



Høgskulen på Vestlandet

BRA330 - Bacheloroppgave

BRA330

Predefinert informasjon

Startdato:	07-02-2019 09:00	Termin:	2019 VÅR
Sluttdato:	20-05-2019 14:00	Vurderingsform:	Norsk 6-trinns skala (A-F)
Eksamensform:	Bacheloroppgave	Studiepoeng:	15
SIS-kode:	203 BRA330 1 H 2019 VÅR		
Intern sensor:	(Anonymisert)		

Deltaker

Kandidatnr.: 320

Informasjon fra deltaker

Antall ord *: 9962

Egenerklæring *: Ja

**Inneholder besvarelsen
konfidensiell materiale?:** Nei

**Jeg bekrefter at jeg har
registrert oppgavetittelen
på norsk og engelsk i
StudentWeb og vet at
denne vil stå på
vitnemålet mitt *:** Ja

Gruppe

Gruppenavn: (Anonymisert)

Gruppenummer: 13

**Andre medlemmer i
gruppen:** 308, 316

Jeg godkjenner avtalen om publisering av bacheloroppgaven min *

Ja

Er bacheloroppgaven skrevet som del av et større forskningsprosjekt ved HVL? *

Nei

Er bacheloroppgaven skrevet ved bedrift/virksomhet i næringsliv eller offentlig sektor? *

Nei



BACHELOROPPGAVE

Repeterbarhet ved gjentatte ADC-målinger i diffusjonsvektede undersøkelser av nyre

Repeatability in repeated ADC measurements in diffusion-weighted kidney examinations

Kandidatnummer: 308, 316 og 320

Radiografiutdanning R16

Fakultet for helse- og sosialvitenskap FHS/Institutt for Helse og

Funksjon/Bachelor i Radiografi

Veileder: Eli Bjøvad Eikefjord

Innleveringsdato: 19.05.2019

Antall ord: 9962

Vi bekrefter at arbeidet er selvstendig utarbeidet, og at referanser/kildehenvisninger til alle kilder som er brukt i arbeidet er oppgitt, jf. Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet, § 10.

Forord

Uten støtte fra flere personer ville ikke denne oppgaven vært mulig å gjennomføre. Vi ønsker å rette en stor takk til vår veileder Eli Eikefjord, for god veiledning og oppfølging gjennom hele prosessen. Vi ønsker også å rette en stor takk til medisinsk fysiker Erling Andersen ved Haukeland universitetssykehus, for å ha delt dine gode råd og kunnskap om MR med oss. Videre ønsker vi å takke hverandre for et godt samarbeid i hele perioden vi har arbeidet med dette prosjektet. Det har vært mange gode og lærerike stunder og diskusjoner vi vil ta med oss fra dette arbeidet.

God lesning.

Abbreviasjoner

ADC: Apparent diffusion coefficient

ASL: Arterial spin labeling

BOLD: Blood oxygen level dependent

CKD: Kronisk nyresykdom/Chronic kidney disease

CI: Konfidens Intervall/Confidence Interval

CrCl: Creatine Clearance

CT: Computertomografi

CV: Coefficient of Variation

DCE: Dynamic contrast enhanced

DWI: Diffusion weighted imaging

FoV: Field of view

GFR: Glomerulær filtrasjonsrate

ICC: Intraclass correlation coefficient

MR: Magnetisk resonans

NSF: Nefrogen systemisk fibrose

PET: Positronemisjonstomografi

ROI: Region of interest

SD: Standardavvik/Standard deviation

SCr: Serum kreatinin

Abstrakt

Bakgrunn: Repeterbarheten til ADC-målinger i nyrer er nødt til å bli kartlagt for at DWI-MR skal kunne etableres som en anvendbar opptaksteknikk i klinisk praksis.

Hensikt: Å studere repeterbarheten til ADC-målinger i nyrer og sammenligne det med andre studier.

Metode: 20 friske frivillige deltakere ble undersøkt med DWI-MR to ganger med en ukes mellomrom. Bildeanalysen/Målingene ble gjort på en syngo.via arbeidsstasjon på Høgskulen på Vestlandet, Avd. Bergen. Det ble målt signalintensitet i to ulike b-verdier (b50 og b400) og for hver b-verdi ble det tegnet en ROI i medulla, cortex og nyreparenkymet for tre ulike lokalisasjoner, toppen, midten og bunnen. Totalt 9 ROI per nyre per b-verdi. ADC-verdiene ble regnet ut ved bruk av en mono-eksponentiell formel. Repeterbarhet ble målt ved en paret student t-test, coefficient of variation, intraclass correlation coefficient (ICC) og Bland-Altman plott.

Resultat: ADC-verdiene vi fikk i førstegangsopptakene er $2,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,28$ (medulla, høyre nyre), $2,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,23$ (medulla, venstre nyre), $2,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,25$ (cortex, høyre nyre), $2,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,27$ (cortex, venstre nyre), $2,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,26$ (parenkymet, høyre nyre) og $2,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,25$ (parenkymet, venstre nyre). For andregangsopptaket var de $2,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,22$ (medulla, høyre nyre), $2,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,20$ (medulla, venstre nyre), $2,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,16$ (cortex, høyre nyre), $2,45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,22$ (cortex, venstre nyre), $2,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,25$ (parenkymet, høyre nyre) og $2,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,20$ (parenkymet, venstre nyre). *p*-verdiene vi fikk er 0,327 (medulla, høyre nyre), 0,544 (medulla, venstre nyre), 0,100 (cortex, høyre nyre), 0,855 (cortex, venstre nyre), 0,365 (parenkymet, høyre nyre) og 0,941 (parenkymet, venstre nyre). ICC verdiene våre = 0,493 (medulla, høyre nyre), 0,393 (medulla, venstre nyre), 0,413 (cortex, høyre nyre), 0,116 (cortex, venstre nyre), 0,380 (parenkymet, høyre nyre) og 0,286 (parenkymet, venstre nyre). CV= 7,06% (medulla, høyre nyre), 6,11% (medulla, venstre nyre), 5,38% (cortex, høyre nyre), 6,70%

(cortex, venstre nyre), 6,52% (parenkymet, høyre nyre) og 5,91% (parenkymet, venstre nyre). Bland-Altman plot bias= 2,85% (medulla, høyre nyre), -1,03% (medulla, venstre nyre), 3,90% (cortex, høyre nyre), 1,22% (cortex, venstre nyre), 3,07% (parenkymet, høyre nyre) og 0,25% (parenkymet, venstre nyre).

Konklusjon: ADC-målinger gjort i nyren viste en god repeterbarhet med ingen signifikante forskjeller og lav CV og bias. Dersom det blir gjort en standardisering av DWI-MR protokoller i nyrer og referanseverdier for friske nyrer samt ulike patologier blir funnet, har DWI-MR en fremtid i klinisk praksis.

Abstract

Introduction: The repeatability of ADC measurements in the kidneys must be mapped in order for the DWI-MR to be established as a useful recording technique in clinical practice.

Purpose: To study the repeatability of the ADC measurements in the kidneys and to compare them with other studies.

Method: 20 healthy volunteers were examined with DWI-MR twice with a one-week interval. The image analysis / measurements were done at a syngo.via workstation at Western Norway University of Applied Sciences, Dept. Bergen. Signal intensity was measured with two different b-values (b50 and b400), and for each b-value an ROI was drawn in the medulla, the cortex and the parenchyma for three different locations; the top, the middle and the bottom. A total of 9 ROI per kidney per b-value. The ADC values were calculated using a mono-exponential formula. Repeatability was measured through a paired student t-test, coefficient of variation, intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plot.

Result: The ADC values we received in the initial recordings are $2.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.28$ (medulla, right kidney), $2.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.23$ (medulla, left kidney), $2.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.25$ (cortex, right kidney), $2.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.27$ (cortex, left kidney), $2.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.26$ (parenchyma, right kidney) and $2.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.25$ (parenchyma, left kidney). For the second-pass, they were $2.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.22$ (medulla, right kidney), $2.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.20$ (medulla, left kidney), $2.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.16$ (cortex, right kidney), $2.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.22$ (cortex, left kidney), $2.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.25$ (parenchyma, right kidney) and $2.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s} \pm 0.20$ (parenchyma, left kidney). The p-values we received are 0.327 (medulla, right kidney), 0.544 (medulla, left kidney), 0.100 (cortex, right kidney), 0.855 (cortex, left kidney), 0.365 (parenchyma, right kidney), and 0.941 (parenchyma, left kidney). Our ICC values = 0.493 (medulla, right kidney), 0.393 (medulla, left kidney), 0.413 (cortex, right kidney), 0.116 (cortex, left kidney), 0.380 (parenchyma, right kidney) and 0.286 (parenchyma, left kidney).

(parenchyma, left kidney). CV = 7.06% (medulla, right kidney), 6.11% (medulla, left kidney), 5.38% (cortex, right kidney), 6.70% (cortex, left kidney), 6.52% (parenchyma, right kidney) and 5.91% (parenchyma, left kidney). Mixed-Altman plot bias = 2.85% (medulla, right kidney), -1.03% (medulla, left kidney), 3.90% (cortex, right kidney), 1.22% (cortex, left kidney), 3.07% (parenchyma, right kidney) and 0.25% (parenchyma, left kidney).

Conclusion: ADC measurements made in the kidney showed good repeatability with no significant differences and low CV and bias. If a standardization of DWI-MR protocols in kidneys is done and reference values for healthy kidneys and various pathologies is found, DWI-MR has a future in clinical practice.

Innholdsfortegnelse

1.0 Innledning	10
1.1 Bakgrunn for valg av tema:	10
1.2 Presentasjon av Tema	10
1.3 Hensikt og problemstilling.....	11
1.4 Radiograffaglig relevans:	11
2.0 Teori.....	14
2.1 Nyrens anatomi og funksjon	14
2.2 Funksjonell MR av nyrene	15
2.2.1 Diffusjonsvektet MR	16
2.3 Sammenheng mellom ADC og nyrefunksjon	18
2.4 Kvantitative bildebildebaserte biomarkører.....	19
2.5 Repeterbarhet vs. Reproduserbarhet	20
2.6 NSF	21
2.6.1 Gadoliniumkontrast og NSF	21
3.0 Tidligere forskning	22
3.1 Repeterbarhet i andre studier.....	22
3.2 ADC-verdier funnet i tidligere forskning:.....	25
4.0 Materiale og metode:.....	27
4.1 Design	27
4.2 Utvalg	27
4.3 Datainnsamlingsmetode: MR-opptak	27
4.3.1 MR Opptaksteknikk	28
4.4 Bildeanalyse.....	28
4.5 Utregning av ADC-verdier.....	29
4.6 Statistikk og analyse	30
4.6.1 Paired student's t-test.....	30
4.6.2 Coefficient of variation	31
4.6.3 Intraclass correlation coefficient	31
4.6.4 Bland-Altman	32
4.6.5 Shapiro-Wilk test.....	32

4.7 Ethiske aspekter.....	33
5.0 Resultat.....	34
5.1 Gjennomsnittlige ADC-verdier og repeterbarhet av test-retest målinger (CV).....	34
5.2 Enighet i ADC-verdier	35
5.2.1 ICC og p-verdier	35
5.2.2 Bland-Altman plott	36
5.3 Normalfordeling.....	40
6.0 Diskusjon	41
6.1 Oppsummering av hovedfunn.....	41
6.2 Våre ADC-verdier sammenlignet med ADC-verdier i andre studier	41
6.3 Repeterbarhet.....	42
6.3.1 Student t-test.....	42
6.3.2 CV-verdier.....	45
6.3.3 Intraclass Correlation Coefficient.....	46
6.3.4 Bland-Altman plott	47
6.4 Sammenheng mellom ADC og patologi.....	48
6.5 Metodekritikk	49
7.0 Konklusjon.....	50
8.0 Referanser	51
9.0 Vedlegg.....	55
9.1 Vedlegg 1 Rådata	55
9.2 Vedlegg 2 ADC-verdier.....	55

Figuroversikt

Figur 1.a) Koronalt snitt av nyren. b) Forenklet oversikt av et nefron. (Zhang et al., 2013, s. 283).	14
Figur 2. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i medulla i høyre nyre.....	37
Figur 3. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i medulla i venstre nyre.....	37
Figur 4. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i cortex i høyre nyre.....	38
Figur 5. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i cortex i venstre nyre.	38
Figur 6. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i parenkymet i høyre nyre.....	39
Figur 7. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i parenkymet i venstre nyre.....	39

Formeloversikt

Formel 1. Formel for utregning av ADC-verdi for 2 ulike b-verdier.....	29
Formel 2. Eksempel på utregning av ADC-verdi for topp av medulla, deltaker 1.....	29
Formel 3. Formel for utregning av ADC, ved bruk av flere enn to b-verdier.....	30
Formel 4. Formel for utregning av coefficient of variation (CV) for en serie tall.....	31
Formel 5. Formel for utregning av coefficient of variation (CV) for en serie tall gitt i prosent.....	31

Tabelloversikt

Tabell 1. Viser p-verdier, CV og ICC funnet i andre studier.	25
Tabell 2. Gjennomsnitt ADC-verdier i nyrer funnet i tidligere forskning, sammen med b-verdiene som er benyttet. ..	26
Tabell 3. ICC-verdiers styrke beskrevet i to artikler av henholdsvis Ko & Li og Cicchetti & Sparrow (Perinetti, 2018, s. 4).	32
Tabell 4. Gjennomsnitt \pm SD av ADC-verdier høyre og venstre nyre hentet fra 2 opptak av 20 friske deltakere, med en ukes mellomrom. Intra-subjekt repeterbarheten av målingene mellom MR-undersøkelsene er gitt ved variasjonskoeffisient (CV).....	35
Tabell 5. Viser ICC-verdier og p-verdier fra paret student-test.	35
Tabell 6. Bias og limits of agreement for de ulike anatomiske områdene i nyren.....	36
Tabell 7. Resultatene fra test for normalfordistribusjon av differansene.....	40

1.0 Innledning

I dette kapittelet kommer vi til å presentere temaet og problemstillingen til oppgaven, samt gå gjennom bakgrunnen for valg av tema og oppgavens radiograffaglige relevans.

