

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Bereich Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Diagnostik der obstruktiven Uropathie im Kindes- und Jugendalter –
Vergleich des konventionellen Standards mit der funktionellen
Magnetresonanz-Urographie

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Philipp Genseke

aus Schönebeck

Magdeburg 2016

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Genseke, Philipp:

Diagnostik der obstruktiven Uropathie im Kindes- und Jugendalter – Vergleich des konventionellen Standards mit der funktionellen Magnetresonanz-Urographie. – 2015.-
60 Bl., 13 Abb., 5 Tab., 3 Pat.-Beispiele, 2 Anlagen.

Kurzreferat

In der vorliegenden Dissertation wurde für die Diagnostik der obstruktiven Uropathie (OU) im Kindes- und Jugendalter die konventionelle Bildgebung (Ultraschall [US] und Nierensequenzszintigraphie [NSS]) mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRU) verglichen. Nach Bestimmung des Einflusses der morphologischen Informationen aus der fMRU auf das Therapiemanagement folgte in einem zweiten Schritt die Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion (SKF) und der Nachweis einer Obstruktion auf Grundlage quantitativer Parameter unter Verwendung von zwei verschiedenen Softwareapplikationen (CHOP-tool und MRU-plug-in für ImageJ). In 6/10 Fällen wurde eine Übereinstimmung des Ergebnisses von US/NSS und fMRU für die Indikationsstellung einer Operation nachgewiesen, wobei eine therapierelevante Information für die Operationsplanung in 6/8 Fällen aufgezeigt worden ist. Die an 30 Patienten mittels fMRU untersuchte Bestimmung der SKF zeigte eine Korrelation (ρ) mit dem Referenzstandard NSS von 0,96 (CHOP) und 0,94 (Image J). Die Übereinstimmungsgrenzen waren mittels CHOP-tool enger (+12,62/-12,69) im Vergleich zum MRU-plug-in für Image J (+19,19/-19,83). Die Konkordanzen unter Verwendung der Grenze $\pm 5\%$ lagen bei 85,7% (CHOP) bzw. 62,5% (ImageJ). Hinsichtlich der Detektion einer OU an Hand quantitativer fMRU-Ergebnisse zeigte sich in 73% (CHOP) und 83% (ImageJ) der untersuchten Fälle eine Konkordanz mit der NSS. Die fMRU lieferte therapierelevante anatomische Zusatzinformationen für die OP Planung. Für die Berechnung der SKF und des Nachweises einer Obstruktion anhand quantitativer Parameter kann die fMRU den aktuellen Referenzstandard nicht ersetzen.

Schlüsselwörter:

obstruktive Uropathie, dilatative Uropathie Nierensequenzszintigraphie, funktionelle Magnetresonanztomographie, Kind

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Glossar	5
2. Einleitung	7
2.1 Obstruktive Uropathie im Kindes- und Jugendalter	7
2.1.1 Ätiopathogenese	7
2.1.1.1 Stenosen am pelvi-ureteralen Übergang	7
2.1.1.2 Stenosen am uretero-vesikalen Übergang	8
2.1.1.3 Andere Ursachen	8
2.1.2 Stadieneinteilung	8
2.1.3 Klinik	9
2.2 Einsatz bildgebender Verfahren	10
2.2.1 Konventionelle bildgebende Verfahren	11
2.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	12
2.3 Therapieoptionen	13
2.4 Zielsetzung der Promotionsschrift	14
3. Patienten, Material und Methoden	15
3.1 Patienten	15
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
3.3 Akquisition – Ultraschall	15
3.3.1 Auswertung Ultraschall	16
3.4 Akquisition – Nierensequenzszintigraphie	16
3.4.1 Auswertung Nierensequenzszintigraphie	16
3.5 Akquisition – funktionelle Magnetresonanztomographie	17
3.5.1 Auswertung funktionelle Magnetresonanztomographie	17
3.6 Referenzstandard	17
3.7 Statistik	18
4. Ergebnisse	20
4.1 Einfluss der funktionellen Magnetresonanztomographie auf das Therapiemanagement im Vergleich zum konventionellen Algorithmus	20
4.2 Vergleich der Quantifizierung aus funktioneller Magnetresonanztomographie versus NSS	21
4.2.1 Seitengetrennte Funktion der Nieren	21
4.2.1.1 SKF - Gesamte Studienpopulation	21
4.2.1.2 SKF – Altersgruppe 0 bis 2 Jahre	23
4.2.1.3 SKF – Altersgruppe 3 bis 17 Jahre	24
4.2.2. Obstruktionsbeurteilung und Renal Transit Time	26
4.2.2.1 Obstruktionsbeurteilung und RTT – gesamte Studienpopulation	26

4.2.2.2	Obstruktionsbeurteilung und RTT - Altersgruppe 0 bis 2 Jahre	27
4.2.2.3	Obstruktionsbeurteilung und RTT - Altersgruppe 3 bis 17 Jahre	28
5.	Diskussion	30
5.1.	Einfluss auf das Therapiemanagement	30
5.2.	Quantifizierung der funktionellen Magnetresonanztomographie	34
5.2.1.	Seitengetrennte Funktion der Nieren	34
5.2.2.	Obstruktionsdetektion mittels Renal Transit Time	38
5.2.3.	Limitationen der funktionellen Magnetresonanztomographie	40
5.2.4.	Limitationen der Arbeit	41
6.	Schlussfolgerung	42
7.	Zusammenfassung	43
8.	Literaturverzeichnis	45
9.	Danksagung	49
10.	Eidesstattliche Erklärung	50
11.	Lebenslauf	51
12.	Publikationsliste	53
12.	Anhang	55
13.	Anlagen	

1. Glossar

AUC	area under the curve
bzw.	beziehungsweise
CT	Computer Tomographie
DMSA	Dimercaptosuccinic acid (Dimercaptobernsteinsäure)
ESPU	European Society for Paediatric Urology
fMRU	funktionelle Magnetresonanz-Urographie
FOV	field of view
Gd	Gadolinium
Gd-DOTA	Gadotersäure
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IQR	interquartile range (Interquartilenabstand)
IVU	i.v.-Urographie
KM	Kontrastmittel
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MIP	maximum intensity projection
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MRU	Magnetresonanz-Urographie
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NEX	number of excitations
NPW	negativ prädiktiver Wert
NSS	Nierensequenzszintigraphie
OU	obstruktive Uropathie
PCN	perkutane Nephrostomie
PPW	positiv prädiktiver Wert
PUJO	pelvi-ureteral junction obstruction (Ureterabgangsstenose)
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
RTT	Renal Transit Time
SD	Standardabweichung
SENSE	sensitivity encoding
SFU	Society for Fetal Urology
SKF	single kidney function (seitengetrennte Nierenfunktion)
SRK	Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient
T1	T1-gewichtet
T2	T2-gewichtet
^{99m} Tc	Technetium (metastabil)

TE	Echozeit
TFE	turbo field echo
THRIVE	T1-gewichtetes high resolution imaging with volume excitation
TR	Repetitionszeit
TSE	turbo spin echo
US	Ultraschall
UVJO	uretero-vesical junction obstruction (Uretermündungsstenose)
VCUG	voiding cystourethrogram (Miktionszystourethrographie)
VCUS	voiding cystourethronography (Miktionssonourographie)
VOI	Volume of Interest
vs	versus
z.B.	zum Beispiel

2. Einleitung

2.1 Obstruktive Uropathie im Kindes- und Jugendalter

Die obstruktive Uropathie (OU) ist definiert als eine über die Norm hinausgehende, druckbedingte Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) mit konsekutiver Parenchymverschmälerung bzw. Parenchymverlust und letztlich drohendem kompletten Funktionsverlust. Die Inzidenz im Kindesalter liegt bei 1:500 [45]. Wird die Diagnostik und damit die Therapie der Erkrankung unzureichend durchgeführt, stellt sich in 2 von 10 Kindern ein irreversibler Schaden des Nierenparenchyms mit daraus resultierenden Folge- und Spätschäden (z.B. sekundärer Hypertonus) ein [10, 32, 45].

2.1.1 Ätiopathogenese

Der OU liegt ursächlich eine Druckerhöhung im harnableitenden System zu Grunde, welche in der Regel durch subpelvine oder, im weiteren Verlauf der ableitenden Harnwege, subvesikale Stenosen verursacht wird [45, 47]. Häufige Lokalisationen hierfür liegen im Bereich des pelvi-ureteralen Übergangs (PUJO) sowie des uretero-vesikalen Übergangs (UVJO).

Pathophysiologisch kommt es durch die Obstruktion zu einer Dilatation der im Kleinkindalter noch dehnbaren NBKS. Auf Grund der konsekutiven Volumenzunahme gelingt es dem Körper zunächst, den erhöhten intrapelvinen Druck zu senken und somit das Nierenparenchym zu schützen [45, 47].

2.1.1.1 Stenosen am pelvi-ureteralen Übergang (PUJO)

Die PUJO stellt mit ca. 40-50% die häufigste Ursache einer OU dar [45, 47, 54]. Die Inzidenz liegt bei etwa 2-8 Fällen auf 1000 Neugeborene [45] und ist beim männlichen Geschlecht höher als beim weiblichen [16]. In 60% der Fälle ist die linke Seite betroffen, in 10-40% tritt sie bilateral auf. Darüber hinaus kann sie mit einer ipsilateralen refluxiven Erkrankung (10%) sowie einer multizystischen Niere kontralateral (0,5-4,0%) assoziiert sein.

