofaktor 15 und Inversionszeiten TI von 50 ms, 100 ms, 200 ms, 300 ms, 500 ms, 700 ms, 1000 ms, 2000 ms, 3000 ms und 5000 ms.

Der lineare Bereich der Sequenzen wurde durch die Berechnung von Regressionslinien zwischen dem Signal und $1/T1$ untersucht. Zur Berechnung der linearen Regressionslinien wurde Microsoft Excel (Microsoft, Washington, USA) verwendet. Die T1-Werte wurden als innerhalb des linearen Bereichs liegend klassifiziert, falls alle Konzentrationen weniger als 1 % von der linearen Regression abweichen. Die Abweichung von der Linearität für hohe Gadoliniumkonzentrationen wurde als Differenz zwischen der jeweiligen Signalintensität und der linearen Regressionslinie aus dem linearen Bereich bestimmt.

Die zu erwartende maximale Signalabweichung der Signalzeitkurve über der Leber, der Milz und den Nieren nach Kontrastmittelinjektion wurde bestimmt. Mit den oben ermittelten Daten für die Linearität des Signalverhalten wurde zusätzlich eine numerische Simulation des Fehlers bei der seitengetrenten Nierenfunktion für beide Sequenzen durchgeführt, wobei Werte zwischen 50 % für zwei gesunde Nieren und 100 % für eine vollständig insuffiziente Niere bei gesunder kontralateraler Niere angenommen wurden. Die Simulation wurde mit einem selbst geschriebenen Matlab-Programm (Mathworks, Natick, USA) auf einem Standard-PC durchgeführt.

TurboFLASH- und TrueFISP-Aufnahmesequenz

Bei beiden Gruppen wurde eine Navigator-getriggerte Single-Shot Technik angewendet, d.h. mit einer Navigator-Technik wird kontinuierlich die Position des Zwerchfells gemessen. Erreicht das

Zwerchfell bei der Atembewegung eine vorgesehene Position, so wird das Bild mit einer schnellen Sequenz ausgelesen. Da die verwendeten Sequenztypen lediglich eine Vorpräparation der Spins (eine Saturation-Recovery-Präparation) durchführen mit anschließender Akquisition des gesamten Bilddatensatzes, spricht man von einer Single-Shot-Sequenz. Die selbe Navigator-Technik wurde bei beiden Sequenztypen angewendet, welche eine Bildakquisition alle 5-7 Sekunden in nahezu identischer Zwerchfelllage unter freier Atmung zulässt [20]. Die Matrixgröße betrug bei beiden Sequenzen 128 x 128, das Field-of-View wurde bei 384 x 384 mm konstant gehalten, womit eine Ebenenauflösung von 3 mm x 3 mm erreicht wurde. Beide Sequenzen wurden auf 28 % Phasen-Oversampling eingestellt. Die Schichtdicke war in Übereinstimmung mit früheren Studien [16, 20] auf 30 mm gesetzt, so dass die Niere nahezu vollständig mit einer Schicht abgebildet werden kann. Drei aufeinander folgende nicht-selektive Saturationsvorpulse mit 500 μ s Dauer gefolgt von einem 10 mT/m Spoilergradienten von 1 ms wurden angewendet, um eine starke T1-Gewichtung zu erhalten. Die Zeitdauer vom letzten Saturationspuls zum k-Raum-Zentrum wurde auf 300 ms gesetzt. Bei der TrueFISP-Sequenz wurde der k-Raum mit einem zentrisch umgeordneten Schema (centric re-ordered) aufgefüllt, bei dem die erste Zeile der Datenakquisition dem k-Raum-Zentrum entsprach, wohingegen bei der TurboFLASH-Sequenz ein konventionelles lineares k-Raum-Schema verwendet wurde. Die Sequenzparameter der TurboFLASH-Sequenz waren: TR/TE 3.9/1.25 ms, Flip-Winkel 8°, Bandbreite 500 Hz/px, die Sequenz-Parameter der TrueFISP: TR/TE 4.1/1.79 ms, Flip-Winkel 70°, Bandbreite 574 Hz/px.

Messprotokoll

Nach T1-gewichteten Gradienten-Echo-Localizern wurden T2-gewichtete HASTE-Sequenzen (HASTE: half-Fourier single-shot fast spin-echo, TR/TE 1110/118 ms, Bandbreite 550 Hz/px, Schichtdicke 5 mm, Turbo-Faktor 77) in allen 3 Raumrichtungen akquiriert, um einen anatomischen Überblick zu erhalten.

Zur Messung der Signal-Zeit-Kurven wurde eine der oben beschriebenen Navigator-getriggerten Sequenzen verwendet, in Gruppe A bestehend aus 16 Teilnehmern die TurboFLASH-Sequenz, in Gruppe B mit 5 Teilnehmern die TrueFISP-Sequenz. Die koronare Bildebene wurde zentral positioniert und leicht entlang der längsten Ausdehnung der Nieren anguliert. Nach 20 nativen Bildern wurde ein Bolus von 3,75 ml Gadovist (Schering, Berlin, Deutschland) in einer Konzentration von 1.0 mmol/ml appliziert. Dies entspricht ungefähr einer Menge von 0.5 mmol Gadobutrol/kg Körpergewicht. Der Bolus wurde mit einer Injektionsrate von 2 ml/sec appliziert. Das applizierte Gadobutrol wurde zuvor mit 20 ml Ultravist zur simultanen Iopromide-Clearance-Messung gemischt. Weiterhin folgte dem Kontrastmittelbolus die Injektion von 20 ml

physiologischer Kochsalzlösung. Die Bildakquisition wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten durchgeführt. Die Gesamtdauer der MR-Untersuchung betrug ungefähr 80 Minuten.

Bestimmung der Gesamt-GFR aus MR-Daten

Ein bi-phasischer Abfall der Kontrastmittelkonzentration im Körper wurde angenommen. Die erste Phase ist bedingt durch den Übertritt und das Vermischen des Kontrastmittels im ECFV, wohingegen die zweite Phase durch die renale Elimination des Kontrastmittels aus dem ECFV mittels glomerulärer Filtration bedingt ist. Die Zeitkonstante der zweiten exponentiellen Phase kann aus theoretischen Überlegungen abgeleitet werden.

Der differentielle Betrag an Gadobutrol dM_r , welcher vom Körper pro Zeiteinheit in die Harnwege ausgeschieden wird, ist gleich der Plasmakonzentration $C_p(t)$ multipliziert mit dem filtrierten Plasmavolumen pro Zeiteinheit dV_f

$$\begin{aligned} \frac{dM_r}{dt} &= C_p(t) \cdot \frac{dV_f}{dt} \\ &= C_p(t) \cdot GFR \end{aligned} \quad (4)$$

Das filtrierte Plasmavolumen pro Zeiteinheit ist eine Konstante und identisch zu der glomerulären Filtrationsrate, wenn die Substanz vollständig filtriert wird und keinerlei tubuläre Reabsorption oder Sekretion aufweist. Nach der Äquilibration ist die Plasmakonzentration $C_p(t)$ gleich der Konzentration $C_{ECFV}(t)$ im ECFV, welcher wiederum identisch ist zur Gesamtmenge des applizierten Gadobutrols M_{ECFV} dividiert durch den ECFV. Die Abnahme der Gesamtmenge an Gadobutrol im Körper ist identisch zur in die Harnwege ausgeschiedenen Menge an Gadobutrol:

$$\begin{aligned} \frac{dC_p}{dt} &= \frac{dM_{ECFV} / dt}{ECFV} = \frac{-C_p}{ECFV} \cdot GFR \\ \frac{1}{C_p} \frac{dC_p}{dt} &= -\frac{GFR}{ECFV} = const. \end{aligned} \quad (5)$$

Die Integration führt zu:

$$\ln \frac{C_p(t)}{C_p(0)} = -\frac{GFR}{ECFV} \cdot t \quad (6)$$

Mit der Annahme, dass die Signalintensität $S(t)$ proportional zur Gewebekonzentration an Gadolinium $C_p(t)$ ist und somit nach Äquilibration auch proportional zur Plasmakonzentration,

erhalten wir für $S(t)$ gleich der Signalintensität der MR-Bilder nach Kontrastmittelapplikation

$$\ln \frac{S(t)}{S(0)} = -\frac{GFR}{ECFV} \cdot t \quad (7)$$

Der Gradient der linearen Gleichung (7) ist $-GFR/ECFV$, welches die spezifische Zeitkonstante α_2 der zweiten exponentiellen Phase darstellt. Die Gleichung kann durch Anwenden der Exponentialfunktion auf beiden Seiten in die äquivalente Gleichung (8) überführt werden.

$$S(t) = S(0) \cdot e^{-\frac{GFR}{ECFV} t} \quad (8)$$

Diese Gleichung ist gültig für die Zeit nach der vollständigen und gleichmäßigen Verteilung des Kontrastmittels im ECFV, aus diesem Grund kann $S(0)$ nicht direkt bestimmt werden. $S(0)$ entspricht der Signalintensität, welche bei sofortiger vollständiger Durchmischung des Gadobutrols im ECFV zum Injektionszeitpunkt gemessen werden würde. Zur Bestimmung der optimalen Zeit für die Kurvenauswertung wurden die Zeitspannen von 35 – 60 min, von 40 – 65 min und von 45 – 70 min untersucht.

Die Ganzkörper-Clearance des Gadobutrols wurde durch RoI-Analyse über den Organen Leber, Milz und Nieren bestimmt. Die RoIs wurden mit dem „Mean Curve“-Werkzeug der Syngo-Oberfläche des MR-Tomographen gezeichnet, das den mittleren Signalwert innerhalb des RoIs in Abhängigkeit von der Zeit angibt. Die Organe wurden in der kortikalen Phase der Nieren nach Kontrastmittelinjektion umfahren.