1.1 Bakgrunn for valg av tema:

Vi har fått tatt del i et prosjekt som Eli Eikefjord holder på med. Prosjektet handler om hvordan en kan bruke funksjonelle MR-opptak, som DCE (dynamic contrast enhanced) og DWI (diffusion weighted imaging), til å kartlegge nyrefunksjonen til pasienter. Vi har fått muligheten til å ta del i et delprosjekt som var tiltenkt som bacheloroppgave for studenter. Dette delprosjektet går ut på å måle repeterbarheten av Apparent diffusion coefficient (ADC) målinger i nyrene hos friske frivillige deltakere. Valget vårt falt på dette prosjektet da vi synes det virket interessant og ønsket å lære mer om bruken av DWI. Vi lærte litt om diffusjonsvekting på skolen og har vært litt innom dette i praksis, men da stort sett bare i MR av hjernen. Så da vi fikk dette prosjektet presentert for oss ble vi nysgjerrig på hvordan man kan bruke DWI-MR opptak i diagnostiseringen av nyresykdommer og om det er mulig å bruke dette i klinisk praksis. Dette er også svært interessant med tanke på de potensielle mulighetene for redusert bruk av kontrast diffusjonsopptak kan åpne opp for.

1.2 Presentasjon av Tema

DWI er en opptaksteknikk som gir oss muligheten til å vurdere nyrefunksjon uten bruk av kontrastmiddel. Dette kan potensielt gjøres ved bruk av den kvantitative bildebaserte biomarkøren ADC. En kontrastfri funksjonell MR-undersøkelse vil utelukke risiko for nefrogen systemisk fibrose, og dersom ADC-målinger viser seg å være repeterbare vil de være et godt alternativ for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

ADC representerer kombinerte fysiologiske prosesser i nyren og er sensitiv for bevegelse av vannmolekyler og er dermed ikke bare sensitiv for diffusjon, men også for blodgjennomstrømning (perfusjon) og tubulær gjennomstrømning. Dette gjør at det er av

interesse å kjenne forholdet mellom ADC og mer kjente prosesser som perfusjon, glomerulær filtrasjonsrate (GFR) og serum kreatinin (SCr).

DCE-MR er en annen MR-opptaksteknikk som kan måle MR_{perf} og MR-GFR. Dette gjør at DCE-MR utgjør et relevant sammenligningsgrunnlag for ADC som kan være interessant å studere i senere studier.

Ettersom ADC representerer måling av vannbevegelse på molekylnivå, er billedata sensitiv for bevegelsesartefakter. Bevegelse knyttet til pusting og arteriell pulsering er av de største kildene til redusert bildekvalitet og tilhørende kilde for målefeil i ADC-målinger. For at det skal være mulig å forske på sammenhengen mellom ADC og MR_{perf} og GFR-MR er målingene nødt til å være mulig å repetere og resultatene må være reproducerbare. Dersom målingene ikke er repeterbar vil det ikke være mulig å utnytte dem, og man klarer ikke å fastslå om det er en sammenheng mellom ADC, og patologi, MR_{perf} og GFR-MR.

1.3 Hensikt og problemstilling

Hensikten med prosjektet er å utforske repeterbarheten til ADC-målinger gjort i nyrene, og vurdere om ADC målinger i nyren er stabile og pålitelige nok til å brukes som en kvantitativ bildebasert biomarkør og diskutere eventuelle variasjoner. Vi er derfor kommet frem til følgende problemstillingen:

Problemstilling: I hvilken grad er målt ADC repeterbart i nyrer, i DWI-undersøkelser av friske personer? (test-retest)

1.4 Radiograffaglig relevans:

I paragraf 1.7 i de yrkesetiske retningslinjene for radiografer står det at radiografer ikke skal utsette pasienten for unødig risiko verken i diagnostisk, terapeutisk eller forskningsmessig

sammenheng. Det står også at radiografer skal holde seg oppdatert i fagutvikling og forskning (§2-1), bidra til fagutvikling og forskning (§2-2), nyttiggjør seg potensialet i ny teknologi (§2-3). Anvendelsen av prosedyrer skal tilpasses den kliniske situasjonen (Yrkesetiske retningslinjer for radiografer, 2012, §2-4).

Disse retningslinjene gir oss et innblikk i hva den radiograffaglige relevansen til denne oppgaven er. Ifølge § 2-2 skal radiografer være med å bidra til forskning og fagutvikling. Dette betyr at vi som radiografer må være med å forske på om det finnes bedre måter å undersøke pasienter på, slik at vi kan tilby dem den beste undersøkelsen som kan oppdrives. Det er dette vi har som mål å gjøre med denne oppgaven.

Dersom vi klarer å bidra til å utvikle nye protokoller for pasienter med nyresvikt og dette vil bli tilgjengelig for alle radiografer, vil det gjøre det enklere for radiografer å holde seg til § 2.1, § 2.3 og § 2.4. Denne oppgaven kan ha potensialet til å hjelpe radiografer å holde seg oppdatert i fagutviklingen og nyttiggjøre seg av potensialet til DWI ved MR-nyrer og da kunne tilpasse nyreprosedyren til pasienter med nyresvikt slik at de unngår gadolinium-kontrast og dermed risikoen for NSF. § 1-7 sier at radiografer ikke skal utsette pasienten for unødig risiko, og da vil det være hensiktsmessig å finne ut om det er mulig å bruke DWI-MR som et alternativ til MR Angiografi/DCE-MR hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. DCE-MR vil selvfølgelig kunne gi oss informasjon om nyrefunksjon som DWI-MR ikke kan. F.eks. MRperf og GFR-MR, men hos pasienter med såpass nedsatt nyrefunksjon at de ikke kan få gadolinium-kontrast kan muligens DWI-MR og ADC-parameteren være et godt verktøy å ha.

Den radiograffaglige relevansen til oppgaven kan også knyttes opp mot læringsutbyttene til radiografstudiet.

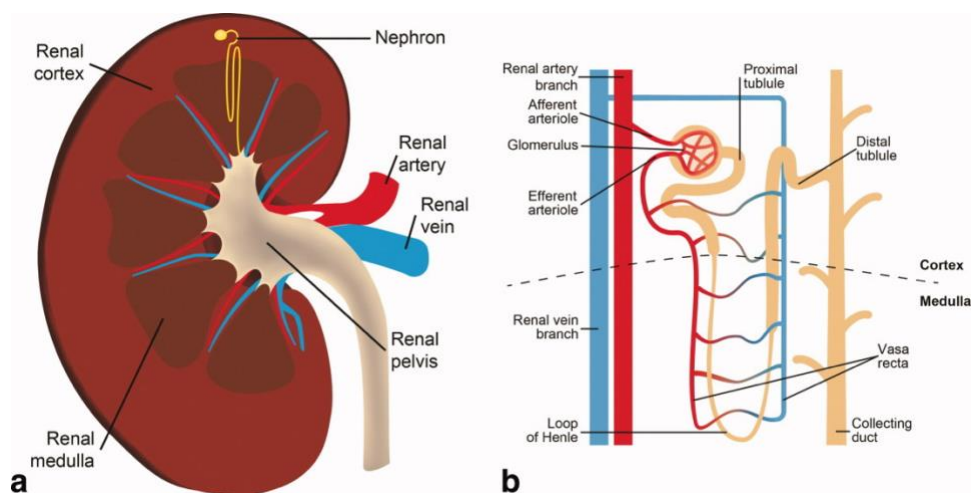
Opgaven vil også hjelpe til å tilegne ferdigheter knyttet til det å beherske MR sine muligheter ut fra pasientens situasjon. Her gjelder dette pasienter med nyresvikt og muligheten vi har til å

bruke DWI-MR i stedet for DCE-MR når de skal undersøkes, og da også forsvarlig administrere kontrastmiddel. Denne oppgaven vil også hjelpe oss til å anvende faglig kunnskap og relevant forskning til å ta gode praktiske og teoretiske valg i når vi jobber som radiografer, noe som er et av læringsutbyttene for radiografstudiet.

2.0 Teori

2.1 Nyrens anatomi og funksjon

Nyrene spiller en svært viktig rolle i å regulere vårt indre miljø i kroppen, ettersom nyrene kontrollerer konsentrasjonen av avfallsstoffer, osmolaritet og elektrolytter, kroppens væskebalanse og pH-verdi. Nyrene består av en perifer ytre og indre cortex, og mer sentralt, nyremedulla, som videre er delt opp i kjegleformede strukturer kalt pyramider. Spissen på pyramidene strekker seg mot nyrebekkenet. I nyrebekkenet samles urin, som går videre til ureter og ned i blæren. Nyrearteriene ved venstre og høyre nyre mottar 10% hver av blodet hjertet pumper ut. I nyrene er blodperfusjon i cortex $\sim 400\text{-}500\text{ mL/min/100g}$, mens i medulla er den $\sim 100\text{-}150\text{ mL/min/100g}$ (Zhang, Rusinek, Chandarana & Lee, 2013, s 283).



Figur 1.a) Koronalt snitt av nyren. b) Forenklet oversikt av et nefron. (Zhang et al., 2013, s. 283).

Den funksjonelle enheten til nyrene kalles et nefron, og en frisk nyre inneholder cirka 1 million nefron. Hver nefron består av en filtreringskomponent kalt nyrekorpus, og tubulus, hvor reabsorpsjon og sekresjon av væske og elektrolytter finner sted. Renale korpus er en kuleformet struktur, og består av en komponent kalt bowmans kapsel, som er en kompakt bunke av kapillære løkker kalt glomerulus. Blod i afferent arteriole går inn i glomerulus, blir filtrert, og går ut igjen gjennom en efferent arteriole, slik som vist på figur 1 ovenfor. Den glomerulære filtrasjonsraten (GFR, mL/min) er normalt 60 mL/min , eller en total på $\sim 120\text{ mL/min}$ i begge nyrer (Zhang et al., 2013, s. 284).

2.2 Funksjonell MR av nyrene

MR muliggjør kartlegging av nyrens funksjon ved bruk av ulike opptaksteknikker, slik som kontrastforsterket MR (DCE), Blood oxygen level dependent (BOLD), arterial spin labeling (ASL), og diffusjonsvektet MR (DWI). Disse opptaksteknikkene er ikke-invasive metoder for å kartlegge nyrefunksjon (Zhang et al., 2013, s. 283).

De ulike opptaksteknikkene fremstiller ulike egenskaper ved nyrens anatomi og funksjon.

DCE: Kontrastforsterket MR gir oss muligheten til å lett kunne skille medulla, cortex og samlerørene i nyrene. Videre gir kontrastforsterket MR-opptak muligheten til å avsløre in-vivo nyreegenskaper som tidligere kun kunne undersøkes med biopsi, og åpner for muligheten å finne patofysiologi i nyrene og kliniske diagnoser, slik som hypertensjon i nyrene, funksjonell urinobstruksjon, og kan brukes for å se etter komplikasjoner etter nyretransplantasjoner (Zhang et al., 2013, 284-286).

BOLD: Et Hemoglobin med oksygen kalles (oksyhemoglobin) og er diamagnetisk, som vil si at det har parede elektroner, og blir derfor litt frastøtt av det magnetiske feltet. Et hemoglobin uten oksygen kalles (deoksyhemoglobin) og er paramagnetisk, som innebærer at det har uparede elektroner, og ved et eksternt magnetfelt, vil deoksyhemoglobinet bli magnetisert i feltets retning. Et BOLD-opptak utnytter susceptibilitetsforskjellene mellom oksyhemoglobinet og deoksyhemoglobinet. Et BOLD-opptak vil være følsom for subtile endringer i nyrene, og kan blant annet benyttes til å oppdage stenose i nyre-arteriene, og oppdage nyresvikt på et tidlig stadium (Zhang et al., 2013, s. 288-290).

ASL: Denne metoden bruker magnetisk merkede protoner i arteriene, som brukes som en endogen tracer. Hittil er det gjort forskning på svin, og i enighet med andre invasive metoder har ASL kommet frem til en nyreperfusjon på 300 mL/min/100g for cortex og 100 mL/min/100g for

medulla. Bruk av ASL-opptak i nyrene har blitt validert av flere studier, men det trengs mer forskning for å validere ASL før dette blir satt i bruk på mennesker. Grunnet lav signal-to-noise-ratio (SNR) i ASL-opptak, kreves det flere repetisjoner og en 3-tesla MR for å utføre dette opptaket (Zhang et al., 2013, s. 290). Dette gjør at opptakene tar lang tid, noe som gjør at opptaket kan være vanskelig å implementere i klinisk praksis.

I neste avsnitt skal vi gå dypere inn i den funksjonelle opptaksteknikken som vi har jobbet med i vår oppgave.

2.2.1 Diffusjonsvektet MR

Diffusjon er et begrep som brukes for å beskrive bevegelsen til molekyler i det ekstracellullærommet på grunn av tilfeldige termiske bevegelser, også kalt brownske bevegelser. Av og til kan vev som ligament, membraner og makromolekyler begrense den frie diffusjonen til molekyler, men også i patologisk vev er diffusjonen begrenset. DWI kan derfor være nyttig i utredning og karakterisering av sykdom i nyreparenkym og nyretumorer. (Westbrook og Talbot, 2018, s. 101). Netto-bevegelsen av molekyler som diffunderer over et område vev per sekund blir kalt Apparent Diffusion Coefficient. I områder med fri diffusjon vil ADC-verdien være høy, mens i vev med restriktiv diffusjon vil den være lav (Westbrook og Talbot, 2013, s. 397).

Diffusjonsvektet MR (DWI) kan frembringe informasjon om nyrefunksjon uten bruk av kontrastmidler ved den kvantitative parameteren ADC. Kontrastfri funksjonell MR-undersøkelse utelukker risiko for nefrogen systemisk fibrose (NSF) og er anvendbar også for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (Thoeny & Keyzer, 2011, s. 25-38).