Pathogenetisch wird zwischen einer primären, intrinsischen und einer sekundären, extrinsischen Ursache unterschieden. Häufig besteht eine Kombination aus beiden Formen [45]. Die intrinsische Enge entsteht durch strukturelle Wandveränderungen der Uretermuskulatur oder eine inkomplette Rekanalisierung des Ureters bei physiologischer Atresie um den 42. Gestationstag mit konsekutiver Verengung des Lumens und führt i.d.R. bereits im Säuglingsalter zur Ausbildung einer Symptomatik. Die extrinsisch verursachten Stenosen hingegen sind bei zunehmendem Alter häufiger anzutreffen [45, 47]. Mögliche Ursachen sind hier kreuzende Polgefäße (10-15%) [45], retroperitoneale Entzündungen, Tumoren oder Traumata, welche den Ureter von außen komprimieren und auf diese Weise zu einer Verengung führen. Auch ein Reflux kann ursächlich für eine sekundäre Enge sein,

wenn es durch die intra-ureterale Druckerhöhung zu einer Megasierung und einem konsekutiven Kinking des Ureters kommt [45].

2.1.1.2 Stenosen am uretero-vesikalen Übergang (UVJO)

Bei der Inzidenz der UVJO gibt es keine validen Daten über eine geschlechterspezifische oder seitenbezogene Präferenz. In der Regel ist sie mit einem Reflux von Harn aus der Harnblase in den Ureter und einer konsekutiven Megasierung des Ureters vergesellschaftet. Auch hier kann eine inkomplette Rekanalisierung des Ureters ursächlich sein [45, 47]. Darüber hinaus stellt auch eine verspätete oder insuffiziente Reabsorption der Chwalla-Membran am uretero-vesikalen Übergang eine mögliche Ursache dar. Kommt es zu embryonalen Entwicklungsstörungen oder unphysiologischer Einlagerung von Kollagen in die Uretermuskulatur führt dies zur Unterbrechung der Harnleiterperistaltik, was wiederum in einem gestörten Abfluss des Harns resultiert [45, 47]. Eine Sonderform stellt in diesem Zusammenhang der Reflux dar. Hier kommt es auf Grund eines zu kurzen intramuskulären bzw. submukösen Ureterverlaufs oder einer gestörten anatomischen und nervalen Integrität des uretero-vesikalen Segmentes zu einem insuffizienten Verschlussmechanismus, was bei zunehmendem intravesikalen Druck während der Detrusorkontraktion zu einem Rückfluss des Harns aus der Blase in den Ureter führt [45, 47].

2.1.1.2 Andere Ursachen

Weitere Ursachen der OU im Kindesalter sind subvesikale Stenosen wie zum Beispiel Urethralklappen, in Folge infektiöser Vorgänge entstandene Verwachsungen, Stenosen der Urethra im Bereich des Meatus urethrae oder andere, oftmals mit komplexen Fehlbildungssyndromen (z.B. VACTERL-Syndrom) vergesellschaftete anatomische Variationen [45, 47]. Sie alle führen letztlich zu einem intravesikalen Druckanstieg auf Grund eines behinderten Abflusses des Harns nach distal, was eine kompensatorische Hypertrophie des Musculus detrusor vesicae oder, wie oben beschrieben, einen direkten Reflux zur Folge hat. Auf Grund der Hypertrophie kann es zusätzlich zur Verengung des Ureters in der Blasenwand selbst kommen und somit zu einer UVJO [45, 47].

Die Sonderform der neurogenen Blasenfunktionsstörung, beispielsweise im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Spina bifida, sei hier der Vollständigkeit halber erwähnt.

2.1.2 Stadieneinteilung der Dilatation des NBKS

Die OU wird an Hand des Ausmaßes der Dilatation des NBKS in 4 Grade eingeteilt [37]. Prinzipiell gilt: je höher das SFU (Society for Fetal Urology)-Grading, desto ausgeprägter ist die Dilatation des NBKS mit konsekutiv deutlicherer Verschmälerung des genuinen Nierenparenchymsaumes. Hierfür eignen sich Untersuchungsmodalitäten, die eine

detaillierte anatomische Beurteilung des Organs zulassen. In der klinischen Routine wird hierfür der US der Nieren in unterschiedlichen Abbildungsebenen genutzt.

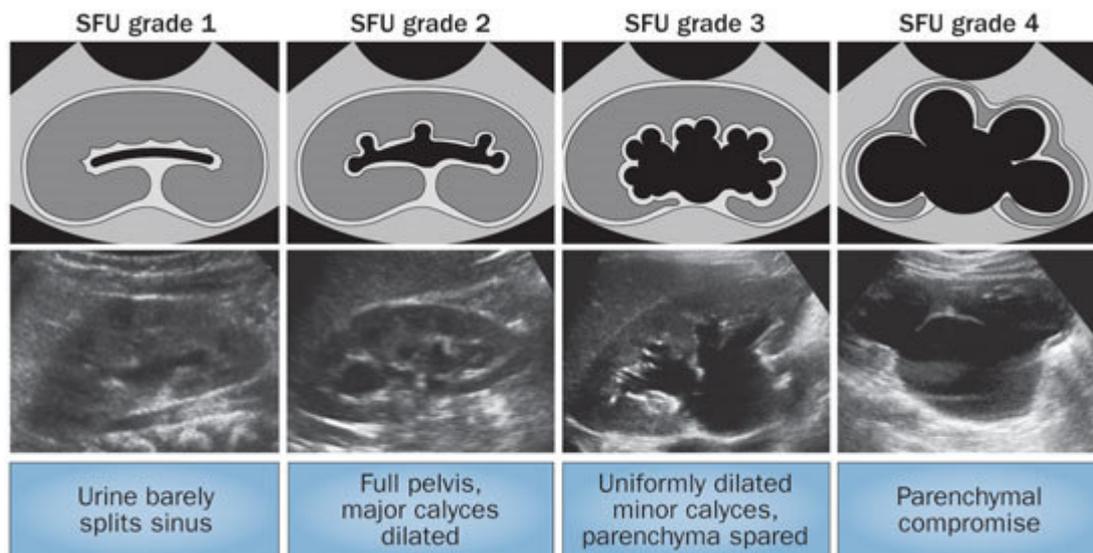


Abbildung 1: Gradeinteilung der Nierenbeckenkelchdilatation im US nach SFU [37].

2.1.3 Klinik

Eine OU verläuft zunächst oft asymptomatisch und wird zufällig (60% der Fälle [45]) im Rahmen pädiatrischer Vorsorgeuntersuchungen (z.B. U-Untersuchungen) oder bereits intrauterin festgestellt [45, 47]. Sollte sie sich klinisch manifestieren, sind die Beschwerden häufig (zunächst) uncharakteristisch. Im Säuglingsalter fallen die Patienten durch Gedeihstörungen, Inappetenz, rezidivierendes Erbrechen und evtl. Hämaturie auf. Im weiteren Verlauf können sich auch rezidivierende Pyelonephritiden, Oberbauchschmerzen und kolikartiger Flankenschmerz einstellen. Hier ist eine Differenzierung von einer eventuellen Nephrolithiasis oft schwierig. Selten kommt es zu einer Urosepsis oder einer traumatischen Ruptur des NBKS bzw. des Ureters [45, 47].

2.2 Einsatz bildgebender Verfahren

Um eine OU im Kindesalter zu diagnostizieren, steht eine Vielzahl an etablierten bildgebenden Verfahren zur Verfügung [14, 45]. Neben Standardverfahren zur nichtinvasiven Darstellung der Anatomie (US, VCUS, VCUG, CT, MRT) steht hier mit der Cystoskopie auch eine invasive Methode zur Verfügung [45]. Angesichts des jungen Patientenlientels muss die Indikation vor Verwendung ionisierender Strahlung, welche durch eine NSS bedingt wird, streng geprüft werden [45].

Um funktionelle Aussagen wie (über?) z.B. die seitengetrennte Nierenfunktion oder Perfusionsverhältnisse treffen zu können, ist die NSS der etablierte klinische Standard [45, 48].

Als innovative Form der Funktionsbestimmung steht mittlerweile die fMRU zur Verfügung [6, 8, 11]. Die fMRU kombiniert dabei statische diagnostische MRT-Sequenzen (hohe Detailauflösung, exzellenter Weichteilkontrast, frei wählbare Schnittebenen) mit dynamischen MRT-Sequenzen des gesamten Harntraktes, welche zur Funktionsanalyse genutzt werden können. Hierfür ist die Applikation von Gadolinium(Gd)-haltigen Kontrastmitteln (KM) notwendig; eine Strahlenexposition, wie bei der NSS, ist aber nicht gegeben.

Einen Überblick über den Einsatz der etablierten Verfahren geben die Abbildungen 2 und 3.