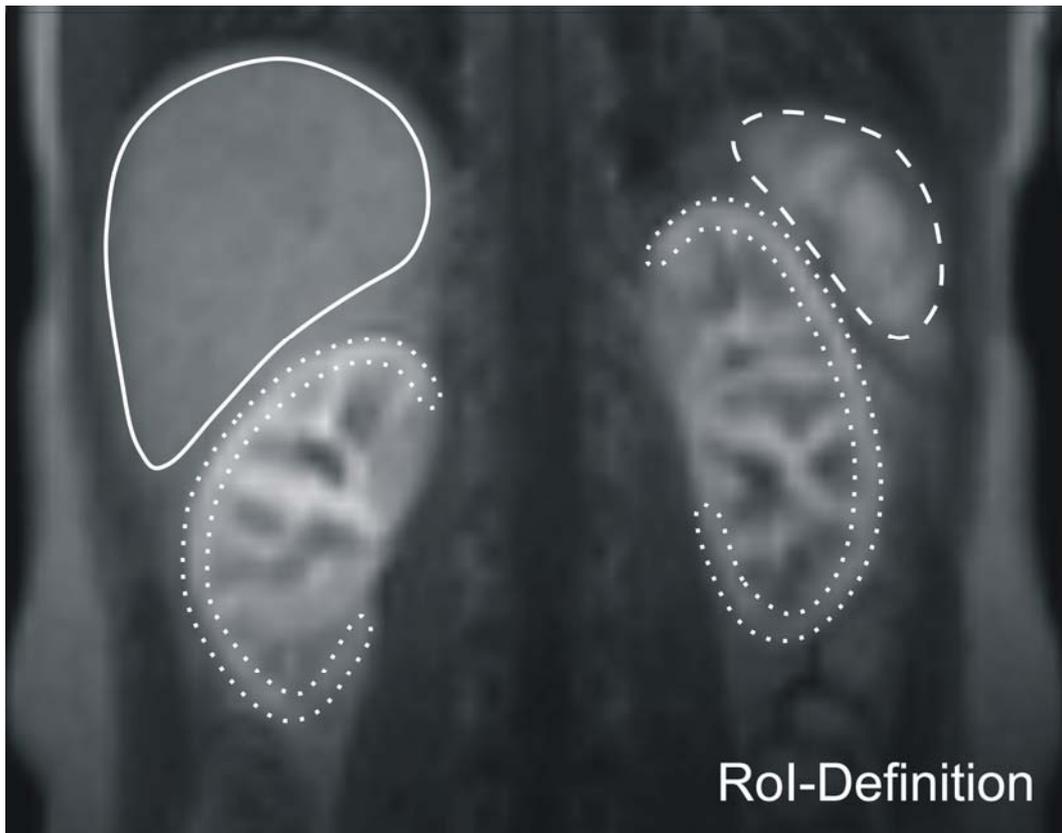


Abbildung 2: TurboFLASH-Bild akquiriert in der kortikalen Phase nach Kontrastmittelinjektion. Die typische Region-of-Interest-Definition über den Organen Leber, Milz und Nieren ist dargestellt. Bei den Nieren wurde lediglich der Nierenkortex berücksichtigt.

Bei den Nieren wurde lediglich der Kortex zur RoI-Analyse verwendet, um Signalbeiträge aus den Nierentubuli und dem Nierenbecken zu vermeiden, da das Kontrastmittel in diesen Organstrukturen schon den Filter der Glomeruli passiert hat und daher von der Clearance-Messung ausgeschlossen werden muss. Die Signalintensitäten der beiden Nieren wurden vor dem exponentiellen Fit gemittelt. Die Zeitkonstante α_2 der zweiten exponentiellen Phase wurde durch einen exponentiellen Kleinst-Abweichungsquadrat-Fit an die Messdaten nach vollständiger Vermischung des Gadobutrols im ECFV unter Verwendung der Routine „lsqcurvefit“ der Programmiersprache Matlab (Mathworks, Natick, USA) ermittelt. Um die absolute GFR zu erhalten, wurde die Zeitkonstante α_2 mit dem ECFV multipliziert, das mit der Gleichung (1) berechnet wurde. Zur inter-individuellen Vergleichbarkeit wurde die GFR mit der Körperoberfläche auf 1,73 normalisiert. Die Eliminationshalbwertszeit berechnet sich aus der Zeitkonstante durch:

$$t_{1/2} = \ln 2 / \alpha_2 \quad (8)$$

Simultane Iopromide-Clearance als Referenzstandard

Die Iopromide-Clearance-Methode beruht auf der Röntgenfluoreszenzanalyse, mit der die Jodkonzentration im Plasma gemessen wird. Es wurde berichtet, dass diese Methode einen guten Messwert für die GFR liefert. In dieser Studie wurde ein Renalyzer PRX90 (Provalid AB, Lund, Sieden) genutzt, in dem zwei ^{241}Am -Quellen 60 keV Photonen emittieren, um die Jodatome in der Plasmaprobe anzuregen. Das angeregte Jod emittiert im Anschluss charakteristische Röntgenstrahlung, die über einen NaI Halbleiterdetektor nachgewiesen wird. Die Menge der emittierten charakteristischen Strahlung ist direkt proportional zur Jodkonzentration in der Plasmaprobe.

Simultan mit dem Gadovist wurden 20 ml Iopromide (Jodkonzentration 769 mg/ml, Ultravist, Schering) mit dem Kontrastmittelbolus injiziert. Die Plasmaproben wurden 1:30 h, 2:15 h, 3:00 h und 3:45 h nach Injektion entnommen und direkt im Anschluss analysiert.

Statistische Analyse

In Gruppe A wurden Mittelwerte und Standardabweichungen aus den normalisierten GFR-Werten einerseits für die Referenzwerte der Iopromide-Analyse andererseits für die unterschiedlichen Auswertungsschemata der Gadobutrol-Clearance (Evaluation bei drei unterschiedlichen Organen und exponentieller Fit bei drei unterschiedlichen Zeitspannen nach Kontrastmittelinjektion) berechnet. Zusätzlich wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Eliminationshalbwertszeiten für jedes Evaluationsschema bestimmt.

Signal-zu-Rausch-Analyse

Es wurde die über dem Nierenkortex gewonnenen Signal-Zeit-Kurven zur Signal-zu-Rausch-Analyse herangezogen. Signal-zu-Rausch-Verhältnisse (SNR: signal-to-noise ratio) wurden sowohl für natives Nierengewebe als auch für kontrastangehobenes Nierenparenchym aus dem Peak der Signal-Zeit-Kurve bestimmt. Das SNR wurde definiert zu:

$$SNR = \frac{S_{Niere}}{SD_{Hintergrund}}, \quad (9)$$

wobei S_{Niere} das mittlere Signal des Nierengewebes und $SD_{Hintergrund}$ die Standardabweichung des Hintergrundsignals bezeichnet. Um die Verlässlichkeit der Bestimmung der seitengetrenten

Nierenfunktion zu untersuchen, wurde die Steigung des linearen SNR-Anstiegs in der ersten Minuten nach dem First-Pass des Kontrastmittels durch einen Kleinste-Abweichungsquadrate-Fit bestimmt. Die Steigung der ermittelten Ausgleichsgeraden wurde mit δS bezeichnet und der Korrelationskoeffizient des Fits wurde als Maß für die Verlässlichkeit des Fits genommen. Alle Berechnungen dieses Abschnitts wurden auf einem Standard-PC mit MS Excel durchgeführt (Microsoft, Seattle, Washington, USA).

Ergebnisse

Studien mit Prüfkörpern

Unter Verwendung eines linearen Kleinste-Abweichungsquadrat-Fits und Gleichung (1) wurde bei der Kontrastmittel-Verdünnungsreihe die spezifische Relaxivität R_1 von Gadobutrol bei 1,5 Tesla zu $4,6 \pm 0,3/\text{mM/s}$ bestimmt. Bei der TurboFLASH-Sequenz wurde eine exzellente Linearität für T1-Werte größer als 400 ms gefunden (siehe Abbildung 3) und Abweichungen von weniger als 15 % für T1-Werte bis 260 ms. Deutlich höhere Abweichungen finden sich bei der TrueFISP-Auslese: bei T1 = 700 ms: 12 % Abweichung, bei T1 = 400 ms: 19 % und bei T1 = 260 ms: 33 %.

