

**Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei
potentiellen Nierenlebendspendern und Patienten mit
chronischer Niereninsuffizienz mittels MR-
Nephrographie**

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

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

vorgelegt von

Yildiz, Serdar

2015

Dekan: Professor. Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Kramer

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN	5
I. EINLEITUNG	6
I.1. Bedeutung der glomerulären Filtrationsrate (GFR).....	6
I.2. Methoden zur Bestimmung der GFR	6
I.2.1. Die Inulin-Clearance.....	6
I.2.2. Plasma – Clearance – Methoden	8
I.2.3. Endogene Filtrationsmarker	8
I.2.3.1. Das Serum-Kreatinin.....	9
I.2.3.2. Die Kreatinin – Clearance.....	10
I.2.3.3. Das Cystatin C.....	11
I.2.4. Errechnete GFR	12
I.2.4.1. Die Cockcroft-Gault-Formel.....	13
I.2.4.2. Die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease).....	13
I.2.4.3. Die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ..	14
I.2.5. GFR-Bestimmung mittels Kernspintomographie	15
I.3. Zielsetzung der Doktorarbeit	16
II. STUDIENDESIGN UND METHODIK	17
II.1. Studie I: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei Nierenlebendspenden	17
II.1.1. Patientenkollektiv.....	17
II.1.2. MRT-Protokoll.....	17
II.1.3. GFR-Ermittlung und seitengetrennte Nierenfunktion mittels MRT	18
II.1.4. Nierenzintigraphie	22
II.1.5. Laboruntersuchungen.....	23
II.1.6. Datenanalyse und –statistik	24
II.2. Studie II: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei chronisch Nierenkranken.....	24
II.2.1. Patientenkollektiv	24
II.2.2. MRT-Protokoll	25
II.2.3. GFR-Ermittlung mittels MRT	25
II.2.4. Inulin-Clearance	25
II.2.5. Messung der Gadobutrol-Serumkonzentration	28
II.2.6. Datenanalyse und –statistik	28
III. ERGEBNISSE	29
III.1. Studie I: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei Nierenlebendspendern	29
III.1.1. Anatomie	29
III.1.2. Nierenfunktion – GFR und seitengetrentes Filtrationsvermögen ...	30
III.1.3. Übereinstimmung zwischen MDRD-GFR und Kreatinin- Clearance ..	33
III.2. Studie II: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei chronisch Nierenkranken.....	34
III.2.1. Nierenfunktion – MR-GFR vs. Inulin-GFR.....	34
III.2.2. Übereinstimmung zwischen MR-GFR / Inulin-GFR und der Gadobutrol-Clearance	35

IV. DISKUSSION	38
IV.1. Studie I: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei	38
Nierenlebendspendern	38
IV.2 Studie II: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei	41
chronisch Nierenkranken	41
V. ZUSAMMENFASSUNG	44
VI. LITERATURVERZEICHNIS.....	45
VII. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	52
VIII. VERÖFFENTLICHUNGEN	53
IX. DANKSAGUNG	54
X. LEBENS LAUF	55

ABKÜRZUNGEN

BSA	Body Surface Area, Körperoberfläche
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
ECFV	Extracellular Fluid Volume, Flüssiges Extrazellularvolumen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
MBq	Megabecquerel
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
ROI	Region Of Interest
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SRF	Single Renal Function, einzelne Nierenfunktion

I. EINLEITUNG

I.1. Bedeutung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die GFR ist der Hauptindex der Nierenfunktion und gibt das durch sämtliche Glomeruli beider Nieren filtrierte Primärharnvolumen an, aus dem nach tubulärer Rückresorption der Sekundär- oder Endharn gebildet wird. Die Normwerte auf Alter, Geschlecht und Körpergröße bezogen, entsprechen etwa 130 ml/min pro 1,73 m² bei jungen Männern und 120 ml/min pro 1,73 m² bei jungen Frauen, bzw. ca. 180 Liter Primärharn am Tag. [Lesley et al. 2006]

Die GFR sinkt physiologisch mit zunehmendem Alter (um ca. 0,7 -1 ml/min/1,73 m² pro Jahr) [Lindeman et al. 1985] oder aufgrund pathologischen Bedingungen bzw. Erkrankungen der Nieren wie z.B. einer Glomerulonephritis.

I.2. Methoden zur Bestimmung der GFR

Die GFR wird aus der Eliminierung eines idealen Filtrationsmarkers, wie z.B. Inulin oder alternativen exogenen Markern, wie Iothalamat, EDTA, Diethyltriaminpentaessigsäure und Iohexol bestimmt [Lesley et al. 2006]. Auch stehen endogene Marker, wie das im Muskel als Abfallstoff gebildete Kreatinin oder das Cystatin C, zur Verfügung.

I.2.1. Die Inulin-Clearance

Die Inulin-Clearance gilt als der Goldstandard zur Ermittlung der Nierenfunktion. Es handelt sich hier um ein Polysaccharid der Fruktose und wurde erstmals 1934 beim Menschen eingesetzt [Shannon und Smith, 1935]. Inulin erfüllt gänzlich die Erfordernisse einer Substanz, die zur Bestimmung der GFR verwendet werden sollte:

- es wird glomerulär frei filtriert und tubulär nicht rückresorbiert

- tubulär weder sezerniert, noch metabolisiert
- es ist nicht an Plasmaproteine gebunden und nicht toxisch
- es ist physiologisch inert

Die Menge des filtrierte Inulins in den Glomeruli entspricht der GFR multipliziert mit der Plasmainulinkonzentration: $GFR \times P_{in}$. Die Menge des ausgeschiedenen Inulins entspricht der Urin-Inulinkonzentration (U_{in}) multipliziert mit der Urinflussrate (V , ausgeschiedenes Volumen pro Zeiteinheit). Somit entspricht das filtrierte Inulin der im Urin ausgeschiedenen Menge.

Es lässt sich folgender Zusammenhang beschreiben:

$$1) GFR \times P_{in} = U_{in} \times V$$

$$2) GFR = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}}$$

GFR = ml/min

V = Urinvolumen in ml

P_{in} = Inulin-Konzentrationen in Plasma [g/l]

U_{in} = Inulin-Konzentrationen in Urin [g/l] das pro Zeiteinheit [min] ausgeschieden wird

Die Bestimmung der „Standard-Inulin-Clearance“ erfordert eine kontinuierliche Inulinzufuhr mittels Infusion, mehrfache exakte Urinsammlungen mit oder ohne Blasenkatheterisierung und eine zeitaufwendige Nachbearbeitungszeit [Shannon und Smith, 1935]. Sie ist zeit-, kosten und personalintensiv, so dass sie im klinischen Alltag zu aufwendig und somit kaum noch Anwendung findet [National Kidney Foundation 2002]. Jedoch stehen einem, zusätzlich zu der oben genannten Methode, vereinfachte Methoden zur Verfügung, wie z.B. die Plasma-Inulin-Clearance. Dieses durch Earle und Berliner 1946 beschriebene Verfahren benötigt keine Urinsammlungen mehr, da sie aufzeigen konnten,

dass bei gleichbleibender Inulin-Konzentration im Plasma die kontinuierliche Inulin-Infusion der renalen Inulin-Exkretion entspricht [Earle und Berliner 1946]:

$$\text{GFR [ml/min]} = \text{Infusionsrate [mg/min]} / \text{PIn [mg/ml]}$$

Eine weiter vereinfachte Methode ist die, wie hier im Methodenteil noch eingehender beschriebene Single-Shot-Methode. Bei dieser wird Inulin einmalig intravenös verabreicht und die Nierenfunktion über mehrmalige, in definierten Zeitabständen entnommene Blutentnahmen bestimmt.

I.2.2. Plasma – Clearance – Methoden

Bei den Plasma-Clearance-Methoden wird in einer bestimmten Menge intravenös ein Marker in den Körper injiziert. Durch wiederholte Blutabnahmen wird die Konzentration des Markers in der Blutprobe bestimmt. Aufgrund der glomerulären Filtration nimmt die Konzentration des exogenen Filtrationsmarkers in nacheinander abgenommenen Blutproben kontinuierlich ab und somit lässt sich auf diese Weise die GFR errechnen. Beispiele für verwendete GFR-Marker ist das nicht-ionische jodhaltige Röntgenkontrastmittel Iohexol, die bereits genannte Inulin-Clearance oder der in der Nuklearmedizin verwendete ⁵¹Chrom-EDTA-Clearance.

Die Plasma-Clearance überschätzt die reale Clearance systematisch und muss rechnerisch korrigiert werden. Dies durch die Bröchner-Motensen-Formel [Bröchner-Mortensen 1972]:

$$\text{GFR} = 1,01 \times \text{Cl}_2 - 0,0017 \times \text{Cl}_2^2$$

I.2.3. Endogene Filtrationsmarker

Auch im menschlichen Körper selbst gibt es Filtrationsmarker, die zur Nierendiagnostik herangezogen werden können.

I.2.3.1. Das Serum-Kreatinin

Das 1847 durch Justus Liebig entdeckte Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatins des Muskels [Liebig 1874]. Es ist ein Aminosäurederivat mit einer Molekularmasse von 113 Dalton, das die meisten, jedoch nicht alle Eigenschaften eines idealen Filtrationsmarkers besitzt. Es wird frei von den Glomeruli der Nieren filtriert, ist nicht proteingebunden, wird bei der Nierenpassage nicht metabolisiert und ist ebenfalls physiologisch inert (Ronald et al. 1992). Der Serumreferenzbereich liegt zwischen 0,7 – 1,2 mg/dl. Es wird tagtäglich in der klinischen Routine als Nierenretentionsparameter zur Abschätzung der Nierenfunktion verwendet. Die Bildung des Kreatinins wird einerseits durch die Muskelmasse bestimmt und kann ebenfalls durch die Aufnahme proteinreicher Nahrung beeinflusst werden, welches höchstwahrscheinlich die unterschiedlichen Kreatininwerte im Serum Menschen unterschiedlichen Alters, ethnischer Herkunft, Rasse und geographischer Lage erklärt. Die extrarenale Eliminierung von Kreatinin kann bei niedriger GFR erhöht werden, wobei diese Zunahme hauptsächlich auf den Abbau des Kreatinins durch Darmbakterien zurückzuführen ist und auch diese kann mit der Verwendung von Antibiotika beeinflusst werden. Die Interpretierung der Nierenleistung nur anhand des Referenzbereiches, um zwischen einer normalen GFR und einer anormalen zu unterscheiden, könnte demnach irreführend sein [Lesley et al. 2006].

Ebenfalls hat sich das Kreatinin für Personen mit beginnender Nierenfunktionseinschränkung als unzuverlässig erwiesen, da es erst ab einem Verlust von ca. 50% der GFR (Kreatinin-Blinder-Bereich) zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinins kommt. Eine normale Konzentration im Serum kann hiermit eine bereits beginnende Niereninsuffizienz verschleiern. Durch diesen Sachverhalt kommt der genauen Messung der GFR mittels Plasma-Clearance-Methoden oder der Kreatinin-Clearance besondere Bedeutung zu.

I.2.3.2. Die Kreatinin - Clearance

Die Kreatinin-Clearance ist eine in der Routinediagnostik häufig angewandte Untersuchung um die Nierenleistung annäherungsweise einschätzen zu können und um eine manifeste Nierenerkrankung im Langzeitverlauf zu beobachten. Es hat den Vorteil, dass es im Kreatinin-blinden Bereich eine reduzierte GFR anzeigen kann.

Jedoch ist wie bereits oben genannt das Kreatinin kein idealer Filtrationsmarker. Bereits 1929 beschrieb Rehberg die glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion von Kreatinin [Brandt-Rehberg 1929] und es zeigte sich, dass das Kreatinin dem Inulin nachsteht: 1935 konnte die aktive Sekretion im proximalen Tubulusbereich von Kreatinin anhand der Applikation des organischen Kathions Phlorizin bewiesen werden [James et al 1941].

Weitere Studien konnten den gleichen Zusammenhang für Cimetidin und Trimethoprim zeigen, die am gleichen Transporter angreifen [Berglund et al 1975, Burgess et al. 1982, Dubb et al. 1978]. Somit wird die reelle Filtrationskapazität aufgrund der tubulären Sekretion überschätzt. Trotz dessen ist die Kreatinin-Clearance in der täglich klinischen Tätigkeit ein wichtiges diagnostisches Werkzeug. Sie ist leicht durchzuführen und im Vergleich zu den bereits genannten diagnostischen Möglichkeiten relativ kostengünstig. Jedoch ist sie aber eine für den durchführenden Patienten aufwändige Prozedur, da das Sammeln eines Urins über einen bestimmten Zeitraum, für gewöhnlich 24 Stunden, benötigt wird. Somit ist die Kreatinin-Clearance auch sehr fehleranfällig.

