



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK  
INSTITUTE OF MATHEMATICS AND  
IMAGE COMPUTING

# Renales Tofts-Modell: Modell-Approximation und Glomeruläre Filtrationsraten-Berechnung

*Renal Tofts model: model approximation and  
computation of glomerular filtration rate*

## Masterarbeit

im Rahmen des Studiengangs  
Medizinische Ingenieurwissenschaft  
der Universität zu Lübeck

### **vorgelegt von**

Sandra Bäcker, B.Sc.

### **ausgegeben und betreut von**

Prof. Dr. Jan Modersitzki  
Institute of Mathematics and Image Computing

### **mit Unterstützung von**

Dipl.-Math. Constantin Heck  
Institute of Mathematics and Image Computing

Lübeck, den 29. Oktober 2014



# Erklärung der Urheberschaft

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form in keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Unterschrift

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich als Erstes bei all denjenigen bedanken, die mir während der Erstellung dieser Master-Arbeit unterstützend zur Seite gestanden haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jan Modersitzki. Er hat mir dieses interessante Thema bereitgestellt und mich mit seinem Fachwissen tatkräftig unterstützt. Vielen Dank für die immer freundliche Hilfsbereitschaft, die Geduld und Mühe, die Sie mir und dieser Arbeit gewidmet haben. Auch möchte ich mich bei Prof. Dr. Heinz Handels für die Zweitbetreuung bedanken.

Ein weiterer Dank geht an Dipl. math. Constantin Heck, der sich mit seinem mathematischen Fachwissen Zeit genommen hat, mir all meine Fragen zu beantworten und darüber hinaus Gedankenanstöße zu liefern. Ein weiterer Dank geht an Prof. Jarle Tor Rørvik von Haukeland University Hospital in Bergen, der mir die Daten zur Verfügung gestellt hat und an die Arbeitsgruppe um Dr. Erlend Hodneland von der Universität Bergen, der die Datenvorverarbeitung geleistet hat.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester, auf deren Unterstützung ich während des gesamten Studiums immer zählen konnte und die durch das Korrekturlesen viel Zeit in diese Arbeit gesteckt haben.

Vielen Dank!

# Abstract

## Deutsch

Die Niere ist ein wichtiges Organ, wessen Funktionalität im Goldstandard über Urin- und Plasmakonzentrationen berechnet wird [Jocham & Miller, 2007]. Dies lässt nur einen Schluss über die kombinierte Funktionalität beider Nieren zu, nicht jedoch über nur eine. Der Körper kann allerdings den Rückgang der Funktionalität einer Niere mit dem Erhöhen der Funktionalität der anderen Niere ausgleichen. Daher wurden Methoden mithilfe von der dynamic-contrast-enhanced Magnetresonanztomographie (DCE-MRT) entwickelt. Dadurch ist es möglich Werte der Kontrastmittelkonzentration über die Zeit in der Niere zu erstellen und diese durch mathematische Modelle zu analysieren. In dieser Arbeit wurde das renale Tofts-Modell [Tofts et al., 2012] auf drei Arten implementiert. Zuerst wurde eine Mittelung über das gesamte Parenchym berechnet und das Modell an die gemittelten Konzentrationswerte angenähert. Dann wurde das Modell für die Konzentrationswerte pro Voxel implementiert, sodass eine Approximation der Werte mit dem Modell entstand. Die letzte Variante ist die Implementierung per Voxel mit räumlicher Regularisierung der Parameter.

Um das Parenchym von dem Rest der Niere zu segmentieren, wurde der k-means Algorithmus angewandt. Dieser hat die verschiedenen Voxel nach ihren Konzentrationswerten über die Zeit in  $k = 3$  Gruppen geclustert: Cortex, Mischgewebe und Medulla.

Zur Berechnung der Filtrationsraten der einzelnen Nieren wurden für die dritte Version verschiedene Regularisierungsparameter getestet, um herauszufinden, ob eine optimale Kombination existiert. Leider konnte das nicht nachgewiesen werden. Die Ähnlichkeit des Modells zu den gemessenen Konzentrationswerten war für Version eins, also der Mittelung über das Parenchym, am Besten. Die relativen Fehler lagen für die Version im Mittelwert bei 0,162, was ein großer Unterschied zu den relativen Fehlern der anderen Methoden aufweist, welche zum größten Teil zwischen 0,6 und 0,8 lagen. Die Nierenfunktion wurde am Besten durch die Version drei approximiert, jedoch wurde für jeden Datensatz ein unterschiedlicher Satz von Regularisierungsparameter als optimal bewertet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen nicht mit den Ergebnissen von [Tofts et al., 2012] überein. Dies kann an unterschiedlichen Faktoren liegen: Die Datenaufnahme wurde mit unterschiedlichen Sequenzen aufgenommen, es wurde ein anderes Kontrastmittel verwendet usw.

Eine Verbesserung der Ergebnisse ist vielleicht zu erreichen, wenn eine andere Regularisierung verwendet wird. Hier wurde die erste Ableitung der Parameterterme verwendet. Es ist z.B. auch möglich die zweite Ableitung dieser Terme zu verwenden. Eine weitere Verbesserung bringt vielleicht eine erneute Aufnahme der Daten ein, wenn diese Aufnahme nach den Parametern von [Tofts et al., 2012] geschieht.

## English

The kidney is an important organ, which functionality is usually tested by using urine and plasma samples [Jocham & Miller, 2007]. This gives an view into the workings of both kidneys combined, not on the functionality of one kidney, though, which is a problem because the human body is able to compensate the loss of functionality of one kidney to a certain degree. A method was developed using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) to calculate the filtration of the kidneys via optical means. For that the amount of the the contrast agent (CA) over time are computed and approximated through a mathematical compartment model. The renal Tofts model [Tofts et al., 2012] is used in this work and implemented using three different methods. The first method computed the mean over the parenchyma and approximated this mean amount of CA. The second method calculated the model for each voxel in the parenchyma while the third method computed the model like the second method but used a spatial regularization on the parameter.

For segmenting the parenchyma from the rest of the kidney the k-means algorithm was used. For that the amount of CA was computed and then clustered in  $k = 3$  cluster: cortex, mixed tissue and medulla.

Different parameters for the regularization were tested to find out if there is a certain combination of parameters with the best results. Unfortunately, that was not possible. The approximation of the amount of CA was the best for method one, which means the mean of the amount of CA of the parenchyma. The relative error of this method was around 0.162. In comparison with the other methods, which have mostly relative errors between 0.6 and 0.8, has method one the best compliance with the recorded amount of CA. The filtration rate of the kidney is best approximated by method three. The best set of regularization parameter is different for each data set, though.

The results of this work do not coincide with the results of [Tofts et al., 2012]. This could have different reasons: For one the data was recorded with different parameters and MRI sequences than the data from this work. Furthermore, a different contrast agent was used with different injection times, just to name a few differences.

To get better results the regularization could be changed. In this work the first derivative of the parameter was used. It is possible to do the same computations with for example the second derivative. Furthermore, a better result may be reached when the data acquisition is in accordance to [Tofts et al., 2012].

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2</b> | <b>Medizinischer Hintergrund</b>   | <b>11</b> |
| 2.1      | Die Niere . . . . .  | 11        |
| 2.1.1    | Die Funktionsweise der Niere . . . . .   | 11        |
| 2.1.2    | Nierenfunktionsmessungen . . . . .   | 12        |
| 2.2      | Die Magnetresonanztomographie . . . . .  | 13        |
| 2.2.1    | Die Funktionsweise des MRTs . . . . .  | 13        |
| 2.2.2    | Aufnahmeprotokoll der Daten . . . . .  | 15        |
| 2.3      | Vorverarbeitung der MRT-Daten . . . . .  | 17        |
| <b>3</b> | <b>Mathematisches Modell und seine Diskretisierung</b>                           | <b>19</b> |
| 3.1      | Renales Tofts-Modell . . . . .   | 19        |
| 3.1.1    | Theoretische Beschreibung . . . . .  | 19        |
| 3.1.2    | Bestimmung der Arteriellen Input Funktion (AIF) . . . . .                        | 22        |
| 3.1.3    | Berechnung der GFR . . . . .   | 22        |
| 3.2      | Problemstellung . . . . .  | 23        |
| 3.3      | Implementierung des renalen Tofts-Modells . . . . .                              | 23        |
| 3.3.1    | Berechnung des Modells für die gemittelten Konzentrationswerte . . . . .         | 23        |
| 3.3.2    | Berechnung des Modells für die Konzentrationswerte in jedem Voxel . . . . .      | 25        |
| <b>4</b> | <b>Weitere informatische und mathematische Hintergründe</b>                      | <b>26</b> |
| 4.1      | k-Means Segmentierung . . . . .  | 26        |
| 4.2      | Gauß-Newton-Optimierung . . . . .  | 28        |
| 4.3      | $LDL^T$ -Zerlegung . . . . .   | 29        |
| 4.4      | Regularisierung . . . . .  | 30        |
| 4.5      | Berechnete Zielfunktionen . . . . .  | 31        |
| 4.6      | Fehlerrechnung . . . . .   | 31        |
| 4.7      | Diskretisierung der zeitlichen Integration . . . . .                             | 32        |
| 4.8      | Probleme . . . . .   | 33        |
| 4.8.1    | Unregelmäßige Abtastung . . . . .  | 33        |
| 4.8.2    | Start und Dauer der Messung . . . . .  | 33        |
| 4.8.3    | Startwerte für die Optimierung . . . . .   | 33        |
| 4.8.4    | Abbruchkriterien für die Optimierung . . . . .                                   | 33        |
| 4.9      | Aufbau der Experimente . . . . .   | 35        |
| <b>5</b> | <b>Ergebnisse und Diskussion</b>   | <b>37</b> |
| 5.1      | Startwerte der Optimierung und Gewichtungsparmeter der Regularisierung . . . . . | 37        |
| 5.2      | Ähnlichkeit des Modells zu den gemessenen Konzentrationswerten . . . . .         | 37        |
| 5.3      | Genauigkeit der berechneten GFR-Werte zu den gemessenen Werten . . . . .         | 42        |

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| <b>6 Zusammenfassung</b> | <b>44</b> |
| Literaturverzeichnis     | 45        |
| Abbildungsverzeichnis    | 49        |
| Tabellenverzeichnis      | 51        |

# Kapitel 1

## Einleitung

Zahlreiche mathematische Modelle wurden entwickelt um Körperfunktionen zu modellieren. Die bekanntesten sind das Tofts- [Tofts, 1997, Tofts et al., 1999], Sourbron- [Sourbron et al., 2008] und das Rutland-Patlak-Modell [Patlak et al., 1983], die die Diffusion von Kontrastmittel (KM) aus den Blutgefäßen in das umliegende Gewebe beschreiben. Besonders wichtig ist die Diffusion bzw. Filtration von KM in der Niere, um die Nierenfunktion zu bestimmen. Die Modelle werden dabei auf Magnetresonanztomographie (MRT)-Daten angewandt. [Tofts et al., 2012] stellt in diesem Artikel ein Modell vor, dass sich speziell auf die Niere bezieht. Dieses Modell wird in dieser Masterarbeit untersucht. Hierbei werden drei verschiedene Berechnungen angestellt: eine Mittelung der Konzentrationswerte, die vom MRT geliefert werden, über die Niere, eine voxelbasierte Berechnung und eine Berechnung pro Voxel mit Regularisierung der Parameterkarten. Ausgewertet werden die Daten zum einen nach der Ähnlichkeit des Modells zu den gemessenen Konzentrationswerten und zum anderen nach der Übereinstimmung der berechneten zu der gemessenen GFR.

Die Niere ist ein wichtiges Organ, da sie ist nicht nur für die Ausscheidung körperschädlicher Stoffe zuständig ist, sondern auch den Wasserhaushalt des Körpers, den Säure-Basen-Haushalt und vieles mehr regelt [Faller & Schünke, 2008, Sökeland et al., 2004]. Durch ihre vielfältigen Aufgaben ist es schädlich, wenn eine oder sogar beide Nieren versagen. Da bei Nierenversagen von nur einer Niere die andere Niere ihre Arbeit erhöht und somit die Verringerung der Funktionalität der kranken Niere übernimmt, erkennt man diese Erkrankung meist sehr spät. Bei den meisten Fällen hilft nur noch eine Transplantation einer Niere. Deutschlandweit stehen ca. 8000 Personen auf der Warteliste für ein Spendeorgan [Organtransplantation, 2014]. Deshalb wäre es sehr von Vorteil rechtzeitig zu sehen, wenn eine Niere nicht mehr richtig arbeitet, um möglicherweise eine Transplantation zu vermeiden. Dies ist in den Standardmessungen für die Nierenfunktion nicht möglich. Diese Messungen gehen allein über die Substanzkonzentration im Plasma und Urin [Jocham & Miller, 2007]. Daher wurde eine neue Methode entwickelt, die die Nieren getrennt darstellt. Dies geschieht über eine funktionelle Magnetresonanzaufnahme und mithilfe von KM. [Annet et al., 2004, Pedersen et al., 2004, Dujardin et al., 2005] Da das MRT ein bildgebendes Verfahren ist, kann man in dieser Methode beide Nieren unterscheiden und die Funktionsweise pro Niere untersuchen. Die Sequenz, die im MRT gefahren wird, zeichnet die Konzentrationswerte des KMs auf, welches nur über die Niere abgebaut wird. Es gibt zahlreiche mathematische Modelle, die die Konzentrationswerte annähern. Unter den bekanntesten zählt das Modell von Patlak [Patlak et al., 1983] und Sourbron [Sourbron et al., 2008]. In dieser Arbeit wird das renale Tofts-Modell von [Tofts et al., 2012] verwendet. Durch die bildgebende Aufnahme existiert für jeden Voxel eine Menge an Konzentrationswerte über die Zeit. Daher werden hier drei Varianten für die Annäherung des Modells an die gemessenen Werte vorgestellt. Variante eins verwendet eine Mittelung über die Konzentrationswerte über die Zeit in allen Voxeln im gesuchten Gebiet und an diese Konzentrationswerte wird das Modell gefittet. Bei den anderen beiden Varianten handelt es sich um voxelbasierte Approximation des Modells.

Für jeden Voxel im Region of Interest (ROI) wird das Modell approximiert. Variante drei beinhaltet allerdings eine räumliche Regularisierung der Parameter des Modells, was Variante zwei nicht hat. Verglichen wird in dieser Arbeit die Annäherung des Modells an die gemessenen Konzentrationswerte und in wie weit die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die aus dem Modell berechnet wurde, mit der GFR, die mit einer Iohexol-Clearance bestimmt wurde übereinstimmt.

Es gibt verschiedene Veröffentlichungen, die sich mit dem Thema Voxelbasierte Modellapproximierung beschäftigen. [Dujardin et al., 2005] z.B. beschreibt verschiedene Parameter der Niere auf Voxelbasis. Die Autoren verwenden dabei jedoch kein Kompartiment-Modell. Sie haben festgestellt, dass gesunde von pathologischen Nieren zu unterscheiden sind, jedoch noch einige Arbeit zu leisten ist, um die verschiedenen Kompartiments im (Sub-)Voxel-Bereich zu unterscheiden. [de Senneville et al., 2008] verwendet auf Voxelbasis das Patlak-Rutland-Modell, welches auch ein Kompartiment-Modell ist, welches häufig bei DCE-MRT-Daten der Niere verwendet wird. In dieser Arbeit wurde Ungenauigkeiten bei der voxelbasierten GFR-Berechnung mit unterschiedlichen MRT-Protokollen festgestellt. [Sommer, 2013] stellt in ihrer Doktorarbeit eine regularisierte Methode vor. Sie verwendet DCE-MRT-Daten von Brustkrebs-Patienten und analysiert sie mit verschiedenen Kompartiment-Modellen.

Diese Masterarbeit ist unterteilt in den medizinischen Hintergrund und der Funktionsweise des MRTs, die in Kapitel 2 erläutert werden, dem mathematischen Modell und seiner Implementierung, die in Kapitel 3 erklärt werden, den mathematischen Hintergründen und der Numerik, die in Kapitel 4 dargestellt sind, den Ergebnissen und der Diskussion in Kapitel 5 und einer Zusammenfassung der Arbeit in Kapitel 6.

# Kapitel 2

## Medizinischer Hintergrund

### 2.1 Die Niere

#### 2.1.1 Die Funktionsweise der Niere

Es folgt eine kurze Beschreibung der Funktionsweise der Niere nach [Faller & Schünke, 2008] und [Sökeland et al., 2004].

Die Niere ist eines der wichtigsten Organe, da sie schädliche Stoffwechselprodukte aus dem Blut filtert, diese über mehrere Schritte in die Blase leitet, um sie dann als Urin auszuscheiden. Der menschliche Körper produziert 160 – 170l Primärharn am Tag, welcher im weiteren Verlauf durch die Niere um 99% reduziert wird. Dies geschieht durch Resorption, welche aktive und passive Transporte einschließt, in dem Bereich der Henle-Schleife, des Tubulus und des Sammelrohres (Fig. 2.1).

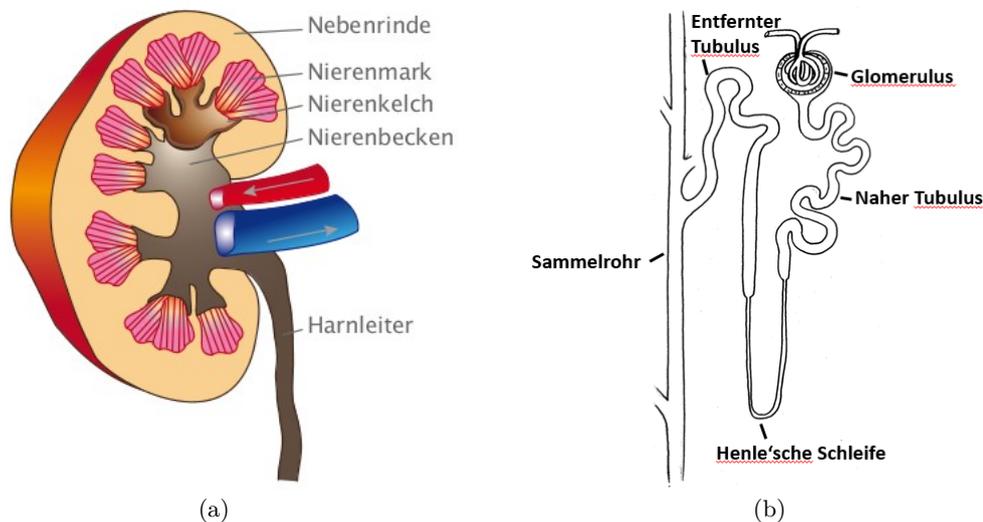


Abbildung 2.1: (a) Aufbau der Niere [Seidel, 2011] und (b) Aufbau einer Filtrationseinheit mit Glomerulus, Henle'sche Schleife, Tubulus und Sammelrohr [sky cccam.com, 2014]

Die Filtration findet in den Filtrationseinheiten, den Nephronen, statt bzw. in deren Unter-einheiten, den Glomeruli, welche sich im Cortex befinden. Jede Niere hat ca. 1,2 Millionen dieser Nephronen. Der aussagekräftige Wert für die Nierenfunktion ist die Glomeruläre Filtrationsrate (kurz GFR), welche genau diese Filtration in den Glomeruli beschreibt (siehe Kapitel 2.1.2). Die Filtrationsrate liegt normalerweise bei Menschen bei  $125\text{ml}/\text{min}$ , variiert jedoch mit dem Alter. Die Niere besitzt eine sogenannte autoregulatorischen Eigenschaft, was bedeutet, dass die Niere den Blutdruck, der sich in den Kapillaren befindet, konstant bei ca.  $50\text{mmHg}$  hält.

Dadurch ist die GFR nicht abhängig von den Blutdruckschwankungen, die sich im restlichen Körper abspielen können. Jedoch ist die GFR trotzdem tageszeitabhängig, da sie schwanken kann, je nach dem was und wie viel gegessen und getrunken wurde, körperliche Verfassung des Menschen usw.

Weitere Aufgaben der Nieren sind das Aufrechterhalten der Elektrolytkonzentration, das Regulieren des Säure-Basen-Haushalts und des Wassergehalts des Körpers. Weiterhin beteiligt sich die Niere an der Blutbildung, dem Knochenwachstum und an der Kreislaufregulation durch Produktion bzw. Umwandlung verschiedener Stoffe in hormonähnliche Stoffe, wie z.B. Renin.