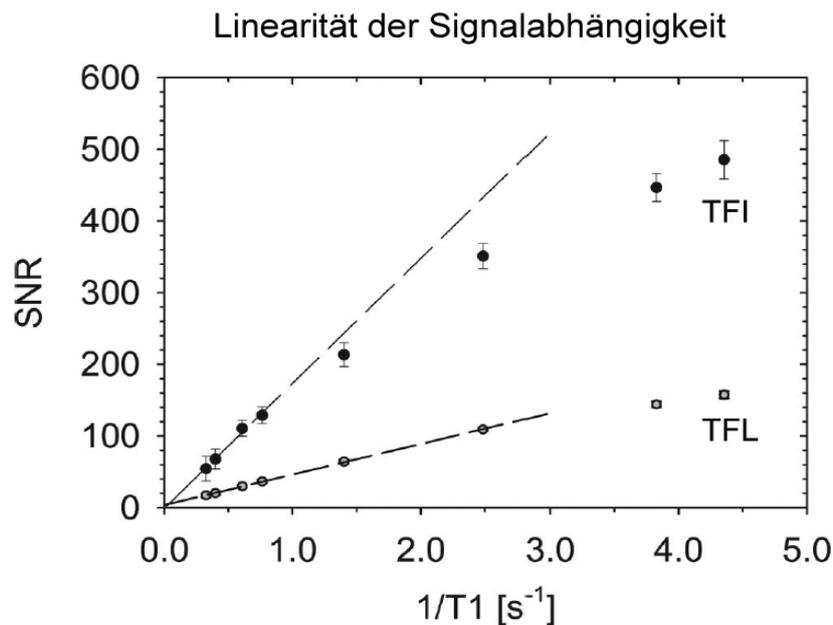


Abbildung 3: Vergleich der Signallinearität der TrueFISP- (TFI) und der TurboFLASH-(TFL)-Sequenz. Die TrueFISP-Sequenz zeigt deutlich früher Abweichungen von der Signallinearität. (adaptiert aus Invest Radiol 2007 42(4): 256-262)

Gadobutrol verteilt sich vorwiegend im ECFV, welches ca. 30 % der Körpermasse ausmacht. Hieraus ergibt sich eine maximal zu erwartende Gewebekonzentration von Gadobutrol zu 0,17 mM. Mit Gleichung (1) und einem intrinsischen T1 des Nierenparenchyms von 966 ms [29] errechnet sich ein minimaler T1-Wert des Nierenparenchyms nach Kontrastmittelinjektion von ungefähr 550 ms. Bei der TurboFLASH-Sequenz sind somit keine relevanten Abweichungen von der Linearität bei der Evaluation der seitendifferenten Nierenfunktion zu erwarten. Bei einem T1 von 550 ms beträgt

die Abweichung der TrueFISP-Sequenz von der Linearität ca. 15 %. Etwas höhere Abweichungen können bei Nierenparenchym auftreten, welches deutlich vom in der Literatur angegebenen Durchschnittswert abweicht. In der numerischen Simulation für die TrueFISP zeigte sich kein relevanter Fehler durch Nicht-Linearität der Sequenz im Falle zweier gesunder Nieren. Bei zunehmender Einschränkung der Funktion einer Niere fand sich eine ansteigende Unterschätzung der seitendifferenten Nierenfunktion mit einem Maximum der Unterschätzung von ca. 3 % bei 82 % seitengetrennter Nierenfunktion. Für noch höhere Einschränkungen reduzierte sich der Fehler wieder bis auf 0 % im Falle einer vollständig funktionsuntüchtigen Niere und kontralateraler gesunder Niere.

Im Fall der Signalmessung über der Leber findet sich bei einer maximale Gadoliniumkonzentration im Gewebe von 0,17 mM und einem intrinischen T1 von 586 ms [29] eine minimale T1-Zeit der Leber von ca. 400 ms. Auch hier sind bei der TurboFLASH-Sequenz keine relevanten Abweichungen von der Linearität zu erwarten. Die TrueFISP-Sequenz weist bei 400 ms eine Abweichung von der Linearität von ca. 19 % auf.

Bildqualität und Signal-zu-Rausch-Analyse

Beide Sequenztypen zeigten diagnostische Bildqualität ohne räumliche Verzerrungen oder erkennbare Bildartefakte. Typische Bilder der TrueFISP- und der TurboFLASH-Sequenz sind in Abbildung 4 dargestellt. Die zugehörigen Signal-Zeit-Kurven und die Steigung δS des linearen Anstiegs der Signalkurven in der Parenchymphase sind in Abbildung 5 abgebildet.

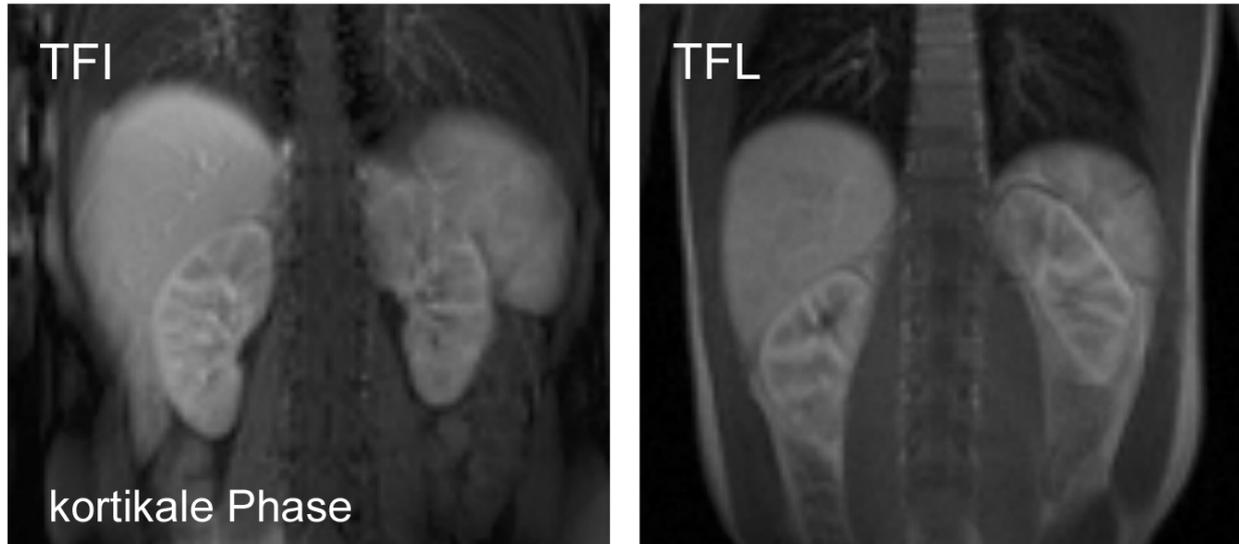


Abbildung 4: Typische MR-Bilder der TrueFISP- (TFI) und der TurboFLASH-(TFL)-Sequenz bei zwei jungen Freiwilligen. Die Bilder wurden in der kortikalen Phase der Nierenperfusion nach Injektion von 0,05 mM Gadobutrol akquiriert. Beachte: Es sind keine relevanten Banding-Artefakte in der TFI-Sequenz nachweisbar. (adaptiert aus der eigenen Veröffentlichung in Invest Radiol 2007 12(1): 256-262)

Es findet sich eine deutlich geringere Signalvariabilität bei der TrueFISP-Sequenz. Die Signal-zu-Rausch-Verhältnisse und die Größen der RoIs der zwei Untergruppen sind in Tabelle 1 angegeben. Das mittlere SNR des nativen Nierenparenchyms lag bei der TurboFLASH-Sequenz bei $32,9 \pm 4,3$ und bei der TrueFISP-Sequenz bei $112,5 \pm 10,0$. Somit weist die TrueFISP-Sequenz ein um den Faktor $3,4 \pm 0,5$ höheres SNR bei nativem Nierengewebe auf. In der Peak-Phase der Signalkurve lag das mittlere SNR bei der TurboFLASH-Sequenz bei $85,0 \pm 16,5$; bei der TrueFISP-Sequenz bei $284,7 \pm 48,8$, was einen Anstieg um den Faktor $3,3 \pm 0,9$ darstellt. Die mittlere Steigung des Signalanstiegs δS in der linearen Phase nach Kontrastmittelinjektion war bei der TurboFLASH-Sequenz $8,1 \pm 3,2$; bei der TrueFISP $27,7 \pm 12,6$; somit einem Anstieg um den Faktor $3,4 \pm 2,1$ entsprechend. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient war $0,83 \pm 0,09$ bei der TurboFLASH-Sequenz und $0,98 \pm 0,02$ bei der TrueFISP-Sequenz, welches einem Anstieg um 17,1 % entspricht.

