

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Radiologie und Endoskopie

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

(Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Adam)

## **Diffusions-gewichtete Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des hämolytisch urämischen Syndroms**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von

Stephanie Galler

aus Hamburg

Hamburg 2013

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.05.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Habermann**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. U. Wenzel**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1 EHEC und HUS .....	4
1.2 Diagnostik und Therapie .....	4
1.2 Diffusion und ADC .....	5
1.4 Fragestellung .....	5
<b>2. Material</b> .....	<b>7</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	7
2.2 Vergleichskollektiv .....	7
2.3 MRT .....	7
2.4 Doppler-Ultraschall .....	8
<b>3. Methoden</b> .....	<b>9</b>
3.1 MRT-Bildanalyse .....	9
3.2 Doppler-Ultraschall .....	10
3.3 Klinische Daten .....	10
3.4 Statistische Analyse .....	11
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>12</b>
4.1 Klinische Parameter .....	12
4.2 MRT-Daten .....	13
4.3 DW-MRT-Daten .....	13
4.4 Farb-Doppler-US-Daten .....	16
4.5 Vergleich der Farb-Doppler-US-Daten und der DW-MRT-Daten .....	18
4.6 Vergleich der bildgebenden Ergebnisse und der Nierenfunktion .....	19
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>21</b>
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>24</b>
<b>7. Abstract</b> .....	<b>26</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>28</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>29</b>
<b>10. Danksagung</b> .....	<b>32</b>
<b>11. Lebenslauf</b> .....	<b>33</b>
<b>12. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>35</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 EHEC und HUS**

Das hämolytisch urämische Syndrom (HUS) ist klinisch definiert durch eine von Durchfällen geprägte Prodromalphase mit anschließender mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Nierenschäden. Die epidemische Form des HUS wird durch Infektionen mit Shiga-Toxin-produzierenden *Escherichia coli* ausgelöst und ist typischer Weise eine Erkrankung des frühen Kindesalters<sup>1-2</sup>. Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen war die EHEC-Epidemie im Frühsommer 2011. Besonders in Norddeutschland kam es zu schweren Verläufen mit hämolytisch-urämischem Syndrom. Während des EHEC-Ausbruchs 2011 in Deutschland wurde sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen der hochpathogene Keim (O104:H4) nachgewiesen.

Der klinische Verlauf gestaltete sich sehr unterschiedlich. Während dieser Epidemie war bei 59% der Patienten zeitweise eine Hämodialyse nötig, doch in den meisten Fällen erholte sich die Nierenfunktion vollständig<sup>3</sup>. Dennoch ergaben aktuelle Studien bei 12% der Patienten eine schwerstgradige, tödliche verlaufende Niereninsuffizienz sowie bei 25% der Patienten Langzeitfolgen wie Proteinurie, Hypertonie und eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR)<sup>4</sup>.

### **1.2 Diagnostik und Therapie**

Im Rahmen dieser Epidemie wurden neue Behandlungsmethoden im Bezug auf das HUS eingeführt. Dazu gehörten der Plasmaaustausch und die Blockierung des Komplementfaktors C5 durch den Antikörper Eculizimab<sup>5-6</sup>. Nicht-randomisierte Studien zeigten eine klinische Verbesserung, doch das Verhältnis von Chancen und Risiken ist noch nicht geklärt. In Anbetracht der unterschiedlichen Verläufe und der neuen therapeutischen Optionen wäre es von großem Vorteil durch eine Bildgebung Aussagen über das Ausmaß des Parenchymschadens sowie den klinischen Verlauf machen zu können.

Histopathologisch kann der Schweregrad der Erkrankung bestimmt werden durch Untersuchung der glomerulären und arteriellen Schäden. Eine Nierenbiopsie ist jedoch nur in besonders schweren oder unklaren Fällen indiziert, aufgrund der hohen Komplikationsrate<sup>7</sup>. Die Untersuchung mittels Farb-Doppler-Sonographie ist bisher die beste nicht-invasive Untersuchungsmethode bei HUS-Patienten. Sie kann einen Anstieg der Resistance Indices der Nierenarterien, sowie korrelierend Lumenverengungen und –obstruktionen darstellen<sup>8-13</sup>. Es ist allerdings fraglich, ob die Doppler-Sonographie wirklich geeignet ist, um das Ausmaß des Parenchymschadens abzuschätzen, da die Indizes stark beeinflusst werden von der Herz-

frequenz und dem intraabdominellen Druck, der wiederum durch die Ultraschallsonde beeinflusst werden kann. Des Weiteren ist die Sonographie stark untersucherabhängig<sup>8-11</sup>.

### **1.3 Diffusion und ADC**

Unter Diffusion versteht man den Prozess, der zu einer gleichmäßigen Verteilung verschiedener Moleküle in ihrer Umgebung (Flüssigkeit, Gas oder Feststoff) führt. Die treibende Kraft für diesen Konzentrationsausgleich ist die ungerichtete Wärmebewegung der Moleküle, die auch als Brown'sche Molekularbewegung bezeichnet wird. Der Diffusionskoeffizient ist der Faktor für die Stärke der Molekularbewegung und abhängig von Umgebungseigenschaften wie Druck und Temperatur. In biologischen Geweben spricht man von einem „vermeintlichen“ Diffusionskoeffizienten, dem apparent diffusion coefficient (ADC), da die Diffusion in lebenden Organismen zusätzlich von Faktoren wie Mikrozirkulation, Eigenbewegung und dem Aufbau eines Gewebes beeinflusst wird<sup>14</sup>.

Die Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit Diffusion nicht invasiv in vivo darzustellen und so Rückschlüsse auf Struktur und Funktion von Geweben zu ziehen. Im klinischen Alltag hat sich die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT) insbesondere zur frühzeitigen Detektion von zerebralen Ischämien etabliert<sup>15</sup>. Die Anwendung dieses Verfahrens im Bereich des Abdomens war lange durch Bewegungsartefakte eingeschränkt<sup>16</sup>. Durch Verkürzung der Echozeiten (TE) auf unter 50 ms mittels schnellen Akquisitionsverfahren, bei dem ein einziger Impuls der Anregung (single shot) dient, traten Bewegungsartefakte durch Atmung, Peristaltik und Perfusion in den Hintergrund<sup>15, 17</sup>.

In den letzten Jahren fand die DW-MRT daher bereits in verschiedensten Studien zur Untersuchung abdomineller Organe und des Retroperitoneums Anwendung<sup>18-25</sup>. Die Nieren wurden insbesondere von der Schweizer Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Harriet Thoeny untersucht<sup>26-30</sup>.

### **1.4 Fragestellung**

Eine weitere Möglichkeit der quantitativen, nicht-invasiven HUS-Diagnostik erhofften wir uns von der DW-MRT, da sie zuvor bereits in Studien zur Untersuchung verschiedener Nierenerkrankungen eingesetzt wurde<sup>26-28, 30</sup>.

Bei der DW-MRT werden Standard-MR-Untersuchungen ergänzt durch funktionelle Informationen ohne die Gabe von Kontrastmittel, so dass auch Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min) untersucht werden können. Bisherige Studien haben gezeigt, dass mittels DW-MRT charakteristische Veränderungen im Zuge akuter Nierenschäden nachweisbar sind und sich Funktionseinschränkungen durch Bestimmung von ADC-Werten quantifizieren lassen.<sup>26-27</sup>

Ziel unserer Untersuchung war es, die Nierenmorphologie und -funktion von an HUS erkrankten Patienten und gesunden Probanden mittels DW-MRT und Farb-Doppler-Sonographie zu vergleichen.

## **2. Material**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der EHEC-Epidemie 2011 wurde ein Patientenkollektiv von 15 Erwachsenen im mittleren Alter von 32,1 Jahren (12 Frauen und 3 Männer im Alter von 18 – 61 Jahren) mit in Stuhlkulturen positivem EHEC-Befund und der Symptomatik eines HUS untersucht. Diese Symptomatik ließ sich laborchemisch als eine Kombination aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie sowie einer Einschränkung der Nierenfunktion dokumentieren. Die Patienten wurden in der Zeit zwischen Mai und Juli 2011 in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt.

### **2.2 Vergleichskollektiv**

Für diese prospektive Arbeit lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor (Bearbeitungsnummer PV3856). Entsprechend den Vorgaben der Ethikkommission unterschrieben alle Probanden, die in die Studie eingeschlossen werden sollten, nach erfolgter Aufklärung über die Studie und die nötigen Untersuchungen eine Einverständniserklärung. Fünfzehn in Alter und Geschlecht übereinstimmende Probanden („-matched-pair-“) im durchschnittlichen Alter von 33,3 (12 Frauen und 3 Männer im Alter von 20-62) wurden kernspintomographisch und sonographisch untersucht. Bei keinem der Probanden gab es Hinweise auf eine renale Erkrankung, eine Gefäß- oder Herzerkrankung oder eine Hypertonie.

### **2.3 MRT**

Die Magnetresonanztomographien wurden in Rückenlage mit dem Kopf voraus in einem 1,5-Tesla-Gerät (Magnetom Symphony; Siemens AG Healthcare, Erlangen, Germany) mit einer maximalen Gradientenstärke von 30 mT/m und einer maximalen Gradientenanstiegsgeschwindigkeit von 125 T/m/s untersucht. Das Gerät lief mit der aktuellsten Softwareversion, die zum Beginn der Studie auf dem Markt war (Syngo MR VA30 B, Siemens AG Healthcare, Germany). Zur Aufzeichnung der Signale wurde eine Körperspule mit 6 Elementen fürs Abdomen kombiniert mit 2 Elementen einer Wirbelsäulenspule. Für der Darstellung der Nierenmorphologie wählten wir eine koronale und transversale breath-hold T2-weighted half fourier-acquired single shot turbo spin echo (HASTE; Schichtdicke 3,0 mm; Schichtabstand 3,0 mm; Sichtfeld (field of view: FOV) 400 mm; Matrixgröße 256; ein Signal erfassend; Voxelgröße 1,8 x 1,6 x 4,0 mm; Wiederholungszeit in ms/Echozeit in ms: 820/67; partieller Fourier Faktor 5/8; 40 Schichten erfassend; totale Messungszeit jeweils 22 s).