Når DWI-MR skal utføres er operatøren nødt til å velge ulike parameterer og blant de viktigste er b-verdi. B-verdien er med å påvirke ADC-verdien som blir målt (Westbrook og Talbot, 2018, s. 102).

2.2.1.1 b-verdi og ADC

B-verdien er faktoren som bestemmer graden av diffusjonsvekting i et bilde. B-verdien er avhengig av styrken, lengden/varigheten og intervallet mellom diffusjonsgradientene som blir plassert på hver sin side av den 180 graders RF pulsen. Det er disse gradientene som gjør at disse opptakssekvensene er sensitive for diffusjon og er diffusjonsvektet. Dette gjør de ved at hydrogenatomene som beveger seg lite eller har restriktiv diffusjon ikke vil bli påvirket av disse gradientene, og vil da bli refokusert av den 180 graders RF-pulsen. Hydrogenatom som har fri diffusjon vil bevege seg inn og ut av skannområde og vil bli defaset av b-gradientene og ikke gi signal (Westbrook og Talbot. 2018, s. 101-102).

Lavere b-verdier som f.eks. b0 eller b50 er ikke bare følsomme for diffusjon, men også følsomme for perfusjon og flow i nyrebekkenet. Derimot så er høyere b-verdier, som b300-1000, nesten utelukkende følsomme for diffusjon (Toya, Naganawa, Kawai og Ikeda, 2010, s. 62). Dette er pga. at gradienten på hver side av 180 graders pulsen varer så lenge at molekyler som diffunderer eller beveger seg raskt ut av skannområdet gir signal i bildet, mens molekyler som diffunderer/beveger seg saktere ikke vil bli påvirket av gradientene i samme grad og vil fortsatt gi signal (Westbrook og Talbot 2018, s. 101-102). Derimot så vil det ved høyere b-verdier være en del støy som utgjør en stor del av signalet. B-verdien blir oppgitt i s/mm^2 .

Apparent Diffusion Coefficient (ADC) er mål på mengde molekyl som diffunderer over et område vev per sekund. ADC angir et mål på nyrefunksjon som hos friske personer teoretisk sett skal være stabilt og repeterbart ved gjentatte DWI-undersøkelser (Westbrook og Talbot, 2018, s. 101-102).

Som sagt er ADC parameteren sensitiv for bevegelse av vannmolekyler og således for nyrens perfusjon (blodgjennomstrømning) (Bilgili, 2012, s. 2066-2068), tubulær gjennomstrømning og diffusjon i nyreparenkym. Nyren har høy perfusjon og ADC er høyere i nyren enn andre abdominale organer, og det er høyere verdier i cortex enn medulla noe som samsvarer med kjent

grad av perfusjon i de ulike deler av nyren (Notohamiprodjo, Reiser & Sourbron, 2010, s. 337-347).

2.3 Sammenheng mellom ADC og nyrefunksjon

Razek, Al-Adlany, Alhadidy, Atwa og Abdou (2017, s. 1493-1500) sin studie gikk ut på å studere sammenhengen mellom ADC målinger i nyrecortex med urin og serum biomarkører for diabetes. De fant en gjennomsnitts ADC-verdi på $1.74 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ hos de med diabetes, og en gjennomsnitts ADC-verdi på $1.88 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Dette viser en signifikant forskjell ($p = 0.001$) mellom de friske frivillige og pasienter med diabetes. De fant også en signifikant forskjell i ADC mellom diabetespasienter med macroalbuminuria og de med normo-microalbuminuria. Det å differensiere de med macroalbuminuria fra de med normo-microalbuminuria vil være fordelaktig på grunn av at tidlig intervensjon og medisinerer kan gjøre at tapet av nyrefunksjon skjer saktere og forbedre sykdomsforløpet til pasienter med normo-microalbuminuria.

Emre, Büker, İnal, Doğan og Eçder (2016, s. 163-172) skriver i artikkelen sin at for hver grad av kronisk nyresykdom (CKD) så var den målte ADC-verdien signifikant forskjellig fra de andre gradene av CKD. Dette gjorde det mulig å differensiere de ulike gradene CKD fra hverandre ved hjelp av ADC. De skriver videre at det er en signifikant korrelasjon mellom ADC-verdier i nyrene og de kliniske gradene av CKD, og dermed kan DWI-MR potensielt være med å diagnostisere CKD hos pasienter før et økt nivå av kreatinin manifesterer seg.

Artikkelen til Zhao et al. (2014, s. 1117-1122) konkluderte med at pasienter med CKD har lavere ADC enn kontrollsubjektene. De fant også en sterk korrelasjon mellom ADC-verdier i nyrene og histologisk fibrosescore (vevsprøve). De hevder at DWI-MR har potensialet til å evaluere nyrefunksjon ikke-invasivt.

Xu, Fang, Ling, Chai og Chen (2010, s. 978-983) konkluderte med at DWI-MR er anvendbar i evalueringen av nyrefunksjon, spesielt i diagnostiseringen i det tidlige stadiet av CKD. De mener også at det vil være enkelt å innføre DWI-MR inn i nyreprotokollene som allerede fins i den kliniske praksisen.

I artikkelen til Park et al. (2015, s. 1024-1030) studerte de mulighetene til å bruke DWI-MR i utredningen av svekket nyrefunksjon hos pasienter med levercirrhose. De fant at ADC-verdiene var lavere hos pasientene med moderat til alvorlig nedsatt eGFR ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) enn de med god til mild eGFR ($eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$). Park et al. mener at DWI-MR kan ha et potensial for å evaluere nyrefunksjon hos pasienter med levercirrhose.

Studien til Palmucci et al. (2015, s. 71-80) sammenlignet ADC-verdien hos 3 nyretransplanterte grupper med ulik kreatininutskilling (creatinine clearance, CrCl) for å studere sammenhengen. De fant svært signifikante forskjeller mellom de med lav CrCl og de med normal. De var også signifikant forskjell mellom pasienter med moderat CrCl og de med lav CrCl. De konkluderte med at DWI er et lovende verktøy for ikke-invasiv monitoring av nyrefunksjon.

2.4 Kvantitative bildebildebaserte biomarkører

En biomarkør er en verdi som kan måles og evalueres som en indikator på normale biologiske prosesser, patologiske prosesser eller en respons på en terapeutisk behandling. Biomarkører kan brukes i diagnostisering, prognoser, gradering av sykdom eller måle effekten av behandling (Prescott J.W, 2012, 97-99).

Denne definisjonen utvider Prescott (2012, s. 97-99) til at en kvantitativ bildebasert biomarkør i bildediagnostikken kan bli definert som en avbildet egenskap i vevet som kan bli målt og evaluert objektivt. Disse målingene kan brukes som en indikator for, i likhet med en biomarkør, normale biologiske prosesser, patologiske prosesser og responsen av ulike behandlinger. Dette

gjør at bildemodaliteter som MR, CT og PET blant annet kan brukes til å måle disse kvantitative biomarkørene.

En kvantitativ biomarkør i bildediagnostikken må oppfylle to kriterier for at den skal være hensiktsmessig å bruke.

Disse kriteriene er:

- Tilstedeværelsen av biomarkøren må være knyttet til en funksjon, sykdom eller tilstand. Her er bildebimarkøren knyttet til nyrefunksjon for eksempel.
- Målingen av biomarkøren må være nøyaktig, reproduserbart, repeterbart og mulig å måle over tid.

En bildebasert biomarkør har fordelene over andre biomarkører ved at den er ikke-invasiv og repeterbar, og er av særdeles stor interesse dersom de kan overkomme de etablerte gullstandardene.

2.5 Repeterbarhet vs. Reproduserbarhet

Måling av reproduserbarhet betyr at målinger blir gjort på et objekt hvor forholdene endres. De forskjellige forholdene kan være på grunn av forskjellige målemetoder eller bruk av ulikt utstyr, annen observatør eller målinger gjort over lengre tid, hvor de underliggende forholdene kan ha endret seg utover det neglisjerbare (Bartlett & Frost, 2008 s. 467).

Ved måling av repeterbarhet mener vi variasjoner i gjentatte målinger tatt med samme objekt under identiske forhold. Dette betyr at målingene blir gjort av samme instrument eller metode, samme observatør om det krever menneskelig handling, og målingene er tatt over en kort tidsperiode, hvor de underliggende verdiene kan antas å være konstante. Variasjoner i målingene

gjort på samme objekt i et repeterbarhetsstudium kan kun bli tilegnet til feil i målingsprosessen (Bartlett & Frost, 2008 s. 467)

2.6 NSF

Nefrogen systemisk fibrose (NSF) er en sykdom som ble beskrevet for første gang i 2000 hos nyresviktpasienter. Symptomene var at pasienten fikk barklignende hud. Først trudde man at tilstanden bare påvirket huden, men det viste seg at også de indre organene var rammet (Westbrook. C, 2013, s. 389-390). Derav navnet Nefrogen Systemisk Fibrose, hvor systemisk betyr at det påvirker hele kroppen. Sammenhengen mellom bruk av gadoliniumholdige kontrastmiddel ble ikke dokumentert før 6 år senere i 2006 (Nefrogen systemisk fibrose, 2018). NSF ble oppdaget da flere pasienter ble gitt gadoliniumholdige kontrastmiddel etter en endring i den kliniske praksisen, som betydde at det ble gitt høyere dose gadoliniumholdig kontrast i forbindelse ved MR angiografi for økt kvalitet på bildeopptakene.

2.6.1 Gadoliniumkontrast og NSF

Gadolinium i fri form er svært giftig, og blir derfor bundet eller chelatert til et molekyl som binder med gadolinium. Ved nyrefriske pasienter blir gadoliniumkontrast raskt skilt ut gjennom nyrene, men ved pasienter med nedsatt nyrefunksjon tar dette lenger tid, og gir større sjanse for at chelatene separeres fra gadolinium (Westbrook. C, 2013, s. 386-389). Dette kan gi NSF. NSF har ingen umiddelbar kur utenom umiddelbar behandling, og siden symptomene ikke presenterer seg etter flere dager/uker, er det vanskelig å gi behandling, og gjør NSF til en dødelig tilstand. Det har aldri blitt rapportert om at pasienter uten nedsatt nyrefunksjon har utviklet NSF etter kontrastmiddel. Det gjør at gadolinium fortsatt brukes i MR kontrast, men at nedsatt nyrefunksjon er en kontraindikasjon mot bruk av gadoliniumkontrast (Westbrook, Roth, & Talbot, 2013, s. 389-390).

3.0 Tidligere forskning

I dette kapitlet skal vi ta for oss repeterbarhet, ved å se på verdier for ADC, p (paret student t -test), intraclass correlation coefficient (ICC) og coefficient of variation (CV), funnet i andre studier.

3.1 Repeterbarhet i andre studier

Det finnes mye tidligere forskning om repeterbarhet av ADC-målinger, men i hovedsak omhandler disse andre organer enn nyrene. Vi har tatt med studier som omhandler andre organer i tillegg til studier om nyrer slik at vi kan sammenligne repeterbarheten.

Blant studier som har sett på repeterbarheten, finner vi studien til Cutajar, Clayden, Clark & Gordon (2011, s. 263-268) der de utforsket test-retest reliabiliteten og repeterbarheten til diffusjonsvektet MR i nyrer hos friske personer. De tok bilde av syv personer i alderen 19-31 år og tok bilde av de 3 ganger på samme dag og deretter en gang til etter en måned. De brukte en paret t -test for å måle variasjonen mellom de bildene med en måneds mellomrom. Den viste ingen signifikant forskjell i målingene (cortex $p = 0.10$ og medulla $p = 0.48$). Det var heller ingen signifikant variasjon mellom de 3 opptakene som ble gjort samme dag (cortex $p = 0.44$, medulla $p = 0.78$).

I studien til Bilgili (2012, s. 2066-2068) ble reproduserbarheten til ADC målinger testet i lever, nyre og milt-parenkymet hos friske pasienter med forskjellige b -verdier. Elleve deltagere var med i studien og DWI-opptaket ble gjort med b -verdiene 0, 100 og 500, og opptakene ble gjort 2 ganger med hver b -verdi (MR1 og MR2). Opptakene ble gjort på samme dag. Bilgili fant ingen signifikante forskjeller mellom opptakene for hver b -verdi ($p > 0.05$). Forfatteren fant også en coefficient of variation (CV) mellom 7.3% og 14.7%.

I studien til Jang et al. (2015, s. 1689-1697) ble 66 kvinner med brystkreft i perioden oktober 2010 til februar 2011 henvist til en preoperativ MR undersøkelse. DWI-opptakene ble utført med 20 minutters mellomrom, med pasientene liggende i samme posisjon under begge opptak. Det ble tatt opptak av friskt brystvev, og malignt brystvev. En radiolog med fem års erfaring innenfor å tolke MR-bilder av bryst valgte ut maligne tumorer på bildene for å måle ADC-verdier ved bruk av alle MR-sekvenser på hver pasient. ADC-målingene ble utført uavhengig av to radiologer med 6 og 3 års erfaring innenfor brystdiagnostikk. Det ble brukt en paret t-test for å måle variasjonene mellom første og andre opptak. Første radiolog fant ingen signifikant forskjell i ADC-verdier mellom friskt og malignt brystvev mellom første og andre opptak ($p > 0.804$). Andre radiolog fant ikke noe signifikant forskjell i ADC-verdier i malignt brystvev ($p = 0.878$), men i friskt brystvev fant han en signifikant forskjell i ADC-verdiene mellom første og andre opptak ($p = 0.037$).

I en studie fra 2018 skrevet av Sorace et al. (2018, s. 695-707) var hensikten å kvantifisere repeterbarheten, reproducerbarheten, og nøyaktigheten av ADC og T1-mapping av bryst i radiologien. Det er bare resultatene som omhandler ADC og repeterbarhet som er relevant for oss. For å teste repeterbarheten utførte de en test-retest på 12 deltagere på samme MR-maskin. Deltagerne ble undersøkt to ganger samme dag og ble tatt av MR-bordet mellom opptakene. De brukte b-verdiene 0, 200, 800 s/mm². ADC-målingene deres viste en gjennomsnittlig prosentforskjell på 4.5%. Repeterbarheten av ADC viste ikke en signifikant forskjell fra opptak til opptak ($p = 0.92$).

