

Aus der

Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Multiparametrische Magnetresonanztomographie der
Nieren in einer prospektiven Probanden- und
Patientenstudie: Retest-Reliabilität funktioneller
Gewebeparameter und Evaluation einer Deep Learning-
basierten Organsegmentierung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

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

vorgelegt von

Loster, Isabelle Felicitas

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Seith

2. Berichterstatter: Professor C. Eickhoff, Ph.D

Tag der Disputation: 18.09.2025

Widmung

Für meine Oma Mechthild,
die immer an ihre Frau Doktor in spe geglaubt hat

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Niere	4
1.1.1 Nierenphysiologie	4
1.1.2 Nierenpathologie	5
1.1.2.1 Strahleninduzierte Nephropathie	5
1.1.2.1.1 Patientenkollektiv und Indikation	5
1.1.2.1.2 Ansprechraten	6
1.1.2.1.3 Nebenwirkungen	7
1.1.3 Nierendiagnostik	8
1.1.3.1 Laborparameter	8
1.1.3.2 Nierenfunktionsszintigraphie	9
1.1.3.3 Proteinurie	9
1.1.3.4 Nierenbiopsie	10
1.1.3.5 Ultraschall	10
1.1.3.6 Computertomographie (CT)	11
1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	12
1.2.1 Grundlagen der MRT	12
1.2.2 Funktionelle multiparametrische MRT der Niere	15
1.2.2.1 Funktionelle MRT-Sequenzen der Nieren	16
1.2.2.1.1 Arterial Spin Labeling (ASL)	16
1.2.2.1.2 Diffusionsbildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI)	17
1.2.2.1.3 Dixon Sequenz	18
1.2.2.1.4 T1-Mapping	18
1.2.2.1.5 T2-Mapping	19
1.2.2.1.6 Blood-Oxygenation-Level Dependent (BOLD) Imaging	20
1.2.2.1.7 Übersichtstabelle der Sequenzen	20
1.3 Künstliche Intelligenz in der medizinischen Bildgebung	22
1.3.1 Künstliche neuronale Netze (KNN)	22
1.3.2 Lernprozess, Fehlerrückausbreitung	23
1.3.3 Convolution Neural Network (CNN)	24
1.3.4 CNN-basierte Segmentierung	26
1.4 Ziele der Arbeit	28

2	Material und Methoden	29
2.1	MRT-Scanner	29
2.2	Probanden- und Patientenkollektiv	29
2.2.1	Probandenkollektiv	29
2.2.2	Patientenkollektiv	29
2.3	Untersuchungsprotokoll	31
2.4	Postprocessing	32
2.5	Bildanalyse	33
2.5.1	ROI-Methode	33
2.5.2	Manuelle Segmentierung	34
2.5.3	Automatische Segmentierung	35
2.5.3.1	Preprocessing	35
2.5.3.2	Trainieren des Modells	36
2.6	Graphische Übersicht	38
2.7	Statistische Datenauswertung	39
2.7.1	Bestimmung und Vergleich der Retest-Reliabilität anhand der Probandendaten	39
2.7.2	Vergleich der manuellen und der KI-basierten automatischen Segmentierung der gesamten Niere	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Patienten- und Probandenkollektiv	42
3.2	Manuelle Segmentierung	44
3.3	Ergebnisse der Retest-Reliabilität der unterschiedlichen MRT-Gewebeparameter mittels manueller Gewebesegmentierung und der ROI-Methode anhand von Probandendaten	47
3.4	Testen des Modells zur automatischen Segmentierung	50
3.5	Vergleich der manuellen und der KI-basierten automatischen Segmentierung	51
4	Diskussion	57
4.1	Retest-Reliabilität	57
4.2	Evaluation einer Deep Learning-basierten automatischen Segmentierung der Nieren	60
4.3	Limitationen	62

4.4 Ausblick zur Anwendung der Künstlichen Intelligenz in der Radiologie.....	63
5 Zusammenfassung	65
6 Referenzen	68
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	68
6.2 Tabellenverzeichnis.....	70
7 Literaturverzeichnis.....	71
8 Anhang	84
Eigenständigkeitserklärung	87
Veröffentlichungen.....	88
Danksagung.....	89

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
^{99m}Tc -MAG3	Technetium-99m-Mercaptoacetyltriglycin
ADC	Apparent diffusion coefficient
ASL	Arterial Spin Labeling
ASM	Active shape model
BOLD	Blood-Oxygenation-Level Dependent Imaging
CED	Convolutional-Encoder-Decoder
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNN	Convolutional Neural Network
CT	Computertomographie
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
DSC	Dice Similarity Coefficient
DTPA	Diethylenetriaminpentaessigsäure
DWI	Diffusion-Weighted-Imaging
eGFR	Geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
FCNN	Fully Convolutional Neuronal Network
FLASH	Fast Low Angle Shot
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of view
FSL	FMRIB-Softwarebibliothek
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
IVIM	Intravoxel Incoherent Motion

KI	Künstliche Intelligenz
KNN	Künstlich neuronale Netze
Lu	Lutetium
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mGRE	Multi-Echo Gradient Echo
MOLLI	Modified Look-Locker-Inversion
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
NET	Neuroendokriner Tumor
pCASL	Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRRT	Peptidrezeptorradiotherapie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RBF	Renaler Blutfluss
RC	Repeatability coefficient
RF	Radiofrequenz
ROI	Region of interest
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
TE	Echozeit
TGSE	Turbo-Gradient-Spin-Echo
TR	Repetitionszeit
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VFA	Variable Flip Angle

VIBE Volumetric Interpolated Breath-hold Examination

1 Einleitung

Der demographische Wandel führt weltweit zu einem Anstieg der degenerativen Erkrankungen, zu welchen auch chronische Nierenkrankheiten gehören. Inzwischen leiden über 10 % der Bevölkerung daran, in der Gruppe der über 60-jährigen liegt die Prävalenz sogar bei 25%. [1] Die Tendenz ist weiter steigend, da andere chronische Erkrankungen wie Diabetes, Fettleibigkeit und Bluthochdruck, welche die Nierenfunktion negativ beeinflussen, ebenfalls zunehmen [2]. Sowohl verschreibungspflichtige als auch rezeptfreie Medikamente [3] und Diagnosemittel wie iodhaltiges Kontrastmittel [4], als auch zur Therapie verwendete radioaktive Strahlung belasten die Niere ebenfalls [5].

Durch frühe sensitive Diagnostik könnten Nierenerkrankungen bereits im Anfangsstadium erkannt und durch frühzeitige Therapie Folgeschäden minimiert werden.

Zur primären Nierendiagnostik werden in der klinischen Routine die GFR und das Kreatinin sowie der Ultraschall herangezogen. Diese Untersuchungstechniken sind fast überall verfügbar und bieten eine kostengünstige Methode, um die Nierenfunktion zu überprüfen. Allerdings ist die Sensitivität wie auch die Spezifität der Laborparameter insbesondere in den Frühstadien von Nierenschäden eingeschränkt [6]. Der Ultraschall, auf der anderen Seite, bietet zwar auch eine hochaufgelöste Bildgebung, kann allerdings keine quantitativen Aussagen zur Funktion machen und die Qualität ist sehr untersucherabhängig. Zur weiteren Diagnostik bei unklaren Nierenerkrankungen ist oftmals die Nierenbiopsie bereits der nächste Schritt. Mit dieser können Aussagen über strukturelle Veränderungen, immunologische Prozesse und entzündliche Geschehen gemacht werden [7]. Doch gleichzeitig ist die Nierenbiopsie ein äußerst invasives Verfahren, das mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden ist [8]. Des Weiteren gibt es die Nierenfunktionsszintigraphie, welche ebenfalls die glomeruläre und tubuläre Funktionalität im Seitenvergleich abschätzen kann [9]. Diese ist jedoch mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden [10]. Bildgebend wird teilweise noch die CT oder die MRT mit Kontrastmittel herangezogen, wobei allerdings gerade das Kontrastmittel ein limitierender Faktor ist, da eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR unter 30 ml/min bereits als Kontraindikation gilt [11].

Die funktionelle multiparametrische MRT bietet neue Möglichkeiten für die bildgebende wie auch quantitative Untersuchung der Niere [12]. Sie ist bisher noch der Forschung vorbehalten, Studien der letzten Jahre haben jedoch bereits vielversprechende Ergebnisse an Patienten mit verschiedenen Nierenerkrankungen gezeigt [13–16]. Die funktionelle multiparametrische MRT umfasst verschiedene Techniken wie die Arterial Spin Labeling (ASL)-Sequenz, die mittels Perfusionsmessung zur Einschätzung einer Nierenarterienstenose verwendet werden kann. Die Blutoxygenierung, gemessen mit der Blood-Oxygenation-Level Dependent (BOLD)-Sequenz, kann Hinweis auf das Ausmaß einer chronischen Nierenerkrankung geben.

Warum sich diese Technik noch nicht in der Klinik durchgesetzt hat, liegt unter anderem an der Vielzahl von Untersuchungsprotokollen und Auswertungsstrategien, die noch nicht vereinheitlicht worden sind [17]. Die zunehmende Anwendung solcher bildgebenden Verfahren erfordert einen neuen Umgang mit den dabei anfallenden Datenmengen.

Neue Ansätze mithilfe künstlicher Intelligenz (KI) könnten der Technik einen wesentlichen Aufschub geben. Seit 1994 ist die KI auch in der Radiologie präsent [18]. Die KI kann vielseitig eingesetzt werden. Sie wird zur Bildoptimierung [19] und Bildnachbearbeitung verwendet, wodurch beispielsweise zerebrale Mikroblutungen sichtbar gemacht werden können [20]. Außerdem findet KI Anwendung in der Bildanalyse etwa zur Erkennung von Anomalien auf Röntgen-Thorax-Bildern [21] sowie in der Bildinterpretation [22]. Ein weiteres Einsatzgebiet der KI ist die automatische Segmentierung von Organen in der bildgebenden Diagnostik. Im Bereich der Nierenerkrankungen könnte man mithilfe einer reproduzierbaren und genauen automatischen Segmentierung schnell und zuverlässig das Nierenvolumen bestimmen und somit früh eine Verschlechterung der Nierenfunktion diagnostizieren. Allerdings erhöhen die verschiedenen Kontraste und Techniken, die mit der funktionellen multiparametrischen MRT einhergehen, die Schwierigkeit der Anwendung der KI. Darüber hinaus stellt die Niere die KI vor Herausforderungen, da das Gewebe aufgrund seiner Unterteilung in Nierenrinde und Nierenmark inhomogen ist. Bisher gibt es noch keine kommerziell verfügbare KI-basierte automatische Segmentierung der Niere.

In dieser Studie wurden verschiedene Methoden zur Segmentierung der Niere an gesunden Probanden und Patienten mit dem Risiko einer radiogenen Nierenschädigung unter Radionuklidtherapie bezüglich ihrer Reproduzierbarkeit verglichen: die manuelle Segmentierung, die Region of interest (ROI)-basierte Segmentierung sowie eine Deep Learning-basierte automatische Segmentierung.

1.1 Niere

1.1.1 Nierenphysiologie

Die Niere ist ein paarig angelegtes Organ im Retroperitoneum. Sie ist wie in Abbildung 1 erkennbar makroskopisch gegliedert in eine außen liegende Nierenrinde (Kortex) und ein Nierenmark (Medulla). [23] Jede Niere enthält circa eine Million Nephrone, die jeweils aus einem Nierenkörperchen, auch Glomerulus genannt, und einem Tubulussystem mit verschiedenen Segmenten bestehen. Das Ende des Tubulussystems mündet als Sammelrohr im Nierenbecken. [24]

Die Nieren erfüllen zahlreiche lebensnotwendige Aufgaben. Dazu gehört die renale Ausscheidung toxischer Produkte sowie die Aufrechterhaltung der Homöostase von Elektrolyten und des Säure-Base-Haushaltes. Durch die Bildung von Renin steuern sie über das Renin-Angiotensin-System den Blutdruck und sind beteiligt an der Bildung von Vitamin D₃ und Erythropoetin. Die Niere ist mit 25% des Herzminutenvolumens (5 l/min) das am stärksten durchblutete Organ des Körpers. Die Nierenarterie (Arteria renalis) entspringt aus der Bauchaorta (Aorta abdominalis) und verzweigt sich in weitere kleinere Arterien, welche in den Nierenglomeruli enden. Dort wird das Blut durch den glomeruläre Filtrationsapparat gefiltert und fließt über die Nierenvenen (Vena renalis) zurück in die untere Hohlvene (Vena cava inferior). [23]

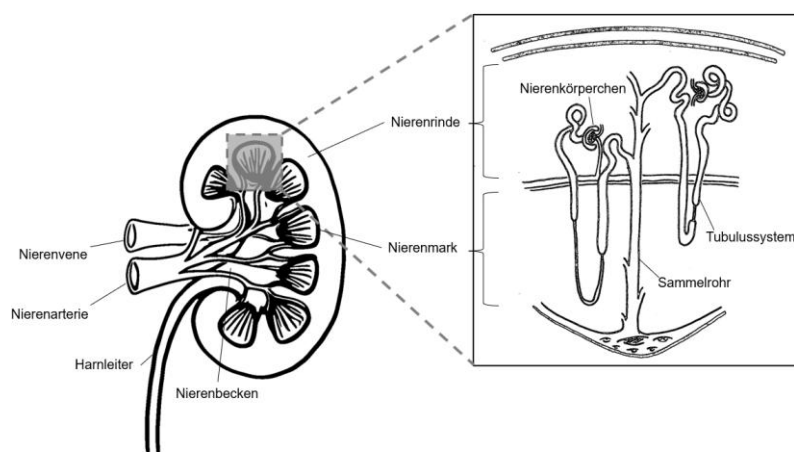


Abbildung 1: Aufbau der Niere (entnommen aus [25] mit Genehmigung von Dr. Cecilia Liang, geborene Zhang)

1.1.2 Nierenpathologie

Nierenerkrankungen verlaufen meist bis zum fortgeschrittenen Stadium asymptomatisch und werden dadurch erst spät erkannt und therapiert [26]. Sie können extrinsische, intrinsische oder auch iatrogene Ursachen haben. Intrinsische Ursachen sind unter anderem Autoimmunerkrankungen wie der Lupus erythematoses, erworbene Nierenerkrankungen wie Glomerulopathien und angeborene wie beispielsweise die polyzystische Nierenerkrankung. Zu diesen Ursachen zählen auch Sepsis oder hoher Flüssigkeitsverlust, die ein akutes Nierenversagen hervorrufen können. Chronischer Missbrauch von nephrotoxischen Medikamenten wie Schmerzmitteln oder Drogenmissbrauch zählen zu den extrinsischen Faktoren. Ein iatrogener Grund für eine Nierenfunktionsverschlechterung wäre beispielsweise eine nephrotoxische Strahlentherapie. [27]

1.1.2.1 Strahleninduzierte Nephropathie

1.1.2.1.1 Patientenkollektiv und Indikation

Ionisierende Strahlung kann nephrotoxisch wirken, indem sie eine Entzündungsreaktion in der Niere auslöst, die durch vermehrte Kollagenablagerung zu einer Fibrose der Niere führen kann [28]. Das Ausmaß der Nephrotoxizität hängt von der Strahlendosis und dem bestrahlten Volumen ab [29]. Nieren können ionisierender Strahlung ausgesetzt sein, wenn sie im Bestrahlungsfeld liegen oder wenn sie als Ausscheidungsorgane für Radionuklide bei einer entsprechenden Therapie fungieren. Eine Radionuklidtherapie kann bei Patienten mit bestimmten fortgeschrittener Krebserkrankung angewandt werden. Bei einer solchen Radionuklidtherapie wird ein mit einem Betastrahler $^{177}\text{Lutetium}$ (Lu) beladener Ligand dem Patienten intravenös appliziert und bindet dann an Rezeptoren des Tumors. Dadurch kommt es zu einer lokalen und spezifischen Strahlentherapie der Tumorzellen. [30–32]

Eine solche Therapie mit $^{177}\text{Lutetium}$ (Lu) PSMA-617 können Patienten mit einem kastrationsresistenten, progredienten, prostataspezifische Membranantigen (PSMA)-positiven Prostatakarzinom erhalten, welche nicht oder nicht mehr auf eine taxanbasierte Chemotherapie (Docetaxel und Cabazitaxel) oder eine Therapie mit Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalweges ansprechen [33, 34]. Auch fortgeschrittene neuroendokrine Tumore (NET), bei denen eine Somatosta-

tin-Analoga-Therapie zu einer weiteren Krankheitsprogression geführt hat, stellen eine Indikation für eine Radionuklidtherapie mit ^{177}Lu DOTATATE dar [35]. Neuroendokrine Tumore exprimieren an ihrer Oberfläche vermehrt Somatostatin-Rezeptoren [36]. Auf Prostatakarzinomzellen findet man vermehrt das prostata-spezifische Membranantigen [37]. Mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) wird die Expression dieser tumorspezifischen Rezeptoren beziehungsweise Antigene bestimmt, um vor Therapiebeginn die Ansprechrate abzuschätzen [31]. Durch das Betastrahlen emittierende Radionuklid ^{177}Lu Lutetium, gebunden an das Somatostatin-Analogum DOTATATE, können neuroendokrine Tumore mit einer maximalen Reichweite von 2mm lokal bestrahlt werden [38]. Gebunden an PSMA-617, welches eine hohe PSMA-Rezeptor-Spezifität aufweist, kann ein Prostatakarzinom lokal und selektiv bestrahlt werden [39]. Diese sogenannte Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT) erfolgt bei guter Verträglichkeit in mehreren Zyklen im Abstand von 2 bis 3 Monaten [40].

1.1.2.1.2 Ansprechraten

In einer Studie von Rahbar et al. konnte bereits 2017 im ersten Zyklus der Radionuklidtherapie ein Rückgang des Prostata-spezifisches-Antigens (PSA) bei 65% beziehungsweise nach dem zweiten Zyklus bei 72% der Patienten mit Prostatakarzinom nachgewiesen werden [40]. In einer größeren Phase III-Studie konnte mittels dieser Peptidrezeptorradiotherapie eine längere Überlebenszeit, eine verzögerte Progression sowie eine damit einhergehende Verzögerung der Verschlechterung der Lebensqualität nachgewiesen werden [31]. Unter dem Handelsnamen Pluvicto® von Novartis wurde ^{177}Lu PSMA-617 für bestimmte Indikationen zur Therapie des Prostatakarzinoms im Dezember 2022 in Deutschland zugelassen [33].

Auch bei der Therapie von neuroendokrinen Tumoren mit ^{177}Lu -DOTATATE (Handelsname Lutathera® [41]) kann in einer Studie von Strosberg et al. ein 79% geringeres Risiko für Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Erstlinientherapie mit Somatostatin-Analoga (Octreotidtherapie) aufgezeigt werden [35].

1.1.2.1.3 Nebenwirkungen

Die Anzahl der Nephronen im Nierenkortex ist von Geburt an festgelegt. Sie sind nicht regenerierbar. Dementsprechend geht eine Schädigung der Nephronen mit einer irreversiblen Nierenfunktionsstörung einher. [42] Die Niere gilt als ein strahlenempfindliches Organ und stellt somit den dosislimitierenden Faktor für viele onkologische Strahlentherapien dar [43]. Bei der PRRT werden die Radionuklide über die Nieren ausgeschieden und geben hier noch Reststrahlung ab [44]. Bei 13,4% der Patienten mit neuroendokrinem Tumor konnten unter der PRRT Nierenschäden aller Schweregrade nachgewiesen werden [45]. Betrachtet man nur die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), so ist bei 45% der Patienten mindestens ein moderater Rückgang zu beobachten [46]. Bei der Radionuklidtherapie von NETs konnte nachgewiesen werden, dass der radioaktive Ligand ^{177}Lu -DOTATATE während der Ausscheidung über die Nieren von diesen teilweise mittels Megalinrezeptor rückresorbiert wird und sich dort anreichert. Diese Akkumulation, die mit Strahlenbelastung einhergeht, kann vorwiegend im proximalen Tubulus in der Nierenrinde nachgewiesen werden. [47] Aufgrund dieser bekannten Nephrotoxizität der Therapie erhalten die Patienten Nierenfunktionskontrollen (Blut, Nierenfunktionsszintigraphie). Eine Nierenfunktionsverschlechterung kann therapielimitierend sein. [48]

Neben den nephrotoxischen Nebenwirkungen konnte in einer größeren deutschen retrospektiven Studie bei 12% der Patienten eine hämatologische Nebenwirkung wie Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie, festgestellt werden. Weitere Nebenwirkungen wie Xerostomie (Mundtrockenheit) traten bei 8% und leichte bis mittelschwere Übelkeit bei 6% der behandelten Patienten auf. [40]

1.1.3 Nierendiagnostik

1.1.3.1 Laborparameter

Im Folgenden wird auf die wichtigsten Laborparameter für die Nierendiagnostik eingegangen.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gilt als Indikator zur Beurteilung der Nierenfunktion und kann mittels Blutanalyse abgeschätzt werden [49]. Sie gibt das Volumen pro Zeiteinheit an, das von den Glomeruli der Niere filtriert wird. Normwerte der GFR liegen für unter 30-jährige Männer bei über 110 ml/min/1,73m², für gleichaltrige Frauen bei über 95 ml/min/1,73m². Alle zehn Jahre sinkt diese durchschnittlich um 10 ml/min. [50] Der Blutparameter Kreatinin ist abhängig von der GFR und wird im klinischen Alltag am häufigsten zur Abschätzung der GFR verwendet. Es ist eine einfache, kostengünstige und allgemein verfügbare Methode. [51] Jedoch hat sie auch einige Nachteile. Die Kreatininkonzentration ist neben der GFR auch von der Muskelmasse und der Muskelaktivität abhängig [6]. Das vermehrte Liegen im Krankenhausbett könnte den Parameter verfälschen und dadurch eine bessere Nierenfunktion vortäuschen [52]. Ferner ist die Beziehung zwischen der Serumkreatinin-Konzentration und der GFR nicht linear, sondern hyperbol. Die Konzentration von Kreatinin im Serum steigt somit erst bei einer sehr niedrigen GFR an und eine Nierenfunktionsstörung kann erst spät erkannt werden. [6, 53]

Die Kreatinin-Clearance dient ebenfalls zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und ist empfindlicher als die reine Kreatininbestimmung [54]. Zur Messung der Kreatinin-Clearance ist ein 24-Stunden-Sammelurin erforderlich, was in der Praxis aufwändig umzusetzen ist [6].

Vereinfacht wird die GFR unter Verwendung von Kalkulationsalgorithmen geschätzt. Diese basieren unter anderem auf der Serumkreatininkonzentration, dem Alter und dem Geschlecht. Zu diesen Algorithmen gehören die Cockcroft-Gault-Formeln [55] sowie die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) [56] und die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [49]. Die geschätzte GFR dient zur Bestimmung der Stadien chronischer Nierenerkrankungen verwendet [57].

1.1.3.2 Nierenfunktionsszintigraphie

Eine weitere Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die Nierenfunktionsszintigraphie. Dafür werden schwach radioaktive Medikamente intravenös appliziert und deren Ausscheidung über die Nieren mittels Szintigraphie aufgenommen und evaluiert. Mittels ^{99m}Tc -Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) können Nierenanomalien bei Kindern festgestellt werden, während man mit einem ausschließlich glomerulär filtrierten Tracer wie Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) die Nierenperfusion genauer untersuchen kann [10]. Bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurde Technetium-99m-Mercaptoacetyltryglycin (^{99m}Tc -MAG3) zur Beurteilung der Nierenfunktion verwendet. MAG3 wird in der Niere zu 80% tubulär sezerniert und liefert somit Aussagen über die Sekretionsfunktion der Nierentubuluszellen [10]. Esteves et al. zeigte, dass die Bestimmung der renale Clearance mittels MAG3 eine einfache und sichere Alternative zur aufwendigen Kreatinin-Clearance Messung mittels 24-Stunden-Sammelurin darstellt [58]. Ein wichtiger Vorteil der Nierenfunktionsszintigraphie ist die seitengetrennte Nierenfunktionsbestimmung [9]. Hierdurch kann eine mögliche weitere Strahlenbehandlung unter Berücksichtigung der Nierenfunktion angepasst werden [43].

1.1.3.3 Proteinurie

Als ein ebenfalls sehr sensitiver Nachweis für Nierenschädigungen gilt die Bestimmung von Proteinen im Urin, insbesondere des Albumins [59, 60]. Eine Albuminurie ist allerdings nicht krankheitsspezifisch, sie kann bei diabetischer Nephropathie, hypertensiver Nephropathie und verschiedenen primären Nierenerkrankungen, sowie in der gesunden Bevölkerung auftreten [59]. Albuminurie ist nicht nur ein Indikator für Nierenschäden, sondern kann auch nephrotoxisch wirken und somit zur Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen [61]. Eine Studie von Heerspink et al. weist einen nephroprotektiven Effekt durch Reduktion der Albuminurie nach sowie einen starken Korrelation zwischen dem Grad der Albuminurie und dem Risiko von Nierenschäden [62].