Transversale Aufnahmen der Nieren wurden erstellt mittels einer T1-gewichteten in- und opposed-phase spin-echo sequence (TR 180 ms, TE = 2,35 ms bzw. = 4,76 ms) mit einer Schichtdicke von 5 mm, einem Schichtabstand von 3 mm und einem FOV von 350 mm.

Zur Darstellung der Nierenfunktion wurde eine koronale atem-getriggerte echoplanare DWI Sequenz genutzt. Die Sequenz war durch folgende Parameter speziell ausgelegt auf die Darstellung der Nieren: 21 Schichten, Schichtdicke 5 mm, Schichtabstand 1 mm, FOV 350 mm, Matrix 128, Bildauflösung 2,3 x 1,8 mm; Bandweite 1500 Hz/Px, optimiert für minimale Echodarstellung, partieller Fourier Factor 6/8, TR 2700 ms, TE 76 ms, Signaldurchschnitt 5. Folgende diffusionsgewichtete b-Werte wurden verwendet: 0, 50, 100, 150, 300, 500, 700 und 900 s/mm<sup>2</sup>. Wir verwendeten eine parallele Bildgebungstechnik (generalized autocalibrating partially parallel acquisition, GRAPPA) mit einem Akzellerationsfaktor von 2. Die Schichtauswahl entsprach der zuvor durchgeführten koronalen T2-gewichteten Sequenz. Die minimale Messungszeit lag bei 7,5 min.

## **2.4 Doppler-Ultraschall**

Die Doppler-Sonographien wurden durchgeführt von zwei Radiologen (K.H.: 20 Jahre Erfahrung im Ultraschall der Nieren; J.H.: 8 Jahre Erfahrung im Ultraschall der Nieren) an einem Logic E9 (GE Healthcare, Chalfont St Giles, GB) mit einem konvexen Schallkopf (M6C-D, 2-7 MHz) und einem von zwei Linear-Schallköpfen (9L-D, 2-8 MHz, 44 mm; ML6-15D, 4-13 MHz, 50 mm). Je nach anatomischen Gegebenheiten wurde eine Einstellung von vorne, von der Seite und von lateral-hinten gewählt für den Doppler-US<sup>31</sup>. Der Schallkopf wurde in einem Winkel von weniger als 60° zum unteren Gefäß aufgesetzt.

Die US-Untersuchungen waren für denselben Tag geplant wie die Bildgebung mittels MRT. Aufgrund der begrenzten Transportkapazitäten für infektiöse Patienten während der akuten HUS-Epidemie, mussten einige Untersuchungen verschoben werden (Abstand zwischen MRT und US 3,4 Tage ± 3,7 Tage).

Die Gefäßversorgung der Nieren wurde mittels Farbdoppler im Power-Doppler-Modus dargestellt. Zur Abbildung des gesamten Gefäßbaumes wurde ein Sektor-Schallkopf (2-7 MHz) eingesetzt und ein hochauflösender Linear-Schallkopf (4-13 MHz) kam zum Einsatz zur Darstellung der kortikalen Gefäße.

### 3. Methoden

#### 3.1 MRT - Bildanalyse

Die T1- und T2-gewichteten Sequenzen wurden genutzt, um die Morphologie der Nieren, die Abgrenzung von Kortex und Medulla, aber auch die Abhebung des Gesamtorgans vom perirenenalen Gewebe zu beurteilen. In den Aufnahmen wurde nach Ansammlungen freier intraabdomineller Flüssigkeit sowie perirenenalen Flüssigkeitsretentionen gesucht, um das Ausmaß der Nierenbeteiligung bildmorphologisch zu untermauern. Ein weiteres Kriterium war das „perirenale stranding“ (gesteigerte Lymphdrainage im perirenenalen Fett), das besonders bei Entzündungen der Niere auftritt.

Um die Nierenvolumina von Patienten und Probanden zu vergleichen, wurden Länge, Breite und Tiefe (kranio-kaudal, rechts-links und ventro-dorsal) jeder Niere ausgemessen in den koronalen und transversalen T2-gewichteten Sequenzen. Am Nierenhilus wurden die Maße für Breite und Tiefe genommen. Anschließend wurden die Nierenvolumina mittels folgender Ellipsoid-Formel berechnet:  $\text{Volumen} = \pi/6 \times (\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Dicke})^{32}$ .

Die Diffusionswerte wurden auf Basis einer Pixel-für-Pixel-Auswertung berechnet, wobei der Grauwert eines Pixels linear mit den ADC-Werten korreliert - ausgedrückt in  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Die ADC-Werte wurden mit der Methode des kleinsten Quadrats anhand folgender Gleichung berechnet:  $S(i) = S_0 \times e^{(-b_i \times \text{ADC})}$ , wobei  $S(i)$  die Signalintensität darstellt gemessen und  $b_i$  das korrespondierende Bild des b-Wertes<sup>33</sup>.  $S_0$  ist eine Variable, welche die exakte Signalintensität für einen b-Wert von  $0 \text{ s/mm}^2$  angibt<sup>34</sup>. Die ADC-Werte wurden mit 3 unterschiedlichen Gruppen von b-Werten berechnet:  $\text{ADC}_{\text{TOT}}$  mit allen b-Werten (0, 50, 100, 150, 300, 500, 700 und  $900 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) zur Darstellung der Perfusions- und Diffusionseffekte,  $\text{ADC}_{\text{LOW}}$  mit b-Werten  $\leq 100 \text{ s/mm}^2$  zur Darstellung der Mikroperfusion und  $\text{ADC}_{\text{HIGH}}$  mit b-Werten  $\geq 500 \text{ s/mm}^2$  zur Darstellung der Diffusion.

Regionen zur Auswertung (“regions of interest” (ROI)) wurden im unteren, mittleren und oberen Bereich der linken und rechten Niere platziert. Hierbei wurden jeweils im Kortex und der Medulla in drei unterschiedlichen Schichten Messungen durchgeführt, so dass insgesamt pro Individuum 18 kortikale und 18 medulläre Regionen der Auswertung dienten. Die mittleren Größen der ROIs bei Patienten und Probanden lagen jeweils bei  $0,38 \pm 0,029 \text{ cm}^2$  respektive  $0,39 \pm 0,033 \text{ cm}^2$ . Für die Auswertung der diffusionsgewichteten MR-Untersuchungen setzten zwei Mitarbeiter (J.H.: sechs Jahre Erfahrung mit renalem MR und DWI; S.G.: Promovendin) konsensuell ROIs in den diffusionsgewichteten Bildern mit einem b-Wert von  $0 \text{ s/mm}^2$  sowie in den  $\text{ADC}_{\text{TOT}}$ ,  $\text{ADC}_{\text{LOW}}$  und  $\text{ADC}_{\text{HIGH}}$  Darstellungen. Für jedes ADC-Bild wurde jeweils für die linke und rechte Niere eine mittlere kortikale und medulläre ROI berechnet.

Die ROIs der linken und rechten Niere wurden zusammengenommen, um eine einzige mittlere ROI-Größe für Kortex und Medulla zu erhalten.

### **3.2 Doppler-Ultraschall**

Die Doppler-US-Untersuchungen erfolgten nach einem definierten Ablauf und beinhalteten die aktuelle morphologische Darstellung des renalen Parenchyms und der farbcodierten Dopplersignale der renalen Arterien, der interlobären Arterien, der Arcuate-Arterien und der interlobulären Arterien. Die kortikale Echogenität der rechten Niere wurde im Vergleich zum Leberparenchym kategorisiert (weniger echogen als die Leber; der Leber entsprechend; echogener als das Leberparenchym)<sup>35</sup>.

Die Gefäßversorgung der Nieren wurde mittels Farbdoppler im Power-Doppler-Modus dargestellt. Mit den ermittelten Daten legten wir eine 3-spaltige Tabelle zur kortikalen Gefäßdichte in Anlehnung an die Klassifikation von Martinoli et al. an. Diese dient der Beurteilung transplantierte Nieren<sup>36-37</sup>: Kategorie 1 – Normale Darstellung mit regulärer Perfusion des Kortex mit Ausnahme der meisten superfizialen Anteile, Kategorie 2 – spärliche Gefäßdarstellung mit einer reduzierten Anzahl von Arcuate- und Interlobulargefäßen – anteilig perfundierter Kortex, Kategorie 3 – keine kortikale Gefäßdarstellung bei fehlenden Doppler-Signalen. Zusätzlich wurden Spektralanalysen der renalen Arterien und der Arcuate-Arterien an mindestens zwei unterschiedlichen Stellen angefertigt. Zur Dokumentation wurden die Ergebnisse mit der höchsten Geschwindigkeit ausgewählt. Mittlere Spitzen der systolischen Geschwindigkeit und Resistance Indices (RI), wurden aus den Werten rechts- und linksseitiger Messungen errechnet. Wenn kortikal die Erfassung von Messwerten nicht gelang, wurde keine Flussgeschwindigkeit bestimmt.