## 2.1.2 Nierenfunktionsmessungen

Hier eine kurze Zusammenfassung aus [Jocham & Miller, 2007]:

Die Aufgaben der Niere, die in 2.1.1 erklärt wurden, sind sehr wichtig, um den menschlichen Körper am Leben zu erhalten. Dadurch ist es extrem wichtig, dass die Niere gut arbeitet und die Funktion nicht signifikant eingeschränkt ist. Deswegen müssen Methoden entwickelt werden, um ihre Funktionsweise zu kontrollieren. Einige der bestehenden Methoden werden im Folgenden beschrieben:

Der Goldstandard für die Bestimmung der Nierenfunktion ist über eine renale Clearance-Methode definiert. Diese Clearance kann mit unterschiedlichen Substanzen durchgeführt werden, welche jedoch bestimmte Eigenschaften, wie unten erläutert, erfüllen muss, und beschreibt die "*Plasmamenge, die durch die Niere innerhalb einer festgesetzten Zeit von einer bestimmten Substanz befreit wird*" [Jocham & Miller, 2007]. Die Clearance kann folgendermaßen berechnet werden:

$$C = 1,73 \frac{U V}{P KO},$$

wobei die Parameter und ihre Einheiten in Tabelle 2.1 beschrieben sind.

Tabelle 2.1: Parameter für die Clearance-Berechnung

| Parameter | Bedeutung                                   | Einheit          |
|-----------|---|------------------|
| $C$       | Clearance                                   | $\frac{ml}{min}$ |
| $U$       | Urinkonzentration der geklärten Substanz    | $\frac{mg}{ml}$  |
| $P$       | Plasmakonzentration der geklärten Substanz  | $\frac{mg}{ml}$  |
| $V$       | ausgeschiedenes Urinvolumen                 | $\frac{ml}{min}$ |
| 1,73      | normierte Körperoberfläche                  | $m^2$            |
| $KO$      | Körperoberfläche des Patienten nach Cubois) | $m^2$            |

Eine Substanz ist dann besonders gut für die Bestimmung der Clearance geeignet, wenn sie folgende Eigenschaften erfüllt:

- sie wird nur in den Glomeruli ausgefiltert
- sie bindet nicht an Plasmaproteinen
- sie wird im Tubulus nicht sekretiert oder resorbiert
- sie wird im Tubulus nicht synthetisiert oder degadiert
- sie ist nicht toxisch, falls es eine exogene Substanz ist
- sie ist physiologisch inert
- sie ist gut im Serum und Urin messbar

Eine mögliche Substanz ist das Iohexol. Dies ist ein exogener Marker und ein nichtionisches, niedrigmolekulares Röntgenkontrastmittel. Durch spezielle chemische Methoden kann von der Substanz auch die geringsten Mengen aufgespürt werden. Die extrarenale Ausscheidung ist minimal, weshalb es eine gute Substanz zur GFR-Bestimmung ist. Die Messung läuft wie folgt ab: Zuerst wird dem Patienten 3-5ml Iohexol als Bolus injiziert und dann nach ca. 3-4h wird eine Einzelprobe genommen, aus der die Clearance berechnet wird. Die Genauigkeit dieser Methode liegt bei mindestens  $2-3 \frac{ml}{min}$  [Gaspari et al., 1995], [Gaspari et al., 1998].

Eine weitere Methode, welche gerade in der Forschung ist und welche die Nieren einzeln betrachtet, ist die Berechnung der Nierenfunktion über eine Magnetresonanztomographie (MRT) [Annet et al., 2004, Pedersen et al., 2004, Dujardin et al., 2005]. Dabei wird ein Gadolinium-(Gd-)Chelate verabreicht, welcher nur durch die Niere ausgeschieden wird und als Kontrastmittel (KM) beim MRT eingesetzt wird. Das KM führt zu einer Verkürzung der T1- und T2-Zeit, wodurch sich der Kontrast erhöht und die Bilder heller erscheinen lässt. Die Bilder bestehen aus Voxeln, welche jeweils ein kleines Volumen des aufgenommenen Gewebes darstellt. Dann werden mehrere MRT-Messungen vorgenommen. Aus den Bildern, die durch eine MRT-Aufnahme erhalten werden, werden die Konzentrationen des KMs in den einzelnen Voxeln über die Zeit berechnet. Schaut man sich diese Konzentrationsverteilung an, erhält man eine sogenannte Uptake-Kurve, die zeigt, wie sich die Menge des KMs über die Zeit verhält. Als Beispiel ist in Abb. 2.2 eine Uptake-Kurve zu sehen, die die Konzentration über die Zeit in einem Voxel des Datensatzes D1 links darstellt. Betrachtet man diese Uptake-Kurven über den gesamten Bereich der Niere, so kann man ein ähnliches Muster in allen Voxeln erkennen. Dies ist besonders der Fall, falls diese Voxel aus demselben funktionellen Bereich der Niere selektiert wurden. Dadurch ist eine lokale Bestimmung der GFR möglich. Aus der pathogenen Veränderung der Nierenfunktion resultiert eine Uptake-Kurve, die ein anderes Aussehen hat bzw. viel flacher abfällt, weshalb eine gute Unterscheidung zwischen gesunder und kranker Niere getroffen werden kann. Durch mathematische Modellierungen der Uptake-Kurven ist es möglich Gewebeparameter wie z.B. die Filtration zu extrahieren, woraus die GFR berechnet werden kann.

## 2.2 Die Magnetresonanztomographie

### 2.2.1 Die Funktionsweise des MRTs

Hier folgt eine kurze Zusammenfassung der Funktionsweise des MRTs nach [Schild, 1992] und [Hendrix, 2003]:

Das bildgebende Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet die Magnetisierung von Protonen von v.a. Wasserstoffatomen. Da Protonen geladene Teilchen sind, haben diese eine elektrische Ladung und dadurch ebenfalls eine magnetische Ladung. Jedes Proton hat außerdem einen Spin, was dazu führt, dass sich elektrische und auch die magnetische Ladung bewegt. Legt man ein äußeres magnetisches Feld an, so richten sich die Protonen nach diesem aus. Dies kann entweder in die magnetisch gleiche Richtung geschehen, was als parallel definiert ist, oder genau entgegengesetzt, was mit anti-parallel beschrieben wird. Da der parallele Zustand weniger Energie benötigt, richten sich mehr Protonen parallel als anti-parallel aus, wodurch eine Gesamt magnetisierung im Körper in Richtung des Magnetfeldes entsteht. Jedes Proton hat neben seinem Spin noch eine Präzession. Diese Präzession gleicht sich aber über alle Protonen aus, sodass die Gesamt magnetisierung nur in Richtung des äußeren Magnetfeldes ist.

Die Frequenz mit welcher sich die Spins bewegen, bezeichnet man als Larmorfrequenz. Diese kann folgendermaßen berechnet werden:

$$\omega = \gamma B,$$

wobei  $\omega$  die Lamorfrequenz,  $B$  das äußere Magnetfeld und  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis ist. Letztere ist eine Konstante, die gewebeabhängig ist.

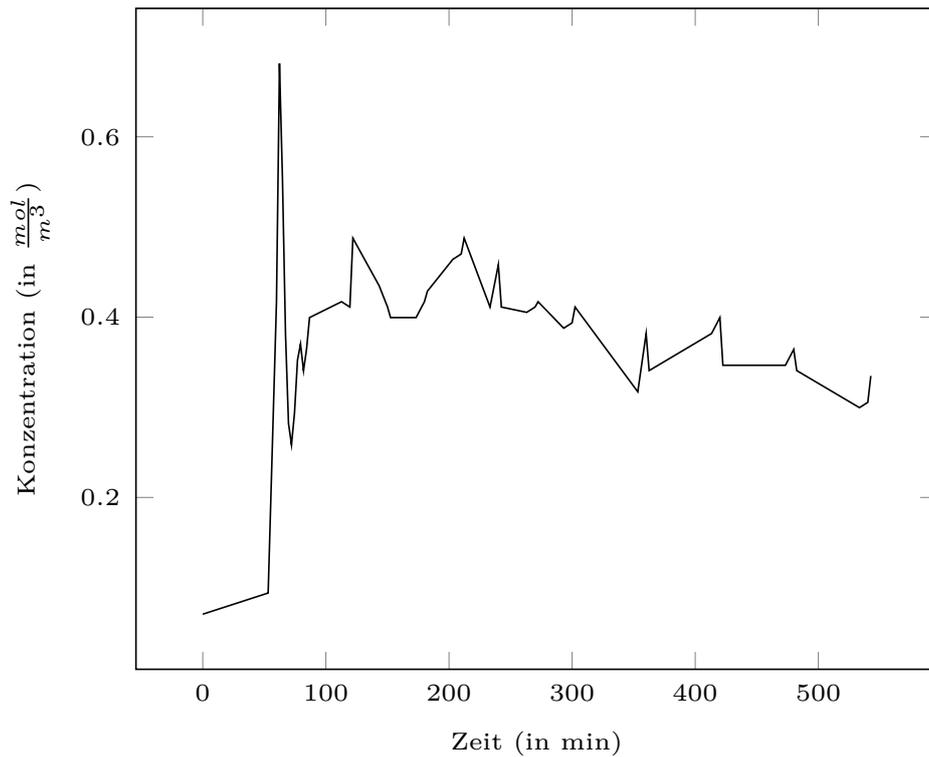


Abbildung 2.2: Ein Beispiel von Konzentrationswerte einer Messung im Datensatz D1 links (siehe Kapitel 2.2.2). Die Konzentrationsmengenverteilung über die Zeit ist typisch für die Niere.

Zum einfacheren Verständnis wird hier ein Koordinatensystem eingeführt, welches in Abb. 2.3 grafisch dargestellt ist. Dabei liegt das äußere Magnetfeld in Richtung der z-Achse und die xy-Ebene ist orthogonal dazu. Da die Spins aus Phase sind, ist die Magnetisierung im Urzustand in xy-Richtung gleich Null, in z-Richtung existiert jedoch eine Magnetisierung.

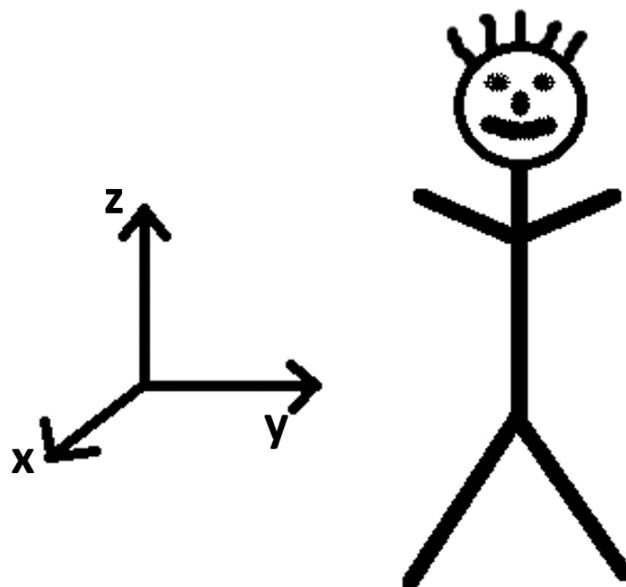


Abbildung 2.3: Die Festlegung des Koordinatensystems innerhalb eines MRTs orientiert sich nach der Positionierung des Patienten. Die Grundmagnetisierung  $B_0$  ist entlang der z-Achse.

Um eine Messung vornehmen zu können, müssen die Protonen in Phase gebracht werden. Dadurch entsteht eine Magnetisierung in  $xy$ -Richtung. Dies geschieht mithilfe von Radiofrequenz-(RF-)Pulsen, welche genau die Larmorfrequenz haben müssen. Das ist der Fall, da sonst die RF-Pulse keinen Einfluss auf die Protonen haben.

Wie weit die Protonen aus ihrer Grundmagnetisierung abgelenkt werden, kann über den sogenannten Flipwinkel (flip angle = FA) eingestellt werden. Am besten bekannt ist  $FA = 90^\circ$ , was die Protonen von der  $z$ -Richtung auf die  $xy$ -Ebene ablenkt, und  $FA = 180^\circ$ , was die Protonen aus der  $z$ -Richtung in die minus  $z$ -Richtung ablenkt. Es gibt allerdings auch Sequenzen die  $FA < 90^\circ$  verwenden. Dies führt zu einer kürzeren Relaxationszeit, was bedeutet, dass die einzelnen Aufnahmen schneller auf einander folgen können. Dies wird hauptsächlich in den Sequenzen der funktionellen Bildgebung verwendet. Weitere Einstellungsmöglichkeiten bei einer MRT-Messung sind die Wiederholungszeit (time to repeat = TR), welche die Zeit zwischen zwei RF-Pulsen beschreibt und die Echozeit (time to echo = TE), welche die Zeit beschreibt, welche benötigt wird, bis das Echo der Spins zu messen ist.

Bei einer MRT-Messung werden hauptsächlich zwei Zeiten gemessen: Zum einen die sogenannte T1-Zeit, welche die Zeit beschreibt, welche benötigt wird, um 63% der Longitudinalmagnetisierung, also der Magnetisierung in Richtung der  $z$ -Achse, nach einem RF-Puls wieder herzustellen. Zum anderen gibt es die T2-Zeit, welche die Zeit meint, die benötigt wird um nur noch 37% der Transversalmagnetisierung, also der Magnetisierung auf der  $xy$ -Ebene, zu haben. Die Daten wurden T1-gewichtet aufgenommen, was bedeutet, dass ein kurzes TR und ein kurzes TE gewählt wurden. Die Intensität, die auf den Bildern zu erkennen ist, hängt von der Longitudinalmagnetisierung vor dem Start der jeweiligen Messung ab.

Zur Lokalisierung der einzelnen Bereiche im Körper müssen die drei Raumkoordinaten kodiert werden. Dies geschieht über drei verschiedene Verfahren. Zum einen existiert ein Gradient in  $z$ -Richtung, sodass nur eine schmale Schicht durch die RF-Pulse angeregt wird. Die  $x$ -Lokalisierung passiert über eine Frequenzkodierung. Dabei werden die Spins so angeregt, dass sich in jeder Schicht in dieser Richtung die Präzession unterschiedlich schnell drehen und somit eine Zuordnung über die Frequenz dieser in  $x$ -Richtung erfolgen kann. In  $y$ -Richtung wird eine Lokalisierung über die Phasenkodierung vorgenommen. Dabei wird kurz ein RF-Puls geschaltet, der die Präzession kurzfristig schneller drehen lässt. Nach Ausschalten des RF-Pulses befinden sich die Spins in  $y$ -Richtung in unterschiedlicher Phase. Dies wird zur Kodierung in  $y$ -Richtung genutzt.

Die aufgenommenen Daten, werden in den  $k$ -Raum geschrieben. Dieser besteht aus Intensitäten pro Frequenz und kann somit mithilfe der 2D-Fouriertransformation in ein für Menschen erkennbares Bild umgerechnet werden.

Paramagnetische Substanzen, die als KM benutzt werden, verkürzen die Relaxationszeiten der umgebenden Protonen, da sie selbst kleine, lokale magnetische Felder erzeugen. Dies wird auch als "Proton relaxation enhancement" bezeichnet. Die Auswirkung des KMs auf die MRT-Bilder besteht darin, dass dieses die T1- und die T2-Zeit verkürzt und somit Intensitätsunterschiede deutlicher darstellt. Die Substanz, die in der MRT als KM verwendet wird, ist Gadolinium (Gd). Da diese Substanz normalerweise toxisch ist, muss es gebunden werden, bevor es verabreicht wird, was die Toxizität des Gd unterdrückt. Der Vorteil des Gd für die Nierenfunktionsmessung ist, dass diese Substanz nur über die Niere ausgeschieden wird.

### 2.2.2 Aufnahmeprotokoll der Daten

Da die Methoden, die Dynamic contrast enhanced (DCE)-MRT verwenden, noch in der Forschung sind, wurden Daten von gesunden Probanden aufgenommen. In dieser Arbeit wurden Datensätze von 4 Probanden genutzt. Durch die Unterscheidung von rechter und linker Niere konnten die Berechnungen auf 8 unterschiedlichen Nieren durchgeführt werden. Die Datensätze werden mit D1-D4 durchnummeriert und jeder Datensatz hat eine Unterscheidung zwischen links und rechts. Die Daten wurden von Prof. Jarle Tor Rørvik vom Haukeland University Hos-

Tabelle 2.2: Parameterwahl der MRT-Aufnahme [Hodneland et al., 2011]

|           | $t_1$              | $t_2$              |
|-----------|--------------------|--------------------|
| TR/TE/FA  | 2,61ms/0,94ms/15   | 2,51ms/0,89ms/15   |
| Matrix    | 240 x 320          | 256 x 192          |
| Auflösung | 1,4mm <sup>3</sup> | 1,8mm <sup>3</sup> |

pital in Bergen aufgenommen und, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, von der Arbeitsgruppe um Dr. Erlend Hodneland von der Universität Bergen vorverarbeitet.

Die Nierenfunktion wird mithilfe von der DCE-Methode aufgenommen. Der Name sagt schon, dass es eine Sequenz ist, bei der KM appliziert wird und der Vorgang dynamisch beobachtet wird, d.h. es ist eine funktionelle Untersuchung. Das bedeutet wiederum, dass in schnellen Abständen viele Aufnahmen gemacht werden um den Durchlauf und auch den Abbau des KMs durch die Niere sehen zu können, vor allem der erste Durchlauf ist sehr zeitkritisch, da das KM sehr schnell aus der Niere wieder ausgeschieden ist und es genau dieser Durchlauf ist, der in den meisten Modellen modelliert wird. Dadurch ist es wichtig, möglichst viele Messzeitpunkte in diesem Zeitbereich zu haben.

Die MRT-Daten dieser Arbeit stammen aus einer Studie, die in [Hodneland et al., 2011] veröffentlicht wurden. Bei der Aufnahme der Daten wurde eine TWIST-Sequenz (time-resolved angiography with stochastic trajectories) gefahren. Zuerst wurde ca 30 s lang kontinuierlich Bilder generiert, während der Proband die Luft angehalten hat. Dabei entstand eine zeitliche Auflösung von 2,5s. Dem folgt ein Set aus drei Bildern nach jeweils 30s und das 8 min lang. Die Parameter, die in Tabelle 2.2 aufgelistet sind, wurden während der zwei Messungen verwendet.  $t_1$  beschreibt den Parameterset für die Initialmessung und  $t_2$  beschreibt die Parameter für die Aufnahmen der Sets aus jeweils drei Bildern, die der Initialmessung folgen.

Die Injektion des Bolus wurde mit einer Geschwindigkeit von 3ml/s durchgeführt und wurde mit 20ml Natriumchlorid gespült. Die Kontrastmittelgabe fand 2s vor der ersten, zeitlich hochaufgelösten Aufnahme statt. In Abb. 2.4 sind die Zeitpunkte der Messungen aufgezeigt. Zeitpunkt 0 ist dabei der Zeitpunkt, an dem die Bolus-Injektion vorgenommen wurde.

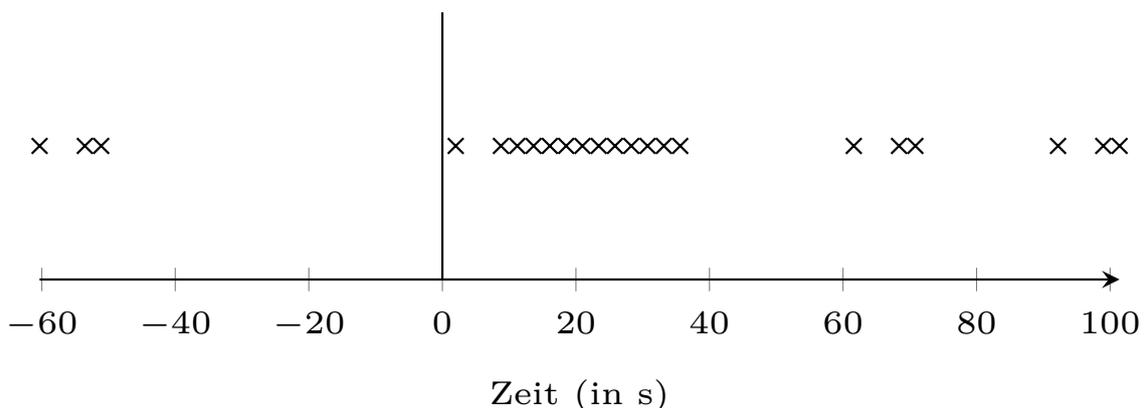


Abbildung 2.4: Die Zeitpunkte der Aufnahmen während einer kompletten Messreihe für die GFR-Bestimmung. Die Zeitreihe wurde bei ca 100s nach Bolusinjektion abgeschnitten. Die Injektion des Bolus wurde zum Zeitpunkt  $Zeit = 0$  durchgeführt und wird durch die vertikale Linie dargestellt.