1.1.3.4 Nierenbiopsie

Die Nierenbiopsie ist ein Verfahren zur Entnahme von Nierengewebe, das seit über 50 Jahren Goldstandard in der Nierendiagnostik ist [63]. Die Nierenbiopsie dient sowohl zur Identifizierung sowie zur morphologischen Klassifizierung von Nierenerkrankungen [64]. Sie ist ein wichtiges diagnostisches Mittel zur Klärung, Unterstützung und Bestätigung von Diagnosen. Außerdem hilft sie bei der Festlegung der Behandlungsmethode und der Einschätzung der Prognose. [7] Die Biopsie erfasst allerdings nur einen kleinen Teil des Nierenparenchyms und muss nicht zwingend repräsentativ für beide Nieren sein. Dank neuer Technologien ist die Nierenbiopsie deutlich sicherer geworden. Die häufigsten Komplikationen sind im Zusammenhang mit Blutungen wie beispielsweise Makrohämaturie, jedoch sind diese meist selbstlimitierend [65]. In weniger als 0,1% der Fälle treten lebensbedrohliche Komplikationen auf. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung und eine ausführliche Anamnese sind bei jedem Patienten essenziell. Bei Patienten ohne Kontraindikationen ist eine perkutane Nierenbiopsie jedoch eine Standardmethode zur Gewebegewinnung. [8]

1.1.3.5 Ultraschall

Zur anatomischen Darstellung der Niere gibt es bildgebende Verfahren wie Ultraschall und CT. Der Ultraschall ist das in Deutschland am häufigsten verwendete bildgebende Verfahren. Hierbei werden hochfrequente Schallwellen von über 20 000 Hertz genutzt. Diese werden je nach Schallleitungseigenschaften der Gewebe an deren Grenzflächen reflektiert und können dann bildlich dargestellt werden. Der Schallkopf ist dabei gleichzeitig Empfänger und Sender der Schallwellen. [23]

Die Ultraschallmethode ist nichtinvasiv, gut verfügbar und kann am Krankenbett unter Echtzeitbedingungen durchgeführt werden [66]. Eine Ultraschalluntersuchung verursacht keine ionisierende Strahlung und ist kostengünstig [67]. Allerdings ist die Bildqualität unter anderem von der durchführenden Person und von der Konstitution des Patienten abhängig. Mittels Ultraschall kann man die Nierengröße, die Parenchymdicke und Parenchymechogenität sowie die Nierenarterien mittels Doppler-Sonographie untersuchen. [68] Der Einsatz von kontrastmittelverstärktem Ultraschall ermöglicht eine Beurteilung der Parenchymperfu-

sion und der Mikrozirkulation mit guter räumlicher und zeitlicher Auflösung [67, 69]. Die Quantifizierung der Perfusionsdarstellung ist ebenfalls möglich [69]. Allerdings ist sie komplex und wird im klinischen Alltag selten durchgeführt. Dieses Verfahren eignet sich zur Nierendiagnostik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder nach Nierentransplantation, da hierbei kein nephrotoxisches Kontrastmittel verwendet wird [70, 71].

1.1.3.6 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) ermöglicht eine hochaufgelöste Schnittbildgebung. Eine CT-Untersuchung ist allerdings mit einer nicht unwesentlichen Strahlendosis verglichen mit konventioneller Röntgenbildgebung verbunden [72]. Bei einem Abdomen-CT wird der Patient im Schnitt 7,9 mSv (Millisievert) ausgesetzt [73]. Strahlung kann zu DNA-Schäden führen, die das Risiko einer Krebserkrankung erhöht [72]. Relevant wird die Strahlendosis insbesondere bei wiederholten Untersuchungen im Rahmen von Therapiekontrollen und bei Patienten, die bereits in jungem Alter erkranken. Neben der Strahlenbelastung durch die CT birgt auch das Kontrastmittel verschiedene Risiken. Iodhaltiges Kontrastmittel könnten zu einer thyreotoxischen Krise bei vorliegender Schilddrüsenüberfunktion führen. Während die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine nephrogene systemische Fibrose hervorrufen kann. Allergische Reaktionen sowie ein akutes Nierenversagen bei eingeschränkter Nierenfunktion können ebenfalls durch Kontrastmittel ausgelöst werden. [11, 74]

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

1.2.1 Grundlagen der MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, dessen Grundlage die positiv geladenen Wasserstoffisotope sind [75]. Diese Wasserstoffisotope besitzen einen Eigendrehimpuls, dessen Frequenz, auch Larmorfrequenz genannt, proportional zur Feldstärke des Magnetfeldes ist [75]. Durch die Spins der Protonen entsteht ein Magnetfeld, das andere Magnetfelder beeinflussen kann. Im Gleichgewichtszustand liegt eine Längsmagnetisierung in Z-Richtung im Magnetfeld B_0 vor. Um ein Magnetresonanz-Signal (MR-Signal) zu erzeugen, muss dieses Gleichgewicht gestört werden, indem die Spins angeregt werden. [76]

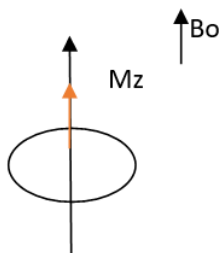


Abbildung 2: Gleichgewichtszustand, maximale Längsmagnetisierung in Z-Richtung (in Anlehnung an [75])

Anregung der Spins

Zur Anregung eines Spins muss ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) mit in Höhe der Larmorfrequenz appliziert werden (Resonanz). Eine solche Anregung kann den Spin je nach Impuls unterschiedlich weit in die XY-Ebene ausrichten. Außerdem löst er eine Phasenkohärenz der Spins aus, die Spins präzessieren synchron. Durch die beiden Effekte entsteht eine transversale Magnetisierung, die als Signal detektiert werden kann. Durch einen 90° -Puls entsteht eine maximale Transversalmagnetisierung, während die Längsmagnetisierung aufgehoben ist. [75] Durch einen 180° -Puls hingegen wird eine negative M_z -Längsmagnetisierung hervorgerufen [76].

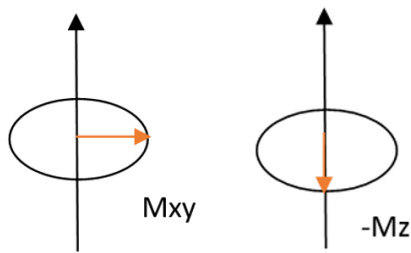


Abbildung 3: Links: Bei 90°-Puls maximale Transversalmagnetisierung; Rechts: Bei 180°-Puls negative Längsmagnetisierung (in Anlehnung an [75])

Im Anschluss kommt es ohne weitere Anregung zu einer Dephasierung der Spins und zu einer Rückkehr zur Längsmagnetisierung (Relaxation). Hierbei unterscheidet man die T1- und die T2-Relaxationszeit. [75]

T1-Relaxationszeit – Longitudinale Relaxation

Die Spins richten sich nach dem Impuls von der XY-Ebene in die Z-Richtung, die Ausgangsrichtung, aus. Dadurch nimmt die transversale Magnetisierung ab, somit wird das MR-Signal kleiner, während die Longitudinalmagnetisierung wieder zunimmt. Dabei wird Energie an das Gitter abgegeben (Spin-Gitter-Relaxation). [75] Die T1-Relaxationszeit beschreibt die Zeit, die ein Gewebe benötigt, um auf 37% des anfänglichen Abstands von der Gleichgewichtsmagnetisierung in Längsrichtung zu relaxieren [76].

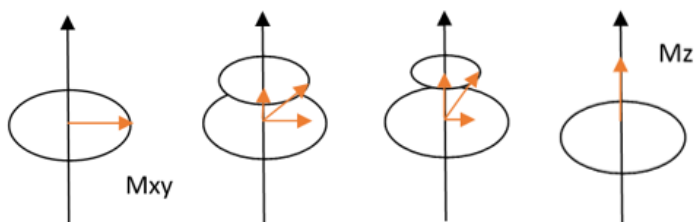


Abbildung 4: T1-Relaxation: Spins richten sich von der Transversalmagnetisierung in XY-Ebene zurück in die Längsmagnetisierung in Z-Richtung aus (in Anlehnung an [75])

T2-Relaxationszeit – Transversale Relaxation

Die transversale Relaxation entsteht durch Spin-Spin-Wechselwirkungen, bei denen Energie zwischen den Spins ausgetauscht wird. Dadurch geht die Phasenkohärenz verloren und die Spins werden dephasiert. Die T2-Relaxationszeit beschreibt den Verlust der transversalen Magnetisierung durch die Dephasierung der Spins. [75] Diese gewebespezifische Konstante ist definiert als die Zeit, die vergeht, bis die Quermagnetisierung auf 37% gesunken ist. Sie ist also wie die

T1-Relaxationszeit eine Gewebekonstante, die die Geschwindigkeit der Relaxation beschreibt. [76]

Durch die Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes, bedingt durch den Körper des Patienten und das MR-Gerät, erfolgt eine zusätzliche Dephasierung. Diese daraus resultierende Dephasierung stellt die Grundlage für die T2*-Messung dar und ist in der Regel kürzer als die T2-Relaxationszeit. Auf der T2*-Zeit basiert die Blood-Oxygenation-Level Dependent Imaging (BOLD)-Sequenz. [75]

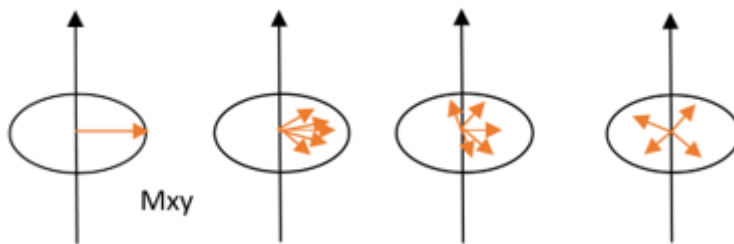


Abbildung 5: Verlust der Phasenkohärenz, Dephasierung der Spins und damit Verringerung der transversalen Magnetisierung (in Anlehnung an [75])

Die longitudinale und transversale Relaxation erfolgen unabhängig voneinander, jedoch ist die T1-Relaxationszeit in den meisten Parenchymgeweben länger als die T2-Relaxationszeit.

Beide Relaxationszeiten sind gewebespezifisch. Das Fettgewebe hat beispielsweise eine kürzere T1-Relaxationszeit im Vergleich zu anderen Organgeweben. [76] Diese Relaxationseigenschaften sowie die Protonendichte beeinflussen den Bildkontrast der MRT-Bilder. Man kann je nach Einstellung der Parameter die Bilder unterschiedlich gewichten. Bei einem T1-gewichteten Bild entsteht der Bildkontrast vor allem durch die T1-Relaxationszeit. [75]

Schichtwahl und Ortskodierung

Um das empfangene MR-Signal einem Ort zuordnen zu können, muss die Schichtdicke und der Ort definiert werden. Da die Larmorfrequenz proportional zur Stärke des Magnetfelds ist, können durch Gradienten entlang der Z-Achse gezielt Spins einer bestimmten Schicht über den entsprechenden Hochfrequenzimpuls angeregt werden. Die Dicke der Schicht variiert je nach Gradientenstärke, eine geringe Gradientenstärke erzeugt dickere Schichten. Die Ortskodierung in der angeregten Schicht erfolgt anhand der 1) Phasenkodierung

rung durch einen Gradienten in Y-Richtung und der 2) Frequenzkodierung durch einen weiteren Gradienten in X-Richtung. Bei der Phasenkodierung erzeugt ein Gradient in Y-Richtung kurzzeitig unterschiedliche Larmorfrequenzen. Dadurch präzessieren die Spins nicht mehr in der gleichen in Phase und können in verschiedene Phasen eingeteilt werden. Auch die Frequenzkodierung in X-Richtung erfolgt durch einen Gradienten. Dieser erzeugt links ein stärkeres Magnetfeld als rechts. Somit ist die Larmorfrequenz der Spins auf der einen Seite höher. Durch die Phasen- und Frequenzkodierung weist jeder Ort in einer angeregten Schicht spezifische Eigenschaften in der Präzession der Spins auf. Ein weiterer Z-Gradient ermöglicht eine dreidimensionale Ortskodierung, sodass jedes Voxel definiert ist. [75]

1.2.2 Funktionelle multiparametrische MRT der Niere

Neben anatomischen Bildern erlaubt die MRT durch spezielle Techniken auch die Erhebung funktioneller Gewebeparameter (funktioneller MRT, fMRT). Dazu gehören die Evaluation der Gewebepерfusion [77], die Diffusivität [78] oder die Gewebeoxygenierung [79]. Mittels fMRT konnten Veränderungen des Nierenparenchyms in verschiedenen Studien mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Beispielsweise bei der Detektion von fibrotischer Veränderung des Nierengewebes [80] oder von Dysfunktionen transplanterter Nieren [81]. Im Unterschied zur Nierenbiopsie ist es ein nichtinvasives Verfahren, wobei die gesamte Niere untersucht und dargestellt werden kann [82].

Bisher ist die funktionelle MRT der Nieren der Forschung vorbehalten, obwohl bereits zahlreiche Studien unter Anwendung an Patienten mit unterschiedlichen Nierenpathologien durchgeführt worden sind, was verschiedene Gründe hat, u.a. keine standardisierten Untersuchungsprotokolle und Auswertungsstrategien, (wodurch die Vergleichbarkeit bisheriger Studien eingeschränkt ist) [17], der Umgang mit großen Datenmengen und keine kommerziell verfügbaren Softwareprogramme zur Auswertung.

Um diese Probleme anzugehen, wurde ein multidisziplinäres europaweites Netzwerk PARENCHIMA gegründet [82]. Gemäß dem Konsens verschiedener Experten der PARENCHIMA-Gruppe soll der Fokus der funktionellen multiparametrischen MRT an der Niere auf folgende Parameter gelegt werden: T1- und T2-

Mapping, Arterial Spin Labeling (ASL), Diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging, DWI) und Blood-Oxygenation-Level Dependent Imaging (BOLD). [17] Für diese MRT-Sequenzen wurden technische Empfehlungen erstellt, um Ergebnisse von verschiedenen Gruppen vergleichen zu können. [83–86]

1.2.2.1 Funktionelle MRT-Sequenzen der Nieren

1.2.2.1.1 Arterial Spin Labeling (ASL)

Die nichtinvasive ASL-Methode bietet die Möglichkeit die Nierenperfusion quantitativ zu bestimmen. [77] Während die Technik initial für die Messung des cerebralen Blutflusses verwendet wurde, findet sie nun auch zunehmend Anwendung in abdominalen Organen [87, 88].

Hierfür ist keine Kontrastmittelgabe notwendig, da die Protonen des Blutes als körpereigener Tracer fungieren. [89] Die Messung ist in drei Schritte eingeteilt. Zuerst wird das in die Nieren fließende Blut mittels Radiofrequenz-Puls (RF) markiert, sodass eine transversale Magnetisierung entsteht. Es kommt dadurch zu einem Magnetisierungsaustausch zwischen markiertem Blut und dem Gewebe. Im zweiten Schritt erfolgen die Messungen ohne Markierung des Blutes. Zuletzt wird die Differenz zwischen nicht markierten und markierten Bildern gebildet. Das Ergebnis sind perfusionsgewichtete Bilder, anhand derer die Gewebepfusion berechnet werden kann. [77]

Es wird an vielen Einsatzgebieten der ASL-Methode geforscht. Bereits eine Studie von 2006 zeigte, dass der Grad einer Nierenarterienstenose mit der ASL-Perfusion negativ korreliert [14]. Es gibt Hinweise darauf, dass die ASL-Perfusion bei Transplantatnieren deren Outcome besser vorhersagen könnte [13, 90]. Zusätzlich könnte sie die Diagnosestellung bei Nierentumoren unterstützen [91] und deren Ansprechen auf antiangiogenetische Therapien überprüfen [89].

1.2.2.1.2 Diffusionsbildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI)

Die Diffusionsbildgebung bildet die Beweglichkeit der Wassermoleküle ab und entsprechend variiert das MR-Signal in Abhängigkeit von der räumlichen Einschränkung der Wassermoleküle, beispielsweise durch strukturelle Veränderungen oder maligne Prozesse. Man unterscheidet zwischen uneingeschränkter Beweglichkeit der Moleküle, der isotropen Diffusion und der gerichteten anisotropen Diffusion. [78]

Bei der Diffusionsmessung in der MRT werden vor und nach den Inversionspulsen Gradienten geschaltet. Der erste Gradient ruft eine Dephasierung der Spins hervor, während der zweite Gradient nach dem Inversionspuls für eine Rephasierung, eine Phasenkohärenz, sorgt. Wenn die Spins räumlich unverändert bleiben – also keine Diffusion stattfindet - werden sie durch den zweiten Gradienten wieder in ihre ursprüngliche Phase zurückgebracht. Erfolgt jedoch eine Diffusion der Moleküle aufgrund des Pulses, werden sie durch den zweiten Gradienten nicht vollständig rephasiert. Dies zeigt sich in einem Signalabfall $S(b)$. Das Signalverhalten hängt von dem Diffusionskoeffizienten D des Gewebes sowie von technischen Faktoren wie dem gyromagnetischen Verhältnis, der Gradientenstärke und der Diffusionszeit ab. Diese technischen Faktoren werden in dem b -Wert zusammengefasst. [78]

$$S(b) = S_0 e^{-bD} \quad [78]$$

Über das Signalverhalten bei Messungen mit verschiedenen b -Werten kann für jedes Voxel im Bild der Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC) berechnet werden, der ein Maß für die Beweglichkeit der Wassermoleküle ist. In unserem Körper liegt aufgrund von Membranen und Zellkompartimenten keine isotrope Diffusion mit freier Beweglichkeit der Wassermoleküle vor, sondern eine anisotrope Diffusion. Deshalb spricht man auch von einem scheinbaren Diffusionskoeffizienten. Bei Bildern mit niedrigem b -Wert wird das Signal stark von der Mikrozirkulation in den Kapillaren beeinflusst (Pseudodiffusion). Je höher der b -Wert, desto höher der Einfluss der Diffusion auf das Signal. [85]

Eine Patientenstudie von Vildirim et al. untersuchte den Einsatz dieser Methode bei Nierenarterienstenosen, wobei sich niedrigere Werte bei Patienten mit Nierenarterienstenose zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden. [92] In der On-

kologie kann der ADC-Wert bei der Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren herangezogen werden [93].

1.2.2.1.3 Dixon Sequenz

Die MRT basiert auf Wasserstoffisotopen, welche physiologisch an Wasser, Fett oder Proteinmoleküle gebunden sind. Diese Moleküle beeinflussen die lokalen Magnetfelder und somit das Signalverhalten. Wasserstoffisotope, die an Fettmoleküle (beziehungsweise an die Methylgruppen der Triglyceride) gebunden sind, haben eine kürzere T1-Relaxationszeit (d.h. die Längsmagnetisierung ist schneller wieder erreicht) als die an Wasser gebundenen Isotope. Dadurch stellt sich Fett in MRT-Bildern hell dar. [94]

In dieser Studie wurde die Dixon-Methode, deren Grundlage 1984 von Dixon entwickelt wurde, verwendet [95], die auch zur Unterdrückung des Fettsignals im Bild genutzt werden kann. Die Grundlage hierfür ist der Unterschied in der Resonanzfrequenz von Fett und Wasser, welcher Phasenverschiebungen (in-phase und out-of-phase) erzeugt. Durch unterschiedliche Zeitintervalle zwischen Anregung und Messung des MR-Signals (Echozeit) kann man sich diese Phasenverschiebung zunutze machen, um Wasser- und Fettsignale voneinander zu trennen. So entsteht ein fettunterdrücktes Wasserbild und ein wasserunterdrücktes Fettbild. [96]

Anwendung kann diese Sequenz zum Beispiel bei der Diagnostik der diabetischen Nephropathie finden. Bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie kann man anhand dieser Technik einen erhöhten Anstieg der Nierenlipide nachweisen. [15]

1.2.2.1.4 T1-Mapping

Beim T1-Mapping wird die T1-Relaxationszeit im Gewebe quantifiziert [80]. Die gängigste Methode, um die T1-Relaxationszeit zu messen ist die Inversion-Recovery-Technik (IR). Hierbei richtet ein 180°-Impuls die Spins in die negative Z-Richtung aus. Nach einer gewissen Zeit (Inversion Time), erfolgt ein 90°-Impuls gefolgt von einem 180°-Puls und die Messung des Signals. Durch Variation der Inversionszeit verändert sich das Gewebesignal woraus die T1-Relaxationszeit berechnet werden. [97]

Durch die unterschiedlichen T1-Relaxationswerte in Kortex und Medulla der Niere kann eine Differenzierung zwischen den Kompartimenten erfolgen. Die abweichenden T1-Relaxationszeiten werden durch den unterschiedlichen Wassergehalt verursacht. In der Medulla befinden sich die Marktubuli und Sammelrohre, die viel freies Wasser enthalten. Dadurch ist die T1-Relaxationszeit in der Medulla höher als in der Rinde. Durch starke Hydratation der Patienten vor einer MRT-Messung kommt es zum Anstieg der medullären T1-Zeit während eine Dehydratation deren Abfall zur Folge hat [97, 98].

Klinisch kann die T1-Mapping-Sequenz vor allem für die Darstellung von fibrotischen und entzündlichen Veränderungen verwendet werden [80]. In einer Studie konnte eine negative Korrelation zwischen der geschätzten GFR (eGFR) bei transplantierten und nativen Nieren und dem kortikalen T1-Wert nachgewiesen werden [99]. Die T1-Relaxationszeit wird neben dem Wassergehalt auch von der Oxygenierung beeinflusst. Tadamura et al. zeigte, dass eine erhöhte Oxygenierung zur Verkürzung der T1-Zeit in der Milz, dem Herzmuskel und der Nierenrinde führt. [100]

1.2.2.1.5 T2-Mapping

Beim T2-Mapping wird die T2-Relaxationszeit des Gewebes quantitativ bestimmt. Für die T2-Mapping-Sequenz wird üblicherweise die Multi-Echo-Spin-Echo-Technik verwendet. Ein Echo entsteht, wenn Spins wieder in Phase gebracht werden und das Signal ausgelesen wird. Durch einen 90°-Impuls wird das erste Signal generiert. Während der T2-Relaxationszeit, dephasieren die Spins. Durch einen 180°-Impuls kommt es zu einer Rephasierung. Bei der Multi-Echo-Sequenz erzeugen mehrere 180°-Impulse hintereinander mehrere Echos. [75]

Auch die T2-Relaxationszeit des Gewebes wird durch dessen Wassergehalt beeinflusst. Im Vergleich zur T1-Mapping-Sequenz gibt es zur T2-Mapping-Sequenz bisher nur wenige an Menschen durchgeführte Studien. Anhand eines Tierversuchs konnte beispielsweise eine Korrelation zwischen T2-Werten bei polyzystischen Nierenerkrankungen und dem histologischen Zystenindex aufgezeigt werden. [101]

1.2.2.1.6 Blood-Oxygenation-Level Dependent (BOLD) Imaging

Die BOLD-Sequenz basiert auf der scheinbaren Spin-Spin-Relaxationszeit ($T2^*$ -Zeit). Die Grundlage hierfür ist die stärkere paramagnetische Eigenschaft von desoxygeniertem Hämoglobin im Vergleich zu oxygeniertem Hämoglobin. Höhere Desoxyhämoglobinkonzentrationen führen zu Magnetfeldstörungen, die mit einem Verlust der Phasenkohärenz einhergehen. Hierdurch kommt es zu einer verkürzten $T2^*$ -Zeit und damit zur Signalabschwächung im MRT-Bild. [75, 102] Mithilfe der BOLD-Sequenz kann indirekt die Gewebeoxygenierung abgeschätzt werden [103]. Eine Studie konnte bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankungen ein erniedrigtes BOLD-Signal in der Nierenrinde nachweisen. Zusätzlich konnte eine Korrelation zwischen dem BOLD-Signal und dem Grad der Niereneinschränkung aufgezeigt werden. [104] Eine weitere Studie zeigte die Sensitivität des BOLD-Signals auf Furosemid-Therapie [105] und Nierenarterienstenosen [106].

1.2.2.1.7 Übersichtstabelle der Sequenzen

Sequenz	Vorteile	Hauptanwendungen
ASL (Perfusion)	• Keine Kontrastmittelgabe erforderlich • Quantifizierung der Perfusion (ml/min/100g)	• Differenzierung von Nierentumoren • Ansprechen von Nierentumoren auf antiangiogenetische Therapie • Beurteilung der Nierenperfusion und Nierenfunktion
DWI (Diffusion)	• Weit verbreitet • Beurteilung der Zellorganisation, Zelldichte, Mikrostruktur und Mikrozirkulation	• Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Nierentumoren • Beurteilung verschiedener Stadien der chronischen Nierenerkrankungen • Erkennung einer Abstoßungsreaktion nach einer Nierentransplantation

Dixon (Fettsequenz)	• Lipid-Nachweisteknik: Dixon	• Erkennung der diabetischen Nephropathie • Beurteilung metabolischer und biochemischer Veränderung
Relaxometrie (T1- und T2-Mapping)	• Gewebecharakterisierung abhängig vom Wassergehalt	• Erkennung entzündlicher und fibrotischer Veränderungen
BOLD/T2*-mapping (Blutoxygenierung)	• Bewertung der intrarenalen Blutoxygenierung	• Diagnose von Nierenfunktionsstörungen • Beurteilung des Ansprechens auf eine Furosemid-Therapie bei chronischen Nierenerkrankungen • Bewertung der therapeutischen Wirkung bei schwerer Nierenarterienstenose

Tabelle 1: Übersicht über die Sequenzen und deren Vorteile und Hauptanwendungen [89] ergänzt durch [15, 80, 101]

1.3 Künstliche Intelligenz in der medizinischen Bildgebung

Die Künstliche Intelligenz (KI) umfasst verschiedene Arten von Algorithmen. Diese können Muster erkennen, auf deren Basis sie komplexe Aufgaben lösen. Maschinelles Lernen ist ein Teilgebiet der KI. Hierbei werden manuell extrahierte Merkmale benötigt, die in den Algorithmus integriert werden. Beim Deep Learning, einer Unterdisziplin des maschinellen Lernens, erfolgt die Merkmalsextraktion automatisch. [107] Die Grundidee des Deep Learning wurde 2006 von Hinton entwickelt [108]. Die Voraussetzung für die Weiterentwicklung war die Verfügbarkeit vieler Daten, eine hohe Rechenleistung und eine schnelle Entwicklung von Algorithmen [107]. Deep Learning wird bereits in vielen verschiedenen Bereichen wie zum Beispiel in der Spracherkennung [109], Sprachverarbeitung [110], Mustererkennung [110] und in der Bildanalyse [107] angewendet.