Die Durchführung sieht folgenderweise aus:

- Beginn der Sammelperiode (24h) am Vortag ca. um 7:00 - 8:00 Uhr morgens: Zu Beginn Entleerung der Blase und verwerfen dieser Urinportion,
- Urinsammlung bis zum nächsten Morgen
- Vor Ende der Sammelperiode Blase entleeren.
- Bestimmung des Urinvolumens(ml)

- Aliquot des Sammelurins sofort ins Labor schicken
- Blutentnahme zur Kreatinin-Bestimmung im Plasma

Die Kreatinin-Clearance berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = V_U \times c(\text{Cr})_U / c(\text{Cr})_{\text{Plasma}} \times F$$

Cl_{Kr}	entspricht der Kreatinin-Clearance in ml/min
V_U	entspricht dem Harnzeitvolumen
$c(\text{Cr})_U$	entspricht der Kreatinin-Konzentration im Urin
$c(\text{Cr})_{\text{Plasma}}$	entspricht der Kreatinin-Konzentration im Blutplasma
F	ist der Korrekturfaktor.

I.2.3.3. Das Cystatin C

1985 wurde erstmals angenommen, dass das Cystatin C als Marker für die GFR in Betracht gezogen werden kann (Referenzbereich: 0,5 - 0,95 mg/l). Das Cystatin C ist eine Proteinase aus der Familie der Cystein-Proteinase-Inhibitoren mit einem niedrigen Molekulargewicht (~13 kDa). Es entsteht mit einer konstanten Produktionsrate in allen kernhaltigen Zellen, wird glomerulär frei filtriert, im proximalen Tubulusbereich der Nieren reabsorbiert und dort nahezu gänzlich metabolisiert, so dass es nicht im Urin erscheint. Die Serumkonzentration des Cystatin C wird fast ausschließlich durch die glomeruläre Filtration bestimmt, somit kann Cystatin C neben dem Kreatinin als endogener Marker zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate verwendet werden [Dubb et al. 1978]. Da der Spiegel des Cystatin C im Serum unabhängig von Alter, Geschlecht und Muskelmasse zu sein scheint, wurde es als zuverlässigerer endogener Filtrationsmarker als das Kreatinin postuliert [Coll et al. 2000]. Der diagnostische Wert von Cystatin C als Marker für Nierenfunktionsstörungen wurde ausgiebig in mehreren klinischen Studien bei Erwachsenen, Kindern und bei älteren Menschen untersucht. In fast allen klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Cystatin C eine

bessere diagnostische Genauigkeit, bezüglich der Unterscheidung zwischen normaler von eingeschränkter Nierenfunktion besitzt, als das Serumkreatinin. [Mussap und Plebani 2004]. In einer Studie von Vega et al 2013 an 129 Patienten mit Niereninsuffizienz aller CKD-Stadien, konnte aufgezeigt werden, dass das Cystatin C verglichen mit den auf Kreatinin basierten Formeln (der Keatinin-Clearance, der Cockcroft-Gault-Formel, der MDRD-Formel und der CKD-EPI-Formel) die GFR besser einschätzte [Vega et al. 2013].

Aufgrund der tubulären Metabolisierung, ist die Urinkonzentration niedrig und kann deshalb nicht zur GFR-Bestimmung in einem Clearance-Ansatz herangezogen werden. Wegen der sehr geringen Sekretion und der Reabsorption als intaktes Molekül korreliert jedoch die Serumkonzentration ausgezeichnet mit der GFR [Kuhlmann et al 2008]. In einer vergleichenden Untersuchung mit der 125-Jod-Clearance als Goldstandard für die GFR zeigte die Serum-Cystatin-C-Konzentration im Vergleich zum Serumkreatinin eine deutlich bessere Sensitivität als Marker für eine Nierenfunktionsstörung [Kuhlmann et al 2008, Coll et al. 2000]. Im Gegensatz zum Serum-Kreatinin erkennt es schon ab einer GFR unter 80 ml/min eine beginnende Nierenfunktionseinschränkung mit konsekutivem Anstieg des Cystatin C im Serum [Artunc et al 2005]. Auch soll die Blutkonzentration unabhängig von Proteinaufnahme, Entzündungen, Malignomen und Medikamente ausschließlich durch die GFR bestimmt werden. Jedoch können Störungen der Schilddrüse (Hypo-/Hyperthyreose) und die Einnahme von Glukokortikoiden die Konzentration des Cystatin C im Serum verändern. Somit ist anzunehmen, dass die Bestimmung des Serum-Cystatin C in manchen Situationen eine überlegene Alternative zum Serum-Kreatinin ist.

I.2.4. Errechnete GFR

Aufgrund der streng mathematisch-hyperbolischen Beziehung zwischen der Plasma-Konzentration des Kreatinins (oder auch des Cystatin C) und der GFR kann letztere anhand von Formeln aus der alleinigen Plasma-Konzentration abgeschätzt werden.

I.2.4.1. Die Cockcroft-Gault-Formel

Diese ist eine im Jahr 1976 entwickelte Formel auf der Grundlage von 249 Patienten zwischen 18 und 92 Jahren [Cockcroft und Gault 1976]:

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 72 \times \text{Kreatinin [mg/dl]} \text{ (Männer)} [\times 0,85 \text{ (Frauen)}]$$

Da auch diese Formel die tubuläre Sekretion des Kreatinins nicht berücksichtigt, überschätzt sie die reelle GFR. Bei Frauen wird das Ergebnis der Cockcroft-Gault-Formel aufgrund der niedrigeren Muskelmasse mit 0,85 multipliziert.

I.2.4.2. Die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease)

Dieser, im Jahre 1999 durch die MDRD-Study-Group entwickelte Formel, lagen Daten von 1628 Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung zugrunde. Es sollte die Auswirkungen einer proteinarmen Kost auf die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz untersucht werden. Das Ziel war es, eine verbesserte Gleichung zur Bestimmung der GFR anhand des Serum-Kreatinins zu entwickeln. Als Goldstandard-Methode fungierte die Iothalamate-Clearance [Levey et al. 1999]:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (bei Frauen)} \times 1,21 \text{ (bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe)}$$

Auch wurde wie oben in der Formel beschrieben, Rücksicht auf die afroamerikanische Bevölkerung genommen, da diese für gewöhnlich eine erhöhte Muskelmasse und somit ebenfalls ein durchschnittlich höheres Serum-Kreatinin aufweisen. Da diese Formel anhand der Daten von Niereninsuffizienten entwickelt wurde, scheint sie bei GFR-Bereichen unter 60 ml/min in der Lage zu sein, diese ausreichend genau zu schätzen. In Bereichen

von 60 ml/min und höher, scheint sie die reelle GFR-Leistung zu unterschätzen [Stevens et al 2007]. Verglichen mit der Cockcroft-Gault-Formel, scheint jedoch die MDRD-Formel bei Erwachsenen mit gesunder Nierenleistung in der Lage zu sein, die GFR genauer zu schätzen [Lin et al. 2003].

Mit der MDRD-Formel kann man eine genaue GFR-Schätzung bei nichthospitalisierten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung annehmen. Jedoch ist die Anwendung bei Patienten, z.B. mit Verdacht auf beginnende oder geringe Nierenfunktionseinschränkung, stark herabgesetzter Muskelmasse, oder an Personen, denen Gliedmaßen amputiert worden, mit den kreatinin-basierten Formeln nicht empfehlenswert, da es zu einer deutlichen Fehleinschätzung der GFR kommen kann. Im Vergleich zur MDRD-Formel, liefert die Cockcroft-Gault-Formel ungenauere Werte bei alten und adipösen Patienten.

I.2.4.3. Die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

Da die MDRD-Formel bei Patienten mit einer GFR von über 60 ml/min ungenau ist und die GFR unterschätzt, wurde 2009 die CKD-EPI-Formel entwickelt [Levey et al. 2009]. Die CKD-EPI-Formel nutzt die gleichen Parameter wie die MDRD-Formel, schätzt die GFR jedoch in höheren GFR-Bereichen genauer, da unterschiedliche Kreatininbereiche berücksichtigt werden und außerdem hinsichtlich des Serum-Kreatinin bei Frauen ($< / > 0,7$ mg/dl) und Männern ($< / > 0,9$ mg/dl) differenziert wird. In höheren Stadien der chronischen Niereninsuffizienz zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zur MDRD-Formel.

Es existieren auch Formeln zur Errechnung der GFR aus der Plasma-Cystatin C-Konzentration:

$$- eGFR [ml/min/1,73m^2] = 99,43 * Cystatin C^{-1,5837} [Larsson et al. 2004]$$

$$- eGFR_{[ml/min/1.73m^2]} = 84.69 * (S-CysC_{[mg/l]})^{-1.68} * 1.384 \text{ (Kinder < 14 Jahren)} \\ \text{[Grubb et al. 2005]}$$

$$- eGFR [ml/min/1,73 m^2] = - 4,32 + \frac{80,35}{CystatinC(mg/l)} \text{ [Hoeck et al. 2003]}$$

I.2.5. GFR-Bestimmung mittels Kernspintomographie

Da die meisten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel die Eigenschaft besitzen rein glomerulär eliminiert zu werden, sollte es auch möglich sein die Nierenfunktion kernspintomographisch zu bestimmen [Staks et al 1994, Prasad 2006]. Die Mehrheit der verwendeten Methoden ermittelt die Nierenfunktion, indem sie die Kinetik des Kontrastmittels direkt nach Injektion in den Körper und eine Anpassung an verschiedene Multikompartimentmodelle verwenden [Lee et al. 2003, Hackstein et al. 2003, Buckley et al. 2006]. Die GFR entspricht dem Übergang des Kontrastmittels aus dem vaskulären (präglomerulären) zum interstitiellen (tubulären) Kompartiment, der sich durch einen Anstieg der Signalintensität über der Nierenrinde repräsentiert. Das häufigste Modell ist die Patlak Rutland-Plot-Technik. Diese Technik beinhaltet zwei Kompartimente ohne Korrektur für die tubuläre Abgabe oder Verteilung des Kontrastmittels in den renalen Gefäßen. Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung der Nierenleistung per MRT wurde beispielsweise von Katzberg et. al. beschrieben und ergaben solide GFR-Werte bei Patienten mit Einzelnieren mittels Messung der renalen Extraktionsfraktion, dem renalen Blutfluss und Berechnungen des Produkts dieser beiden auf der Grundlage von Konzentrationsgradienten des Kontrastmittels in der Nierenarterie und Nierenvene. Als Referenzmethoden dienten die im klinischen Alltag bekannte 24h-Kreatinin-Clearance, die errechnete GFR aus MDRD- und Cockcroft-Gault-Formel [Katzberg et al. 2009]. Die bislang vorhandenen kernspintomographischen Methoden sind sehr zeitintensiv, da sie aufwändige mathematische Auswertungen erfordern. 2007 wurde von Boss et al. ein neuartiger Ansatz der kernspin-

tomographischen GFR-Messung beschrieben. Dabei wurde prospektiv die Durchführbarkeit der GFR-Messung bei gesunden Probanden mittels Messung der renalen Clearance eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels aus dem Extrazellulärvolumen aufgezeigt. Hierbei wurde die GFR bei 16 Probanden nach Injektion von ca. 0,05 mmol/kg Körpergewicht Gadobutrol mittels Messung der Signalintensität des Kontrastmittels über der Leber, Milz oder Nierenrinde bestimmt. Als Referenzmethode diente die Iopromid-Clearance. Die beste Übereinstimmung der so erhaltenen GFR zur Referenzmethode zeigte sich bei Evaluierung des Region Of Interest über der Leber (mittlere GFR 109,0 ml/min/1,73 m² vs. 103,1 ml/min/1,73 m²) [Boss et al. 2007b].

I.3. Zielsetzung der Doktorarbeit

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es, die positiven Ergebnisse der GFR-Messung an gesunden Probanden in die klinische Praxis zu übertragen und zu validieren. Mit der Studie an potentiellen Nierenlebendspendern sollte gezeigt werden, wie präzise eine umfassende Evaluierung der Nierenanatomie und Nierenfunktion mittels MR-Nephrographie ist und ob somit die Evaluation von Nierenlebendspendern in einer kernspintomographischen Untersuchung erfolgen kann. Ziel der zweiten hier in der Arbeit vorgestellten Studie ist die Demonstration der Genauigkeit und Durchführbarkeit unseres MRT-Protokolls bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion bzw. GFR.