### **3.3 Klinische Daten**

Um den Schweregrad der Erkrankung unserer Patienten klinisch beurteilen und mit den Ergebnissen aus DW-MRT und Sonographie korrelieren zu können, nutzten wir folgende Parametern, die wir Arztbriefen, Labor- und Dialyseberichten sowie Medikamenten- und Untersuchungsprotokollen entnahmen: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Abstand zwischen Symptombeginn und Untersuchung, Anzahl der Dialysetage, maximaler Blutdruck und Blutdruck am Untersuchungstag, Anzahl der antihypertensiven Medikamente, Datum des Behandlungsbeginns mit Eculizimab, neurologische Symptome, minimale Thrombozytenzahl, minimales Hämoglobin, maximale LDH sowie minimale eGRF und eGRF am Untersuchungstag (Formel:  $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times c^{-1,154} \text{ [mg/dl]} \times \text{Alter}^{-0,203} \text{ [Jahre]} \times k$ ; c = Kreatinin-konzentration im Serum; k = Korrekturfaktor (Frauen 0,742, Männer 1,0)).

### 3.4 Statistische Analyse

Um das Ausmaß der Differenzen zwischen den Untersuchungsergebnissen bei den an HUS erkrankten Patienten und den gesunden Probanden metrisch darzustellen, wurden Student's t-tests angewendet auf die mittleren Untersuchungsergebnisse ( $ADC_{TOT}$ ,  $ADC_{LOW}$  und  $ADC_{HIGH}$  Werte;  $\Delta ADC_{CORTEX-MEDULLA}$ ; Nierenvolumina; systolische Spitzengeschwindigkeiten; RI). Der  $\chi^2$ -Test wurde zum Vergleich nicht-metrischer Variablen (kortikale Echogenität, Schema der renalen Gefäßversorgung) genutzt. Ein Vergleich der ADC-Werte mit dem Schema der renalen Gefäßversorgung wurde mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) und Scheffé Tests (post-hoc Test) für multiple Vergleiche möglich. Das Ausmaß der Zusammenhänge zwischen klinischen sowie laborchemischen Parametern (Hämoglobin, Thrombozyten, LDH, eGFR, Hämodialyse, Anzahl der Dialysetage, Intervall zwischen Bildgebung und Symptombeginn) und den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren wurde ermittelt mit Rangkorrelation nach Spearman. Die statistische Signifikanz lag bei einem p-Wert unterhalb von 0,05. Alle statistischen Analysen wurden erstellt mit dem Statistikpaket für Sozialwissenschaften IBM SPSS Statistics 19 (Release 19.0.0.1; IBM, Armonk, New York, USA).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Parameter

Für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, lag mindestens eine HUS-positive Stuhlkultur vor. Dabei handelte es sich stets um eine Infektion mit dem Keim EHEC der Gruppe O104:H4. 10/15 Patienten (66,7%) zeigten im Rahmen der Erkrankung neurologische Symptome. Hierzu zählten Aphasie, Apraxie, Desorientierung sowie Wortfindungsstörungen, Vigilanzminderung, Doppelbilder bei Abduzensparese und epileptische Anfälle, von denen 7/15 Patienten betroffen waren. Ein Patient entwickelte im Krankheitsverlauf eine Enzephalopathie mit Status epilepticus. Bei allen Patienten lagen während ihrer stationären Behandlung Blutdruckwerte > 140/90 mmHg vor, was gemäß der Definition der WHO (World Health Organization) als Hypertonie zu werten ist. 10/15 Patienten (66,7%) wurden zum Untersuchungszeitpunkt bereits antihypertensiv behandelt.

In Tabelle 3 sind die laborchemischen und klinischen Daten der Patienten sowie die Komplikationen während des stationären Aufenthaltes dargestellt. Die MR-Untersuchungen fanden im Schnitt  $16,1 \pm 13,6$  Tage (Min.: 2 Tage, Max.: 41 Tage) nach Symptombeginn statt. 6/15 Patienten (40%) wurden zur Zeit des MRTs bereits dialysiert, 13/15 Patienten (87%) waren einer Plasmaseparation unterzogen worden und bei 12/15 Patienten (80%) war eine Therapie mit dem monoklonalen C5-Antikörper Eculizumab begonnen worden.

**Tabelle 1:** Untersuchungs- und Laborergebnisse sowie Behandlung der Patienten mit HUS im Krankenhaus

Patient (Nr.)/Alter/ Geschlecht (M/W)	Tage im Krankenhaus	Dialyse-tage	Minimale eGFR (ml/min)	Maximale LDH (U/L)	Minimales Hämoglobin (g/dl)	Minimale Thrombozyten ( $\times 10^9/L$ )	Antihypertensive Medikamente (Anzahl)	Neurologische Symptome (J/N)
1/61/W	29	24	6	1200	5,8	22	4	J
2/42/M	38	28	6,5	2543	6,1	33	1	J
3/44/M	41	0	32,9	2063	6,1	15	2	N
4/41/W	58	39	6,4	901	6,3	36	1	J
5/39/M	5	0	59,7	492	9,6	69	1	N
6/36/W	29	13	5,1	2083	6,6	27	1	J
7/35/W	22	22	5,2	2897	6,1	45	0	J
8/30/W	11	0	51,0	369	9,2	51	0	N
9/27/W	33	19	7,3	866	6,5	89	2	J
10/26/W	18	11	4,3	2210	5,9	52	0	N
11/26/W	39	25	5,7	2354	6,9	28	1	J
12/22/W	23	11	13,2	1426	6,8	85	0	J
13/21/W	38	8	6,8	880	6,4	22	5	J
14/20/W	41	18	13,6	1714	6,3	33	4	J
15/18/M	11	19	8,8	1976	6,4	18	0	N
Alle Patienten	30,8 $\pm 13,1$	16,9 $\pm 10,7$	12,3 $\pm 13,3$	1677 $\pm 748$	6,5 $\pm 0,8$	40 $\pm 23$	1,5 $\pm 1,7$	10/15 (66,7%)

## 4.2 MRT-Daten

Das mittlere Nierenvolumen war bei den an HUS erkrankten Patienten signifikant größer als bei den gesunden Probanden. Es ergaben sich hohe Standardabweichungen und ein großes Spektrum an unterschiedlichen Volumina (Patienten:  $170,14 \pm 53,0$  ml, Spektrum: 111,51 - 297,87 ml; Probanden:  $121,59 \pm 19,1$  ml, Spektrum: 92,23 - 164,31 ml;  $P < 0,001$ )(Abb.1).

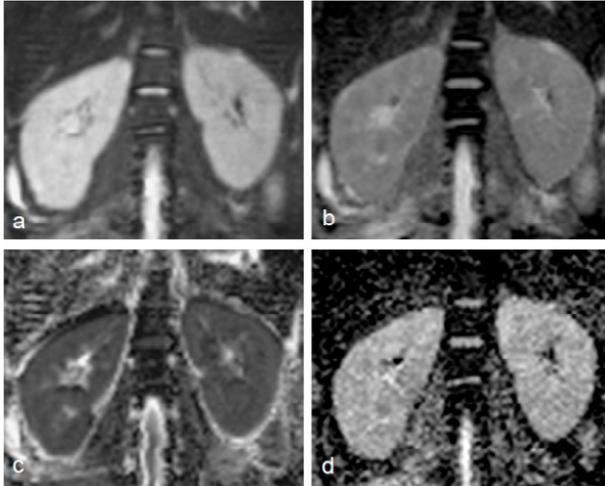


Abb. 1: 26-jährige HUS-Patientin (Patient-Nr. 10, Tabelle 2)

(a) koronares atem-getriggertes echoplanares DW- Bild mit  $b=0$  s/mm<sup>2</sup> (b-d) monoexponential berechnete ADC Maps: (b)  $ADC_{TOT}$  mit allen b-Werten 0-900s/mm<sup>2</sup> (c)  $ADC_{LOW}$  mit b-Werten  $\leq 100$  s/mm<sup>2</sup> (d)  $ADC_{HIGH}$  mit b-Werten  $\geq 500$  s/mm<sup>2</sup>. Die hohe Signalintensität der Nieren im  $b=0$  Bild ist Zeichen der ödematösen Schwellung (Nierenvolumen von 294 und 298ml).

Bei 11/15 Patienten (73,3%) fiel eine geringe Abhebung des Kortex gegen die Medulla auf in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen. Bei vier Patienten (4/15, 26,7%) erschienen die Nieren in der konventionellen MRT normal. Bei zwei Patienten (2/15, 15,3%) ließen sich segmentale Abweichungen am unteren Pol der linken Niere feststellen. Dies wurde begründet durch die vorher durchgeführten Biopsien. Weitere segmentale Unterschiede oder Abweichungen zwischen rechter und linker Niere wurden nicht erkannt. Bei 9/15 Patienten (60%) zeigten sich Flüssigkeitsretention und freie Flüssigkeit im Abdomen. „Perirenales stranding“ (gesteigerte Lymphdrainage) wurde bei allen 15 Patienten in den MR-Bildern gesehen. Bei den gesunden Probanden ergaben sich aus den MR-Untersuchungen keine Veränderungen der Nieren.

## 4.3 DW-MRT-Daten

Bei den an HUS erkrankten Patienten waren im Vergleich zu den gesunden Probanden sowohl in der  $ADC_{TOT}$  als auch in der perfusionssensitiven  $ADC_{LOW}$  die kortikalen Werte deutlich geringer ( $P$  0,001 und 0,051). Die  $ADC_{LOW}$  Werte waren bei Patienten und Probanden weit gestreut. Der Vergleich der kortikalen  $ADC_{HIGH}$  Werte mit allen ADC-Werten des Nierenmarks ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden ( $P$  0,246) (Tbl. 2).