1.3.1 Künstliche neuronale Netze (KNN)

Das Modell des Deep Learning basiert auf künstlichen neuronalen Netzen. Es ist ein bekanntes Modell des maschinellen Lernens. [107] Im Allgemeinen bestehen solche Netzwerke aus mehreren Schichten, wie in Abbildung 6 dargestellt ist. Es gibt eine Eingabeschicht, welche die Daten in das System integriert. Die Daten werden in mehreren „verborgenen“ Schichten transformiert. In der letzten Schicht, der Ausgabeschicht, wird dann das Ergebnis des Netzwerkes generiert. [111]

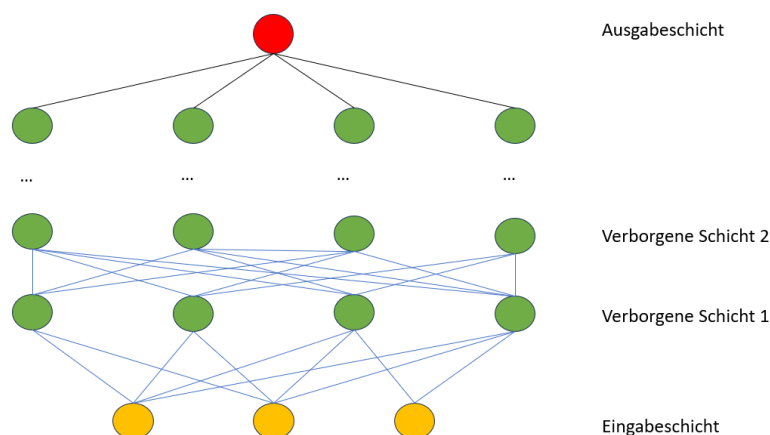


Abbildung 6: Darstellung des Prinzips eines künstlichen neuronalen Netzes (in Anlehnung an [111])

Verschiedene Schichten aus künstlichen Neuronen sind untereinander vernetzt (Abbildung 7). Jedes Neuron erhält mehrere Inputs ($X_1, X_2 \dots X_n$), welche unterschiedlich gewichtet werden ($w_1, w_2 \dots w_n$). Das Neuron bildet die Summe dieser Inputs (Σ) entsprechend ihrer Gewichtung, auf welche eine Aktivierungsfunktion (f) angewandt wird. Das Ergebnis stellt den Output y dar. [107]

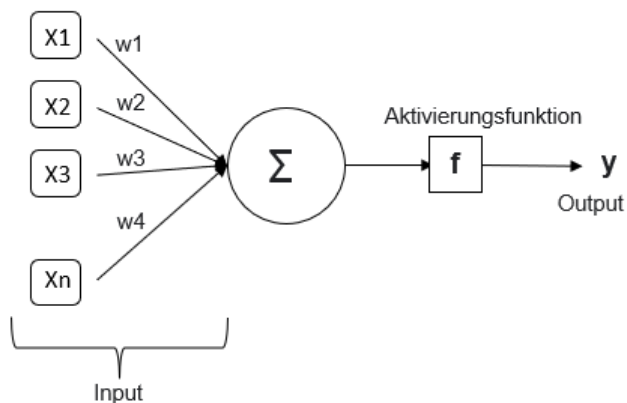


Abbildung 7: Veranschaulichung des grundlegenden Konzepts eines künstlichen neuronalen Netzes (in Anlehnung an [107])

1.3.2 Lernprozess, Fehlerrückausbreitung

Es gibt verschiedene Arten von Lernprozessen, wobei der häufigste und hier erklärte Prozess auf dem überwachten Lernen basiert [107].

Ziel von Deep Learning ist es beispielsweise, zwischen „Krankheit“ und „Gesundheit“ des Patienten zu unterscheiden. Ob eine Krankheit vorliegt oder nicht wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Die Schichten im Netzwerk stellen diese verschiedenen verborgenen Faktoren dar. Das System lernt anhand eines Kollektivs, welche Faktoren aktiv sind, damit der Fall „Krankheit“ eintritt. Um diesen Lernprozess anzustoßen, muss das Modell zuerst mit Informationen und Faktoren trainiert werden, die Einfluss auf „Krankheit“ oder „Gesundheit“ haben. Außerdem lernt das System, wie stark es die verschiedenen Faktoren gewichten muss, damit am Ende das richtige Ergebnis generiert wird. [112]

Für diesen Lernprozess sind Trainingsdaten mit den entsprechenden Ergebnissen, also „Krankheit“ oder „Gesundheit“ nötig. Wird ein Trainingsbild in ein Netzwerk eingegeben, so wird ein Ergebnis generiert und dieses mit dem Sollwert verglichen. Stimmen die beiden nicht überein, so erfolgt eine sogenannte Fehlerrückberechnung. Das System verfolgt die Rechnung zurück und ändert die Ge-

wichtung so, dass bei der nächsten Eingabe dieses Trainingsbildes der richtige Wert generiert wird. Dieses Konzept der Fehlerminimierung nennt man auch Backpropagation. [107]

Ist der Lernprozess abgeschlossen und das System generiert aus den Eingangsdaten Ergebnisse (Ausgangsdaten), so ist dieser Prozess im Nachhinein nicht mehr nachvollziehbar [113].

Das Trainieren kann aber auch zu einem Übertrainieren, einem „overfitting“, führen. Das Problem tritt dann auf, wenn Trainingsbilder zu spezifisch für die zu lösende Aufgabe sind. Ursache dafür ist eine große Anzahl an Parametern und eine im Vergleich dazu geringe Anzahl an Trainingsdaten. Ein übertrainiertes Modell kann von Trainingsbildern schlecht auf Testbilder verallgemeinern. Eine Lösung hierfür ist beispielsweise Transfer Learning. Hierbei wird ein Vortraining mit einem Datensatz durchgeführt, der andere Strukturen enthält als die Test- oder Trainingsdaten. Später erfolgt die Feinabstimmung mit den Trainingsdaten, die spezifisch für das Problem sind. [107]

Beim maschinellen Lernen müssen dem Modell zuvor Informationen geliefert werden, welche Merkmale eines Objektes in den Algorithmus einfließen sollen. Folglich besteht die Gefahr, dass nutzlose Funktionen generiert werden, da unwichtige Merkmale miteinbezogen werden. Beim Deep Learning, einem Teilgebiet des maschinellen Lernens, hingegen entscheidet der Algorithmus selbst, welche Merkmale er miteinbezieht. Jedoch erfordert die Entwicklung eines Algorithmus mittels Deep Learning eine erheblich größere Menge an Trainingsdaten. [107]

1.3.3 Convolution Neural Network (CNN)

In der Medizin finden vor allem solche Deep Learning-Modelle Anwendung, welche auf einem bestimmten künstlichen neuronalen Netz, dem Convolution Neural Network (CNN) basieren [111]. Bei CNN teilen sich mehrere Neurone die Daten, sodass deren Verarbeitung sich überlappt. Es berücksichtigt außerdem die räumliche Beziehung der Daten zueinander. CNN besteht aus bis zu 1000 Neuronenschichten und damit aus deutlich mehr als das künstliche neuronale Netzwerk. [107, 111] Abbildung 8 zeigt die verschiedenen Schichten seines Aufbaus:

- Faltungsschicht (Convolutional Layer)

Die Faltungsschichten sammeln Inputs aus vorherigen Schichten in einem Filter, wobei jeder Filter dieselbe Gewichtung aufweist. Dies erleichtert das Training, da nur wenige Gewichtungen variieren beziehungsweise gelernt werden müssen. Dadurch entsteht eine Äquivarianz, das bedeutet, dass sich bei Änderungen der Eingabedaten die Ausgabedaten in gleicher Weise verändern. Die Faltungsschichten leiten ihren Output an die nächsten Schichten weiter.
- Pooling-Schicht (Pooling Layer)

Zwischen den Faltungsschichten befinden sich Pooling-Schichten. Diese aggregieren die Werte für eine Region zu einer Zahl, wodurch die Gesamtgröße der Daten reduziert und die Rechenleistung erhöht wird. Diese Schicht erhöht die Invarianz, das heißt, dass das CNN trotz kleiner Änderung der Eingabedaten konstant bleibt.
- Vollständig verbundene Schichten (Fully connected Layer)

Diese bilden die letzten Schichten des CNN und generieren den Ausgabewert. [107, 110, 111]

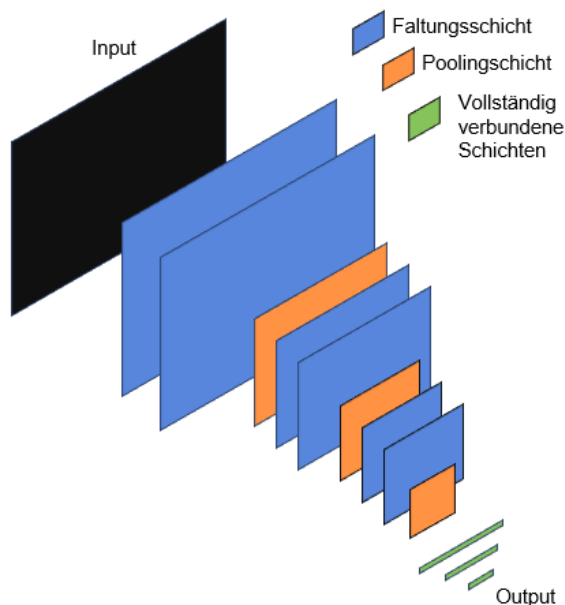


Abbildung 8: Veranschaulichung des Grundkonzeptes von CNN (in Anlehnung an [107])

1.3.4 CNN-basierte Segmentierung

Unter Segmentierung von Bildern versteht man die Unterteilung in verschiedene Bereiche [107]. Eine Segmentierung kann automatisch oder manuell erfolgen. Die manuelle Methode ist zeitaufwändig, fehleranfällig und subjektiv [114–116]. Für die automatische Segmentierung gibt es verschiedene Verfahren. Das gängigste Verfahren der Segmentierung, die semantische Segmentierung, basiert auf der Klassifizierung der einzelnen Voxel je nach umliegenden Bildbereichen. Überlappende Bildbereiche, die mit mehreren Voxeln in Kontakt stehen, werden dabei allerdings mehrfach verarbeitet. Außerdem wird nur der umliegende Anteil des Voxels betrachtet und nicht der große Kontext. [107, 117] Schon kleine Fehler können große Auswirkungen haben. Deshalb ist zur Interpretation der Daten Fachwissen und Erfahrung nötig. [118]

Als Alternative gibt es das „Fully Convolutional Neuronal Network“ (FCNN) [119]. Hierbei wird nicht jedes Voxel hintereinander segmentiert, sondern das gesamte Bild auf einmal. Es kommt somit nicht wie beim semantischen Segmentieren zu Überlappungen [107]. FCNN basiert auf U-Net, einem weiterentwickeltem Netzwerk von CNN [115, 120]. Die Segmentierung mittels Convolutional-Encoder-Decoder (CED) U-Net wird in der Literatur als sehr genaue Methode beschrieben, die auch mit geringer Anzahl an Trainingsdaten gute Ergebnisse erzielt. [115, 121, 122]

Lavdas et al. hat die CNN-basierte Segmentierung mit zwei weiteren Algorithmen verglichen. Dabei lieferte der CNN-basierte Algorithmus die präzisesten automatischen Segmentierungen. [123] Die CNN-basierte Segmentierung wird in der Medizin häufig angewendet, beispielsweise bei Hirngewebe [124], Hirntumoren [125] und Fettgewebekompartimenten [117]. Eine Studie von 2021 segmentierte mittels Deep Learning-Modellen abdominale Organe automatisch. Dabei wurden 90% der Daten ohne oder nur mit kleinen Abweichungen von der manuellen Segmentierung automatisch segmentiert. [114]

Speziell zur Nierensegmentierung findet man in der Literatur meist das ASM-Modell, „Active Shape Model“ [126–128]. Dieses Verfahren dient dazu, die Form der Niere darzustellen. Man trainiert das Modell mittels Daten, die mit Orientierungspunkten versehen sind, damit ein Punktverteilungsmodell gebildet werden kann.

[126] Der Algorithmus basiert auf statistischen Formmodellen. Er geht davon aus, dass die Nierenform gaußverteilt ist. Bei nicht erkennbaren Nierengrenzen wie zum Beispiel bei angrenzenden Organen kann die Form somit abgeschätzt werden.[129] Dieses Verfahren ist unempfindlich gegenüber einem schlechten Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und liefert auch bei Bildern mit niedrigerer Qualität gute Ergebnisse [126]. Bereits 2002 führte Tsagaan et al. eine voll automatisierte Segmentierung der Niere anhand von CT-Bildern durch. Die Abgrenzung des Nierengewebes zu anderen Organen erwies sich hierbei jedoch als problematisch. [130]

1.4 Ziele der Arbeit

Die funktionelle multiparametrische Magnetresonanztomographie der Nieren ermöglicht die nichtinvasive Erhebung verschiedener Gewebeparameter, die zukünftig eine wichtige Rolle beim Verständnis von Nierenerkrankungen und der Überwachung von Therapien spielen könnten. Allerdings hat sich diese Methode auch aufgrund der uneinheitlichen Akquisitionsprotokolle und Auswertungsstrategien bisheriger Studien und damit fehlender Vergleichbarkeit nicht in der klinischen Routine durchsetzen können. In dieser Arbeit wird ein MRT-Protokoll angewandt, das entsprechend der PARENCHIMA-Empfehlungen für die Durchführung der funktionellen MRT an der Niere optimiert worden ist.

Ziel dieser Arbeit ist I) die Evaluation der Reproduzierbarkeit der verschiedenen MR-Parameter als auch verschiedener Auswertungsstrategien mittels ROI- und manueller Gewebesegmentierung. II) Darüber hinaus wird in dieser Studie die Anwendung einer Deep Learning-basierten automatischen Segmentierung getestet und mit der manuellen Gewebesegmentierung bezüglich ihrer Segmentierungsgenauigkeit evaluiert. Die Studie soll einen kleinen Beitrag dazu leisten, dass das fMRT in der Nierendiagnostik zukünftig Anwendung finden kann und die Deep Learning-basierte Segmentierung die Radiologen in ihrer Auswertung unterstützen kann.

2 Material und Methoden

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität unter der Prüfnummer 68223 genehmigt und von der Wilhelm-Sander-Stiftung, gefördert. Ergebnisse dieser Arbeit wurden zum Teil auch in Liang C, et al. (2025) [131] veröffentlicht.

2.1 MRT-Scanner

Die Probanden- und Patientenmessungen wurden am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) mittels einem 3 Tesla MR-Scanner (MAGNETOM Prisma^{fit} Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer 18-Kanal-Körper-Array-Spule in Kombination mit 12 Kanälen einer Spine-Array-Spule durchgeführt.

2.2 Probanden- und Patientenkollektiv

2.2.1 Probandenkollektiv

Einschlusskriterien für das Probandenkollektiv waren Volljährigkeit und eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft oder Stillzeit, das Vorliegen bekannter Nierenerkrankungen, eine Adipositas permagna sowie weitere Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung. Zu letzterem zählen Hörerkrankungen, eingeschränktes Temperaturempfinden, Klaustrophobie und nicht MRT-kompatible Implantate wie metallische Gefäßclips oder Cochleaimplantate. Jeder Proband erhielt zwei MRT-Untersuchungen mit jeweils einer Woche Abstand zur etwa gleichen Tageszeit am Nachmittag. Die Probanden wurden angewiesen, über den Tag hinweg für ausreichende Wasseraufnahme zu sorgen und sehr salz- und proteinhaltige Speisen zu vermeiden. Zwei Stunden vor der Untersuchung sollten die Probanden nichts mehr zu sich nehmen.

2.2.2 Patientenkollektiv

Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um Patienten des Universitätsklinikums Tübingen. Einschlusskriterium für die Patienten war die Durchführung einer Radionuklidtherapie in der Nuklearmedizin aufgrund eines Prostatakarzinoms

oder neuroendokrinen Tumors mit regelmäßigen Kontrollen der Nierenfunktion mittels Nierenszintigrafie und Laborparametern. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Nierenerkrankung sowie Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung. Die MRT-Aufnahmen wurden immer im Rahmen des stationären Aufenthalts der Patienten in der Nuklearmedizin durchgeführt. Standardmäßig erfolgte die Gabe in 4 Zyklen mit einem Abstand von jeweils 2 bis 3 Monaten zwischen den Zyklen. Nur wenige Patienten durchliefen tatsächlich alle 4 Zyklen der Radionuklidtherapie. Bei vorzeitigem Therapieabbruch wurde auch die Studienteilnahme beendet.

Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden	Einschlusskriterien - Alter ≥ 18 Jahre - Keine nierenbezogenen Vorerkrankungen in der Anamnese - Schriftliche Einwilligung
	Ausschlusskriterien: - Schwangere/stillende Frauen - MRT-Kontraindikationen (z.B. nicht kompatible Implantate, Gehörerkrankungen, eingeschränktes Temperaturempfinden, Klaustrophobie) - Adipositas permagna - Patienten, die nicht über Zufallsbefunde aufgeklärt werden wollen - Eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit
Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten	Einschlusskriterien: - Patienten mit Prostatakarzinom oder neuroendokrinen Tumoren, bei welchen eine Radionuklidtherapie durchgeführt wird, im Rahmen derer eine regelmäßige Nierenfunktionsdiagnostik indiziert ist - Alter ≥ 18 Jahre - Schriftliche Einwilligung
	Ausschlusskriterien - Analog zu den Ausschlusskriterien der Probanden

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden

2.3 Untersuchungsprotokoll

Für Probanden wie Patienten wurde für jede bei ihnen durchgeführte MRT-Untersuchung das gleiche Protokoll angefertigt. Dieses umfasste verschiedene Sequenzen zur funktionellen Bildgebung der Niere ohne die Verabreichung von Kontrastmittel.

Das Protokoll beinhaltete folgende Sequenzen:

- eine 3D Pseudo-Continuous ASL (PCASL) zur Perfusionsbildgebung,
- eine diffusionsgewichtete 2D-Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Sequenz,
- eine Multi-Echo Gradient Echo (mGRE)-Sequenz für die BOLD-Bildgebung,
- eine Variable Flip Angle (VFA), Volumetric Interpolated Breath-hold Examination (VIBE)-Sequenz und eine Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI)-Sequenz zur Darstellung der T1-Mapping-Bildgebung,
- eine T2prep Turbo Fast Low Angle Shot (FLASH)-Sequenz für die T2-Mapping,
- eine VIBE-Sequenz zur Darstellung der Dixonbildgebung
- eine T1-gewichtete Sequenz FLASH.

Eine MRT-Untersuchung umfasste insgesamt 45 Minuten. Details zu einzelnen Sequenzen können der Tabelle 3 entnommen werden.

	ASL	Diffusion	BOLD	T1-Mapping		T2-Mapping	Dixon	T1-gewichtet
Sequenz	PCASL	IVIM	mGRE	VFA-VIBE	MOLLI	T2prep Turbo-FLASH	VIBE	FLASH
Sequenz Dim.	3D	2D	2D	3D	2D	2D	3D	2D
TR (ms)	6000-7400	1500	133	3.5	1000	5000	3.95	111
TE (ms)	27.46	55.0	2.46, 4.92, 46.74	1.24	1.09	2.59	1.23/2.46	2.44
Flip-Winkel (Grad)	90,180	90, 180	40	2, 10	35	8	9	60
Auslesebreite (Hz/Px)	3064	2004	400	430	1085	490	890	260
Matrix	96x48	192x96	256x205	256x205	256x184	256x205	256x205	205x256
Schichtanzahl/Schichtdicke (mm)	24/6	24/3	18/3	32/3	1/8	1/8	32/3	24/3
FOV (mm ²)	380x190	380x190	380x380	380x380	380x380	380x380	380x380	380x380
Voxel (mm ³)	4.0x4.0x6.0	1.5x1.5x3.0	1.5x1.5x3.0	1.5x1.5x3.0	1.5x1.5x8.0	1.5x1.5x8	1.5x1.5x3.0	1.5x1.5x3
Atmung	Freie Atmung	Angeleitetes Atmen	mehrere Atemstopps	Atemstopp	Atemstopp	Angeleitetes Atmen	Atemstopp	Mehrere Atemstopps
Aufnahmezeit (min)	4:18	5-6	3:30	0:16	0:15	3-4	0:16	0:54

Tabelle 3: Einstellung für die jeweiligen Sequenzen (Dim.= Dimension, TR= Repetitionszeit, TE= Echozeit, FOV= field of view=Bildausschnitt)

2.4 Postprocessing

- Bei den ASL-Bildern wurde anhand einer 2D-Registrierungsscanner-Software eine Bewegungskorrektur vorgenommen. Der renale Blutfluss wurde auf Grundlage des Buxton-Modells [132] mit der Herstellersoftware des Scanners berechnet.
- Bei den Diffusionsbildern wurde die Datennachbearbeitung für die linke und rechte Niere getrennt mittels FMRIB-Softwarebibliothek (FSL) durchgeführt [133]. Die geometrische Verzerrung wurde durch FSL-Topup mittels weiterer DWI-Bilder mit umgekehrter Phasenkodierungsrichtung korrigiert. Außerdem wurden Wirbelstromverzerrungen, Volumen-zu-Volumen- und Schicht-zu-Volumen-Bewegungen mittels FSL eddy korrigiert

[134]. Der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) und die Perfusionsfraktion wurden mittels biexponentiellem IVIM-Modell [135] mit segmentierter Anpassung berechnet [136].

- Die BOLD-Daten mussten nicht korrigiert werden. Die T2*-Karten wurden mittels Herstellersoftware des Scanners berechnet.
- B1+-, und B1-Inhomogenitäten der T1-Werte wurden anhand des VFA-Ansatzes mit dem Scanner des Herstellers korrigiert. Durch die FSL-Flirt-Bildregistrierung wurden Artefakte bedingt durch Atembewegungen verbessert [133]. Berechnet wurden die T1-Werte mittels linearer Regression. Für die Bewegungskorrektur der mittels MOLLI-Technik entstandenen T1-Mapping Bilder wurde die Herstellersoftware auf dem Scanner verwendet.
- Die Korrektur von Bewegungsartefakten der T2-Kartierung erfolgte mittels LAP-Bildregistrierung [137]. Die Daten wurden voxelweise an das monoexponentielle Modell angepasst.

2.5 Bildanalyse

Die Bildanalyse wurde durch manuelle Gewebesegmentierung und mittels ROI-Methode durchgeführt. Hierfür wurde das Programm „NORA“ verwendet, das von einer Freiburger Forschungsgruppe entwickelt wurde [138]. Anhand der Daten der manuellen Segmentierung wurde eine automatische Segmentierung erstellt.

2.5.1 ROI-Methode

Bei dieser Methode wird eine „Region of interest“ (ROI), also ein umschriebener Bereich im Bilddatensatz definiert, aus welchem eine quantitative Bildinformation extrahiert werden soll. In dieser Studie wurden manuell in einer zentralen Schicht des Nierendatensatzes für jede Niere jeweils 6 ROIs definiert (3 für das Nierenmark und 3 für die Nierenrinde), welche auf den oberen, mittleren und unteren Nierenabschnitt verteilt wurden. Für die weitere Auswertung wurde aus den drei ROIs der Nierenrinde und des Nierenmarks jeweils der Mittelwert gebildet.

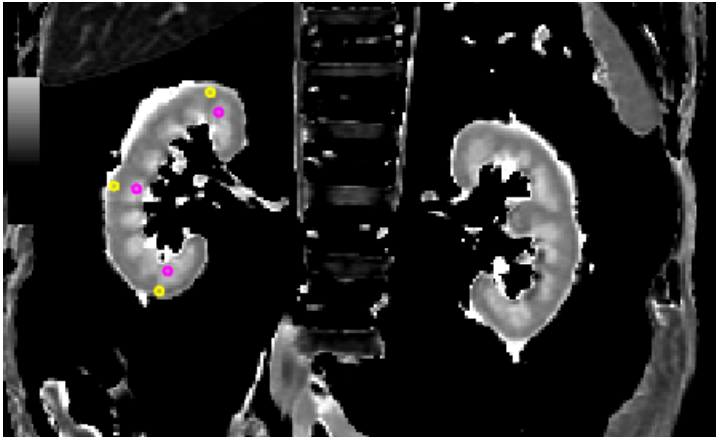


Abbildung 9: Bildbeispiel für die ROI-Methode in der Sequenz T1-Mapping: Nierenrinde (gelb), Nierenmark (lila)

2.5.2 Manuelle Segmentierung

Bei der manuellen Segmentierung wurden auf der Plattform NORA verschiedene Masken für jede Niere einzeln angefertigt. Es wurden Masken für alle Schichten des gesamten Nierenparenchym mit Ausschluss des Nierenbeckens erstellt. Bei Sequenzen, in denen die Nierenrinde abgrenzbar war, wurden zusätzlich separate Masken für die Nierenrinde erstellt. Durch Subtraktion der beiden Masken (Gesamtvolumen und Nierenrinde) konnte die Maske für das Nierenmark errechnet werden.

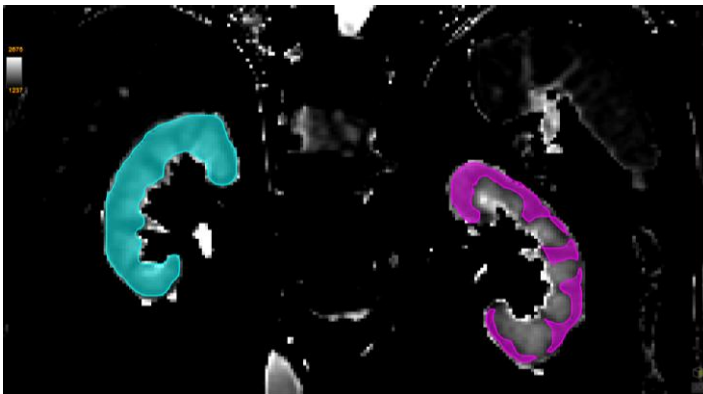


Abbildung 10: Nierensequenz T1_map_molli: Rechte Niere: Markierung des Nierenvolumen ohne Nierenbeckens; Linke Niere: Markierung der Nierenrinde

Nierenzysten wurden ausgespart und es wurde auf eine sorgfältige Abgrenzung zu angrenzenden Organen (Niere, Milz, Darm) geachtet.

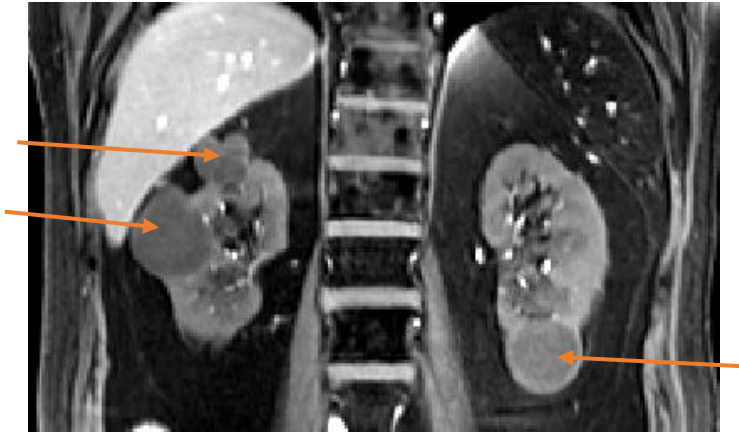


Abbildung 11: Bildbeispiel von Nieren in T1-Sequenz mit mehreren Zysten (orange markiert)

2.5.3 Automatische Segmentierung

Für die automatische Segmentierung wurde der Deep Learning Ansatz angewandt (s. auch Abschnitt 1.3). Der Algorithmus ist eine Erweiterung des U-Net-Modells und arbeitet mit dem nnU-Net („no-new-net“) als Lernalgorithmus [115, 139]. Bei dem nnU-Net handelt es sich folglich nicht um ein neues Netzwerk, sondern um ein System, das die zuvor manuell segmentierten Bilder systematisiert. nnU-Net verwendet einen kaskadierten Ansatz, bei dem der Algorithmus die hierarchische Darstellung medizinischer Bilder erlernt und dadurch die Segmentierung verbessert [140]. Die automatische Segmentierung ist Teil der von Wilhelm Sander geförderten Studie und wurde von der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Thomas Küstner vom MIDAS.lab (Medical Image and Data Analysis, Universitätsklinikum Tübingen, Diagnostische und Interventionelle Radiologie) für diesen Datensatz entwickelt und durchgeführt. Die für diese Arbeit ausgewerteten Daten der automatischen Segmentierung entstanden in enger Kooperation mit dieser Arbeitsgruppe (insbesondere Frau Aya Ghoul).