II. STUDIENDESIGN UND METHODIK

II.1. Studie I: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei Nierenlebendspenden

II.1.1. Patientenkollektiv

Von Juni 2007 bis März 2009 wurden sämtliche potentielle Nierenlebendspender, die sich im Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Tübingen vorstellten, konsekutiv in die Studie zur Bestimmung der GFR per MR-Nephrographie eingeschlossen. Diese Studie wurde von der hiesigen Ethikkommission genehmigt, bei der European Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT, Nr. 2007-001090-28) registriert und stimmte mit den überarbeiteten ethischen Standards der Helsinki-Deklaration von 1975 überein. Während des normalen Evaluationsprozesses wird bei allen Nierenlebendspendern an unserem Zentrum routinemäßig eine kernspintomographische Untersuchung der Nieren, einschließlich einer MR-Angiographie und eine Nierenzintigraphie zur Bestimmung der GFR geplant und durchgeführt.

Der Studie entsprechend wurde die kernspintomographische Untersuchung erweitert, um zusätzlich die Nierenfunktion zu untersuchen. Alle Probanden unterschrieben für die erweiterte MRT-Untersuchung eine Einverständniserklärung, waren mit der Teilnahme an der Studie und der wissenschaftlichen Auswertung der Ergebnisse einverstanden.

II.1.2. MRT-Protokoll

Die MRT-Untersuchungen wurden an zwei 1,5-Tesla-Kernspintomographen (Magnetom Avanto [Einheit A] und Magnetom Sonata [Einheit B], Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Vordere und hintere flexible Sechskanal-Phasen-Array-Spulen wurden für den Signalempfang über den Nieren verwendet, hingegen wurde eine integrierte Spule für die Spinanregung benutzt. Nach dem Anfertigen einer Reihe von T1-gewichteten Gradient-Echo-Localizer-Bildern, wurden T2-gewichtete Half-Fourier-, schnelle singleshot Spin-Echo-Bilder (TR / TE = 1110 ms/118 ms, schneller Spin-Echo-Faktor 77, Schichtdicke = 5 mm) aufgezeichnet, um die anatomische Orientierung zu bieten. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde eine Navigator-Gating-Technik benutzt, damit die Aufzeichnung der MRT-Bilder bei nahezu identischer Zwerchfellposition ermöglichen werden kann. Nach der Injektion von 4 ml Gadovist® (Gadobutrol) wurden 60-70 min. Navigator-gated T1-gewichtete Bilder erstellt. Bei sechs Patienten wurde die T1-Wichtung unter Einsatz der Einheit A mit einer TurboFLASH-Sequenz (TR / TE = 528 ms/1.15, Flip-Winkel = 8 °, TI = 300 ms, Bandbreite = 600 Hz / Px, Voxelgröße = 3,0 × 3,0 × 30 mm³) angewandt. Für die übrigen 17 Nierenlebendspender wurde die T1-Wichtung unter Einsatz einer TrueFISP-Sequenz und einer zentral aufzeichnenden K-Raumfüllung (TR / TE = 527 ms/1.79, Flip-Winkel = 70 °, TI = 300 ms, Bandbreite = 574 Hz / Px, Voxelgröße = 3,0 × 3,0 × 30 mm³) mit der Einheit B verwendet. Es wurde davon ausgegangen, dass ein lineares Verhältnis zwischen Signalwachstum und der longitudinalen Relaxationszeit für beide Sequenzen besteht [Boss et al. 2006]. Die MR-Angiographie wurde nach den funktionellen Messungen mit einer fettgesättigten, T1-gewichteten 3D-FLASH-Sequenz (TR / TE = 2,84 ms/0.91 ms, Flip-Winkel = 28 °, Bandbreite = 570 Hz / Px) unter Verwendung von weiteren 11ml Gadobutrol (entspricht ~ 0,15 mmol / kg) durchgeführt. Das MR-Kontrastmittel wurde von der Bayer Schering Pharma AG (Berlin, Deutschland), jetzt Bayer Vital (Leverkusen, Deutschland) zur Verfügung gestellt.

II.1.3. GFR-Ermittlung und seitengetrennte Nierenfunktion mittels MRT

Die MRT-GFR wurde nach einer Bolusinjektion von Gadobutrol (4 ml, ~0,05 mmol/kg) [Boss et al. 2007b] bestimmt. Es wurden Regions Of Interest (ROIs)

manuell über der Leber eingezeichnet und die Signalintensität nach Bolusinjektion 60-70 Minuten aufgezeichnet (Abbildung 1). In einer Pilotstudie zur Messung der GFR unter Verwendung von ROIs, zeigte die größte Übereinstimmung zur Referenzmethode das Einzeichnen von ROIs und Messen der Signalintensität über der Leber, verglichen mit ROIs über den Nierenrinden oder der Milz [Boss et al. 2007b]. Ein lineares Verhältnis zwischen der MR-Signalintensität und der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe wurde schon früher für beide in dieser Studie verwendeten Sequenzen und ebenso für die Menge des injizierten Gadobutrols nachgewiesen [Boss et al. 2007c]. Nach Injektion des Kontrastmittels zeigt die Signalintensitätskurve einen typischen biexponentiellen Verlauf (Abbildung 2). Dies aufgrund der Verteilung von Gadobutrol vom intravasalen Raum zum extrazellulär-flüssigen Volumen (ECFV) und durch die Clearance von Gadobutrol vom ECFV via glomerulärer Filtration [Staks et al. 1994]. Demnach ist eine Abnahme der Signalintensität des Gewebes ein Maß für die Nierenfunktion. Die GFR wurde durch die konstante Abnahme der zweiten exponentiellen Phase α^2 und der errechneten ECFV bestimmt, welche wie folgt im Zusammenhang stehen:

$$a_2 = \frac{GFR}{ECFV} \rightarrow GFR = a_2 \times ECFV$$

a_2 wurde nach linearer Regression der logarithmischen Signalintensitätskurve zwischen der zwanzigsten und sechzigsten Minute bestimmt.

Das ECFV wurde nach folgender Formel berechnet:

$$ECFV = 0,02154 \times W^{0,6469} \times H^{0,7236}$$

W = Körpergewicht in Kilogramm

H = Körpergröße in Zentimeter

Zuletzt wurde die GFR standardisiert auf die mittlere Körperoberfläche einer 70 kg schweren Person angegeben (ml/min/1,73m²).

Die seitengetrennte Nierenfunktion wurde anhand von Signalintensitätskurven mit Hilfe von ROIs, die über den Nierenrinden eingezeichnet wurden, errechnet [Boss et al. 2006]. Die Kurve zeigt einen Verlauf, der spezifisch für die Nieren ist [Rohrschneider et al. 2002], bei derer ein zweiter Peak in den ersten Minuten nach Kontrastmittelinjektion erscheint. Dieses Muster resultiert aus der Anreicherung des Kontrastmittels infolge der glomerulären Filtration in den Nierenrinden [Abbildung 3].

Die Steigung β des linearen Anstiegs einer Niere, kann durch lineares Fitting des logarithmischen Signals bestimmt werden.

Die einzelne Nierenfunktion (SRF = Single Renal Function, in Prozent) ergibt sich aus dem Produkt der bestimmten Steigung und dem Areal des eingezeichneten ROIs über der entsprechenden Niere, normalisiert zur Summe des Produkts beider Nieren:

$$\text{SRF} = \frac{\beta_r \times \text{ROI}_r}{\beta_r \times \text{ROI}_r + \beta_l \times \text{ROI}_l}$$

B = die Steigung geschätzt vom linearen fit

ROI = Region of Interest

r + l = beschreibt rechte und linke Niere

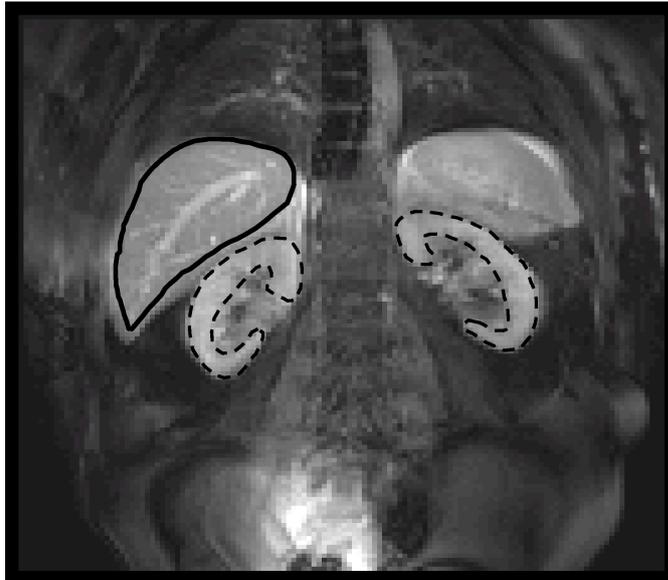


Abbildung 1: Eingezeichnete Region of Interests (ROIs) über der Leber und den Nierenrinden

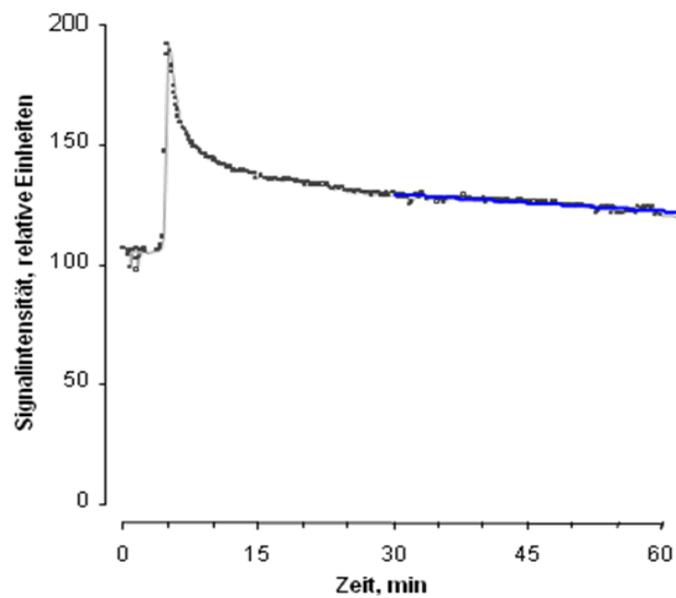


Abbildung 2: Verlauf der Signalintensität über der Leber nach Injektion von 4 ml Gadobutrol sowie deren typischer biphasischer Verlauf (die Linie repräsentiert die zweite Phase und entspricht der renalen Elimination).

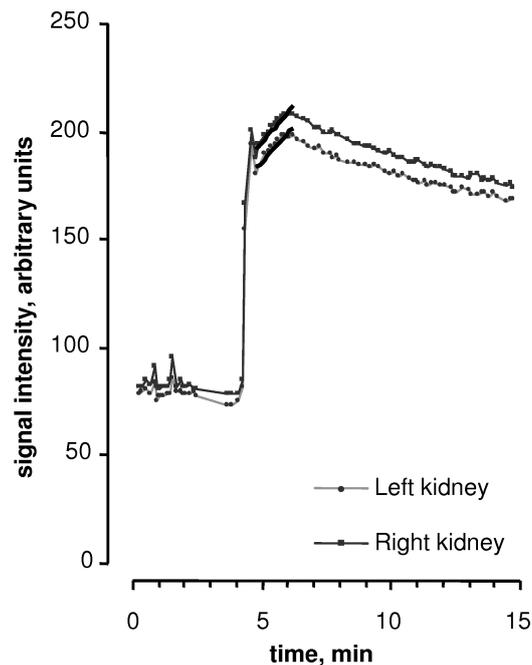


Abbildung 3: Signalintensitätskurve über den Nierenrinden. Das Verhältnis zwischen der rechten und der linken Niere wurde aus dem Verhältnis der Steigungen und der Größe der ROIs ermittelt.