Tabelle 2: Ergebnisse der DW-MRTs

Patienten und Probanden	ADC <sub>TOT</sub> (x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)		ADC <sub>LOW</sub> (x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)		ADC <sub>HIGH</sub> (x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	
	Kortex	Medulla	Kortex	Medulla	Kortex	Medulla
1*	1,74	1,84	3,00	2,59	1,40	1,51
2*	1,29	1,57	2,36	2,90	1,13	1,20
3	1,93	1,85	3,22	2,89	1,50	1,52
4	1,71	1,66	1,82	2,02	1,47	1,46
5	2,24	2,15	4,50	4,85	1,51	1,65
6*	1,92	2,00	3,95	3,81	1,87	1,91
7	1,85	1,85	3,07	3,10	1,53	1,49
8	2,08	2,01	3,70	3,54	1,49	1,35
9	1,60	1,65	2,88	2,78	1,39	1,49
10	1,91	1,80	2,82	2,59	1,70	1,52
11*	1,66	1,86	3,51	3,51	1,23	1,47
12	1,76	1,70	2,89	2,78	1,26	1,16
13	1,92	1,84	3,37	2,82	1,56	1,48
14	1,63	1,65	2,36	2,71	1,39	1,37
15	1,70	1,63	2,38	2,50	1,44	1,45
<b>Alle Patienten (n=15)</b>	1,79 ± 0,22	1,8 ± 0,16	3,06 ± 0,69	3,03 ± 0,68	1,46 ± 0,18	1,47 ± 0,17
<b>Patienten mit bandartigen Signalabsenkungen im Kortex(n=4)</b>	1,65 ± 0,27	1,82 ± 0,18	3,21 ± 0,68	3,2 ± 0,56	1,41 ± 0,33	1,52 ± 0,29
<b>Alle Probanden (n=15)</b>	2,04 ± 0,1	1,9 ± 0,10	3,46 ± 0,35	3,14 ± 0,34	1,54 ± 0,11	1,51 ± 0,13

**Anmerkung:** Patienten-Nummern mit \* weisen die Fälle aus, deren Nierenrinden eine bandartige Signalabsenkung in den ADC Maps zeigten.

Die Nieren der HUS-Patienten wiesen im Vergleich zu den Nieren der Probanden geringe Unterschiede zwischen Rinde und Mark auf für die Werte ADC<sub>TOT</sub> und ADC<sub>LOW</sub> ( $\Delta$  ADC<sub>TOT</sub> KORTEX-MEDULLA Patienten vs. Probanden:  $0,008 \pm 0,12$  vs.  $0,14 \pm 0,06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;  $P < 0,001$ ;

$\Delta \text{ADC}_{\text{LOW KORTEX-MEDULLA}}$  Patienten vs. Probanden:  $0,029 \pm 0,3$  vs.  $0,32 \pm 0,44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,  $P$  0,043). Bei 4/15 Patienten (26,7%) bildete sich am renalen Kortex eine bandartige Signalabsenkung ab. Diese stellte sich am eindrucksvollsten dar in den  $\text{ADC}_{\text{TOT}}$  Maps (Abb. 2 und Abb. 3). Im Vergleich dieser Patienten mit den anderen Patienten zeigte sich eine umgekehrte kortiko-medulläre Signalverteilung ( $\Delta \text{ADC}_{\text{TOT KORTEX-MEDULLA}} -0,16 \pm 0,09$  vs.  $0,05 \pm 0,05$ ;  $P < 0.001$ ) (Abb.4) (Tbl. 2).

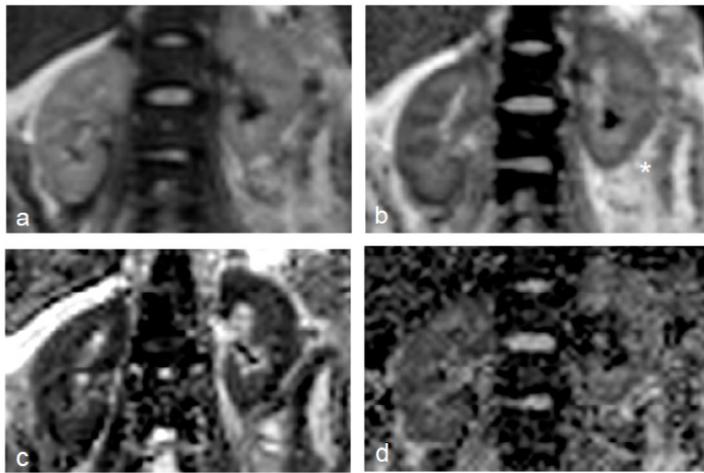
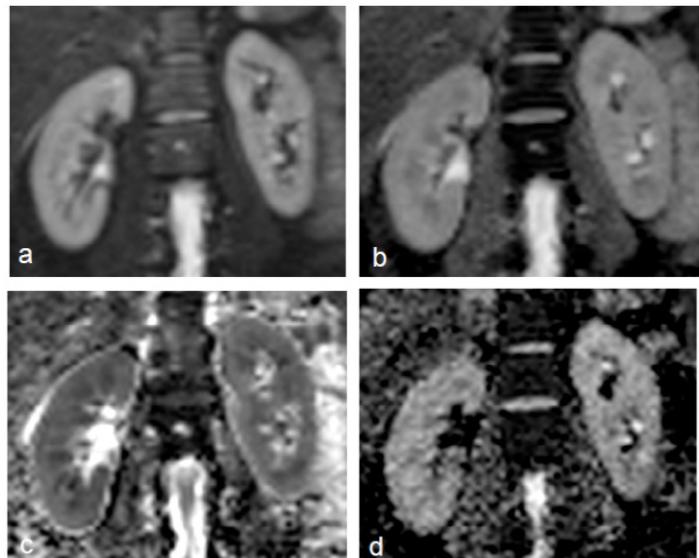


Abb. 2: 42-jährige HUS-Patientin (Patient-Nr. 2, Tbl. 2)

(a) koronares atem-getriggertes echoplanares DW- Bild mit  $b=0 \text{ s/mm}^2$  (b-d) monoexponential berechnete ADC Maps: (b)  $\text{ADC}_{\text{TOT}}$  mit allen b-Werten 0-900s/mm<sup>2</sup> (c)  $\text{ADC}_{\text{LOW}}$  mit b-Werten  $\leq 100 \text{ s/mm}^2$  (d)  $\text{ADC}_{\text{HIGH}}$  mit b-Werten  $\geq 500 \text{ s/mm}^2$ . Bandförmige Hypointensität im renalen Kortex in  $\text{ADC}_{\text{TOT}}$  (b) und im perfusionssensitiven  $\text{ADC}_{\text{LOW}}$  (c) Wandverdicktes Kolon descendens aufgrund infektiöser Kolitis zeigt sich hypointens in  $\text{ADC}_{\text{TOT}}$  Maps (b,\*).

Abb. 3 42-jährige gesunde Probandin  
 (a) koronares atem-getriggertes echoplanares DW- Bild mit  $b=0 \text{ s/mm}^2$  (b-d) monoexponential berechnete ADC Maps: (b)  $\text{ADC}_{\text{TOT}}$  mit allen b-Werten 0-900s/mm<sup>2</sup> (c)  $\text{ADC}_{\text{LOW}}$  mit b-Werten  $\leq 100 \text{ s/mm}^2$  (d)  $\text{ADC}_{\text{HIGH}}$  mit b-Werten  $\geq 500 \text{ s/mm}^2$ .



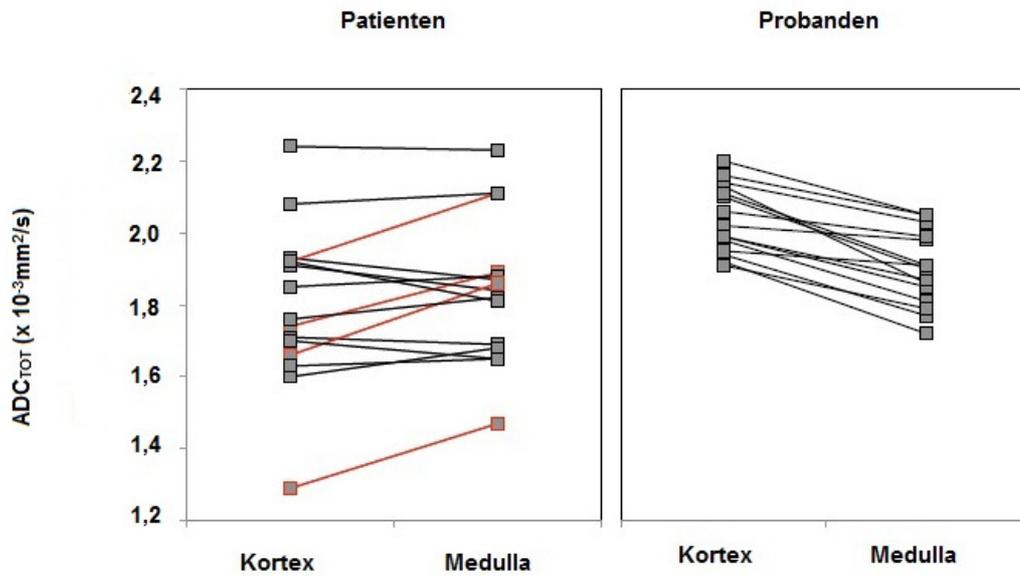


Abb. 4: ADC<sub>TOT</sub>-Werte des renalen Kortex und der Medulla bei Patienten und Probanden. Im Allgemeinen war der Abfall der ADC<sub>TOT</sub>-Werte bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden im Kortex stärker als in der Medulla. So ergab sich eine geringere kortiko-medulläre Differenz bei den Patienten. Bei 4 Patienten lagen die kortikalen ADC-Werte unterhalb der medullären Werte. Hier erschien der renale Kortex bandartig hypodens gegen die Medulla abgehoben (Abb.2).