Braithwaite, Dale, Boll og Merkle (2009, s. 459-465) testet i studien sin hypotesen at det ikke er variasjon i ADC ved evaluering av korttids- og midttidsevaluering (Opp til 5 måneder seinere) av reproducerbarheten til ADC-målinger i abdomen hos en frisk populasjon. 20 friske mannlige deltagere deltok i denne studien. De målte de gjennomsnittlige ADC-verdiene i høyre del av lever, milt, og caput, corpus og cauda til pankreas. Disse ADC-målingene ble gjentatt ca. 157 dager senere (± 20). Opptakene ble gjort med b-verdiene 0 og 400 s/mm². De fant ingen signifikant forskjell mellom det første bildeopptaket og bildeopptaket som ble gjort 157 dager senere ($p = 0.497$). CV var på 14% (CI 95%: 13%, 15%).

I studien til Colagrande, Pasquinelli, Mazzoni, Belli og Virgili (2010, s. 912-920) var målet å sammenligne repeterbarheten og reproduserbarheten til 4 ulike metoder for å måle ADC i leverparenkymet. De fant at repeterbarheten var akseptabel med en intraclass correlation coefficient på rundt 0.80.

Newitt et al. (2018, s. 1617-1628) sin studie viste at repeterbarheten til ADC-målinger var veldig god med en CV = 4.8% (95% CI 4.0%, 5.7%) og intraclass correlation coefficient (ICC) = 0.97 (95% CI 0.95, 0.98). Disse målingene ble gjort i tumorer i brystet.

Tabell 1. Viser p-verdier, CV og ICC funnet i andre studier.

Studie	p-verdier	CV	ICC
Cutajar et al., 2010	Måneds mellomrom: $p = 0.10$ (cortex), $p = 0.48$ (medulla) Samme dag: $p = 0.44$ (cortex), $p = 0.78$ (medulla)		
Jang et al., 2015	Radiolog 1; $p > 0.804$ Radiolog 2; Friskt brystvev; $p = 0.037$ Malignt brystvev; $p = 0.878$		
Sorace et al., 2018	$p = 0.92$	7%	
Braithwaite et al., 2009	$p = 0.497$	14% (CI 95%; 13%, 15%)	
Colagrande, et al., 2010			0.80
Bilgili, 2012	$p > 0.05$	Mellom 7.3% og 14.7%.	
Newitt et al., 2018		4.8% (95% CI 4.0%, 5.7%)	0.97 (95% CI 0.95, 0.98)

3.2 ADC-verdier funnet i tidligere forskning:

I artikkelen til H.Y. Wang, J. Wang, Tang Ye og Ma (2015, s. 502) hvor de har målt ADC-verdier for ulike deler av nyrene kom de frem til en gjennomsnittsverdi på $2.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.114) for venstre, og $2.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.114) for høyre nyre. DWI-opptakene ble gjort med b-verdier 0 og 800 s/mm².

I artikkelen til Toya et al. (2010, s .61) oppgir de ADC-verdier for 3 ulike grupper med forskjellige eGFR-verdier. Gruppene var delt inn i de med en eGFR<30, eGFR, de med 30<eGFR<60 og de med eGFR>60, disse gruppene hadde gjennomsnittsverdier for ADC på henholdsvis $1.71 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.87 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ og $1.88 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. DWI-opptakene ble gjort med b-verdier 50 og 1000 s/mm².

I artikkelen til Pawluś et al. (2017, s. 813-814) utforsket de muligheten for å bruke nyrecortex som referansepunkt for ADC-målinger. 3 radiologer målte ADC i øvre del, midt i og i nedre del av begge nyrene og fikk disse gjennomsnittsverdiene for venstre nyre; radiolog 1: $1.79 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, radiolog 2: $1.78 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, radiolog 3: $1.79 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. I høyre nyre fikk de disse verdiene; radiolog 1: $1.75 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, radiolog 2: $1.77 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, radiolog 3: $1.79 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Disse b-verdiene ble brukt; 50, 400 og 800 mm²/s. En forenklet presentasjon av ADC-verdiene er gitt i tabell 2. under:

Tabell 2. Gjennomsnitt ADC-verdier i nyrer funnet i tidligere forskning, sammen med b-verdiene som er benyttet.

	Wang et al. (b0 og b800)	Toya et al. (b50 og b1000)	Pawluś et al. (b50, b400 og b800)
ADC-verdier $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	2.083	1.82	1.78

4.0 Materiale og metode:

I dette kapitlet skal vi ta for oss design, utvalg, og hvilken metode vi har benyttet for å samle inn data. Videre presenterer vi MR-opptaksteknikk, utregning av ADC, og en presentasjon av hvilke statistiske metoder vi har benyttet i vår oppgave.

4.1 Design

Vår oppgave bygger på en prospektiv kvantitativ test-retest studie, hvor friske personer fikk utført MR-undersøkelse av nyrer med en ukes mellomrom. Her benyttes datamateriale som er hentet inn ved Haukeland Universitetssjukehus. Studiet ble foretatt i Bergen, Norge.

4.2 Utvalg

Vi har benyttet bildemateriale av 20 friske frivillige personer som det er utført DWI-opptak på to ganger med 1 uke mellom hvert opptak (test-retest). Inklusjonskriteriene var normalvektige personer yngre enn 40 år. Eksklusjonskriteriene tidligere nyre-, hypertensiv- eller vaskulære sykdommer. Andre eksklusjonskriterier var tidligere moderate eller alvorlige allergiske reaksjoner på medikamenter, og ved bruk av faste medikamenter. Deltakerne ble bedt om å styre unna alkohol, proteinrik kost, unngå tung fysisk aktivitet og være normalt hydrert de siste to dagene før opptakene skulle utføres. Deltakerne ble også bedt om å unngå koffein samme dag som opptakene skulle utføres. Videre ble de instruert til å spise og drikke samme type mat og drikke, på samme tidspunkt før begge opptak, for å gi stabile testforhold. Alle deltakerne ga sitt skriftlige samtykke for å delta i studiet.

4.3 Datainnsamlingsmetode: MR-opptak

Opptakene er gjort på Haukeland Universitetssjukehus på en Siemens Magnetom Avanto 1.5T MR. Opptakene er gjort i et koronalt plan, og utført med Siemens sin PACE metode, som er respirasjonstrigget opptak. Vi brukte disse opptakene til å måle ADC i nyrecortex, nyremedulla og nyreparenkymet.

Det ble gjort en MR-undersøkelse av pasientene som inneholdt diffusjonsserier, kontrastserier. Vi fikk tilgang til diffusjonsopptakene og 4 av kontrastopptakene. Målingene ble gjort i diffusjonsopptakene, men kontrastopptakene ble benyttet for å hjelpe oss å skille mellom cortex og medulla i nyrene. Diffusjonsopptakene vi fikk tilgang til, hadde 9 ulike b-verdier, som er b0, b50, b100, b150, b200, b300, b400, b500, b700 og b900.

4.3.1 MR Opptaksteknikk

Diffusjonsopptakene vi har analysert ble utført med en snittykkelse på 5.0 millimeter, og et field of view (FoV) på 425×425 millimeter. Ved ekspirasjon og dyp inspirasjon kan nyrene forskyve seg opptil 43 millimeter (Thoeny & Keyzer, 2011 s. 27). Derfor er det viktig at man ved avbildning i det coronale planet av nyrene bruker en pusteteknikk som bidrar til å unngå bevegelsesartefakter. Opptakene vi har analysert er utført med respiratorisk triggering. Denne metoden synkroniserer og matcher opptakene i brystbevegelsen, slik at opptakene blir utført i samme respirasjonsfase. Dette forhindrer partial-volume effekt og bevegelsesartefakter (Westbrook, Roth & Talbot. 2013, s. 231).

4.4 Bildeanalyse

Analysen/Målingene ble gjort på en syngo.via arbeidsstasjon på Høgskulen på Vestlandet, Avd. Bergen. To radiografstudenter tolket MR-bilder av nyre for ADC-måling ved å benytte diffusjonsserie av hver av de 20 deltakerne. I hver nyre ble det tegnet inn 9 runde ROIer. 3 i cortex (0.25 cm²), 3 i medulla (0.25 cm²) og 3 i nyreparenkym (1.50 cm²) der vi tok med både cortex og medulla. Deretter ble ADC-verdiene utregnet av en radiografstudent ved bruk av formel, som vist ved Formel 1. ROIene ble tegnet inn på samme måte for hvert diffusjonsvektet opptak. ADC-verdiene ble utregnet ved bruk av signalintensitet ved b-verdi 50 og 400. Alle målingene ble ført inn i et excel-ark (Se vedlegg 1 og 2), hvor medulla, cortex og nyreparenkymet ble satt opp hver for seg, og delt inn i høyre og venstre nyre. Excel-arket inneholder også utregning av ADC-verdier, gjennomsnittsverdier og standardavvik (SD).

4.5 Utregning av ADC-verdier

Tolkning av signalintensitet i diffusjonsvektede bilder (DWI) er ikke alltid like åpenbart, og noen ganger kan intensiteten være både høy i opptak som ikke er diffusjonsvektede ($b = 0$) og i DWI ($b > 0$), uavhengig av begrensning av diffusjon. Dette er fordi DWI alltid er T2-vektede opptak, fordi de er tatt ved relativt lang ekkotid (TE) og lang repetisjonstid (TR). For å regne ut ADC-verdi benyttet vi formelen under (Formel 1), etterfulgt av et eksempel på utregning (Formel 2):

$$ADC = -\frac{\ln \frac{S_{b_2}}{S_{b_1}}}{b_2 - b_1} = -\frac{\ln S_{b_2} - \ln S_{b_1}}{b_2 - b_1}$$

Formel 1. Formel for utregning av ADC-verdi for 2 ulike b-verdier.

$$ADC = -\frac{\ln S_{b_2} - \ln S_{b_1}}{b_2 - b_1} = -\frac{\ln(63,75) - \ln(157)}{400 - 50} \approx 2,58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$$

Formel 2. Eksempel på utregning av ADC-verdi for topp av medulla, deltaker 1.

Hvor S_{b_1} og S_{b_2} er signalintensiteter hentet ved to ulike b-verdier, og $b_1 < b_2$. Om vi løser ligningen for hver voksel i bildet, får vi den såkalte «apparent diffusion coefficient (ADC)»-kartet. I et ADC-kart, reflekterer signalintensitetene ADC-verdiene, som er høyest hvor det er fri diffusjon og lavest i områder med begrenset diffusjon. For eksempel vil den være høy i ventrikulær cerebrospinalvæske hvor det er tilnærmet fri diffusjon med en $ADC \approx 3.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, mens i hvit substans er det mer restriktiv diffusjon og ADC vil være omtrent $\approx 0.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Det er viktig å merke seg at ADC-verdien er avhengig av valg av b_1 og b_2 . Vi har valgt våre b-verdier til $b_1 = 50$, $b_2 = 400 \text{ s/mm}$ fordi ved å bruke b_50 i stedet for b_0 kan vi nulle ut signal fra større vaskulære strukturer. b_400 ble valgt for å at vi skulle få en ADC som var mest mulig diffusjonsvektet samtidig som vi ikke ville gå høyere for å unngå for mye støy i bildene (Thoeny og Keyzer, 2011, s. 26-27). Det er derimot mulig å benytte andre verdier. Det er også mulig å bruke mer enn to b-verdier for å oppnå en bedre tilnærming av ADC. I dette tilfellet ville signalintensitetene blitt tilpasset en bi-eksponentiell funksjon av b (Formel 3):

$$S(b) = S_0 e^{-b \times ADC}$$

Formel 3. Formel for utregning av ADC, ved bruk av flere enn to b-verdier.

En bi-eksponentiell formel for utregning av ADC gir oss muligheten til å separere perfusjon sitt bidrag til ADC-verdien slik at vi får et rent mål på diffusjon på et cellulært nivå uten bidrag fra det vaskulære (Thoeny og Keyzer, 2011, s. 29). Derimot har det blitt vist at ved utregning av ADC vil det ikke være hensiktsmessig med tanke på signal-til-støy ratio (SNR) å bruke mer enn to b-verdier (Radiology Key, 2017). Vi valgte derfor i vårt tilfelle å benytte to ulike b-verdier, henholdsvis b50 og b400, men også fordi dette var enklere og gjennomføre i forhold til vår kompetanse og tiden vi har til rådighet.

4.6 Statistikk og analyse

Følgende analyse og statistikk ble utført:

For å teste statistisk forskjell mellom cortex, medulla og nyreparenkymet ble det utført parett Student's t-test, CV, ICC, Bland-Altman plott og Shapiro-Wilk. All statistikk som er utført i vår oppgave, med unntak av CV er utført med SPSS. Utregning av CV er utført i Microsoft Excel. Resultater vil videre sammenstilles med tidligere publiserte referanseverdier for hver nyreregion.

4.6.1 Paired student's t-test

Parett student's t-test benyttes ofte innenfor medisinsk forskning for å avgjøre ulikheter mellom to grupper. Mowery (2011, s. 320-321) beskriver at for riktig bruk av t-test må disse nødvendige vilkårene oppfylles: "1) the outcome variable is at the continuous level, 2) two groups are being compared, and 3) the two groups are independent".

Signifikansnivået (eller *p*-verdien) blir benyttet for å kvantifisere hvor sannsynlig det er at nullhypotesen er sann. *p*-verdien varierer fra 0.00 (0% sannsynlighet for at nullhypotesen er sann)

til 1.00 (100% sannsynlighet for at nullhypotesen er sann). Ved å velge et signifikansnivå 0.05, indikerer man at det er 5% sannsynlighet for at nullhypotesen feilaktig blir vurdert usann (Mowery, 2011, s. 321).