II.1.4. Nierenzintigraphie

Am selben Tag der kernspintomographischen Untersuchung unterzog sich jeder Nierenlebendspender einer Nierenzintigraphie zur Bestimmung der GFR. Diese diente als Referenzmethode. Die Patienten wurden in Rückenlage in einer Gamma-Kamera (Siemens Diacam[®]) platziert und es wurden über 30 Minuten lang posterior dynamische Bilder erfasst. Nach einer Bolusinjektion von ~150 MBq Technetium-markierten Diethylentriaminpentacetat (^{99m}Tc-DTPA), einem bekannten Filtrationsmarker [Morton et al. 1997], wurden die GFR-Werte anhand von zwei Blutproben, die ein und zwei Stunden nach Injektion abgenommen wurden, mit Hilfe der folgenden Gleichung bestimmt:

$$GFR \left[\frac{Dx \ln(P1/P2)}{T2 - T1} \exp\left(\frac{T1 \ln P2 - T2 \ln P1}{T1 - T2}\right) \right]^{0,979}$$

D ist die Dosis in Zählungen pro Minute; die *P1*-Aktivität im Plasma bei Zeitpunkt 1 (Zählungen pro Milliliter) und die *P2*-Aktivität im Plasma zum Zeitpunkt 2 (Zählungen pro Milliliter). Die Daten wurden mit der kommerziell verfügbaren Software Siemens ICON ® 9.5 KB 34, MPE-programme: Renal_GFR, Rev. 3.3 ausgewertet.

Zuletzt wurde die GFR standardisiert auf die mittlere Körperoberfläche einer 70 kg schweren Person angegeben (ml/min/1,73m²).

Die seitengetrennte Nierenfunktion wurde von ROI-Analysen mit Hilfe des MPE-Programms bestimmt.

II.1.5. Laboruntersuchungen

Am Tag der Kernspintomographie- und Szintigraphie-Untersuchung wurden ebenfalls das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance bestimmt. Letzteres von einem am Tag zuvor begonnenen 24-h-Sammelurin. Die Serum-Kreatinin-Konzentrationen wurden an Auto-Analysatoren von Bayer (Leverkusen, Deutschland) enzymatisch gemessen. Die Werte der Kreatinin-Clearance wurden auf eine BSA von 1,73 m² normalisiert. Die MDRD-GFR-Werte wurden in Übereinstimmung zur Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie nach der vereinfachten MDRD-Formel berechnet [Levey et al. 2007].

II.1.6. Datenanalyse und –statistik

Alle Daten werden als arithmetische Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD = Standard Deviation) dargestellt. ROI-Definierung und -Generierung von Signalintensitäts-Zeit-Kurven wurden mit selbst programmierten MATLAB-Routinen (The MathWorks, Natick, MA, USA) nach der Übertragung der MR-Daten in das Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Format durchgeführt. Die GFR und seitengetrennte Nierenfunktionen wurden mit Windows Excel berechnet. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von GraphPad Prism (Version 4.00 für Windows) GraphPad Software (San Diego, CA, USA). Die erhaltenen Daten wurden als normal verteilt, entsprechend dem Kolmogorov-Smirnov-Test befunden, wonach die Korrelationskoeffizienten parametrisch nach Pearson berechnet wurden. Die statistische Korrelation zwischen Radionuklid-Szintigraphie (Referenzmethode) und MRT wurde mit einem Bland-Altman-Diagramm getestet.

II.2. Studie II: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei chronisch Nierenkranken

II.2.1. Patientenkollektiv

Diese zweite Studie wurde an 16 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, als Folge unterschiedlicher Grunderkrankungen, der CKD-Stadien 1, 2 und 3 durchgeführt. Nur Patienten mit stabiler Nierenfunktion und stabiler MDRD-GFR über einen Zeitraum von mindestens zwei bis drei Monate wurden eingeschlossen. Dies wurde durch die Bestimmung der MDRD-GFR am Tag der geplanten kernspintomographischen Untersuchung mit früheren Werten verglichen und somit bestätigt. Ausgeschlossen wurden Studienteilnehmer, falls die MDRD-GFR-Werte mehr als 10 ml/min/1,73m² abwichen oder unter 30 ml/min/1,73m² lagen. Diese Studie wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt und an der EudraCT registriert (Nr.

2007-000410-37). Alle Teilnehmer gaben zur Teilnahme an der Studie und Auswertung der Daten ihre schriftliche Einwilligung.

II.2.2. MRT-Protokoll

Die MRT-Untersuchung wurde an einem 1,5-Tesla-Kernspintomographen (Magnetom, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Im Unterschied zum oben genannten Protokoll, wurde in dieser zweiten Studie keine MR-Angiographie durchgeführt. Bezüglich der restlichen Protokolls siehe Kapitel II.1.2.

II.2.3. GFR-Ermittlung mittels MRT

Siehe Kapitel II.1.3.

II.2.4. Inulin-Clearance

Die Inulin-Clearance wurde in dieser zweiten Studie als Referenzmethode verwendet. Bevor sich die Patienten in den Kernspintomographen legten, wurde ihnen 5000 mg Sinistrin (Inutest[®], Fresenius Kabi, Linz, Österreich) als intravenöser Bolus injiziert. Nach Beendigung der kernspintomographischen Untersuchung wurden insgesamt 4 Blutproben im Abstand von jeweils 30 Minuten abgenommen. Die letzte Blutprobe wurde ca. 3 Stunden nach der Sinistrin-Gabe gewonnen. Die Sinistrin-Plasma-Konzentrationen wurden manuell nach der photometrischen Methode von Roe ermittelt [Roe et al. 1949]. Die GFR wurde durch die Plasma-Elimination von Sinistrin unter Annahme eines Ein-Kompartiment-Modells berechnet. Die unkorrigierte GFR* wurde nach

linearer Regression der logarithmischen Sinistrin-Plasma-Konzentration und der injizierten Dosis entsprechend der nachfolgenden Formel gewonnen:

$$\text{GFR}^*_{\text{inulin}} = a_2 \times \frac{\text{Dosis}}{I_0}$$

a_2 bezeichnet die Steigung und I_0 den Schnittpunkt (repräsentiert die imaginäre Konzentration bei Injektion). Um eine Überschätzung des Ein-Kompartiment-Modells zu korrigieren, wurden die Werte mit Hilfe der Bröchner-Mortensen Formel korrigiert [38]:

$$\text{GFR}^*_{\text{inulin}} = 0,991 \text{ GFR}^*_{\text{inulin}} - 0,012 (\text{GFR}^*_{\text{inulin}})^2$$

Schließlich wurde die GFR standardisiert auf die mittlere Körperoberfläche einer 70 kg schweren Person angegeben (ml/min/1,73m²).

Messmethode:

Herstellung der benötigten Lösungen:

- 0,5 NaOH (1 Teil H₂O + 1 Teil 1N NaOH)
- 30 %iges HCl (gebrauchsfertig)
- 10 %ige ZnSO₄ (20 g auf 200 ml H₂O)
- Resorcin-Reagenz: 0,1 g Resorcin + 0,25 g Thioharnstoff in 100 ml Essigsäure (gebrauchsfertig) in einer dunklen Flasche lösen
- 0,1 %ige NaNO₂ (0,1 g NaNO₂ in 100 ml H₂O lösen)

Beschriftung der Röhrrchen:

- pro Probe ein 10 ml Röhrrchen für die Aufarbeitung (1,2,3,...)
- pro Standardkonzentration ein 10 ml Röhrrchen für die Verdünnungsreihe mit folgenden Konzentrationen: 0,16, 0,32, 0,63, 1,25, 2,5, 5 g/l
- pro Standardkonzentration der Verdünnungsreihe zwei 5 ml Röhrrchen mit den obigen Konzentrationen für den Testansatz

- pro Probe insgesamt vier 5 ml Röhrchen (je 2) für den Testansatz (4 x 1,4 x 2,...)

Aufarbeitung der Proben:

Die Proben wurden 10 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Als nächstes erfolgte die Enteiweißung der Proben in den 10 ml Röhrchen. Die benötigten Reagenzien wurden mit Hilfe einer Multipipette pipettiert.

Die Enteiweißung sah wie folgt aus:

0,5 ml Plasma + 0,5 ml 10%ige ZnSO₄ + 0,5 ml 0,5N NaOH + 1 ml H₂O

Nach jeder zugegebenen Lösung wurde mit dem Vortexer geschüttelt.

Die Proben wurden nun 10 Minuten lang stehen gelassen und dann 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Herstellung der Standardverdünnungsreihe:

In die mit 5 beschrifteten 10 ml Röhrchen wurden 4980 µl + 20 µl Inulin pipettiert. In die restlichen Röhrchen wurde je 2 ml Wasser pipettiert. Aus dem mit 5 beschrifteten Röhrchen wurden nun 2 ml in das mit 2,5 beschriftete Röhrchen pipettiert. Nun wiederholte sich dieser Vorgang, in dem 2 ml aus dem 2,5er Röhrchen in das 1,25er Röhrchen pipettiert und geschüttelt wurde. Am Ende mussten sich 4 ml in dem 0,16er Röhrchen befinden.

Testdurchführung:

Aus den jeweiligen Röhrchen der 1:10 der Serumenteiweißung, wurden nun 250 µl in die entsprechenden zwei 5 ml Röhrchen pipettiert. Nun folgte die Zugabe der Reagenzien:

+ 125 µl Resorcin Reagenz

schütteln

+ 1 ml 30%ige HCl

schütteln

Daraufhin wurden die Proben in ein 80°C heißes Wasserbad gestellt und zwar so lange, bis bei der niedrigsten Standardkonzentration eine leichte Färbung zu erkennen war. Danach wurden die Proben mittels Eis abgekühlt.

Als Letztes erfolgten die photometrischen Messungen mittels Spektrophotometer bei einer Wellenlänge mit 520 Nanometer.

II.2.5. Messung der Gadobutrol-Serumkonzentration

In Analogie zur Inulin-Clearance wurde zusätzliche die Gadobutrol-Serumkonzentration zur Berechnung der Gadobutrol-Plasmaclearance bestimmt. Die Serumkonzentration von Gadobutrol wurde aus denselben Proben die zur Inulin-Clearance verwendet wurden, mittels ICP-OES (induktiv gekoppelte optische Plasma-Emissionsspektrometrie, IRIS Advantage, Thermo, Dreieich, Deutschland) bestimmt (Dr. T. Frenzel, Bayer Pharma AG, Berlin). Ein Milliliter Serum wurde mit 200 µl 65%iger Salpetersäure versetzt. Die Mixtur wurde in ein Proberöhrchen mit 10ml 5%iger Salpetersäure und 100 µl internem Standard (1000 ppm Yttrium) überführt. Zum Ausfällen wurde diese Mixtur über Nacht gelagert. Die ausgefallenen Proteine wurden nach unten abzentrifugiert und danach wurde die Gadolinium- und Yttrium-Konzentration mit einer Wellenlänge von 342, 247, 324 und 228 nm gemessen. Das Messgerät wurde zuvor mit Elementstandards (Merck, Darmstadt, Germany) kalibriert.

II.2.6 Datenanalyse und –statistik

Siehe Kapitel II.1.6.

III. ERGEBNISSE

III.1. Studie I: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei Nierenlebendspendern

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Studienteilnehmer (n = 23)

Alter	52 ± 13 Jahre
Geschlechtsverteilung (männlich/weiblich)	39 / 61% (n = 9/n = 16)
BSA	1,86 ± 0.16 m ²
Systolischer Blutdruck	118 ± 9 mmHg
Diastolischer Blutdruck	76 ± 6 mmHg
Serum-Kreatinin	0,77 ± 0,16 mg/dl
24-h Kreatinin - Clearance	120 ± 30 ml/min/1,73 m ²
Albuminurie*	12 ± 6 mg/24h

Arithmetische Mittel ± Standardabweichung; Blutdruck(-Werte wurden durch eine ambulante 24h-Blutdruckmessung erhalten. *Bezogen auf n = 5 Patienten, da bei den restlichen Teilnehmern nicht nachweisbar.

III.1.1. Anatomie

Die T2- und T1-gewichteten MRT-Bilder, die mit beiden kernspintomographischen Sequenzen (TurboFLASH und TrueFISP) erhalten wurden, ermöglichten bei allen Patienten die Auswertung der Nierengröße und Nierenanatomie. Es ließen sich regelrechte Nierengrößen bei allen Patienten eruieren. Bei drei Patienten zeigten die T2-gewichteten Bilder das Vorhandensein von Nierenzysten. Mit Ausnahme eines Patienten mit doppeltem Harnleiter, hatten alle Patienten beidseitig einen Harnleiter. Bei

sämtlichen Patienten ermöglichte die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie eine umfassende Evaluierung des Gefäßstatus. Während bei drei Patienten doppelte Nierenvenen gefunden wurden, ergab die Untersuchung bei vier Studienteilnehmern akzessorische Nierenarterien.