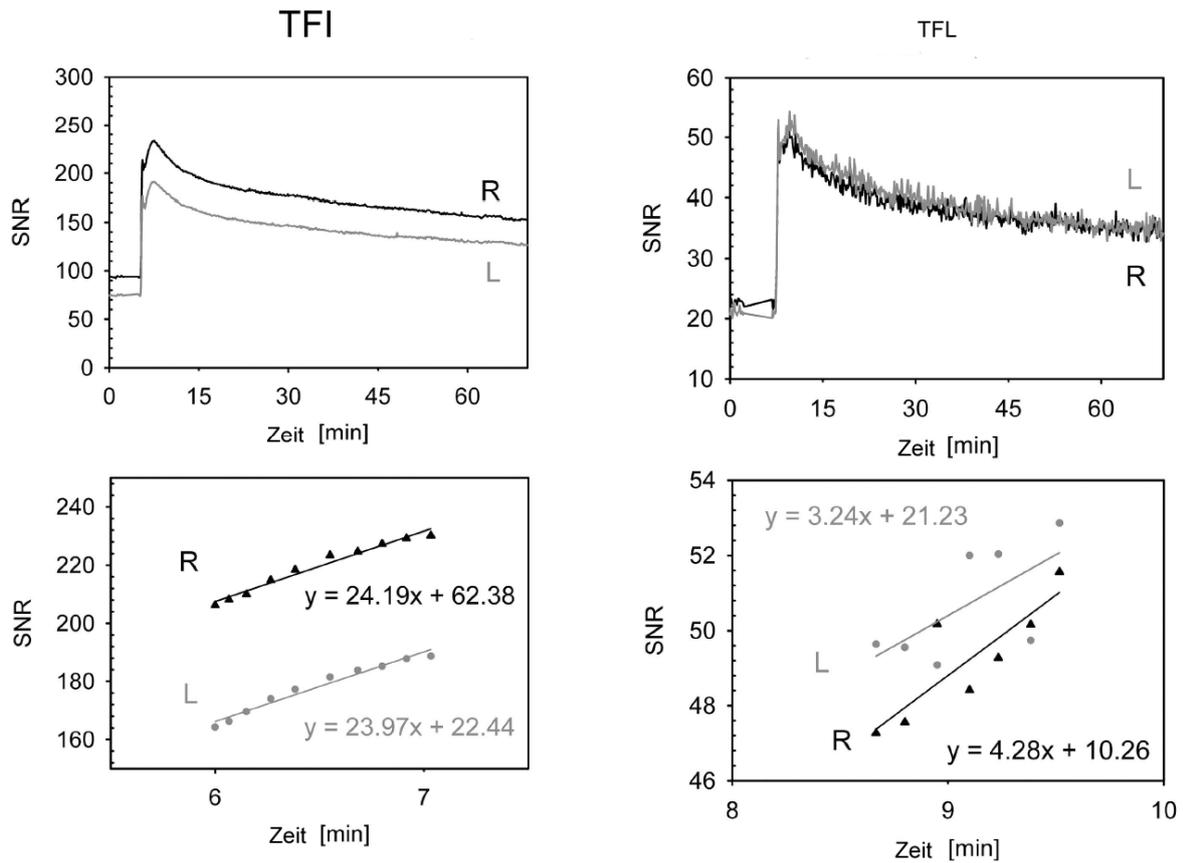


Abbildung 5: Der Kurvenverlauf der TrueFISP-(TFI)-Sequenz zeigt über der Niere eine deutlich geringere Variabilität als bei der TurboFLASH-(TFL)-Sequenz. Die TFI weist ein um den Faktor 3-4 höheres SNR aus. Insgesamt lässt sich der Signalanstieg in der parenchymalen Phase deutlich verlässlicher mit der TrueFISP-Sequenz bestimmen.

Tabelle 1: SNR-Werte der TurboFLASH-/TrueFISP-Sequenz

| Teilnehmer | Niere | SNR nativ | SNR KM | δS (1/min) | R |
|-------------------|--------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| TrueFISP | | | | | |
| 1 | Rechts | 107,9 ± 0,6 | 224,8 ± 0,9 | 12,2 | 0,9959 |
| | Links | 102,5 ± 1,0 | 211,9 ± 2,0 | 14,3 | 0,9951 |
| 2 | Rechts | 124,6 ± 0,7 | 324,7 ± 3,4 | 17,3 | 0,9259 |
| | Links | 111,7 ± 0,8 | 279,3 ± 2,4 | 12,6 | 0,9371 |
| 3 | Rechts | 112,0 ± 0,6 | 286,3 ± 0,6 | 40,1 | 0,9891 |
| | Links | 110,1 ± 0,6 | 290,9 ± 1,5 | 42,0 | 0,9947 |
| 4 | Rechts | 117,2 ± 0,8 | 290,3 ± 1,6 | 30,3 | 0,9862 |
| | Links | 93,4 ± 0,6 | 238,0 ± 1,2 | 30,0 | 0,9841 |
| 5 | Rechts | 126,5 ± 0,7 | 353,0 ± 3,8 | 43,1 | 0,9738 |
| | Links | 119,2 ± 0,4 | 348,0 ± 3,4 | 35,6 | 0,9805 |
| Mittelwert | | 112,5 ± 10,0 | 284,7 ± 48,8 | 27,7 ± 12,6 | 0,98 ± 0,02 |
| TurboFLASH | | | | | |
| | Rechts | 44,1 ± 1,3 | 115,6 ± 4,1 | 9,1 | 0,8501 |
| | Links | 32,9 ± 1,0 | 105,1 ± 2,6 | 11,4 | 0,7804 |
| | Rechts | 32,8 ± 0,9 | 77,8 ± 1,6 | 6,4 | 0,9018 |
| | Links | 32,9 ± 0,9 | 68,5 ± 1,2 | 4,3 | 0,8113 |
| | Rechts | 33,8 ± 1,3 | 76,4 ± 1,3 | 7,4 | 0,8471 |

| | | | | |
|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| Links | 28,7 ± 0,9 | 69,9 ± 2,3 | 6,6 | 0,7430 |
| Rechts | 32,5 ± 0,6 | 71,9 ± 1,2 | 6,1 | 0,8509 |
| Links | 30,2 ± 1,0 | 74,6 ± 2,5 | 4,6 | 0,6522 |
| Rechts | 32,2 ± 0,8 | 93,6 ± 0,9 | 10,8 | 0,9293 |
| Links | 28,7 ± 0,5 | 96,0 ± 1,8 | 14,1 | 0,9732 |
| Mittelwert | 32,9 ± 4,3 | 85,0 ± 16,5 | 8,1 ± 3,2 | 0,83 ± 0,09 |

Anmerkung: - **SNR nativ**: das Signal-zu-Rausch-Verhältnis von nativem Nierengewebe
- **SNR KM**: maximales Signal-Zu-Rausch-Verhältnis nach der Administration von 0,5 mM Gadobutrol
- **δS**: Steigung des Anstiegs des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses in der linearen Phase nach Kontrastmittelapplikation
- **R**: Pearsonscher Korrelationskoeffizient

Phase-I-Pilotstudie der GFR-Bestimmung mit TurboFLASH (Gruppe A)

MR-Untersuchung und Bestimmung des ECFV

Dreizehn der 16 MR-Untersuchungen der Gruppe A konnten erfolgreich durchgeführt werden. Eine Teilnehmerin zeigte eine moderate Überempfindlichkeitsreaktion direkt im Anschluss an die Kontrastmittelgabe mit einem Angioödem, Dyspnoe, Übelkeit, Atemnot und Bauchschmerzen. Die Messung wurde zur Notfallversorgung der Teilnehmerin sofort nach Auslösen des Alarms unterbrochen. Die Teilnehmerin wurde mit 400 mg Cimetidin (H2-Blocker), 8 mg Dimetinden-Maleat (H1-Blocker) und 500 mg Prednisolon behandelt. Es zeigte sich eine schnelle Besserung der Symptome. Die Teilnehmerin wurde über Nacht auf eine Station der Medizinischen Klinik eingewiesen, sie erholte sich vollständig innerhalb von 12 Stunden. Am nächsten Tag wurde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verständigt. Bei zwei weiteren Teilnehmern konnte die Untersuchung aufgrund zu starker Bewegungsartefakte nicht sinnvoll ausgewertet werden. Bei den übrigen 13 Teilnehmer (4 weiblich, 9 männlich) im Alter zwischen 23 und 30 Jahre (mittleres Alter $24,8 \pm 2,7$ Jahre) konnte die MR-Untersuchung erfolgreich durchgeführt werden. Das mittlere ECFV war $13,8 \pm 2,0$ Liter und die mittlere Körperoberfläche BSA war $1,88 \pm 0,26$ m² (berechnet mit den Gleichungen (1) und (2) aus der Körpergröße und dem Körpergewicht).

GFR-Bestimmung

Die Iopromide-Referenzmethode ergab bei den 13 Teilnehmern normalisierte GFR-Werte von 88 ml/min/1.73m² bis 117 ml/min/1.73m² mit einer mittleren GFR von 103.1 ± 9.4 ml/min/1.73m². Die Standardabweichung von 9,4 ml/min/1.73m² spiegelt die physiologische Variation der normalisierten GFR wieder, welche typischerweise zwischen 90 und 130 ml/min/1.73m² liegt.

Typische Signal-Zeit-Kurven für die RoI-Evaluation über der Leber, Milz und den Nieren sind in Abbildung 6 dargestellt.

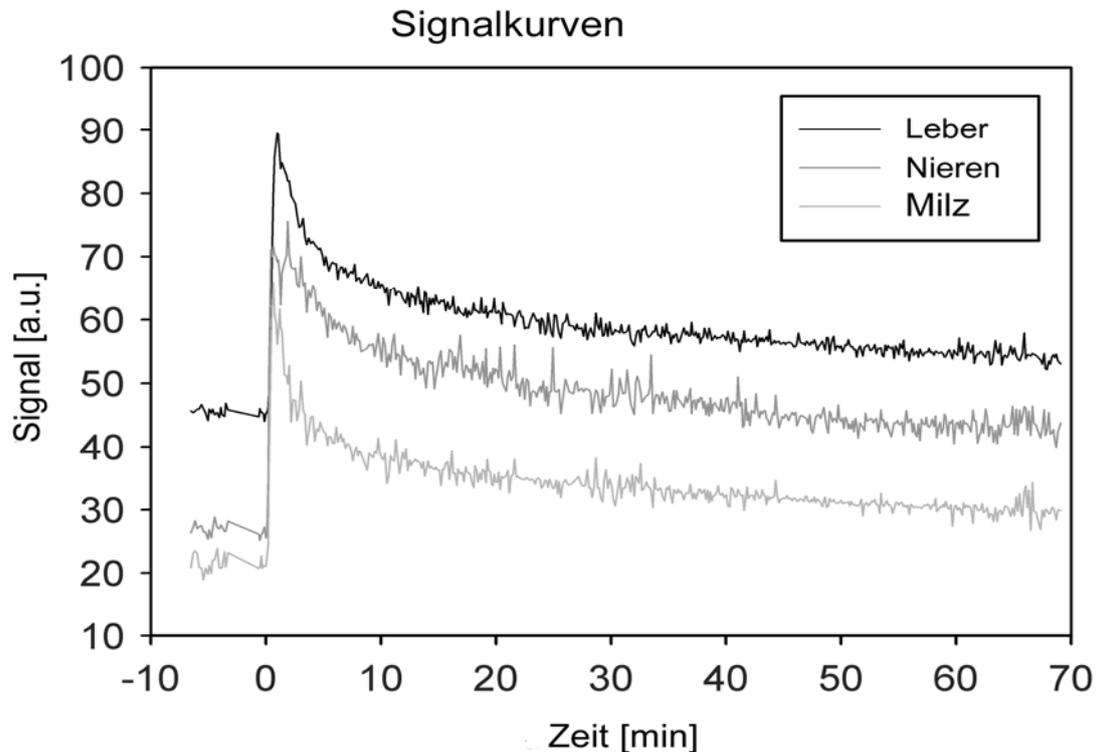


Abbildung 6: Typische Signal-Zeit-Kurven der Leber, der Nieren und der Milz. Die Signalwerte sind in arbitrary units [a.u.] angegeben. Die höchste Signalintensität findet sich bei der Signalkurve der Leber.