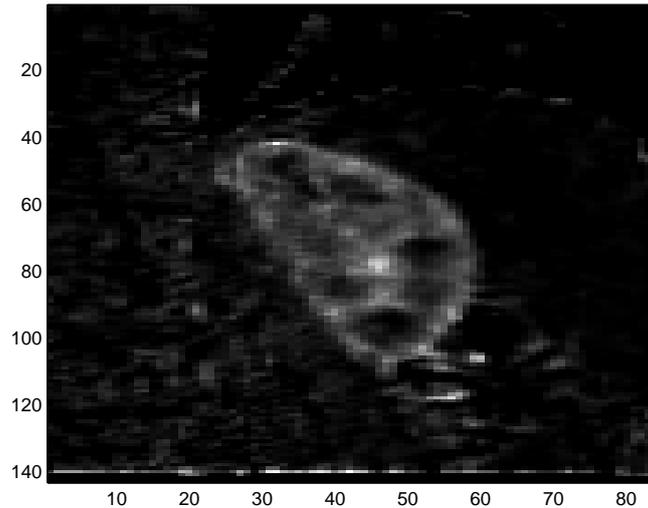


Abbildung 2.5: MRT-Bild einer Niere während der Messung. Die hohe Intensität stellt den Cortex dar, der zu diesem Zeitpunkt eine hohe KM-Konzentration aufweist. Das Bild ist ein Beispiel aus dem Datensatz D1 rechts.

## 2.3 Vorverarbeitung der MRT-Daten

Der folgende Abschnitt wurde hauptsächlich aus dem Artikel von [Hodneland et al., 2011] entnommen, da die Daten aus dieser Studie stammen.

Die 4D DCE-MRT Daten, die wie in Kapitel 2.2.2 hergestellt wurden und für welche Abb. 2.5 ein Beispiel ist, wurden von der Arbeitsgruppe um Erlend Hodneland von der Universität Bergen folgendermaßen vorverarbeitet:

Während der MRT-Aufnahme entstehen über die Zeit Bewegungen in der Bildfolge. Diese verhindern ein einfaches Zuordnen der Voxel über die Zeit, wenn nur die Position des Voxels im Bild verfolgt wird. Bewegungen in den Bildern können unterschiedliche Ursachen haben: Zum einen sind das Bewegungen, wie z.B. Atmung oder physiologische Bewegungen, zum anderen sind das größere Bewegungen, die durch die Bewegung des Patienten entstehen. Da dies nicht praktikabel ist, müssen diese Bewegungen vor der weiteren Verarbeitung aus den Bildfolgen herausgerechnet werden. Das geschieht durch eine Bildregistrierung. Da es unterschiedliche Methoden dafür gibt, musste eine Methode gefunden werden, bei der die Bolus-Injektion des KMs am Besten gehandhabt wird. Die gewählte Methode ist die der Normalized Gradient Fields (NGF) [Hodneland et al., 2011, Bro-Nielsen & Gramkow, 1996, Christensen, 1994].

Nach der Registrierung muss aus dem kompletten Datensatz der Bereich ausgewählt werden, der die Niere in den Bildern darstellt. Dies kann mit unterschiedlichen Methoden gelöst werden. Die Methode, die hier gewählt wurde, ist eine interaktive Nearest Neighbor Methode und nutzt somit das Wissen des Benutzers [Cover & Hart, 1967]. Dieser wählt einen Bereich in einem Bild aus, der der Niere entspricht, und der Algorithmus berechnet für die restlichen Bilder die Segmentierung. Danach wird dem Benutzer die berechnete Segmentierung gezeigt und dieser kann sie nun so ändern, dass das bestmögliche Ergebnis entsteht.

Nachdem die Niere registriert und segmentiert ist, können die Uptake-Kurven berechnet werden. Wie oben beschrieben, zeigen diese die KM-Konzentration über die Zeit in einem Voxel auf. Da die KM-Konzentration mit der Intensität des Signals im MRT und somit mit der Helligkeit im Bild übereinstimmt, wird dazu die Intensität in einem Voxel über der Zeit verfolgt und aufgezeichnet.

Nach der Segmentierung der gesamten Niere und der Berechnung der Uptake-Kurven wurde

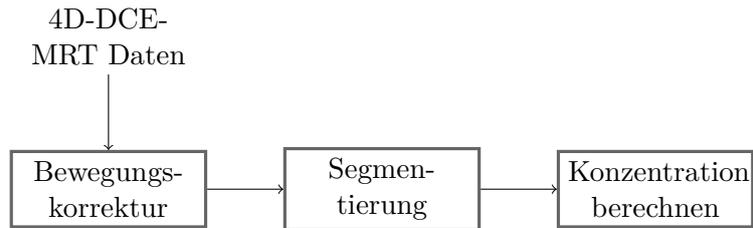


Abbildung 2.6: Die Abfolge der Bearbeitungsschritte die benötigt waren, um die Daten aufzuarbeiten.

eine weitere Segmentierung vorgenommen, die das Parenchym segmentiert. Dies geschah, da die Berechnung der GFR am Besten auf diesem Bereich der Niere funktioniert [Tofts et al., 2012]. Die Segmentierung wurde mithilfe des k-means Algorithmus berechnet, was in Kapitel 4.1 beschrieben ist. Danach setzt das mathematische Modell an und die GFR kann berechnet werden, wie in der weiteren Arbeit beschrieben ist.

Abb. 2.6 zeigt die verschiedenen Arbeitsschritte, wie in diesem Kapitel beschrieben, graphisch auf.

# Kapitel 3

## Mathematisches Modell und seine Diskretisierung

### 3.1 Renales Tofts-Modell

#### 3.1.1 Theoretische Beschreibung

Es existieren zahlreiche mathematische Modelle, wie z.B. das Tofts [Tofts, 1997, Tofts et al., 1999], Sourbron [Sourbron et al., 2008] oder Rutland-Patlak Modell [Patlak et al., 1983], die verschiedene funktionelle Eigenschaften des menschlichen Körpers beschreiben sollen. Das für diese Arbeit interessante Modell ist ein Multikompartiment-Modell, welches von [Tofts et al., 2012] veröffentlicht wurde und sich speziell auf die Niere bezieht. Deshalb ist es als renales Tofts-Modell bekannt. Da Tofts ein sehr bekannter Name in diesem Forschungsgebiet ist und das renale Tofts-Modell explizit für die Berechnung der Nierenfunktion ausgelegt ist, wird hier dieses Modell genauer untersucht. Die im Artikel erzielten Ergebnisse beschreiben die Filterung des KM in den Glomeruli aus den Blutgefäßen. Das Zwei-Kompartiment-Modell, das diesem Modell zugrunde liegt, kann physiologisch wie in Abb. 3.1 interpretiert werden. Das erste Kompartiment beinhaltet dabei die KM-Konzentration im intravaskulären Gebiet, das die Blutgefäße darstellt und hauptsächlich in den Glomeruli vorzufinden ist. Das zweite Kompartiment veranschaulicht die KM-Konzentration im extravaskulären Gebiet, das hauptsächlich die Tubuli enthält. Das KM fließt von der Arterie in die Blutgefäße der Niere und wird dort entweder in den extravaskulären Raum gefiltert oder fließt über die Venen wieder aus der Niere und zirkuliert weiter im Körper. Die KM-Konzentration in der Arterie wird mit  $C_p^{art}$  dargestellt und ist auch als arterielle Input Funktion (AIF) bekannt. Um das Modell berechnen zu können muss die AIF gemessen werden.

In [Tofts et al., 2012] wurde folgendes Modell veröffentlicht:

$$C(t) = v_b (1 - Hct^{small}) C_p^{kid}(t) + v_d C_d(t). \quad (3.1)$$

Hierbei sind die Variablen in Tabelle 3.1 erläutert.  $C_p^{kid}$  ist folgendermaßen definiert:

$$C_p^{kid}(t) = \left(\frac{1}{T_g} e^{-\frac{t}{T_g}}\right) * C_p^{art}(t) := \int_0^t \left(\frac{1}{T_g} e^{-\frac{t-\tau}{T_g}}\right) C_p^{art}(\tau) d\tau, \quad (3.2)$$

wobei  $*$  für die nicht periodische Faltung zweier Funktionen steht.  $v_d C_d(t)$  ist definiert durch:

$$v_d C_d(t) = K^{trans} \int_0^t C_p^{kid}(\tau) d\tau. \quad (3.3)$$

Die folgende Herleitung wurde nicht durch [Tofts et al., 2012] gegeben, da von ihnen nur die fertige Formel gegeben wurde. Sie gibt aber einen guten Einblick in die Funktionsweise des Modells. Die Abb. 3.1 kann wie in Abb. 3.2 (a) und (b) zerlegt werden. Abb. 3.2 (a) zeigt das

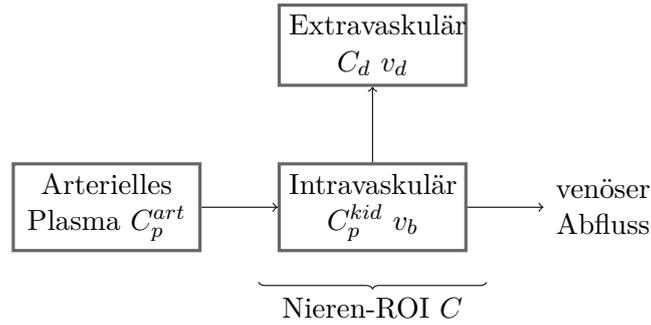


Abbildung 3.1: Renales Tofts-Modell im schematischen Aufbau: Die Konzentration des KMs im arteriellen Plasma  $C_p^{art}$  fließt in die Niere. Dort ändert sich die Konzentration im Plasma, da der Durchmesser der Blutgefäße kleiner wird. Diese Konzentration im intravaskulären Raum der Niere wird mit  $C_p^{kid}$  dargestellt.  $v_b$  ist die prozentuale Menge des Plasmas im Blut. Ist das KM hier, hat es zwei Möglichkeiten: Zum einen kann es wieder durch die Venen abfließen und erneut im Körper zirkulieren. Zum anderen kann es in der Niere filtriert werden und in den extravaskulären Raum gelangen. Diese Filtration ist die wichtige Größe, da aus ihr die GFR berechnet wird. Der intra- und extravaskuläre Raum bezieht sich auf den Bereich der Niere und beschreiben zusammen die Gesamtkonzentration  $C$ , die mithilfe des MRTs gemessen wird.

Tabelle 3.1: Parameter, die im renalen Tofts-Modell verwendet werden, und ihre Einheiten.

| Parameter                           | Abkürzung     | Einheit                                 |
|-------------------------------------|---------------|---|
| regionale Filtrationsrate           | $K^{trans}$   | $\frac{ml}{min (ml \text{ Gewebe})}$    |
| Perfusion                           | $F$           | $\frac{ml}{min (100ml \text{ Gewebe})}$ |
| intravaskuläres Volumen des Plasmas | $v_b$         | %                                       |
| extravaskuläres Volumen des Plasmas | $v_d$         | %                                       |
| Plasmakonzentration in der Niere    | $C_p^{kid}$   | $\frac{mol}{m^3}$                       |
| Plasmakonzentration in der Arterie  | $C_p^{art}$   | $\frac{mol}{m^3}$                       |
| extravaskuläre Konzentration        | $C_d$         | $\frac{mol}{m^3}$                       |
| Glomeruläre Filtrationsrate         | $GFR$         | $\frac{ml}{min}$                        |
| gemessene Konzentration             | $C(t)$        | $\frac{mol}{m^3}$                       |
| Zeit                                | $t$           | $min$                                   |
| Hämatokritfaktor (Kapillaren)       | $Hct^{small}$ | %                                       |
| Hämatokritfaktor (große Gefäße)     | $Hct^{large}$ | %                                       |
| Volumen eines Voxels                | $V_{Voxel}$   | $mm^3$                                  |
| berechnete Konzentration            | $M(t)$        | $\frac{mol}{m^3}$                       |
| Mittlere Verweilzeit                | $T_g$         | $s$                                     |

Durchfließen des KMs durch die Niere ohne ausfiltriert zu werden. Dieser Durchfluss ist hier durch eine lineare, inhomogene, gewöhnliche Differentialgleichung (DGL) erster Ordnung als folgendes Anfangswertproblem beschrieben:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(v_b C_p^{kid}(t)) &= F C_p^{art}(t) - F C_p^{kid}(t) \\ C_p^{kid}(0) &= 0. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Aus (3.4) folgt

$$\frac{d}{dt}(C_p^{kid}(t)) = \frac{F}{v_b} C_p^{art}(t) - \frac{F}{v_b} C_p^{kid}(t).$$

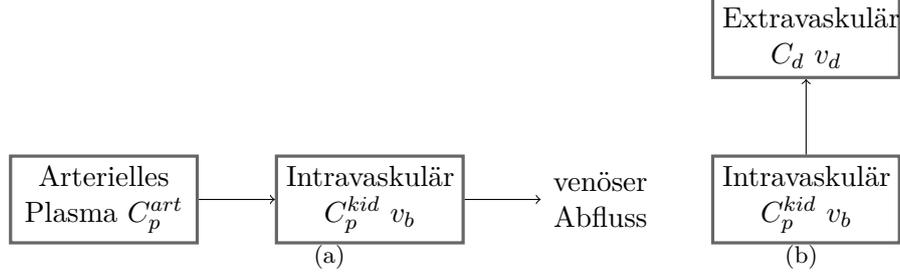


Abbildung 3.2: Das renale Tofts-Modell (beschrieben in Abb. 3.1) zerlegt in: (a) Den Durchfluss durch die Niere ohne Filtration in den extravaskulären Raum und (b) die Filtration des KMs aus dem intravaskulären in den extravaskulären Raum der Niere

Mit  $\frac{F}{v_b} = \frac{1}{T_g}$  folgt

$$\frac{d}{dt}(C_p^{kid}(t)) = \frac{1}{T_g} C_p^{art}(t) - \frac{1}{T_g} C_p^{kid}(t).$$

Mit der o.g. Anfangsbedingung ist die DGL eindeutig lösbar, falls  $C_p^{kid}(t)$  stetig ist, und hat die Lösung [Walter, 1990, II,§6 VII]:

$$C_p^{kid}(t) = \left(\frac{1}{T_g} e^{(-\frac{t}{T_g})}\right) * C_p^{art}(t) := \int_0^t \left(\frac{1}{T_g} e^{(-\frac{t-\tau}{T_g})}\right) C_p^{art}(\tau) d\tau. \quad (3.5)$$

Wird Formel (3.5) mit der Formel (3.2) aus dem Artikel von [Tofts et al., 2012] verglichen, so ist festzustellen, dass diese Formel identisch sind.

Die Abb. 3.2 (b) beschreibt die Filtration aus dem intravaskulären Raum in den extravaskulären Bereich und kann folgendermaßen mathematisch dargestellt werden:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(v_d C_d(t)) &= K^{trans} C_p^{kid}(t) \\ C_d(0) &= 0 \end{aligned} \quad (3.6)$$

(3.6) kann ebenfalls wie folgt eindeutig gelöst werden, da  $C_p^{kid}(t)$  die Lösung der o.g. DGL und dadurch ebenfalls stetig ist.

$$v_d C_d(t) = K^{trans} \int_0^t C_p^{kid}(\tau) d\tau. \quad (3.7)$$

Auch hier ist nach einem Vergleich der Formeln (3.3) aus dem Artikel von [Tofts et al., 2012] und Formel (3.7) zu erkennen, dass beide Formeln identisch sind.

Werden die zwei Ansätze wie in Abb. 3.3 zusammengefügt, wobei  $C(t)$  die Modellkonzentration des Kontrastmittels in einem Voxel bezeichnet, und das Blutvolumen durch den Hämatokritfaktor auf das Plasmavolumen angepasst, folgt daraus folgende Formel:

$$C(t) = v_b (1 - Hct^{small}) C_p^{kid}(t) + v_d C_d(t). \quad (3.8)$$

Es ist nach einem Vergleich von Formel (3.1) mit Formel (3.8) zu sehen, dass das Modell von [Tofts et al., 2012] bei dieser Interpretation die Lösung liefert.

Da bei dem Modell die Zeit vorgegeben ist, hängt es von den Parameter  $v_b$ ,  $K^{trans}$  und  $\frac{1}{T_g}$  ab. Im Folgenden wird deshalb das berechnete Modell beschrieben als:

$$M^{kont}(v_b, K^{trans}, \frac{1}{T_g}, t) := C(t)$$

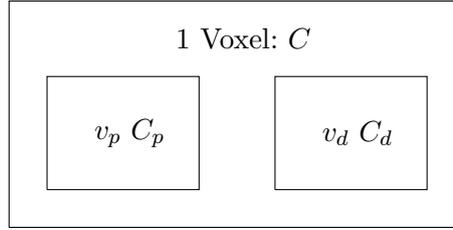


Abbildung 3.3: Zusammenhang der berechneten Formeln und Inhalt eines Voxels: Der intravasculäre Raum, der mit  $v_p C_p$  dargestellt ist, ist ein Teil der gemessenen Konzentration  $C$  in einem Voxel. Der zweite Teil ist der extravaskuläre Raum, der mit  $v_d C_d$  dargestellt ist. Zusammen ergeben sie die Gesamtkonzentration  $C$  die pro Voxel während der MRT-Aufnahme gemessen wird, d.h. dass die Konzentration gemessen in einer MRT-Aufnahme ist die Addition von extra- und intravasculärem Raum.

Um die Notation zu vereinfachen, werden die Parameter  $v_b$ ,  $K^{trans}$  und  $\frac{1}{T_g}$  durch  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  substituiert:

$$M(v_b, K^{trans}, \frac{1}{T_g}, t) := M(p_1, p_2, p_3, t)$$

Das Modell kann in zwei Teile unterteilt werden: Der erste Teil ist der pharmakokinetische Teil, der sich auf den Cortex und das Parenchym bezieht und die Konzentration innerhalb des Nierengewebes (intra- und extravaskulär) beschreibt. Der zweite Teil bezieht sich ebenfalls auf den Cortex und das Parenchym und beschreibt den Uptake und die Durchflussmenge des Kontrastmittels bei der Filtration von Glomeruli in die Tubuli.

### 3.1.2 Bestimmung der Arteriellen Input Funktion (AIF)

Die Arterielle Input Funktion (AIF) wurde in Kapitel 3.1.1 erklärt. Gemessen wurde die AIF, wie in [Tofts et al., 2012] beschrieben, in der Arterie möglichst nahe an der Niere. Zusätzlich wurde dabei auch darauf geachtet, dass der Bereich zur Bestimmung oberhalb der Niere lag, sodass die AIF zeitlich möglichst nahe an der Konzentrationswerten über der Zeit in den Nieren liegt und dass der Abstand zur Gefäßwand groß genug gewählt wurde, damit keine Flow-Artefakte, wie z.B. Verwirbelungen, entstehen.

### 3.1.3 Berechnung der GFR

Die Berechnung der GFR aus dem Model basiert auf dem Parameter  $p_2$ , der die Flussgeschwindigkeit des Kontrastmittels aus dem betrachteten Bereich (Region of Interest, ROI) beschreibt. Das ist der Fall, da die GFR nichts anderes ist, als die Filtration aus dem Blut, also der Ausfluss aus dem ROI. Der zur Verfügung stehende Datensatz hatte die MRT-Bilder für beide Nieren, weshalb die GFR immer pro Niere berechnet wurde und dann die Ergebnisse für die zusammengehörenden Nieren addiert. Somit berechnet die folgende Formel die GFR für eine Niere:

$$GFR = p_2 V_{Voxel} n \frac{1}{1000}.$$

Dabei steht neben  $p_2$  für die Durchflussrate,  $V_{Voxel}$  für das Volumen eines Voxels und  $n$  für die Anzahl der Voxel. Die Division durch 1000 wird benötigt um von der Einheit  $[mm^3]$  des  $V_{Voxel}$  auf die Einheit  $[ml]$  der GFR zu kommen. Die Multiplikation mit der Anzahl der Voxel wird nur dann benötigt, wenn die Optimierung über die gemittelten Konzentrationswerte läuft. Bei der Berechnung der GFR für die Optimierung über die Konzentrationswerte in jedem einzelnen Voxel

wurde folgende Berechnung angestellt:

$$GFR = \sum_{i=1}^n (p_{2,i}) V_{Voxel} \frac{1}{1000}.$$

Dabei wird die Summe über alle optimierten  $p_{2,i}$  berechnet und diese dann mit der Größe der Voxel multipliziert. Die Division  $\frac{1}{1000}$  wird benötigt, um von der Voxelgröße in  $mm^3$  auf die Filtrationsmenge in  $ml$  zu kommen.

## 3.2 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es einen Parameterfit zu machen, der die Parameter  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  so bestimmt, dass das Modell möglichst ähnlich zu den gemessenen Konzentrationswerten wird. Weiterhin sollte eine GFR berechnet werden, die der über die Iohexol Clearance gemessenen GFR am ähnlichsten ist.