III.1.2. Nierenfunktion – GFR und seitengesondertes Filtrationsvermögen

Die kernspintomographische Bestimmung der GFR wurde erfolgreich bei 21 Teilnehmern durchgeführt. Bei zwei Patienten war die Bestimmung aufgrund eines technischen Fehlers frustant. Die MRT ergab eine mittlere MR-GFR von 115 ± 22 ml/min/1,73 m², die mittlere DTPA-GFR aus der Nierenzintigraphie betrug 112 ± 25 ml/min/1,73 m². Wie in Abbildung 4 dargestellt, zeigten die GFR-Werte eine gute Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizient von $r = 0,84$. Der Mittelwert der gepaarten Differenzen betrug 4 ± 13 ml/min/1,73 m² und war nicht signifikant verschieden von Null, mit Ausnahme einer Verzerrung zwischen den beiden Methoden (Abbildung 5). Die Daten der TrueFISP- ($n = 15$) und TurboFLASH-Sequenz ($n = 6$) zeigten beide gute Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der Referenzmethode. Die mittlere gepaarte Differenz der TurboFLASH-Sequenz (10 ± 7 ml /min/1,73 m²) war leicht höher als die der TrueFISP-Sequenz (1 ± 15 ml/min/1,73m²), während der Korrelationskoeffizient der TrueFISP-Sequenz ($r = 0,82$) ein wenig niedriger verglichen zur TurboFLASH-Sequenz ($r = 0,97$) war. Die Mittelwerte der Nierenzintigraphie für die rechte und linke Nierenfunktion ergaben ein Seitenverhältnis von $51 \pm 3\%$ und $49 \pm 3\%$, bzw. $50 \pm 4\%$ und $50 \pm 4\%$ der MRT-Untersuchung. Das mittlere Verhältnis zwischen rechter und linker Nierenfunktion war bei beiden Techniken ähnlich, nämlich $1,06 \pm 0,12$ mit der Nierenzintigraphie und $1,01 \pm 0,17$ mit dem MRT, $P = 0,20$). Beide Werte waren nicht signifikant verschieden von der Einheit und der Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0,46$. Es gab keine Verzerrung zwischen den beiden Methoden (Abbildung 6 und 7).

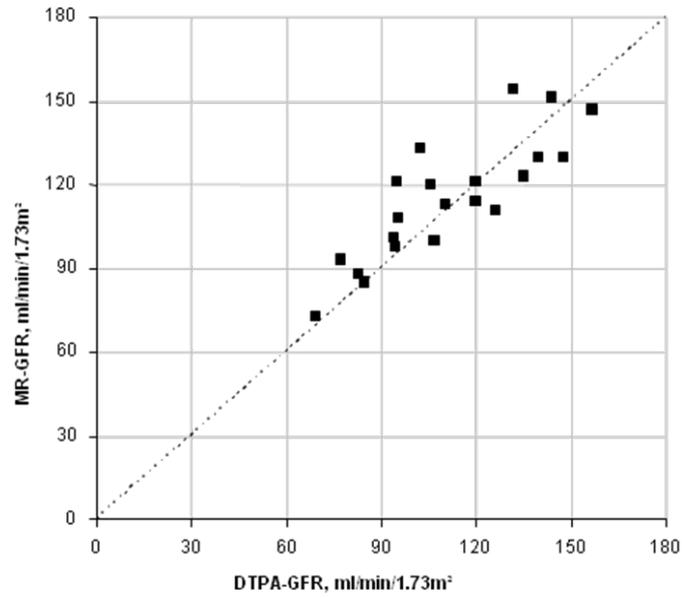


Abbildung 4: Diagramm der GFR-Werte durch MR-Nephrographie und Referenzmethode (Korrelationskoeffizient $r = 0,84$; die gestrichelte Linie repräsentiert die Identitätslinie).

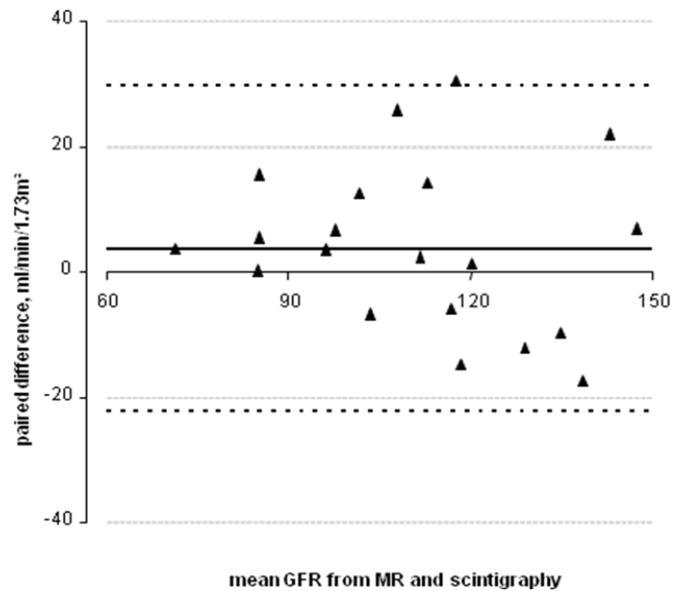


Abbildung 5: Bland-Altman-Diagramm ohne einen systematische Bias zwischen MR-GFR und DTPA-GFR (die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert der gepaarten Differenz; die gestrichelten Linien repräsentieren ± 2 SD).

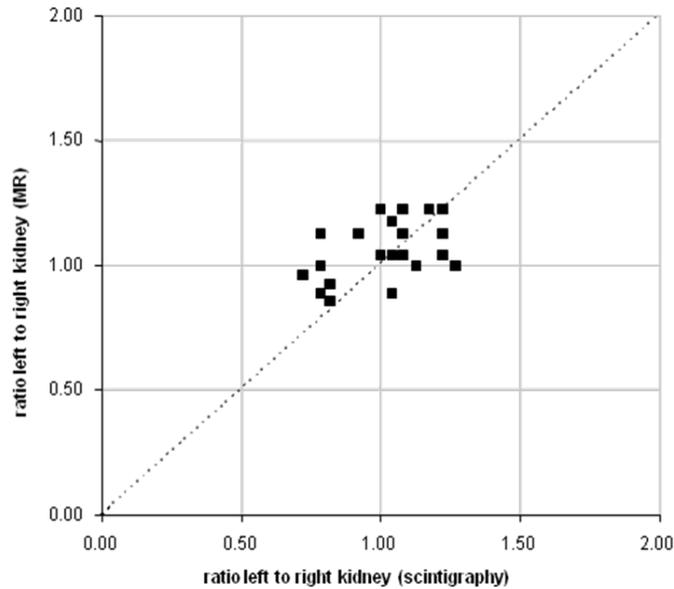


Abbildung 6: Diagramm des Verhältnisses zwischen rechter und linker Nierenfunktion, die durch die MR-Nephrographie und DPTA-GFR erhalten wurden (Korrelationskoeffizient von $r = 0,49$; die gestrichelte Linie repräsentiert die Identitätslinie).

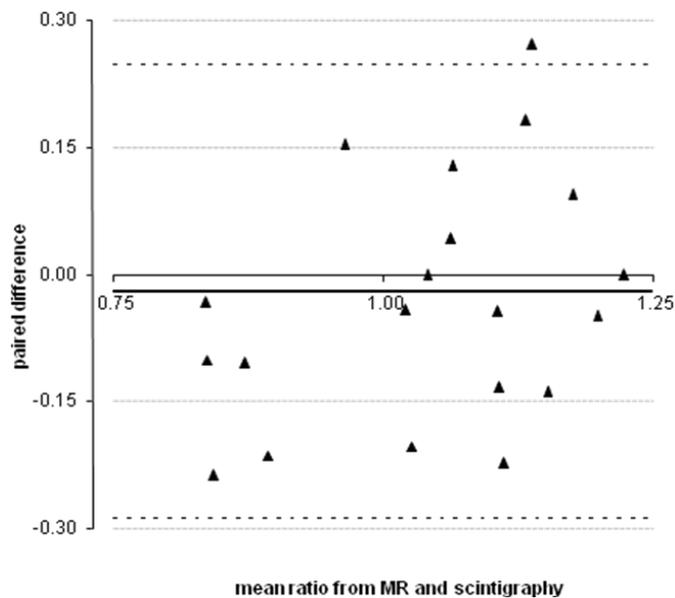


Abbildung 7: Bland-Altman-Diagramm ohne eine systematische Bias zwischen MR-GFR und DPTA-GFR (die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert der gepaarten Differenz, die gestrichelte Linie zeigt die Standardabweichung).

III.1.3. Übereinstimmung zwischen MDRD-GFR und der Kreatinin-Clearance

Die mittlere MDRD-GFR war signifikant niedriger als die DTPA-GFR (96 ± 26 vs. 112 ± 25 ml/min/1,73 m²). Die mittlere gepaarte Differenz war -16 ± 27 ml/min/1,73 m² und signifikant verschieden von Null ($P = 0,01$), so dass die MDRD-GFR die reelle GFR systematisch unterschätzte. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,44$ (Abbildung 3). Im Gegensatz dazu hat die mittlere Kreatinin-Clearance (118 ± 30 ml/min/1,73 m²) sich nicht wesentlich von den ermittelten Werten der DTPA-GFR unterschieden und die mittlere gepaarte GFR betrug 6 ± 28 ml/min/1,73 m², ein Wert nicht signifikant verschieden von Null ($P = 0,34$). Die Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,51$ (Abbildung 8).

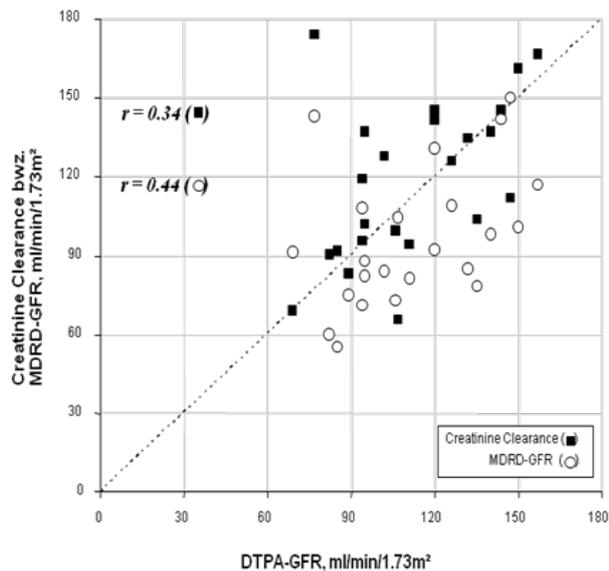


Abbildung 8: Diagramm der MDRD-GFR und der Kreatinin-Clearance, die durch die DTPA-GFR ermittelt wurden. Korrelationskoeffizient $r = 0,44$ für MDRD-GFR und $r = 0,51$ für die Kreatinin-Clearance. Die gestrichelte Linie repräsentiert die Identitätslinie.

III.2. Studie II: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei chronisch Nierenkranken

In diese Studie wurden n = 16 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eingeschlossen. Die Charakteristika dieser Kohorte werden in Tabelle 2 dargestellt. Die MDRD-GFR-Werte lagen zwischen 30 und 104 ml/min/1.73m², mit einem Mittelwert von 74 ml/min/1,73m², entsprechend den CKD-Stadien 1, 2 und 3. Das Vorliegen einer Proteinurie der Patienten war gering und die meisten der Patienten entwickelten ihre CKD aufgrund einer arteriellen Hypertonie, Sarkoidose, polyzystischen Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus. 3 Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da bevor die MR Untersuchung gestartet werden konnte, sich eine schwere Klaustrophobie entwickelte.