2.5.3.1 Preprocessing

Die aufgenommenen MRT-Bilddaten wurden, bevor sie zum Trainieren des Modells genutzt wurden, vorverarbeitet und dadurch erweitert.

- Kontrastveränderung

Der Kontrast der Eingabebilder wurde zufällig angepasst, indem er innerhalb eines Bildbereiches erhöht oder vermindert wurde. Dadurch lernt das Modell mit Schwankungen der Kontrastwerte umzugehen.

- Gaußsches Rauschen
Dadurch wurde den Trainingsbildern zufällig Gaußsches Rauschen hinzugefügt, damit das Modell lernt mit Bildrauschen umzugehen und auch diese Bilder zuverlässig zu bearbeiten.
- Affine Transformationen
Es wurden affine Transformationsoperationen an den Bildern und den dazu passenden Masken durchgeführt. Affine Transformationen umfassen Rotation, Translation, Skalierung und Scherung. Durch diese Erweiterung soll das Modell den Umgang mit veränderten Positionen, Ausrichtungen und Maßstäben erlernen.
- Intensitätsveränderung
Durch Veränderung der Intensität der Eingabebilder soll das Modell befähigt werden mit unterschiedlichen Intensitätsverteilungen besser umzugehen.

2.5.3.2 Trainieren des Modells

Zum Trainieren des nnU-Net-Algorithmus wurden die in Tabelle 4 aufgelisteten Parameter festgelegt.

Mit der Batch size (Stapelgröße) wurde festgelegt, wie viele der Trainingsdaten pro Trainingswiederholung verarbeitet werden. Hierbei muss auf ein Gleichgewicht zwischen Speicherplatzbeschränkung und Recheneffizienz geachtet werden. Wählt man eine kleine Stapelgröße, so sind mehrere Wiederholungen und mehr Rechenleistung nötig. Eine größere Anzahl an Trainingsdaten pro Trainingswiederholung hingegen benötigt mehr Speicherplatz. [141]

Die Lernrate, auch Schrittgröße genannt, beeinflusst die Geschwindigkeit und Genauigkeit des Lernprozesses des Programms. Wenn sie zu hoch eingestellt ist, kann der Lernprozess ungenau werden. Ist die Schrittgröße zu klein, kann dies zu einem überschießenden und langwierigen Lernprozess führen, der sich im Detail verliert. [141]

Bei der Gewichtsabnahme geht es darum, eine Überanpassung, ein „overfitting“ zu verhindern. Ein hoher Wert kann dazu beitragen Überanpassung zu vermeiden. Allerdings kann eine zu starke Gewichtsabnahme zu einer Unteranpassung führen. [141]

Die Anzahl der Trainingsepochen bestimmt die Anzahl der Durchläufe des Trainingsdatensatzes durch das Modell. Auch dieser Parameter beeinflusst, inwiefern das Modell über- oder untertrainiert wird. [141]

Einstellung	Größe
Batch size (Stapelgröße)	4
Lernrate	0,0001
Gewichtsabnahme	0,00001
Anzahl an Trainingsepochen	1000

Tabelle 4: Einstellungen zum Trainieren des Modells

Das Ziel war, das Modell so gut wie möglich auf alle anatomischen Variationen zu generalisieren, um eine genaue automatische Segmentierung zu erzielen. Die automatische Segmentierung wurde anhand von vier verschiedenen Sequenzen getestet: T1-gewichtete Sequenz FLASH 2D, T1-Mapping mit VFA-Sequenz, BOLD-Sequenz und die Fettsequenz Dixon.

2.6 Graphische Übersicht

Eine Übersicht über das Studiendesign ist in Abbildung 12 dargestellt. In der Studie wurden von 10 Probanden im Abstand von einer Woche zwei Nieren-MRT-Bilder aufgenommen, um die Retest-Reliabilität der verschiedenen Sequenzen und der manuellen Auswertungsmethoden zu analysieren. Zusätzlich erhielten 24 Patienten unter Radionuklidtherapie im Rahmen ihrer Therapiezyklen jeweils eine MRT-Aufnahme der Nieren. Die in der Abbildung oben rechts aufgeführten Sequenzen wurden jeweils untersucht. Im unteren Abschnitt der Graphik sind die verschiedenen Auswertungsstrategien - manuelle ROI-Methode, manuelle und automatische Gewebesegmentation - abgebildet. 85% der Daten der manuellen Gewebesegmentation wurden zum Trainieren eines Lernalgorithmus verwendet. Mit den restlichen 15% der Daten wurde die automatische Segmentierung getestet. Die manuelle ROI-Methode und manuelle Gewebesegmentation wurden hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit verglichen. Während die manuelle und automatische Gewebesegmentation in Bezug auf deren Übereinstimmung untersucht wurden.

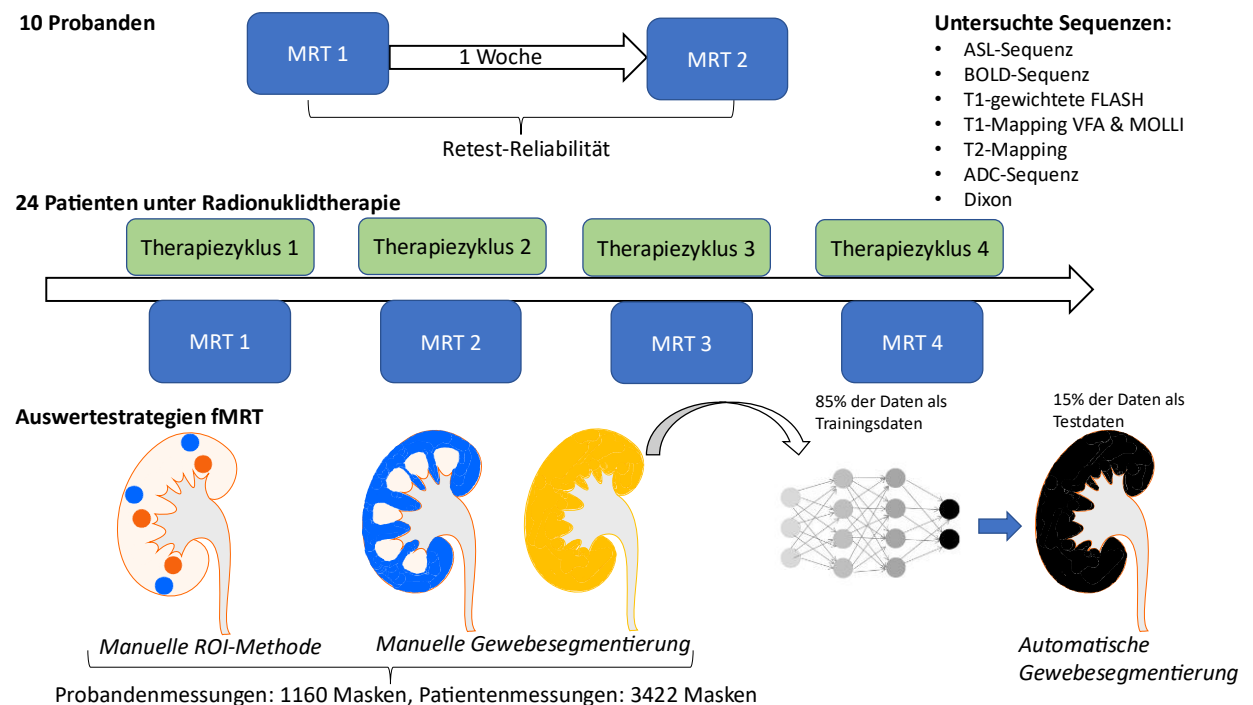


Abbildung 12: Graphische Übersicht des Studienaufbaus

2.7 Statistische Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten und Erstellung der Diagramme wurde Microsoft Excel und das Programm IMB SPSS Statistics verwendet.

2.7.1 Bestimmung und Vergleich der Retest-Reliabilität anhand der Probandendaten

Damit eine Methode in der klinischen Praxis Anwendung finden kann müssen die Ergebnisse zuverlässig und damit reproduzierbar sein. Ein Maß für die Streuung und somit auch für die Reproduzierbarkeit ist die Standardabweichung (SD). Diese wird wie folgt berechnet:

$$SD = \sqrt{\frac{1}{2n} \sum_i^n d_i^2}$$

Hierbei stellt d die Differenz der zwei Messungen dar, n die Anzahl an Probanden.

Die Messwerte sollten möglichst im Bereich des 95%-Konfidenzintervalls bleiben. Die 95% Konfidenzgrenzen berechnen sich durch $\pm 1,96 \times$ Standardabweichung vom Mittelwert, wie auch in den Bland-Altman-Diagrammen in Abbildung 20 erkennbar. [142]

Der Standardfehler berechnet sich wie folgt:

$$SF = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

Der Variationskoeffizient (CV) beschreibt das Verhältnis der Standardabweichung zum Mittelwert. Er ist ein prozentuales Maß für die Streuung der Messwerte und wird folgendermaßen berechnet:

$$CV = 100 \times \frac{SD}{m}$$

Das m steht für den Mittelwert der zwei Messungen.

Der ICC-Wert, Interklassenkorrelations-Koeffizient „ermittelt die Stärke und Richtung der Korrelation zwischen den wiederholten Messungen eines Merkmals am selben Individuum“ [143]. Er ist ein Maß für die Konsistenz wiederholter Messungen im Verhältnis zur Gesamtvariabilität der Population. Somit ist er auch ein

Maß für die Reproduzierbarkeit. Definiert ist er durch den Quotienten der Varianz zwischen den zwei Messwerten und der Summe aus der Varianz zwischen und innerhalb der Messwerte:

$$ICC = \frac{\delta_b^2}{\delta_b^2 + \delta_w^2}$$

Dabei ist δ_b^2 die Varianz zwischen den Messwerten und δ_w^2 die Varianz innerhalb der Messwerte. [144]

Bei dem RC (repeatability coefficient) handelt es sich ebenfalls um einen Reproduzierbarkeitskoeffizienten, der die Übereinstimmung zweier Messungen überprüft. Er ist definiert als der geringste signifikante Unterschied zwischen zwei wiederholten Messungen. [144]

Eine weitere Beurteilungsmöglichkeit der Retest-Reliabilität stellt das Bland-Altman-Diagramm dar. Es handelt sich um eine aussagekräftige Darstellung, um zwei Messungen miteinander zu vergleichen. Auf der Y-Achse ist die Differenz (Difference) und auf der X-Achse der Mittelwert (Average) der zwei Messungen aufgetragen. Die roten Linien in den in Abbildung 20 aufgeführten Diagrammen stellen die Mittelwerte der Messungen dar. Die gestrichelten Linien darüber und darunter definieren das 95%-Konfidenzintervall.[145, 146]

Ein abhängiger t-Test wurde zur Untersuchung des signifikanten Unterschieds der zwei Segmentierungsmethoden (manuell und ROI-basiert) verwendet. Die Probanden wurden zwei Mal gemessen, die Werte sind somit abhängig voneinander. [147] Ein p-Wert unter 0,05 beweist einen signifikanten Unterschied.

2.7.2 Vergleich der manuellen und der KI-basierten automatischen Segmentierung der gesamten Niere

Für den Vergleich der manuellen und der KI-basierten automatischen Segmentierung wurden zwei Ähnlichkeitsfaktoren herangezogen: Der Jaccard-Koeffizient und der Dice similarity Coefficient (DSC). Diese messen beide die Ähnlichkeit von zwei Mengen, nämlich der Nierenvolumina der automatisch und der manuell segmentierten Masken. Hierbei gilt bei einem Dice-Koeffizienten oder Jaccard-Koeffizienten von 100% beziehungsweise 1, dass die Mengen komplett übereinstimmen. [148]

Zum Nachweis einer nicht signifikanten Abweichung zwischen der manuellen und der automatischen Segmentierung für das linke und rechte Nierenvolumen wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Dieser wird bei gleich großen abhängigen Stichproben angewandt, wenn diese nicht normalverteilt sind. [149, 150] Die Nicht-Normalverteilung wurde durch den Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen. Bei normalverteilten Stichproben wird hierbei die Nullhypothese angenommen. Dies ist der Fall, wenn die Signifikanz größer ist als der Alpha-Fehler von 0,05. Ist die Signifikanz kleiner als 0,05, so sind die Stichproben nicht normalverteilt und der Wilcoxon-Test kann durchgeführt werden. [149]

Um die Masken der manuellen und automatischen Segmentierung zu vergleichen, wird zusätzlich eine Pearson-Korrelation angewandt. Dabei beschreibt der Korrelationskoeffizient r die Entfernung der Messwerte von einer Geraden. Je näher r an 1 ist, desto besser korrelieren die zwei Messwerte, in diesem Fall die der manuellen und der automatischen Segmentierung miteinander. [151] Die Korrelation gilt als signifikant, wenn der zugehörige p -Wert kleiner als der Alpha-Fehler von 0,05 ist.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Probandenkollektiv

Es wurden 10 Probanden im Alter von 25 bis 41 Jahren (5 Frauen, 5 Männer) in die Studie eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um 10 gesunde volljährige Personen ohne nierenbezogene Vorerkrankungen in der Anamnese und einem BMI von 18-27. Insgesamt wurden 20 MRTs an Probanden durchgeführt.

Studiennummer	Alter	Geschlecht	Anzahl an MRT-Messungen
V_01	41 Jahre	W	2
V_02	25 Jahre	M	2
V_03	35 Jahre	M	2
V_04	28 Jahre	M	2
V_05	31 Jahre	W	2
V_06	26 Jahre	W	2
V_07	30 Jahre	W	2
V_08	33 Jahre	M	2
V_09	31 Jahre	W	2
V_10	29 Jahre	M	2

Tabelle 5: Übersicht Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 23 Patienten im Alter von 52 bis 84 Jahren (6 Frauen, 17 Männer) in die Studie eingeschlossen. 9 von den 23 Patienten hatten ein Prostatakarzinom, 14 einen neuroendokrinen Tumor (NET). Ein Patient brach die erste MRT-Untersuchung ab und wurde aus der Studie ausgeschlossen. 6 Patienten erhielten alle 4 MRTs im Rahmen ihrer Radionuklidtherapie. 17 Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab, darunter 7 aufgrund von Tumorprogression, 3 aufgrund während der Therapie neu aufgetretener Anämie und 7 wegen anderen Ursachen. Insgesamt wurden 59 MRTs an Patienten durchgeführt.

Studien-nummer	Alter	Ge-schlecht	Grunderkrankung	Anzahl an MRT-Mes-sungen
P_01	82 Jahre	M	Prostatakarzinom	1
P_02	57 Jahre	W	NET	4
P_03	65 Jahre	M	Prostatakarzinom	2
P_04	83 Jahre	M	NET	1
P_05	62 Jahre	M	Prostatakarzinom	1
P_06	64 Jahre	M	NET	2
P_07	72 Jahre	M	Prostatakarzinom	2
P_08	84 Jahre	M	NET	2
P_09	79 Jahre	W	NET	3
P_10	68 Jahre	W	NET	4
P_11	83 Jahre	M	Prostatakarzinom	2
P_12	75 Jahre	M	Prostatakarzinom	3
P_13	--	--	----	Messung abgebrochen
P_14	68 Jahre	W	NET	4
P_15	70 Jahre	M	Prostatakarzinom	4
P_16	84 Jahre	W	NET	4
P_17	74 Jahre	M	Prostatakarzinom	2
P_18	62 Jahre	M	NET	3
P_19	73 Jahre	M	NET	4
P_20	52 Jahre	M	NET	2
P_21	74 Jahre	M	NET	2
P_22	68 Jahre	W	NET	3
P_23	57 Jahre	M	NET	2
P_24	72 Jahre	M	Prostatakarzinom	2

Tabelle 6: Übersicht Patientenkollektiv (M= männlich, W= weiblich, NET= Neuroendokriner Tumor)

3.2 Manuelle Segmentierung

Es wurden acht verschiedene Sequenzen aufgenommen, welche segmentiert wurden. In der Tabelle A. 1 im Anhang sind die einzelnen Sequenzen zusammen mit der jeweiligen Schichtanzahl pro Sequenz und der Art der Segmentierung aufgeführt. Es wurden pro Probandenmessung 58 Masken erstellt mit 324 Schichten. Für 20 Probandenmessungen waren dies 1160 Masken mit insgesamt 6480 Schichten.

Bei den Patientendaten handelte es sich um 59 Messungen, die in acht Sequenzen segmentiert wurden. Die T2-prep-Sequenz (T2-Mapping) wurde nur bei 25 Patientenmessungen aufgenommen, da die Sequenzlizenz nicht verlängert wurde. Die Art der Segmentierung entspricht der bei den Probandenmessungen. Pro Patientenmessung wurden 58 Masken mit 324 Schichten erstellt, also insgesamt 3422 Masken mit 18966 Schichten (s. Anhang Tabelle A. 2) Eine Segmentierung der Nierenrinde konnte bei beiden T1-Mapping-Sequenzen (VFA und MOLLI), ASL-Sequenz und der BOLD-Sequenz durchgeführt werden. Bei der ADC- und der T2-Mapping-Sequenz war dies nicht möglich.

Die folgenden Abbildungen zeigen je ein Bildbeispiel der entsprechenden Sequenz.

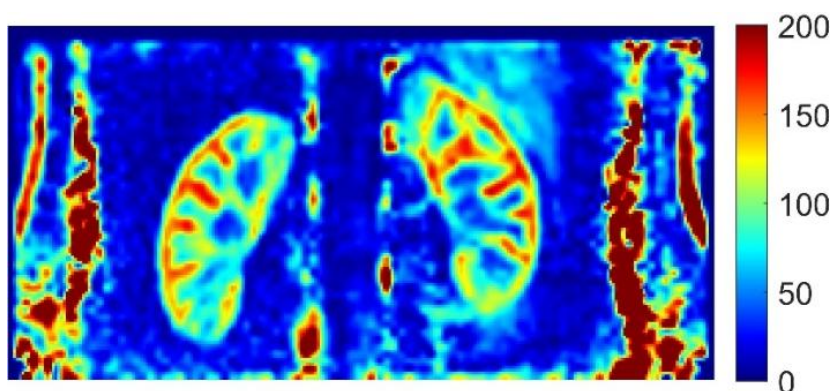


Abbildung 13: Bildbeispiel für die ASL-Sequenz mittels pCASL-Technik mit Darstellung des renalen Blutflusses (RBF) (ml/min/100g) (auch veröffentlicht in [131])

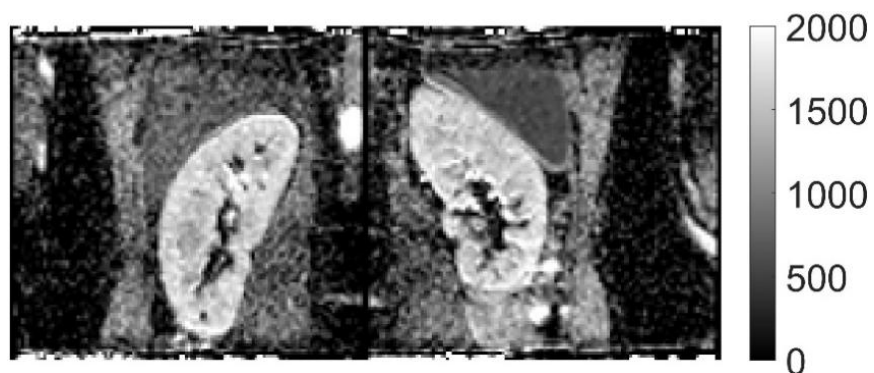


Abbildung 14: Bildbeispiel für die Diffusion-Weighted-Imaging mittels IVIM-Technik, ADC map ($10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$) (auch veröffentlicht in [131])

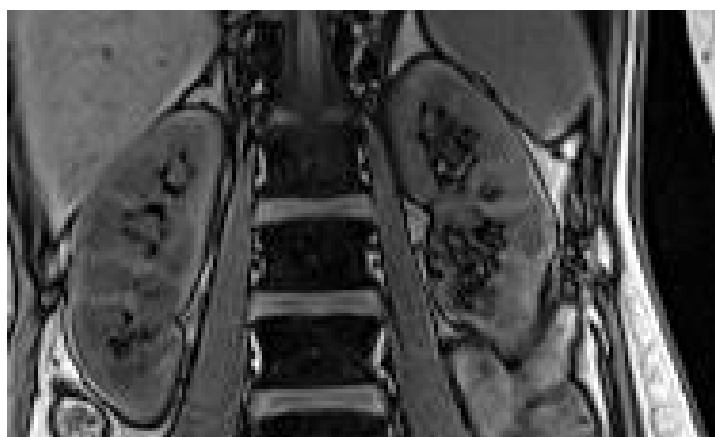


Abbildung 15: Bildbeispiel für die Fettsequenz Dixon

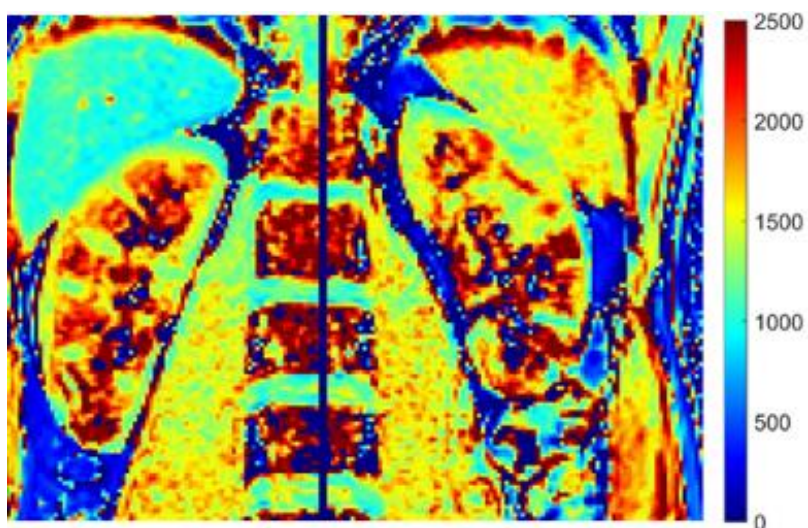


Abbildung 16: Bildbeispiel für die Sequenz T1-Mapping mittels VFA (ms) (auch veröffentlicht in [131])

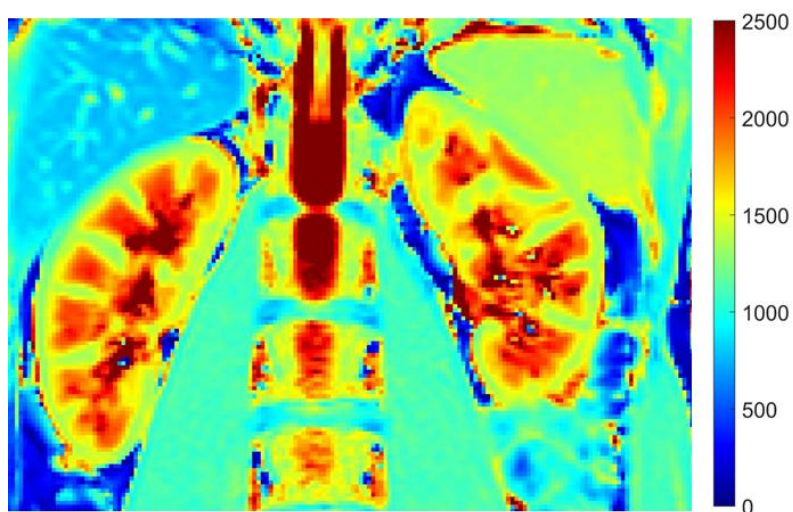


Abbildung 17: Bildbeispiel für die Sequenz T1-Mapping mittels MOLLI (ms)

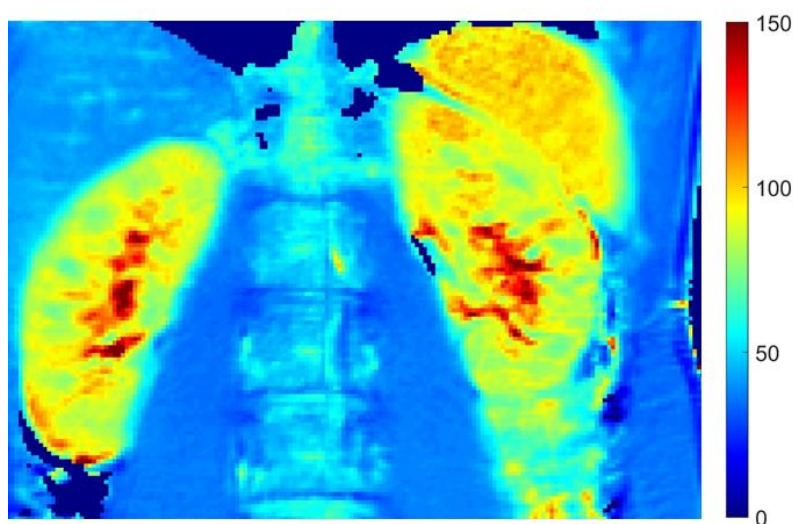


Abbildung 18: Bildbeispiel für die Sequenz T2-Mapping (ms) (auch veröffentlicht in [131])

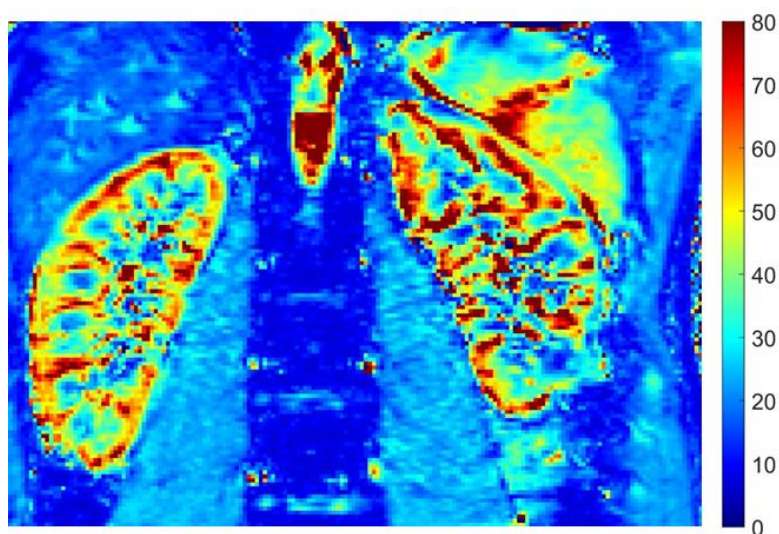


Abbildung 19: Bildbeispiel für die BOLD-Sequenz (ms) (auch veröffentlicht in [131])

3.3 Ergebnisse der Retest-Reliabilität der unterschiedlichen MRT-Gewebeparameter mittels manueller Gewebesegmentierung und der ROI-Methode anhand von Probandendaten

Tabelle 7 stellt einen Überblick der Ergebnisse dar. Je nach Sequenz zeichnete sich der Kontrast zwischen Nierenrinde und Nierenmark unterschiedlich stark ab. In Tabelle 7 sind die Messwerte und die jeweilige Standardabweichung der 1. und 2. Messung für die entsprechenden Sequenzen und segmentierten Bereiche aufgeführt.