#### 4.4 Farb-Doppler-US-Daten

US-Untersuchungen waren bei 14/15 Patienten vorhanden, Doppler-US-Untersuchungen bei 12/15 Patienten. Beide Untersuchungen unterblieben bei einem Patienten, der nicht transportabel war. Die zwei Patienten, bei denen keine zusätzliche Doppler-Untersuchung durchgeführt worden war, hätten aufgrund ihres schlechten Zustands die für die Untersuchung nötigen Positionswechsel nicht toleriert. Bei den gesunden Probanden stellte sich der renale Kortex hypodens dar als das Leberparenchym, was der Norm entspricht. Die Arcuate- und die interlobulären Gefäße waren überall gut darstellbar (Kategorie 1, Abb. 5).



Abb. 5: 42-jährige gesunde Probandin. (a) Das Ultraschall-Bild von vorne zeigt, dass die rechte Niere sich regulär weniger echogen als die Leber abbildet. (b) Das Power-Doppler-Bild der linken Niere zeigt die typischen Verästelungen des Gefäßbaumes am kortikomedullären Übergang. (c) Farbdoppler-Bild mit normalem Flussignal in einer Arcuate-Arterie.

Hingegen war die Echogenität des renalen Kortex bei 10/14 Patienten mit entsprechender Untersuchung (71,4%) angehoben. Bei 8/12 Patienten (66,7%) waren die renalen Gefäße deutlicher schlechter abzubilden, was dem Kategorie 2 entsprach (Abb. 6).



Abb. 6: 26-jährige HUS-Patientin: (a) Das Ultraschall-Bild der rechten Niere von vorne zeigt, dass Niere und Leber ungefähr gleich echogen erscheinen. (b) Das Power-Doppler-Bild zeigt einen reduzierten Gefäßbaum am kortiko-medullären Übergang der rechten Niere (Kategorie 2). (c) Das Doppler-Spektrum einer Arcuate-Arterie zeigt ein normales Flussmuster.

Bei 4/12 Patienten (33,3%) ließ sich das Untersuchungsergebnis dem Kategorie 3 zuordnen, da in diesen Fällen gar kein Dopplersignal am kortiko-medullären Übergang aufgezeichnet werden konnte (Abb. 7).

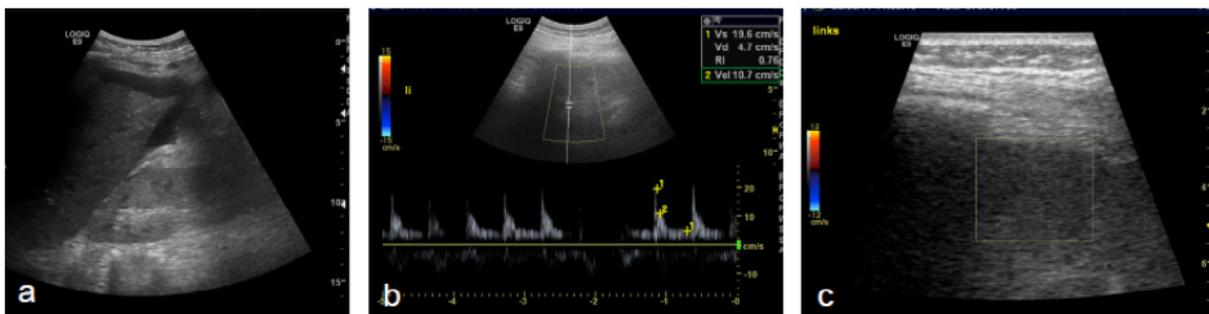


Abb. 7: 42-jährige HUS-Patientin: (a) Ultraschall-Bild der rechten Niere von vorne. Die Niere stellt sich echogener dar als die Leber. (b und c) Doppler-Sonographie der linken Niere (b) Das Doppler-Spektrum der Nierenarterie gibt eine verminderte systolische Spitzengeschwindigkeit an. (c) Am Übergang von renalem Kortex zur Medulla konnte kein farb-codierter Fluss abgebildet werden (Kategorie 3).

Bezüglich der systolischen Spitzengeschwindigkeiten in den Nieren- und Arcuate-Arterien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden ( $P$  0,098 und 0,969; Tabelle 3). Die Resistance Indices der Nieren- und Arcuate-Arterien waren bei den Patienten leicht angehoben ( $P$  0,007 und 0,005; Tbl. 3).

**Tabelle 3: Ergebnisse der Doppler-Sonographien**

<b>Parameter</b>	<b>Patienten (n=14)</b>	<b>Probanden (n=15)</b>	<b>P-Werte</b>
<b>Echogenität</b>			<0,001
Weniger echogen als die Leber (normal)	4	15	
Der Leber entsprechend	6	0	
Echogener als die Leber	4	0	
<b>Kortikale Gefäße</b>			<0,001
Kategorie 1 (normal)	0	15	
Kategorie 2 (vermindert)	8	0	
Kategorie 3 (nicht darstellbar)	4	0	
<b>Nierenarterie</b>			
Systolische Spitzengeschwindigkeit (cm/s)	42,29 ± 10,51 (n=12)	50,62 ± 13,9 (n=15)	0,098
Resistance Index (RI)	0,68 ± 0,09 (n=12)	0,63 ± 0,07 (n=15)	0,07
<b>Arcuate-Arterien</b>			
Systolische Spitzengeschwindigkeit (cm/s)	18,24 ± 3,8 (n=8)	18,19 ± 3,0 (n=15)	0,969
Resistance Index (RI)	0,65 ± 0,11 (n=8)	0,54 ± 0,04 (n=15)	0,005

**Anmerkung:** Bei 4 Patienten waren die Arcuate-Arterien nicht darstellbar, so dass weder systolische Geschwindigkeiten noch RI gemessen werden konnten.

#### **4.5 Vergleich der Farb-Doppler-US-Daten und der DW-MRT-Daten**

Es fand sich ein Zusammenhang zwischen den mittleren  $ADC_{TOT}$  Werten und der Zuordnung zu den Kategorien entsprechend der Darstellbarkeit der renalen Gefäße mittels Farbdoppler: Verglichen mit den  $ADC_{TOT}$  Werten bei Personen mit regulärer Gefäßdarstellung (alle Probanden), entsprechend der Kategorie 1, nahmen die  $ADC_{TOT}$  Werte mit Abnahme der darstellbaren renalen Gefäße (Kategorie 2 und 3) ebenfalls schrittweise ab ( $P < 0,001$ ). Patienten mit fehlender Gefäßdarstellung im Doppler-US (Kategorie 3) wiesen zusätzlich geringere  $ADC_{HIGH}$  Werte auf, was eine eingeschränkte Diffusion widerspiegelte ( $P 0,002$ ; Tbl. 4).

Tabelle 4: Ergebnisse des Doppler-US in Korrelation zur DW-MRT

	Ergebnisse der DW-MRT					
	ADC <sub>TOT</sub> (x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)		ADC <sub>LOW</sub> (x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)		ADC <sub>HIGH</sub> (x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	
	Kortex	Medulla	Kortex	Medulla	Kortex	Medulla
<b>Kategorisierung der kortikalen GefäÙe im Doppler-US</b>						
Kategorie 1 (normal) (n=15)	2,04 ± 0,1	1,9 ± 0,11	3,46 ± 0,39	3,14 ± 0,39	1,54 ± 0,15	1,51 ± 0,13
Kategorie 2 (vermindert) (n=8)	1,85 ± 0,18	1,81 ± 0,16	2,95 ± 0,76	2,9 ± 0,79	1,5 ± 0,09	1,49 ± 0,07
Kategorie 3 (nicht darstellbar) (n=4)	1,58 ± 0,2	1,7 ± 0,12	2,91 ± 0,47	3,0 ± 0,35	1,25 ± 0,11	1,33 ± 0,17
<b>P-Wert</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,02</b>	<b>0,047</b>	<b>0,547</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,041</b>

#### 4.6 Vergleich der bildgebenden Ergebnisse und der Nierenfunktion

Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate zum Zeitpunkt der Bildgebung lag bei  $27,54 \pm 23,4$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. 6/15 Patienten (40%) wurden zu dieser Zeit dialysiert. Der Vergleich von 10 Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min und 5 Patienten mit einer eGFR > 30 ml/min zeigte signifikant niedrigere kortikale ADC<sub>TOT</sub> Werte bei den Patienten mit schlechterer Nierenfunktion ( $P$  0,04). Nicht signifikant waren die Unterschiede bei den medullären ADC<sub>TOT</sub> Werten ( $P$  0,11), den kortikalen und medullären ADC<sub>LOW</sub> Werten ( $P$  0,133 und 0,183) sowie den ADC<sub>HIGH</sub> Werten ( $P$  0,647 und 0,937) (Tbl. 5). Bei den Patienten mit der bandartigen Signalabsenkung im Kortex (4/15 Patienten, 26,7%) war die Nierenfunktion besonders stark eingeschränkt im Vergleich mit den übrigen Patienten (eGFR am MRT-Tag:  $11,63 \pm 6,91$  ml/min vs.  $36,25 \pm 28,4$  ml/min,  $P$  0,02).

Die Ergebnisse der Bildgebung wurden ebenfalls in Bezug gesetzt zu der Schwere des akuten Krankheitsbildes - gemessen an den klinischen Parametern und Komplikationen während der gesamten stationären Behandlung. So hatten Patienten mit einer minimalen eGFR < 30ml/min, die dialysepflichtig wurden, während des stationären Aufenthaltes niedrigere ADC<sub>TOT</sub> und ADC<sub>LOW</sub> Werte im Bereich der renalen Rinde ( $P$  0,007 und 0,029) und des Marks ( $P$  0,012 und 0,029) (Tbl. 5). Die ADC<sub>TOT</sub> und ADC<sub>LOW</sub> Werte korrelierten auch signifikant mit der Dialysedauer ( $P$  < 0,001 und 0,025).