Drei Methoden wurden getestet: Bei Variante eins werden die Konzentrationswerte pro Voxel über das gesamte Parenchym gemittelt und der Parameterfit wurde dann auf die gemittelten Werte bezogen. Variante zwei macht einen Parameterfit für jeden Voxel und Variante drei führt einen Parameterfit pro Voxel mit Regularisierung durch.

## 3.3 Implementierung des renalen Tofts-Modells

### 3.3.1 Berechnung des Modells für die gemittelten Konzentrationswerte

Bei der Implementierung des renalen Tofts-Modells musste die Integration diskretisiert werden. Die Methode der diskreten Integration wird genauer in Kapitel 4.7 erläutert. Weiterhin ist die Zeit  $t$  ein Vektor, die von der Messung während der MRT-Aufnahme bestimmt ist und  $k$  Einträge hat. Dadurch sind auch die gemessenen und gemittelten Konzentrationswerte Vektoren der Größe  $k$ . Weiterhin wird die diskrete Form von  $C_p^{art}$  als  $aif$  definiert.

In der Tabelle 3.2 sind die Variablen, die während der Implementierung benutzt werden, ihre Bedeutung und ihre Größe aufgelistet.

Tabelle 3.2: Variablenbeschreibung, die während der Implementierung des Modells für die gemittelten Konzentrationswerte verwendet wurden

| Variable | Bedeutung                                      | Größe                     |
|----------|--|---------------------------|
| $k$      | Länge der Messzeitpunkte                       | $\mathbb{R}^1$            |
| $n$      | Anzahl der Voxel                               | $\mathbb{R}^1$            |
| $t$      | Zeit   | $\mathbb{R}^k$            |
| $m$      | Modell für die gemittelten Konzentrationswerte | $\mathbb{R}^k$            |
| $dm$     | Ableitung des Modells                          | $\mathbb{R}^{k \times 3}$ |
| $d2m$    | Approximation der Hessematrix des Modells      | $\mathbb{R}^{k \times k}$ |
| $c$      | gemittelte Konzentrationswerte                 | $\mathbb{R}^k$            |
| $aif$    | arterielle Input Funktion                      | $\mathbb{R}^k$            |

Dadurch, dass die Zeit durch  $t$  festgelegt ist, ist das Modell nur noch von den Parametern  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  abhängig, nicht jedoch von der Zeit. Das Modell kann deshalb in Abhängigkeit der Parameter implementiert werden und mit Ausnahme der Integration so wie im Kontinuierlichen berechnet werden. Im Konkreten wurde die Implementierung dieser Integrationen über for-Schleifen durchgeführt, die jeweils  $k$  Iterationen haben. Zuerst wurde der Integrationsvektor  $int$  erstellt, der die Differenz zwischen zwei benachbarten Zeitpunkten berechnet und halbiert:

$$int = \frac{t(2:k) - t(1:k-1)}{2},$$

wobei der Doppelpunkt das abgeschlossene Intervall zwischen den Werten bedeutet.

Danach wurde der erste Summand des Modells folgendermaßen implementiert, wobei  $i = 1 : k$  die Iteration ist:

$$z = p_3 \text{int}(1 : i) (e^{-p_3(t(i)-t)}(1 : i) .* \text{aif}(1 : i))$$

$$vbCb = p_1 (1 - Hct^{small}) z,$$

wobei der Operator  $.*$  eine elementweise Multiplikation von Vektoren bzw. Matrizen darstellt. Der zweite Summand in einer weiteren for-Schleife wurde wie folgt implementiert:

$$vdCd = p_2 \text{int}(1 : i) z$$

Das Modell konnte dann zusammengesetzt werden zu:

$$M = vbCb + vdCd$$

Die Ableitung muss nach den drei Parametern  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  berechnet werden. Die partiellen Ableitungen sind hierbei:

$$\frac{dm}{dp_1} = (1 - Hct^{small}) p_3 \int_0^t e^{-p_3(t-\tau)} C_p^{art} d\tau$$

$$\frac{dm}{dp_2} = \int_0^t (p_3 \int_0^s (e^{-p_3(t-\tau)} C_p^{art}) d\tau) ds$$

$$\frac{dm}{dp_3} = p_1 (1 - Hct^{small}) \left( \int_0^t e^{-p_3(t-\tau)} C_p^{art} d\tau + p_3 \left( \int_0^t -(t-\tau) e^{-p_3(t-\tau)} C_p^{art} d\tau \right) \right) +$$

$$p_2 \int_0^t \left( \int_0^s e^{-p_3(t-\tau)} C_p^{art} ds + p_3 \left( \int_0^s -(t-\tau) e^{-p_3(t-\tau)} C_p^{art} d\tau \right) \right) ds$$

Diese partiellen Ableitungen sehen in der diskreten Implementierung wie folgt aus:

$$\frac{dm}{dp_1} = (1 - Hct^{small}) z$$

$$\frac{dm}{dp_2} = \text{int}(1 : i) z$$

$$\frac{dm}{dp_3} = p_1 (1 - Hct^{small}) dz + p_2 dvd$$

wobei  $dz$  die Ableitung von  $z$  und  $dvd$  die Ableitung von  $\frac{vdCd}{p_2}$  ist und folgendermaßen aussieht

$$dz = \text{int}(1 : i) (e^{-p_3(t(i)-t)}(1 : i) .* \text{aif}(1 : i)) +$$

$$p_3 \text{int}(1 : i) ((-t(i) - t)(1 : i) e^{-p_3(t(i)-t)}(1 : i) .* \text{aif}(1 : i))$$

$$dvd = \text{int}(1 : i) dz$$

Die Ableitung wird im Code als eine Matrix übergeben. Dabei sind die Ableitungen nach den Parametern stehende Vektoren und werden nebeneinander in eine Matrix geschrieben:

$$dm = \begin{pmatrix} \frac{dm}{dp_1} & \frac{dm}{dp_2} & \frac{dm}{dp_3} \end{pmatrix}$$

Die Approximation der Hessematrix wird im Code wie in Kapitel 4.2 berechnet:

$$d2m = dm' dm$$

### 3.3.2 Berechnung des Modells für die Konzentrationswerte in jedem Voxel

Bei der Implementierung der Versionen von Konzentrationswerten von mehreren Voxeln parallel wurde die Eigenschaft der schnellen und effizienten Berechnung von Matrizen ausgenutzt. Wird die Tabelle 3.3 mit der Tabelle 3.2 verglichen, ist zu sehen, dass die Variablen fast gleich bleiben. Die Ausnahmen zeigen sich in der erhöhten Anzahl der Uptake-Kurven, die durch  $C$  dargestellt werden, und in einer Matrix abgespeichert werden und dem Modell  $M$ , welches mehrere Uptake-Kurven modelliert und ebenfalls in einer Matrix der selben Größe wie  $C$  abspeichert.

Tabelle 3.3: Variablenbeschreibung, die während der Implementierung des Modells für die Konzentrationswerte in jedem Voxel verwendet wurden

| Variable | Bedeutung                                 | Größe                       |
|----------|---|-----------------------------|
| $k$      | Länge der Messzeitpunkte                  | $\mathbb{R}^1$              |
| $n$      | Anzahl der Voxel                          | $\mathbb{R}^1$              |
| $t$      | Zeit                                      | $\mathbb{R}^k$              |
| $M$      | Modell für mehrere Voxel                  | $\mathbb{R}^{k \times n}$   |
| $dM$     | Ableitung des Modells                     | $\mathbb{R}^{nk \times 3}$  |
| $d2M$    | Approximation der Hessematrix des Modells | $\mathbb{R}^{nk \times 3n}$ |
| $C$      | Konzentrationswerte für mehrere Voxel     | $\mathbb{R}^{k \times n}$   |
| $ai.f$   | arterielle Input Funktion                 | $\mathbb{R}^k$              |

In einer Varianten der Implementierung kann für jeden Voxel die Konzentrationswerte einzeln optimiert werden, sodass eine Erweiterung zu der Implementierung der Berechnung der gemittelten Konzentrationswerte erfolgt. Durch die sehr zeitintensive Berechnung ist es nicht gut einsetzbar. Jedoch wurde im Laufe dieser Arbeit eine Implementierung gefunden, die diese Berechnung mithilfe von Matrizen und den elementweisen Operationen sehr verkürzt. Bei den punktweisen Operationen werden die einzelnen Einträge einer Matrix mit den Einträgen an der selben Stelle bei der zweiten Matrix multipliziert und dividiert.

Da die Parameter  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  nun nicht mehr einzelne Werte sind sondern Vektoren der Länge  $n$ , musste überlegt werden, wie dies mit den Matrizen der Konzentrationswerte verrechnet werden kann. Dabei hat  $M$  folgende Form

$$M = \begin{pmatrix} m^1 & m^2 & \dots & m^n \end{pmatrix},$$

wobei  $m^1$  bis  $m^n$  die Konzentrationswerte für jeden Voxel sind.

Die Lösung zeigte sich mit der Erweiterung der Vektoren in eine Matrix, sodass jeweils eine Zeile bzw. Spalte den selben Wert aufweist und die Matrix der Größe von  $C$  entspricht. Dadurch wurde erreicht, dass für die Konzentrationswerte für jeden Voxel dieselbe Operation ausgeführt wird wie in der Implementierung der gemittelten Werte.

Die Ableitung hat das folgende Aussehen:

$$d2M = \begin{pmatrix} \frac{dm^1}{dp_1} & 0 & 0 & \dots & \frac{dm^1}{dp_2} & 0 & 0 & \dots & \frac{dm^1}{dp_3} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{dm^2}{dp_1} & 0 & \dots & 0 & \frac{dm^2}{dp_2} & 0 & \dots & 0 & \frac{dm^2}{dp_3} & 0 & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \frac{dm^n}{dp_1} & 0 & 0 & \dots & \frac{dm^n}{dp_2} & 0 & 0 & \dots & \frac{dm^n}{dp_3} \end{pmatrix}$$

# Kapitel 4

## Weitere informatische und mathematische Hintergründe

### 4.1 k-Means Segmentierung

Es folgt eine kurze Zusammenfassung zur k-Means Segmentierung von [Gonzales & Woods, 2002] [MacKay, 2003, Chapter 20].

Die k-Means Segmentierung geht auf [Steinhaus, 1956] und [MacQueen et al., 1967] zurück und beschreibt eine iterative Methode zur Zuordnung von Daten in  $k$  Gruppen. Dabei sind die Daten in jedem Cluster möglichst ähnlich.

Der Bereich der Niere, der zu der Bestimmung der GFR beiträgt, ist der Cortex, da dort die Filtration stattfindet. Der Bereich der renalen Medulla trägt nicht zum Filterungsprozess bei und kann deswegen aus der GFR-Berechnung herausgelassen werden. Diese beiden Bereiche und auch der Bereich, der direkt dazwischen liegt, können durch ihre verschiedenen Charakteristiken in dem zeitlichen Verhalten der Konzentrationswerte unterschieden werden. Die k-Means-Segmentierung wurde für die Unterscheidung der Nierenbereiche gewählt, wobei die Anzahl der Gruppen den oben beschriebenen drei Bereichen der Niere entspricht. Diese Segmentierungsmethode wurde gewählt, da er gute Ergebnisse liefert, schnell, einfach und nicht fehleranfällig ist, wenn die Eingabewerte bzw. in diesem Fall die zeitliche Verteilung der Konzentrationswerte keine großartigen Ausreißer haben. Dies trifft für diese Arbeit zu.

Der Algorithmus der k-Means Segmentierung teilt Objekte, in diesem Fall die zeitliche Verteilung der Konzentrationswerte, in  $k$  Gruppen ein, wobei die Ähnlichkeit der Objekte in einer Gruppe ausschlaggebend für die Einteilung in die Gruppen ist. Er bevorzugt Gruppen, die ähnlich groß sind und eine möglichst geringe Varianz enthalten. Das Problem an diesem Algorithmus ist, dass die Anzahl der Gruppen vorher bekannt sein muss. Sollte die Anzahl schlecht gewählt sein, so wird das Ergebnis auch nicht zufriedenstellend sein. Außerdem ist es nicht möglich Gruppen zu unterscheiden, die sich überschneiden. Ein weiteres Problem sind Ausreißer und verfälschte Daten z.B. durch Rauschen. Diese verschieben die Clusterzentren, wodurch ein falsches bzw. schlechtes Ergebnis entsteht.

Die Auswahl der zeitlich verteilten Konzentrationswerte in einem Cluster wird iterativ durch ein Distanzmaß bestimmt. Dabei wird der Abstand der verschiedenen Konzentrationswerte über die Zeit zu den unterschiedlichen Clusterzentren berechnet und diese dann dem Zentrum mit dem geringsten Abstand hinzugefügt. Danach werden die Zentren so verschoben, dass der Abstand zu den einzelnen zeitlich verteilten Konzentrationswerten möglichst gering ist, d.h. es wird in den Schwerpunkt des Clusters gelegt. Nun werden diese Schritte so lange wiederholt, bis die Daten bei einer weiteren Iteration nicht neue Clustern zugeordnet werden:

- 1. Initialisierung** Aus dem Datensatz werden  $k$  zufällige Mittelwerte  $m_1 - m_k$  gewählt
- 2. Zuordnen** Die Daten werden dem Mittelwert mit dem geringsten Abstand zugeordnet.

**3. Aktualisieren** Die Mittelpunkte der Cluster werden aus den ihnen zugeordneten Daten neu berechnet

Die Schritte 2-3 werden so lange wiederholt, bis die Zuordnung der Daten dieselben bleibt.

Wie bereits beschrieben, wird ein Distanzmaß zur Clusterung genutzt. Normalerweise wird dabei häufig die Euklidische Distanz genutzt. Für die Segmentierung der zeitlich verteilten Konzentrationswerte hat sich jedoch herausgestellt, dass eine Kosinus-Distanz die beste Lösung bietet. Dabei wird eins minus Kosinus vom Winkel zwischen den Punkten minimiert, wobei die Punkte als Vektoren angesehen werden.

$$1 - \frac{\langle v, w \rangle}{\|v\| \|w\|} = 1 - \frac{\|v\| \|w\| \cos(\alpha)}{\|v\| \|w\|} = 1 - \cos(\alpha)$$

Abb. 4.1 zeigt eine segmentierte Niere. Die Farben zeigen die drei Gruppen für die zeitlich verteilten Konzentrationswerte auf: Dabei stellt blau den Cortex, rot die Medulla und gelb das Mischgewebe dar.

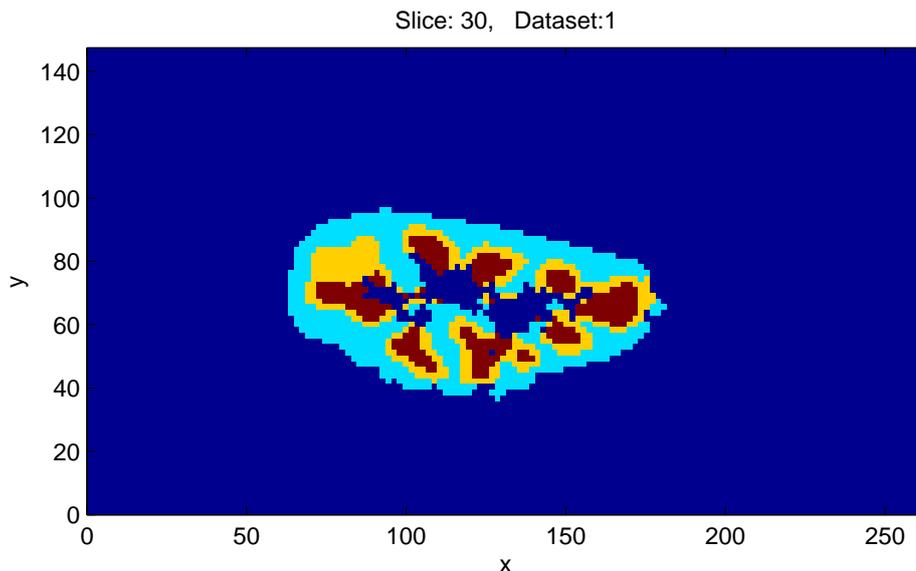


Abbildung 4.1: Eine mithilfe von k-Means segmentierte Niere, wobei die Farben die drei Cluster darstellen und folgende Bedeutung haben: Blau stellt den Cortex, rot die Medulla und gelb das Mischgewebe dar. Die abgebildete Niere stammt aus dem Datensatz D1 links (siehe Kapitel 2.2.2)

Abb. 4.2 zeigt für die drei Cluster die mittleren Konzentrationswerte für den Datensatz D1 links. Dabei ist die Standardabweichung für jeden Cluster wie in Tabelle 4.1 beschrieben. Wie zu sehen ist, ist die Standardabweichung für jedes Cluster gering und die Konzentrationsverteilungen über die Zeit sehen deutlich unterschiedlich aus, was einer guten Zuordnung entspricht. Das Mischgewebe bezeichnet das Gewebe zwischen Medulla und Cortex, was auch sehr schön an den Konzentrationsmengen zu sehen ist, da diese in der Mitte von den Konzentrationsmengen der anderen Cluster liegt.

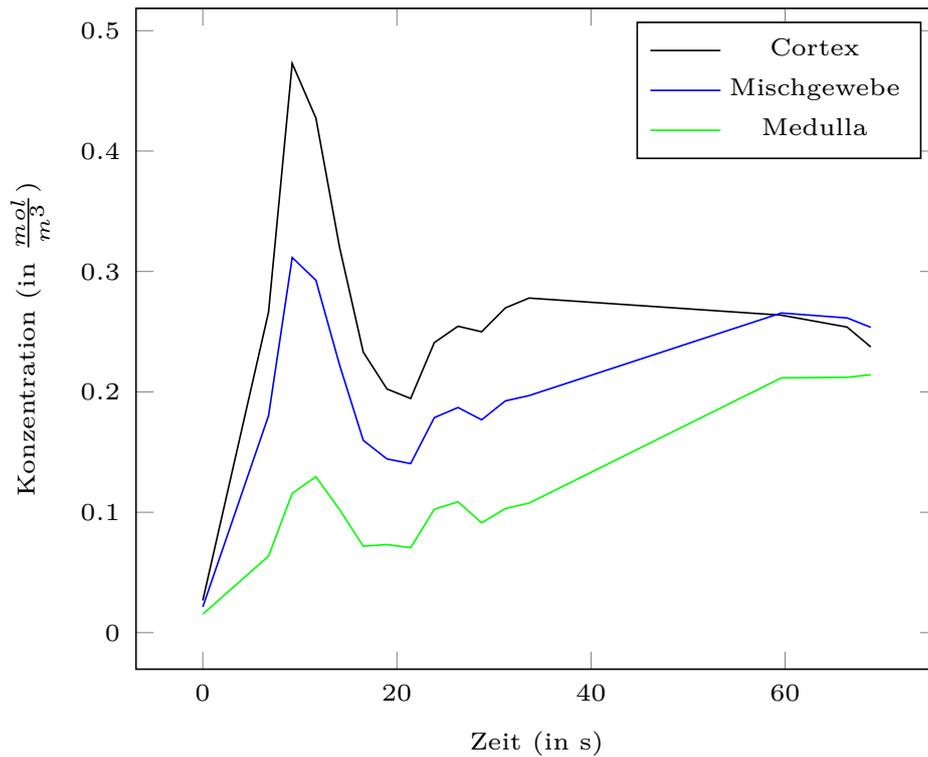


Abbildung 4.2: Für jedes Cluster wurden die mittleren Konzentrationswerte berechnet und diese hier aufgezeichnet. Zu sehen sind drei verschieden starke Konzentrationsanhäufungen, wobei in der Medulla im Durchschnitt die wenigste Konzentrationsmenge enthält und der Cortex die meiste.