Tabelle 2: Charakteristika der Studienteilnehmer und Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung:

Alter	54 Jahre (46 - 62)
Körperoberfläche	1,97 m ² (1,81 – 2,08)
Serum – Kreatinin	1,15 mg/dl (0,90 – 1,30)
MDRD-GFR	74 ml/min/1.73m ² (59 – 89)
Proteinurie	0,3 g/24 h (0,29 – 0,45)

III.2.1. Nierenfunktion – MR-GFR vs. Inulin-GFR

Die Bestimmung der MR-GFR konnte erfolgreich bei allen Patienten durchgeführt werden. Nur bei zwei Teilnehmern gelang dies nicht, da bei einem aufgrund technischen Versagens und beim zweiten Patienten Bewegungsartefakte die Bestimmung nicht ermöglichten. Bei den übrigen

Teilnehmern ergab die Inulin-Clearance als Referenzmethode eine mittlere GFR von 71 ± 24 ml/min/1,73m² und die MR-Nephrographie eine mittlere GFR von 71 ± 24 ml/min/1,73m². Wie in Abbildung 9 dargestellt, zeigten die bestimmten GFR-Werte eine gute Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,92$. Der Mittelwert der gepaarten Differenzen lag bei 1 ± 10 ml/min/1,73m² und unterschied sich nicht signifikant von Null,.

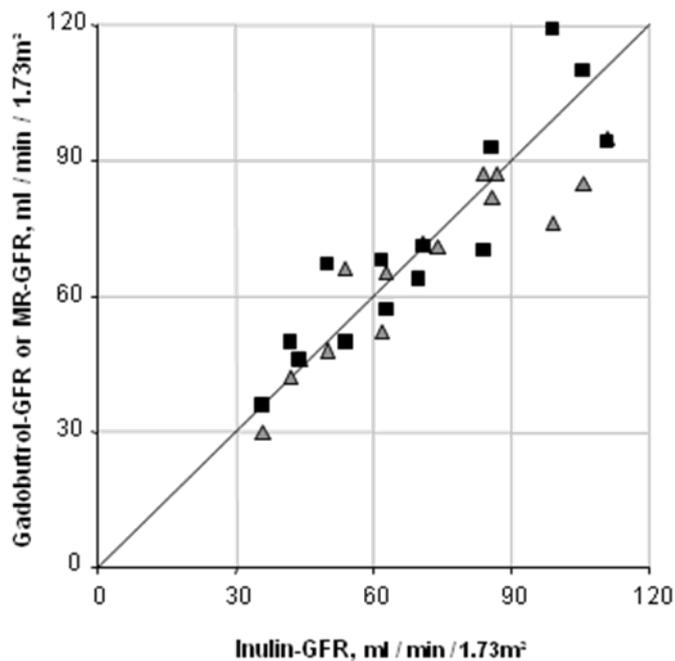


Abbildung 9: Darstellung der GFR-Werte erhalten durch MRT (Quadrate) und Gadobutrol Plasmaelimination (Kreise) verglichen mit der Referenzmethode.

III.2.2. Übereinstimmung zwischen MR-GFR, Inulin-GFR und der Gadobutrol-Clearance

Um die bildmorphologische, auf Gadobutrol beruhende MR-GFR weiter zu validieren, wurde zusätzlich die GFR aus der Plasma-Clearance von Gadobutrol bestimmt. Der Mittelwert der so erhaltenen Gadobutrol-GFR betrug 67 ± 19 ml/min/1,73m² und stimmte somit gut mit der gemessenen GFR aus der Inulin-Clearance ($r = 0,92$) und der MR-GFR ($r = 0,75$) überein. Der Mittelwert

der gepaarten Differenzen zur Inulin-GFR und zur MR-GFR lag bei -4 ± 10 ml/min/1,73m² und bei -1 ± 24 ml/min/1,73m² und unterschied sich nicht signifikant von null.

Die Tabelle 3 zeigt die Variablen zur Berechnung der GFR, die bei den angewandten Methoden verwendet wurden. Die Geschwindigkeitskonstante α_2 des MRT lag deutlich niedriger als die erhaltenen Werte aus der Plasmaelimination. Allerdings wurde dies durch ein größeres Verteilungsvolumen ausgeglichen.

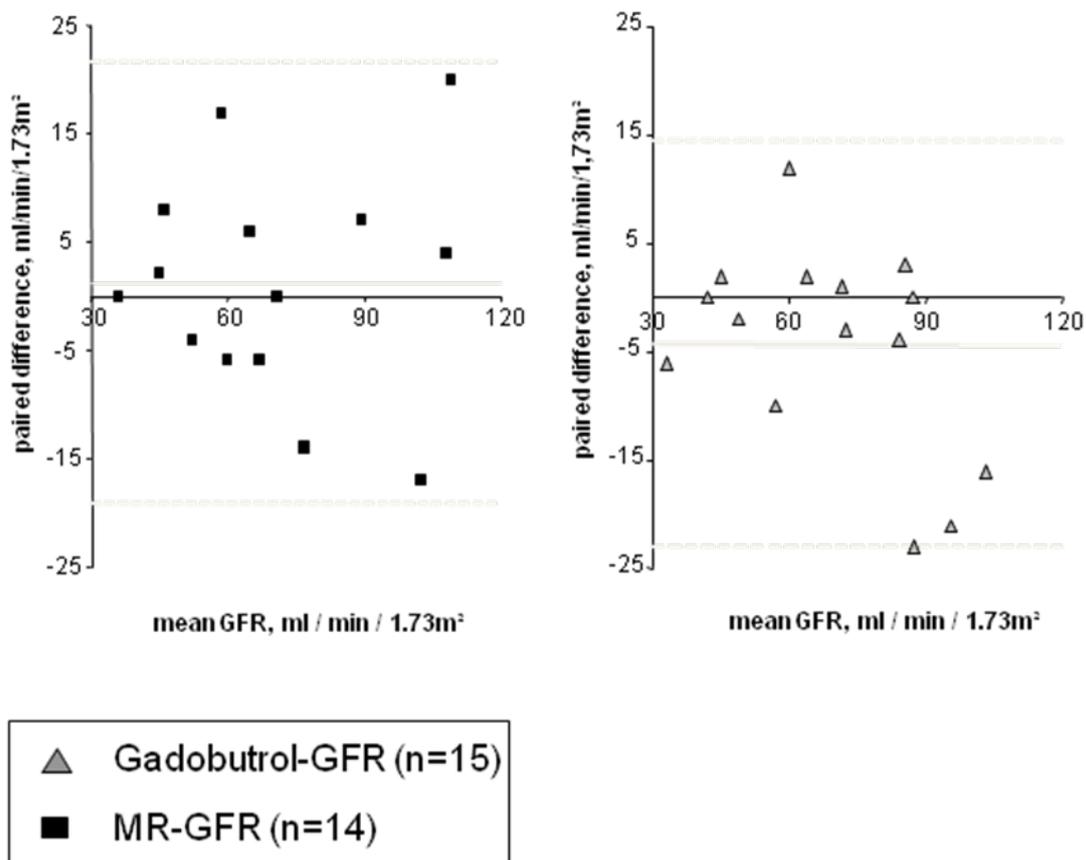


Abbildung 10 und 11: Bland-Altman-Darstellung ohne eine systematische Verzerrung der verwendeten Methoden

Tabelle 3: Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten α_2 und des Verteilungsvolumens, die der Kalkulation der GFR zugrunde liegen.

Method	Ratenkonstante α_2 , min^{-1}	Verteilungsvolumen, l
Inulin-GFR	$-0,0066 \pm 0.023$	$13,7 \pm 3.2$
MR-GFR	$-0,0051 \pm 0.017$ [!]	$15,0 \pm 2.3$ ^{*!}
Gadobutrol-GFR	$-0,0066 \pm 0.022$ [#]	$13,5 \pm 3.3$ [#]

Werte als arithmetische Mittelwerte \pm Standardabweichung; ^{*} repräsentiert das errechnete extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, [!] signifikante Differenz verglichen mit der Inulin-GFR, [#] signifikante Differenz verglichen mit der MR-GFR

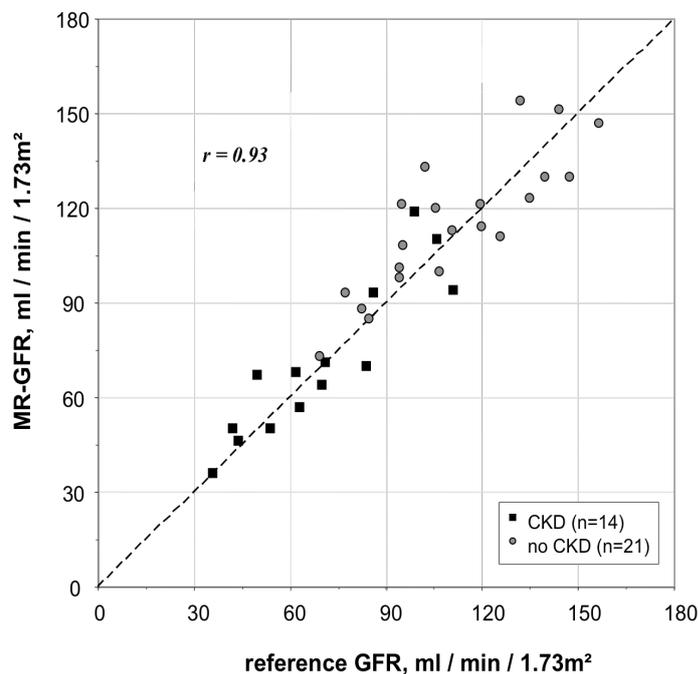


Abbildung 12 zeigt die Übereinstimmung der MR-GFR zur Referenzmethode bei allen Patienten der Doktorarbeit. Der Korrelationskoeffizient lag bei $r=0,93$ und die mittlere Differenz betrug $-3 \pm 12 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

IV. DISKUSSION

IV.1. Studie I: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei Nierenlebendspendern

In dieser Studie wurde die Möglichkeit der Durchführung und die Genauigkeit eines MR-basierten Ansatzes zur umfassenden Bewertung der Nierenanatomie und -funktion von potentiellen Nierenlebendspender in einer einzigen Untersuchung aufgezeigt. Im Vergleich zur Nierenzintigraphie mit DTPA (Referenzmethode) erlaubte diese Methode ähnliche Werte über die absolute GFR und die getrennte Nierenfunktion zu erhalten, ohne dass sich ein systematischer Bias zwischen beiden Methoden ergab. Dies bestätigten die bisherigen Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe [Rossi et al. 2009]. In einer ähnlichen Studie wurde mittels MR-basiertem Ansatz die Nierenanatomie und -funktion bei Nierenlebendspendern bestimmt [El-Diasty et al. 2005]. Allerdings war die Bestimmung der GFR nur mit einem Umrechnungsfaktor möglich, der zuvor durch eine Radioisotopen-Clearance erhalten wurde. Zuvor wurde bereits durch Boss et al. die Durchführung und Genauigkeit der GFR-Bestimmung und seitengetrennten Nierenfunktion mittels MRT bei gesunden Probanden nachgewiesen [Boss et al. 2007b]. Diese Funktionsmessungen haben bereits Anwendung in klinischen Indikationen gefunden. Solch ein Protokoll könnte eine attraktive Option für die Evaluierung potenzieller Nierenspender in einer umfassenden Single-Stop-Untersuchung bieten, da es eine Alternative zu den drei diagnostischen Modalitäten, die zur Zeit in Gebrauch sind (Nierenfunktionsszintigraphie, Ultraschalluntersuchung und Arteriogramm), bietet. Neben der potenziellen Reduzierung der Kosten, reduziert unser Protokoll den organisatorischen Aufwand für das medizinische Personal und senkt die zeitliche Belastung der potenziellen Nierenlebendspender.