Der Vergleich der Patienten mit reduzierten (Kategorie 2) und fehlenden Gefäßen (Kategorie 3) in der Doppler-US-Untersuchung ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Nierenfunktion (eGFR  $36,19 \pm 30,26$  ml/min vs.  $14,23 \pm 6,13$  ml/min,  $P 0,066$ ).

**Tabelle 5:** ADC Werte der Patienten mit HUS entsprechend der eGFR

Patienten und Probanden	ADC <sub>TOT</sub> ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )		ADC <sub>LOW</sub> ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )		ADC <sub>HIGH</sub> ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	
	Kortex	Medulla	Kortex	Medulla	Kortex	Medulla
<b>Alle Patienten</b>						
eGFR < 30 ml/min am Untersuchungstag (n = 10)	1,71 $\pm 0,18$	1,76 $\pm 0,13$	2,86 $\pm 0,6$	2,85 $\pm 0,51$	1,44 $\pm 0,22$	1,46 $\pm 0,20$
eGFR > 30 ml/min am Untersuchungstag (n = 5)	1,96 $\pm 0,23$	1,9 $\pm 0,19$	3,43 $\pm 0,78$	3,36 $\pm 0,89$	1,49 $\pm 0,06$	1,47 $\pm 0,12$
GFR <30 ml/min während des Krankenhausaufenthalts, dialysepflichtig (n = 12)	1,72 $\pm 0,18$	1,75 $\pm 0,13$	2,87 $\pm 0,58$	2,84 $\pm 0,47$	1,45 $\pm 0,2$	1,46 $\pm 0,19$
GFR >30 ml/min während des Krankenhausaufenthalts, nicht dialysepflichtig (n = 3)	2,08 $\pm 0,16$	2,0 $\pm 0,15$	3,8 $\pm 0,65$	3,76 $\pm 1,0$	1,5 $\pm 0,01$	1,51 $\pm 0,15$
<b>Alle Probanden</b>	2,04 $\pm 0,1$	1,9 $\pm 0,11$	3,46 $\pm 0,39$	3,14 $\pm 0,39$	1,54 $\pm 0,15$	1,51 $\pm 0,13$

## 5. Diskussion

Bisher existieren wenige Studien zur Darstellung HUS-bedingter Veränderungen der Nieren. Und diese wenigen beschränken sich auf Ergebnisse aus Farbdoppler-Untersuchungen im Kindesalter<sup>8-13</sup>.

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit untersuchten wir die Nierenmorphologie und –funktion bei an HUS erkrankten erwachsenen Patienten mittels DW-MRT und Farbdoppler.

Die Doppler-Untersuchungen ergaben einen Anstieg der Resistance Indices der Nieren- und der Arcuatearterien bei den Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Probanden. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen bei Kindern überein und spiegelt wahrscheinlich einen Druckanstieg im Gefäßbett wider, der durch Lumenverengung und Gefäßthrombosierung bedingt ist<sup>13</sup>. Der Anstieg der Resistance Indices ist aufgrund seiner Variabilität jedoch keinesfalls ein spezifischer Marker für die renale Dysfunktion<sup>11, 38</sup>. Stattdessen bietet es sich an, die Dichte der kortikalen Gefäße mit einem hochfrequenten Linear-schallkopf zu untersuchen und so auf die Durchblutung des Kortex rückzuschließen, wie es nach Transplantationen üblich ist<sup>36</sup>. Bei unseren Patienten war die Gefäßdichte im Kortex signifikant vermindert, in vier Fällen ließen sich sogar gar keine kortikalen Gefäße darstellen. Obwohl wir abhängig von der kortikalen Gefäßdichte die Patienten entsprechend Martinoli et al in 3 Kategorien einteilen konnten, ergab der Vergleich mit der Nierenfunktion weder für die Dichte der kortikalen Gefäße noch für den Resistance Index einen signifikanten Zusammenhang mit der eGFR.

Histopathologische Untersuchungen ergaben bei HUS endotheliale und luminale Veränderungen sowie in fortgeschrittenen Stadien eine Aufweitung und Sklerosierung des subendothelialen Raumes mit Ablagerung von Debris (Zellresten)<sup>7, 39</sup>. Diese Veränderungen könnten funktionell relevant sein, sind jedoch mittels Doppler-Sonographie nicht direkt darstellbar.

In den letzten Jahren hat die Schweizer Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Harriet Thoeny begonnen Patienten mit Nierenerkrankungen kernspintomographisch zu untersuchen<sup>27-28</sup>. Mittels DW-MRT erhielt man Informationen über Perfusion, Diffusion und mikrostrukturelle Veränderungen. Nach unseren Recherchen wurde die DW-MRT allerdings bisher nicht bei Patienten mit HUS angewendet.

Unsere Untersuchungen ergaben bei den HUS-Patienten für den renalen Kortex signifikant geringere ADC<sub>TOT</sub> Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $P$  0,001). ADC<sub>TOT</sub> gibt eine Kombination aus Perfusions- und Diffusionseffekten an. Bei den Patienten führte dies zu einem geringeren kortiko-medullären Unterschied bezüglich ADC<sub>TOT</sub>. Der starke Abfall der kortika-

len  $ADC_{TOT}$  Werte spiegelt die histopathologische Lokalisation der Erkrankung in den Gefäßen des Kortex wider. Auch die perfusionssensitiven  $ADC_{LOW}$  Werte waren bei den Patienten deutlich erniedrigt und belegen zusätzlich die Veränderung an den kortikalen Gefäßen. Diese Untersuchungsergebnisse sind nicht spezifisch für HUS. Ähnliche Veränderungen wurden beschrieben bei Nieren, deren kortikale Perfusion durch eine Nierenarterienstenose beeinträchtigt war<sup>40-42</sup>.

Bei vier von fünfzehn Patienten waren die ADC Werte im Kortex sogar geringer als in der Medulla, so dass der Kortex sich als ein hypointenses Band gegen die Medulla abgrenzen ließ. Dieser Befund spricht für eine stark eingeschränkte Mikroperfusion und könnte charakteristisch sein für besonders schwer von HUS betroffene Nieren, da bei diesen Patienten auch die Nierenfunktion stark eingeschränkt war. Ähnliches zeigte sich in Studien, die Patienten mit schweren Nierenerkrankungen und Nierentransplantationen untersuchten: Patienten mit niedrigen kortikalen ADC Werten fielen durch eine besonders eingeschränkte Nierenfunktion auf ( $eGFR < 30\text{ml/min}$ )<sup>40-42</sup>. Die ausgeprägte Varianz der kortikalen  $ADC_{TOT}$  und  $ADC_{LOW}$  Werte bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $P 0,026$  und  $0,037$ ), deutete auf unterschiedliche Grade der Nierenfunktionsstörung hin, was sich auch in der GFR widerspiegelte.

Die Analyse der Ergebnisse aus Doppler-Sonographie und DW-MRT zeigte, dass eine Verminderung der kortikalen Gefäßdichte mit einem erheblichen Abfall der  $ADC_{TOT}$  und der perfusionssensitiven  $ADC_{LOW}$  Werte einhergeht. So konnten Unterschiede zwischen den  $ADC_{TOT}$  Werten bei Individuen mit regulären Gefäßen in der Doppler-Sonographie (Kategorie 1) und reduzierten Gefäßen (Kategorie 2), durch eine verminderte mikrovaskuläre Perfusion erklärt werden, da ähnliche Unterschiede auch in den perfusionssensitiven  $ADC_{LOW}$  Maps auffielen. Wenn doppler-sonographisch keine kortikale Perfusion darstellbar war (Kategorie 3: 4/15 Patienten, 26,7%), ergab die Kernspintomographie zusätzlich zu sehr niedrigen kortikalen  $ADC_{TOT}$  Werten einen Abfall der  $ADC_{HIGH}$  Werte als Zeichen einer eingeschränkten Diffusion. Diffusionseinschränkungen können bedingt sein durch zytotoxische Ödeme im Rahmen von Ischämien<sup>42</sup>. Auch eine interstitielle Fibrose kann zu Diffusionsbehinderungen führen, wie experimentell an Mäusen mit einseitigem Ureterverschluss gezeigt werden konnte<sup>28, 43</sup>. Nierenbiopsien wurden bei vier unserer Patienten durchgeführt und zeigten jeweils Glomerulopathien und interstitielle Fibrose. Da nur bei einem geringen Anteil unserer Patienten eine Histopathologie vorlag, war eine Korrelation mit der funktionellen Bildgebung statistisch nicht möglich.

Weitere Faktoren erschwerten unsere Studie: Unsere Untersuchungsgruppe war relativ klein und bestand nur aus Erwachsenen. Zukünftige Studien sollten Kinder einschließen, da diese häufiger an HUS erkranken und leichter eine größere Gruppe untersucht werden könnte. Ein

großer Anteil unserer Patienten war schwer erkrankt. 12 von 15 Patienten (80%) wurden dialysiert. Für weitere Studien wäre es von Vorteil auch leichtere Krankheitsverläufe zu untersuchen, um festzustellen, in welchem Stadium der Erkrankung sich erste Nierenbeteiligungen abbilden lassen. Dieses Wissen könnte man im Weiteren nutzen, um früher mit der Therapie zu beginnen und diese zu monitoren. Bei unseren Patienten lagen zwischen dem Beginn der HUS Symptome und der Bildgebung 16,1 Tage ( $\pm$  13,6 Tage) und zum Untersuchungszeitpunkt war teilweise schon mit der Behandlung begonnen worden (Eculizimab bei 12/15 Patienten und Plasmapherese bei 13/15 Patienten). Da es so zu Beeinträchtigungen der Untersuchungsergebnisse gekommen sein könnte, sollten in Zukunft frühzeitiger nach Symptombeginn die Untersuchungen durchgeführt werden. Zusätzlich wäre es von Vorteil, nach einer ersten Untersuchung kurz nach Symptombeginn, in Abständen von wenigen Wochen Kontrolluntersuchungen durchzuführen, um den weiteren Verlauf und die Suffizienz der Therapie beurteilen zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die DW-MRT eine gute Ergänzung zur Doppler-Sonographie ist, um die renale Durchblutung bei Patienten mit HUS qualitativ und quantitativ darzustellen bezüglich Mikroperfusion und Diffusion. Beide Methoden bieten die Möglichkeit das Ausmaß der parenchymalen Veränderungen zu beurteilen und die Nieren regelmäßig nicht-invasiv zu untersuchen, wenn neue Behandlungsoptionen zum Einsatz kommen. Follow-up-Studien und weitere Studien mit größeren Untersuchungsgruppen, die Kinder einschließen, sollten durchgeführt werden, um sich in Zukunft die DW-MRT im Falle von HUS zu nutzen machen zu können.