4.6.2 Coefficient of variation

CV måler variabiliteten av en serie tall uavhengig av hvilken måleenhet som blir brukt. CV har ingen måleenhet som følge av at den er gitt ved å dele standardavviket av en serie tall, delt på gjennomsnittet av de samme tallene. Formel for CV er gitt ved Formel 4.

$$CV = \frac{\textit{Standardavvik}}{\textit{Gjennomsnitt}}$$

Formel 4. Formel for utregning av coefficient of variation (CV) for en serie tall.

Ofte er CV gitt ved prosent, og da benyttes denne formelen (Abdi, 2010, s. 1-2).

Se Formel 5:

$$CV = \frac{\textit{Standardavvik}}{\textit{Gjennomsnitt}} \times 100$$

Formel 5. Formel for utregning av coefficient of variation (CV) for en serie tall gitt i prosent.

4.6.3 Intraclass correlation coefficient

Med reliabilitet mener man samsvar i en test eller mellom målinger, og er ofte kvantifisert innen vitenskap. Når man er interessert i forholdet mellom variabler av samme enhet, benytter man intraclass correlation coefficient. ICC kan teoretisk sett variere mellom 0 og 1.0, hvor en ICC på 0 indikerer ingen reliabilitet og 1.0 indikerer perfekt reliabilitet, men i praksis kan den være høyere (Weir, 2005, s. 231-232). Vi benyttet SPSS for å regne ut ICC-verdi, og brukte two-way-random og absolute agreement, og tok utgangspunkt i verdien for single measures. Under finner man en tabell som beskriver styrken til ulike ICC-verdier (Tabell 3).

Tabell 3. ICC-verdiers styrke beskrevet i to artikler av henholdsvis Ko & Li og Cicchetti & Sparrow (Perinetti, 2018, s. 4).

Repeatability Outcome	Intervals	Further notes
	Ko and Li	Cicchetti and Sparrow
Poor	< 0.50	< 0.40
Fair	0.50 - 0.75	0.40 - 0.60
Good	0.75 - 0.90	0.60 - 0.75
Excellent	0.90 - 1	0.75 - 1

4.6.4 Bland-Altman

Bland og Altman introduserte Bland-Altman (B&A) plott for å kunne beskrive overenstemmelse mellom to kvantitative målinger. De etablerte metoden for å kvantifisere samsvaret mellom to kvantitative målinger ved å danne limits of agreement (LoA). Dette er statistiske grenser, som regnes ut ved å bruke gjennomsnitt og standardavvik (SD) av forskjellene mellom to målinger. For å undersøke antagelsene om jevne ulikheter og andre karakteristikk, brukte de en grafisk tilnærming. Grafen viser et scatter-plott XY, hvor Y-aksen viser forskjellene mellom de to målingene, og X-aksen viser gjennomsnittet av disse målingene. Med andre ord er forskjellene mellom de to målingene plottet mot gjennomsnittet av de to målingene. B&A anbefalte at 95% av datapunktene skulle ligge innen 2 standardavvik. Dette er den vanligste måten å plote B&A-metoden, men det er også mulig å plote forskjellene som prosent eller ratio. Vi får også et mål på bias i målingene som angir i hvilken grad andregangsmålingene ga høyere eller lavere verdier enn førstegangsmålingene (Giavarina, 2015, s. 143).

4.6.5 Shapiro-Wilk test

Normalfordeling av differansene må alltid verifiseres når man bruker Bland-Altman plott, dette kan gjøres ved for eksempel å lage et histogram. Hvis dette er skjevt eller har veldig lange sider, kan det hende at det ikke er normalfordelt. Det skal alltid utføres statistiske tester for å bestemme om målingene er normalfordelt, i noen tilfeller kan ikke dette avgjøres ved det blotte øyet, og man bør dermed benytte programvare om tilgjengelig. Vi benyttet oss av SPSS for å utføre en

Shapiro-Wilk test, som er en metode for å avgjøre om data er normalfordelt. Dersom denne ga en p -verdi < 0.05 vil det si at dataen ikke er normalfordelt. (Giavarina, 2015, s. 145).

4.7 Ethiske aspekter

Hovedformålet med ethvert forskningsetikksystem er å beskytte deltakerne. Vi må da som forskere være bevisst på at det kan være tider og steder vi må vurdere å unngå i en studie, som å drive datainnsamling i det offentlige rom, som for eksempel på et kjøpesenter (Ramlaul, 2010, s. 62). Ettersom våre målinger er gjort på et bildebehandlingsrom for radiografstudenter ved HVL, vil bildemateriale vi har jobbet med være skjernet fra det offentlige rom. Studentene som benytter seg av bildebehandlingsrommet har signert et skjema for taushetsplikt. Alle dataene vi har jobbet med er anonymiserte, og vi har verken tilgang til navn eller fødselsdato på deltakerne. Opptakene vi analyserer er ikke blitt publisert eller analysert tidligere. Andre etiske aspekter som må tas hensyn til, er at kildehenvisninger er utført korrekt, og at eksperimentet vi utfører inneholder en detaljert fremgangsmåte (Ramlaul, 2010, s. 70).

5.0 Resultat

Vår studie inkluderer 40 nyrer i 20 frivillige pasienter. ADC-verdiene som vi har målt blir oppsummert i tabell 4.

5.1 Gjennomsnittlige ADC-verdier og repeterbarhet av test-retest målinger (CV)

Gjennomsnittsverdiene for medulla var $2.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.28) i høyre nyre i det første opptaket og $2.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.22) i det andre. Det ga en CV på 7.06% for medulla i høyre nyre. I venstre nyre var gjennomsnittsverdien for ADC $2.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.23) og $2.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.20) i henholdsvis første og andre opptak. Dette ga en CV på 6.11% for medulla i venstre nyre (Tabell 4).

I cortex til høyre nyre var gjennomsnittsverdien for ADC ved første opptak $2.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.25) og $2.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.16) ved det andre, og for venstre nyre var gjennomsnittsverdien $2.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ og $2.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for første og andre opptak. CV for cortex i høyre og venstre nyre var henholdsvis 5.38% og 6.70% (Tabell 4).

Parenkymet i høyre nyre hadde en gjennomsnittsverdi på $2.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.26) og $2.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.25) i første og andre opptak. CV for parenkymet i høyre nyre er 10.72% og 10.60%. Venstre nyre hadde disse gjennomsnittsverdiene i parenkymet; $2.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.25) i første opptaket og $2.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.20). Dette ga CV-verdiene 6.52% og 5.91% for parenkymet i henholdsvis høyre og venstre nyre (Tabell 4).

Gjennomsnittsverdiene for ADC for begge nyrene og alle de anatomiske områdene lagt sammen var $2.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.26) for MR1 og $2.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD = 0.21) for MR2.

Tabell 4. Gjennomsnitt \pm SD av ADC-verdier høyre og venstre nyre hentet fra 2 opptak av 20 friske deltakere, med èn ukes mellomrom. Intra-subjekt repeterbarheten av målingene mellom MR-undersøkelsene er gitt ved variasjonskoeffisient (CV).

	MR 1		MR 2		CV	
	(Gjennomsnitt \pm SD)		(Gjennomsnitt \pm SD)		(%)	
	H	V	H	V	H	V
ADC (medulla) ($\times 10^{-3}$ mm ² s)	2.33 \pm 0.28	2.37 \pm 0.23	2.27 \pm 0.22	2.40 \pm 0.20	7.06	6.11
ADC (cortex) ($\times 10^{-3}$ mm ² s)	2.43 \pm 0.25	2.46 \pm 0.27	2.34 \pm 0.16	2.45 \pm 0.22	5.38	6.70
ADC (nyreparenkym) ($\times 10^{-3}$ mm ² s)	2.40 \pm 0.26	2.43 \pm 0.25	2.34 \pm 0.25	2.43 \pm 0.20	6.52	5.91
ADC-gjennomsnitt ($\times 10^{-3}$ mm ² s)	2.40 \pm 0.26		2.37 \pm 0.21			

5.2 Enighet i ADC-verdier

5.2.1 ICC og p-verdier

ICC ble beregnet for å beskrive enigheten mellom ADC-målingene gjort i MR1 og MR2. ICC-verdiene varierte fra 0.116-0.493 (Se tabell 5). Lavest ICC (0.116 og 0.286) ble funnet for henholdsvis venstre cortex og venstre nyreparenkym, og høyest (0.493 og 0.413) ble funnet for henholdsvis høyre medulla og høyre cortex. Paret student t-test viste ingen signifikante forskjeller i ADC-verdier mellom MR1 og MR2. Signifikansnivået er angitt i tabell 5.

Tabell 5. Viser ICC-verdier og p-verdier fra paret student-test.

	ICC (Two-way Random)	Paret student t-test $p^* > 0.05$
Høyre medulla	0.493	0.327
Venstre medulla	0.393	0.544
Høyre cortex	0.413	0.100
Venstre cortex	0.116	0.855
Høyre nyreparenkym	0.380	0.365

Venstre nyreparenkym	0.286	0.941
----------------------	-------	-------

* Paret student t-test indikerer signifikansnivået for testen

5.2.2 Bland-Altman plott

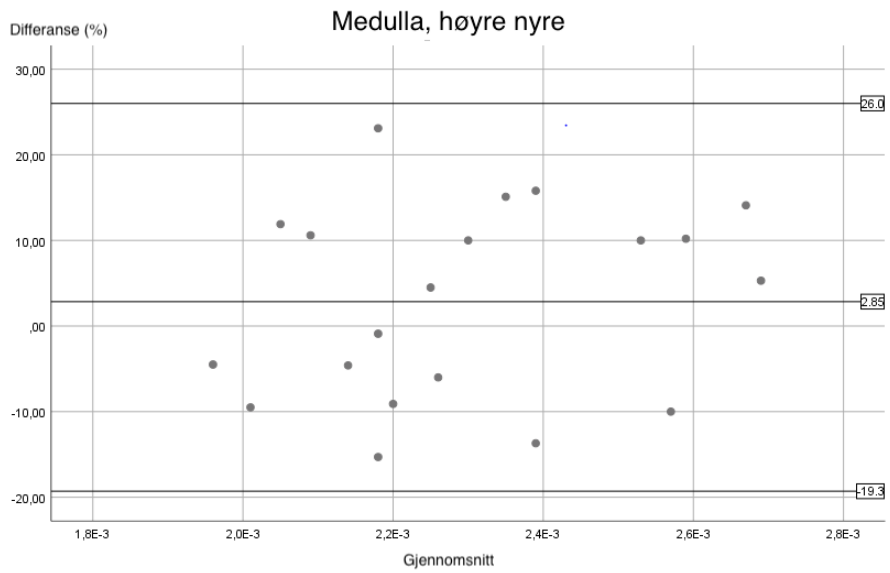
Enigheten mellom ADC-målingene kan angis som bias (%) som angir gjennomsnittlig forskjell i målt ADC i samme pasient ved MR1 og MR2 samt som limits of agreement (LoA) som angir hvor mye gjennomsnittet varierer innenfor 2 standardavvik (2SD, 95% av målingene). I tabell 6 gis en oversikt over gjennomsnittlig bias for de ulike delene av nyren med tilhørende LoA.

Gjennomsnittlig var bias for alle deler av nyren 1.71%. Bias var lavest for venstre nyreparenkym (0.25%) og høyest for høyre cortex (3.90%).

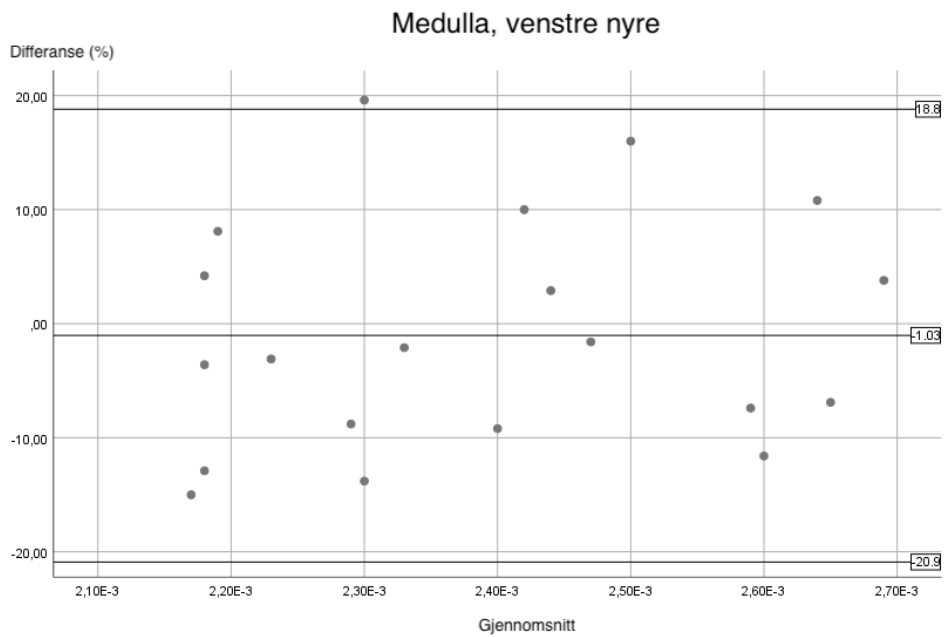
Tabell 6. Bias og limits of agreement for de ulike anatomiske områdene i nyren.