Sequenz	Segmentierung	1. Messung Mittelwert	1. Messung SD	2. Messung Mittelwert	2. Messung SD	Proz. Abweichung (%)	CV (%)	ICC	RC
RBF [ml/100ml/min]	gesamte Niere	190,12	33,50	179,38	36,25	5,25	17,96	0,14	91,92
	Kortex	224,67	48,06	216,80	38,77	-1,00	19,97	0,00	122,09
	ROI_Kortex	167,41	40,18	140,45	36,81	23,60	18,05	0,33	86,46
	ROI_Medulla	199,45	33,79	180,63	33,66	12,40	20,28	0,49	89,20
ADC [10 ⁻⁶ mm ² /s]	gesamte Niere	1565,94	60,74	1558,67	62,22	0,38	2,85	0,49	123,53
	ROI_Kortex	1575,21	108,32	1598,54	109,34	-1,81	5,51	0,38	242,27
	ROI_Medulla	1490,91	81,33	1515,42	93,92	-1,86	5,13	0,27	213,57
BOLD [ms]	gesamte Niere	51,05	3,07	51,43	3,91	-0,77	3,69	0,72	5,24
	Kortex	56,41	3,79	56,05	4,26	0,52	3,96	0,71	6,16
	Medulla	44,50	3,23	45,20	4,92	-1,74	7,61	0,35	9,45
	ROI_Kortex	57,22	7,11	56,27	9,85	0,58	13,33	0,24	20,96
	ROI_Medulla	43,62	8,10	44,56	7,70	-4,62	10,18	0,69	12,43
T1 map VFA [ms]	gesamte Niere	1672,63	101,53	1697,44	60,51	-1,78	4,01	0,39	187,07
	Kortex	1543,71	101,54	1569,04	64,45	-1,92	3,76	0,56	162,11
	Medulla	1787,67	124,32	1790,49	84,40	-0,50	4,23	0,51	209,60
	ROI_Kortex	1521,14	200,02	1522,07	118,23	-1,59	9,40	0,25	395,99
	ROI_Medulla	1966,83	225,52	1967,67	230,63	-1,21	11,05	0,10	602,11
T1 map MOLLI [ms]	gesamte Niere	1688,23	60,19	1664,37	49,89	1,31	3,15	0,17	146,48
	Kortex	1498,02	63,70	1483,49	57,87	0,92	2,08	0,76	85,97
	Medulla	1796,75	75,10	1773,33	60,90	1,18	3,41	0,26	168,81
	ROI_Kortex	1478,08	79,11	1427,34	75,23	3,34	3,91	0,57	157,27
	ROI_Medulla	1916,93	88,32	1916,39	86,70	-0,07	3,01	0,58	160,00
T2 map [ms]	gesamte Niere	89,12	6,00	97,57	6,00	-1,49	5,93	0,19	14,73
	ROI_Kortex	87,38	7,80	90,23	7,00	-3,85	7,26	0,31	17,87
	ROI_Medulla	88,19	7,13	91,64	7,00	-4,50	7,95	0,04	19,79

Tabelle 7: Übersicht Ergebnisse der Probandendaten (in Anlehnung an, auch veröffentlicht in [131])

Insgesamt zeigt sich eine gute Reproduzierbarkeit der untersuchten MR-Parameter (s. Abbildung 20). Die Retest-Reliabilität variiert allerdings je nach Se-

quenz. Im Schnitt ist die Reproduzierbarkeit der strukturellen Sequenzen (T1- und T2-Mapping) besser als bei den funktionellen Sequenzen (BOLD, ADC, ASL). Die Sequenz T1-Mapping MOLLI hatte im Schnitt bei allen Segmentierungsmethoden zusammen eine geringe Variabilität und somit eine gute Reliabilität mit CV-Werten von 2,1-3,9% und ICC-Werten von 0,2-0,8. Im Vergleich dazu wies die VFA-Sequenz der T1-Mapping-Bildgebung mit CV-Werten von 3,8-11,1% und ICC-Werten von 0,1-0,6 eine schlechtere Reliabilität auf. Die T2-Mapping-Sequenz war von den strukturellen Sequenzen mit CV-Werten von 6,0-8,0% und ICC-Werten von 0,0-0,3 am schlechtesten reproduzierbar. Die ADC-Sequenz hatte unter den funktionellen Parametern mit CV-Werten zwischen 2,9-5,5% sowie ICC-Werten zwischen 0,3-0,5 die beste Reproduzierbarkeit. Die BOLD-Sequenz hatte hohe CV-Werte von 3,7-13,3%, jedoch auch hohe ICC-Werte von 0,3-0,7. Die Perfusionsmessung zeigte die höchste Variabilität mit CV-Werten von 18,0-20,3% und ICC-Werten von 0,0-0,5.

Bei den Sequenzen für das T1-Mapping mittels MOLLI und VFA zeigte sich ein signifikanter Unterschied der mittels manueller Gewebesegmentierung und der mittels ROI-Analyse erhobenen Messdaten. Keine Signifikanz zeigte sich zwischen den verschiedenen Segmentierungsmethoden bei den Perfusionswerten mit ASL- und den BOLD-Werten.

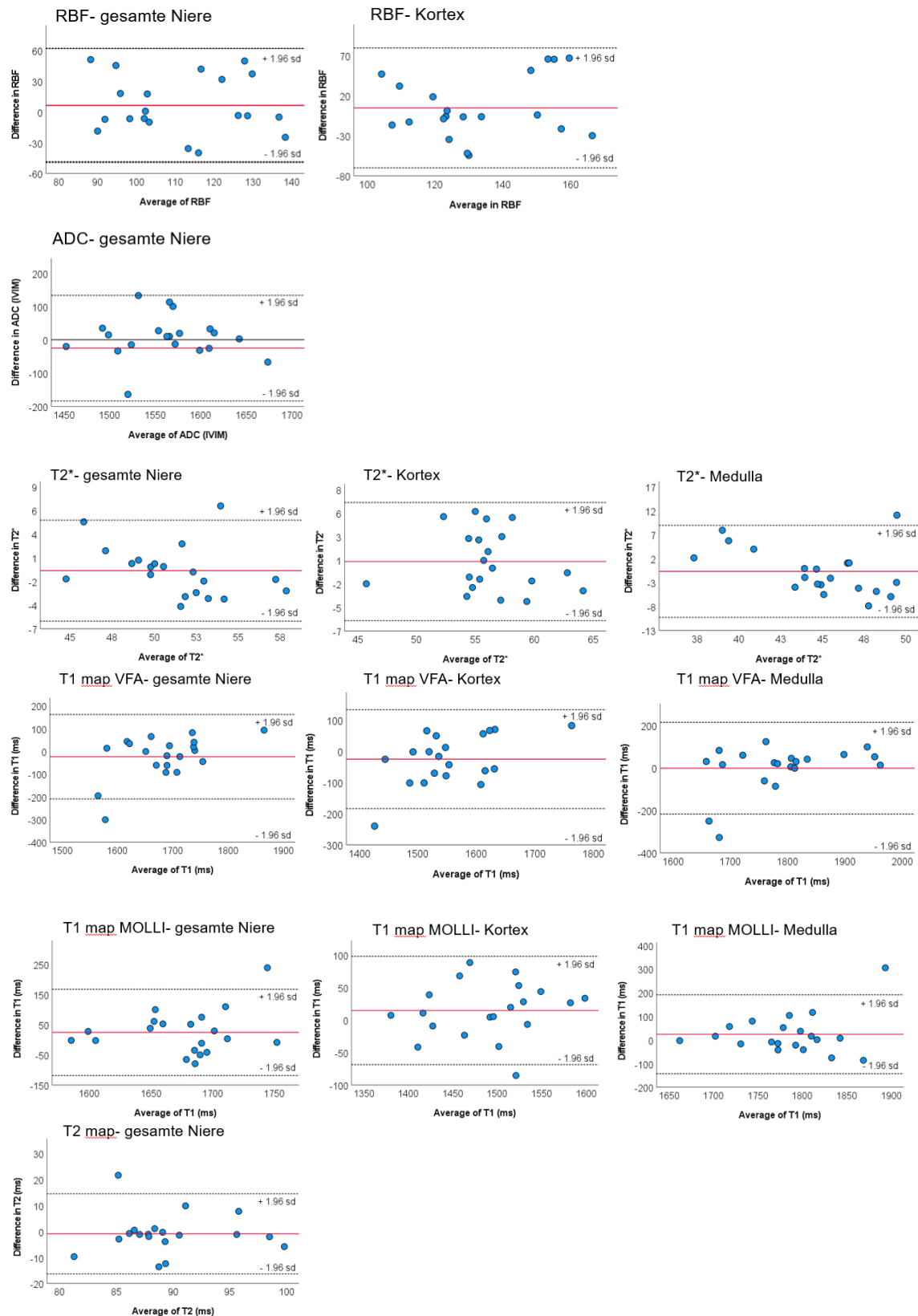


Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramme der verschiedenen Sequenzen

3.4 Testen des Modells zur automatischen Segmentierung

Zum Trainieren des Modells mittels Deep Learning wurden circa 85% der Bilddateien als Trainingsdateien verwendet. Es handelte sich um 50 Patienten- und 17 Probandendateien. Dieser hohe Prozentsatz wurde gewählt, damit das Modell mit einer ausreichenden anatomischen Vielfalt trainiert werden konnte. Getestet werden konnte das Modell mit den übrigen 15% der Dateien, die noch nicht zum Trainieren verwendet worden waren. Hierbei handelt es sich um 8 Patienten- und 2 Probandenmessungen. In der untenstehenden Abbildung 21 befinden sich vier Beispielbilder, ein Beispiel pro ausgewerteter Sequenz. Die linke Abbildung zeigt jeweils die manuell segmentierte Maske, die rechte die automatisch segmentierte Maske.

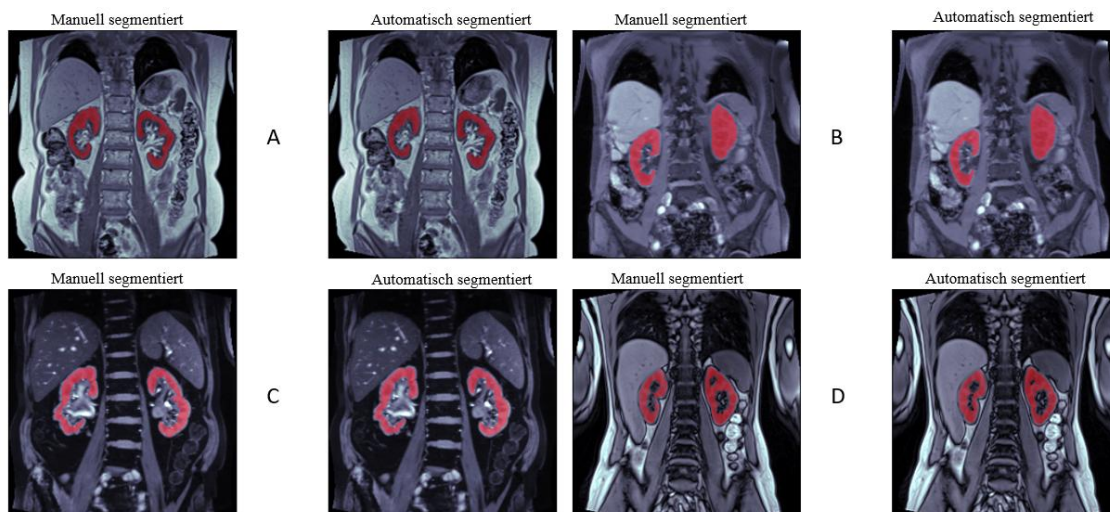


Abbildung 21: Bildbeispiel Vergleich manueller und automatischer Segmentierung; A= Dixon-Sequenz, B= T1 FLASH 2D-Sequenz, C= T2*/BOLD-Sequenz, D=T1 map VFA-Sequenz

Abbildung 22 zeigt ein Bildbeispiel, das jeweils eine manuell und automatisch segmentierte Niere mit einer Zyste darstellt. Die Bilder verdeutlichen, dass das Modell Zysten erfolgreich vom Nierenparenchym unterscheiden kann.

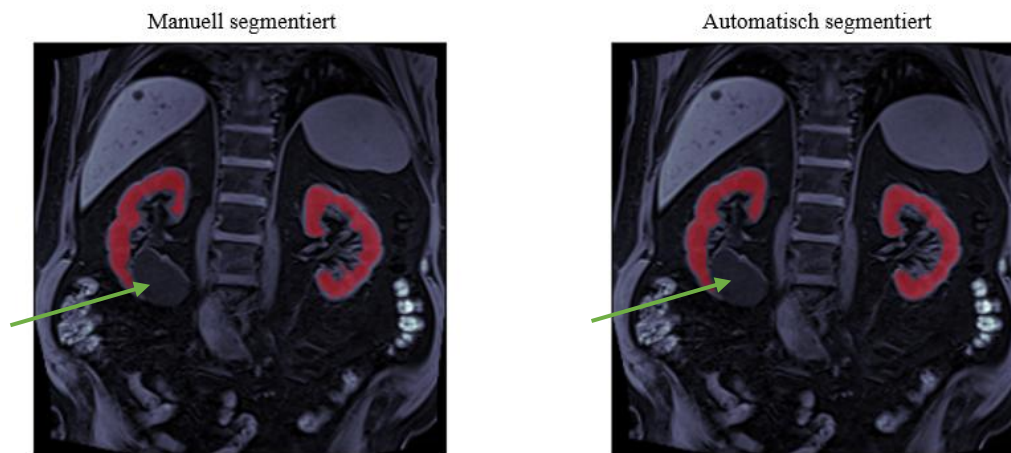


Abbildung 22: Bildbeispiel manuell und automatisch segmentierter Niere mit Zyste in Dixon-Sequenz (grün markiert)

3.5 Vergleich der manuellen und der KI-basierten automatischen Segmentierung

Der Vergleich der manuellen und automatischen Segmentierung wurde genutzt, um die Genauigkeit des Modells bei der Segmentierung von Nieren-MRT-Bildern, die nicht zum Trainieren verwendet wurden, zu testen.

Hierfür wurde das Nierenvolumen der automatisch und manuell segmentierten MRT-Bilder je nach Sequenz und segmentiertem Bereich verglichen. Es wurden nur die Bilddateien ausgewertet, mit denen das Modell nicht trainiert wurde (15% der Dateien).

Aus der Tabelle 8 ist ersichtlich, dass das errechnete Nierenvolumen bei den Patienten mit im Schnitt 116,43 ml größer war als bei den Probandentestmessungen mit durchschnittlich 89,56ml. Beim Vergleich des rechten und linken Nierenvolumens war ebenfalls eine Volumendifferenz von 14,75ml ersichtlich. Das durchschnittliche Volumen der manuell und automatisch segmentierten linken Nieren lag bei 104,02 ml, während das der rechten Nieren 118,72ml betrug.

Das Nierenvolumen der linken Nieren wich bei der manuellen Segmentierung im Vergleich zur automatischen um 2,04% ab. Bei entsprechendem Vergleich lag beim rechten Nierenvolumen eine prozentuale Abweichung von 2,75% vor. Auffällig war, dass die prozentualen Abweichungen bei dem rechten Nierenvolumen bei allen Messungen (links: 2,04%, rechts: 2,75%), sowohl bei Probanden- (links: 1,95%, rechts: 5,18%) als auch bei Patientenmessungen (links: 2,05%, rechts: 2,33%), immer höher waren als beim linken Nierenvolumen.

Die prozentuale Abweichung der Patientenmessungen lag bei 2,19%. Im Vergleich dazu war die Abweichung bei den Probanden höher und lag im Schnitt bei 3,57%.

Die Tabelle 8 stellt den Vergleich der automatischen mit der manuellen Segmentierung bei verschiedenen Sequenzen dar. Die Fettsequenz Dixon hatte mit 0,83% die geringste prozentuale Abweichung, gefolgt von der T1-gewichteten Sequenz FLASH 2D mit 2,32% und der BOLD-Sequenz mit 4,43%. Die größte prozentuale Abweichung mit fast 6% lag bei der T1-Mapping VFA Sequenz vor.

Testmessungen	Segmentiertes Nierenvolumen	manuelle Segmentierung [ml]	auto. Segmentierung [ml]	proz. Abweichung [%]	Mittelwert proz. Abweichung [%]
alle Testmessungen (10 Mes.)	linkes Nierenvol.	105,09	102,95	2,04	2,40
	rechtes Nierenvol.	117,15	120,38	2,75	
Probanden (2 Mes.)	linkes Nierenvol.	85,52	83,85	1,95	3,57
	rechtes Nierenvol.	92,04	96,81	5,18	
Patienten (8 Mes.)	linkes Nierenvol.	109,61	107,36	2,05	2,19
	rechtes Nierenvol.	122,94	125,81	2,33	
Sequenz Dixon (10 Mes.)	linkes Nierenvol.	108,59	109,67	1,00	0,83
	rechtes Nierenvol.	124,10	124,91	0,65	
Sequenz T1 FLASH 2D (10 Mes.)	linkes Nierenvol.	114,06	105,99	2,54	2,32
	rechtes Nierenvol.	121,03	123,57	2,10	
Sequenz T2*/BOLD (8 Mes.)	linkes Nierenvol.	95,23	98,5	3,43	4,43
	rechtes Nierenvol.	115,09	121,33	5,42	
Sequenz T1 map VFA (4 Mes.)	linkes Nierenvol.	93,66	87,45	6,63	5,94
	rechtes Nierenvol.	94,19	99,13	5,24	

Tabelle 8: Überblick Vergleich von automatisch und manueller Segmentierung (Mes. = Messungen, auto. = automatische, proz. = prozentuelle, Nierenvol. = Nierenvolumen)

In Abbildung 23 und Abbildung 24 sind die errechneten durchschnittlichen Ähnlichkeitskoeffizienten Dice und Jaccard für die einzelnen Sequenzen aufgeführt. Bezogen auf die verschiedenen Sequenzen zeigte sich in Abbildung 23 keine wesentliche Abweichung der Dice-Koeffizienten untereinander (Standardabweichung: 0,45). Der Mittelwert aller Dice-Koeffizienten lag bei 98,00%.

Dagegen zeigten sich deutlichere Unterschiede bei der Betrachtung des Jaccard-Koeffizienten der unterschiedlichen Parameter (s. Abbildung 24). Die errechnete Standardabweichung betrug 7,56 und der Mittelwert der Jaccard-Koeffizienten lag bei 80,70%. Die Fettsequenz Dixon erreichte mit 86,07% den höchsten Jac-

card-Koeffizienten, gefolgt von der T1-gewichteten FLASH 2D-Sequenz mit 81,75%. Die T1-Mapping VFA Sequenz lag mit 76,73% noch vor der BOLD-Sequenz T2* (74,67%).

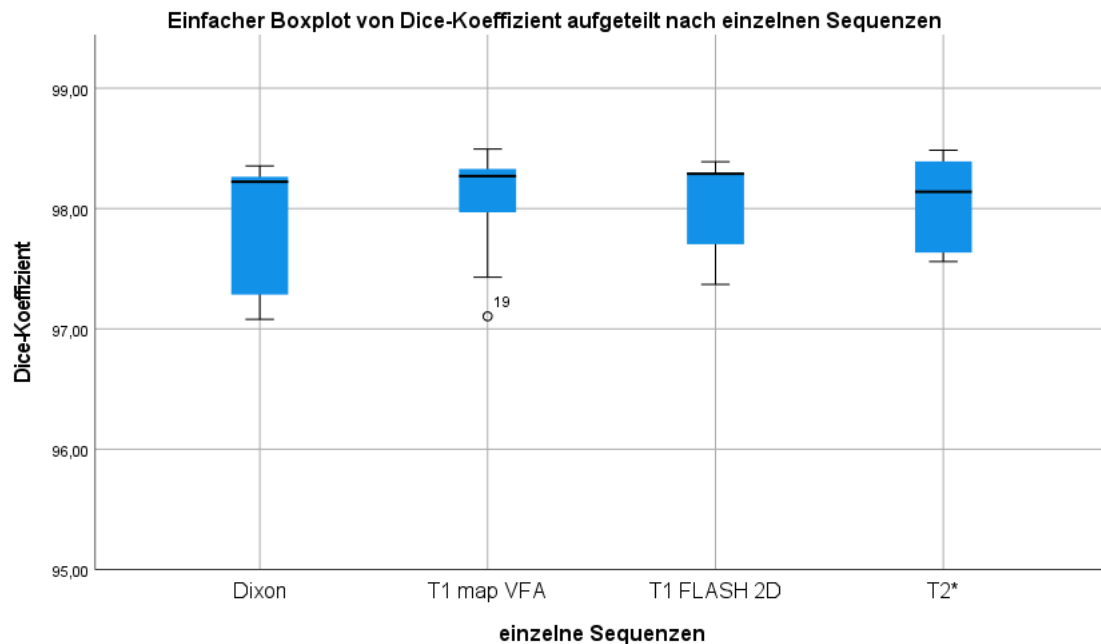


Abbildung 23: Boxplot von Dice-Koeffizienten aufgeteilt nach den einzelnen Sequenzen

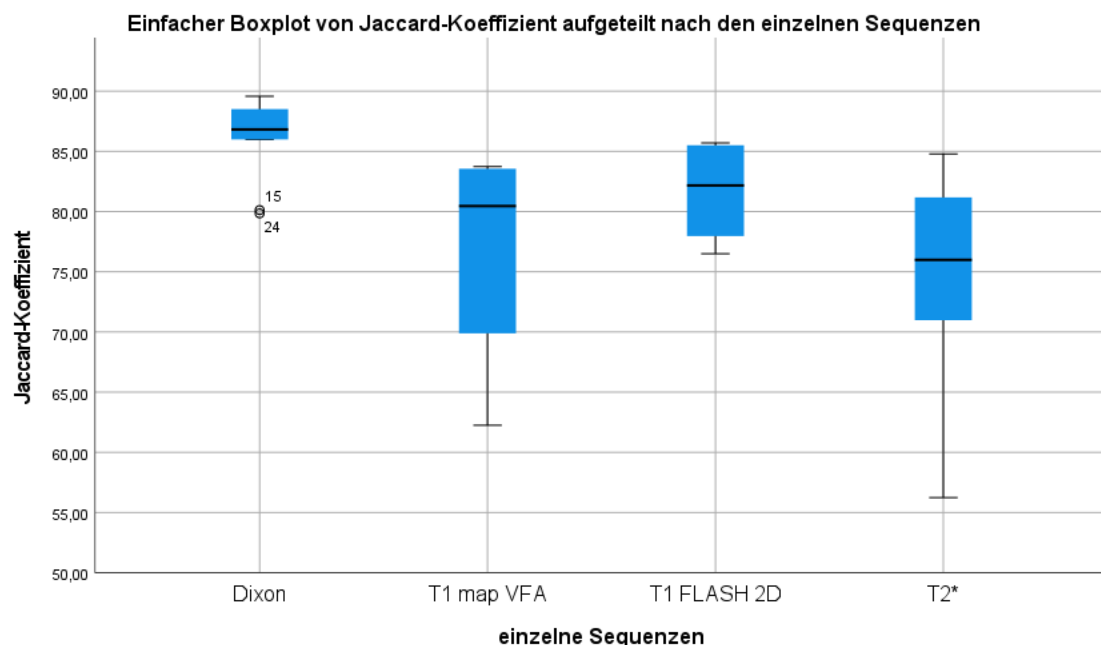


Abbildung 24: Boxplot von Jaccard-Koeffizienten aufgeteilt nach den einzelnen Sequenzen

Anhand des Wilcoxon-Tests konnte nachgewiesen werden, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der manuellen und der automatischen Segmen-

tierung gibt. Die beiden untenstehenden Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Ergebnisse des Tests. Zuvor wurde mittels Shapiro-Wilk-Test die Nicht-Normalverteilung der Stichproben bestätigt (s. Anhang Tabelle A. 3).

Nullhypothese	Test	Signifikanz ^{a,b}	Entscheidung
Der Median der Differenzen zwischen manuell bestimmten linken Nierenvolumina und automatisch bestimmten linken Nierenvolumina ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	0,400	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 9: Ergebnis des Wilcoxon-Tests für die manuelle und automatische Segmentierung des linken Nierenvolumens

Nullhypothese	Test	Signifikanz ^{a,b}	Entscheidung
Der Median der Differenzen zwischen manuell bestimmten rechten Nierenvolumina und automatisch bestimmten rechten Nierenvolumina ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	0,112	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 10: Ergebnis des Wilcoxon-Tests für die manuelle und automatische Segmentierung des rechten Nierenvolumens

Um die Übereinstimmung der manuell und automatisch segmentierten Masken zu prüfen, wurde diese zusätzlich anhand der Pearson-Korrelation beurteilt. In der untenstehenden Tabelle 11 sind das Bestimmungsmaß sowie der Korrelationskoeffizient r für das linke und rechte Nierenvolumen getrennt aufgeführt. Der p-Wert wurde ebenfalls berechnet und war in beiden Fällen kleiner als der Alpha-Fehler von 0,05. Damit ist die Signifikanz der Korrelation bewiesen. Aus der Tabelle 11 gehen r -Werte von 0,9035 für das rechte Nierenvolumen und 0,9214 für das linke Nierenvolumen hervor.