Tabelle 4.1: Mittelwert und Standardabweichung pro Cluster

| Cluster     | Mittelwert±Standardabweichung |
|-------------|-------------------------------|
| Cortex      | 0,2436±0,0986                 |
| Mischgewebe | 0,2435±0,0843                 |
| Medulla     | 0,2407±0,0646                 |

## 4.2 Gauß-Newton-Optimierung

Das mathematische Modell der Konzentrationswerte über die Zeit  $m(p_1, p_2, p_3)$  muss so gut wie möglich an die gemessene Werte  $c$  angepasst werden, was über die Parameter  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  möglich ist. Um diese anpassen zu können, muss folgendes Minimierungsproblem gelöst werden:

$$\text{Minimiere: } J(p_1, p_2, p_3) := \frac{1}{2} \|m(p_1, p_2, p_3) - c\|_2^2, \quad (4.1)$$

bzw. für Konzentrationswerte für mehrere Voxel

$$\text{Minimiere: } J(p_1, p_2, p_3) = \frac{1}{2} \|M(p_1, p_2, p_3) - C\|_2^2. \quad (4.2)$$

Setzt man  $\mathbf{p} := (p_1, p_2, p_3)$ , so kann die Formel (4.1) bzw. die Formel (4.2) wie folgt dargestellt werden:

$$\psi(r(\mathbf{p})) = \frac{1}{2} \|r(\mathbf{p})\|_2^2.$$

Mit

$$r(\mathbf{p}) = m(\mathbf{p}) - c,$$

bzw.

$$r(\mathbf{p}) = M(\mathbf{p}) - C.$$

Angenommen  $r$  ist differenzierbar, dann gilt:

$$\psi(r(\mathbf{p})) \approx \psi(r(\mathbf{p}_0) + dr(\mathbf{p} - \mathbf{p}_0)),$$

wobei  $dr$  die Ableitung von dem Residuum  $r$  ist. Das ist wie folgt abzuleiten:

$$\frac{d}{dp} \psi(r(\mathbf{p})) = \psi'(r(\mathbf{p}_0) + dr(\mathbf{p} - \mathbf{p}_0)) dr = (r(\mathbf{p}_0) + dr(\mathbf{p} - \mathbf{p}_0))^T dr.$$

Bildet man nun die zweite Ableitung davon, dann erhält man:

$$\frac{d^2}{d\mathbf{p}^2} \psi(r(\mathbf{p})) = dr^T dr. \quad (4.3)$$

Zur Lösung dieser und ähnlicher Minimierungsprobleme kann man Optimierungsverfahren verwenden. In dieser Arbeit wurde das Gauß-Newton-Verfahren gewählt, da dieses stabilere Werte liefert als z.B. das Gradientenabstiegsverfahren [Björck, 1996, Nocedal & Wright, 2006, Fletcher, 2013]. Es bringt auch eine schnelle lokale Annäherung an das Optimum.

Das Gauß-Newton-Verfahren ist als modifizierte Newton-Methode mit Linesearch bekannt, da es auf der Newton-Methode basiert, wie in [Nocedal & Wright, 2006] erklärt wird. Zur Lösung des Optimierungsproblems muss folgende Formel gelöst werden:

$$\frac{d^2}{d\mathbf{p}^2} \psi(r(\mathbf{p})) \mathbf{p} = -\frac{d}{dp} \psi(r(\mathbf{p})). \quad (4.4)$$

Um diese Formel möglichst effizient zu lösen, wurde die  $LDL^T$ -Zerlegung gewählt, die in Kapitel 4.3 erklärt wird.

Da die Optimierung über die Parameter  $p$  läuft, welche physiologische Bedeutungen haben, können diese keine negativen Werte annehmen. Daher wurde ein Algorithmus [Bertsekas, 1982] verwendet, der dahingehend angepasst ist, dass er keine negativen Werte für  $p$  zulässt.

### 4.3 $LDL^T$ -Zerlegung

Die  $LDL^T$ -Zerlegung ist eine spezielle Variante der Cholesky-Zerlegung, welche zur numerisch einfacheren Lösung eines Gleichungssystems in der Form von  $Ax = b$  führt [Watkins, 2004, Golub & Van Loan, 2013]. Diese Lösungsmethode ist sehr effizient im Vergleich zu anderen Methoden. Dabei wird die Matrix  $A$  in eine linke untere Dreiecksmatrix  $L$  und eine Diagonalmatrix  $D$  so zerlegt, dass  $A = LDL^T$  gilt.  $L$  besitzt dabei Diagonalelemente, die immer 1 sind, und  $D$  enthält auf der Diagonalen immer positive Einträge. Die Elemente in  $L$  und  $D$  werden folgendermaßen berechnet:

$$D_j = A_{jj} - \sum_{k=1}^{j-1} L_{jk}^2 D_k$$

$$L_{ij} = \frac{1}{D_j} (A_{ij} - \sum_{k=1}^{j-1} L_{ik} L_{jk} D_k) \quad \text{für } i > j.$$

Das Gleichungssystem  $Ax = b$  kann nun durch folgendes Einsetzen einfacher und numerisch schneller gelöst werden:

$$Ly = b$$

$$Dz = y$$

$$L^T x = z.$$

Das folgende Theorem wurde aus ([Golub & Van Loan, 2013], S. 257) entnommen:

**Theorem 1.** *Sei  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  symmetrisch und die Submatrix  $A(1 : k, 1 : k)$  für  $k = 1 : (n - 1)$  nicht singulär, dann existiert eine untere Dreiecksmatrix  $L$  und eine Diagonalmatrix*

$$D = \text{diag}(d_1, \dots, d_n),$$

sodass  $A = LDL^T$  ist. Die Faktorisierung ist eindeutig.

Dieser Lösungsweg funktioniert jedoch nur, wenn die Matrix  $A$  hermitesch und positiv definit ist. Dies ist bei uns der Fall, da  $A$  bei der Optimierung zerlegt werden muss und dabei die Approximation der Hessematrix darstellt. Diese ist approximiert durch die Formel (4.3), wie in Abschnitt 4.2 erklärt wird. Durch die Multiplikation der Jakobimatrix  $J$  mit sich selbst, wird gewährleistet, dass die Matrix  $A$  diesen Bedingungen entspricht. Es existieren zwei Möglichkeiten, dass die Approximation der Hessematrix singulär werden kann. Dies geschieht, wenn entweder der Parameter  $p_3$  Null ist oder wenn die zwei Parameter  $p_1$  und  $p_2$  Null sind. Das führt in der Approximation der Hessematrix zu einer Nullzeile und einer Nullspalte. Um aus dieser singulären Matrix eine nicht-singuläre zu gestalten, wurde auf der Diagonalen, wo die Nullspalte mit der Nullzeile kreuzt, eine Eins eingefügt. Dies führt zu keiner Veränderung bei der nächsten Iteration in die Richtung, die durch die Nullspalte bzw. Nullzeile dargestellt ist.

## 4.4 Regularisierung

In dieser Arbeit wurde die Berechnung der GFR zum einen mithilfe einer Mittelung über alle Uptake-Kurven durchgeführt und zum anderen wurde das Modell über die Konzentrationswerte pro Voxel berechnet. Jedoch wurde bei der Berechnung pro Voxel zusätzlich getestet, ob sich das Ergebnis verbessert, falls eine Regularisierung über die Parameter enthalten ist. Um den besten Parameterfit zu erhalten, muss folgende Formel minimiert werden:

$$\begin{aligned} \text{Minimiere: } J(\mathbf{p}) = & \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{2} \|M(\mathbf{p}) - C\|_2^2 \right) + \\ & \alpha_1 \left\| \nabla^d p_1 \right\|_2^2 + \alpha_2 \left\| \nabla^d p_2 \right\|_2^2 + \alpha_3 \left\| \nabla^d p_3 \right\|_2^2. \end{aligned}$$

Dabei werden die erweiterten Terme  $\alpha_1 \left\| \nabla^d p_1 \right\|_2^2$ ,  $\alpha_2 \left\| \nabla^d p_2 \right\|_2^2$  und  $\alpha_3 \left\| \nabla^d p_3 \right\|_2^2$  Regularisierungsterme genannt, wobei  $\alpha_1 \in \mathbb{R}$ ,  $\alpha_2 \in \mathbb{R}$  und  $\alpha_3 \in \mathbb{R}$  die Gewichtung der einzelnen Terme sind. Die Werte dieser Gewichtungen wurden variiert und es wurde getestet, wie die Qualität des Ergebnisses davon abhängt, wie diese Werte gewählt wurden. In diesem Fall wurde für die Regularisierung die quadrierte L2-Norm von der räumlichen Ableitung der Parameter, die mit dem Zeichen  $\nabla$  dargestellt wird, gewählt. Die räumliche Ableitung wird dadurch bestimmt, dass den Pixel  $u_{x,y,z}$  mit dem Pixel  $u_{x-1,y,z}$  in die eine Richtung, dem Pixel  $u_{x,y-1,z}$  in die zweite Richtung und mit Pixel  $u_{x,y,z-1}$  in die dritte Richtung verglichen wird [Modersitzki, 2009]:

$$\begin{aligned} \nabla_x^d & \approx (u_{x,y,z} - u_{x-1,y,z})/h_x \\ \nabla_y^d & \approx (u_{x,y,z} - u_{x,y-1,z})/h_y \\ \nabla_z^d & \approx (u_{x,y,z} - u_{x,y,z-1})/h_z \end{aligned}$$

wobei  $x$ ,  $y$  und  $z$  für die drei Raumrichtungen steht,  $u$  für den Wert des Pixels und  $h_x$ ,  $h_y$  und  $h_z$  für die Größe des Voxels in die drei Raumrichtungen.

Diese Regularisierungsterme sorgen dadurch für eine räumliche Glättung der Parameterkarten.

## 4.5 Berechnete Zielfunktionen

In dieser Arbeit werden drei verschiedene Zielfunktionen implementiert und verglichen:

Bei Version eins wird eine Mittelung über die gemessenen Konzentrationswerte im gesamten ROI durchgeführt und danach wird eine Approximation mithilfe des renalen Tofts-Modell berechnet. Dazu wurde folgendes Minimierungsproblem gelöst:

$$\text{Minimiere: } J(p_1, p_2, p_3) := \frac{1}{2} \|m(p_1, p_2, p_3) - c\|_2^2$$

Version zwei berechnet das Modell für die Konzentrationswerte in jede Voxel einzeln, d.h. pro Voxel werden die modellierte Werte den gemessenen Konzentrationswerten angenähert. Dabei wird folgendes Minimierungsproblem gelöst:

$$\text{Minimiere: } J(p_1, p_2, p_3) := \frac{1}{2} \|M(p_1, p_2, p_3) - C\|_2^2$$

Die Version drei berechnet die Werte wie Version zwei, jedoch wird eine Regularisierung eingeführt, die die zu optimierenden Parameter  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  räumlich regularisiert. Da dies räumlich abläuft, müssen die gemessenen und berechneten Werte einem Voxel zugeordnet werden und eine Prolongation auf den Bereich um die Niere durchgeführt werden. Die Prolongation  $P$  wird nur auf die Regularisierung angewendet.

$$\begin{aligned} \text{Minimiere: } J(\mathbf{p}) := & \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{2} \|M(\mathbf{p}) - C\|_2^2 \right) + \\ & \alpha_1 \left\| \nabla^d P p_1 \right\|_2^2 + \alpha_2 \left\| \nabla^d P p_2 \right\|_2^2 + \alpha_3 \left\| \nabla^d P p_3 \right\|_2^2 \end{aligned}$$

Die Prolongation wurde so berechnet, dass eine Diagonalmatrix in der Größe des Bildes, welches die gesamte Voxelanzahl des Bildes  $b$  definiert, erstellt wurde und diese mit der Segmentierung der Niere verglichen wurde. Die Zeilen in der Prolongation, die in der Segmentierung Null sind, d.h. dort wo keine Niere ist, wurden gelöscht. Nun ist  $P \in \mathbb{R}^{n \times b}$ .

## 4.6 Fehlerrechnung

Die Berechnung der Fehlerrate zwischen den gemessenen Konzentrationswerten  $c$  bzw.  $C$  und dem Modell  $m$  bzw.  $M$  mit den berechneten Parametern geschieht mithilfe des relativen Fehlers, da dieser in diesem Fall aussagekräftiger ist als der absolute Fehler. Der absolute Fehler zeigt nicht die Ähnlichkeit von zwei Messgrößen sondern ihren Unterschied. Ob dieser akzeptabel ist, hängt dabei stark von der Größenordnung der Messgrößen ab.

Der relative Fehler wird folgendermaßen berechnet:

$$E_{rel} = \frac{\|c - m\|_2}{\|c\|_2}$$

bzw. für Konzentrationswerte in mehreren Voxel

$$E_{rel} = \frac{\|C - M\|_2}{\|C\|_2},$$

wobei es im Weiteren aus dem Kontext heraus geht, welches  $E_{rel}$  gemeint wird.

Das Ergebnis sagt aus, wie ähnlich das Modell zu den gemessenen Werten ist, wobei die Annäherung und somit die Lösung besser ist, je kleiner  $E_{rel}$  ist.

## 4.7 Diskretisierung der zeitlichen Integration

Die Messung der Konzentrationswerte über die Zeit erfolgt zu diskreten, unregelmäßigen Zeitpunkten. Dadurch ist es nicht möglich, die kontinuierliche Integration des Modells zu lösen. Dieses Problem wurde gelöst, indem der Mittelwert zwei nebeneinander liegender Punkte bestimmt wurde. Dieser Wert wurde dann mit der Schrittweite multipliziert, sodass der Flächeninhalt innerhalb eines Rechtecks berechnet wurde (siehe blaue Rechtecke in Abb. 4.3). Die Rechtecke liegen teilweise oberhalb der Funktion und teilweise unterhalb. Im Durchschnitt gleicht sich die Fläche, die unter der Kurve nicht von den Rechtecken bedeckt ist, mit der Fläche der Rechtecke, die über der Funktion ist, aus. Dadurch wird bei der diskreten Integration dieses Verfahren angewandt.

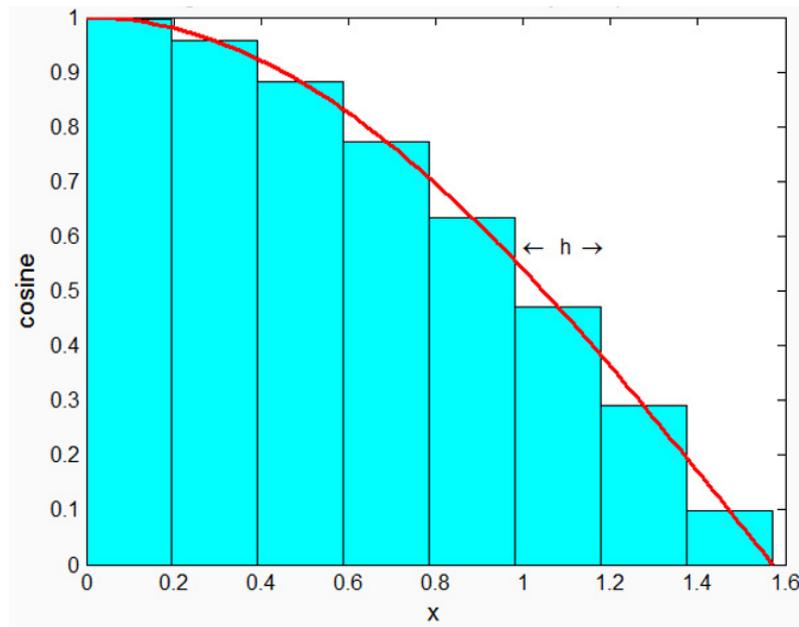


Abbildung 4.3: Die Berechnung des Integrals über eine Funktion, die diskretisiert wurde [University, 2014]. Hier wurde der Kosinus im Intervall  $[0, \pi]$  als einfaches Beispiel gewählt. Die Diskretisierung findet bei  $0 + n * h$  statt, wobei  $n \in [0, 8]$  und in diesem Fall  $h = 0,2$ . Als Messpunkt für die Integration wurde der Messwert, der genau in der Mitte zwischen zwei diskretisierten Werten liegt, gewählt. Dieser wird mit  $h$  multipliziert, um die Fläche des Rechtecks zu berechnen. Im Durchschnitt gleicht sich die Fläche, die unter der Funktion fehlt, mit der Fläche, die oberhalb der Funktion ist, aus.

Für das einfache Beispiel in Abb. 4.3, bei dem eine diskrete Integration anhand des Kosinus dargestellt ist, gilt folgende Formel:

$$\int_0^{\frac{\pi}{2}} \cos(x) dx \approx \sum_{i=1}^{\frac{\pi}{2}} \cos(x(i) - \frac{1}{2} h) h.$$

$h$  ist hierbei folgendermaßen definiert:

$$h = \frac{x(i) - x(i-1)}{2}$$

Diese Methode wurde für die zeitliche Integration übernommen. Da es bei zeitlichen Messungen zu unregelmäßigen Abtasten kommen kann, muss  $h$  für jeden Zeitpunkt neu bestimmt werden.

## 4.8 Probleme

### 4.8.1 Unregelmäßige Abtastung

Eines der Probleme, die während dieser Arbeit aufgetreten sind, ist der unregelmäßige Zeitabstand zwischen den Messpunkten während der MRT-Aufnahme. Durch das hierbei verwendete mathematische Modell fließt der Zeitabstand exponentiell ein. Dadurch entstand ein Sprung im Modell (siehe Abb. 4.4 (a)). Dieses Problem konnte durch eine regelmäßige Abtastung gelöst werden (siehe Abb. 4.4 (b)). Dies ist während einer MRT-Aufnahme nicht möglich, da diese Vorgehensweise zu viel Speicherplatz und Rechenzeit in Anspruch nimmt. In dieser Arbeit wurden deshalb die unregelmäßigen Zeitabschnitte durch eine lineare Interpolation auf ein regelmäßiges Grid erweitert.

### 4.8.2 Start und Dauer der Messung

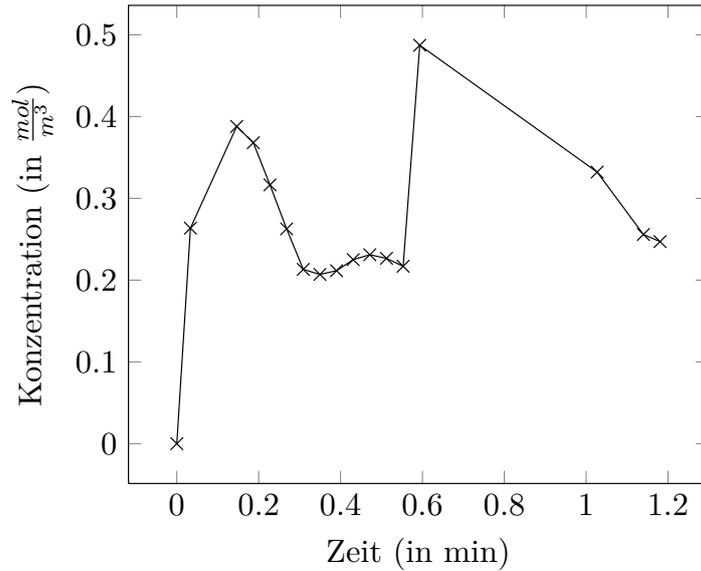
Die MRT-Messungen beginnen immer mit einem Baseline-Scan, der misst, welche Intensität das Gewebe ohne Kontrastmittel auf den Bildern hat. Danach erfolgt eine Pause, in der die Bolus-Injektion des KM vorbereitet und durchgeführt wird, und zwei Sekunden danach beginnt die DCE-MRI-Messung. Dabei steigt der Kontrast relativ schnell und stark an und fällt danach wieder ab. Die Konzentrationswerte wurden erst ab dem ersten Messwert nach dem Baseline-Scan benutzt. Zwei Sekunden davor wurde der Messpunkt auf Null gesetzt, da dort der Messpunkt definitiv noch kein KM enthalten kann. Danach wurde die Dauer, für die das Modell angepasst werden sollte, variiert um eine möglichst gute Anpassung und somit einen möglichst kleinen relativen Fehler zwischen dem Modell und den gemessenen Werten zu erhalten. Das gewählte Intervall wurde schließlich nach Tofts gewählt, was bedeutet, dass die gemessenen Werte nach 90s nach dem ersten Anstieg abgeschnitten wurde. Dies ist in den Abb. 4.5 und Abb. 4.6 zu erkennen. In Abb. 4.6 (a) ist die gekürzte Zeitspanne zu sehen und bei Abb. 4.6 (b) wurde der Injektionszeitpunkt für den Bolus 2s vor der ersten Messung beim Anstieg bei einer Konzentration von  $0 \frac{mol}{m^3}$  eingefügt.

### 4.8.3 Startwerte für die Optimierung

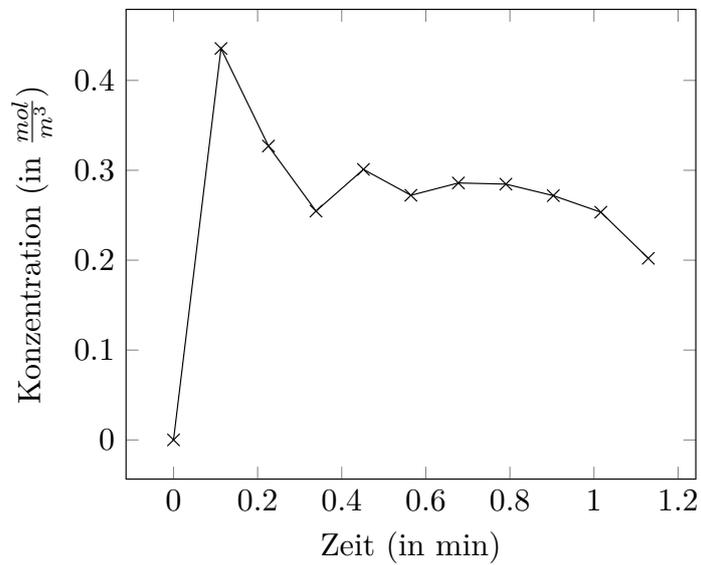
Der Optimierung muss ein Startwert vorgegeben werden. Dies ist häufig sehr schwierig, da keine Parameterkombination akzeptable Ergebnisse liefert. Durch diese Arbeit wurde eine Parameterkombination gefunden, die für das renale Tofts-Modell gute Ergebnisse aufweist. Dies wurde durch Experimentieren und Einsetzen in das Modell herausgefunden. Beim Austesten wurden die Werte von  $p_1, p_2 \in (0,1]$  und der Wert von  $p_3 \in [5,30]$ , je nach Datensatz, gewählt. Wie in 5.1 beschrieben, wurde durch dieser Arbeit die Kombination  $[0,2;0,1;10]$  als gute Startwerte gefunden.