Die Signalkurven über der Leber stellten sich aufgrund der höheren Signalintensitäten (aufgrund der kurzen T1-Zeit des Lebergewebes von 586 ms) gegenüber den Signalkurven der Milz (T1: 1057 ms) und des Nierenkortex (T1: 966 ms) sowie der geringeren Signalvariabilität aufgrund des größeren RoI zur GFR-Bestimmung am geeignetsten dar. Eine typische logarithmierte Signalkurve der Leber ist in Abbildung 7 dargestellt. Eine geeignete Zeitspanne für den Kleinst-Abweichungsquadrat-Fit zum exponentiellen Abfall der Signalintensität in der zweiten Phase nach der Kontrastmittelinjektion musste aus den Evaluationsschemata ausgewählt werden. Die Zeitspanne zwischen 40 und 65 Minuten nach der Injektion stellte sich als der beste Kompromiss heraus. Startzeiten von früher als 40 Minuten nach Injektion führten zu einem signifikanten Beitrag des exponentiellen Abfalls aus der ersten Phase nach der Kontrastmittelinjektion, in welcher der Übertritt des Kontrastmittels ins Gewebe stattfindet. Dieser Beitrag aus der ersten Phase führt zu einer systematischen Überschätzung der GFR, da die Zeitkonstante α_1 der ersten Phase wesentlich kürzer ist als die Zeitkonstante α_2 der zweiten Phase. Verwendet man hingegen MR-Bilder zur

Kurvenevaluation, welche später als 65 Minuten nach der Injektion akquiriert wurden, so findet sich eine Unterschätzung der GFR-Werte, welche darauf zurückzuführen ist, dass der Abfall der Signalintensität geringer ist als die Variabilität der Bildakquisition durch geringe Abweichungen der Zwerchfellposition und Bildrauschen.

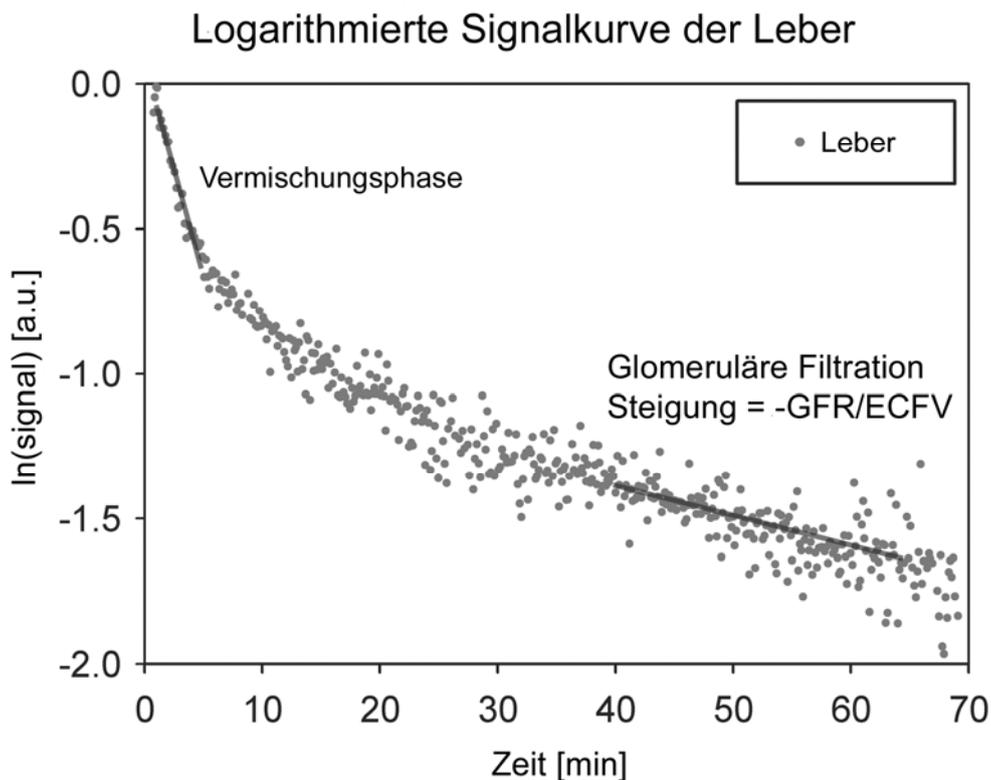


Abbildung 7: Logarithmierte Signalkurve der Leber nach Kontrastmittelinjektion. Ein bi-exponentieller Verlauf der Signalkurve ist erkennbar. In der ersten Phase findet die Vermischung des Gadobutrols im ECFV statt. Die zweite Phase stellt die Elimination des Gadobutrols aus dem ECFV durch glomeruläre Filtration dar. Aus der Steigung der zweiten Phase lässt sich die GFR rechnerisch bestimmen.

Die beste Übereinstimmung von Gadobutrol- und Iopromide-Clearance wurde für die Kurvenevaluation über der Leber bei einem exponentiellen Fit in der Zeitspanne von 40 – 65 Minuten nach Kontrastmittelinjektion gefunden mit einer mittleren gepaarten Differenz von $-5.9 \pm 14.6 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ (Tabelle 1, Abbildungen 2 und 3). Für dieses Evaluationsschema wurde eine mittlere GFR von $109.0 \pm 17.1 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ gegenüber einer mit der Iopromide-Clearance gemessenen mittleren GFR von $103.1 \pm 9.4 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ bestimmt (mittlere GFR über der Milz: $134.1 \pm 35.4 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$, mittlere GFR über dem Nierenkortex: $100.7 \pm 25.1 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$). Die Eliminationshalbwertszeit von Gadobutrol aus dem ECFV wurde über der Leber zu

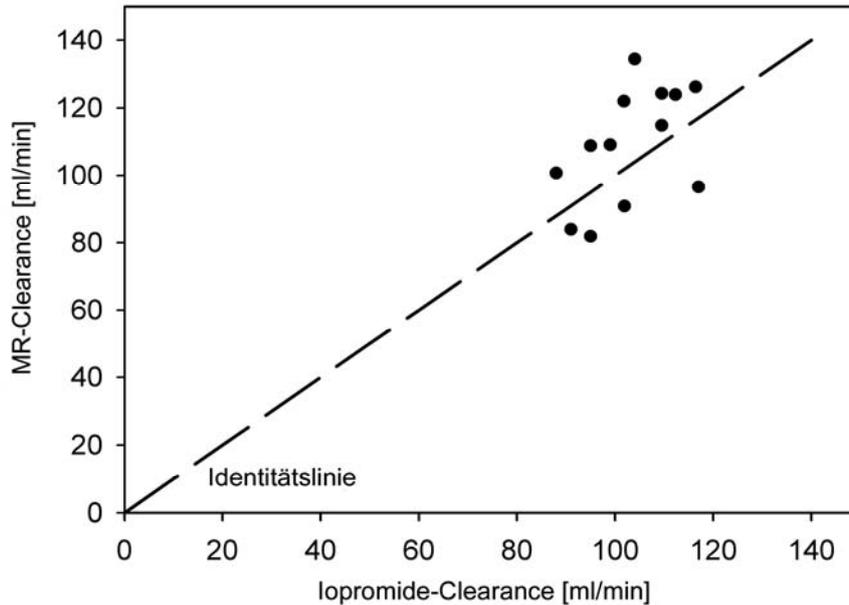
83.0 ± 14.2 min bestimmt (Milz: 72.4 ± 20.2 min, Nierenkortex: 92.6 ± 23.7 min).