Die Etablierung der DW-MRT zur Diagnostik und zum Therapie-Monitoring bei HUS, hätte den großen Vorteil, dass die Untersuchungsergebnisse untersucherunabhängig, reproduzierbar und somit besser vergleichbar wären als die reine Doppler-Sonographie. Im Falle von schwer erkrankten Patienten bietet die DW-MRT im Vergleich zur Sonographie den Vorteil, dass dem Patienten belastende Lagerungsmanöver von Seite zu Seite erspart werden könnten.

Ebenso wäre es zukünftig gegebenenfalls möglich, bei allen Patienten auf eine Biopsie der Nieren zu verzichten, wenn weitere Studien zeigen würden, dass der Abfall der kortikalen  $ADC_{TOT}$  und der diffusionsspezifischen  $ADC_{HIGH}$  Werte in der DW-MRT signifikant mit der histopathologischen Diagnose einer interstitiellen Fibrose korreliert.

## 6. Zusammenfassung

Ziel unserer Untersuchung war der Vergleich der Morphologie und Funktion der Nieren von Patienten mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) mittels diffusionsgewichteter (DW) Magnetresonanztomographie (MRT) und Farb-Doppler-Sonographie, sowie der Vergleich mit gesunden Probanden.

Die Studie wurde von Seiten der Ethikkommission genehmigt. Wir untersuchten fünfzehn Patienten (Durchschnittsalter 33,3; 3 Männer, 12 Frauen) mit HUS und fünfzehn in Alter und Geschlecht übereinstimmende Probanden.

Eine koronale und transversale HASTE diente der Beurteilung der Nierenmorphologie. Die DW-MRT generierte ADC-Bilder auf der Basis eines „total apparent diffusion coefficient“ ( $ADC_{TOT}$ ). Diese ADCs brachten Mikroperfusion ( $ADC_{LOW}$ ) und Diffusion ( $ADC_{HIGH}$ ) zur Darstellung. Der Doppler-Ultraschall diente der Erfassung der renalen Durchblutung. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden miteinander und mit den Nierenfunktionen der Patienten verglichen.

Bei den an HUS erkrankten Patienten waren die  $ADC_{TOT}$  Werte im Kortex signifikant niedriger als bei den gesunden Probanden ( $P < 0,001$ ). In der Dopplersonographie waren die kortikalen Gefäße der Patienten reduziert (8/12 der Patienten, 66,7%) oder gar nicht darstellbar (4/12, 33,3% der Patienten). Dieses bildete sich ebenfalls in einem Abfall der  $ADC_{TOT}$  Werte ( $P < 0,001$ ) und der  $ADC_{LOW}$  Werte ( $P < 0,047$ ) ab. Die Fälle mit fehlender Gefäßdarstellung im Doppler-Ultraschall imponierten zusätzlich durch eine eingeschränkte Diffusion ( $ADC_{HIGH}$ ,  $P < 0,002$ ). Zudem ergab sich ein Zusammenhang von niedrigen  $ADC_{TOT}$  und  $ADC_{LOW}$  Werten und eingeschränkter Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes ( $P < 0,029$ ).

Funktionseinschränkungen der Nieren von HUS-Patienten konnten somit sowohl mittels DW-MRT als auch mittels Dopplersonographie dargestellt werden.

Unsere Untersuchungen brachten uns zu folgenden Schlüssen:

Im Ultraschall bei an HUS erkrankten erwachsenen Patienten zeigten sich beidseitig vergrößerte Nieren mit gesteigerter kortikaler Echogenität und reduzierten Gefäßen in der Nierenrinde.

Im DW-MRT der Nieren der HUS-Patienten fielen signifikant erniedrigte kortikale  $ADC_{TOT}$  Werte auf ( $1,79 \pm 0,22$  vs.  $2,04 \pm 0,1$ ;  $P < 0,001$ ) sowie dementsprechend signifikant geringere kortiko-medulläre Unterschiede im Vergleich zu den Werten der gesunden Probanden.

Zudem gab es bei 4/15 Patienten (26,7%) sogar ein umgekehrtes kortiko-medulläres Verhältnis in den  $ADC_{TOT}$  Bildern mit bandförmigen Hypointensitäten im renalen Kortex. Diese

Fälle waren charakterisiert durch stark reduzierte Nierenfunktion im Vergleich zu den Probanden (GFR:  $11,63 \pm 6,91$  vs.  $36,25 \pm 28,4$  ml/min;  $P 0,02$ ).

Multimodale Analysen zeigten, dass die Patienten, die im Doppler-Ultraschall verminderte kortikale Gefäße aufwiesen, auch verminderte kortikale  $ADC_{TOT}$  ( $P < 0,001$ ) und perfusions-sensitive  $ADC_{LOW}$  Werte hatten, was eindeutig für eine Einschränkung der Mikroperfusion spricht.

Die Patienten, die im Doppler-Ultraschall durch ein Fehlen kortikaler Perfusion imponierten, hatten zusätzlich reduzierte  $ADC_{HIGH}$  Werte ( $P < 0,001$ ). Dies ist als Hinweis auf eine eingeschränkte Diffusion bedingt durch ein zytotoxisches Ödem oder mikrovaskuläre Veränderungen zu werten.

Unsere Untersuchung zeigte somit, dass die DW-MRT ergänzend zum Doppler-Ultraschall Aussagen über die renale Durchblutung mit quantitativen Angaben zu Perfusion und Diffusion ermöglicht. Die Kombination beider Verfahren könnte eine hilfreiche nicht-invasive Möglichkeit darstellen, die renalen Parenchymschäden bei HUS-Patienten zu beurteilen.

## 7. Abstract

The purpose to our study was to evaluate kidney morphology and function in patients with hemolytic uremic syndrome (HUS) using diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) and colour doppler ultrasound (US) and to compare findings with healthy volunteers.

The study was approved by the institutional review board. Fifteen patients (mean age 33.3 years; 3 male, 12 female) with diarrhea-positive HUS and fifteen healthy volunteers who matched in age and gender were evaluated. A coronal and transversal HASTE was used to evaluate the morphology of the kidneys. DW-MRI generated a total apparent diffusion coefficient ( $ADC_{TOT}$ ). ADCs predominantly reflect microperfusion ( $ADC_{LOW}$ ) and diffusion ( $ADC_{HIGH}$ ). Doppler US evaluated renal vasculature and flow. Imaging findings were compared to each other and to kidney function.

In patients with HUS values of  $ADC_{TOT}$  in the renal cortex were significantly reduced compared to healthy volunteers ( $P < 0.001$ ). Doppler US visualization of cortical vessels was either decreased (8/12 patients, 66.7%) or absent (4/12 patients, 33.3%) and was associated with a decrease of cortical  $ADC_{TOT}$  ( $P < 0.001$ ) and  $ADC_{LOW}$  ( $P 0.047$ ). Cases with absence of cortical vessels on doppler US were additionally characterized by restricted diffusion ( $ADC_{HIGH}$ ,  $P 0.002$ ). Lower values of  $ADC_{TOT}$  and  $ADC_{LOW}$  were associated with lower kidney function during hospitalization ( $P < 0.029$ ).

Functional impairment of kidneys in patients with HUS can be assessed with the complementary methods of DW-MRI and Doppler US.

In our studies we achieved these advances in knowledge:

The ultrasound in adult patients with diarrhea-positive hemolytic uremic syndrome (HUS) shows bilaterally enlarged kidneys, increased cortical echogenicity and a reduced or absent cortical vasculature.

On DW imaging kidneys with HUS were characterized by a significant reduction of cortical  $ADC_{TOT}$  values ( $1.79 \pm 0.22$  vs.  $2.04 \pm 0.1$ ,  $P 0.001$ ) and significantly lower cortico-medullary differences when compared to healthy volunteers ( $0.008 \pm 0.12$  vs.  $0.14 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ;  $P < 0.001$ ).

An inverted cortico-medullary pattern on  $ADC_{TOT}$  maps with a ribbon-like low intensity appearance of the renal cortex was noted in 4/15 patient (26.7%) and identified cases with severely reduced kidney function compared to patients without this finding (GFR:  $11.63 \pm 6.91$  vs.  $36.25 \pm 28.4$  ml/min,  $P 0.02$ ).

Multimodal analysis showed that cases with decreased cortical vasculature on doppler US were characterized by reduced values for cortical  $ADC_{TOT}$  ( $P < 0.001$ ) and perfusion-sensitive  $ADC_{LOW}$  ( $P 0.047$ ) indicating problems with microvascular perfusion.

Cases complicated by an absence of cortical perfusion on Doppler US additionally showed reduced values for  $ADC_{HIGH}$  ( $P < 0.001$ ) indicating a diffusion restriction based on cytotoxic edema or microstructural changes.