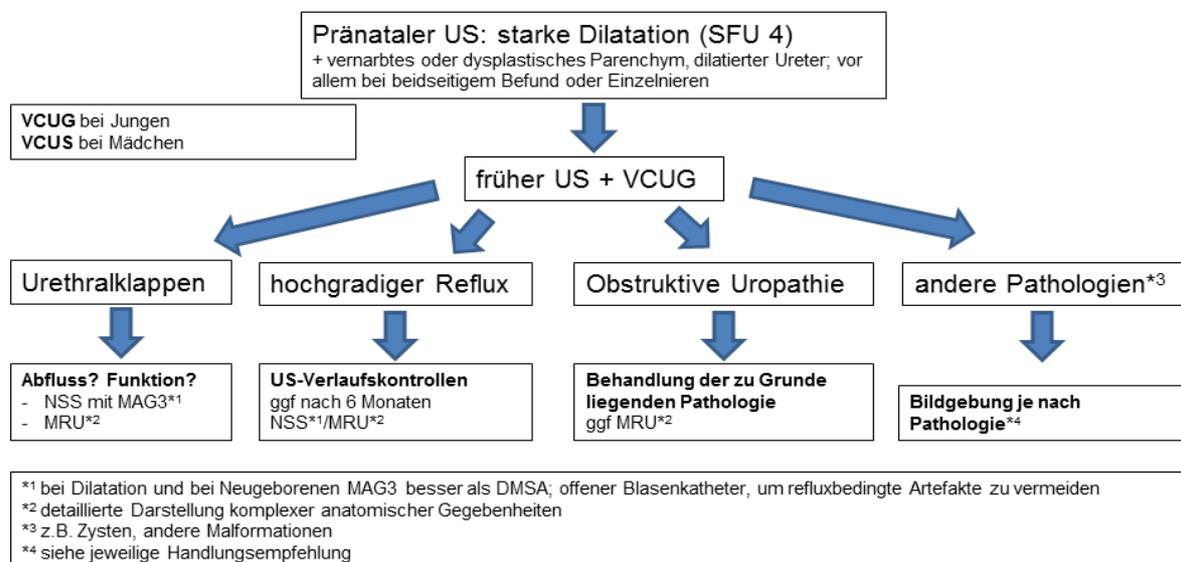


Abbildung 2: Bildgebungsalgorithmus bei Vorliegen einer OU bei Neugeborenen (modifiziert nach Riccabona, Handlungsempfehlung ESP [53])

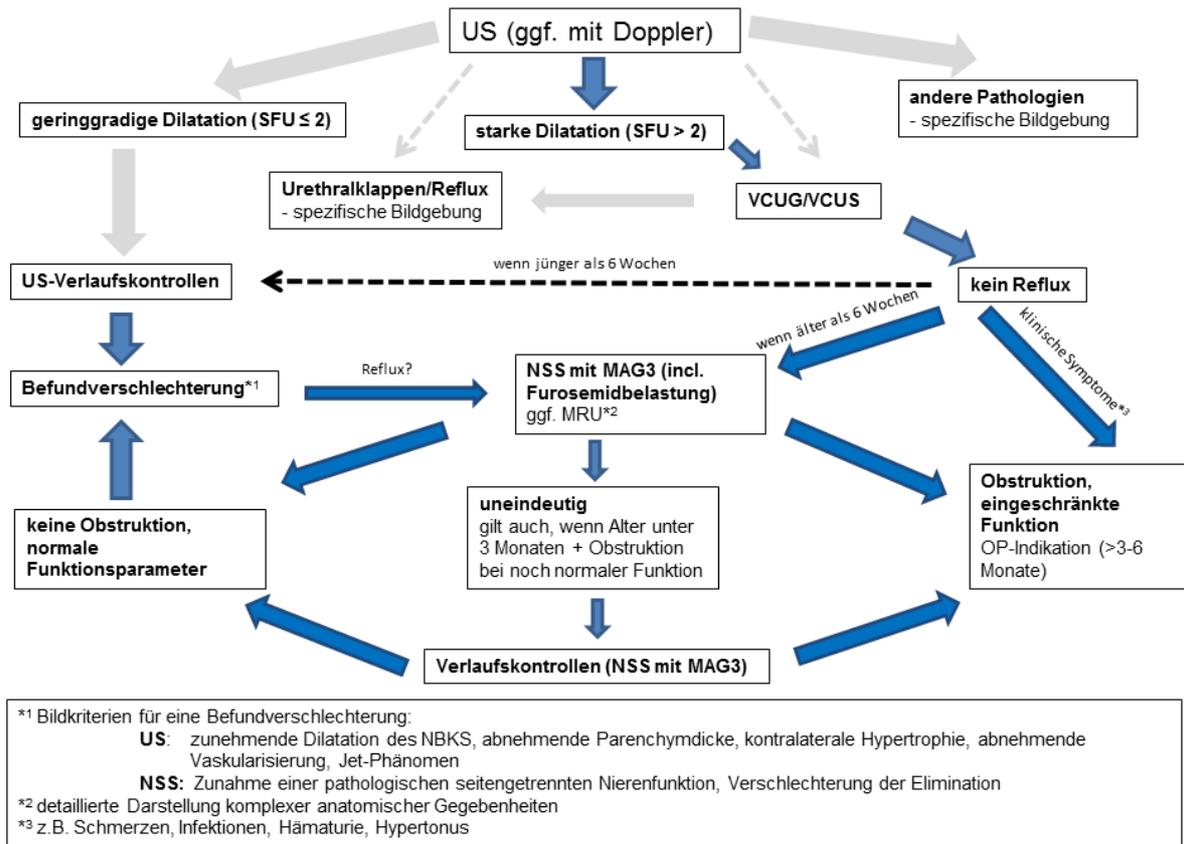


Abbildung 3: Bildgebungsalgorithmus bei Vorliegen einer OU ab dem Säuglingsalter (modifiziert nach Riccabona, Handlungsempfehlung ESPR [53])

2.2.1 Konventionelle bildgebende Verfahren

Auf Grund seiner weiten Verbreitung, der einfachen Durchführung und der bekannten, standardisierten Beurteilungskriterien wird in der klinischen Routine der US sowohl zum Screening auf anatomische Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege als auch zur initialen Beurteilung nach Geburt verwendet. In Kombination mit einer intravesikalen Applikation von sonographisch detektierbarem KM ist darüber hinaus auch eine eventuell vorhandene refluxive Erkrankung zu erkennen [13, 45, 53].

Weitere Optionen sind die IVU, die VCUG und die CT-Urographie [45, 53]. Hier erfolgt die anatomische Darstellung röntgenologisch unter Verwendung röntgendichten Kontrastmittels. Zur quantifizierbaren Nierenfunktionsbeurteilung wird die NSS durchgeführt. Hier erfolgt nach Applikation eines radioaktiven Tracers sowohl eine visuelle als auch eine quantitative Beschreibung des Tracerverhaltens und der Ausscheidung des Tracers. In erster Instanz werden Organlage, Organgröße und Organperfusion visuell beurteilt. Im weiteren Verlauf wird mit Hilfe von Zeit-Aktivitätskurven die Tracerdynamik von Mercapto-Acetyl-tri-Glycin (MAG3) – von der Perfusions- über die Sekretions- und Exkretionsphase reichend - bestimmt. Mittels Region-of-Interest(ROI)-Analyse der Nierenspeicherflächen werden die

prozentualen Funktionsanteile der einzelnen Nieren (SKF) an der Gesamtleistung berechnet. Eine Verteilung von 50 zu 50% ist hierbei der Idealfall; eine Abweichung von $\pm 5\%$ hierzu wird als physiologisch betrachtet. Eine Abweichung von $>\pm 5\%$ ist als pathologisch definiert [49].

Darüber hinaus können anhand der Zeit-Aktivitätskurven Aussagen zum Vorliegen einer OU getroffen werden. Unter Verwendung von Furosemid kann im Weiteren differenziert werden, ob eine fixierte, partiell fixierte oder funktionelle OU vorliegt. Diese OU-Beurteilung ist von O'Reilly standardisiert und klassifiziert worden (Abbildung 4) [52].