Bisher stützte sich die Bestimmung der GFR der einzelnen Niere mittels dynamischer MR-Techniken auf die Erfassung des Signals der Nierenrinde innerhalb der ersten Minuten nach Injektion eines Kontrastmittels [Lee et al. 2003, Hackstein et al. 2005]. Im Gegensatz dazu ermöglicht unser Protokoll die

Bestimmung der Gesamt-GFR durch Abnahme der Signalintensität über der Leber. Ebenso ermöglicht wurde die Berechnung der Zerfallskonstante α_2 , welche ebenfalls bei Plasma-Clearance-Methoden berechnet wird. Der Verlauf der Signalintensität über der Nierenrinde dient zur Abschätzung der seitengetrennten Nierenfunktion. Diese Methode führt zu einer relativ langen Untersuchungszeit von ca. 60-70 Minuten, die evtl. bei einigen Patienten Unannehmlichkeiten verursachen kann. Vor Beginn der MR-Studie wurden alle Teilnehmer über den zeitlichen Aufwand und die Möglichkeit zum Abbruch aufgeklärt. Jedoch brach keiner der Teilnehmer die Studie vorzeitig ab. Trotz der langen Messzeit, ist die MR-Studie dennoch zeit- und kostengünstiger, da die Nierenanatomie, -gefäßversorgung und -funktion in einer einzigen Untersuchung bestimmt werden kann. Die Bearbeitung und Analyse der erhaltenen Daten nimmt zusätzlich ca. eine Stunde in Anspruch. Die gesamte Evaluierungszeit der Anatomie und MR-GFR würde somit nicht länger als 2,5 Stunden in Anspruch nehmen. Im Gegensatz zu den oben genannten Protokollen war die Datennachbereitung weniger aufwendig als z.B. die arbeitsintensive dreidimensionale Segmentierung [Lee et al. 2003, Hackstein et al. 2005]. Bei zwei Studienteilnehmern kam es zu technischem Versagen aufgrund von Bewegungsartefakten während der Kernspintomographie. Diese Tatsache könnte einen breiteren Einsatz der Methode bei einigen Patienten limitieren. Obwohl ausgezeichnete anatomische Informationen der Nieren gewonnen werden können, kann die Schwäche eines MR-basierten Ansatzes in der Visualisierung der Nierengefäße liegen. Während viele Studien eine gute Übereinstimmung zwischen MR-Angiographie und CT-Angiographie [Halpern et al. 2000] oder digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) [Kock et al. 2005] und chirurgischen Resultaten [Kramer et al. 2006] ergaben, berichteten einige Studien über eine geringere Sensibilität der MR-Angiographie bei der Ermittlung akzessorischer Nierenarterien verglichen mit der CT-Angiographie [Kim et al. 2006, Hodgson et al. 2006]. In unserer Studie stimmte die Gefäßversorgung aller explantierten Nieren exakt mit dem MRT-Befund überein.

Die exakte Bestimmung der GFR und der seitengetrennten Nierenfunktion wird bei potentiellen Nierenlebend Spendern zwingend empfohlen. Die britische

Transplantationsgesellschaft hat die Mindest-GFR-Werte veröffentlicht, die prognostisch wichtig für den Verlust der Nierenfunktion im Laufe des Lebens der Spender sind. Die geringst akzeptable GFR liegt bei 86 ml/min/1,73m² für einen Spender unter 40 Jahren und sinkt auf 77, 68, 59 und 50 ml/min/1,73m² für jeweils 50, 60, 70 und 80 Jährige. Die Grundlage für diese präzisen Entscheidungsalgorithmen ist eine genaue Messung der GFR mittels Filtrationsmarkern wie Inulin, Radioisotopen oder mit dem Kernspintomographen, wie in vorliegender Studie dargestellt. Angesichts der Breite der GFR-Werte in unserer Kohorte (73 bis 157 ml/min/1,73 m²) und des relativ hohen Spenderalters von 52 ± 13 Jahren, ist eine genaue Messung der GFR klar gerechtfertigt. Die alleinige Verwendung von Kreatinin-basierten Formeln oder der Kreatinin-Clearance kann, wie von uns gezeigt wird, keine exakte Alternative bieten. Die MDRD-GFR unterschätzte systematisch die durch die Nierenzintigraphie erhaltene DTPA-GFR und zeigt eine schwache Korrelation, welche in Übereinstimmung mit der schlechten Performance der MDRD-Formel bei Patienten mit normaler GFR ist [Anavekar et al. 2005]. Die Kreatinin-Clearance unterschied sich nicht signifikant von der DTPA-GFR, jedoch war auch hier die Korrelation schwach. Sowohl die MDRD-GFR als auch die Kreatinin-Clearance zeigten große Unterschiede und ergaben deutliche Über- und Unterschätzungen im Vergleich zur GFR der Nierenzintigraphie. Die Saturation-Recovery Navigator-gated TrueFISP-Sequenz hat sich im Vergleich zur TurboFLASH-Sequenz in jüngster Zeit mit einer höheren Signalausbeute bewiesen [Boss et al. 2007c]. Die TurboFLASH-Sequenz ist äußerst T1 gewichtet, während die TrueFISP Sequenz eine kombinierte T1-und T2-Wichtung besitzt. In dieser Studie wurden die Nierenfunktionen sowohl mit der TrueFISP als auch mit der TurboFLASH-Sequenz bestimmt und ergaben vergleichbar gute Resultate. Beide Sequenzen erwiesen sich als zuverlässig und bieten übereinstimmende GFR-Werte. Wenn überhaupt, hatte die TurboFLASH-Sequenz eine leichte Tendenz die GFR geringfügig zu überschätzen (mittlere Differenz 10 ± 7 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zur TrueFISP (1 ± 15 ml/min /1,73 m²). Die Gesamtmenge des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels lag bei 15 ml (entsprechen ~ 0,2 mmol/kg). Somit lag sie nicht

über der empfohlenen Maximaldosis für MR-Angiographien von 0,3mmol/kg. Die Entwicklung der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF), welches in Verbindung mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln gebracht wird, können bei dieser Dosierung und bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ausgeschlossen werden.

IV.2 Studie II: GFR-Bestimmung mittels MR-Nephrographie bei chronisch Nierenkranken

In dieser Studie konnten wir die Genauigkeit der GFR-Bestimmung mittels Kernspintomographie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der CKD-Stadien 1, 2 und 3 demonstrieren. Verglichen mit dem Referenzverfahren, der Inulin-Clearance, konnte eine sehr gute Übereinstimmung unseres MRT-Protokolles erzielt werden, ohne dabei eine systematische Verzerrung zwischen den beiden Methoden zu erhalten. Die Durchführbarkeit der Bestimmung der GFR mittels dynamischer Kernspintomographie bewährte sich bereits bei gesunden Probanden und wie in dieser Arbeit mittlerweile bereits beschrieben, auch bei potenziellen Nierenspendern [Boss et al. 2007b, Artunc et al. 2010]. Allerdings wiesen diese Kohorten eine normale GFR auf, so dass die Genauigkeit der GFR-Bestimmung mittels MRT bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingehender geklärt werden sollte. Unsere Daten zeigen, dass in der Tat auch verlässliche GFR-Werte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mittels dynamischer MRT bestimmt werden können. Insgesamt konnte eine sehr gute Übereinstimmung mit der Referenzmethode über die gesamte Breite der erhaltenen GFR-Werte (von 30 bis 150 ml/min/1,73m²) erreicht werden. Somit erlauben die kernspintomographisch bestimmten GFR-Werte eine zuverlässige und genaue Schätzung der wahren GFR sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit stabiler chronischer Niereninsuffizienz.

Da die MR-GFR-Werte durch das Abfallen der Signalintensität über der Leber nach der 20. Minute berechnet werden, kann diese Methode Anwendung in

jeder Routineuntersuchung von kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchungen, ohne die Notwendigkeit für einen weiteren Bolus und auch unabhängig von der Höhe des injizierten Kontrastmittels, integriert werden. Es könnten anatomische und funktionelle Evaluierungen in einer einzigen Untersuchung durchgeführt werden. Ein Beispiel dafür wäre die MR-Angiographie bei Nierenarterienstenosen. Ein weiterer Vorteil der Methode ist die relative Simplizität, da die Nachbearbeitung und Auswertung der erhaltenen Daten ca. eine Stunde in Anspruch nehmen würde, ohne die Notwendigkeit für arbeitsintensive Nachbearbeitung wie dies bei der dreidimensionalen Segmentierung der Fall ist [Hackstein et al. 2005, Lee et al. 2003, Bokacheva et al. 2009].

Der Unterschied der Geschwindigkeitskonstanten α_2 zwischen MR- und Plasma-Clearance-Methoden war signifikant. Allerdings stimmten die erhaltenen GFR-Werte beider Methoden gut überein. In Single-Shot-Clearance-Methoden werden Fehler der Steigung durch reziproke Anpassung des Schnittpunktes korrigiert und damit das Verteilungsvolumen ausgeglichen [Peters 2004]. Mit unserer MR-Methode ist der Schnittpunkt nicht zu bestimmen, da nur willkürliche Signalintensitätswerte von Bilddaten aufgezeichnet werden, die nicht in eine Konzentration umgewandelt werden können. Daher ist die Berechnung eines Verteilungsvolumens nicht möglich. Während die α_2 , erhalten von Inulin- und Gadobutrol-Clearance höher bestimmt wurden, war das Verteilungsvolumen kleiner als das berechnete ECFV. Obwohl die GFR das Ergebnis einer Multiplikation beider Parameter ist, konnten wir eine gute Übereinstimmung zwischen MR- und Plasma-Clearance-Methoden erzielen.

Jüngste Berichte deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Gabe von gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmitteln bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR <15 ml/min/1,73m²) und der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose hin [Grobner 2006]. Weltweit wurden bis heute rund 200 Fälle von NSF mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in Verbindung gebracht [Perazella 2008]. Aktuelle Hinweise zeigen, dass das Risiko zur Entwicklung der NSF bei Kontrastmitteln mit linearen Chelaten mit

höherem Risiko in Verbindung steht [Levey 2007]. In Europa sind seit den Berichten über die nephrogene systemische Fibrose Gadodiamid, Gadopentetat, Dimeglumin und Gadoversetamid bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73m² (CKD- Stadium 4 und 5) kontraindiziert. Diese Verbindungen haben eine lineare Struktur. Bisher wurden keine Fälle von NSF nach Gabe von Gadobutrol berichtet, da es ein zyklisches Chelat mit hoher Stabilität ist [Thomsen et al. 2007]. Zudem wird eine Korrelation zwischen der Menge des injizierten Kontrastmittels und der potenziellen Entwicklung der NSF angenommen [Perazella 2008]. In unserer Studie wurde den Probanden eine Dosis von 4 ml Gadobutrol (mittlere Dosis pro Patient 0,05 mmol/kg) verabreicht. Diese Menge liegt unter der maximal empfohlenen Dosis von 0,3 mmol/kg. Vor der MR-Untersuchung wurden die Patienten über die möglichen Risiken im Zusammenhang mit dem Einsatz des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels informiert. Weder milde, noch extreme Reaktion auf die Verabreichung des Kontrastmittels wurden unmittelbar nach der Injektion von Gadobutrol und auch nicht nach der MR-Untersuchung beobachtet. Jedoch kann die Assoziation von gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmitteln mit der gefährlichen unerwünschten Nebenwirkung einer NSF die breitere Anwendung der GFR-Bestimmung durch die Kernspintomographie, insbesondere bei Patienten mit CKD, begrenzen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war die kernspintomographische Bestimmung der GFR im klinischen Alltag bei Nierenlebend Spendern und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zu validieren. Dazu wurden sämtliche sich von Juni 2007 bis März 2009 im Transplantationszentrum vorstellende potentielle Nierenlebendspender eingeschlossen (n=23) sowie Patienten mit stabiler chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 1, 2 und 3 (n=16). Als Referenzmethode diente bei den Nierenlebend Spendern die Nierenzintigraphie mit DTPA und bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Inulin-Plasma-Clearance. Zur Bestimmung der GFR wurde zusätzlich zum Routine-MRT-Protokoll ein Region Of Interest über der Leber eingezeichnet und die Signalintensitätsabnahme ca. 60-70 Minuten lang nach Gabe von Gadovisit® bestimmt. Zur Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion wurden ROIs über den Nierenrinden eingezeichnet und auch hier die Signalintensität bestimmt. Die Bestimmung der MR-GFR konnte erfolgreich bei 21 Nierenlebend Spendern durchgeführt und stimmte sehr gut mit der Referenzmethode (DTPA-GFR) überein (115 ± 22 ml/min/1,73 m² vs. 112 ± 22 ml/min/1,73 m²). Das Seitenverhältnis zeigte ebenfalls eine sehr gute Übereinstimmung (re :li $50 \pm 4\%$: $50 \pm 4\%$ vs. $51 \pm 3\%$: $49 \pm 3\%$). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz stimmte die MR-GFR auch sehr gut mit der Referenzmethode (Inulin-GFR) überein (71 ± 24 ml/min/1,73m² vs. 71 ± 24 ml/min/1,73m²). In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich keine systematische Abweichung zwischen der MR-GFR und den Referenzmethoden.