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse

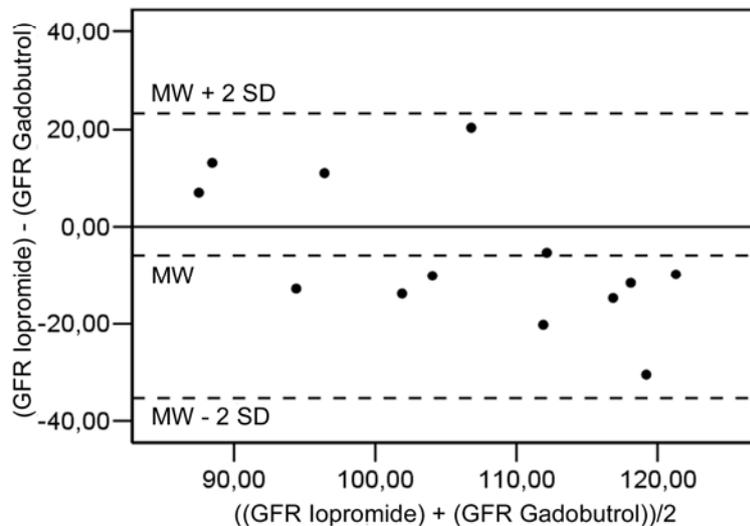
| Methode | Mittlere normalisierte GFR | Bereich der normalisierten GFR | Mittlere gepaarte Differenz (Iopromide vs. Gadobutrol) | Maximale Abweichung von der Iopromide-Clearance | Eliminationshalbwertszeit |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---|--|----------------------------------|
| | [ml/min] | [ml/min] | [ml/min] | [%] | [min] |
| Iopromide | 103,1 ± 9,4 | 88 – 117 | - | - | - |
| 40 – 65 min: | | | | | |
| Gadobutrol – Leber | 109,0 ± 17,1 | 82 – 126 | -5,9 ± 14,6 | 29,2 | 83,0 ± 14,2 |
| Gadobutrol - Milz | 134,1 ± 35,4 | 86 – 204 | -30,9 ± 32,4 | 86,6 | 72,4 ± 20,2 |
| Gadobutrol - Nieren | 100,7 ± 25,1 | 58 – 154 | 2,4 ± 26,7 | 44,3 | 92,6 ± 23,7 |
| 35 – 60 min: | | | | | |
| Gadobutrol - Leber | 124,5 ± 21,9 | 87 – 158 | -21,4 ± 23,3 | 56,8 | 72,4 ± 13,1 |
| 45 – 70 min: | | | | | |
| Gadobutrol - Leber | 100,2 ± 40,5 | 45 – 155 | -3,0 ± 42,1 | 55,7 | 104,7 ± 48,2 |

Anmerkung: Ergebnisse der Iopromide-Clearance (Referenzmethode) und der Gadobutrol-Clearance sind dargestellt. Der exponentielle Fit in der Zeitspanne von 40 – 65 min nach Gadobutrol-Injektion wurde durch RoI-Analyse über der Leber, der Milz und den Nieren verglichen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der exponentiellen Fits über der Leber für die Zeitspannen von 35 – 60 min, 40 – 65 min und 45 – 70 min evaluiert. Die beste Übereinstimmung zur Referenzmethode fand sich für die Evaluation über der Leber in der Zeitspanne von 40 – 65 min nach Gadobutrol-Injektion.

Vergleich von Iopromide-Clearance zu Gadobutrol-Clearance



Bland-Altman-Plot der Iopromide- vs. Gadobutrol-Clearance



Bestimmung der globalen GFR mittels TrueFISP-Sequenz (Gruppe B)

Bei der Signalevaluation über der Leber zeigte die TrueFISP-Sequenz eine deutlich geringere Kurvenvariabilität. Ein Vergleich zweier Signalkurven, welche mit der TrueFISP- und der TurboFLASH-Sequenz akquiriert wurden, ist in Abbildung 10 dargestellt. In Tabelle 3 sind die mittels TrueFISP-Sequenz gemessenen normalisierten GFR-Werte und die zugehörigen

Referenzwerte der Iopromide-Clearance wiedergegeben.

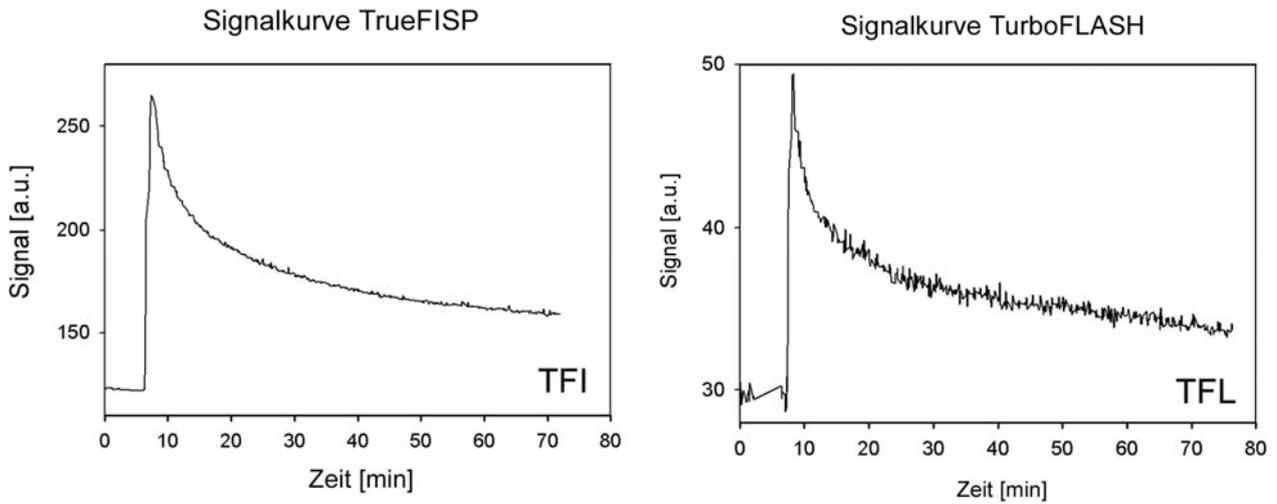


Abbildung 10: TrueFISP-(TFI)- und TurboFLASH-(TFL)-Signalkurven bei RoI-Evaluation über der Leber. Die TFI-Sequenz weist deutlich geringere Signalvariationen auf.

| Tabelle 3: GFR-Werte der TrueFISP-Sequenz vs. Iopromide-Clearance | | | | |
|--|-------------------|--|---|--|
| | Teilnehmer | Normalisierte GFR (Iopromide) [ml/min] | Normalisierte GFR (Gadobutrol) [ml/min] | Differenz Iopr-Gado [ml/min] |
| TrueFISP | | | | |
| | 1 | 81,4 | 98,6 | -17,2 |
| | 2 | 72,5 | 116,6 | -44,1 |
| | 3 | 104,0 | 130,7 | -26,7 |
| | 4 | 97,0 | 95,8 | 1,2 |
| | 5 | 105,5 | 93,5 | 12,0 |
| Mittelwert | | 92,1 ± 14,5 | 107,0 ± 16,1 | -15,0 ± 22,2 |

Diskussion

Im Rahmen dieses Projektes wurde eine Messmethode der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie entwickelt, welche aus der renalen Elimination des nierengängigen Kontrastmittels Gadobutrol aus dem ECFV die Berechnung der absoluten GFR erlaubt. Die Ergebnisse der Pilotstudie zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen den MR-Messungen und der als Referenzmethode verwendeten Iopromide-Clearance mit einer mittleren gepaarten Differenz von $-5.9 \pm 14.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Ein weiterer Beleg für die Korrektheit des Ansatzes stellt die sehr gute Übereinstimmung der ermittelten Eliminationshalbwertszeit von Gadobutrol mit in der Literatur berichteten Werten aus der atomaren Emissionsspektroskopie dar [14]. Unseres Wissens ist die Methode der Bestimmung der globalen GFR durch Messung der Elimination eines Gadolinium-Chelats aus dem ECFV eines parenchymatösen Organs nicht zuvor beschrieben worden. Das beschriebene Protokoll kann mit einer Methode zur Messung der seitendifferentiellen differentiellen Nierenfunktion kombiniert werden, um die absolute GFR der Einzelniere zu bestimmen.

Bewertung des Messprotokolls

Drei unterschiedliche Organe wurden bezüglich deren Eignung zur Messung der Eliminationskurve des Gadobutrols aus dem ECFV evaluiert: die Leber, die Milz und der Nierenkortex. Die über der Leber gemessene Signalkurve stellte sich am geeignetsten dar, was am ehesten auf das hohe intrinsische Signal der Leber in der T1-gewichteten Sequenz zurückzuführen ist (kurze T1-Zeit des Leberparenchyms von 586 ms bei 1,5 Tesla) gegenüber der Milz (T1: 1057 ms) und dem Nierenkortex (T1: 966 ms) und die geringere Variabilität aufgrund des größeren RoIs. Weiterhin musste eine geeignete Zeitspanne für den exponentiellen Kleinste-Abweichungsquadrat-Fit bestimmt werden. Bland-Altman-Tests wurden für 3 unterschiedliche Zeitspannen durchgeführt. Die Zeitspanne von 40 – 65 Minuten nach Kontrastmittelinjektion war das geeignetste Evaluationsschema. Startzeiten, die früher als 40 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion gelegt waren, führten zu einem Beitrag der ersten Phase nach Kontrastmittelinjektion, welche eine deutlich kürzere charakteristische Zeitkonstante α_1 gegenüber der Zeitkonstante α_2 der zweiten Phase aufweist und somit zu einer Überschätzung der GFR-Werte führt. So führte die Evaluation der Zeitspanne von 35 – 60 Minuten zu einer Überschätzung der GFR um $21.4 \pm 23.3 \text{ ml/min/1.73m}^2$ in der mittleren gepaarten Differenz. Ca. 65 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion war der Signalbeitrag durch die Kontrastmittelinjektion auf das Rauschniveau abgefallen. Aus diesem Grund konnte unter Einschluss von Bildern, welche später als 65 Minuten nach

Kontrastmittelinjektion akquiriert wurden, keine stabiler Fit durchgeführt werden, was sich in der hohen Standardabweichung der mittleren gepaarten Differenz von -3.0 ± 42.1 ml/min/1.73m² dieses Evaluationsschemas ausdrückt.

TurboFLASH- vs. TrueFISP-Aufnahmesequenz

Die T1-gewichtete Bildgebungssequenz muss verschiedene Anforderungen erfüllen, um eine zuverlässige Bestimmung der GFR als auch der seitengetrenten differentiellen Nierenfunktion zu erlauben: Ein hohes SNR und eine starke Linearität zwischen Signalintensität und Gadoliniumkonzentration im Gewebe sind notwendig. Die Sequenz sollte darüber hinaus eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung sowie eine Technik zur Vermeidung von Atemartefakten (z.B. Navigator-Technik) bieten. In diesem Projekt haben wir zwei stark T1-gewichtete Sequenzen getestet: eine Saturation-Recovery TurboFLASH-Sequenz und eine Saturation-Recovery TrueFISP-Sequenz. Beide Sequenzen sind mit einer Navigator-Technik ausgestattet, welche eine Bildakquisition in nahezu identischer Zwerchfellposition erlaubt.