	Bias (%)	Limits of agreement (%)	
Høyre medulla	2.85	26.0	- 19.3
Venstre medulla	- 1.03	18.8	- 20.9
Høyre cortex	3.90	22.2	- 14.4
Venstre cortex	1.22	27.0	- 24.6
Høyre nyreparenkym	3.07	24.2	- 18.1
Venstre nyreparenkym	0.25	21.5	- 21.0
Gjennomsnitt	1.71		

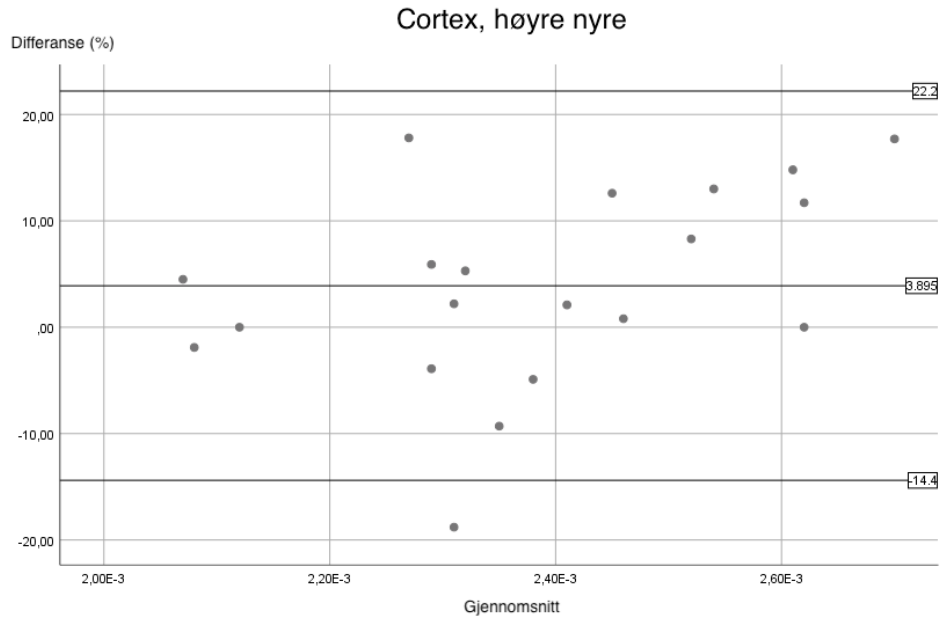
Bland-Altman plot gir en visuell fremstilling av bias og LoA og disse er presentert under for hver ulike del av nyren (figur 2-7). I Bland-Altman plottene representerer X-aksen gjennomsnittet av ADC-målinger fra MR1 og MR2 $((MR1+MR2)/2)$ og y-aksen presenterer differansen mellom ADC-verdier målt ved MR1 og MR2 $((MR1/MR2)-1) * 100$. Den midtre heltrukne linje på verdien 0 på y-aksen indikerer ingen forskjell mellom de repeterte ADC-målingene, den midtre uthevede linje indikerer bias/gjennomsnitts forskjell og de to ytre heltrukne uthevede linjene indikerer variasjon innen 2SD.



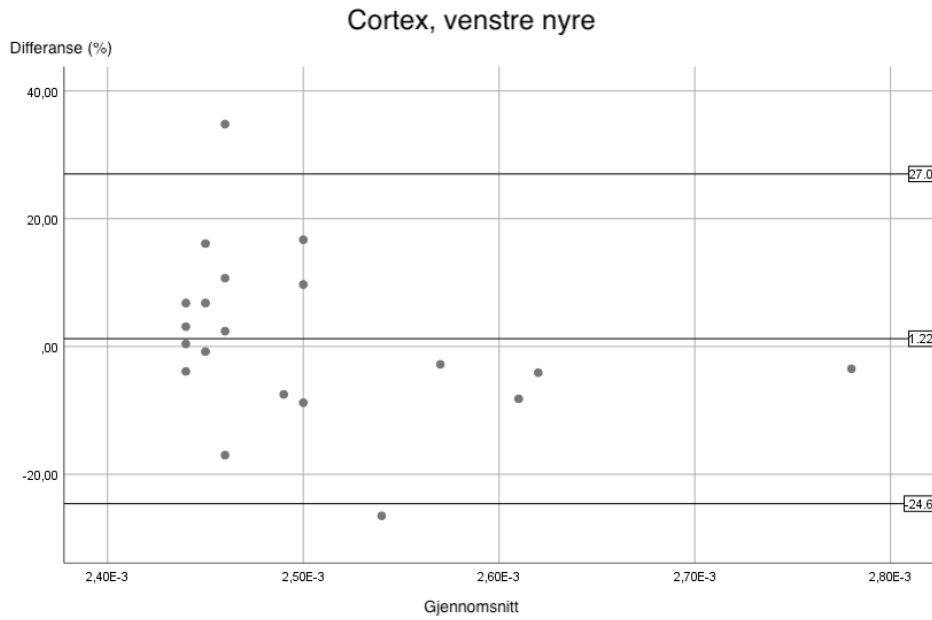
Figur 2. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i medulla i høyre nyre.



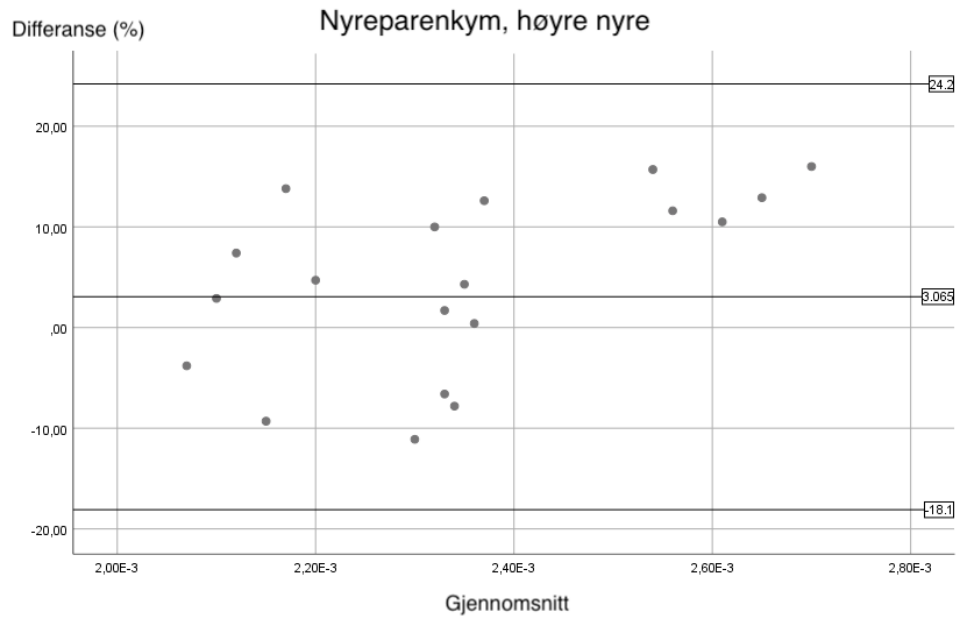
Figur 3. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i medulla i venstre nyre.



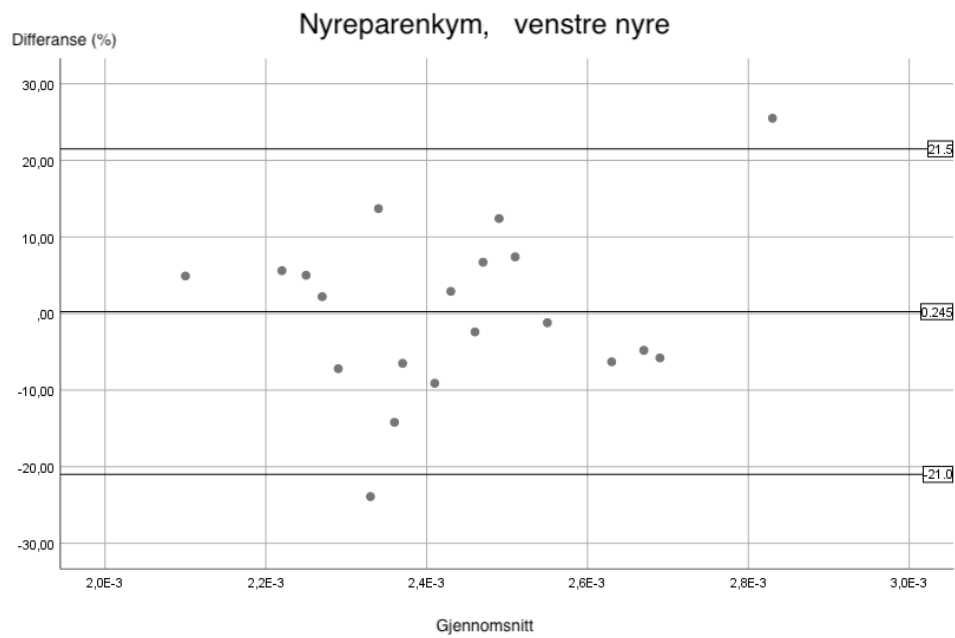
Figur 4. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i cortex i høyre nyre.



Figur 5. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i cortex i venstre nyre.



Figur 6. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i parenkymet i høyre nyre.



Figur 7. Bland-Altman plott for bias og differanse for ADC-verdier i parenkymet i venstre nyre.

5.3 Normalfordeling

Shapiro-Wilk ble utført for å sjekke normal distribusjonen av differansen mellom målingene.

Alle p-verdiene viste at differansene mellom målingene var normaldistribuert ($p > 0.05$). (Tabell 7):

Tabell 7. Resultatene fra test for normaldistribusjon av differansene.

Shapiro-Wilk test	<i>p</i> - verdi
Høyre medulla	0.242
Venstre medulla	0.401
Høyre cortex	0.634
Venstre cortex	0.681
Høyre nyreparenkym	0.103
Venstre nyreparenkym	0.905

6.0 Diskusjon

Denne studien hadde som mål å evaluere repeterbarheten til ADC-verdier målt i DWI-MR av nyrer ved test (MR1) og retest (MR2) MR-opptak. I teorien skal diffusjon i ulike organ være ganske konstant hos friske personer noe som betyr at ADC-målinger også vil være det, men normal fysiologisk variasjon kombinert med begrensinger i maskinvare og programvare kan gjøre at det blir variasjoner i ADC-målingene.

6.1 Oppsummering av hovedfunn

De målte ADC-verdiene i denne studien var i gjennomsnitt på $2.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (± 0.23) og som varierte i et område mellom $2.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ og $2.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. ADC-verdiene i vår studie ligger noe høyere enn ADC-verdier funnet i tidligere forskning som til sammenligning er $2.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Wang et al., 2015, s. 499) $1.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Toya et al., 2010, s. 59-64) og $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Pawluś et al., 2017, s. 811-816).

6.2 Våre ADC-verdier sammenlignet med ADC-verdier i andre studier

Vi har sett at ADC-verdiene vi har fått er repeterbare, men vi ønsker også å se på om våre ADC-verdier samsvarer med de funnet i andre studier. Gjennomsnittsverdiene vi fikk for målingene våre ligger mellom $2.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ til $2.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (se Tabell 4). Dette ligger litt over verdiene til Wang et al. (2015, s. 499) men det er viktig å påpeke at de har benyttet andre b-verdier. Vi har som tidligere nevnt benyttet b50 og b400, hvor de i motsetning har brukt b0 og b800. Som vi vet vil høyere b-verdier føre til at perfusjon og tubulær gjennomstrømming bidrar mindre til ADC-verdien og den vil bli lavere. Dette ser vi også i studien til Toya et al. (2010, s. 61) der ADC-verdiene er enda lavere ($1.88 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, eGFR>60) og det kan da også ses i forbindelse med at de har benyttet enda høyere b-verdier, b50 og b1000.

Derimot kan vi se i studien til Pawluś et al. (2017, s. 811-816) at de har fått lignende ADC verdier ($1.79, \pm 0.12, \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) som de Toya et al. (2010, s. 59-64) fikk selv om Pawluś et al. brukte lavere b-verdier (b50, b400, b800). I studien deres kommer det aldri frem hva metode for å regne ut ADC-verdier de brukte, men i og med at de benyttet 3 b-verdier, vil det være rimelig å anta at de brukte en bi-eksponentiell formel til å regne ut ADC-verdien. Den bi-eksponentielle

formelen for ADC har potensiale til å filtrere ut perfusjon slik at den ikke bidrar til ADC-verdien og vi får en verdi på diffusjonen som er basert på de cellulære forholdene og ikke på de vaskulære forholdene i tillegg (Thoeny og Keyzer, 2011, s. 25-38).

Disse forskjellene i ADC-verdier og i hvilke b-verdier som er brukt i de ulike studiene fremhever behovet for å komme til en referansestandard for hvilke b-verdier som skal bli brukt i et diffusjonsopptak av nyrene. Det er en mangel på standardisering av DWI-protokoller som Pawluś et al. skriver i studien sin (2017, s. 816). Uten denne standardiseringen vil det være vanskelig å bruke diffusjonsopptak i klinisk praksis, og det vil gjøre det vanskeligere å finne en referanseverdi for ADC-verdier i både friske og syke nyrer. En standardisering av diffusjonsopptak av nyrer vurderes som en forutsetning for at teknikken skal kunne brukes i klinisk praksis.

6.3 Repeterbarhet

6.3.1 Student t-test

Resultatet fra den paret student t-testen viste at det var ingen signifikant forskjell mellom ADC-målingene gjort med en ukes mellomrom i MR1 og MR2. Dette gjelder for alle de anatomiske områdene i nyren. Noen områder ga oss, som man kan se i tabell 5 (paret student t-test), bedre p -verdier enn andre, for eksempel venstre nyreparenkymet der $p = 0.941$ mens i høyre cortex var den mye lavere $p = 0.100$. Derimot kan vi si ved begge disse p -verdiene at det ikke var en signifikant forskjell mellom førstegangsmålingene og andregangsmålingene. Dette samsvarer godt med de funnene som er gjort i andre studier. Som i studien til Cutajar et al. (2010, s 263-268) der de utforsket repeterbarheten i nyrene (paret t-test) både samme dag og etter en måned. Der fant de $p = 0.10$ for cortex og $p = 0.48$ for medulla med en måneds mellomrom og $p = 0.44$ og $p = 0.78$ for opptakene som ble gjort samme dag. I likhet med oss fant de ingen signifikant forskjell mellom målingene.

Jang et al. (2015, s. 1689-1697) fant ingen signifikante forskjeller i sin studie i malignt og friskt brystvev, utenom for denne ene radiologen som fant $p = 0.037$ i frisk brystvev. Ellers så fant de

ingen signifikante forskjeller (Radiolog 1: $p > 0.804$, radiolog 2: $p = 0.878$ i malignt brystvev). Studien til Sorace et al. (2018, 695-707) fant heller ingen signifikante forskjeller med $p = 0.92$ i sin studie av ADC i bryst.