So our study showed that DW-MRI can supplement doppler US characterization of renal vasculature with quantitative information regarding microvascular perfusion and diffusion. Combining both methods may be useful for non-invasive assessment of the extent of parenchymal involvement in patients with HUS.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADC	apparent diffusion coefficient
b	Diffusionsfaktor
DWI	diffusion-weighted imaging
DW-MRT	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
FoV	field of view
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRAPPA	generalized autocalibrating partially parallel acquisition
HASTE	half fourier-acquired single shot turbo spin echo
HUS	hämolytisch urämisches Syndrom
Hz	Hertz
LDH	Lactatdehydrogenase
m	Meter
Max.	Maximum
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Min.	Minimum
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
Px	Pixel
RI	Resistance-Index
ROI	region of interest
s	Sekunde
S	Signalintensität
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TRE	Repetitionszeit
US	Ultraschall
WHO	World Health Organisation

## 9. Literaturverzeichnis

1. Karpac CA, Li X, Terrell DR, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br J Haematol*. May 2008;141(5):696-707.
2. Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant*. Jul 2002;17(7):1228-1234.
3. Ducker C, Dautel P, Wagner K, et al. [Clinical symptoms, treatment and outcome of EHEC and EHEC-HUS patients treated as in-patients]. *Dtsch Med Wochenschr*. Sep;136(36):1770-1776.
4. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*. Sep 10 2003;290(10):1360-1370.
5. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet*. Sep 17;378(9796):1089-1093.
6. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med*. Jun 30;364(26):2561-2563.
7. Laszik ZGS, Fred G. *Hepinstall's Pathology of the Kidney, 6th Edition*. Vol 1st Volume 6th Edition ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
8. Lemmer A, Bergmann K, Walch R, Endert G. [Doppler ultrasound studies of long-term follow-up of children with hemolytic-uremic syndrome]. *Ultraschall Med*. Jun 1995;16(3):127-131.
9. O'Brien JA, Van Why SK, Keller MS, Gaudio KM, Kennedy TL, Siegel NJ. Altered renovascular resistance after spontaneous recovery from hemolytic uremic syndrome. *Yale J Biol Med*. Jan-Apr 1994;67(1-2):1-14.
10. Gleeson FV, Fitzpatrick MM, Somers J, Kennedy C, De Bruyn R, Barratt TM. Duplex Doppler ultrasound in the investigation of occult nephropathy following haemolytic uraemic syndrome. *Br J Radiol*. Feb 1992;65(770):137-139.
11. Scholbach TM. Changes of renal flow volume in the hemolytic-uremic syndrome--color Doppler sonographic investigations. *Pediatr Nephrol*. Aug 2001;16(8):644-647.
12. Glatstein M, Miller E, Garcia-Bournissen F, Scolnik D. Timing and utility of ultrasound in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: 7-year experience of a large tertiary care hospital. *Clin Pediatr (Phila)*. May;49(5):418-421.
13. Patriquin HB, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H. Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology*. Sep 1989;172(3):625-628.
14. Luypaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol*. Apr 2001;38(1):19-27.
15. Beauchamp NJ, Jr., Ulug AM, Passe TJ, van Zijl PC. MR diffusion imaging in stroke: review and controversies. *Radiographics*. Sep-Oct 1998;18(5):1269-1283; discussion 1283-1265.
16. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. Mar 2003;45(3):169-184.
17. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. Sep 1992;159(3):591-599.
18. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging*. Sep-Oct 1999;24(5):456-461.
19. Nakayama T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Usefulness of the calculated apparent diffusion coefficient value in the differential diagnosis of retroperitoneal masses. *J Magn Reson Imaging*. Oct 2004;20(4):735-742.

20. Murtz P, Flacke S, Traber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH. Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology*. Jul 2002;224(1):258-264.
21. Chow LC, Bammer R, Moseley ME, Sommer FG. Single breath-hold diffusion-weighted imaging of the abdomen. *J Magn Reson Imaging*. Sep 2003;18(3):377-382.
22. Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, et al. High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol*. Feb 2007;188(2):409-414.
23. McDonald K, Sebire NJ, Anderson J, Olsen OE. Patterns of shift in ADC distributions in abdominal tumours during chemotherapy-feasibility study. *Pediatr Radiol*. Jan 2011;41(1):99-106.
24. Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, et al. ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR Am J Roentgenol*. Dec 2006;187(6):1521-1530.
25. Irie H, Honda H, Kuroiwa T, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in intraductal mucin-producing tumor of the pancreas by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Abdom Imaging*. Jan-Feb 2002;27(1):82-87.
26. Thoeny HC, De Keyzer F. Diffusion-weighted MR imaging of native and transplanted kidneys. *Radiology*. Apr 2011;259(1):25-38.
27. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*. Jun 2005;235(3):911-917.
28. Thoeny HC, Grenier N. Science to practice: Can diffusion-weighted MR imaging findings be used as biomarkers to monitor the progression of renal fibrosis? *Radiology*. Jun 2010;255(3):667-668.
29. Thoeny HC, Kessler TM, Simon-Zoula S, et al. Renal oxygenation changes during acute unilateral ureteral obstruction: assessment with blood oxygen level-dependent mr imaging--initial experience. *Radiology*. Jun 2008;247(3):754-761.
30. Thoeny HC, Zumstein D, Simon-Zoula S, et al. Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion-weighted and BOLD MR imaging: initial experience. *Radiology*. Dec 2006;241(3):812-821.
31. Helenon O, el Rody F, Correas JM, et al. Color Doppler US of renovascular disease in native kidneys. *Radiographics*. Jul 1995;15(4):833-854; discussion 854-865.
32. Cheong B, Muthupillai R, Rubin MF, Flamm SD. Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jan 2007;2(1):38-45.
33. Thoeny HC, De Keyzer F, Claus FG, Sunaert S, Hermans R. Gustatory stimulation changes the apparent diffusion coefficient of salivary glands: initial experience. *Radiology*. May 2005;235(2):629-634.
34. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. Aug 1988;168(2):497-505.
35. Manley JA, O'Neill WC. How echogenic is echogenic? Quantitative acoustics of the renal cortex. *Am J Kidney Dis*. Apr 2001;37(4):706-711.
36. Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, Palussiere J, Potaux L, Grenier N. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. Dec 1998;171(6):1611-1615.
37. Martinoli C, Crespi G, Bertolotto M, et al. Interlobular vasculature in renal transplants: a power Doppler US study with MR correlation. *Radiology*. Jul 1996;200(1):111-117.
38. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol*. Apr 2003;180(4):885-892.
39. Keir L, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol*. Apr;26(4):523-533.
40. Yildirim E, Kirbas I, Teksam M, Karadeli E, Gullu H, Ozer I. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in renal artery stenosis. *Eur J Radiol*. Jan 2008;65(1):148-153.

41. Xu Y, Wang X, Jiang X. Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*. Sep 2007;26(3):678-681.
42. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. Jun 1999;9(6):832-837.
43. Togao O, Doi S, Kuro-o M, Masaki T, Yorioka N, Takahashi M. Assessment of renal fibrosis with diffusion-weighted MR imaging: study with murine model of unilateral ureteral obstruction. *Radiology*. Jun 2010;255(3):772-780.

## **10. Danksagung**

In erster Linie bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Harbermann, für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die fortwährende Ermutigung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit sowie für vielen gut verständlichen Korrekturen meiner Aufzeichnungen mit praktischen Hinweisen.

Mein besonderer Dank gilt zudem meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Jochen Herrmann, für die geduldige und zeitaufwändige Einarbeitung in das Thema und den Umgang mit dem Symphony sowie für die vielen hilfreichen Tipps im Rahmen der Auswertung.

Weiterhin möchte ich mich bei all den MTA's bedanken, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen, wenn ich während meiner meist abendlichen Arbeiten am MRT nicht mehr weiter wusste.

Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Wenzel aus der III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf danke ich für den Zugriff auf die Entlassungsbriefe und die klinischen Daten der nephrologischen Studienpatienten.

Ein herzlicher Dank geht an alle Probanden für die Teilnahme an dieser Studie, denn ohne sie wäre es nicht zu einem derartigen Vergleich gekommen.

Vielen Dank für eure Zeit und euer teils mehrfaches Kommen aus allen Ecken Hamburgs!

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich stets meinen Weg gehen ließen, mir meinen Wunsch, Medizin zu studieren, ermöglicht haben und mich auch während der Ausarbeitung dieser Doktorarbeit ermutigten, durchzuhalten.

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Stephanie Galler
Geburtsdatum	15.10.1987
Geburtsort	Hamburg

### Schulische Ausbildung

1994-1998	Grundschule Tornesch-Esingen
1998-2006	Elsa-Brändström-Schule, Elmshorn
01/2004-07/2004	Auslandshalbjahr an der Takapuna Grammar Auckland, Neuseeland

### Medizinische Ausbildung

10/2006	Beginn des Studiums der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
09/2008	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)
10/2012	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

07/2009-08/2009	Neurochirurgie im Landeskrankenhaus Graz, Österreich
07/2010-08/2010	Radiologie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
08/2010-09/2010	Plastische und Rekonstruktive Chirurgie am SGH, Singapur
04/2011-05/2011	Zentrale Notaufnahme in der Asklepios Klinik Altona

### Praktisches Jahr

03/2012-07/2012	Innere Medizin im Klinikum Pinneberg
10/2011-03/2012	Wahltertial: Diagnostische und Interventionelle Radiologie im Krankenhaus Reinbek
08/2011-10/2011	Allgemeinchirurgie und Viszeralchirurgie im Klinikum Pinneberg

Förderung

---

01/2007-09/2012 Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes

Beruf

---

Seit 02/2013 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Elbe Klinikum Stade

## 12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....