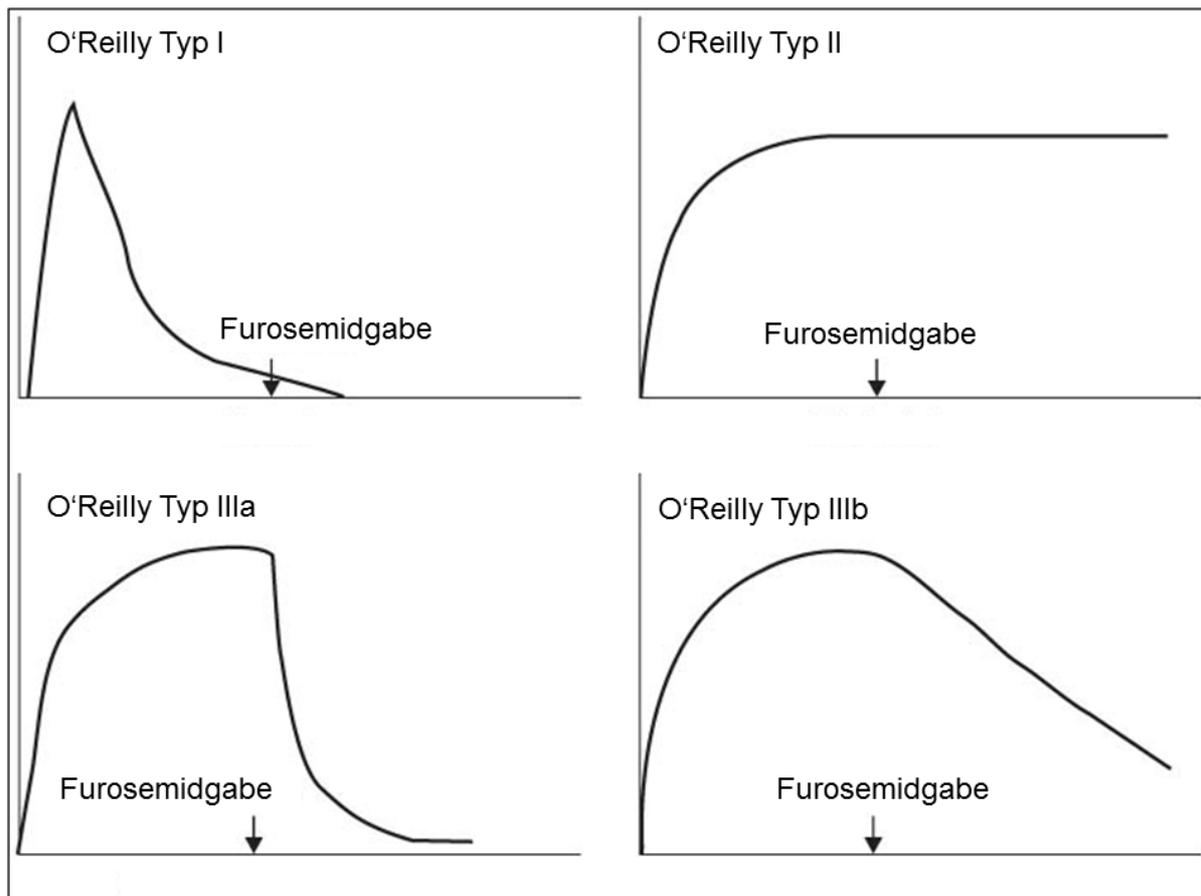


Abbildung 4: Kurvenverläufe in der NSS, Typen nach O'Reilly [52]: Dargestellt sind mögliche Verläufe der Zeit-Aktivitätskurve mit und ohne Furosemidbelastung. A, O'Reilly I, Normalbefund; B, O'Reilly II fixierte Obstruktion; C, O'Reilly IIIa, funktionelle Obstruktion; D, O'Reilly IIIb, partiell fixierte Obstruktion

2.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Eine neue und bisher eingeschränkt validierte diagnostische Möglichkeit stellt die fMRU dar [11, 34]. Hier werden unter Zuhilfenahme Gd-haltigen KMs dynamische, T1-gewichtete Sequenzen angefertigt, die es dem Untersucher nicht nur erlauben, die Kontrastmittelanflutung und -ausscheidung visuell zu bewerten und somit auf vorliegende Funktionseinschränkungen zu schließen, sondern ebenfalls exakte Aussagen über die

Anatomie und somit grundlegende Ursachen der OU zu treffen. Mittels spezifischer Softwareapplikationen ist es zudem möglich, die Nierenfunktion quantitativ abzubilden. Zur Auswertung der fMRU-Daten stehen im Moment zwei nicht-kommerzielle und für klinische Zwecke nicht zugelassene Programme zur Verfügung: CHOP-fMRU (www.chop-fmru.com), entwickelt im Children's Hospital of Philadelphia, USA (Abbildung 5) und das MRU-Plugin für ImageJ (<http://www.univ-rouen.fr/med/MRurography/accueil.html>), entwickelt im Centre Hospitalier in Rouen, Frankreich (Abbildung 6).

Analog zur NSS werden in den einzelnen Schichten der Sequenz ROIs gelegt und somit insgesamt ein Volume of Interest (VOI) erzeugt. Auf Grund der ferromagnetischen Eigenschaften des Gadoliniums ist es möglich, über diesem VOI eine Zeit-Intensitätskurve zu generieren, welche mittels Area-under-the-Curve(AUC)-Analyse eine Berechnung der SKF ermöglicht. Darüber hinaus können Zeitintervalle gemessen werden, die einen Rückschluss auf die Ausscheidung des KMs zulassen.

Zur Beurteilung der Abflussverhältnisse der einzelnen Niere eignet sich die Berechnung der Renal Transit Time (RTT). Sie ist definiert als diejenige Zeitspanne von der ersten Detektion des Kontrastmittels in der Aorta bis zur ersten wahrnehmbaren KM-Anreicherung im proximalen Ureter. Zeigt sich hier eine signifikante Veränderung der RTT, ist ein gestörter Harntransport wahrscheinlich.

2.3 Therapieoptionen

Generell lässt sich zwischen konservativer und operativer Therapie unterscheiden (Abbildung 7). Die erstgenannte Therapieform ist durch ggf. protektive Antimikrobiotika, symptomatische Therapie und enge Kontrollintervalle gekennzeichnet [54]. Wird in der Diagnostik jedoch eine Pathologie (siehe 3.1.) offensichtlich, welche sich nach dem aktuellen Kenntnisstand der konservativen Therapie entzieht, ist zeitnah die Indikation zur invasiven Therapie zu stellen. Diese reicht von der Einlage von Kathetern zur Harnleiterschienung über perkutane Harnableitungen mittels PCN bis hin zur Nierenbeckenplastik, Ureterneoimplantation oder gar Nephroureterektomien [54].

Maßgeblichen Anteil an der Entscheidungsfindung haben in diesem Zusammenhang die Detektion einer möglichen zu Grunde liegenden Pathologie sowie die Funktionsbeurteilung. Je genauer die hier getroffenen Aussagen sind, desto effektiver und effizienter kann eine Therapie eingeleitet und, falls nötig, modifiziert werden.

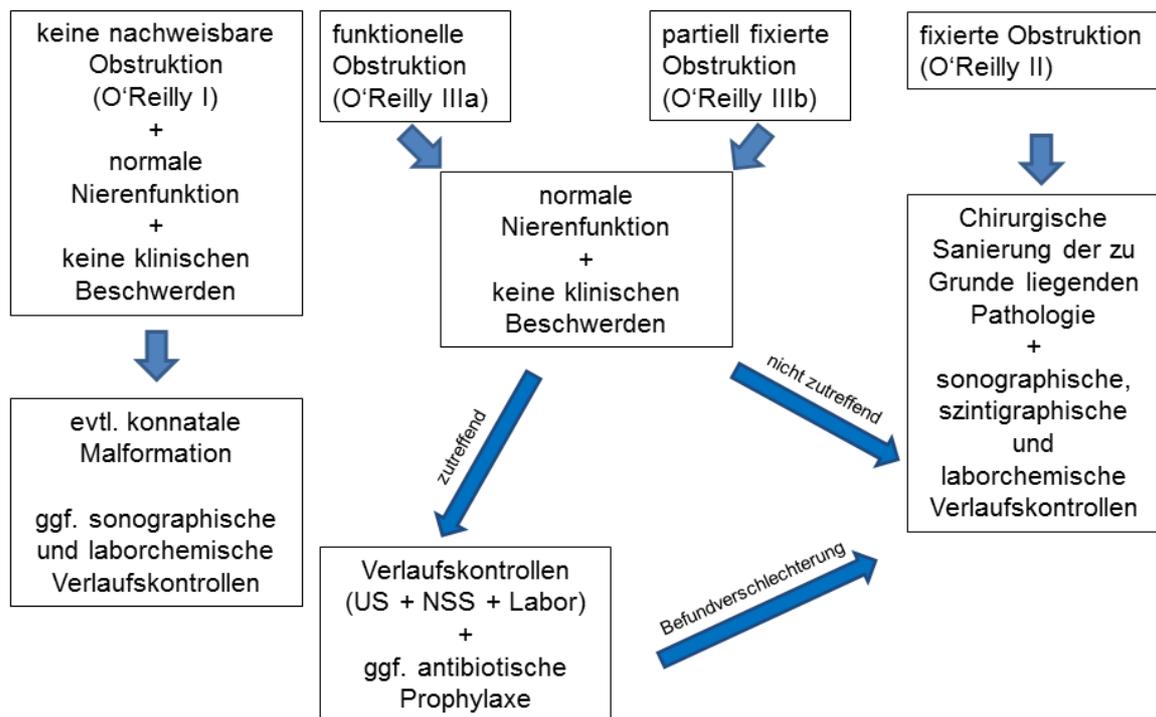


Abbildung 7: Therapieoptionen bei Vorliegen einer OU in Abhängigkeit von klinischen, morphologischen und szintigraphischen Befunden (Flow-Chart in Anlehnung an die Handlungsempfehlung der ESPU [54] modifiziert nach Riccabona [53])

2.4 Zielsetzungen der Promotionschrift

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es, den Einfluss der fMRU auf die Wahl der Therapie beim Vorliegen einer OU zu evaluieren. Dabei wird der additive Wert der fMRU im Vergleich zum konventionellen diagnostischen Algorithmus (US + NSS) bewertet.

Darüber hinaus wird in einem nächsten Schritt die Genauigkeit der in der fMRU zu erhebenden semi- und quantitativen Ergebnisse (SKF und RTT) im Vergleich zum klinischen Goldstandard - NSS - überprüft.

3. Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

Retrospektive Analyse mit Auswertung von insgesamt 30 Patienten. Davon waren 16 weiblichen und 14 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der fMRU-Untersuchung lag bei 5,5 Lebensjahren (Spanne: 0,2 bis 16,5 Jahre) (Tabelle 1).

In 4 Fällen lag eine einseitige Nierenagenesie vor. Die Dilatationsgrade der NBKS in den verbleibenden 56 Nieren wurden an Hand der Vorgaben der SFU (siehe Abbildung 1) auf Grundlage der morphologischen Bildgebung wie folgt bestimmt: SFU 0°: n=23; SFU 1°: n=2; SFU 2°: n=10; SFU 3°: n=9; SFU 4°: n=12.