Die Arbeiten zeigen, dass mittels eines MRT-basierten Ansatzes, die umfassende Evaluierung der Nierenanatomie, als auch der Nierenfunktion in einer einzigen Untersuchung möglich ist. Dies könnte künftigen Nierenlebend Spendern ihre Eignung zur Spende vereinfachen. In der beschriebenen zweiten Studie demonstrieren und bestätigen wir die Genauigkeit und Durchführbarkeit unseres MRT-Protokolls bei einem Kollektiv mit reduzierter GFR.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anavekar N, Bais R, Carney S, Davidson J, Eris J, Gallagher M, Johnson D, Jones G, Sikaris K, Loneragan M. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 81–86.
2. Artunc F, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol.* 2005;102:173-8.
3. Artunc F, Yildiz S, Rossi C, Boss A, Dittmann H, Schlemmer HP, Risler T, Heyne N. Simultaneous evaluation of renal morphology and function in live kidney donors using dynamic magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; Jun 25(6):1986-91.
4. Artunc F, Yildiz S, Boss A, Frenzel T, Schlemmer HP, Schick F, Risler T, Häring HU, Rossi C. Measurement of glomerular filtration rate using dynamic magnetic resonance imaging in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2011 Jul-Aug;24(4):482-9.
5. Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol.* 1975;114:802-8.
6. Bokacheva L, Rusinek H, Zhang JL, Chen Q, Lee VS. Estimates of glomerular filtration rate from MR renography and tracer kinetic models. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29:371-382.
7. Boss A, Schaefer JF, Martirosian P, Hacker HW, Darge K, Claussen CD, Küper K, Schick F, Schlemmer HP. Contrast-enhanced dynamic MR nephrography using the TurboFLASH navigator-gating technique in children. *Eur Radiol* 2006; 16: 1509–1518.
8. Boss A, Schaefer JF, Martirosian P, Obermayr F, Fuchs J, Claussen CD, Schick F, Schlemmer HP. Dynamic magnetic resonance nephrography and urography of uropathies in children. *Rofo* 2007a; 179: 832–840.
9. Boss A, Martirosian P, Gehrman M, Artunc F, Risler T, Oesingmann N, Claussen CD, Schick F, Küper K, Schlemmer HP. Quantitative assessment of glomerular filtration rate with MR gadolinium slope clearance measurements. *Radiology* 2007b; 242: 783–790.
10. Boss A, Martirosian P, Schaefer JF, Gehrman M, Artunc F, Risler T, Oesingmann N, Claussen CD, Schlemmer HP, Schick F. Dynamic magnetic resonance nephrography. Is saturation recovery TrueFISP advantageous over saturation recovery TurboFLASH? *Invest Radiol* 2007c; 42: 256–262.

11. Brandt-Rehberg, P. Über die Bestimmung der Menge des Glomerulusfiltrats mittels Kreatinin als Nierenfunktionsprüfung, nebst einigen Bemerkungen über die Theorie der Harnbereitung Zbl. inn. Med, 1929, 50, 367-377.
12. Bröchner-Mortensen JA. Simple method for the determination of glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest. 1972;30:271-274.
13. Buckley DL, Shurrab AE, Cheung CM, Jones AP, Mamtora H, Kalra PA. Measurement of single kidney function using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison of two models in human subjects. J Magn Reson Imaging 2006; 24:1117–1123.
14. Burgess E, Blair A, Krichman K, Cutler RE. Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. Ren Physiol. 1982;5:27-30.
15. Carnevale V, Pastore L, Camaioni M, Mellozzi M, Sabatini M, Arietti E, Fusilli S, Scillitani A, Pontecorvi M. Estimate of renal function in oldest old inpatients by MDRD study equation, Mayo Clinic equation and creatinine clearance. J Nephrol. 2010;23:306-313.
16. Choyke PL, Austin HA, Frank JA, Girton ME, Diggs RL, Dwyer AJ, Miller L, Nussenblatt R, McFarland H, Simon T. Hydrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate. Kidney Int 1992; 41: 1595–1598.
17. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. J Nephrol. 2010;23:125-132.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31–41.
19. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis. 2000;36:29-34.
20. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006;15:276-284.
21. Dubb JW, Stote RM, Familiar RG, Lee K, Alexander F. Effect of cimetidine on renal function in normal man. Clin Pharmacol Ther. 1978; 24:76-83.
22. Earle DP Jr, Berliner RW. A simplified clinical procedure for measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow. Proc Soc Exp Biol Med. 1946 ;62:262-4.

23. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. Section II: evaluation and selection of donors. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 39–51.
24. El-Diasty TA1, El-Ghar ME, Shokeir AA, Gad HM, Wafa EW, El-Azab ME, El-Din AB, Ghoneim MA. Magnetic resonance imaging as a sole method for the morphological and functional evaluation of live kidney donors. *BJU Int* 2005; 96: 111–116.
25. Gates GF. Glomerular filtration rate: estimation from fractional accumulation of Tc-99m DTPA (stannous). *AJR Am J Roentgenol*. 1982;138:565-570.
26. Grassi G, Abdelkawy H, Barsotti M, Paleologo G, Tregnaghi C, Rizzo G, Donadio C. Living kidney transplantation: Evaluation of renal function and morphology of potential donors. *Transplant Proc* 2009; 41: 1121–1124.
27. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1104-1108.
28. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65:153-62.
29. Gunasekera RD, Allison DJ, Peters AM. Glomerular filtration rate in relation to extracellular fluid volume: similarity between 99mTc-DTPA and inulin. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 49–54.
30. Hackstein N, Heckrodt J, Rau W. Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland–Patlak plot technique. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18:714–725.
31. Hackstein N, Kooijman H, Tomaselli S, Rau WS. Glomerular filtration rate measured using the Patlak plot technique and contrast-enhanced dynamic MRI with different amounts of gadolinium-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 406–414.
32. Halpern EJ, Mitchell DG, Wechsler RJ, Outwater EK, Moritz MJ, Wilson GA. Preoperative evaluation of living renal donors: comparison of CT angiography and MR angiography. *Radiology* 2000; 216: 434–439.
33. Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008; 68: 3–10.
34. Hodgson DJ, Jan W, Rankin S, Koffman G, Khan MS. Magnetic resonance renal angiography and venography: an analysis of 111 consecutive scans before donor nephrectomy. *BJU Int* 2006; 97: 584–586.

35. Hoek FJ, Kemperman FA Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 2024-2031.
36. Katzberg RW, Buonocore MH, Low R, Hu B, Jain K, Castillo M, Troxel S, Nguyen MM. MR determination of glomerular filtration rate in subjects with solitary kidneys in comparison to clinical standards of renal function: feasibility and preliminary report. *Contrast Media Mol Imaging* 2009; 4:51–65.
37. Kawamoto S, Fishman EK. MDCT angiography of living laparoscopic renal donors. *Abdom Imaging* 2006; 31: 361–373.
38. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Takahara S, Ichimaru N, Okuyama A, Narumi Y, Nakamura H. Evaluation of renal arteries in living renal donors: comparison between MDCT angiography and gadolinium-enhanced 3D MR angiography. *Radiat Med* 2006; 24: 617–624.
39. Kock MC, Ijzermans JN, Visser K, Hussain SM, Weimar W, Pattynama PM, Krestin GP, Hunink MG. Contrast-enhanced MR angiography and digital subtraction angiography in living renal donors: diagnostic agreement, impact on decision making, and costs. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 448–456.
40. Kramer U, Thiel C, Seeger A, Fenchel M, Laub G, Finn PJ, Steurer W, Claussen CD, Miller S. Preoperative evaluation of potential living related kidney donors with high-spatial-resolution magnetic resonance (MR) angiography at 3 Tesla. Comparison with intraoperative findings. *Invest Radiol* 2007; 42: 747–755.
41. Kuhlmann U, Dieter W, Friedrich L. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik – Nierenersatzverfahren*. *Nephrologie* 2008; 17.
42. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64:25-30.
43. Lee VS, Rusinek H, Noz ME, Lee P, Raghavan M, Kramer EL. Dynamic three-dimensional MR renography for the measurement of single kidney function: initial experience. *Radiology* 2003; 227: 289–294.
44. 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;130:461-70.
45. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular

filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766–772.

46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.

47. Liebig J. Kreatin und Kreatinin, Bestandteile des Harns der Menschen. *J.Prakt.Chem.* 1847; 288-292.

48. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2573-80.

49. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:278-85.

50. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K, Hanto DW, Rodrigue JR.. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant* 2007; 7: 2333–2343.

51. Morton KA, Pisani DE, Whiting JH Jr, Cheung AK, Arias JM, Valdivia S.. Determination of glomerular filtration rate using technetium-99m-DTPA with differing degrees of renal function. *J Nucl Med Technol* 1997; 25: 110–114.

52. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004;41:467-550.

53. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2 Suppl 1) :S1-266.

54. Perazella MA. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Curr Drug Saf*. 2008;3:67-75.

55. Peters AM. The kinetic basis of glomerular filtration rate measurement and new concepts of indexation to body size. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 137–149.

56. Prasad PV. Functional MRI of the kidney: tools for translational studies of pathophysiology of renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F958–F974.

57. Roe JH, Epstein JH, Goldstein NP. A photometric method for the determination of inulin in plasma and urine. *J Biol Chem*. 1949;178:839-845.

58. Rohrschneider WK, Haufe S, Wiesel M, Tönshoff B, Wunsch R, Darge K, Clorius JH, Tröger J. Functional and morphologic evaluation of congenital urinary tract dilatation by using combined static dynamic MR urography: findings in kidneys with a single collecting system. *Radiology* 2002; 224: 683–694.
59. Ronald D. Perrone, Nicolaos E. Madias, and Andrew S. Levey. Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. *Clin. Chem.* 1992; 38, 1933-1953.
60. Rossi C, Boss A, Artunc F, Yildiz S, Martirosian P, Dittmann H, Claussen CD, Heyne N, Schick F, Schlemmer HP.. Comprehensive assessment of renal function and vessel morphology in potential living kidney donors: an MRI-based approach. *Invest Radiol* 2009; 44: 705–711.
61. Rusinek H, Lee VS, Johnson G. Optimal dose of Gd-DTPA in dynamic MR studies. *Magn Reson Med.* 2001;46:312-316.
62. Shannon, JA, Smith, HW. The excretion of inulin, xylose, and urea by normal and phorizinized man, *J Clin Invest*, 1935, Vol.14, No.4, pp. 393-401.
63. Shannon JA, Ranges HA. On the renal tubular excretion of creatinine in normal man. *J Clin Invest.* Mar 1941; 20(2): 169–176.
64. Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Lange L, Platzek J. Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers. *Invest Radiol.* 1994;29:709-715.
65. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483.
66. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, Rahman M, Deysher AE, Zhang YL, Schmid CH, Levey AS. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2749-57.
67. Stevens LA, Levey AA. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2305-2313.
68. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Cancer Imaging.* 2007;7:130-137.
69. Vega A, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Verdalles U, Martínez-Pueyo ML, Chacón A, Quiroga B, Luño J. Evaluation of methods based on creatinine

and cystatin C to estimate glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:1161-7.

VII. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Durch Prof. Dr. med. F. Artunc erhielt ich dankend das Thema meiner Dissertation. Mit seiner Unterstützung und unter seiner Aufsicht führte ich die klinischen Studien eigenständig durch. Die Daten habe ich eigenständig erhoben und statistisch ausgewertet.

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit alleine verfasst und keine anderen als die hier angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

VIII. VERÖFFENTLICHUNGEN

Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgender Weise publiziert:

Simultaneous evaluation of renal morphology and function in live kidney donors using dynamic magnetic resonance imaging.

Artunc F, **Yildiz S**, Rossi C, Boss A, Dittmann H, Schlemmer HP, Risler T, Heyne N. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25:1986-91.

Measurement of glomerular filtration rate using dynamic magnetic resonance imaging in patients with chronic kidney disease.

Artunc F, **Yildiz S**, Boss A, Frenzel T, Schlemmer HP, Schick F, Risler T, Häring HU, Rossi C. J Nephrol. 2011; 24:482-9.

IX. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ferruh Artunc für die Überlassung des Themas und seiner Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit. Ganz besonders danke ich ihm für seine Hilfe bei der praktischen Ausführung der Studien und seiner äußerst geduldigen Betreuung während der Ausarbeitungsphase.

Ich danke Herrn PD Dr. Dr. Andreas Boss und Dr. Cristina Rossi für die Hilfe bei der Erstellung und Auswertung der kernspintomographischen Daten.

Danke an Herrn Dr. Thomas Frenzel (Bayer Pharma AG) für die Bestimmung der Gadobutrol- Serumkonzentration.

Auch danke ich Frau Antje Raiser für ihre Hilfe im nephrologischen Labor.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich stets in allen Situationen unterstützen, motivieren und ermutigen.

X. LEBENSLAUF

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.