Braithwaite et al. (2009, s. 459-465) fant heller ingen signifikant forskjell mellom opptakene i lever, milt og pankreas med $p = 0.497$ og i studien til Bilgili (2012, s. 2066-2068) som omhandler lever, nyre og milt var alle p -verdiene > 0.05 .

Vi ser i tabell 5 at p -verdiene fra paret student t-test for de ulike anatomiske områdene varierer ganske mye og det er venstre nyre som har de høyeste p -verdiene for alle de anatomiske områdene i nyren. Grunnen til dette klarer vi ikke å finne et skikkelig svar på. Målingene ble gjort i samme opptakene for begge nyrene og de anatomiske områdene, så det skal ikke være på grunn av et avvik mellom opptaksteknikkene. Grunnen til at p -verdiene ikke er høyere, og at målingene varierer litt fra hverandre, kan ses opp mot det at nyrene vil bevege seg ulikt under opptakene som Song, Tipirneni, Johnson, Loeffler og Hillenbrand (2011, s. 147) også påpeker. Grunnen til at venstre nyre har høyere p -verdier enn høyre nyre kan ha en sammenheng med den anatomiske plasseringen deres. Siden høyre nyre er plassert oppunder leveren, som igjen er plassert tett oppunder diafragma, kan det være tenkes at respirasjonstrigget opptak vil påvirke høyre nyres plassering mer enn venstre nyre sin. Når deltakeren puster vil ikke han/hun alltid puste akkurat likt, som gjør at diafragma beveger seg ulikt som igjen kan føre til at leveren plasserer seg ulikt og påvirker plasseringen til den høyre nyren. Venstre nyre derimot kan det tenkes at den ikke vil røre på seg i samme grad siden den ikke har den samme tilknyttingen til større organ som kan utføre mass effect på nyren. Dette kan gjøre at målingene som ble gjort i høyre nyre endte opp med større variasjoner enn de som ble gjort i venstre nyre. Denne variasjonen i respirasjonstrigget opptak kan også være større ved førstegangsopptaket siden pasientene ved andregangsopptaket vet hva de går til og kanskje ender opp med å puste jevnere enn ved førstegangsopptaket.

Det at høyre nyre kan ha beveget mer på seg og vært mindre stabil i plasseringen gjør det også mer sannsynlig at det kan ha påvirket de målte ADC-verdiene hvis man tenker på hvordan

diffusjonopptak blir gjort. For hver b-verdi blir det gjort 3 opptak, en i x-retningen, en i y-retningen, og en i z-retningen. Siden opptakene er gjort respirasjonstrigget vil det være rimelig å gå ut ifra at nyrene ikke har ligget likt plassert for alle gradientretningene (Song et al., 2011, s. 147). Hvis vi tenker at høyre nyre beveger seg mer enn det venstre nyre gjør vil dette være med å skape større avvik mellom hver b-verdi for høyre nyre enn venstre nyre. Og når deltakeren kommer tilbake til retest vil dette skje igjen og fører nok en gang til at målingene ikke er helt nøyaktige og det vil være større sprik mellom førstegangs- og andregangsmålingene enn det ville vært dersom nyren hadde ligget stille.

Vi kan også se at medulla i venstre nyre har de laveste p -verdiene (paret student t-test) for venstre nyre. Dette kan ha en sammenheng med analysemetoden som er brukt gjennom at det er vanskelig å plassere ROIen slik at den ikke omfatter samlerør og deler av nyrebekkenet der det er høyere diffusjon. Dersom ROIen plassert i det første opptaket omfatter en større del samlerør og/eller nyrebekken enn ROIen som blir plassert i det andre opptaket vil dette kunne føre til høyere ADC-verdi siden diffusjonen er friere i samlerør/nyrebekken. Dette vil da føre til en lavere p -verdi siden forskjellene er større mellom første og andregangsmålingene. At dette er grunnen for variasjonen er ikke noe vi kan konkludere med, men som det er ganske sannsynlig at har påvirket det og som betyr at dersom man skal sammenligne ADC-verdier mellom to undersøkelser er vi nødt å være ganske like i plasseringen av ROIen. Dette har vi selvfølgelig prøvd på, men som studenter som er uerfarne innenfor dette området vil det nok ikke være like nøyaktig som det ville vært med en erfaren radiolog.

Selv om vi har disse variasjonene i p -verdier så kan vi fortsatt fastslå at forskjellene ikke er statistisk signifikante, men for noen av de anatomiske områdene kan man si dette med større sikkerhet enn andre.

Selv om en paret student t-test sier at det er ingen signifikante forskjeller mellom første- og andregangsmålingene betyr ikke det nødvendigvis at vi kan bruke det i diagnostikken av sykdommer. Selv om det ikke er signifikante forskjeller, så er det fortsatt svingninger i ADC-

verdien. Disse svingningene kan skyldes sentrering av deltaker, at deltaker er mer eller mindre hydrert når han/hun kommer til andregangsoptaket eller andre parametere som det ikke her mulig å holde konstant mellom hvert opptak, som for eksempel plassering av ROI.

6.3.2 CV-verdier

CV-verdien vi fikk i resultatene våre viste at ADC-målingene er repeterbare med en CV (Tabell 3) = 7.06% og 6.11% for henholdsvis høyre og venstre medulla, 5.38% og 6.70% for høyre og venstre medulla, og 6.52% og 5.91% for høyre og venstre nyreparenkymet. Hvis vi tar for oss bare høyre cortex sin CV, som var 7.06%, vil det si at målingene varierte 7.06% mellom opptakene. Målte CV-verdier for ADC-målinger i tidligere forskning varierer fra 4.8% til 14.7% i studier. Andre studier som målte CV fant disse verdiene; 7% (Sorace et al. 2018, s. 695-707), 14% (CI 95%; 13%, 15%) (Braithwaite et al., 2009, s. 459-465), 4.8% (95% CI 4.0%, 5.7%) (Newitt et al. 2018, s. 1617-1628) og mellom 7.3% og 14.7% (Bilgili, 2012, s. 2066-2068). Noen av disse CV-verdiene kommer riktignok fra studier gjort på bryst, men er likevel relevante med tanke på at de viser at det finnes en systematisk variasjon i ADC-målinger som blir gjort også i andre organ enn nyrene.

CV er et tall på variasjonen mellom målingene for hvert opptak. Hvis vi ser på tallene fra våre funn, og de som er funnet i andre studier ser vi at ADC-målinger har en prosentvis variasjon mellom 4.8% og 14.7%. Dette gjør at dersom en pasient kommer til MR og det blir gjort en ADC-måling, og deretter kommer til en kontroll senere vil en endring på mindre enn 7.06%, dersom vi tar utgangspunkt i den CV-verdien vi fant for høyre nyrecortex (Tabell 4), ikke være nok til at vi kan si at ADC-verdien har blitt svekket eller forhøyet siden sist undersøkelse. Dette er fordi vi vet at det vil kunne ligge en variasjon i målingene mellom hver gang som ikke har med patologi å gjøre.

Om denne variasjonen er noe som er mulig å godta i klinisk praksis må det forskes mer på. Man må komme til en generell konsensus innenfor fagfeltet om hva som er normale ADC-verdier hos friske personer og deretter finne ut hva ADC-verdier som kan være et tegn på restriktiv diffusjon og muligens også patologi i nyrene. Dersom disse verdiene overlapper hverandre med den

iboende variasjonen i målingene vil det kunne by på vanskeligheter når de skal brukes i praksis, eksempelvis om den bildebaserte biomarkøren ADC skal kunne bidra til å påvirke behandling for pasienten. Selvfølgelig vil ikke DWI-MR være den eneste undersøkelsen som vil bli gjort, men håpet er at den kan være en tidlig indikator på sviktende nyrefunksjon eller et alternativ for pasienter som ikke kan få kontrast. Dette er et felt som vil være interessant å forske videre på, men av noen med høyere kompetanse enn hva studenter innehar.

6.3.3 Intraclass Correlation Coefficient

ICC-verdiene vi fikk i resultatene våre ligger mellom 0.116 og 0.493. Dette gir oss en korrelasjon som varierer fra svak (poor) korrelasjon til grei (fair) korrelasjon dersom vi følger Cicchetti og Sparrow (Tabell 3) sine definisjoner for ICC intervall, og dersom vi følger Ko og Li (Tabell 3) sine intervall viser våre ICC-verdier kun svak korrelasjon. Dette avviker fra det som er funnet i studien til Newitt et al. (2018, s. 1617-1628) og studien til Colagrande et al. (2010, s. 912-920). De fant henholdsvis disse ICC-verdiene 0.97 (CI 95%: 0.95, 0.98) og 0.80. De har altså funnet en svært god korrelasjon (Tabell 3, Cicchetti and Sparrow) for sine målinger. De har derimot studert ADC-målinger gjort i tumorer i bryst (Newitt et al., 2018, s. 1617-1628) og leverparenkymet (Colagrande et al., 2010, s. 912-920). Årsaken til at de har oppnådd bedre ICC-verdier enn den vi har, kan være relatert til homogeniteten og hvor enkelt det er å plassere ROIen nøyaktig. Leveren er et mye større organ enn nyrene som gjør at det vil være mye enklere å treffe med plassering av ROIen, samtidig som de slipper å bekymre seg for å plassere den i to ulike typer levervev, mens i nyren må man forsøke å unngå å få med medulla om man skal måle i cortex og omvendt. Uten anatomiske opptak (for 16 av deltakerne) var det svært vanskelig å skille cortex og medulla i nyrene fra hverandre. Dette kan ha vært med på å gjøre slik at korrelasjonen mellom målingene ikke blir like god som den i studier av bryst tumorer og leverparenkymet der det er enklere å se om man havner utenfor det området som skal måles med ROIen.

På grunn av at ADC er følsom for vannmolekyler som beveger seg, vil den ikke bare være følsom for sann diffusjon. Høy perfusjon og tubulær gjennomstrømning i nyrene bidrar også til ADC-verdien (Bilgili, 2012, s. 2066-2068), spesielt ved lavere b-verdier (Toya et al., 2010, s. 62) siden gradientene har kortere varighet som gjør at ikke alle vannmolekyler i perfusjon og tubulær

gjennomstrømming har beveget seg ut av skannområdet og blitt defaset. Siden vi har brukt b-verdiene b50 og b400 kan det være rimelig å anta at både perfusjon og tubulær gjennomstrømming har bidratt til målingene våre. Dette er fysiologiske prosesser som varierer fra dag til dag, da spesielt med hensyn til glomerulær filtrasjon som kan ha en sammenheng med i hvilken grad deltakeren er hydrert (Taouli, 2010, s. 34) blant andre ting. Derfor ble deltakerne instruert til å forberede seg likt før begge opptakene (Eikefjord et al, 2017, s. 4-5), men selv med disse instruksene er det ikke garantert at de fysiologiske forholdene vil være de samme. Fysiologisk variasjon kan føre til høyere eller lavere perfusjon og tubulær gjennomstrømming, som igjen vil føre til endringer i den målte ADC-verdien og vi vil få forskjeller mellom førstegangs- og andregangsopptakene.

6.3.4 Bland-Altman plott

En måte å bedre visualisere repeterbarheten eller forskjellene mellom første- og andregangsmålingene er enklere gjort ved bruk av Bland-Altman plott. Bland-Altman plott gir oss ikke et tall på repeterbarhet eller statistisk signifikans, slik som p -verdien til student t-testen gjør. Den gir oss et mer subjektivt mål på repeterbarhet, et mål det i en viss grad må brukes skjønn for å tolke. Vi får et tall på bias og LoA, men det er opp til oss å vurdere om denne er god nok. Bias er forskjellen mellom ingen forskjell og den gjennomsnittlige forskjellen til målingene.

Bland-Altman plottene våre viste at målingene våre hadde en bias mellom -1.03% og 3.90% . Den minste biasen fant vi i venstre nyreparenkym med en bias = 0.25% .

Hvis vi begynner med å se på høyre nyrecortex (Figur 4), som hadde den høyeste biasen, ser vi at målingene hadde en bias på 3.90% . Denne biasen er det samme som den gjennomsnittlige forskjellen til målingene. Her vil det si at førstegangsmålingene ga oss i gjennomsnitt 3.90% høyere ADC-verdier enn det andregangsmålingene gjorde. Dersom biasen er en negativ verdi, som den vi fikk for venstre medulla betyr det at andregangsmålingene ga oss høyere verdier enn førstegangsmålingene.

En bias på 3.90% gir oss et inntrykk av at målingene samsvarer godt med hverandre, med tanke på at en bias på 0%, altså ingen forskjell mellom målingene, ville vært det ideelle å ha. En slik bias vil derimot være umulig å ha siden det ikke er mulig å få målingene helt like grunnet årsaker som er nevnt tidligere, som det at det alltid er en analytisk impresisjon i målingene. Derfor mener vi at målingene for høyre nyrecortex samsvarer svært godt på bakgrunnen av den lave biasen.

LoA til Bland-Altman plottet forteller oss at 95% av forskjellene i ADC-målingene vil ligge mellom 22.20% og -14.40% noe som virker lovende for eventuell implementering i klinisk praksis, men det behøves analytiske, biologiske, kliniske mål og forskning for å fastslå at disse LoA angir et for stort intervall til å godtas. Derimot kan vi si at biasen er ikke signifikant på bakgrunn av at linjen som angir ingen forskjell ligger innenfor LoA (Giavarina, 2015, s. 141-151).

Resultatene av student t-testene, ICC, CV og Bland-Altman gir oss troen på at ADC er en bildebasert biomarkør som er repeterbar nok til at den kan brukes i diagnostiseringen av ulike nyresykdommer og andre sykdommer. Dette har studier allerede vært inne og undersøkt, noe vi vil komme tilbake til senere i diskusjonen.