### 4.8.4 Abbruchkriterien für die Optimierung

Während der Optimierung wird immer wieder getestet, wie stark sich der Schritt in das Optimum verändert, wie weit sich der Wert verändert, der optimiert werden soll, usw. Diese Schrittweiten werden immer kleiner, je näher das Optimum zum aktuellen Wert kommt. Der Benutzer kann festlegen, wie klein diese Schrittweiten werden müssen, bevor sie als akzeptabel eingestuft werden, und legt damit die Abbruchkriterien der Optimierung fest. Ideal wäre es, wenn diese Werte möglichst klein sind. Jedoch ist dies nicht immer zu erreichen, bzw. dauert extrem lang, bis sie erreicht sind, und somit stellt dies nicht die optimale Lösung für das Problem bei der Wahl der Abbruchkriterien dar. Während dieser Arbeit wurden die Abbruchkriterien nach [Nocedal & Wright, 2006] gewählt. Es muss dabei also ein gutes Gleichgewicht zwischen Laufzeit und Genauigkeit gefunden werden.



(a)



(b)

Abbildung 4.4: (a) Das Modell ohne zeitlich gleichmäßige Abtastung. Bei ca.  $Zeit = 0,6$  existiert ein Sprung der nicht erwünscht ist. Die Ursache dieses Sprungs kommt daher, dass die Differenz zwischen zwei Zeitpunkten im Exponenten steht und dadurch einen großen Einfluss auf die Werte des Modells hat. Ist dieser Zeitunterschied viel größer als alle anderen Zeitdifferenzen, so entsteht dieser Sprung. (b) zeigt das gleiche Modell mit einer Abtastung die gleichmäßig angelegt ist. Beides sind konstruierte Konzentrationswerte über die Zeit mit Parameter  $(p_1, p_2, p_3) = (0, 2; 0, 1; 10)$

Akzeptable Ergebnisse wurden hier mit folgenden Werten gefunden: maximal 100 Iterationen, maximal 25 Line Searches pro Iteration, relative Variation des Gradienten war bei  $10^{-5}$ , genauso wie die relative Variation der Parameter und die relative Variation der zu optimierenden Funktion.

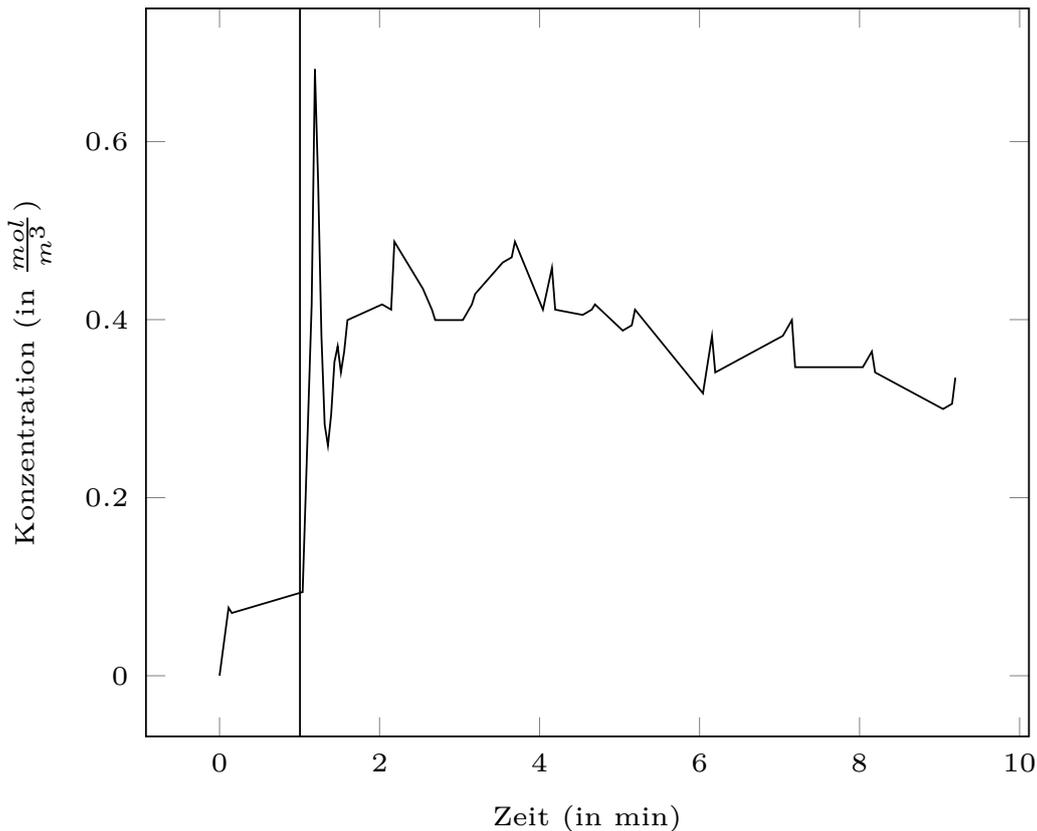
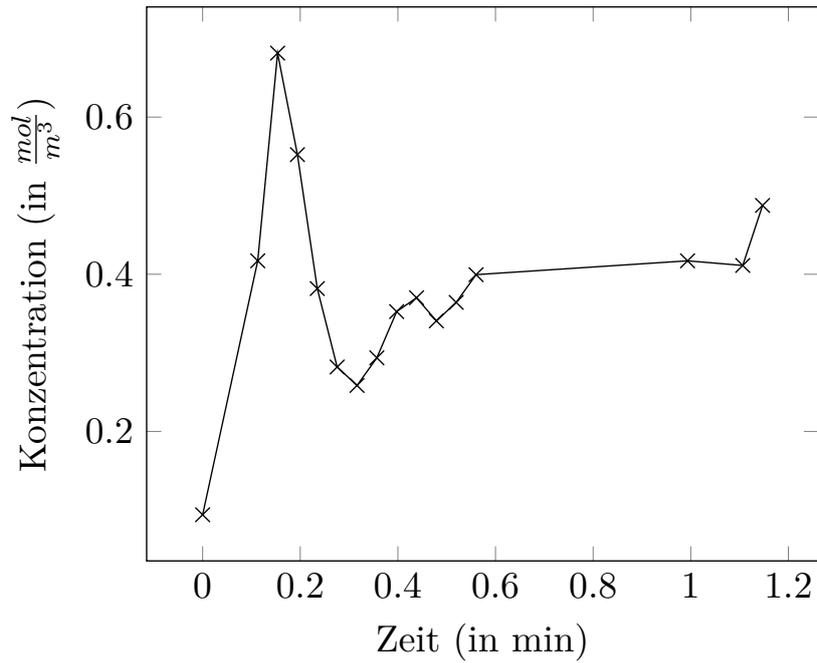


Abbildung 4.5: Der komplette Satz von gemessene Konzentrationswerte wird hier am Beispiel des Datensatzes D1 links dargestellt. Die Vertikale Linie entspricht dem Zeitpunkt der Bolus-injektion. Die Dauer der Messung ist hier 9,1972min. Zur Berechnung der GFR wird allerdings nur einen Teil dieser Messwerte benötigt (siehe Abb. 4.6 und Kapitel 4.8.2).

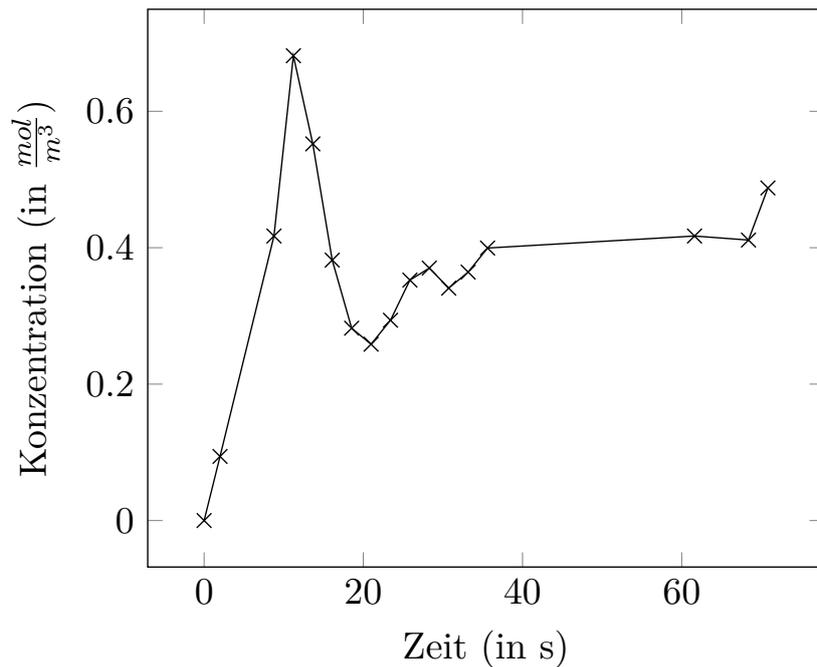
## 4.9 Aufbau der Experimente

Die Experimente wurden folgendermaßen ausgeführt: Zuerst war es nötig aus der segmentierten Niere nur den Bereich des Parenchyms zu verwenden. Dazu wurde die k-Means Segmentierung angewandt (siehe Kapitel 4.1). Danach musste herausgefunden werden, bis wann der Baseline-Scan ging, bzw. ab wann die Messung mit KM anfang. Dies legte den Startpunkt für das Fitting fest. 2s vor der ersten Messung wurde das Kontrastmittel injiziert. Das bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt kein KM in der Niere sein kann. Deshalb wurde davon ausgegangen, dass die Konzentration zu diesem Zeitpunkt Null ist. Danach wurde durch Experimentieren ein Startpunkt für die Parameteroptimierung gesucht. Nachdem eine Parameterkombination gefunden wurde, die am ehesten der gesuchten Konzentrationswerten entspricht, wurde die Optimierung durchgeführt. Bei den Ergebnissen wurde vor allem Wert darauf gelegt, dass der relative Fehler zwischen den gemessenen Konzentrationswerten und dem Modell möglichst gering und die GFR akzeptabel ist.

Bei den Experimenten, die die Regularisierung beinhalten, musste neben den Startparametern und dem Startwert der Messung auch noch die Gewichtungen für die Regularisierungsterme bestimmt werden. Hierbei gab es zwei Ansätze: Zum einen wurden Gewichtungen gewählt, die spezielle Eigenschaften haben, wie z.B. die Gewichtung nur eines Parameters. Zum anderen wurde jede Gewichtungskombination in aus dem Intervall  $[0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1]$  getestet um herauszufinden, welche dieser Kombinationen die besten Ergebnisse liefert.



(a)



(b)

Abbildung 4.6: (a) zeigt die gekürzte Zeitspanne, die zur Berechnung der GFR benötigt wird. Das ist die Zeitspanne vom Anstieg der Konzentrationswerte bis ca. 90s danach. (b) zeigt die gekürzte Zeitspanne wie in (a), allerdings mit eingefügtem Startwert 2s vor Anstieg der Konzentrationswerte, der den Zeitpunkt der Bolusinjektion darstellt (siehe Abb. 4.5 und Kapitel 4.8.2).

# Kapitel 5

## Ergebnisse und Diskussion

### 5.1 Startwerte der Optimierung und Gewichtungsparmeter der Regularisierung

Da es schwierig ist, Startwerte für Parameter, die optimiert werden sollen, zu finden, wird dies häufig durch Experimentieren oder durch die Wahl von randomisierten Startwerten festgelegt. Durch diese Arbeit wurde eine Kombination von Parametern gefunden, bei denen die Modell Approximation auf den gegebenen Datensätze gute Ergebnisse liefert. Dabei wurden die Parameter  $p_1 = 0,2$ ,  $p_2 = 0,1$  und  $p_3 = 10$  als gute Kombination von Startwerten gewählt.

Bei der Regularisierung ist es schwer, die richtige Gewichtung zwischen den Parametern zu finden. Deshalb ist interessant zu wissen, wie die Gewichtungen zu wählen sind. Abb. 5.1 zeigt die relativen Fehler für den Datensatz D1 links, wenn bis auf die Gewichtung der Regularisierung alle anderen Einstellungen gleich bleiben. Für die Wahl der Gewichtungen wurden alle Kombinationen für die Gewichtungen  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  und  $\alpha_3$  aus dem Vektor  $[0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1]$  berechnet. Was auffällt, ist, dass die Gewichtung des Parameters  $p_3$  keine große Rolle spielt, es jedoch wichtig ist, dass der Parameter  $p_2$  nur sehr minimal regularisiert wird. Nimmt die Gewichtung des Parameters  $p_2$  zu, so wird der relative Fehler größer. Bei der Gewichtung von Parameter  $p_1$  fällt auf, dass es bei der Wahl eines kleinen  $\alpha_2$  kaum Variation gibt, egal welchen Wert  $\alpha_1$  annimmt. Wird allerdings die Gewichtung vom Parameter  $p_2$  größer, so hat die Wahl des  $\alpha_1$  einen großen Einfluss auf den relativen Fehler. Dies wurde in Abb. 5.1 beispielsweise am Datensatz D1 links gezeigt, trifft aber auf die anderen Datensätze ebenfalls zu.

### 5.2 Ähnlichkeit des Modells zu den gemessenen Konzentrationswerten

Die Ähnlichkeit der modellierten Werte gegenüber den gemessenen für die drei Varianten (Mittelung über ROI, voxelbasiert und voxelbasiert mit Regularisierung) wurde hier mit einem relativen Fehler berechnet (siehe Kapitel 4.6). Tabelle 5.2 zeigt die relativen Fehler für die verschiedenen Datensätze berechnet für die verschiedenen Lösungsverfahren. Die Zeile Gesamte ROI zeigt die relativen Fehler für den Lösungsansatz, in dem die Konzentrationswerte über den ganzen ROI gemittelt und dann eine Modellierung zu dieser Mittelung gesucht wurde. Hierbei ist zu erkennen, dass die relativen Fehler zwischen 0,094 und 0,319 mit einem Mittelwert von 0,162 liegen. Die nächste Spalte beschreibt den relativen Fehler für die Variante, in der für die Konzentrationswerte in jeden Voxel im ROI modellierte Werte berechnet wurde. Hierbei kann man erkennen, dass die Fehlerrate zwischen 0,598 und 1,994 mit einem Mittelwert von 0,845 liegt. Das ist eine schlechtere Übereinstimmung von gemessenen Werten zu dem Modell als bei der Mittelung über das gesamte ROI. Die darauf folgenden Spalten beschreiben jeweils die Fehlerraten für die Berechnung der Konzentrationswerte pro Voxel mit Regularisierung. Dabei steht Fall 1 - Fall 10 für

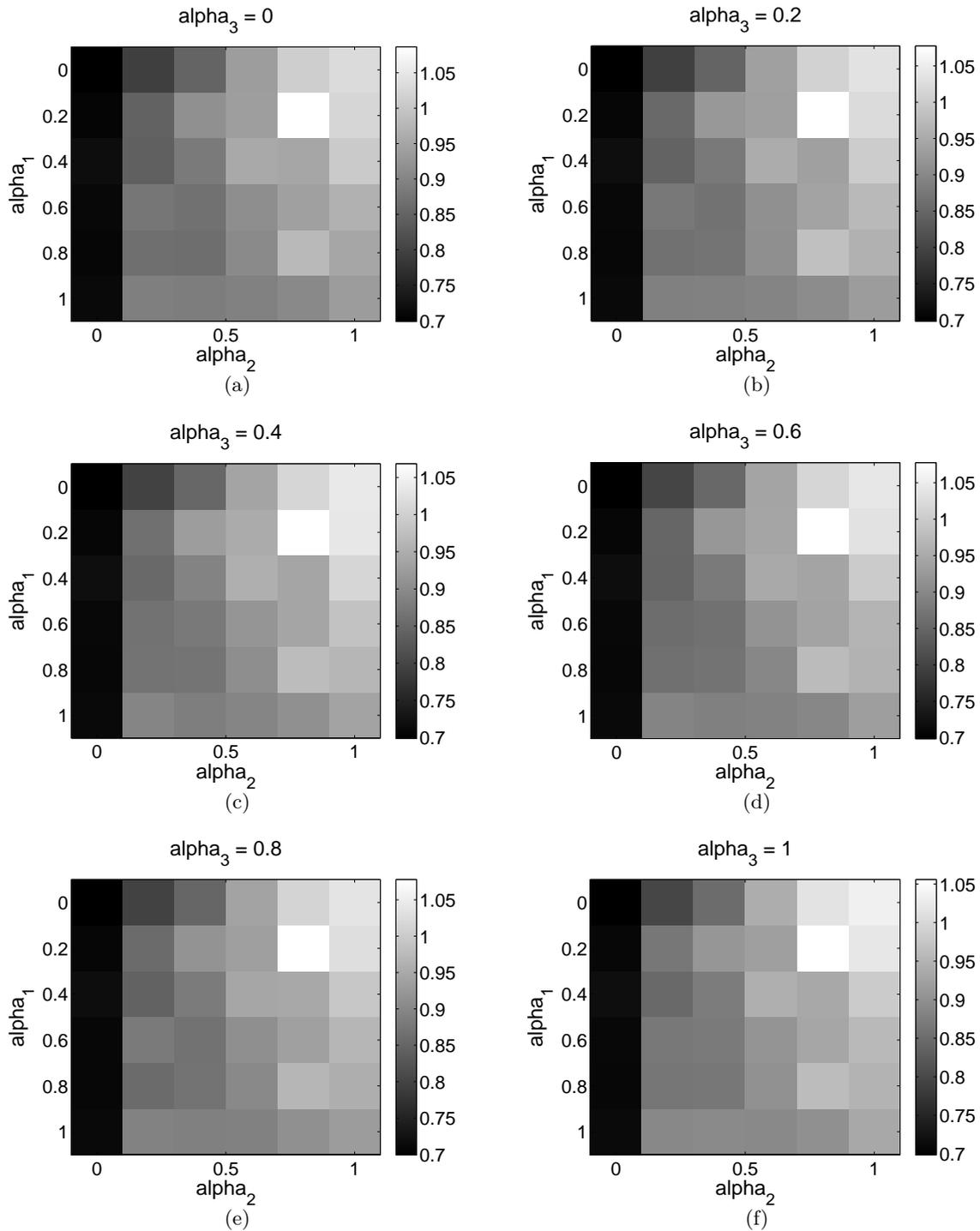


Abbildung 5.1: Dargestellt ist der relative Fehler im Datensatz D1 links, wenn alle Kombinationen der Gewichtungen  $[0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1]$  für  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  und  $\alpha_3$  getestet werden. Jedes Bild (a)-(f) zeigt eine Schicht von Parametern mit unterschiedlichem  $\alpha_3$ . Die größte Variation der relativen Fehler ist entlang  $\alpha_2$ , während  $\alpha_1$  nur dann größere Unterschiede liefert, wenn  $\alpha_2$  größer wird. Es sind kaum Unterschiede bei Variation von  $\alpha_3$  zu sehen sind.

die verschiedenen Gewichtungen  $\alpha_1$ - $\alpha_3$ , die getestet wurden (siehe Kapitel 4.4) und werden in Tabelle 5.1 aufgeführt. Dabei wurden spezielle Fälle getestet. Zum einen wurde die Regularisierung von nur einem Parameter getestet. Zum anderen wurden verschieden starke Gewichtungen für zwei Parameter und eine gleichmäßige Gewichtung aller Parameter getestet. Im Mittelwert

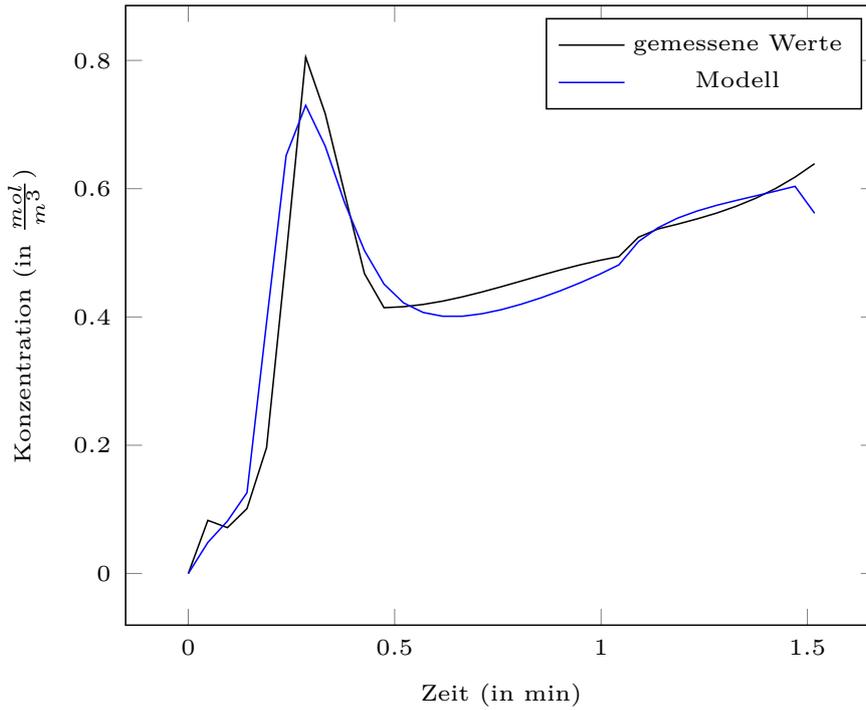
sind die Fälle 7, 8 und 10 die mit dem geringsten relativen Fehler. Das bedeutet, dass die Gewichtungen  $\alpha = [0, 1; 0, 01; 0]$ ,  $\alpha = [0, 1; 0; 0, 01]$  und  $\alpha = [0; 0, 1; 0, 01]$  die besten Ergebnisse für den Parameterfit pro Voxel mit Regularisierung. Dieses Ergebnis zeigt leider nicht auf, welcher Parameter besonders gewichtet werden muss und welcher eher vernachlässigt werden kann.