	Bestimmungsmaß= r^2	Korrelationskoeffizient= r	p-Wert
rechtes Nierenvolumen; Vergleich manuell und automatisch segmentiert	0,8163	0,9035	1,45222E-12
linkes Nierenvolumen; Vergleich manuell und automatisch segmentiert	0,8489	0,9214	7,60162E-14

Tabelle 11: Pearson-Korrelation des linken und rechten Nierenvolumens getrennt im Vergleich manueller und automatischer Segmentierung

In Abbildung 25 und Abbildung 26 sind die Korrelationen der automatischen und manuellen Segmentierung für die linke beziehungsweise rechte Niere bildlich dargestellt.

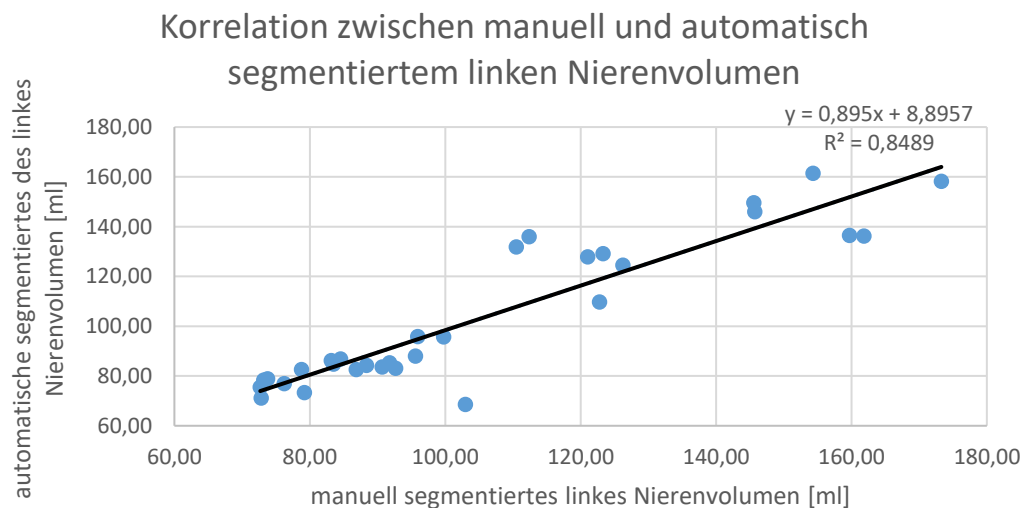


Abbildung 25: Korrelation zwischen manuell und automatisch segmentiertem linken Nierenvolumen

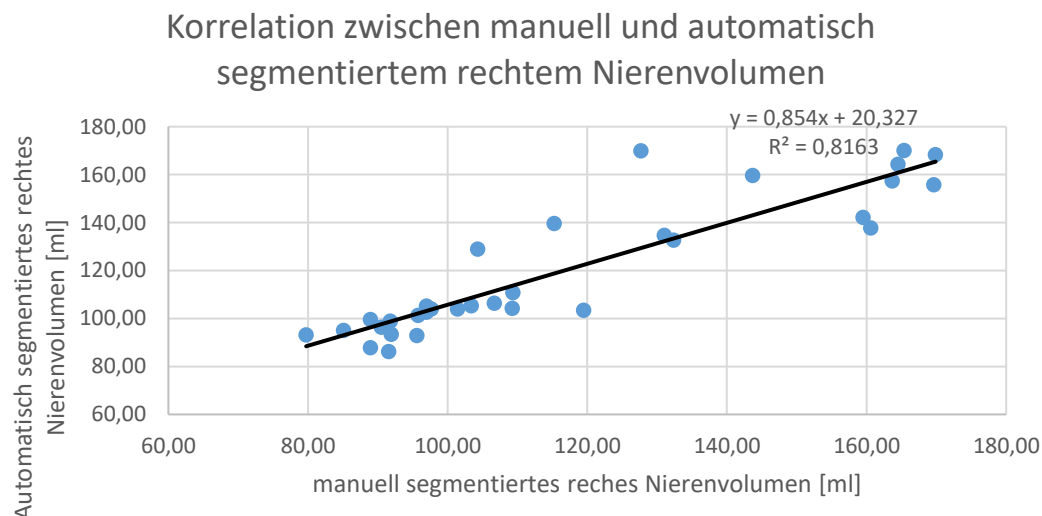


Abbildung 26: Korrelation zwischen manuell und automatisch segmentiertem rechten Nierenvolumen

Eine weitere Möglichkeit zwei Messwerte zu vergleichen ist das Bland-Altman-Diagramm. Anhand der beiden untenstehenden Diagramme ist erkennbar, dass nur vereinzelte Messdifferenzen der beiden Messverfahren außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen. Die Streuung ist somit gering.

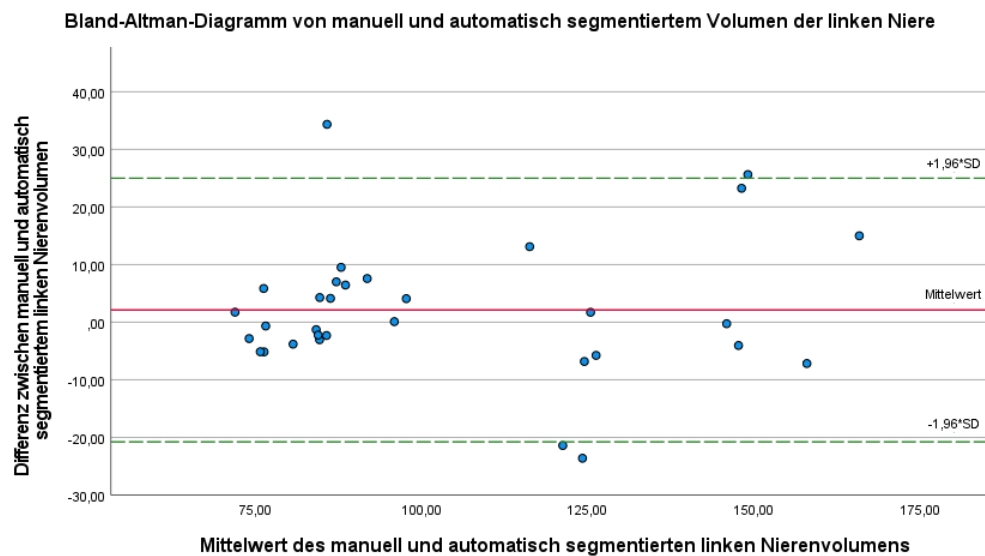


Abbildung 27: Bland-Altman-Diagramm von manuell und automatisch segmentiertem Volumen der linken Niere

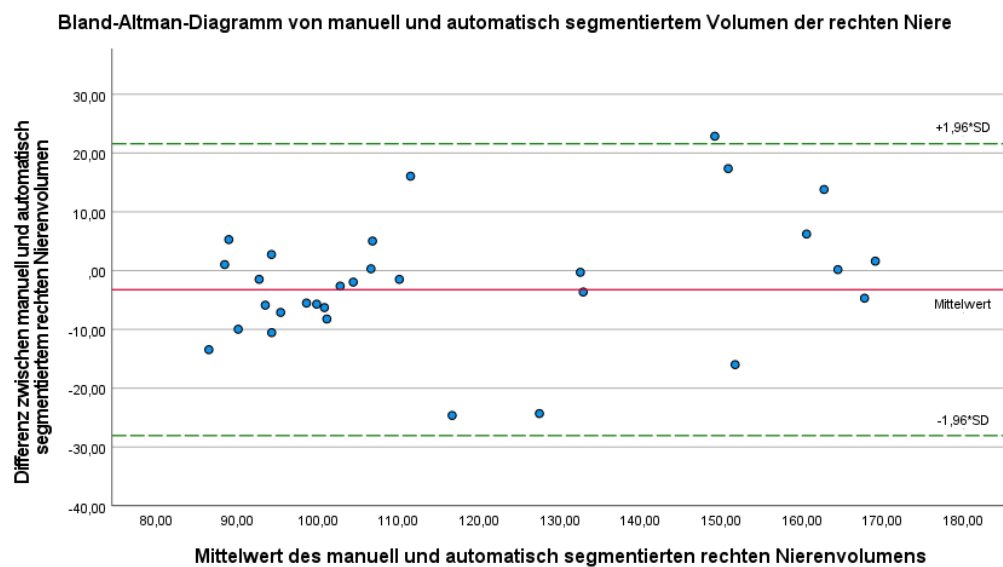


Abbildung 28: Bland-Altman-Diagramm von manuell und automatisch segmentiertem Volumen der rechten Niere

4 Diskussion

4.1 Retest-Reliabilität

In der vorliegenden Studie wurde die Retest-Reliabilität von fMRT-Parametern im Nierenkortex und Nierenmark bei gesunden Probanden untersucht. Die Variationskoeffizienten der unterschiedlichen Parameter differierten, jedoch konnte insgesamt eine gute Reproduzierbarkeit erreicht werden.

Die strukturelle T1-Mapping MOLLI-Sequenz wies im Schnitt den niedrigsten Variabilitätskoeffizienten (CV: 2,1-3,9%) und somit die beste Reproduzierbarkeit auf. Es folgte die ADC-Sequenz mit einem CV-Wert von 2,9-5,5%. Vergleichbare Studien gelangten zu ähnlichen Ergebnissen. Bei der Studie von Rankin et al. erreichten die CV-Werte für diese beiden Sequenzen Maximalwerten von 5% [152]. Eine Studie von Cox et al. erzielte für die T1- und die ADC-Sequenz niedrigere CV-Werte von unter 2,9% [153].

Im Vergleich zu den strukturellen Parametern zeigten die funktionellen, wie ASL zur Perfusionsmessung und BOLD zur Bestimmung der Oxygenierung, eine schlechtere Retest-Reliabilität. Die funktionellen Sequenzen wiesen die höchsten Variabilitätskoeffizienten mit CV-Werten bis zu 13,3% (BOLD) beziehungsweise 18,0-20,3% (ASL) auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Boer et al. [154]. Die ASL-Sequenz wies sowohl in dieser als auch in vergleichbaren Studien die schlechteste Reproduzierbarkeit mit CV-Werten von bis zu 17,6% [155], 18% [156] und 29,6% [152] auf.

Gründe für die schlechtere Retest-Reliabilität könnte die Variabilität der Nierendurchblutung und die hohe Sensibilität dieser funktionellen Parameter sein. Die ASL-Sequenz, die die Perfusion misst, und die BOLD-Sequenz, die die Oxygenierung bestimmt, hängen beide von der Durchblutung der Niere ab [79]. Die Sauerstoffversorgung der Niere wird allerdings durch viele Faktoren beeinflusst, wie zum Beispiel die physiologischen zirkadianen Schwankungen der Nierendurchblutung [157], die Salzaufnahme [158], den Flüssigkeitsstatus [159] und die Nahrungsaufnahme [84]. Darüber hinaus könnten auch Blutdruck und Medikamente, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, die Nierendurchblutung beeinflussen [156]. Die Pulsatilität der Aorta könnte ebenfalls eine Rolle spielen

[160]. Die mit der Nahrungsaufnahme einhergehenden Störfaktoren konnten minimiert werden, indem die Probanden angehalten wurden am Tag der Messung größere Mahlzeiten zu vermeiden. Außerdem fanden die Probandenmessungen immer um die gleiche Uhrzeit statt. Es wurden auch nur Probanden ohne medikamentöse Blutdrucktherapie in die Studie aufgenommen. Ein standardisiertes Protokoll zur Probandenvorbereitung und genauere Vorschriften könnten die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit für die BOLD- und ASL-Sequenz eventuell weiter verbessern. Andererseits spiegeln diese Ergebnisse reale Werte wider, da es kaum praktikabel wäre alle Faktoren bei zukünftigen Patienten zu berücksichtigen.

Möglichkeiten zur Verbesserung der Retest-Reliabilität der ASL-Sequenz untersuchte Robson et al. Die Ergebnisse zeigten, dass eine starke Hintergrundunterdrückung und das Anhalten der Atmung während der Messung zu einer verbesserten Retest-Reliabilität von 7% im Vergleich zu 19% bei moderater Hintergrundunterdrückung und freier Atmung führen können. [160] Die Nieren sind um 3-5 cm atemverschieblich [161]. Die freie Atmung während der Messung der ASL-Sequenz, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, könnte dementsprechend die Reliabilität weiter verschlechtert haben (siehe Tabelle 3). Jedoch hätte das Anhalten der Atmung während der Messung eine verlängerte Messzeit zur Folge gehabt. Des Weiteren wurde bei der ASL-Sequenz-Aufnahme eine hohe Auslesebreite mit 3064 Hz/Px gewählt, worunter die Bildqualität gelitten haben könnte (siehe Tabelle 3). Schließlich könnten auch Variationen im Labeling zur niedrigeren Reproduzierbarkeit der ASL-Sequenz beigetragen haben.

Die Reproduzierbarkeit der Werte der Medulla war im Vergleich zu den Werten des Kortex schlechter. Dies ist anhand der CV-Werten der Sequenzen mit Ausnahme der ADC-Sequenz erkennbar. Bei den Sequenzen T1, ADC und ASL konnte auch in den Ergebnissen von Rankin et al. eine schlechtere Reproduzierbarkeit der Messwerte der Medulla festgestellt werden [152]. Odudu et al. kommt bei der ASL-Sequenz ebenfalls zu diesem Ergebnis [156]. In der Studie von Khatir et al. ist dieser Unterschied zwischen der Reproduzierbarkeit der Messdaten des Kortex und der Medulla bei den Patientendaten in der BOLD-Sequenz erkennbar (CV Kortex: 4,4%, CV Medulla: 8,0%, ICC Kortex: 0,77, ICC Medulla: 0,3). Jedoch trifft dies nicht auf deren Probandendaten zu. [162] Ein Grund für

die schlechtere Reproduzierbarkeit der Messwerte der Medulla bei der ASL- und BOLD-Sequenz könnte die physiologisch geringere medulläre Perfusion sein, die mit einem geringeren SNR einhergeht [156, 162]. Die schwierigere Segmentierung des Marks aufgrund des geringeren Volumens, könnte ebenfalls eine Rolle gespielt haben [156].

Neben der manuellen Segmentierung wurden die Nieren auch mittels ROI-basierter Methode segmentiert. Beim Vergleich der beiden Segmentierungsmethoden zeigte die manuelle Segmentierung eine bessere Retest-Reliabilität als die ROI-basierte Methode. Letztere ist bisher eine der gängigsten Methoden und wurde in zahlreichen Studien angewandt [152, 155, 163, 164]. Die zeitaufwendigere manuelle Segmentierung wurde in klinischen Studien selten durchgeführt. Die ROI-basierte Methode wurde bisher noch nicht mit der manuellen Gewebesegmentierung verglichen.

In dieser Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Segmentierungsmethoden für die beiden T1-Mapping-Sequenzen (VFA und MOLLI) nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Für die BOLD- und ASL-Sequenz konnte dies jedoch nicht festgestellt werden. Dennoch war die Reproduzierbarkeit der manuellen Segmentierung im Vergleich zur ROI-Methode, gemessen anhand des Variabilitätskoeffizienten bei allen Sequenzen mit Ausnahme der ASL-Sequenz, besser. Das Abweichen der ASL-Sequenz könnte auf die geringere Reproduzierbarkeit der Perfusionswerte zurückgeführt werden.

Die höhere Variabilität der Messwerte der ROI-Methode könnte darin begründet sein, dass die ROIs subjektiv vom Reader ausgewählt werden. Die ROIs stellen nur einen kleinen Bereich dar, der die gesamte restliche Fläche repräsentieren soll. Jedoch zeigen die Ergebnisse, dass der Nierenkortex und das Nierenmark physiologisch nicht überall genau gleich gut durchblutet werden. Die Oxygenierung des Blutes sowie die Diffusion variieren. Bei der manuellen Segmentierung wird die gesamte Fläche miteinbezogen und dadurch die physiologischen Abweichungen ausgeglichen.

Durch Anwendung der ROI-Methode wird somit Zeit eingespart, jedoch sinkt dadurch auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Messwerte der T1-Mapping MOLLI und die der ADC-Sequenz die beste Reproduzierbarkeit zeigten, während die der ASL- und BOLD-Sequenz schlechter reproduzierbar waren. Insgesamt entsprechen diese Ergebnisse jedoch Erfahrungen vorausgegangener Studien. Die Segmentierung des Nierenmarks erzielte eine geringere Retest-Reliabilität als die der Nierenrinde. Beim Vergleich von manueller Segmentierung und ROI-basierter Methode erzielte die manuelle Segmentierung außer bei der ASL-Sequenz die besseren Ergebnisse hinsichtlich der Reproduzierbarkeit.

4.2 Evaluation einer Deep Learning-basierten automatischen Segmentierung der Nieren

Der Datensatz aus gesunden Probanden und Patienten wurde in einen Trainings- und einen Testdatensatz unterteilt. Der Testdatensatz wurde mithilfe des CNN-basierten Algorithmus präzise segmentiert. Dabei gab es nur geringe Abweichungen gegenüber den manuell segmentierten Datensätzen.

Die Nierenvolumina der Probanden waren kleiner, jedoch die prozentuale Abweichung der beiden Segmentierungsmethoden größer als bei den Patienten. Im Durchschnitt waren die Nierenvolumina der Probanden um 26,87ml kleiner als die der Patienten. Da das Nierenvolumen mit der Nierenfunktion korreliert, hätte man erwartet, dass die Nieren der im Schnitt 71-jährigen Patienten mit einigen Vorerkrankungen kleiner sind als die der durchschnittlich 31-jährigen gesunden Probanden. Ein Grund hierfür könnte das kleine Probandenkollektiv sein. Zusätzlich ist die Nierengröße von der Körpergröße abhängig, welche weder dokumentiert noch berücksichtigt wurde [165].

Die prozentuale Abweichung zwischen den beiden Segmentierungsmethoden lag bei den Testmessungen der Probanden höher (3,57%) als bei denen der Patienten (2,19%). Allerdings ist der Datensatz gerade bei den Probanden relativ klein und daher nur eingeschränkt vergleichbar.

Die automatische Deep Learning Segmentierung wich bei der Dixon- und T1-gewichteten FLASH 2D Sequenz im Vergleich zur BOLD- und T1-Mapping VFA-Sequenz nur gering von der manuellen ab. Die prozentuale Abweichung betrug bei der Dixon-Sequenz 0,83% und bei der T1-gewichteten FLASH 2D-Sequenz

2,32%, während sie bei der BOLD- und der T1-Mapping VFA-Sequenz bis zu 6% erreichte. Bezüglich der T1-Mapping VFA-Sequenz muss beachtet werden, dass hierbei nur 4 der 10 Testmessungen diese Sequenz enthielten. Die BOLD-Sequenz war ebenfalls nur bei 8 Testmessungen enthalten. Dementsprechend gab es bei diesen beiden Sequenzen eine geringere Anzahl an auswertbaren Nierenvolumina, die verglichen werden konnten. Die Dixon- und die T1-FLASH 2D-Sequenz wurden dagegen bei allen 10 Testmessungen aufgenommen. Dies könnte die höhere prozentuale Abweichung der BOLD- und T1-Mapping VFA-Sequenz im Vergleich zu den anderen beiden erklären. Die fehlenden Daten der T1-Mapping VFA- und BOLD-Sequenz wurden im Rahmen einer Qualitätskontrolle der Masken und Bilder aussortiert, um dem Modell die bestmöglichen Bilder zum Trainieren zur Verfügung zu stellen.

Der Vergleich der Jaccard-Koeffizienten bestätigt die hohe Übereinstimmung der Nierenvolumina ermittelt durch die automatische und manuelle Segmentierung bei der T1-FLASH 2D- (81,75%) und der Dixon-Sequenz (86,07%). Die T1-Mapping VFA-Sequenz (76,73%) und die BOLD-Sequenz (74,67%) erzielten einen niedrigeren Ähnlichkeitskoeffizienten.

Die automatische Segmentierung wies insgesamt eine sehr hohe Übereinstimmung mit der manuellen Segmentierung auf. Der Mittelwert des Jaccard-Koeffizienten beim linken Nierenvolumen lag mit 79,86% nur knapp unter dem in einer Vergleichsstudie erzielten Wert von 80,88% [166]. Beim rechten Nierenvolumen lag dieser Mittelwert mit 81,72% ebenfalls sehr nahe an dem Wert von 82,80% derselben Vergleichsstudie [166].

Durchschnittlich wurde ein Dice-Koeffizient von 98,00% erzielt. Vergleichbare Studien kamen bei der automatischen im Vergleich zur manuellen Segmentierung auf niedrigere Dice-Koeffizienten. Fu et al. erreichte einen Dice-Koeffizienten von 93,1% bei der Nierensegmentierung [167], während Westenberger et al. bei T1-gewichteten MRT-Bildern auf einen Dice-Koeffizienten von 90% kam [166]. Eine Studie aus dem Jahr 2021 verwendete ebenfalls die in dieser Studie angewandte nnU-Net-Technik zur Nierensegmentierung und erzielte einen höheren Dice-Koeffizienten im Vergleich zu den oben genannten Studien [114]. Diese Studie erlangte auch im Vergleich mit einer automatischen CT-Segmentierung (Dice: 95,4%) einen höheren Dice-Koeffizienten (Dice: 98,0%) [168]. Bezüglich

des Dice-Koeffizienten zeigte diese Studie eine hervorragende Übereinstimmung der manuellen und automatischen Segmentierung in allen ausgewerteten Sequenzen, sowohl bei Patienten- als auch bei Probandenbildern.

Die hohe Übereinstimmung konnte auch mittels Pearson-Korrelation bestätigt werden. Die Werte der rechten Nierenvolumina erzielten einen Korrelationsfaktor von 0,90, die der linken einen Wert von 0,92. In einer vergleichbaren Studie wurden niedrigere Korrelationskoeffizienten (linke Niere und rechte Niere jeweils $r=0,78$) erzielt [166]. Der Wilcoxon-Test ergab ebenfalls keine signifikante Abweichung zwischen der manuellen und automatischen Segmentierung. Darüber hinaus konnte anhand von Bland-Altman-Diagrammen (Abbildung 27 und Abbildung 28) eine geringe Streuung der Differenzen zwischen den zwei Segmentierungsmethoden dargestellt werden.

Diese zahlreichen unterschiedlichen statistischen Auswertungsmethoden verdeutlichen, dass das anhand der Studiendaten trainierte Deep Learning-basierte Modell eine sehr genaue automatische Segmentierung liefert und die Ergebnisse mit der zeitaufwendigeren manuellen Segmentierung vergleichbar sind.

4.3 Limitationen

Die Arbeit weist verschiedene Limitationen auf. Auch wenn es sich bei Vergleich mit der Literatur um ein eher größeres Kollektiv an Probanden- und Patientendaten handelt, ist es noch immer ein relativ kleines Kollektiv, welches an einem einzelnen MRT-Scanner untersucht wurden. Somit können keine allgemeinen Schlüsse aus den Ergebnissen gezogen werden. Dennoch liefert diese Studie wichtige Ansätze für die Planung von Folgestudien. Die manuelle Segmentierung sowie die ROI-Segmentierung erfolgten durch einen Reader. Eine Interreader-Variabilität kann somit nicht evaluiert werden. Es wurden insgesamt 1160 Probandenmasken und 3422 Patientenmasken erstellt, wovon 85% zum Trainieren des Modells mittels Deep Learning verwendet wurden. Zum Testen des Modells wurden die restlichen 15% (10 Messungen) verwendet. Die Stichprobengröße, die zum Vergleich der automatischen und manuellen Segmentierung zur Verfügung stand, war somit klein. Eine größere Anzahl an Testdaten könnte die Ergebnisse aussagekräftiger machen. Des Weiteren gibt es keine Referenzwerte

mit denen die funktionellen Parameter wie beispielsweise Perfusion oder Oxygenierung verglichen werden können, da es hierfür keinen Goldstandard gibt. Vergleiche mit anderen Studien sind ebenfalls nur bedingt aussagekräftig, da es keine technische Vereinheitlichung der fMRT-Sequenzen oder der Patientenvorbereitung gibt.

4.4 Ausblick zur Anwendung der Künstlichen Intelligenz in der Radiologie

Die automatische Segmentierung basiert auf der momentan hochaktuellen KI. Doch auch die KI ist mit Problemen und Einschränkungen verbunden, die berücksichtigt werden müssen. Besonders hervorzuheben sind Probleme beim Sammeln und der Weitergabe der großen Anzahl an Daten, die für das Trainieren solcher Modelle nötig sind. Bei zu kleinem Datensatz wird das Modell empfindlicher gegenüber Artefakten und interindividuellen Veränderungen [113, 169]. Die Frage der Verantwortlichkeit spielt bei KI-Tools eine große Rolle und ist noch nicht vollständig geklärt. Das KI-Tool generiert auf Basis seiner Algorithmen und des auszuwertenden radiologischen Bildes ein Ergebnis, das als Grundlage für die Entscheidung des Radiologen dient. Der Entscheidungsfindungsprozess des neuronalen Netzwerkes ist für den Radiologen nicht nachvollziehbar, es stellt also eine Art „Blackbox“ dar. [113] Die Verantwortung der Patientenversorgung trägt jedoch weiterhin der Arzt. Der Algorithmus muss deshalb transparent sein. Eine zu hohe Transparenz hingegen birgt Probleme hinsichtlich des Datenschutzes von Patienten, deren Daten für das Trainieren des Systems verwendet wurden. [170] Für den richtigen klinischen Einsatz der KI-Tools muss das Fachpersonal hinsichtlich des Umgangs mit diesen geschult werden. Die Art und Weise der Überwachung und die Einsatzmöglichkeiten müssen klar definiert werden, um die Entscheidungsfindung der Ärzte sinnvoll zu unterstützen und damit die Sicherheit der Patienten zu garantieren. [113]

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass KI-basierte automatische Segmentierung eine hohe Übereinstimmung mit der manuellen Segmentierung aufweist und die Netzwerke bereits stark optimiert sind. Sie könnten für die Radiologen eine große Zeitersparnis bedeuten [113].