Zur Evaluation des Einflusses der fMRU auf das zu wählende therapeutische Vorgehen wurden 10 der 30 Patienten betrachtet (Tabelle 2).

Für den Vergleich der quantitativen Parameter (SKF, RTT) aus der fMRU mit den Ergebnissen des klinischen Standards (NSS) wurden alle Patienten zunächst zusammen und nachfolgend getrennt nach Altersgruppen (Altersgruppe 1: 0 bis 2 Jahre; Altersgruppe 2: 3 bis 17 Jahre) ausgewertet.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Kinder, bei denen auf Grund der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine OU bestand. Leitliniengerecht erfolgte zunächst ein US zur Darstellung der anatomischen Verhältnisse im Bereich der Nieren und ableitenden Harnwege und Gradierung der Dilatation. Anschließend wurde eine NSS zur Beurteilung der SKF sowie zur Detektion einer potentiell vorhandenen Obstruktion durchgeführt.

Im Falle, dass nach Abschluss des konventionellen diagnostischen Algorithmus eine Obstruktion und/oder pathologische Seitenfunktionstrennung gesehen wurde, jedoch eine zu Grunde liegende Ursache nicht zweifelsfrei diagnostiziert werden konnte, erfolgte nach Entscheidung durch ein interdisziplinäres Board zusätzlich eine fMRU-Untersuchung.

Ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen die Eltern der Untersuchung inklusive damit verbundener Maßnahmen (Katheterisierung, Sedierung) oder der wissenschaftlichen Auswertung der erhobenen Bilddaten nicht zustimmten.

Weitere Ausschlusskriterien waren eine GFR nach Schwartz [35] $\leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, das Vorhandensein MRT-untauglicher Implantate (z.B. künstliche Herzklappen, Herzschrittmacher), bekannte allergische Reaktionen auf Gd-haltige KM sowie multiple, nicht zusammenhängende Allergien in der Anamnese.

3.3 Akquisition Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchung wurde nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin durchgeführt [46] (Aplio XG, Toshiba, 3,5 bis 5 MHz curved array

Schallkopf, Otawara, Japan). Es erfolgte die Darstellung der Niere(n) in transversaler und kranio-kaudaler Schnittrichtung sowie der Ureteren, der PUJO, der UVJO und der Blase in standardisierten Schichten, soweit im US einsehbar.

3.3.1 Auswertung Ultraschall

Dokumentiert wurde das Vorhandensein bzw. das Fehlen einer Niere, das Vorliegen einer Dilatation der NBKS und die Einordnung in einzelne Untergrade nach Vorgabe der SFU [37, 51]. Darüber hinaus wurde, soweit möglich, beschrieben, ob es morphologische Auffälligkeiten in den Nieren selbst (z.B. Doppelanlage), am Ureterabgang aus dem NBKS (z.B. Bindegewebsmanschette, Höhe des Abgangs des Ureters aus dem NBKS), in seinem Verlauf (z.B. Dilatation, Abknickung) oder im Bereich seiner Mündung in die Blase (z.B. Jet-Phänomen) gab.

3.4 Akquisition NSS

Hinsichtlich der Patientenvorbereitung (suffiziente Hydrierungslage, Prüfung auf Compliance) und der zu applizierenden Tracer-Dosis wurde nach den Vorgaben des Komitees für pädiatrische Nuklearmedizin der europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Committee of "Paediatric Nuclear Medicine" of the European Association of Nuclear Medicine [48, 50]) vorgegangen.

Zur Durchführung der NSS wurden die Patienten zunächst in Rückenlage über einer Gamma-Kamera gelagert (Digital Dya SX300®, LEAP-Kollimator, Picker International, New York, NY, USA). Nach sicherer Positionierung eines intravenösen Zugangs erfolgte die Bolus-Injektion des Tracers ^{99m}Tc-MAG3 (ROTOP® Pharmaka AG, Dresden, Germany) (35,3 [14,7-80,0] MBq). Gleichzeitig wurde die Akquisition der dynamischen Aufnahmen gestartet [Akquisitionszeit, 30-45 min; Zoom, 1.0-2.0; Ausrichtung, -90° (Patient zu Kamera); Matrix, 64 x 64; Interval, 30 s]. Protokollgemäß erfolgte nach 15 Minuten die gewichtsadaptierte Gabe von Furosemid (< 1Jahr: 1mg/kg Körpergewicht, ≥ 1Jahr: 0,5mg/kg Körpergewicht, maximal 20mg).

3.4.1 Auswertung NSS

Die Auswertung der akquirierten Bilddaten erfolgte an der zur Kamera gehörenden Workstation. Wiederum wurde zunächst das Vorhandensein bzw. das Fehlen einer Niere dokumentiert. Darüber hinaus erfolgte eine visuelle Beurteilung der entsprechenden Nierenspeicherfläche hinsichtlich Lage, Größe und Konfiguration, Darstellung der Ureteren sowie der Nuklidanflutung im Bereich der Harnblase.

Hinsichtlich der Funktion der einzelnen Nieren wurden sowohl die SKF (SKF_{NSS}) als auch der Verlauf der Zeit-Aktivitätskurve (O'Reilly Klassifikation, Abbildung 4) beurteilt [48, 52].

3.5 Akquisition fMRU

Um mögliche, hydrierungsbedingte Unterschiede zwischen der NSS und der fMRU auszuschließen, wurden die Kinder vor der Untersuchung analog zur NSS entsprechend vorbereitet. Um mögliche Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurden die Kinder, wenn nötig, sediert und ein Blasenkatheter wurde gelegt. Das Untersuchungsprotokoll der fMRU basierte auf einem standardisierten Sequenzprotokoll (Tabelle 3). Dieses ist vergleichbar mit international empfohlenen MRT-Sequenzprotokollen [39]. Neben rein statischen T1-gewichteten Sequenzen vor und nach KM-Gabe sowie T2-gewichteten Sequenzen in mehreren Raumorientierungen wurde zusätzlich eine voxelisotrope T1-gewichtete Sequenz während der KM-Applikation durchgeführt. Für die MRT-Untersuchung selbst wurde ein klinisches Standardgerät verwendet (Achieva, 1,5 Tesla, Philips, Best, The Netherlands).

Nach Lagerung in Rückenlage erfolgte die Gabe von Furosemid (0,5mg/kg Körpergewicht, maximal 20mg). Im Anschluss erfolgte die gewichtsadaptierte Gabe des Gd-haltigen KMs (Dotarem[®], 0,1mmol/kg Körpergewicht, Guerbet, Villepinte, Frankreich) und die dynamische T1-gewichteten Sequenzen wurden gestartet.

3.5.1 Auswertung fMRU

Die visuelle Auswertung der MRT-Bilddaten erfolgte in Anlehnung an die unter 4.3.1 genannten Befundelemente aus dem US.

Die quantitative Auswertung erfolgte unter Nutzung der beiden unter Punkt 3.2.2. genannten Softwareapplikationen (CHOP-fMRU-tool und MRU-plugin für ImageJ). Wie oben beschrieben wurden zur Quantifizierung die SKF (SKF_{CHOP} bzw. SKF_{ImageJ}) und zum Obstruktionsnachweis die RTT dokumentiert.

3.6 Referenzstandard

Der Referenzstandard in Bezug auf den finalen Therapieentscheid wurde durch eine interdisziplinäre Expertenrunde, bestehend aus Kinderneurologen, Kinderurologen, Kinderchirurgen, Kinderradiologen und Nuklearmedizinern im Rahmen einer regelmäßigen Konferenz erstellt. Zur Entscheidungsfindung standen dem Board sämtliche Informationen aus Anamnese, Klinik und Bildgebung zur Verfügung. Die Informationen aus der fMRU wurden erst nach Kenntnisnahme aller anderen o.g. Ergebnisse und Festsetzung des primären Therapieansatzes präsentiert. Die konsekutiven Therapieänderungen unter Einbeziehung der Ergebnisse aus der fMRU wurden abschließend dokumentiert.

Für die Validierung der SKF und die Detektion einer potentiellen Obstruktion (RTT) stellten die Ergebnisse der NSS den klinisch etablierten Referenzstandard dar. Für die seitengetrennte Nierenfunktion wurden Abweichungen von $\pm 5\%$ toleriert und als Übereinstimmung gewertet.

3.7 Statistik

Die potentiellen Änderungen des zu wählenden therapeutischen Ansatzes unter Einbeziehung der fMRU wurden deskriptiv ausgewertet und tabellarisch wiedergegeben. Darüber hinaus erfolgte die Angabe der Fälle, in denen die fMRU zu einer Therapieänderung führte.

Für die Softwareapplikationen erfolgte zunächst eine Gesamtauswertung. Angesichts anzunehmender Unterschiede innerhalb der Studienpopulation i.S. von unterschiedlichen Reifestadien der Nierenentwicklung [43] wurde eine Gruppierung vorgenommen in Kinder im Alter von 0-2 und 3-17 Jahren.

Für die statistischen Auswertungen wurde die R-Software (Version 3.1.1, <http://www.r-project.org/>, R: A language and environment for statistical computing. R-Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) verwendet.

Auf Grund der limitierten Fallzahl wurde eine nicht-parametrische Verteilung der Daten für die SKF angenommen und die Daten mittels Median und Inter-Quartil-Abstand beschrieben.

Hinsichtlich der berechneten absoluten Differenzen zwischen NSS und fMRU wurde auf Basis von Histogrammen eine Normalverteilung gesehen, sodass hier Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben wurden.