Tabelle 5.1: Die gewählten Gewichtungen der Parameter, die für die Regularisierung gewählt wurden

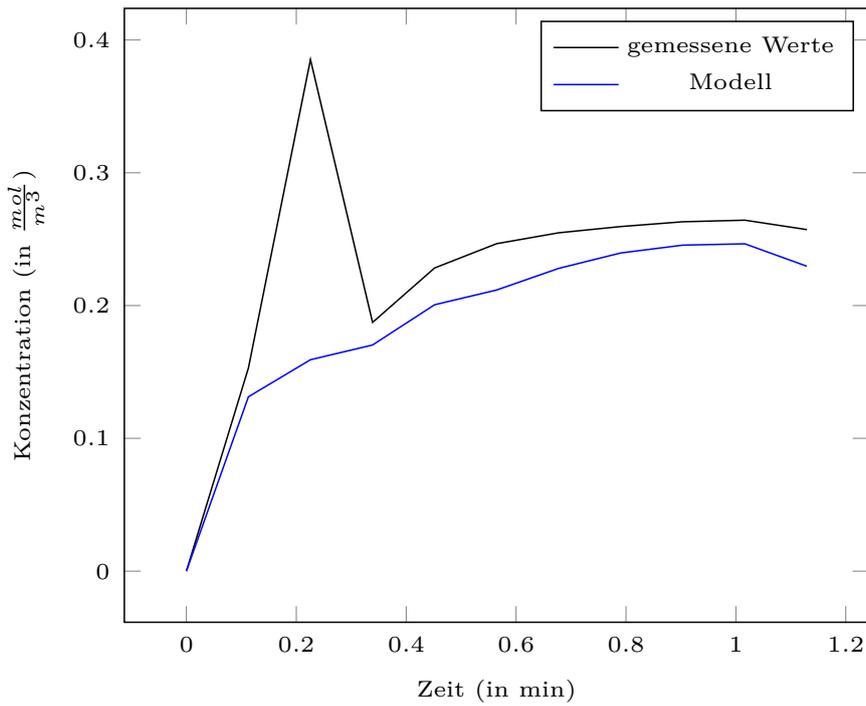
| Definition | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\alpha_3$ |
|------------|------------|------------|------------|
| Fall 1     | 0          | 0          | 0,1        |
| Fall 2     | 0          | 0,1        | 0          |
| Fall 3     | 0,1        | 0          | 0          |
| Fall 4     | 0,1        | 0,1        | 0,1        |
| Fall 5     | 0,01       | 0,1        | 0          |
| Fall 6     | 0,01       | 0          | 0,1        |
| Fall 7     | 0,1        | 0,01       | 0          |
| Fall 8     | 0,1        | 0          | 0,01       |
| Fall 9     | 0          | 0,01       | 0,1        |
| Fall 10    | 0          | 0,1        | 0,01       |

Bei Datensatz D4 links fällt auf, dass bei der regularisierte Methode keine relativen Fehler in Zahlen angegeben ist. Dies liegt daran, dass der relative Fehler von einigen Voxeln nicht berechnet werden konnte. Diese Werte wurden mit *NaN* (=Not a Number) angegeben. Im allgemeinen kann dieses Ergebnis einige Ursachen haben: Zum einen werden damit die Fälle  $\frac{0}{0}$  bzw.  $\frac{Inf}{Inf}$  abgedeckt. Zum anderen wird der Fall  $0 * Inf$  und auch der Fall  $(+Inf) + (-Inf)$  dadurch abgedeckt. Bei der Mittelung der Fehlerraten für die verschiedenen Berechnungsvarianten wurden diese Werte nicht miteinberechnet. In dem Datensatz D4 links gibt es einige Voxel mit dem relativen Fehler *NaN*. Wird der Mittelwert berechnet, wenn *NaNs* existieren, wird das Ergebnis als *NaN* beschrieben. Der berechnete Mittelwert der relativen Fehler für die verschiedenen Fälle beträgt zwischen 0,641 und 0,789 und ist somit besser als der unregularisiert Ansatz mit dem Mittelwert der relativen Fehler von 0,845. Die Fehlerraten sind jedoch größer als bei der Variante, die die gemittelte Konzentrationswerte approximiert.

Abb. 5.2 (a) und Abb. 5.2 (b) zeigen zwei Beispiele von approximierten Konzentrationswerten über die Zeit. Es ist leicht zu sehen, dass in Abb. 5.2 (a) das Modell nur minimale Unterschiede zu den gemessenen Werten liefert. Abb. 5.2 (b) dahingegen stellt eine schlechte Annäherung dar, da bei diesem Modell die eigentliche, typische Form nicht erkennbar ist. Es existiert bei dieser Annäherung kein Peak und dadurch auch kein Abfallen danach.



(a)



(b)

Abbildung 5.2: (a) zeigt ein gut approximiertes Modell. Das Modell liegt nahe an den gemessenen Konzentrationswerten. Das Bild ist mit dem Datensatz D4 links und den Regularisierungsparameter  $\alpha = [0.01, 0.1, 0]$  entstanden. (b) zeigt eine schlecht approximiert Modellierung. Das Modell hat hier keinen ausgeprägten Peak und nähert sich nur schlecht den gemessenen Daten an. Der Datensatz D1 links wurde mit den Gewichtungsparemtern  $\alpha = [0, 2; 0, 4; 1]$  für die Regularisierung verwendet, um das Bild zu generieren.

Tabelle 5.2: Mittlerer Fehler  $\pm$  Standardabweichung (für alle außer dem gesamten ROI) für die verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten der modellierten Konzentrationswerte

| Datensatz                             | ROI     | D1 links           | D1 rechts         | D2 links          | D2 rechts         | D3 links          | D3 rechts         | D4 links          | D4 rechts         | Mittelwert                        |
|---------------------------------------|---------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Gesamter<br>per Voxel                 |         | <b>0,180</b>       | <b>0,191</b>      | <b>0,113</b>      | <b>0,136</b>      | <b>0,094</b>      | <b>0,166</b>      | <b>0,099</b>      | <b>0,319</b>      | <b>0,162<math>\pm</math>0,073</b> |
|                                       | Fall 1  | 0,703 $\pm$ 0,058  | 0,709 $\pm$ 0,033 | 0,689 $\pm$ 0,123 | 0,671 $\pm$ 0,169 | 0,697 $\pm$ 0,082 | 0,696 $\pm$ 0,188 | 1,994 $\pm$ 7,018 | 0,598 $\pm$ 0,282 | 0,845 $\pm$ 0,994                 |
| per Voxel<br>mit Regula-<br>risierung | Fall 2  | 0,792 $\pm$ 0,352  | 0,806 $\pm$ 0,223 | 0,788 $\pm$ 0,240 | 0,772 $\pm$ 0,544 | 0,756 $\pm$ 0,180 | 0,725 $\pm$ 0,267 | NaN $\pm$ NaN     | 0,601 $\pm$ 0,371 | 0,749 $\pm$ 0,311                 |
|                                       | Fall 3  | 0,708 $\pm$ 0,127  | 0,723 $\pm$ 0,059 | 0,723 $\pm$ 0,119 | 0,681 $\pm$ 0,102 | 0,707 $\pm$ 0,107 | 0,669 $\pm$ 0,281 | NaN $\pm$ NaN     | 0,502 $\pm$ 0,149 | 0,673 $\pm$ 0,135                 |
|                                       | Fall 4  | 0,709 $\pm$ 0,120  | 0,719 $\pm$ 0,079 | 0,725 $\pm$ 0,111 | 0,687 $\pm$ 0,161 | 0,728 $\pm$ 0,121 | 0,702 $\pm$ 0,220 | NaN $\pm$ NaN     | 0,666 $\pm$ 0,174 | 0,7056 $\pm$ 0,141                |
|                                       | Fall 5  | 0,843 $\pm$ 18,538 | 0,771 $\pm$ 0,184 | 0,791 $\pm$ 0,290 | 0,818 $\pm$ 0,663 | 0,863 $\pm$ 1,046 | 0,822 $\pm$ 19,96 | NaN $\pm$ NaN     | 0,400 $\pm$ 0,140 | 0,758 $\pm$ 5,832                 |
|                                       | Fall 6  | 0,702 $\pm$ 0,113  | 0,719 $\pm$ 0,072 | 0,722 $\pm$ 0,105 | 0,676 $\pm$ 0,150 | 0,716 $\pm$ 0,117 | 0,689 $\pm$ 0,219 | NaN $\pm$ NaN     | 0,518 $\pm$ 0,181 | 0,677 $\pm$ 0,137                 |
|                                       | Fall 7  | 0,855 $\pm$ 0,514  | 0,837 $\pm$ 0,362 | 0,813 $\pm$ 0,309 | 0,764 $\pm$ 0,281 | 0,767 $\pm$ 0,243 | 0,747 $\pm$ 0,341 | NaN $\pm$ NaN     | 0,581 $\pm$ 0,254 | 0,766 $\pm$ 0,329                 |
|                                       | Fall 8  | 0,709 $\pm$ 0,120  | 0,723 $\pm$ 0,073 | 0,725 $\pm$ 0,109 | 0,685 $\pm$ 0,158 | 0,725 $\pm$ 0,121 | 0,707 $\pm$ 0,305 | NaN $\pm$ NaN     | 0,525 $\pm$ 0,197 | 0,686 $\pm$ 0,155                 |
|                                       | Fall 9  | 0,758 $\pm$ 0,241  | 0,669 $\pm$ 0,158 | 0,615 $\pm$ 0,128 | 0,616 $\pm$ 0,093 | 0,725 $\pm$ 0,205 | 0,744 $\pm$ 0,276 | NaN $\pm$ NaN     | 0,468 $\pm$ 0,068 | 0,656 $\pm$ 0,167                 |
|                                       | Fall 10 | 0,851 $\pm$ 0,522  | 0,837 $\pm$ 0,369 | 0,990 $\pm$ 0,847 | 0,768 $\pm$ 0,291 | 0,768 $\pm$ 0,256 | 0,749 $\pm$ 0,402 | NaN $\pm$ NaN     | 0,559 $\pm$ 0,557 | 0,789 $\pm$ 0,463                 |
|                                       |         | 0,750 $\pm$ 0,368  | 0,675 $\pm$ 0,209 | 0,585 $\pm$ 0,170 | 0,593 $\pm$ 0,129 | 0,725 $\pm$ 0,229 | 0,699 $\pm$ 0,219 | NaN $\pm$ NaN     | 0,461 $\pm$ 0,067 | 0,641 $\pm$ 0,199                 |

### 5.3 Genauigkeit der berechneten GFR-Werte zu den gemessenen Werten

Die GFR-Werte wurden, wie in Kapitel 3.1.3 beschrieben, berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.4 für die vier Probanden dargestellt. Dabei sind die Werte für jede Niere aufgelistet und auch die Addition der GFR beider Nieren einer Person, welches die gesamte GFR ist. Diese wurden dann mit der GFR, die über eine Iohexol-Clearance ermittelt wurde, verglichen. Das Ergebnis, dass dem Goldstandard am nächsten war, wurde als bestes Ergebnis gewertet. Weiterhin wurde dieses mit den relativen Fehlerwerten aus Tabelle 5.2 verglichen. Es fällt auf, dass die Fehlerraten groß sein können, die berechnete GFR allerdings eine hohe Genauigkeit gegenüber den mit der Iohexol-Clearance gemessenen GFR-Werten.

Die besten Ergebnisse für jeden Datensatz wurden in der Tabelle 5.4 fett hervorgehoben. Auffällig ist, dass in keiner Methode ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden konnte. In der regularisierten Version waren die Werte für den Datensatz D1 für den Fall 7 am Besten. Für den Datensatz D2 hingegen ist der regularisierte Fall 5 die beste Lösung. Datensatz D3 zeigt das beste Ergebnis beim regularisierten Fall 6 und, wie oben erwähnt, zeigt der Datensatz D4 beim regularisierten Fall 8 den besten Wert, jedoch war es unmöglich bei diesem Datensatz für den regularisierten Ansatz einen relativen Fehler zwischen den Konzentrationswerten und dem Modell zu bestimmen.

Tabelle 5.3: Die besten Ergebnisse pro Datensatz.

| Datensatz | $GFR_{Iohexol}$ | $GFR_{ROI}$ | $GFR_{Voxel}$ | $GFR_{Regularisierung}$ | $GFR_{Model-Fit}$ |
|-----------|-----------------|-------------|---------------|-------------------------|-------------------|
| 1         | 127             | 25,539      | 31,573        | 112,615                 | 31.072            |
| 2         | 106             | 87,803      | 77,134        | 104,770                 | 21.060            |
| 3         | 94              | 66,319      | 112,394       | 94,589                  | 46.948            |
| 4         | 101             | 45,040      | 65,022        | 102,085                 | 106.947           |

Tabelle 5.3 vergleicht die Ergebnisse für die GFR je nach Bestimmungsmethode. Hierbei sind für jeden Datensatz folgende Werte aufgelistet: Die GFR, die bei der Iohexol-Clearance Messung herausgekommen sind, die Werte bei der Bestimmung mithilfe der Mittelung über die gesamte ROI, die GFR, die bei der Berechnung per Voxel ermittelt wurden, die besten Ergebnisse für den regularisierten Ansatz und die Werte, die den geringsten relativen Fehler beim Model-Fit, d.h. bei der regularisierten Berechnung, bei der die Gewichtungen im Intervall  $[0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1]$  kombiniert wurden (siehe Kapitel 5.1). Es fällt auf, dass es hohe Schwankungen zwischen den Ergebnissen eines Datensatzes gibt und das beste Ergebnis die Berechnung pro Voxel mit Regularisierung liefert. Da bei dieser Methode allerdings die Gewichtungen der Parameter für jeden Datensatz variieren, ist dies nicht als optimale Methode zu definieren.

Keine der benutzten Methoden lieferte akzeptable Ergebnisse. Entweder ist das Modell den Konzentrationswerten sehr unähnlich oder die berechnete GFR unterscheidet sich stark von der GFR über die Iohexol Clearance. Weiterhin konnte bei den besten berechneten GFR-Werten mit dem regularisierten Ansatz keine ideale Kombination der Gewichtungparameter gefunden werden.

Tabelle 5.4: Berechnete GFR für jede Niere und Methode der Berechnung (die gemessene GFR bezieht sich auf beide Nieren, d.h. die GFR von Datensatz D1 wurde für die linke (li.) und für die rechte (re.) Niere einzeln berechnet und dann addiert, um die gesamte GFR pro Datensatz (komp.) zu erhalten.)

| Datensatz     | D1 li. | D1 re. | D1 komp.       | D2 li. | D2 re. | D2 komp.       | D3 li. | D3 re. | D3 komp.      | D4 li. | D4 re. | D4 komp.       |
|---------------|--------|--------|----------------|--------|--------|----------------|--------|--------|---------------|--------|--------|----------------|
| Gesamter ROI  | 11,872 | 13,667 | 25,539         | 36,531 | 51,272 | 87,803         | 62,431 | 3,888  | 66,319        | 32,593 | 12,447 | 45,040         |
| per Voxel     | 15,047 | 16,526 | 31,573         | 38,019 | 39,115 | 77,134         | 98,913 | 13,481 | 112,394       | 30,396 | 34,626 | 65,022         |
| Fall 1        | 11,714 | 14,207 | 25,921         | 61,425 | 74,181 | 135,606        | 7,112  | 89,955 | 97,067        | 24,766 | 43,51  | 68,276         |
| Fall 2        | 11,004 | 13,020 | 24,024         | 43,407 | 60,361 | 103,768        | 75,798 | 91,333 | 167,131       | 26,864 | 55,472 | 82,336         |
| Fall 3        | 10,072 | 12,273 | 22,345         | 4,048  | 62,199 | 66,247         | 70,274 | 82,191 | 152,465       | 28,87  | 30,959 | 59,829         |
| Fall 4        | 21,197 | 12,543 | 33,74          | 32,634 | 72,037 | 104,671        | 64,054 | 88,368 | 152,422       | 31,851 | 47,147 | 78,998         |
| Fall 5        | 10,330 | 12,635 | 22,9653        | 41,333 | 63,437 | <b>104,770</b> | 75,162 | 8,815  | 83,977        | 33,84  | 41,344 | 75,184         |
| Fall 6        | 18,914 | 21,038 | 39,952         | 88,564 | 10,178 | 98,742         | 83,737 | 10,852 | <b>94,589</b> | 30,885 | 52,82  | 83,705         |
| Fall 7        | 99,954 | 12,661 | <b>112,615</b> | 40,594 | 59,605 | 100,199        | 71,226 | 81,085 | 152,311       | 29,647 | 52,376 | 82,023         |
| Fall 8        | 14,552 | 20,107 | 34,659         | 46,515 | 63,581 | 110,096        | 11,494 | 11,688 | 23,182        | 37,708 | 64,377 | <b>102,085</b> |
| Fall 9        | 19,217 | 20,466 | 39,683         | 11,376 | 10,359 | 21,735         | 8,434  | 11,458 | 19,892        | 30,320 | 66,654 | 96,974         |
| Fall 10       | 20,971 | 19,62  | 40,591         | 32,082 | 39,566 | 71,648         | 11,391 | 11,923 | 23,314        | 36,895 | 62,339 | 99,234         |
| gemessene GFR |        |        | 127            |        |        | 106            |        |        | 94            |        |        | 101            |

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Die Nieren sind für den Körper sehr wichtig. Sie regeln wichtig Funktionen wie z.B. das entfernen von Schadstoffen [Jocham & Miller, 2007]. Dadurch ist es wichtig die Nierenfunktion gut zu bestimmen. Der Goldstandard dafür kann allerdings nur die kombinierte Nierenfunktion bestimmen, nicht jedoch für eine Niere. Bildgebende Verfahren ermöglichen es, die Nieren anatomisch einzeln anzuschauen. Daher wurden Modelle entwickelt, die die funktionelle Bildgebung ausnutzen. In dieser Arbeit wurde das renale Tofts-Modell zur Analyse der Nierenfunktion verwendet, dass in [Tofts et al., 2012] veröffentlicht wurde. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit in drei Varianten implementiert. Zuerst wurde die Berechnung der GFR mithilfe einer Mittelung der Konzentrationswerte innerhalb des ROIs durchgeführt. Die zweite und dritte Version benutzt eine voxelbasierte Herangehensweise vor: Dabei wurde das renale Tofts-Modell an die Konzentrationswerte in jedem Voxel angepasst und nicht nur an die gemittelte, wie in Version eins. Der Unterschied zwischen Version zwei und drei ist, dass die Version drei eine räumliche Regularisierung der Parameter  $p_1$ ,  $p_2$  und  $p_3$  mit einbringt. Die Gewichtung der Regularisierung der einzelnen Parameter wurde variiert um herauszufinden, welche Kombination die besten Ergebnisse liefert. Die Annäherung des Modells an die gemessenen Werte erfolgt mithilfe der Gauß-Newton-Optimierung [Nocedal & Wright, 2006]. Die Optimierung wurde nur auf Voxel laufen gelassen, die dem Parenchym der Niere zugeordnet wurden. Diese Unterteilung der Niere wurde mithilfe der k-means-Segmentierung [Gonzales & Woods, 2002] [MacKay, 2003, Chapter 20] ermöglicht, was eine sehr gute Zuordnung der Voxel über ihrer Konzentrationwerte zu den Bereichen der Niere hervorbringt.