Die hohe Linearität der Signalintensität zur Gewebe-Gadolinium-Konzentration ist notwendig, um von der Signalintensität auf die zur GFR-Berechnung notwendige Gewebekonzentration zurückrechnen zu können. In der Literatur wird hierfür am häufigsten eine FLASH-Gradienten-Echo-Sequenz mit entweder einer Standardkontrastmitteldosis [15, 16, 30, 31] oder einer reduzierten Kontrastmitteldosis [23, 32] verwendet. Mit zunehmendem Flip-Winkel steigt die Linearität der Signalabhängigkeit von der Gadoliniumkonzentration an; bei einem hohen Flip-Winkel müssen jedoch längere Repetitionszeiten TR gewählt werden, um ein akzeptables SNR zu erreichen. Längere TR verringern jedoch die erzielbare zeitliche und räumliche Auflösung der Sequenz. Die konventionell in der funktionellen Nierendiagnostik eingesetzten Sequenzen weisen Akquisitionszeiten zwischen 5 und 15 Sekunden auf [30, 31, 33].

Eine höhere Linearität als mit einer Standard-FLASH-Sequenz lässt sich mit einer Inversion-Recovery oder Saturation-Recovery Vorpräparation erreichen. Eine solche Vorpräparation wird standardmäßig bei der TurboFLASH-Technik [34] eingesetzt, indem nach der Magnetisierungs-Vorpräparation eine schnelle FLASH-Datenauslese mit Flip-Winkeln um 8-12° verwendet wird. Bei der funktionellen Nierendiagnostik ist aufgrund der schnell aufeinander folgend akquirierten Bilder eine Saturations-Vorpräparation gegenüber einer Inversion-Recovery-Präparation vorzuziehen, um Steady-State-Effekte zu vermeiden. Steady-State-Sequenzen, wie die verwendete TrueFISP-Technik, weisen ein deutlich höheres SNR als konventionelle FLASH-Sequenzen auf. Sie zeigen

jedoch normalerweise ein von T2/T1 abhängiges Kontrastverhalten [35]. Die Signallinearität kann – ähnlich der TurboFLASH-Sequenz – durch einen vorgeschalteten Saturationspuls mit anschließender zentrisch umgeordneter k-Raum-Füllung (centric re-ordered) erhöht werden. Die zentrische Umordnung der k-Raumfüllung, in der zuerst die Linien des k-Raum-Zentrums gefüllt werden, ist bei TrueFISP-Sequenzen vorteilhaft, da die Sensitivität zur Vorpräparation beim Übergang zum Steady-State verloren geht. Bei der TurboFLASH-Sequenz kann trotz eines Saturations-Vorpulses weiterhin ein konventionelles k-Raum-Schema verwendet werden, da die FLASH-Datenauslese ohne Vorpuls mit kleinen Flip-Winkeln und kurzen Repetitionszeiten TR einen Protonendichte-Kontrast zeigt, welcher den Kontrast der initialen Magnetisierungspräparation nicht wesentlich verändert.

Durch die Prüfkörpermessungen konnten wir belegen, dass die TurboFLASH-Sequenz eine sehr hohe Linearität des Signalverhaltens aufweist, so dass weder bei der Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion noch bei der Evaluation der globalen GFR relevante Abweichungen durch Nicht-Linearität zu erwarten sind. Jedoch zeigte auch die TrueFISP-Sequenz eine beachtliche Linearität mit Abweichungen von weniger als 15 % bei T1-Werten der Niere, welche im Rahmen der Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion durch das vorgeschlagene Protokoll [20] zu erwarten sind. Der zu erwartende Fehler bei der Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion ist noch deutlich geringer: der maximale Fehler konnte durch eine numerische Simulation zu ca. 3 % bei einer seitengetrennten Nierenfunktion von 82 % ermittelt werden. Das SNR des nativen Nierenparenchyms, des kontrastangehobenen Nierenparenchyms und der Steigung des Signalanstiegs in der linearen Phase nach Kontrastmittelinjektion weisen bei der Verwendung der TrueFISP-Sequenz anstatt der TurboFLASH eine Zunahme um den selben Faktor auf und stellen somit einen weiteren Beweis der hohen Linearität der TrueFISP-Sequenz dar.

Bei der Bestimmung der GFR über der Leber ist mit T1-Werten bis 400 ms zu rechnen, für ein T1 von 400 ms liegt die Abweichung der TrueFISP-Sequenz von der Linearität bei 19 %. Es sind zwar trotz dieser 19%-igen Abweichung deutlich kleinere Fehler bei der GFR-Berechnung zu erwarten, einerseits da in der evaluierten Zeitspanne schon ein Teil des Gadobutrols über die Nieren ausgeschieden wurde, andererseits weil die Abweichung bei allen Messpunkten ähnlich ist und somit in der Bestimmung der Exponentialfunktion weniger stark zum tragen kommt. Trotz des hohen SNR der TrueFISP-Sequenz wurde jedoch aufgrund dieser Einschränkung für die Phase-I-Pilotstudie (Gruppe A) zunächst die TurboFLASH-Sequenz ausgewählt. In einer kleineren Gruppe von 5 Studienteilnehmern (Gruppe B) wurde dann die Eignung der TrueFISP-Sequenz zur GFR-Quantifizierung untersucht. Hier fanden sich ähnlich gute Werte wie bei der Verwendung der

TurboFLASH-Sequenz, so dass bei zukünftigen Studien die TrueFISP-Sequenz zur GFR-Bestimmung eingesetzt werden kann.

Weitere Methoden der Magnetresonanztomographie zur GFR-Bestimmung

Eine Methode der Bestimmung der absoluten GFR der Einzelniere, bei welcher der initiale Anstieg der Signalintensität des Nierenparenchyms zur Nierenfunktion korreliert wird, wurde von Lee et al [22] vorgeschlagen. Diese Methode bietet den Vorteil, dass die absolute GFR der Einzelniere direkt bestimmt werden kann. Zusätzlich bietet sie den Vorteil einer relativ kurzen Messzeit, denn lediglich die ersten 4-5 Minuten nach Kontrastmittelinjektion müssen bei dieser Methode gemessen werden. Jedoch existieren auch beachtliche Nachteile dieser Methode: Sie stellt hohe technische Anforderungen an das Hardware-Equipment, denn die Konvertierungsfunktion von Signalintensität zu Gadoliniumkonzentration im Gewebe muss für die verwendete MR-Sequenz, den MR-Scanner und die Spulengeometrie bekannt sein. Weiterhin ist ein komplizierter und zeitaufwändiger Segmentierungsprozess notwendig, was zu einer Nachbearbeitungszeit von 2-3 Stunden führt.

Eine weitere Technik zur Messung der absoluten GFR der Einzelniere wurde von Hackstein et al [26, 27] beschrieben, bei der eine 2-Punkte-Patlak-Plot-Methode verwendet wird. Es wurde von einer exzellenten Korrelation zu der als Referenzmethode eingesetzten Iopromide-Clearance mit einem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von 0,83 berichtet. Jedoch weist auch diese Methode einige Limitationen auf: Die Verteilung des Kontrastmittels im Interstitium der Niere als drittes Kompartiment ist nicht im Modell berücksichtigt, was zu einer Unterschätzung der GFR-Werte führen kann. Weiterhin benötigt auch diese Technik eine aufwändige 3-dimensionale Segmentierung – ähnlich der von Lee vorgeschlagenen Technik – und somit ein sehr aufwändiges Postprocessing.

Gadobutrol und Nephrogene Systemische Fibrose

In unserer Studie wurde das MR-Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist) verwendet. Dieses Kontrastmittel bietet gegenüber vergleichbaren Gadolinium-Chelaten (wie etwa Gd-DTPA) den Vorteil einer niedrigeren Osmolarität und somit einer potentiell geringeren Beeinflussung der GFR durch den diuretischen Effekt des Kontrastmittels. Jedoch sind prinzipiell auch andere Gadolinium-Chelate, welche eine schnelle Verteilung im ECFV aufweisen und in unveränderter Form durch renale Filtration ausgeschieden werden, zur GFR-Bestimmung geeignet. Ein potentiell in Frage

kommandes Kontrastmittel mit einer solchen Charakteristik ist z.B. Gd-DTPA (Magnevist), das jedoch ein lineares ionisches Gadolinium-Chelat ist.

In den letzten Jahren wurde über Fälle von Nephrogener Systemischer Fibrose (NSF) berichtet, die vor allem nach der Gabe von linearen nicht-ionischen MR-Kontrastmitteln (z.B. Omniscan) auftraten [36]. Inzwischen wurde auch von NSF-Fällen bei der Applikation von linearen ionischen MR-Kontrastmitteln, wie etwa Gd-DTPA (Gadopentetat-Dimeglumin, Magnevist) berichtet [37]. Das geringste Risiko für das Auftreten einer NSF wird den zyklischen MR-Kontrastmitteln zugeschrieben (z.B. das hier verwendete Gadobutrol). Bisher gibt es keinen belegten Fall, in dem eine NSF durch Gadobutrol ausgelöst wurde. Aus diesem Grund sollten für funktionelle Nierenuntersuchungen bei Patienten mit stark eingeschränkter GFR lediglich zyklische MR-Kontrastmittel gegeben werden. Aufgrund der augenblicklichen Lage der Literatur kann Gadobutrol bei Patienten mit einer GFR > 30 ml/min als sicher angesehen werden.