6.4 Sammenheng mellom ADC og patologi

For at DWI-MR skal kunne brukes i diagnostikken av nyrer i klinisk praksis er det nødt til å dokumenteres en sammenheng mellom patologi og nedsatt eller forhøyet ADC-verdi i nyren. Flere studier har forsøkt å undersøke en mulig sammenheng. Razek et al. (2017, s.1493-1500) studerte om det var en korrelasjon mellom ADC-verdi og urin og serum biomarkører (albuminuria og kreatinin) og hadde friske deltakere som kontrollgruppe. De konkluderte med at MR-DWI kan hjelpe å differensiere pasienter med macroalbuminuria fra de med normo-microalbuminuria som kan være med å forbedre sykdomsforløpet til den siste gruppen. ADC kan også differensiere friske nyrer fra nyrene til diabetespasienter.

Emre et al. (2015, s. 163-172), Zhao et al. (2014, s. 1117-1122), Xu et al. (2010, s. 978-983), Park et al. (2015, s. 1024-1030) og Palmucci et al. (2015, s. 71-80) dokumenterer alle en sammenheng mellom nedsatt nyrefunksjon og ADC-verdier. Pasienter med CKD eller nedsatt nyrefunksjon (forhøyet kreatinin eller lav CrCl) har en redusert ADC-verdi i nyrene i forhold til friske deltakere. Det er også signifikante forskjeller i ADC mellom de fem ulike gradene av CKD som gjør at DWI-MR kan være med i graderinga av CKD.

Måling av ADC kan også være med å diagnostisere nyrepatologi eller CKD før nivået av kreatinin øker. Det at nyresykdom blir diagnostisert tidligere vil gjøre at behandling kan komme tidligere i gang og kanskje senke morbiditeten til pasienten og forbedre prognosene. Det vil også kunne gi oss muligheten til å evaluere og monitorere nyrefunksjon ikke-invasivt. Noe som vil utelukke risikoen for blødning og infeksjon som finnes ved biopsi (Healthline, 2017), noe som må gjøres ved for eksempel histologisk fibrosescore. De aller fleste MR-maskiner har muligheten til å utføre DWI-MR noe som gjør at det ikke vil være vanskelig å implementere det i den kliniske praksisen.

6.5 Metodekritikk

Metoden vi har valgt, og vår gjennomføring av den har fordeler og ulemper. Ved måten vi har gjennomført målingene på, har vi gjort vårt beste for å få så objektive data som mulig gjennom å bruke en planlagt og systematisk fremgangsmåte. Etersom ROIene er plassert av radiografstudenter, i stedet for eksempel en mer erfaren radiograf eller radiolog, vil nødvendigvis ikke målingene være så gode som de kunne vært. Om vi hadde hatt mer tid, kunne alle tre forfatterne gjennomført egne målinger av deltakerne, slik at vi kunne ha utført et inter-observerstudie for å teste operatør-variasjon, for å se nærmere på ulikhetene som kommer av at forskjellige operatører foretar målingene.

7.0 Konklusjon

Etter å ha studert repeterbarheten til DWI-MR og ADC-målinger har vi kommet til konklusjonen at dette er målinger som har god repeterbarhet med lave CV-verdier og bias, og p -verdier > 0.05 som viser ingen statistisk signifikante forskjeller mellom første og andregangsmålingene. ICC-verdiene våre viste en svak til middels korrelasjon. Alt i alt har ADC-målinger vist seg å ha god repeterbarhet og den virker lovende for fremtidig bruk i klinisk praksis. Hvilke anatomiske områder som var best å måle i av medulla, cortex og parenkymet er vanskelig å konkludere med. Venstre nyre hadde jevnt over de beste test-verdiene for samtlige områder med parenkymet som det aller beste området, så hvis vi skulle anbefalt område å utføre ADC-målinger vil vi anbefale parenkymet.

ADC-verdiene vi fikk var høyere enn de som ble funnet i andre studier, men når vi tar med i betraktningen at vi har lavere b -verdier og at høyere b -verdier gir lavere ADC-verdier konkluderer vi med at våre ADC-verdier samsvarer med de i andre studier. Dette opplyser derimot behovet for forskning på hvilke b -verdier som skal bli brukt i DWI-MR av nyrene. Det må komme en standardisering av protokoll. En slik standard vil gjøre det enklere å forske på sammenheng mellom ADC og patologi i nyrene. Når det er funnet slike sammenhenger, som det allerede er blitt dokumentert i studier, vil ikke DWI-MR være i vanskelig å implementere i klinisk praksis for det fleste sykehus.

8.0 Referanser

Abdi, H. (2010). Coefficient of variation. I Neil Salkind (Red.), *Encyclopedia of research design*. Hentet 10. mai 2019 fra <http://www.utdallas.edu/~herve/abdi-cv2010-pretty.pdf>

Bartlett, J. W., & Frost, C. (2008). Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(4), 466-475. <https://doi.org/10.1002/uog.5256>

Bilgili, M. Y. K. (2012). Reproducibility of apparent diffusion coefficients measurements in diffusion-weighted MRI of the abdomen with different b values. *European journal of radiology*, 81(9), 2066-2068. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.06.045>

Braithwaite, A. C., Dale, B. M., Boll, D. T., & Merkle, E. M. (2009). Short-and midterm reproducibility of apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T diffusion-weighted imaging of the abdomen. *Radiology*, 250(2), 459-465. <https://doi.org/10.1148/radiol.2502080849>

Colagrande, S., Pasquinelli, F., Mazzoni, L. N., Belli, G., & Virgili, G. (2010). MR-diffusion weighted imaging of healthy liver parenchyma: Repeatability and reproducibility of apparent diffusion coefficient measurement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 31(4), 912-920. <https://doi.org/10.1002/jmri.22117>

Cutajar, M., Clayden, J. D., Clark, C. A. & Gordon, I. (2011). Test–retest reliability and repeatability of renal diffusion tensor MRI in healthy subjects. *European journal of radiology*, 80(3), e263-e268. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.12.018>

Eikefjord, E., Andersen, E., Hodneland, E., Hanson, E. A., Sourbron, S., Svarstad, E., ... & Rørvik, J. T. (2017). Dynamic contrast-enhanced MRI measurement of renal function in healthy participants. *Acta Radiologica*, 58(6), 748-757. <https://doi.org/10.1177/0284185116666417>

Emre, T., Kiliçkesmez, Ö., Bükler, A., İnal, B. B., Doğan, H. & Ecdar, T. (2016). Renal function and diffusion-weighted imaging: a new method to diagnose kidney failure before losing half function. *La radiologia medica*, 121(3), 163-172. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0579-0>

Giavarina, D. (2015). Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia medica*, 25(2), 141-151.
<https://doi.org/10.11613/BM.2015.015>

Healthline. (2017, 26. April). Biopsy. Hentet fra <https://www.healthline.com/health/biopsy>.

Jang, M., Kim, S. M., Yun, B. L., Ahn, H. S., Kim, S. Y., Kang, E. & Kim, S. W. (2015).
Reproducibility of apparent diffusion coefficient measurements in malignant breast masses.
Journal of Korean medical science, 30(11), 1689-1697.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.11.1689>

Mowery B.D. (2011). The Paired t-Test. *Pediatric Nursing*. 37(6). 320-321. Hentet 9 mai 2019,
fra <https://search-proquest-com.galanga.hvl.no/docview/911434316?accountid=15685>

Nefrogen systemisk fibrose (2018). I *Norsk elektronisk Legehåndbok*. Hentet fra
<https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nyrer-og-urinveier/tilstander-og-sykdommer/nyresykdommer/nefrogen-systemisk-fibrose/>

Newitt, D. C., Zhang, Z., Gibbs, J. E., Partridge, S. C., Chenevert, T. L., Rosen, M. A., (...) &
Cimino, L. (2018). Test–retest repeatability and reproducibility of ADC measures by breast
DWI: Results from the ACRIN 6698 trial. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
<https://doi.org/10.1002/jmri.26539>

Notohamiprodjo, M., Reiser, M. F. & Sourbron, S. P. (2010). Diffusion and perfusion of the
kidney. *European journal of radiology*, 76(3), 337-347.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.05.033>

Palmucci, S., Cappello, G., Attinà, G., Foti, P. V., Siverino, R. O. A., Roccasalva, F., (...) &
Ettorre, G. C. (2015). Diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in the evaluation
of transplanted kidneys. *European journal of radiology open*, 2, 71-80.
<https://doi.org/10.1016/j.ejro.2015.05.001>

Park, S. Y., Jung, S. E., Jeong, W. K., Kim, C. K., Park, B. K. & Choi, D. (2015). Renal function
impairment in liver cirrhosis: preliminary results with diffusion-weighted imaging at 3 T.
American Journal of Roentgenology, 204(5), 1024-1030. Hentet fra:
<https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.14.13418>

Pawluś, A., Szymańska, K., Łasecki, M., Bładowska, J., Sokołowska-Dąbek, D., Szumarska-Czech, M., (...) & Zaleska-Dorobisz, U. (2017). Which organ should be considered a reference in diffusion weighted imaging of the abdomen?: The reproducibility of ADC measurements of the spleen and the renal cortex on a 1.5 T MR. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 26(5), 811-816.

<https://doi.org/10.17219/acem/60877>

Perinetti, G. (2018) StaTips Part IV: Selection, interpretation and reporting of the intraclass correlation coefficient. *South European journal of orthodontics and dentofacial research*. 5(1) 3-5. <https://doi.org/10.5937/sejodr5-17434>

Prescott J. W. (2012). Quantitative imaging biomarkers: the application of advanced image processing and analysis to clinical and preclinical decision making. *Journal of digital imaging*, 26(1), 97-99. Hentet fra: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10278-012-9465-7>

Radiology Key. (2017, 19. februar). Physics of Diffusion Weighted and Diffusion Tensor Imaging. Hentet fra <https://radiologykey.com/physics-of-diffusion-weighted-and-diffusion-tensor-imaging/>

Ramalho, J., Semelka, R. C., Ramalho, M., Nunes, R. H., AlObaidy, M. & Castillo, M. (2016). Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *American Journal of Neuroradiology*, 37(7), 1192-1198. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4615>

Ramlaul, A. (2010). *Medical imaging and radiotherapy research: Skills and strategies*. Hatfield, Herts: Churchill Livingstone Elsevier.

Razek, A. A. K. A., Al-Adlany, M. A. A. A., Alhadidy, A. M., Atwa, M. A. & Abdou, N. E. A. (2017). Diffusion tensor imaging of the renal cortex in diabetic patients: correlation with urinary and serum biomarkers. *Abdominal Radiology*, 42(5), 1493-1500. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-1021-3>

Song, R., Tipirneni, A., Johnson, P., Loeffler, R. B. & Hillenbrand, C. M. (2011). Evaluation of respiratory liver and kidney movements for MRI navigator gating. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33(1), 143-148. <https://doi.org/10.1002/jmri.22418>

Sorace, A. G., Wu, C., Barnes, S. L., Jarrett, A. M., Avery, S., Patt, D., (...) & Yankeelov, T. E. (2018). Repeatability, reproducibility, and accuracy of quantitative MRI of the breast in the

community radiology setting. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 48(3), 695-707.

<https://doi.org/10.1002/jmri.26011>

Taouli, B. (Ed.). (2010). *Extra-cranial applications of diffusion-weighted MRI*. Cambridge University Press. Hentet fra:

<https://books.google.no/books?id=wE58jWlZydlC&pg=PA34&lpg=PA34&dq=hydration+influence+on+adc+measurement&source=bl&ots=UgLaB7aCqO&sig=ACfU3U0xAkhrrF6d7Z110Gf5ZJNxmV4zMA&hl=no&sa=X&ved=2ahUKewiunbbVp6DiAhXVAXAIHVS6AIEQ6AEwAHoECACQAQ#v=onepage&q=hydration%20influence%20on%20adc%20measurement&f=false>

Thoeny, H. C. & De Keyzer, F. (2011). Diffusion-weighted MR imaging of native and transplanted kidneys. *Radiology*, 259(1), 25-38. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092419>

Toya, R., Naganawa, S., Kawai, H. & Ikeda, M. (2010). Correlation between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and apparent diffusion coefficient (ADC) values of the kidneys. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 9(2), 59-64. <https://doi.org/10.2463/mrms.9.59>

Wang, H. Y., Wang, J., Tang, Y. H., Ye, H. Y., & Ma, L. (2015). Coronal diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the kidney: agreement with axial diffusion-weighted magnetic imaging in terms of apparent diffusion coefficient values. *Chinese medical journal*, 128(4), 499. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.151103>

Westbrook, C. Roth, C.K. & Talbot, J. (2013). *MRI in Practice* (4th ed.). Wiley-Blackwell.

Westbrook, C. & Talbot, J. (2018). *MRI in practice*. Hentet fra:

<https://ebookcentral.proquest.com>

Weir J.P. (2005). Quantifying Test-Retest Reliability Using the Intraclass Correlation Coefficient and the Sem. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 19(1), 231-240. Hentet fra

<https://pdfs.semanticscholar.org/d99a/790cce43f7f20d742f9d379b79de4f767740.pdf>

Xu, X., Fang, W., Ling, H., Chai, W., & Chen, K. (2010). Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in patients with chronic kidney disease: initial study. *European radiology*, 20(4), 978-983. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1619-8>

Zhang, J. L., Rusinek, H., Chandarana, H., & Lee, V. S. (2013). Functional MRI of the kidneys. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(2), 282-293. <https://doi.org/10.1002/jmri.23717>

Zhao, J., Wang, Z. J., Liu, M., Zhu, J., Zhang, X., Zhang, T., (...) & Li, Y. (2014). Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion-weighted MRI. *Clinical radiology*, 69(11), 1117-1122. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.06.011>

9.0 Vedlegg

9.1 Vedlegg 1 Rådata

Vedlagt her ligger rådataen fra målingene som ble brukt til å regne ut ADC-verdiene.



Vedlegg 1
Rådata.xlsx

9.2 Vedlegg 2 ADC-verdier

Her ligger ADC-verdiene og utregningene vedlagt.



Vedlegg 2
ADC-verdier.xlsx