Jedoch hat die KI auch ihre Grenzen und es gibt noch zahlreiche Hürden, die überwunden werden müssen, bis die automatische Segmentierung im klinischen Alltag Anwendung finden wird. Die Abwägung zwischen Nutzen und Risiko ist eine Gratwanderung. Für den verantwortungsvollen Einsatz solcher KI-Tools ist deren ständige Überwachung nötig. [170]

5 Zusammenfassung

Der demographischen Wandel führt zu einer erhöhten Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen. Ursachen hierfür sind unter anderem die Zunahme chronischer Krankheiten, die die Nieren schädigen, ebenso wie nephrotoxische Medikamente, Diagnostika und Therapien.

In der klinischen Praxis werden zur Beurteilung der Nierenfunktion bisher hauptsächlich der Laborparameter Kreatinin und die GFR herangezogen. Diese Methoden sind gut verfügbar und kostengünstig. Allerdings kann der Serumkreatininspiegel durch Muskelaktivität verfälscht werden. Zusätzlich können anhand dieser Parameter Nierenschäden erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt werden. Weitere nichtinvasive diagnostische Methoden umfassen die CT-Aufnahme, die mit Strahlenbelastung einhergeht, sowie die Ultraschalluntersuchung, deren Qualität von der Erfahrung des Untersuchers und der Konstitution des Patienten abhängt.

Die funktionelle multiparametrische Magnetresonanztomographie ist eine weitere Möglichkeit die Nieren nichtinvasiv und strahlungsfrei zu untersuchen. Dabei wird die gesamte Niere abgebildet und quantitative Gewebeparameter können erhoben werden: Nierenvolumen, Diffusion (ADC-Sequenz), die Oxygenierung (BOLD-Sequenz) sowie die Durchblutung (ASL-Sequenz). Es existieren bisher noch keine standardisierten Protokolle zur Akquisition und Auswertung dieser Gewebeparameter und die Reproduzierbarkeit ist noch nicht vollständig geklärt. Diese wären nötig, um das Nieren-fMRT zukünftig in den klinischen Alltag zu integrieren.

Ziele dieser Arbeit waren: I) Sequenzen und Auswertungsmethoden hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit und Genauigkeit zu testen. Dazu wurde anhand einer prospektiven Patienten- und Probandenstudie die Reproduzierbarkeit von den manuellen Segmentierungs-, bzw. Auswertungsmethoden (ROI-Methode und Gewebesegmentierung) und die Reproduzierbarkeit der untersuchten Sequenzen genauer analysiert. II) Darüber hinaus wird eine Deep Learning-basierte automatische Segmentierung getestet und ihre Segmentierungsgenauigkeit durch einen Vergleich mit der manuellen Gewebesegmentierung untersucht.

Für diese Studie wurden Patienten rekrutiert, die mit einer Radionuklidtherapie behandelt werden. Dabei wird ein radioaktiver Ligand injiziert, welcher an die Tumorzellen bindet und somit diese lokal bestrahlt. Durch die Ausscheidung des Liganden über die Niere und die damit verbundene Strahlenbelastung können Nierenschäden resultieren. Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion ist bei dieser Behandlung daher von großer Bedeutung. Hierfür ist eine sensitive Nierendiagnostik erforderlich, um frühzeitig Nierenschädigungen zu erkennen und diese zu therapieren, beziehungsweise die Radionuklidtherapie auszusetzen.

Es wurden von 10 gesunden Probanden jeweils zwei Nieren-MRTs sowie von 24 Patienten unter Radionuklidtherapie ein bis vier Nieren-MRTs mit verschiedenen Sequenzen (ASL, BOLD, Diffusion, Dixon, T1-gewichtete, T2-Mapping, T1-Mapping VFA und MOLLI) aufgenommen. Diese wurden mittels ROI-basierter und mittels gewebesegmentierender Methode manuell ausgewertet. Die Probandenmessungen ergaben dabei 1160 Masken und die Patientenmessungen 3422 Masken.

Es wurde die Retest-Reliabilität der einzelnen fMRT-Sequenzen in Nierenkortex und Nierenmark bestimmt und die ROI-basierte Auswertungsmethode mit der manuellen Gewebesegmentierung verglichen. Im Allgemeinen konnte eine gute Reproduzierbarkeit der verschiedenen fMRT-Parameter nachgewiesen werden. Generell zeigten die strukturellen fMRT-Parameter (T1-Mapping MOLLI, ADC-Sequenz) eine bessere Reproduzierbarkeit im Vergleich zu den funktionellen (ASL- und BOLD-Sequenz). Die Werte des Nierenkortex waren dabei besser als die des Nierenmarks. Vergleicht man die beiden manuellen Auswertungsmethoden, so war die Gewebesegmentierung mit einer höheren Retest-Reliabilität der ROI-basierten Segmentierung überlegen.

Bei der Evaluation der Deep Learning-basierten automatischen Segmentierung der Nieren wurde diese mit der manuellen Gewebesegmentierung verglichen. Deep Learning ist ein Teilgebiet des maschinellen Lernens. Auf Basis von trainierten Algorithmen können Muster erkannt, Merkmale automatisch extrahiert und somit komplexe Aufgaben, wie das Segmentieren von Nieren, gelöst werden. In dieser Studie wurde zuerst ein Lernalgorithmus auf Basis von Deep Learning

mit 85% der manuell gewebesegmentierten Masken trainiert. Mit den restlichen 15% wurde die automatische Segmentierung des Modells getestet. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der automatischen und der manuellen Segmentierung mit einem Dice-Koeffizienten von 98,00%, einem Jaccard-Koeffizienten von 80,70% sowie Korrelationskoeffizienten von über 0,9. Des Weiteren konnte mittels Wilcoxon-Test keine signifikante Abweichung zwischen den zwei Segmentierungsmethoden nachgewiesen werden. Vergleicht man die Sequenzen, so war die Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Segmentierung bei der T1-gewichteten FLASH 2D-Sequenz und der Dixon-Sequenz höher als bei der BOLD- und der T1-Mapping-Sequenz.

Die Studie hat gezeigt, dass die manuelle Gewebesegmentierung der ROI-Methode bezüglich der Reproduzierbarkeit überlegen ist. Hinsichtlich der Sequenzen sind vor allem die strukturellen Sequenzen gut reproduzierbar. Die verwendeten strukturellen Sequenzen könnten dementsprechend als mögliche Standard-Sequenzen in Frage kommen. Die funktionellen Sequenzen (ASL- und BOLD-Sequenz) mit geringerer Reproduzierbarkeit sollten in zusätzlichen Studien genauer untersucht werden und Störfaktoren, die die Nierendurchblutung beeinflussen weiter minimiert werden. Sodass auch diese beiden Sequenzen zuverlässigere Parameter generieren.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass die KI-gestützte Segmentierung sehr genau ist. Eine Anwendung der KI zur Segmentierung von Nieren ist somit grundsätzlich denkbar. Allerdings sind trotz der bereits hohen Übereinstimmung der manuellen und automatischen Gewebesegmentierung größere Studien nötig, um den Algorithmus weiter zu trainieren und zu testen.

Standardisierte, reproduzierbare Sequenzen in Kombination mit einer KI-gestützten Auswertungsmethode könnten die Nierendiagnostik im klinischen Alltag weiterentwickeln und somit nichtinvasives, strahlenfreies Erheben von Gewebeparameter der Nieren ermöglichen, welche Aufschluss über die Nierenfunktion geben können.

6 Referenzen

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Niere (entnommen aus [25] mit Genehmigung von Dr. Cecilia Liang, geborene Zhang).....	4
Abbildung 2: Gleichgewichtszustand, maximale Längsmagnetisierung in Z-Richtung (in Anlehnung an [75])	12
Abbildung 3: Links: Bei 90°-Puls maximale Transversalmagnetisierung; Rechts: Bei 180°-Puls negative Längsmagnetisierung (in Anlehnung an [75])	13
Abbildung 4: T1-Relaxation: Spins richten sich von der Transversalmagnetisierung in XY-Ebene zurück in die Längsmagnetisierung in Z-Richtung aus (in Anlehnung an [75]).....	13
Abbildung 5: Verlust der Phasenkohärenz, Dephasierung der Spins und damit Verringerung der transversalen Magnetisierung (in Anlehnung an [75])	14
Abbildung 6: Darstellung des Prinzips eines künstlichen neuronalen Netzes (in Anlehnung an [111])	22
Abbildung 7: Veranschaulichung des grundlegenden Konzepts eines künstlichen neuronalen Netzes (in Anlehnung an [107]).....	23
Abbildung 8: Veranschaulichung des Grundkonzeptes von CNN (in Anlehnung an [107]).....	25
Abbildung 9: Bildbeispiel für die ROI-Methode in der Sequenz T1-Mapping: Nierenrinde (gelb), Nierenmark (lila)	34
Abbildung 10: Nierensequenz T1_map_molli: Rechte Niere: Markierung des Nierenvolumen ohne Nierenbecken; Linke Niere: Markierung der Nierenrinde	34
Abbildung 11: Bildbeispiel von Nieren in T1-Sequenz mit mehreren Zysten (orange markiert)	35
Abbildung 12: Graphische Übersicht des Studienaufbaus	38
Abbildung 13: Bildbeispiel für die ASL-Sequenz mittels pCASL-Technik mit Darstellung des renalen Blutflusses (RBF) (ml/min/100g) (auch veröffentlicht in [131]).....	44
Abbildung 14: Bildbeispiel für die Diffusion-Weighted-Imaging mittels IVIM-Technik, ADC map ($10 - 6 \text{ mm}^2/\text{s}$) (auch veröffentlicht in [131]).....	45
Abbildung 15: Bildbeispiel für die Fettsequenz Dixon.....	45

Abbildung 16: Bildbeispiel für die Sequenz T1-Mapping mittels VFA (ms) (auch veröffentlicht in [131]).....	45
Abbildung 17: Bildbeispiel für die Sequenz T1-Mapping mittels MOLLI (ms) ...	46
Abbildung 18: Bildbeispiel für die Sequenz T2-Mapping (ms) (auch veröffentlicht in [131]).....	46
Abbildung 19: Bildbeispiel für die BOLD-Sequenz (ms) (auch veröffentlicht in [131]).....	46
Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramme der verschiedenen Sequenzen	49
Abbildung 21: Bildbeispiel Vergleich manuell und automatisch erstellte Masken; A= Dixon-Sequenz, B= T1 FLASH 2D-Sequenz, C= T2*/BOLD-Sequenz, D=T1 map VFA-Sequenz.....	50
Abbildung 22: Bildbeispiel manuell und automatisch segmentierter Niere mit Zyste in Dixon-Sequenz (grün markiert)	51
Abbildung 23: Boxplot von Dice-Koeffizienten aufgeteilt nach den einzelnen Sequenzen.....	53
Abbildung 24: Boxplot von Jaccard-Koeffizienten aufgeteilt nach den einzelnen Sequenzen.....	53
Abbildung 25: Korrelation zwischen manuell und automatisch segmentiertem linken Nierenvolumen	55
Abbildung 26: Korrelation zwischen manuell und automatisch segmentiertem rechten Nierenvolumen.....	55
Abbildung 27: Bland-Altman-Diagramm von manuell und automatisch segmentiertem Volumen der linken Niere	56
Abbildung 28: Bland-Altman-Diagramm von manuell und automatisch segmentiertem Volumen der rechten Niere	56

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Sequenzen und deren Vorteile und Hauptanwendungen [89] ergänzt durch [15, 80, 101]	21
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden	30
Tabelle 3: Einstellung für die jeweiligen Sequenzen (Dim.= Dimension, TR= Repetitionszeit, TE= Echozeit, FOV= field of view=Bildausschnitt) (in Anlehnung an [131])	32
Tabelle 4: Einstellungen zum Trainieren des Modells	37
Tabelle 5: Übersicht Probandenkollektiv	42
Tabelle 6: Übersicht Patientenkollektiv (M= männlich, W= weiblich, NET= Neuroendokriner Tumor).....	43
Tabelle 7: Übersicht Ergebnisse der Probandendaten (auch veröffentlicht in [131]).....	47
Tabelle 8: Überblick Vergleich von automatisch und manueller Segmentierung (Mes. = Messungen, auto. = automatische, proz. = prozentuelle, Nierenvol. = Nierenvolumen)	52
Tabelle 9: Ergebnis des Wilcoxon-Tests für die manuelle und automatische Segmentierung des linken Nierenvolumens.....	54
Tabelle 10: Ergebnis des Wilcoxon-Tests für die manuelle und automatische Segmentierung des rechten Nierenvolumens	54
Tabelle 11: Pearson-Korrelation des linken und rechten Nierenvolumens getrennt im Vergleich manueller und automatischer Segmentierung	54

7 Literaturverzeichnis

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR. Data from: Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis: Dryad; 2017.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298:2038–2047. doi:10.1001/jama.298.17.2038.
3. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1275–1283. doi:10.2215/CJN.02050309.
4. Perazella MA. Radiocontrast-induced nephropathy: an update. *Minerva Urol Nefrol*. 2009;61:215–233.
5. Dewit L, Verheij M, Valdés Olmos RA, Arisz L. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high-dose irradiation of the human kidney. *Eur J Cancer*. 1993;29A:2239–2243. doi:10.1016/0959-8049(93)90214-z.
6. Sitter T. Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) : Serie Laborparameter, Folge 6. [Serum creatinine and estimated glomerular filtration rate]. *MMW Fortschr Med*. 2021;163:50–51. doi:10.1007/s15006-021-9853-3.
7. Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, Kluth DC. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney Int*. 2014;85:1039–1048. doi:10.1038/ki.2013.512.
8. Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:661–665. doi:10.1097/00041552-200411000-00013.
9. Geist BK, Baltzer P, Fueger B, Hamboeck M, Nakuz T, Papp L, et al. Assessment of the kidney function parameters split function, mean transit time, and outflow efficiency using dynamic FDG-PET/MRI in healthy subjects. *Eur J Hybrid Imaging*. 2019;3:3. doi:10.1186/s41824-019-0051-9.
10. Rathke H, Haufe S, Haberkorn U. Warum braucht die Nephrologie heute noch die Nierenzintigraphie? *Nephrologe*. 2018;13:244–250. doi:10.1007/s11560-018-0266-y.
11. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Leitlinie für Kontrastmittel - Version 10.0. In: ESUR Leitlinie für Kontrastmittel.
12. Buchanan C, Mahmoud H, Cox E, Noble R, Prestwich B, Kasmi I, et al. Multiparametric MRI assessment of renal structure and function in acute kidney injury and renal recovery. *Clin Kidney J*. 2021;14:1969–1976. doi:10.1093/ckj/sfaa221.
13. Hueper K, Gueler F, Bräsen JH, Gutberlet M, Jang M-S, Lehner F, et al. Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F1444-51. doi:10.1152/ajprenal.00064.2015.
14. Fenchel M, Martirosian P, Langanke J, Giersch J, Miller S, Stauder NI, et al. Perfusion MR imaging with FAIR true FISP spin labeling in patients with and without renal artery stenosis: initial experience. *Radiology*. 2006;238:1013–1021. doi:10.1148/radiol.2382041623.

15. Wang Y-C, Feng Y, Lu C-Q, Ju S. Renal fat fraction and diffusion tensor imaging in patients with early-stage diabetic nephropathy. *Eur Radiol.* 2018;28:3326–3334. doi:10.1007/s00330-017-5298-6.
16. Wang F, Lee SY, Adelnia F, Takahashi K, Harkins KD, He L, et al. Severity of polycystic kidney disease revealed by multiparametric MRI. *Magn Reson Med.* 2023;90:1151–1165. doi:10.1002/mrm.29679.
17. Mendichovszky I, Pullens P, Dekkers I, Nery F, Bane O, Pohlmann A, et al. Technical recommendations for clinical translation of renal MRI: a consensus project of the Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *MAGMA.* 2020;33:131–140. doi:10.1007/s10334-019-00784-w.
18. Kahn CE. Artificial intelligence in radiology: decision support systems. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1994;14:849–861. doi:10.1148/radiographics.14.4.7938772.
19. Chaudhari AS, Fang Z, Kogan F, Wood J, Stevens KJ, Gibbons EK, et al. Super-resolution musculoskeletal MRI using deep learning. *Magn Reson Med.* 2018;80:2139–2154. doi:10.1002/mrm.27178.
20. Qi D, Hao C, Lequan Y, Lei Z, Jing Q, Defeng W, et al. Automatic Detection of Cerebral Microbleeds From MR Images via 3D Convolutional Neural Networks. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016;35:1182–1195. doi:10.1109/TMI.2016.2528129.
21. Rajpurkar P, Irvin J, Ball RL, Zhu K, Yang B, Mehta H, et al. Deep learning for chest radiograph diagnosis: A retrospective comparison of the CheXNeXt algorithm to practicing radiologists. *PLoS Med.* 2018;15:e1002686. doi:10.1371/journal.pmed.1002686.
22. Paul R, Hawkins SH, Balagurunathan Y, Schabath MB, Gillies RJ, Hall LO, Goldgof DB. Deep Feature Transfer Learning in Combination with Traditional Features Predicts Survival Among Patients with Lung Adenocarcinoma. *Tomography.* 2016;2:388 - 395. doi:10.18383/j.tom.2016.00211.
23. Aumüller G. Anatomie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2017:138; 763-773.
24. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet.* 2013;382:158–169. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
25. Zhang CE. Evaluation der 3D Arterial Spin Labeling Technik zur Perfusionsmessung der menschlichen Niere an Probanden und Patienten mittels einer Turbo Gradient Spin Echo Sequenz: Universität Tübingen; 2021.
26. Kistler AD. Niereninsuffizienz – eine verborgene Epidemie. [Not Available]. *Ther Umsch.* 2018;75:333. doi:10.1024/0040-5930/a001005.
27. Thaiss F. Langfristige körperliche und psychische Folgen chronischer Nierenerkrankungen. [Long-term physical and psychological consequences of chronic kidney disease]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2022;65:488–497. doi:10.1007/s00103-022-03515-0.
28. Klaus R, Niyazi M, Lange-Sperandio B. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiat Oncol.* 2021;16:43. doi:10.1186/s13014-021-01764-y.

29. Köst S, Dörr W, Keinert K, Glaser F-H, Endert G, Herrmann T. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int J Radiat Biol.* 2002;78:695–702. doi:10.1080/09553000210134791.
30. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105:295–309. doi:10.1159/000475526.
31. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:1091–1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322.
32. Banerjee S, Pillai MRA, Knapp FFR. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chemical Reviews.* 2015;115:2934–2974. doi:10.1021/cr500171e.
33. Springer G, Facharztmagazine R. Pluvicto® - die erste Radioligandentherapie beim Prostatakarzinom. *Im Fokus Onkologie.* 2023;26:68. doi:10.1007/s15015-023-3187-1.
34. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. S3-Leitlinie Prostatakarzinom: Version 6.2 - Oktober 2021 AWMF-Registernummer: 043/022OL. In: *Leitlinienprogramm Onkologie.* p. 218–223.
35. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376:125–135. doi:10.1056/NEJMoa1607427.
36. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with 111In-DTPA-D-Phe1- and 123I-Tyr3-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:716–731. doi:10.1007/BF00181765.
37. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WDW. Expression of the Prostate-specific Membrane Antigen. *Cancer Res.* 1994;54:1807–1811.
38. van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, Herder WW de, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R1-8. doi:10.1530/EJE-14-0488.
39. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2015;56:914–920. doi:10.2967/jnumed.114.147413.
40. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85–90. doi:10.2967/jnumed.116.183194.
41. European medicines agency. Zulassungsdetails für Lutathera® in Europa. 22.09.2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera#authorisation-details-section>. Accessed 3 Feb 2024.
42. Parihar AS, Chopra S, Prasad V. Nephrotoxicity after radionuclide therapies. *Transl Oncol.* 2022;15:101295. doi:10.1016/j.tranon.2021.101295.

43. May KS, Yang GY, Khushalani NI, Chandrasekhar R, Wilding GE, Flaherty L, et al. Association of Technetium(99m) MAG-3 renal scintigraphy with change in creatinine clearance following chemoradiation to the abdomen in patients with gastrointestinal malignancies. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2010;1:7–15. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2010.001.
44. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ¹⁷⁷Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res*. 2018;8:32. doi:10.1186/s13550-018-0386-4.
45. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:5–19. doi:10.1007/s00259-014-2893-5.
46. Steinhelfer L, Lunger L, Cala L, Pfob CH, Lapa C, Hartrampf PE, et al. Long-Term Nephrotoxicity of ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy. *J Nucl Med*. 2023;79–84. doi:10.2967/jnumed.123.265986.
47. Melis M, Krenning EP, Bernard BF, Barone R, Visser TJ, Jong M de. Localisation and mechanism of renal retention of radiolabelled somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1136–1143. doi:10.1007/s00259-005-1793-0.
48. Drzezga A, Layer G, Rühm W. Therapeutische Verfahren in der Nuklearmedizin: Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung. 22/23.09.2022;2022:23–34.
49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
50. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: G. Herold; 2021:603; 968.
51. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Medical Clinics of North America*. 2005;89:457–473. doi:10.1016/j.mcna.2004.11.009.
52. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1015–1023. doi:10.2215/CJN.11141113.
53. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017;136:302–308. doi:10.1159/000469669.
54. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, et al. Creatinine clearance and signs of end-organ damage in primary hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2004;18:511–516. doi:10.1038/sj.jhh.1001689.
55. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41. doi:10.1159/000180580.
56. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
57. Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2016. doi:10.3238/PersUro.2016.08.22.01.

58. Esteves FP, Halkar RK, Issa MM, Grant S, Taylor A. Comparison of camera-based ^{99m}Tc-MAG3 and 24-hour creatinine clearances for evaluation of kidney function. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:W316-9. doi:10.2214/AJR.05.1025.
59. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1079–1088. doi:10.2215/CJN.11511114.
60. Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, Zeeuw D de. Microalbuminuria: target for renoprotective therapy PRO. *Kidney Int.* 2014;86:40–49. doi:10.1038/ki.2013.490.
61. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2974–2984. doi:10.1681/ASN.2006040377.
62. Heerspink HJL, Kröpelin TF, Hoekman J, Zeeuw D de. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2055–2064. doi:10.1681/ASN.2014070688.
63. IVERSEN P, BRUN C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med.* 1951;11:324–330. doi:10.1016/0002-9343(51)90169-6.
64. Amann K. Nephrologische Diagnostik: Nierenbiopsie. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, et al., editors. *SpringerReference Innere Medizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1–4. doi:10.1007/978-3-642-54676-1_39-1.
65. Whittier WL. Complications of the percutaneous kidney biopsy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19:179–187. doi:10.1053/j.ackd.2012.04.003.
66. Gassert F, Schnitzer M, Kim SH, Kunz WG, Ernst BP, Clevert D-A, et al. Vergleich von Magnetresonanztomografie und kontrastverstärktem Ultraschall als diagnostische Optionen bei unklaren zystischen Nierenläsionen – Eine Kosteneffektivitätsanalyse. [Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980).* 2021;42:411–417. doi:10.1055/a-1110-7172.
67. Olson MC, Abel EJ, Mankowski Gettle L. Contrast-Enhanced Ultrasound in Renal Imaging and Intervention. *Curr Urol Rep.* 2019;20:73. doi:10.1007/s11934-019-0936-y.
68. Stock KF. Klinischer Ultraschall in der Nephrologie. [Clinical ultrasound in nephrology]. *Nephrologe.* 2021;16:189–199. doi:10.1007/s11560-021-00499-x.
69. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;43:1–9. doi:10.3233/CH-2009-1216.
70. Spiesecke P, Münch F, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Multiparametric ultrasound findings in acute kidney failure due to rare renal cortical necrosis. *Sci Rep.* 2021;11:2060. doi:10.1038/s41598-021-81690-x.
71. Putz FJ, Erlmeier A, Wiesinger I, Verloh N, Stroszczynski C, Banas B, Jung EM. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in renal imaging at an interdisciplinary ultrasound centre: Possibilities of dynamic microvascularisation and perfusion. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;66:293–302. doi:10.3233/CH-179103.
72. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277–2284. doi:10.1056/NEJMra072149.

73. Bos D, Guberina N, Zensen S, Opitz M, Forsting M, Wetter A. Radiation Exposure in Computed Tomography. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120:135–141. doi:10.3238/arztebl.m2022.0395.
74. Erley CM, Bader BD. Auswirkungen einer intravasalen Röntgenkontrastmittelgabe auf die Nierenfunktion--Risiken und Prävention. [Consequences of intravascular contrast media on kidney function-- risk and prevention]. *Fortschr Röntgenstr.* 2000;172:791–797. doi:10.1055/s-2000-7889.
75. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009:1-11; 17-22; 44-48; 82.
76. Schick F. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. [The bases of magnetic resonance tomography]. *Radiologe.* 2007;47 Suppl 1:S7-23; quiz S24-5. doi:10.1007/s00117-007-1509-5.
77. Hüper K, Kühn B, Gutberlet M. MRT-Perfusionsmessung mit Arterial Spin Labelling – Anwendung für die Niere und Transplantatniere. *Radiologie up2date.* 2016;16:107–124. doi:10.1055/s-0042-105420.
78. Kukuk G, Greschus S, Goldstein J, Pieper C. Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date.* 2017;17:83–103. doi:10.1055/s-0042-122605.
79. Lanzman RS, Notohamiprodjo M, Wittsack HJ. Funktionelle Magnetresonanztomographie der Nieren. [Functional magnetic resonance imaging of the kidneys]. *Radiologe.* 2015;55:1077–1087. doi:10.1007/s00117-015-0044-z.
80. Friedli I, Crowe LA, Berchtold L, Moll S, Hadaya K, Perrot T de, et al. New Magnetic Resonance Imaging Index for Renal Fibrosis Assessment: A Comparison between Diffusion-Weighted Imaging and T1 Mapping with Histological Validation. *Sci Rep.* 2016;6:30088. doi:10.1038/srep30088.
81. Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, van Vo Chieu D, Gutberlet M, Winterle S, et al. Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2016;44:112–121. doi:10.1002/jmri.25158.
82. Selby NM, Blankestijn PJ, Boor P, Combe C, Eckardt K-U, Eikefjord E, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for chronic kidney disease: a position paper from the European Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:ii4-ii14. doi:10.1093/ndt/gfy152.
83. Nery F, Buchanan CE, Hartevelde AA, Odudu A, Bane O, Cox EF, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal ASL MRI. *MAGMA.* 2020;33:141–161. doi:10.1007/s10334-019-00800-z.
84. Bane O, Mendichovszky IA, Milani B, Dekkers IA, Deux J-F, Eckerbom P, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal BOLD MRI. *MAGMA.* 2020;33:199–215. doi:10.1007/s10334-019-00802-x.
85. Dekkers IA, Boer A de, Sharma K, Cox EF, Lamb HJ, Buckley DL, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal T1 and T2 mapping MRI. *MAGMA.* 2020;33:163–176. doi:10.1007/s10334-019-00797-5.
86. Ljimini A, Caroli A, Laustsen C, Francis S, Mendichovszky IA, Bane O, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal diffusion-weighted MRI. *MAGMA.* 2020;33:177–195. doi:10.1007/s10334-019-00790-y.