Limitationen

Der in diesem Projekt verfolgte Ansatz zur GFR-Quantifizierung weist verschiedene Limitationen auf:

- Die Zeitkonstante der zweiten Phase des exponentiellen Signalabfalls α_2 ist mit der GFR korreliert, jedoch findet auch in der Evaluationszeit von 40 - 65 nach Kontrastmittelinjektion eine weitere Verteilung des Kontrastmittels im ECFV statt. Die Verteilungshalbwertszeit dieser ersten Phase des Signalabfalls beträgt ca. 0,2 Stunden. Die weitere Verteilung des Gadobutrols im ECFV während der Evaluationszeit der zweiten Phase kann somit zu potentiellen Fehlern in der Bestimmung der GFR führen.
- Die Kontrastmittelausscheidung durch glomeruläre Filtration ist auch in der ersten Phase des bi-exponentiellen Signalabfalls vorhanden und führt zu einer Reduktion der für die GFR-Bestimmung verwendeten Kontrastmittelkonzentration im Gewebe während der zweiten Phase.
- Die extrarenale Ausscheidung von Gadobutrol, welche ungefähr 0,1 % der applizierten Dosis durch biliäre Exkretion betrifft, wird in dem vorgeschlagenen Modell nicht berücksichtigt. Dies kann insbesondere bei der RoI-Evaluation über der Leber zu Messfehlern führen.
- Die Messzeit im MR-Tomographen ist deutlich länger als bei den von Lee und Hackstein vorgeschlagenen Methoden.

- Der Fehler, der durch manuelles Definieren der RoIs und anschließend automatischem Kopieren auf die zu anderen Zeitpunkten akquirierten Bildern entsteht, konnte im Rahmen dieses Projektes nicht genauer quantifiziert werden.
- Die Veränderung des physiologischen Zustands der Nieren während der länger dauernden Messung der Iopromide-Clearance von 4,5 Stunden gegenüber ca. 1 Stunde bei der Messung der Gadobutrol-Clearance kann zu Ungenauigkeiten bei der Anwendung der Referenzmethode führen.
- Der diuretische Effekt des Gadolinium-Chelats kann eine Überschätzung der GFR bewirken.
- Die vorgeschlagene Methode ist sehr empfindlich bezüglich Körperbewegungen, da die ROI-Evaluation immer exakt an derselben Position durchgeführt werden muss, um eine verlässliche Signal-Zeit-Kurve zu generieren. Zwei der 16 untersuchten Teilnehmer der Gruppe A mussten aufgrund zu starker Körperbewegungen von der statistischen Evaluation ausgeschlossen werden.

Kurzzusammenfassung und Ausblick

Eine neue Methode der GFR-Quantifizierung mittels kontrastangehobener Magnetresonanztomographie wurde dargestellt. Geeignete Sequenz-Typen wurden bezüglich der Signallinearität und des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses getestet. In einer von der Ethik-Kommission und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigten Phase-I-Pilotstudie wurde die vorgeschlagene Technik an gesunden Freiwilligen getestet. Die Ergebnisse der MR-Methode zeigten eine gute Übereinstimmung zur Iopromide-Referenzmethode. Momentan wird das vorgeschlagene Protokoll zur GFR-Bestimmung in einer Phase-II-Studie an einem Patientenkollektiv mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR > 30 \text{ ml/min}$) evaluiert.

Literatur

1. Boss, A., et al., *Quantitative assessment of glomerular filtration rate with MR gadolinium slope clearance measurements: a phase I trial*. Radiology, 2007. **242**(3): p. 783-90.
2. Boss, A., et al., *Dynamic magnetic resonance nephrography: is saturation recovery TrueFISP advantageous over saturation recovery TurboFLASH?* Invest Radiol, 2007. **42**(4): p. 256-62.
3. Boss, A. *Quantification of Glomerular Filtration Rate by measurement of Gadobutrol Clearance from the Extracellular Fluid Volume: Comparison of a TurboFLASH and TrueFISP approach*. in SPIE. 2007. San Diego.
4. Peters, A.M., *The kinetic basis of glomerular filtration rate measurement and new concepts of indexation to body size*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004. **31**(1): p. 137-49.
5. Gaspari, F., et al., *Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(2): p. 310-3.
6. Gaspari, F., et al., *Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate*. J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(2): p. 257-63.
7. Choyke, P.L., et al., *Dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the kidney: experimental results*. Radiology, 1989. **170**(3 Pt 1): p. 713-20.
8. Kikinis, R., et al., *Normal and hydronephrotic kidney: evaluation of renal function with contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 1987. **165**(3): p. 837-42.
9. Knesplova, L. and G.P. Krestin, *Magnetic resonance in the assessment of renal function*. Eur Radiol, 1998. **8**(2): p. 201-11.
10. Laissy, J.P., et al., *Functional evaluation of normal and ischemic kidney by means of gadolinium-DOTA enhanced TurboFLASH MR imaging: a preliminary comparison with ⁹⁹Tc-MAG3 dynamic scintigraphy*. Magn Reson Imaging, 1994. **12**(3): p. 413-9.
11. Pettigrew, R.I., et al., *Fast-field-echo MR imaging with Gd-DTPA: physiologic evaluation of the kidney and liver*. Radiology, 1986. **160**(2): p. 561-3.
12. Krahe, T., et al., *[Pharmacokinetics of gadolinium-DTPA in chronic renal insufficiency requiring dialysis]*. Rofo, 1992. **156**(6): p. 523-6.
13. Schuhmann-Giampieri, G. and G. Krestin, *Pharmacokinetics of Gd-DTPA in patients with chronic renal failure*. Invest Radiol, 1991. **26**(11): p. 975-9.
14. Staks, T., et al., *Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers*. Invest Radiol, 1994. **29**(7): p. 709-15.
15. Rohrschneider, W.K., et al., *MR to assess renal function in children*. Eur Radiol, 2003. **13**(5): p. 1033-45.
16. Rohrschneider, W.K., et al., *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.
17. Grattan-Smith, J.D. and R.A. Jones, *MR urography in children*. Pediatr Radiol, 2006. **36**(11): p. 1119-32; quiz 1228-9.
18. Grattan-Smith, J.D., et al., *MR imaging of kidneys: functional evaluation using F-15 perfusion imaging*. Pediatr Radiol, 2003. **33**(5): p. 293-304.

19. Reither, M. and S. Tuerkay, [*Functional-anatomic evaluation of dilated uropathies in children using combined MR-nephrography and MR-urography compared to renal scintigraphy*]. *Rofo*, 2004. **176**(2): p. 203-14.
20. Boss, A., et al., *Contrast-enhanced dynamic MR nephrography using the TurboFLASH navigator-gating technique in children*. *Eur Radiol*, 2006. **16**(7): p. 1509-18.
21. Boss, A., et al., [*Dynamic magnetic resonance nephrography and urography of uropathies in children*]. *Rofo*, 2007. **179**(8): p. 832-40.
22. Lee, V.S., et al., *Dynamic three-dimensional MR renography for the measurement of single kidney function: initial experience*. *Radiology*, 2003. **227**(1): p. 289-94.
23. Rusinek, H., V.S. Lee, and G. Johnson, *Optimal dose of Gd-DTPA in dynamic MR studies*. *Magn Reson Med*, 2001. **46**(2): p. 312-6.
24. Gates, G.F., *Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of ^{99m}Tc-DTPA (stannous)*. *AJR Am J Roentgenol*, 1982. **138**(3): p. 565-70.
25. Hackstein, N., et al., *Measuring single-kidney glomerular filtration rate on single-detector helical CT using a two-point Patlak plot technique in patients with increased interstitial space*. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. **181**(1): p. 147-56.
26. Hackstein, N., et al., *Glomerular filtration rate measured using the Patlak plot technique and contrast-enhanced dynamic MRI with different amounts of gadolinium-DTPA*. *J Magn Reson Imaging*, 2005. **22**(3): p. 406-14.
27. Hackstein, N., et al., *Glomerular filtration rate measured by using triphasic helical CT with a two-point Patlak plot technique*. *Radiology*, 2004. **230**(1): p. 221-6.
28. Brown, S.G., *Clinical features and severity grading of anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. **114**(2): p. 371-6.
29. de Bazelaire, C.M., et al., *MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results*. *Radiology*, 2004. **230**(3): p. 652-9.
30. McDaniel, B.B., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: Part 2, anatomic and functional assessment of uteropelvic junction obstruction*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **185**(6): p. 1608-14.
31. Jones, R.A., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: Part 1, functional assessment*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **185**(6): p. 1598-607.
32. Teh, H.S., et al., *MR renography using a dynamic gradient-echo sequence and low-dose gadopentetate dimeglumine as an alternative to radionuclide renography*. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. **181**(2): p. 441-50.
33. Michaely, H.J., et al., *Renal artery stenosis: functional assessment with dynamic MR perfusion measurements--feasibility study*. *Radiology*, 2006. **238**(2): p. 586-96.
34. Matthaei, D., et al., *Fast inversion Recovery T1 contrast and chemical shift contrast in high-resolution snapshot FLASH MR images*. *Magn Reson Imaging*, 1992. **10**(1): p. 1-6.
35. Jung, B., et al., *Is postcontrast trueFISP imaging advantageous?* *Invest Radiol*, 2004. **39**(9): p. 517-23.
36. Kribben, A., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(18): p. 1621-8.
37. Abujudeh, H.H., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis after gadopentetate dimeglumine exposure: case series of 36 patients*. *Radiology*, 2009. **253**(1): p. 81-9.