Der Zusammenhang zwischen SKF_{NSS} versus SKF_{CHOP} bzw. SKF_{NSS} versus SKF_{ImageJ} wurde zunächst mittels Spearman-Rang-Korrelation (SRK) [53] überprüft. Darüber hinaus wurde eine graphische Darstellung der Ergebnisse nach Bland-Altman [5] erstellt um die Übereinstimmung der untersuchten Methoden visuell darzustellen.

Zur Beurteilung der Übereinstimmung der Messwerte aus der NSS und der fMRU (CHOP vs. ImageJ) wurden die Ergebnisse in *konkordant* und *diskordant* eingeteilt.

Anschließend erfolgte der Vergleich der Konkordanzen von CHOP und ImageJ mit der NSS unter Zuhilfenahme von Vier-Felder-Tafeln und McNemar-Test für verbundene Daten [25].

Hinsichtlich des Vergleichs der fMRU-Tools und der NSS an Hand quantitativer Werte (RTT für fMRU) gibt es hier kein quantifizierbares Korrelat in der NSS. Aus diesem Grund wurden

die gemessenen Werte für die RTT den qualitativen Aussagen aus der NSS (obstruiert/nicht obstruiert) gegenübergestellt und mittels ROC-Analyse [42] ein optimaler cut-off in Sekunden zur Identifizierung einer Obstruktion für beide Tools errechnet und mittels Wilcoxon-Rang-Summen-Test für nicht-verbundene Daten [40] auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.

Auf Grundlage der ermittelten cut-off-Werte wurden die Ergebnisse beider Tools kategorisiert (obstruiert/nicht obstruiert) und denen der NSS gegenübergestellt. Wiederum wurden Vier-Felder-Tafeln generiert und Übereinstimmungen in Prozent (%) angegeben.

Darüber hinaus wurden Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert (NPV), positiv prädiktiver Wert (PPV) und Korrektheit der fMRU hinsichtlich einer Detektion einer OU unter Anwendung des cut-off-Wertes für die RTT ermittelt.

Sämtliche Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die Signifikanzgrenze lag bei 0,05.

4. Ergebnisse

4.1 Einfluss der fMRU auf die zu wählende Therapie im Vergleich zum konventionellen Algorithmus

In die Analyse wurden 10 Patienten eingeschlossen [weiblich n=3; männlich, n=7; Alter: 10,7 (2-17) Monate]. Unter Kenntnis der Ergebnisse aus US und NSS ergab sich in 8 von 10 Kindern eine Indikation zur chirurgischen Therapie. Folglich wurde in 2 von 10 Kindern die Indikation zur konservativen Therapie gesehen.

Unter Einbeziehung der Informationen aus der fMRU wurden ebenfalls 8 von 10 Kindern der Gruppe der chirurgisch zu behandelnden Patienten zugeordnet. Jedoch zeigte sich lediglich in 6 Fällen eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen des konventionellen diagnostischen Algorithmus (Tabelle 2).

Im Einzelnen zeigte die fMRU bei einem Kind eine Neovagina, welche den Ureter, in Abhängigkeit von der Blasenfüllung, in seinem Verlauf komprimierte. Im Gegensatz zur ursprünglichen Empfehlung eines konservativen Algorithmus, ohne Kenntnis von dieser anatomischen Gegebenheit, konnte durch die zusätzliche Information die der Obstruktion zu Grunde liegende Pathologie eindeutig identifiziert und die Therapie hin zu einer chirurgischen Intervention geändert werden.

Demgegenüber konnte die fMRU in einem Kind eine extrinsische Enge des Ureters ausschließen. Vielmehr wurde eine intrinsische UVJO diagnostiziert, sodass unter Einbeziehung der klinischen Daten eine zunächst indizierte chirurgische Therapie verworfen und eine abwartende, konservative Therapie empfohlen werden konnte.

Durch die zusätzlichen anatomischen Informationen aus der fMRU konnte eine indizierte Operation in 6 von 8 Fällen modifiziert werden. Diese Modifikationen waren im Einzelnen die Modifikation einer Ureterneoimplantation (n=3), die Änderung des chirurgischen Zugangsweges (n=2) und die Modifikation einer Pyeloplastie (n=1) (Tabelle 2).

4.2 Vergleich Quantifizierung fMRU mittels Softwareapplikationen im Vergleich zur NSS

In die Analyse wurden 30 Patienten eingeschlossen [weiblich, n=16; männlich, n=14; Alter: 5,5 (0,2-16,5) Jahre]. Auf Grund einer einseitigen Nierenagenesie bei 4 Kindern konnten insgesamt 56 Nieren hinsichtlich der SKF ausgewertet werden.

Bezüglich der Detektion einer vorliegenden Obstruktion zeigte sich in einem Kind ein uneindeutiger Kurvenverlauf in der NSS; dieser Patient wurde von den Analysen ausgeschlossen. Darüber hinaus verhinderten nicht abgrenzbare Ureteren eine Ermittlung der RTT in der fMRU (CHOP: n=3; ImageJ: n=1), sodass für den Vergleich NSS vs. CHOP-tool 52 Nieren und für den Vergleich NSS vs. MRU-plug-in 54 Nieren zur Verfügung standen.

4.2.1 Seitengetrennte Funktion der Nieren

4.2.1.1. SKF - Gesamte Studienpopulation

Die Auswertung der NSS erbrachte eine mediane SKF von 51,5% (IQR: 33,8-71,5%; Spannweite: 0-100%) (Tabelle 4).

Für das CHOP-tool lag die mediane SKF bei 53,5% (IQR: 31,0-73,3%, Spannweite: 3-100%) und für das MRU-plug-in bei 53,5% (IQR: 28,3-76,0%, Spannweite: 1-100%). Hinsichtlich der absoluten Differenzen zwischen den fMRU-tools und der NSS waren die Unterschiede zwischen dem CHOP-tool und der NSS geringer (MW \pm SD; SKF_{NSS} vs SKF_{CHOP}: -0,04 \pm 6,33 versus SKF_{NSS} vs SKF_{ImageJ}: MW -0,32 \pm 9,75).

Der SRK-Koeffizient betrug für die SKF_{NSS} vs. SKF_{CHOP} 0,962 und für die SKF_{NSS} vs. SKF_{ImageJ} 0,936. In beiden Fällen zeigt sich somit eine sehr starke Korrelation der Ergebnisse aus der fMRU mit denen der NSS (Abbildung 8).

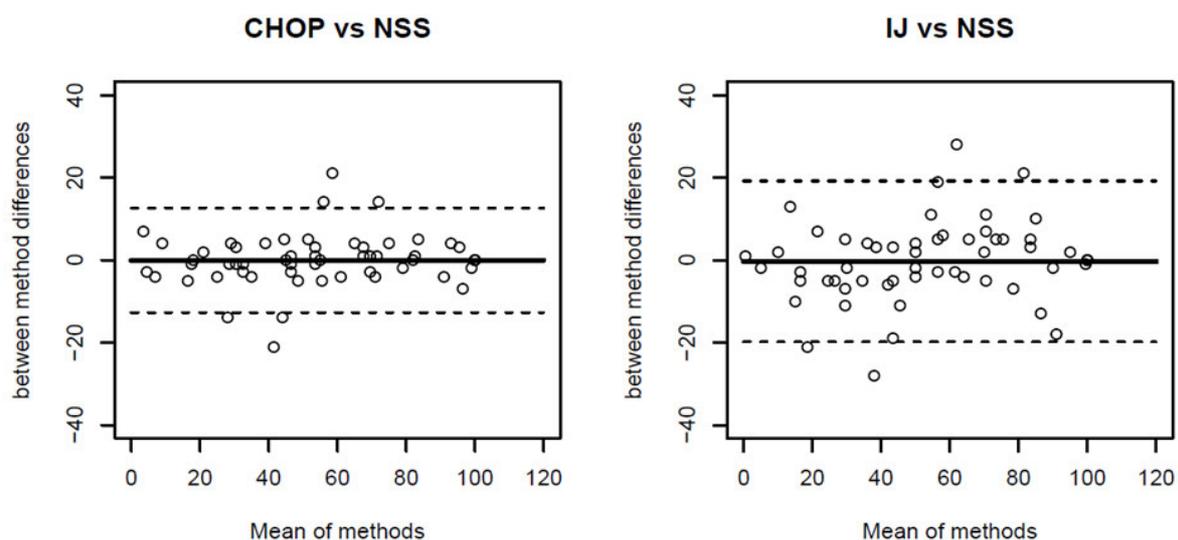


Abbildung 8: Bland-Altman-Plots zur graphischen Darstellung der Übereinstimmung der SKF zwischen CHOP und NSS (links) sowie ImageJ und NSS (rechts).

Die Übereinstimmungsgrenzen für CHOP lagen bei +12,62/-12,69; die für ImageJ bei +19,19/-19,83.

Unter Anwendung der o.g. Toleranzgrenze (siehe Punkt 4.6.) von $\pm 5\%$ ergaben sich für die dichotomisierte Auswertung (konkordant versus diskordant) für NSS und das CHOP-tool übereinstimmende Werte in 48 von 56 Nieren (85,7%). Folglich waren die Ergebnisse in 8 von 56 Nieren diskordant (14,3%).

Für das MRU-plugin-in zeigten sich in 35 von 56 Nieren übereinstimmende Ergebnisse (62,5%) im Vergleich zu den Ergebnissen der NSS und diskordante Resultate in 21 von 56 Nieren (37,5%).