87. Michaely HJ, Schoenberg SO, Ittrich C, Dikow R, Bock M, Guenther M. Renal disease: value of functional magnetic resonance imaging with flow and perfusion measurements. *Invest Radiol.* 2004;39:698–705. doi:10.1097/00004424-200411000-00008.
88. Alsop DC, Detre JA. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology.* 1998;208:410–416. doi:10.1148/radiology.208.2.9680569.
89. Zhou J-Y, Wang Y-C, Zeng C-H, Ju S-H. Renal Functional MRI and Its Application. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48:863–881. doi:10.1002/jmri.26180.
90. Heusch P, Wittsack H-J, Blondin D, Ljimini A, Nguyen-Quang M, Martirosian P, et al. Functional evaluation of transplanted kidneys using arterial spin labeling MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2014;40:84–89. doi:10.1002/jmri.24336.
91. Lanzman RS, Robson PM, Sun MR, Patel AD, Mentore K, Wagner AA, et al. Arterial spin-labeling MR imaging of renal masses: correlation with histopathologic findings. *Radiology.* 2012;265:799–808. doi:10.1148/radiol.12112260.
92. Yildirim E, Kirbas I, Teksam M, Karadeli E, Gullu H, Ozer I. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in renal artery stenosis. *Eur J Radiol.* 2008;65:148–153. doi:10.1016/j.ejrad.2007.03.007.
93. Lassel EA, Rao R, Schwenke C, Schoenberg SO, Michaely HJ. Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014;24:241–249. doi:10.1007/s00330-013-3004-x.
94. Eggers H, Börner P. Chemical shift encoding-based water-fat separation methods. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2014;40:251–268. doi:10.1002/jmri.24568.
95. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology.* 1984;153:189–194. doi:10.1148/radiology.153.1.6089263.
96. Bley TA, Wieben O, François CJ, Brittain JH, Reeder SB. Fat and water magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010;31:4–18. doi:10.1002/jmri.21895.
97. Wolf M, Boer A de, Sharma K, Boor P, Leiner T, Sunder-Plassmann G, et al. Magnetic resonance imaging T1- and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:ii41–ii50. doi:10.1093/ndt/gfy198.
98. Hricak H, Crooks L, Sheldon P, Kaufman L. Nuclear magnetic resonance imaging of the kidney. *Radiology.* 1983;146:425–432. doi:10.1148/radiology.146.2.6849088.
99. Huang Y, Sadowski EA, Artz NS, Seo S, Djamali A, Grist TM, Fain SB. Measurement and comparison of T1 relaxation times in native and transplanted kidney cortex and medulla. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011;33:1241–1247. doi:10.1002/jmri.22543.
100. Tadamura E, Hatabu H, Li W, Prasad PV, Edelman RR. Effect of oxygen inhalation on relaxation times in various tissues. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1997;7:220–225. doi:10.1002/jmri.1880070134.
101. Franke M, Baeßler B, Vechtel J, Dafinger C, Höhne M, Borgal L, et al. Magnetic resonance T2 mapping and diffusion-weighted imaging for early detection of cysto-

- genesis and response to therapy in a mouse model of polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92:1544–1554. doi:10.1016/j.kint.2017.05.024.
102. Prasad PV, Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI. *Circulation.* 1996;94:3271–3275. doi:10.1161/01.cir.94.12.3271.
 103. Pruijm M, Milani B, Pivin E, Podhajska A, Vogt B, Stuber M, Burnier M. Reduced cortical oxygenation predicts a progressive decline of renal function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93:932–940. doi:10.1016/j.kint.2017.10.020.
 104. Milani B, Ansaloni A, Sousa-Guimaraes S, Vakilzadeh N, Piskunowicz M, Vogt B, et al. Reduction of cortical oxygenation in chronic kidney disease: evidence obtained with a new analysis method of blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:2097–2105. doi:10.1093/ndt/gfw362.
 105. Epstein FH, Prasad P. Effects of furosemide on medullary oxygenation in younger and older subjects. *Kidney Int.* 2000;57:2080–2083. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00057.x.
 106. Gloviczki ML, Lerman LO, Textor SC. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI in renovascular hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:370–377. doi:10.1007/s11906-011-0218-7.
 107. Mazurowski MA, Buda M, Saha A, Bashir MR. Deep learning in radiology: An overview of the concepts and a survey of the state of the art with focus on MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2019;49:939–954. doi:10.1002/jmri.26534.
 108. Hinton GE, Osindero S, Teh Y-W. A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural Comput.* 2006;18:1527–1554. doi:10.1162/neco.2006.18.7.1527.
 109. Noda K, Yamaguchi Y, Nakadai K, Okuno HG, Ogata T. Audio-visual speech recognition using deep learning. *Appl Intell.* 2015;42:722–737. doi:10.1007/s10489-014-0629-7.
 110. Liu W, Wang Z, Liu X, Zeng N, Liu Y, Alsaadi FE. A survey of deep neural network architectures and their applications. *Neurocomputing.* 2017;234:11–26. doi:10.1016/j.neucom.2016.12.038.
 111. Lundervold AS, Lundervold A. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. *Z Med Phys.* 2019;29:102–127. doi:10.1016/j.zemedi.2018.11.002.
 112. Hinton G. Deep Learning-A Technology With the Potential to Transform Health Care. *JAMA.* 2018;320:1101–1102. doi:10.1001/jama.2018.11100.
 113. SFR-IA Group, CERF, French Radiology Community. Artificial intelligence and medical imaging 2018: French Radiology Community white paper. *Diagn Interv Imaging.* 2018;99:727–742. doi:10.1016/j.diii.2018.10.003.
 114. Kart T, Fischer M, Küstner T, Hepp T, Bamberg F, Winzeck S, et al. Deep Learning-Based Automated Abdominal Organ Segmentation in the UK Biobank and German National Cohort Magnetic Resonance Imaging Studies. *Invest Radiol.* 2021;56:401–408. doi:10.1097/RLI.0000000000000755.

115. Kim H, Jung J, Kim J, Cho B, Kwak J, Jang JY, et al. Abdominal multi-organ auto-segmentation using 3D-patch-based deep convolutional neural network. *Sci Rep.* 2020;10:6204. doi:10.1038/s41598-020-63285-0.
116. Wong J, Fong A, McVicar N, Smith S, Giambattista J, Wells D, et al. Comparing deep learning-based auto-segmentation of organs at risk and clinical target volumes to expert inter-observer variability in radiotherapy planning. *Radiother Oncol.* 2020;144:152–158. doi:10.1016/j.radonc.2019.10.019.
117. Küstner T, Hepp T, Fischer M, Schwartz M, Fritsche A, Häring H-U, et al. Fully Automated and Standardized Segmentation of Adipose Tissue Compartments via Deep Learning in 3D Whole-Body MRI of Epidemiologic Cohort Studies. *Radiol Artif Intell.* 2020;2:e200010. doi:10.1148/ryai.2020200010.
118. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal.* 2017;42:60–88. doi:10.1016/j.media.2017.07.005.
119. Shelhamer E, Long J, Darrell T. Fully Convolutional Networks for Semantic Segmentation. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2017;39:640–651. doi:10.1109/TPAMI.2016.2572683.
120. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab N, editor. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015: 18th International Conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, Proceedings, Part III.* 1st ed. Cham: Springer International Publishing; Springer; 2015. p. 234–241. doi:10.1007/978-3-319-24574-4_28.
121. Zunair H, Ben Hamza A. Sharp U-Net: Depthwise convolutional network for biomedical image segmentation. *Comput Biol Med.* 2021;136:104699. doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104699.
122. Conze P-H, Kavur AE, Cornec-Le Gall E, Gezer NS, Le Meur Y, Selver MA, Rousseau F. Abdominal multi-organ segmentation with cascaded convolutional and adversarial deep networks. *Artif Intell Med.* 2021;117:102109. doi:10.1016/j.artmed.2021.102109.
123. Lavdas I, Glocker B, Kamnitsas K, Rueckert D, Mair H, Sandhu A, et al. Fully automatic, multiorgan segmentation in normal whole body magnetic resonance imaging (MRI), using classification forests (CFs), convolutional neural networks (CNNs), and a multi-atlas (MA) approach. *Med Phys.* 2017;44:5210–5220. doi:10.1002/mp.12492.
124. Zhang W, Li R, Deng H, Wang L, Lin W, Ji S, Shen D. Deep convolutional neural networks for multi-modality isointense infant brain image segmentation. *Neuroimage.* 2015;108:214–224. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.061.
125. Pereira S, Pinto A, Alves V, Silva CA. Brain Tumor Segmentation Using Convolutional Neural Networks in MRI Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016;35:1240–1251. doi:10.1109/TMI.2016.2538465.
126. Spiegel M, Hahn DA, Daum V, Wasza J, Hornegger J. Segmentation of kidneys using a new active shape model generation technique based on non-rigid image registration. *Comput Med Imaging Graph.* 2009;33:29–39. doi:10.1016/j.compmedimag.2008.10.002.

127. Tabrizi PR, Mansoor A, Cerrolaza JJ, Jago J, Linguraru MG. Automatic kidney segmentation in 3D pediatric ultrasound images using deep neural networks and weighted fuzzy active shape model. In: 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018); 4/4/2018 - 4/7/2018; Washington, DC. Piscataway, NJ: IEEE; 2018. p. 1170–1173. doi:10.1109/ISBI.2018.8363779.
128. Mendoza CS, Kang X, Safdar N, Myers E, Peters CA, Linguraru MG. Kidney segmentation in ultrasound via genetic initialization and Active Shape Models with rotation correction. In: 2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2013); 4/7/2013 - 4/11/2013; San Francisco, CA, USA. Piscataway, NJ: IEEE; 2013. p. 69–72. doi:10.1109/ISBI.2013.6556414.
129. Kirschner M, Becker M, Wesarg S. 3D active shape model segmentation with nonlinear shape priors. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2011;14:492–499. doi:10.1007/978-3-642-23629-7_60.
130. Tsagaan B, Shimizu A, Kobatake H, Miyakawa K. An Automated Segmentation Method of Kidney Using Statistical Information. In: Goos G, Hartmanis J, van Leeuwen J, Dohi T, Kikinis R, editors. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2002.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002. p. 556–563. doi:10.1007/3-540-45786-0_69.
131. Liang C, Loster I, Ursprung S, Ghoul A, Küstner T, Gückel B, et al. Multiparametrische funktionelle MRT der Nieren – Evaluation der Wiederholbarkeit und des Effektes verschiedener manueller und automatischer Bildanalysestrategien. [Multiparametric functional MRI of the kidneys - evaluation of test-retest repeatability and effects of different manual and automatic image analysis strategies]. *Fortschr Röntgenstr* 2025. doi:10.1055/a-2480-4885.
132. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 1998;40:383–396. doi:10.1002/mrm.1910400308.
133. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage.* 2004;23 Suppl 1:S208-19. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
134. Andersson JLR, Graham MS, Drobnjak I, Zhang H, Filippini N, Bastiani M. Towards a comprehensive framework for movement and distortion correction of diffusion MR images: Within volume movement. *Neuroimage.* 2017;152:450–466. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.085.
135. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988;168:497–505. doi:10.1148/radiology.168.2.3393671.
136. Pekar J, Moonen CT, van Zijl PC. On the precision of diffusion/perfusion imaging by gradient sensitization. *Magn Reson Med.* 1992;23:122–129. doi:10.1002/mrm.1910230113.
137. Gilliam C, Kustner T, Blu T. 3D motion flow estimation using local all-pass filters. In: 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2016); 4/13/2016 - 4/16/2016; Prague, Czech Republic. Piscataway, NJ: IEEE; 2016. p. 282–285. doi:10.1109/ISBI.2016.7493264.

138. Kellner E, Reisert M. NORA Medical Imaging Platform Project. 2022. <https://www.nora-imaging.com/#team>. Accessed 19 Feb 2024.
139. Savjani R. nnU-Net: Further Automating Biomedical Image Autosegmentation. *Radiol Imaging Cancer*. 2021;3:e209039. doi:10.1148/rycan.2021209039.
140. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods*. 2021;18:203–211. doi:10.1038/s41592-020-01008-z.
141. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. *Deep learning*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2016:85, 118–119, 238–239, 278–282.
142. Hopkins WG. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*. 2000;30:1–15. doi:10.2165/00007256-200030010-00001.
143. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019:685–745.
144. Raunig DL, McShane LM, Pennello G, Gatsonis C, Carson PL, Voyvodic JT, et al. Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for technical performance assessment. *Stat Methods Med Res*. 2015;24:27–67. doi:10.1177/0962280214537344.
145. Bland JM, Altman DG. Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology*. 2012;116:182–185. doi:10.1097/ALN.0b013e31823d7784.
146. Martin Bland J, Altman D. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet*. 1986;327:307–310. doi:10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
147. Rasch B, Frieze M, Hofmann W, Naumann E. Der t-Test. In: Rasch B, Frieze M, Hofmann W, Naumann E, editors. *Quantitative Methoden 1*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 67–73. doi:10.1007/978-3-662-63282-6_3.
148. Fu M, Wu W, Hong X, Liu Q, Jiang J, Ou Y, et al. Hierarchical combinatorial deep learning architecture for pancreas segmentation of medical computed tomography cancer images. *BMC Syst Biol*. 2018;12:56. doi:10.1186/s12918-018-0572-z.
149. Field AP. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. New Delhi, India: SAGE Publications; 2020:144; 552–558.
150. Schuchmann M, Sanns W. 13. Der Wilcoxon Vorzeichenrangtest für zwei verbundene Stichproben. In: Sanns W, Schuchmann M, editors. *Nichtparametrische Statistik mit Mathematica*: De Gruyter; 1999. p. 77–82. doi:10.1515/9783486800647-014.
151. Are Hugo Pripp. Pearsons eller Spearmans korrelasjonskoeffisienter. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2018.
152. Rankin AJ, Allwood-Spiers S, Lee MMY, Zhu L, Woodward R, Kuehn B, et al. Comparing the interobserver reproducibility of different regions of interest on multiparametric renal magnetic resonance imaging in healthy volunteers, patients with heart failure and renal transplant recipients. *MAGMA*. 2020;33:103–112. doi:10.1007/s10334-019-00809-4.
153. Cox EF, Buchanan CE, Bradley CR, Prestwich B, Mahmoud H, Taal M, et al. Multiparametric Renal Magnetic Resonance Imaging: Validation, Interventions, and Alterations in Chronic Kidney Disease. *Front Physiol*. 2017;8:696. doi:10.3389/fphys.2017.00696.

154. Boer A de, Hartevelde AA, Stemkens B, Blankestijn PJ, Bos C, Franklin SL, et al. Multiparametric Renal MRI: An Intrasubject Test-Retest Repeatability Study. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2021;53:859–873. doi:10.1002/jmri.27167.
155. Li L-P, Thacker J, Li W, Tan H, Wang C, Kohn O, et al. Consistency of Multiple Renal Functional MRI Measurements Over 18 Months. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2018;48:514–521. doi:10.1002/jmri.26001.
156. Odudu A, Nery F, H2020artevelde AA, Evans RG, Pendse D, Buchanan CE, et al. Arterial spin labelling MRI to measure renal perfusion: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:ii15–ii21. doi:10.1093/ndt/gfy180.
157. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, Moor EA de, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)*. 1989;77:105–111. doi:10.1042/cs0770105.
158. Pruijm M, Hofmann L, Maillard M, Tremblay S, Glatz N, Wuerzner G, et al. Effect of sodium loading/depletion on renal oxygenation in young normotensive and hypertensive men. *Hypertension*. 2010;55:1116–1122. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149682.
159. Prasad PV, Epstein FH. Changes in renal medullary pO₂ during water diuresis as evaluated by blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging: effects of aging and cyclooxygenase inhibition. *Kidney Int*. 1999;55:294–298. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00237.x.
160. Robson PM, Madhuranthakam AJ, Dai W, Pedrosa I, Rofsky NM, Alsop DC. Strategies for reducing respiratory motion artifacts in renal perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 2009;61:1374–1387. doi:10.1002/mrm.21960.
161. Segerer K, Wanner C, Steffel J, Luescher T. Niere und ableitende Harnwege: Mit 56 Tabellen. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin; 2014:25.
162. Khatir DS, Pedersen M, Jespersen B, Buus NH. Reproducibility of MRI renal artery blood flow and BOLD measurements in patients with chronic kidney disease and healthy controls. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2014;40:1091–1098. doi:10.1002/jmri.24446.
163. Li X-M, Yang L, Reng J, Xu G-H, Zhou P. Non-invasive evaluation of renal structure and function of healthy individuals with multiparametric MRI: Effects of sex and age. *Sci Rep*. 2019;9:10661. doi:10.1038/s41598-019-46996-x.
164. Eckerbom P, Hansell P, Cox E, Buchanan C, Weis J, Palm F, et al. Multiparametric assessment of renal physiology in healthy volunteers using noninvasive magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316:F693-F702. doi:10.1152/ajprenal.00486.2018.
165. Srivastava A, Chopra J, Hiralal, Sehgal G, Sharma PK, Srivastava AK. ESTIMATION OF RENAL LENGTH IN ADULT NORTH INDIAN POPULATION: A CT STUDY. *IJAR*. 2016;4:1837–1842. doi:10.16965/ijar.2015.347.
166. Westenberger JB. Automatische Gewebesegmentierung der Nieren und des Pankreas im Ganzkörper-MRT mittels Deep Learning: Universität Tübingen; 2021.

167. Fu Y, Mazur TR, Wu X, Liu S, Chang X, Lu Y, et al. A novel MRI segmentation method using CNN-based correction network for MRI-guided adaptive radiotherapy. *Med Phys*. 2018;45:5129–5137. doi:10.1002/mp.13221.
168. Hu P, Wu F, Peng J, Bao Y, Chen F, Kong D. Automatic abdominal multi-organ segmentation using deep convolutional neural network and time-implicit level sets. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2017;12:399–411. doi:10.1007/s11548-016-1501-5.
169. Chang K, Balachandar N, Lam C, Yi D, Brown J, Beers A, et al. Distributed deep learning networks among institutions for medical imaging. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25:945–954. doi:10.1093/jamia/ocy017.
170. Geis JR, Brady AP, Wu CC, Spencer J, Ranschaert E, Jaremko JL, et al. Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *Can Assoc Radiol J*. 2019;70:329–334. doi:10.1016/j.carj.2019.08.010.

8 Anhang

Sequenz	Maskenname	Schichtanzahl
IVIM HF (head to feet) = Diffusion	VXX_ivim_hf_right/left_volume	Ca 20 Schichten
	VXX_ivim_hf_right/left_roi_cortex	
	VXX_ivim_hf_right/left_roi_medulla	
T1 FLASH 2D	VXX_t1_fl2d_right/left_volume	Ca 15 Schichten
	VXX_t1_fl2d_right/left_cortex	
	VXX_t1_fl2d_right/left_roi_cortex	
	VXX_t1_fl2d_right/left_roi_medulla	
T1 map MOLLI	VXX_t1_molli_right/left_volume	1 Schicht
	VXX_t1_molli_right/left_cortex	
	VXX_t1_molli_right/left_roi_cortex	
	VXX_t1_molli_right/left_roi_medulla	
T1 map VFA	VXX_t1_map_vibe_right/left_volume	15 Schichten
	VXX_t1_map_vibe_right/left_roi_cortex	
	VXX_t1_map_vibe_right/left_roi_medulla	
Dixon	VXX_t1_dixon_cor_right/left_volume	Ca 20 Schichten
	VXX_t1_dixon_cor_right/left_cortex	
	VXX_t1_dixon_cor_right/left_roi_cortex	
	VXX_t1_dixon_cor_right/left_roi_medulla	
T2 map	VXX_t2prep_right/left_volume	1 Schicht
	VXX_t2prep_right/left_roi_cortex	
	VXX_t2prep_right/left_roi_medulla	
T2star= BOLD	VXX_t2star_right/left_volume	Ca 12 Schichten
	VXX_t2star_right/left_cortex	
	VXX_t2star_right/left_roi_cortex	
	VXX_t2star_right/left_roi_medulla	
pCASL= ASL	VXX_pcasl_right/left_volume	Ca 7 Schichten
	VXX_pcasl_right/left_cortex	
	VXX_pcasl_right/left_roi_cortex	
	VXX_pcasl_right/left_roi_medulla	

Tabelle A. 1: Übersicht Probandensegmentierung

Sequenz	Maskenname	Schichtanzahl
IVIM HF (head to feet) = Diffusion	PXX_ivim_hf_right/left_volume	Ca 20 Schichten
	PXX_ivim_hf_right/left_roi_cortex	
	PXX_ivim_hf_right/left_roi_medulla	
T1 FLASH 2D	PXX_t1_fl2d_right/left_volume	Ca 15 Schichten
	PXX_t1_fl2d_right/left_cortex	
	PXX_t1_fl2d_right/left_roi_cortex	
	PXX_t1_fl2d_right/left_roi_medulla	
T1 map MOLLI	PXX_t1_molli_right/left_volume	1 Schicht
	PXX_t1_molli_right/left_cortex	
	PXX_t1_molli_right/left_roi_cortex	
	PXX_t1_molli_right/left_roi_medulla	
T1 map VFA	PXX_t1_map_vibe_right/left_volume	15 Schichten
	PXX_t1_map_vibe_right/left_roi_cortex	
	PXX_t1_map_vibe_right/left_roi_medulla	
Dixon	PXX_t1_dixon_tra_right/left_volume	Ca 20 Schichten
	PXX_t1_dixon_tra_right/left_cortex	
	PXX_t1_dixon_tra_right/left_roi_cortex	
	PXX_t1_dixon_tra_right/left_roi_medulla	
T2 map	PXX_t2prep_right/left_volume	1 Schicht Bei 25 Patientenmessungen wurde diese Sequenz aufgenommen
	PXX_t2prep_right/left_roi_cortex	
	PXX_t2prep_right/left_roi_medulla	
T2star=BOLD	PXX_t2star_right/left_volume	Ca 12 Schichten
	PXX_t2star_right/left_cortex	
	PXX_t2star_right/left_roi_cortex	
	PXX_t2star_right/left_roi_medulla	
pCASL =ASL	PXX_pcasl_right/left_volume	Ca 7 Schichten
	PXX_pcasl_right/left_cortex	
	PXX_pcasl_right/left_roi_cortex	
	PXX_pcasl_right/left_roi_medulla	

Tabelle A. 2: Übersicht Patientensegmentierung

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
manuell bestimmtes linkes Nieren- volumen	0,879	32	0,002
automatisch bestimmtes linkes Nie- renvolumen	0,853	32	0,000
automatisch bestimmtes rechtes Nierenvolumen	0,861	32	0,001
manuell bestimmtes rechtes Nie- renvolumen	0,858	32	0,001

Tabelle A. 3: Ergebnis des Shapiro-Wilk-Test, Testung auf Normalverteilung

Eigenständigkeitserklärung

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung Diagnostische und Interventionellen Radiologie unter der Betreuung von PD Dr. Ferdinand Seith und Dr. Cecilia Liang durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgt in Zusammenarbeit mit PD Dr. Ferdinand Seith und Dr. Cecilia Liang.

Die Sequenzen und die Software wurden durch die Firma Siemens zur Verfügung gestellt und durch Dr. sc. hum. Petros Martirosian optimiert.

Die Aufnahme der Trainingsdaten erfolgte durch Dr. Cecilia Liang.

Das Trainieren und Testen des Lernalgorithmus erfolgte durch Aya Ghoul in Zusammenarbeit mit Prof. Dr.-Ing. Thomas Küstner.

Die manuelle Segmentierung sowie die Segmentierung nach der ROI-Methode wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Cecilia Liang.

In dieser Arbeit verwendeten Abbildungen und Tabellen wurden von mir selbstständig verfasst, sofern nicht anders angegeben.

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

Aus der Arbeit ist folgende Veröffentlichung hervorgegangen: Liang C, Loster I, Ursprung S, Ghoul A, Küstner T, Gückel B, et al. Multiparametric functional MRI of the kidneys - evaluation of test-retest repeatability and effects of different manual and automatic image analysis strategies. Fortschr Röntgenstr 2025. doi:10.1055/a-2480-4885. Die Daten hierfür wurden von mir erhoben, die Verfassung der Veröffentlichung erfolgte durch Dr. Cecilia Liang.

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Liang C, Loster I, Ursprung S, Ghoul A, Küstner T, Gückel B, et al. Multiparametrische funktionelle MRT der Nieren – Evaluation der Wiederholbarkeit und des Effektes verschiedener manueller und automatischer Bildanalysestrategien. [Multiparametric functional MRI of the kidneys - evaluation of test-retest repeatability and effects of different manual and automatic image analysis strategies]. Fortschr Röntgenstr 2025. doi:10.1055/a-2480-4885.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Ferdinand Seith für die hervorragende Betreuung, den stetigen Austausch und ständige Erreichbarkeit bedanken.

Meiner Mentorin Dr. Cecilia Liang danke ich für Ihre außergewöhnliche Hilfsbereitschaft, die hervorragende Einarbeitung und Ansprechbarkeit für alle erdenklichen Fragen.

Bei Dr. Petros Martirosian und Prof. Dr. Thomas Küstner möchte ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit und die technische Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank geht an Aya Ghoul für das Trainieren und Testen des Programms der automatischen Segmentierung. Sowie Ihre Unterstützung in Bezug auf technische Fragen.

Meinem Freund Louis Östreicher für den emotionalen Rückhalt beim Verfassen dieser Arbeit sowie meinen Freunden, die mein Studium in vieler Hinsicht bereichern.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken für das Korrekturlesen, das Ermöglichen meines Studiums und der stetigen Unterstützung in meinem Vorhaben.