Tabelle 6.1: Unterschiede zwischen den Daten von [Tofts et al., 2012] und den Daten, die in dieser Arbeit verwendet wurden und aus [Hodneland et al., 2011] stammen.

|                           | Tofts et al.   | Daten dieser Arbeit                              |
|---------------------------|--|--|
| Sequenz                   | 3D FLASH VIBE, GRAPPA  | 3D TWIST   |
| Messungszeitraum          | alle 2,5s für ca. 340s                                       | alle 2,5s für ca. 30s, dann 3 Messungen alle 30s |
| Patientenbewegung         | keine Luft anhalten  | Luft anhalten, zwischen Messungen flaches Atmen  |
| KM                        | Durchschnitt: 8ml DPTA<br>(Magnevist, Schering, Deutschland) | 4ml Multihance (Bracco)                          |
| Injektionsgeschwindigkeit | 2ml/s  | 3ml/s  |
| Spülung                   | 15ml NaCl  | 20ml NaCl  |
| TR/TE/FA                  | 1,63ms/0,6ms/17  | 2,61ms/0,94ms/15 bzw.<br>2,51ms/0,89ms/15        |
| Matrix                    | 100 x 325  | 240 x 320 bzw. 256 x 192                         |

Jeder der drei Varianten der Modellierungen hat seine Vor- und Nachteile. Ein Unterschied

ist die Laufzeit, die viel schneller ist, wenn das Modell nur für die gemittelten Konzentrationswerte, wie in Version eins, zu berechnen ist, als wenn das Modell für die Konzentrationswerte in jedem Voxel zu berechnen ist. Ein weiterer Unterschied ist, dass Version eins geringe relative Fehler zwischen den gemessenen Werten und dem Modell liefert, während die GFR Werte für diese Version schlecht sind. Versionen zwei und drei haben größere relative Fehler zwischen dem Modell und den gemessenen Werten, jedoch ist die GFR bei der Version drei mit geeigneter Regularisierung akzeptabel. Allerdings legen die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse nahe, dass die geeigneten Regularisierungsparameter sehr datenabhängig sind. Version drei beachtet die Veränderung der Parameterwerte in den Parameterkarten, sodass keine großen Schwankungen zwischen benachbarten Voxel auftritt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, v.a. in Bezug auf die GFR, sind nicht so bedeutend, wie in [Tofts et al., 2012]. Das kann an einigen Punkten liegen. Die Daten, die hier benutzt wurden, sind andere als von Tofts et al. verwendet. Dadurch gibt es Unterschiede in der Aufnahme der Daten, dem KM, der Injektionsgeschwindigkeit u.v.m. Die Unterschiede, soweit aus dem Artikel von [Tofts et al., 2012] ersichtlich, sind in Tabelle 6.1 aufgelistet.

Verbesserungen der Verfahren können z.B. sein, dass eine andere Regularisierung verwendet wird. In dieser Arbeit wurde nur eine Regularisierung mithilfe der ersten Ableitung verwendet. Wahlweise könnte man sich noch anschauen, ob es bessere Ergebnisse liefert, wenn z.B. die zweite Ableitung verwendet wird. Auch wäre es interessant zu sehen, ob die Ergebnisse besser wären, falls die Daten wie in [Tofts et al., 2012] aquiriert werden.

# Literaturverzeichnis

- [Annet et al., 2004] Annet, L., Hermoye, L., Peeters, F., Jamar, F., Dehoux, J.-P., & Van Beers, B. E. (2004). Glomerular filtration rate: Assessment with dynamic contrast-enhanced mri and a cortical-compartment model in the rabbit kidney. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 20(5), 843–849.
- [Bertsekas, 1982] Bertsekas, D. (1982). Projected newton methods for optimization problems with simple constraints. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 20(2), 221–246.
- [Björck, 1996] Björck, A. (1996). *Numerical methods for least squares problems*. Siam.
- [Bro-Nielsen & Gramkow, 1996] Bro-Nielsen, M. & Gramkow, C. (1996). Fast fluid registration of medical images. In K. Höhne & R. Kikinis (Eds.), *Visualization in Biomedical Computing*, volume 1131 of *Lecture Notes in Computer Science* (pp. 265–276). Springer Berlin Heidelberg.
- [Christensen, 1994] Christensen, G. E. (1994). *Deformable shape models for anatomy*. PhD thesis, Washington University Saint Louis, Mississippi.
- [Cover & Hart, 1967] Cover, T. & Hart, P. (1967). Nearest neighbor pattern classification. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 13(1), 21–27.
- [de Senneville et al., 2008] de Senneville, B. D., Mendichovszky, I. A., Roujol, S., Gordon, I., Moonen, C., & Grenier, N. (2008). Improvement of mri-functional measurement with automatic movement correction in native and transplanted kidneys. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28(4), 970–978.
- [Dujardin et al., 2005] Dujardin, M., Sourbron, S., Luybaert, R., Verbeelen, D., & Stadnik, T. (2005). Quantification of renal perfusion and function on a voxel-by-voxel basis: A feasibility study. *Magnetic resonance in medicine*, 54(4), 841–849.
- [Faller & Schünke, 2008] Faller, A. & Schünke, M. (2008). *Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion*. Georg Thieme Verlag, 15. edition.
- [Fletcher, 2013] Fletcher, R. (2013). *Practical methods of optimization*. John Wiley & Sons.
- [Gaspari et al., 1998] Gaspari, F., Perico, N., Matalone, M., Signorini, O., Azzollini, N., Mister, M., & Remuzzi, G. (1998). Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of gfr in patients with renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(2), 310–3.
- [Gaspari et al., 1995] Gaspari, F., Perico, N., Ruggenenti, P., Mosconi, L., Amuchastegui, C. S., Guerini, E., Daina, E., & Remuzzi, G. (1995). Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *Journal of the American Society of Nephrology*, 6(2), 257–63.
- [Golub & Van Loan, 2013] Golub, G. H. & Van Loan, C. F. (2013). *Matrix computations*. JHU Press, 4th edition.

- [Gonzales & Woods, 2002] Gonzales, R. C. & Woods, R. E. (2002). Digital image processing, 2-nd edition.
- [Hendrix, 2003] Hendrix, A. (2003). Magnets, spins, and resonances-an introduction to the basics of magnetic resonance. *Manuscript, Siemens Medical Solutions (Healthcare), Magnetic Resonance, Erlangen.*
- [Hodneland et al., 2011] Hodneland, E., Kjørstad, A., Andersen, E., Monssen, J. A., Lundervold, A., Rorvik, J., & Munthe-Kaas, A. (2011). In vivo estimation of glomerular filtration in the kidney using dce-mri. In *Image and Signal Processing and Analysis (ISPA), 2011 7th International Symposium on* (pp. 755–761).: IEEE IEEE.
- [Jocham & Miller, 2007] Jocham, D. & Miller, K. (2007). *Praxis Urologie*, volume 1. Georg Thieme Verlag.
- [MacKay, 2003] MacKay, D. (2003). An example inference task: clustering. *Information Theory, Inference and Learning Algorithms*, (pp. 284–292).
- [MacQueen et al., 1967] MacQueen, J. et al. (1967). Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In *Proceedings of the fifth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*, volume 1 (pp. 281–297).: California, USA.
- [Modersitzki, 2009] Modersitzki, J. (2009). *FAIR: Flexible Algorithms for Image Registration*. Philadelphia: SIAM.
- [Nocedal & Wright, 2006] Nocedal, J. & Wright, S. J. (2006). *Numerical Optimization*. Springer, 2nd edition.
- [Organtransplantation, 2014] Organtransplantation, D. S. (2014). <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html>.
- [Patlak et al., 1983] Patlak, C. S., Blasberg, R. G., Fenstermacher, J. D., et al. (1983). Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab*, 3(1), 1–7.
- [Pedersen et al., 2004] Pedersen, M., Shi, Y., Anderson, P., Stødkilde-Jørgensen, H., Christiaan Djurhuus, J., Gordon, I., & Frøkiær, J. (2004). Quantitation of differential renal blood flow and renal function using dynamic contrast-enhanced mri in rats. *Magnetic resonance in medicine*, 51(3), 510–517.
- [Schild, 1992] Schild, H. H. (1992). *MRI Made Easy:(-well Almost)*. Berlex Laboratories.
- [Seidel, 2011] Seidel, A. (2011). [http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/26/fmp/niere\\_msw/niere.vlu/Page/vsc/de/ch/26/fmp/niere\\_msw/niere\\_2.vscml.html](http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/26/fmp/niere_msw/niere.vlu/Page/vsc/de/ch/26/fmp/niere_msw/niere_2.vscml.html). Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.
- [sky cccam.com, 2014] sky cccam.com (2014). <http://aic-server4.aic.cuhk.edu.hk/web8/Hi%20res/Nephron.jpg>.
- [Sökeland et al., 2004] Sökeland, J., Schulze, H., & Rübber, H. (2004). *Urologie: Verstehen - Lernen - Anwenden*. Georg Thieme Verlag, 13. edition.
- [Sommer, 2013] Sommer, J. (2013). *Regularized estimation and model selection in compartment models*. PhD thesis, lmu.
- [Sourbron et al., 2008] Sourbron, S. P., Michaely, H. J., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2008). Mri-measurement of perfusion and glomerular filtration in the human kidney with a separable compartment model. *Investigative radiology*, 43(1), 40–48.

- [Steinhaus, 1956] Steinhaus, H. (1956). Sur la division des corp materiels en parties. *Bull. Acad. Polon. Sci*, 1, 801–804.
- [Tofts et al., 2012] Tofts, P., Cutajar, M., Mendichovszky, I., Peters, A., & Gordon, I. (2012). Precise measurement of renal filtration and vascular parameters using a two-compartment model for dynamic contrast-enhanced mri of the kidney gives realistic normal values. *European Radiology*, 22(6), 1320–1330.
- [Tofts, 1997] Tofts, P. S. (1997). Modeling tracer kinetics in dynamic gd-dtpa mr imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 7(1), 91–101.
- [Tofts et al., 1999] Tofts, P. S., Brix, G., Buckley, D. L., Evelhoch, J. L., Henderson, E., Knopp, M. V., Larsson, H. B., Lee, T.-Y., Mayr, N. A., Parker, G. J., et al. (1999). Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t 1-weighted mri of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10(3), 223–232.
- [University, 2014] University, B. (2014). <http://www.bu.edu/tech/support/research/training-consulting/online-tutorials/matlab/>.
- [Walter, 1990] Walter, W. (1990). *Gewöhnliche Differentialgleichungen*, volume 7. Springer Berlin.
- [Watkins, 2004] Watkins, D. S. (2004). *Fundamentals of matrix computations*. John Wiley & Sons, 2nd edition.

# Abbildungsverzeichnis

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.1 | (a) Aufbau der Niere [Seidel, 2011] und (b) Aufbau einer Filtrationseinheit mit Glomerulus, Henle'sche Schleife, Tubulus und Sammelrohr [sky cccam.com, 2014]  | 11 |
| 2.2 | Ein Beispiel von Konzentrationswerte einer Messung im Datensatz D1 links (siehe Kapitel 2.2.2). Die Konzentrationsmengenverteilung über die Zeit ist typisch für die Niere. . . . .  | 14 |
| 2.3 | Die Festlegung des Koordinatensystems innerhalb eines MRTs orientiert sich nach der Positionierung des Patienten. Die Grundmagnetisierung $B_0$ ist entlang der z-Achse. . . . .   | 14 |
| 2.4 | Die Zeitpunkte der Aufnahmen während einer kompletten Messreihe für die GFR-Bestimmung. Die Zeitleiste wurde bei ca 100s nach Bolusinjektion abgeschnitten. Die Injektion des Bolus wurde zum Zeitpunkt $Zeit = 0$ durchgeführt und wird durch die vertikale Linie dargestellt. . . . .  | 16 |
| 2.5 | MRT-Bild einer Niere während der Messung. Die hohe Intensität stellt den Cortex dar, der zu diesem Zeitpunkt eine hohe KM-Konzentration aufweist. Das Bild ist ein Beispiel aus dem Datensatz D1 rechts. . . . .   | 17 |
| 2.6 | Die Abfolge der Bearbeitungsschritte die benötigt waren, um die Daten aufzuarbeiten. . . . .   | 18 |
| 3.1 | Renales Tofts-Modell im schematischen Aufbau: Die Konzentration des KMs im arteriellen Plasma $C_p^{art}$ fließt in die Niere. Dort ändert sich die Konzentration im Plasma, da der Durchmesser der Blutgefäße kleiner wird. Diese Konzentration im intravaskulären Raum der Niere wird mit $C_p^{kid}$ dargestellt. $v_b$ ist die prozentuale Menge des Plasmas im Blut. Ist das KM hier, hat es zwei Möglichkeiten: Zum einen kann es wieder durch die Venen abfließen und erneut im Körper zirkulieren. Zum anderen kann es in der Niere filtriert werden und in den extravaskulären Raum gelangen. Diese Filtration ist die wichtige Größe, da aus ihr die GFR berechnet wird. Der intra- und extravaskuläre Raum bezieht sich auf den Bereich der Niere und beschreiben zusammen die Gesamtkonzentration $C$ , die mithilfe des MRTs gemessen wird. . . . . | 20 |
| 3.2 | Das renale Tofts-Modell (beschrieben in Abb. 3.1) zerlegt in: (a) Den Durchfluss durch die Niere ohne Filtration in den extravaskulären Raum und (b) die Filtration des KMs aus dem intravaskulären in den extravaskulären Raum der Niere .  | 21 |
| 3.3 | Zusammenhang der berechneten Formeln und Inhalt eines Voxels: Der intravaskuläre Raum, der mit $v_p C_p$ dargestellt ist, ist ein Teil der gemessenen Konzentration $C$ in einem Voxel. Der zweite Teil ist der extravaskuläre Raum, der mit $v_d C_d$ dargestellt ist. Zusammen ergeben sie die Gesamtkonzentration $C$ die pro Voxel während der MRT-Aufnahme gemessen wird, d.h. dass die Konzentration gemessen in einer MRT-Aufnahme ist die Addition von extra- und intravaskulärem Raum. . . . .  | 22 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 4.1 | Eine mithilfe von k-Means segmentierte Niere, wobei die Farben die drei Cluster darstellen und folgende Bedeutung haben: Blau stellt den Cortex, rot die Medulla und gelb das Mischgewebe dar. Die abgebildete Niere stammt aus dem Datensatz D1 links (siehe Kapitel 2.2.2) . . . . .   | 27 |
| 4.2 | Für jedes Cluster wurden die mittleren Konzentrationswerte berechnet und diese hier aufgezeichnet. Zu sehen sind drei verschieden starke Konzentrationsanhäufungen, wobei in der Medulla im Durchschnitt die wenigste Konzentrationsmenge enthält und der Cortex die meiste. . . . .   | 28 |
| 4.3 | Die Berechnung des Integrals über eine Funktion, die diskretisiert wurde [University, 2014]. Hier wurde der Kosinus im Intervall $[0, \pi]$ als einfaches Beispiel gewählt. Die Diskretisierung findet bei $0 + n * h$ statt, wobei $n \in [0, 8]$ und in diesem Fall $h = 0, 2$ . Als Messpunkt für die Integration wurde der Messwert, der genau in der Mitte zwischen zwei diskretisierten Werten liegt, gewählt. Dieser wird mit $h$ multipliziert, um die Fläche des Rechtecks zu berechnen. Im Durchschnitt gleicht sich die Fläche, die unter der Funktion fehlt, mit der Fläche, die oberhalb der Funktion ist, aus. . . . . | 32 |
| 4.4 | (a) Das Modell ohne zeitlich gleichmäßige Abtastung. Bei ca. $Zeit = 0, 6$ existiert ein Sprung der nicht erwünscht ist. Die Ursache dieses Sprungs kommt daher, dass die Differenz zwischen zwei Zeitpunkten im Exponenten steht und dadurch einen großen Einfluss auf die Werte des Modells hat. Ist dieser Zeitunterschied viel größer als alle anderen Zeitdifferenzen, so entsteht dieser Sprung. (b) zeigt das gleiche Modell mit einer Abtastung die gleichmäßig angelegt ist. Beides sind konstruierte Konzentrationswerte über die Zeit mit Parameter $(p_1, p_2, p_3) = (0, 2; 0, 1; 10)$ . . .                            | 34 |
| 4.5 | Der komplette Satz von gemessene Konzentrationswerte wird hier am Beispiel des Datensatzes D1 links dargestellt. Die Vertikale Linie entspricht dem Zeitpunkt der Bolusinjektion. Die Dauer der Messung ist hier 9,1972min. Zur Berechnung der GFR wird allerdings nur einen Teil dieser Messwerte benötigt (siehe Abb. 4.6 und Kapitel 4.8.2). . . . .  | 35 |
| 4.6 | (a) zeigt die gekürzte Zeitspanne, die zur Berechnung der GFR benötigt wird. Das ist die Zeitspanne vom Anstieg der Konzentrationswerte bis ca. 90s danach. (b) zeigt die gekürzte Zeitspanne wie in (a), allerdings mit eingefügtem Startwert 2s vor Anstieg der Konzentrationswerte, der den Zeitpunkt der Bolusinjektion darstellt (siehe Abb. 4.5 und Kapitel 4.8.2). . . . .  | 36 |
| 5.1 | Dargestellt ist der relative Fehler im Datensatz D1 links, wenn alle Kombinationen der Gewichtungen $[0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1]$ für $\alpha_1, \alpha_2$ und $\alpha_3$ getestet werden. Jedes Bild (a)-(f) zeigt eine Schicht von Parametern mit unterschiedlichem $\alpha_3$ . Die größte Variation der relativen Fehler ist entlang $\alpha_2$ , während $\alpha_1$ nur dann größere Unterschiede liefert, wenn $\alpha_2$ größer wird. Es sind kaum Unterschiede bei Variation von $\alpha_3$ zu sehen sind. . . . .  | 38 |
| 5.2 | (a) zeigt ein gut approximiertes Modell. Das Modell liegt nahe an den gemessenen Konzentrationswerten. Das Bild ist mit dem Datensatz D4 links und den Regularisierungsparameter $\alpha = [0,01, 0,1, 0]$ entstanden. (b) zeigt eine schlecht approximiertes Modellierung. Das Modell hat hier keinen ausgeprägten Peak und nähert sich nur schlecht den gemessenen Daten an. Der Datensatz D1 links wurde mit den Gewichtsparametern $\alpha = [0, 2; 0, 4; 1]$ für die Regularisierung verwendet, um das Bild zu generieren. . . . .  | 40 |

# Tabellenverzeichnis

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.1 | Parameter für die Clearance-Berechnung . . . . .   | 12 |
| 2.2 | Parameterwahl der MRT-Aufnahme [Hodneland et al., 2011] . . . . .  | 16 |
| 3.1 | Parameter, die im renalen Tofts-Modell verwendet werden, und ihre Einheiten. . . . .   | 20 |
| 3.2 | Variablenbeschreibung, die während der Implementierung des Modells für die gemittelten Konzentrationswerte verwendet wurden . . . . .  | 23 |
| 3.3 | Variablenbeschreibung, die während der Implementierung des Modells für die Konzentrationswerte in jedem Voxel verwendet wurden . . . . .   | 25 |
| 4.1 | Mittelwert und Standardabweichung pro Cluster . . . . .  | 28 |
| 5.1 | Die gewählten Gewichtungen der Parameter, die für die Regularisierung gewählt wurden . . . . .   | 39 |
| 5.2 | Mittlerer Fehler $\pm$ Standardabweichung (für alle außer dem gesamten ROI) für die verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten der modellierten Konzentrationswerte . . . . .  | 41 |
| 5.3 | Die besten Ergebnisse pro Datensatz. . . . .   | 42 |
| 5.4 | Berechnete GFR für jede Niere und Methode der Berechnung (die gemessene GFR bezieht sich auf beide Nieren, d.h. die GFR von Datensatz D1 wurde für die linke (li.) und für die rechte (re.) Niere einzeln berechnet und dann addiert, um die gesamte GFR pro Datensatz (komp.) zu erhalten.) . . . . . | 43 |
| 6.1 | Unterschiede zwischen den Daten von [Tofts et al., 2012] und den Daten, die in dieser Arbeit verwendet wurden und aus [Hodneland et al., 2011] stammen. . . . .  | 44 |