In 15 von 56 Fällen (26,8%) zeigte CHOP vs. NSS eine Übereinstimmung $\leq 5\%$ während ImageJ eine Übereinstimmung $\geq 5\%$ aufwies. Dagegen zeigte sich in 2 von 56 Fällen (3,6%) für das ImageJ eine Übereinstimmung $\leq 5\%$ während das CHOP eine Übereinstimmung $\geq 5\%$ aufwies. Diese Differenz lag im McNemar-Test unterhalb der Signifikanzgrenze ($p=0,0016$).

4.2.1.2. SKF – Altersgruppe 0 bis 2 Jahre

Die Auswertung der NSS erbrachte eine mediane SKF von 50,0% (IQR: 32,0-68,0%; Spannweite: 0-100%). Für das CHOP-tool lag die mediane SKF bei 50,0% (IQR: 31,0-69,0%; Spannweite: 3-97%) und für das MRU-plugin-in bei 50,0% (IQR: 25,5-74,5%; Spannweite: 1-99%). Hinsichtlich der absoluten Differenzen zwischen den fMRU-tools und der NSS waren die Unterschiede zwischen dem CHOP-tool und der fMRU für beide Softwareapplikationen gleich (MW \pm SD; SKF_{NSS} vs SK_{CHOP}: 0,0 \pm 7,4; SKF_{NSS} vs SKF_{ImageJ}: 0,0 \pm 9,2)

Der SRK-Koeffizient betrug für die SKF_{NSS} vs. SKF_{CHOP} 0,940 und für die SKF_{NSS} vs. SKF_{ImageJ} 0,932. In beiden Fällen konnte eine sehr starke Korrelation der Ergebnisse aus der fMRU mit denen der NSS gezeigt werden (Abbildung 9).

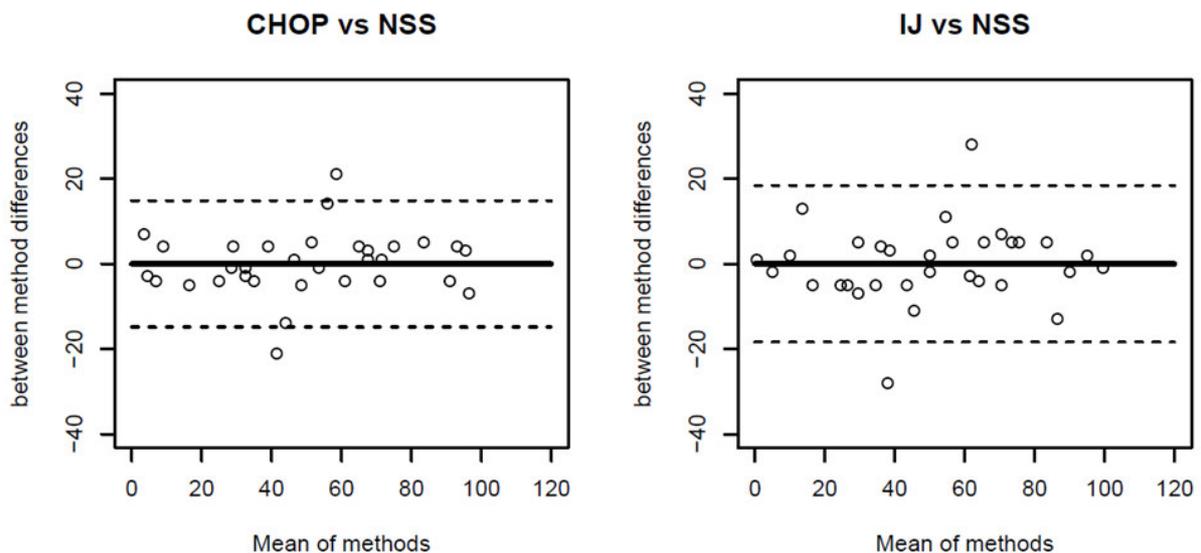


Abbildung 9: Bland-Altman-Plots zur graphischen Darstellung der Übereinstimmung der SKF zwischen CHOP und NSS (links) sowie ImageJ und NSS (rechts) in der Subgruppe 0-2 Jahre.

Die Übereinstimmungsgrenzen für CHOP lagen bei $\pm 14,84$; die für ImageJ bei $\pm 18,39$.

Unter Anwendung der Toleranzgrenze ergaben sich für die NSS und das CHOP-tool übereinstimmende Werte in 26 von 32 Nieren (81,2%). Folglich wurden 6 von 32 Nieren (18,8%) diskordant bewertet. Für das MRU-plugin-in zeigten sich in 24 von 32 Nieren übereinstimmende Ergebnisse (75,0%) und diskordante Resultate in 8 von 32 Nieren (25,0%).

In 4 von 32 Fällen (12,5%) zeigte CHOP vs. NSS eine Übereinstimmung $\leq 5\%$ während ImageJ eine Übereinstimmung $\geq 5\%$ aufwies. Dagegen zeigte sich in 2 von 32 Fällen (6,3%)

für das ImageJ eine Übereinstimmung $\leq 5\%$ während das CHOP eine Übereinstimmung $\geq 5\%$ aufwies. Diese Differenz war im McNemar-Test nicht signifikant ($p=0,414$).

4.2.1.3. SKF - Altersgruppe 3 bis 17 Jahre

Die Auswertung der NSS erbrachte eine mediane SKF von 54,0% (IQR: 40,3-80,5%; Spannweite: 18-100%). Für das CHOP-tool lag die mediane SKF bei 54,5% (IQR: 41,8-79,8%; Spannweite: 17-100%) und für das MRU-plugin bei 58,0% (IQR: 32,8-82,8%; Spannweite: 8-100%). Hinsichtlich der absoluten Differenzen zwischen den fMRU-tools und der NSS waren die Unterschiede zwischen dem CHOP-tool und der NSS geringer (MW \pm SD; SKF_{NSS} vs SKF_{CHOP} : $-0,08 \pm 4,64$ versus SKF_{NSS} vs SKF_{ImageJ} : $-0,75 \pm 10,64$).

Der SRK-Koeffizient betrug für die SKF_{NSS} vs. SKF_{CHOP} 0,973 und für die SKF_{NSS} vs. SKF_{ImageJ} 0,935. In beiden Fällen konnte somit erneut eine sehr starke Korrelation der Ergebnisse aus der fMRU mit denen der NSS gezeigt werden (Abbildung 10).

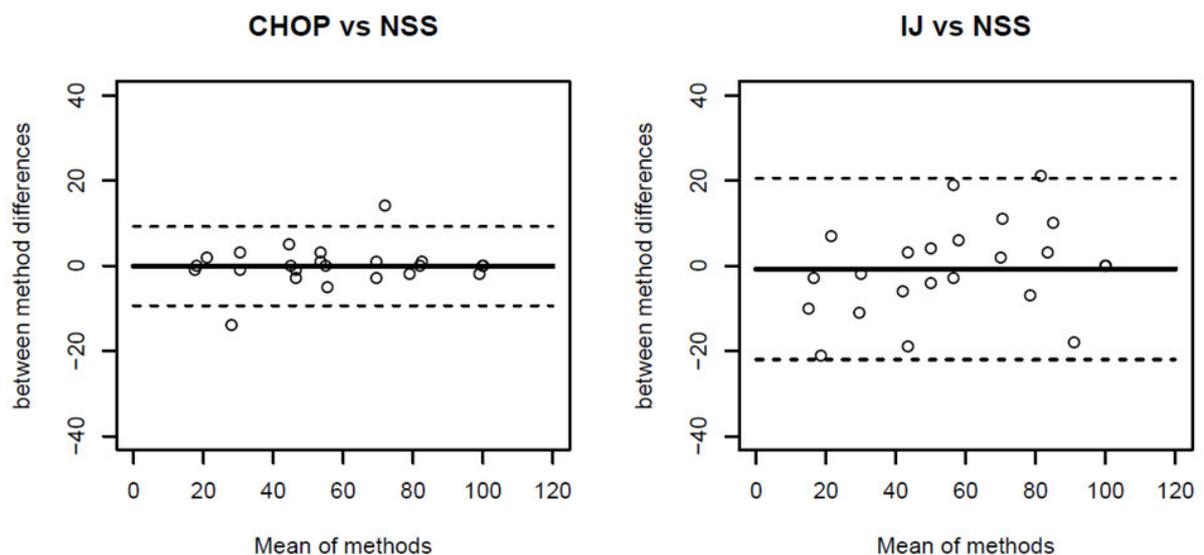


Abbildung 10: Bland-Altman-Plots zur graphischen Darstellung der Übereinstimmung der SKF zwischen CHOP und NSS (links) sowie ImageJ und NSS (rechts) in der Subgruppe 3-17 Jahre.

Die 95%-Übereinstimmungsgrenzen für CHOP lagen bei $+9,20/-9,37$; die für ImageJ bei $+20,52/-22,02$.

Unter Anwendung der Toleranzgrenze $\pm 5\%$ ergaben sich für die NSS und das CHOP-tool übereinstimmende Werte in 22 von 24 Nieren (91,7%); 2 von 24 Nieren (8,3%) wurden diskordant bewertet. Für das MRU-plugin zeigten sich in 11 von 24 Nieren

übereinstimmende Ergebnisse (45,8%) und diskordante Resultate in 13 von 24 Nieren (54,2%).

In 11 von 24 Fällen (45,8%) zeigte CHOP vs. NSS eine Übereinstimmung $\leq 5\%$ während ImageJ eine Übereinstimmung $\geq 5\%$ aufwies. Dagegen zeigte sich keinem Fall für das ImageJ eine Übereinstimmung $\leq 5\%$ während das CHOP eine Übereinstimmung $\geq 5\%$ aufwies. Diese Differenz lag im McNemar-Test unterhalb der Signifikanzgrenze ($p=0,0009$).

4.2.2 Obstruktionsbeurteilung und RTT

Mittels NSS konnte in 17 von 30 Patienten der klinische Verdacht auf eine OU bestätigt werden; 20 von 56 Nieren waren hiervon betroffen (fixierte OU, n=5, nicht fixierte OU, n=15).

4.2.2.1 Obstruktionsbeurteilung und RTT - Gesamte Studienpopulation

Die ROC-Analyse zur Ermittlung des optimalen Schwellenwertes zur Trennung obstruiert versus nicht obstruiert mittels RTT für die fMRU ergab für die CHOP-Softwareapplikation eine AUC von 0,795 ($p < 0,001$) bei einem optimalen cut-off von 169 Sekunden. Für das MRU-plugin ergab sich eine AUC von 0,834 ($p < 0,0001$) bei einem optimalen cut-off von 214 Sekunden.

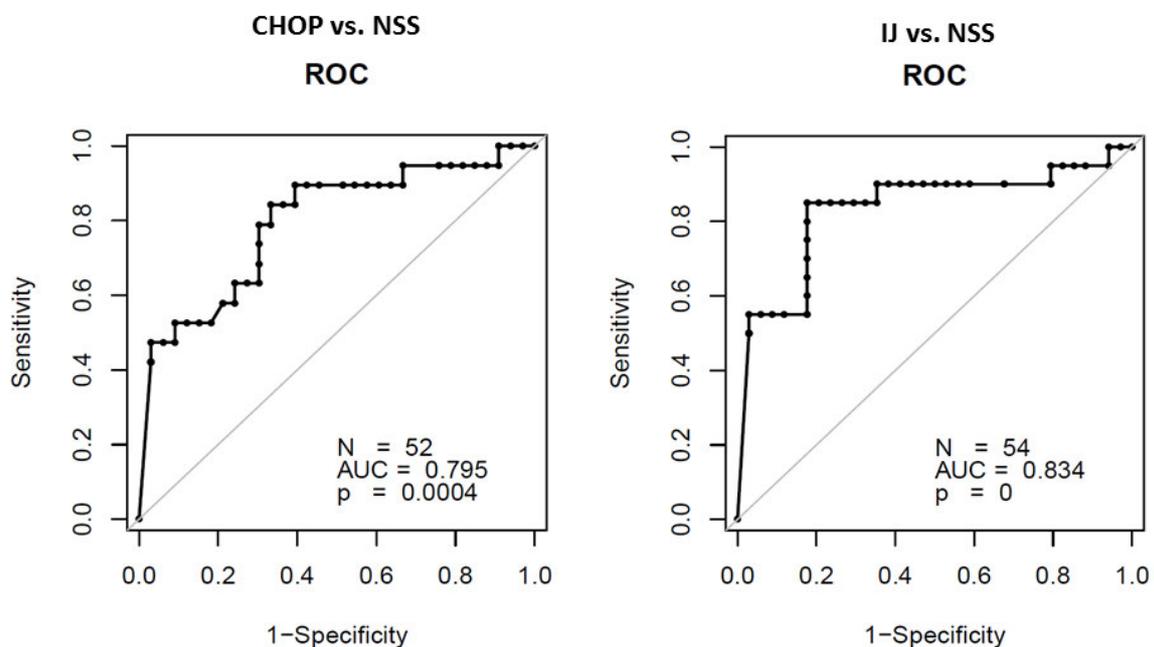


Abbildung 11: ROC-Kurven zur Ermittlung des optimalen Schwellenwertes zur Trennung obstruiert versus nicht obstruiert zwischen CHOP und NSS (links) sowie ImageJ und NSS (rechts).

Nach Anwendung des Schwellenwertes von ≥ 169 Sekunden für die CHOP-Softwareapplikation zeigte in 38 von 52 Nieren (73,1%) eine Übereinstimmung von NSS und CHOP bei der Beurteilung obstruiert versus nicht obstruiert; in 14 von 52 (26,9%) folglich eine Diskordanz.

Dies führte in 16 Nieren zu einem richtig positiven, in 22 Nieren zu einem richtig negativen, in 11 Nieren zu einem falsch positiven und in 3 Nieren zu einem falsch negativen Ergebnis. Hierauf basierend ergaben sich eine Sensitivität von 84%, eine Spezifität von 67%, ein PPW von 59%, ein NPW von 88% und eine Korrektheit von 73 % (Tabelle 5).

Für das MRU-plugin-in zeigte sich in 45 von 54 Nieren eine Übereinstimmung (83,3%), wohingegen sich in 9 von 54 (16,7%) eine Diskordanz ergab.

Unter Anwendung des zuvor berechneten Schwellenwertes von ≥ 214 Sekunden für das MRU-plugin-in führte dies zu einer richtig positiven Bewertung in 17 Nieren, zu einer richtig negativen Einschätzung in 28 Nieren und in 6 Nieren zu einem falsch positiven und in 3 Nieren zu einem falsch negativen Ergebnis. Daraus ergaben sich eine Sensitivität von 85%, eine Spezifität von 82%, ein PPW von 74%, ein NPW von 90% und eine Korrektheit von 83% (Tabelle 5).

4.2.2.2 Obstruktionsbeurteilung und RTT - Altersgruppe 0 bis 2 Jahre

Mittels NSS wurden 12 von 31 Nieren als obstruiert beurteilt. Für diese Subgruppe ergab sich ein optimaler Schwellenwert zur Unterscheidung obstruiert versus nicht obstruiert mittels fMRU von 231 Sekunden für die CHOP-Softwareapplikation (AUC: 0,77; $p=0,013$) und von 247 Sekunden für das MRU-plugin-in (AUC: 0,796; $p<0,01$) (Abbildung 12).

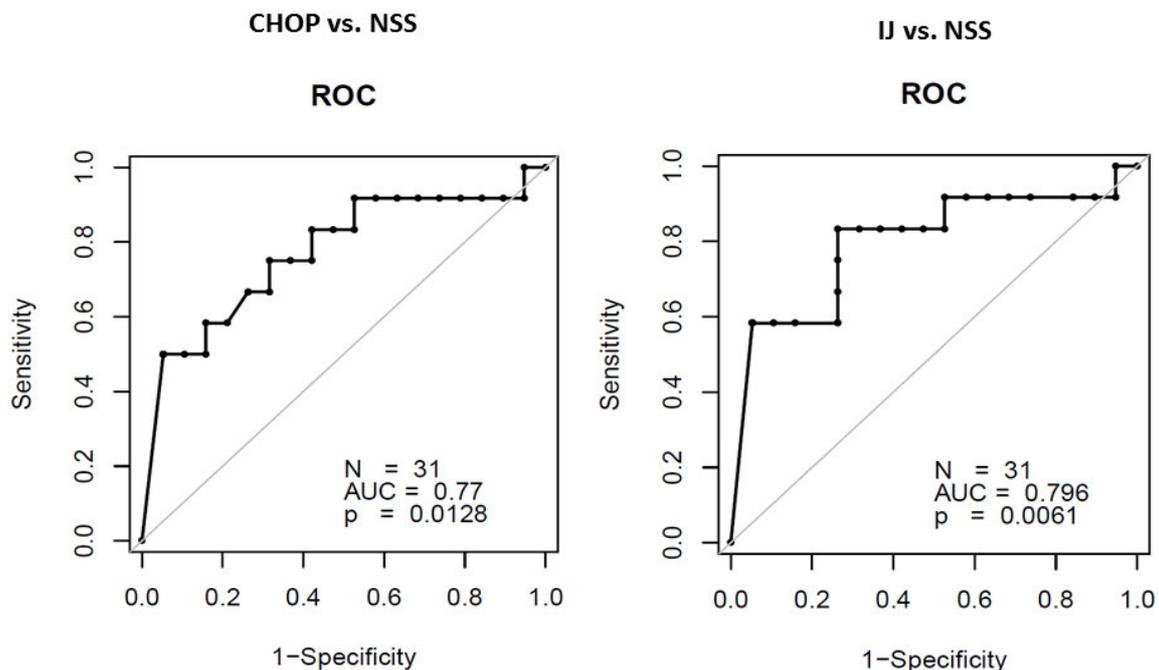


Abbildung 12: ROC-Kurven zur Ermittlung des optimalen Schwellenwertes zur Trennung obstruiert versus nicht obstruiert zwischen CHOP und NSS (links) sowie ImageJ und NSS (rechts) für die Subgruppe 0-2 Jahre.

Nachdem die Nieren an Hand der gemessenen RTTs in den beiden Tools unter Beachtung der Grenzwerte in *obstruiert* und *nicht obstruiert* eingeteilt wurden, zeigte sich im Vergleich

von NSS und CHOP in 22 von 31 Nieren eine Übereinstimmung (71,0%), wohingegen sich in 9 von 31 (29,0%) eine Diskordanz ergab.

Dies führte in 9 Nieren zu einem richtig positiven, in 13 Nieren zu einem richtig negativen, in 6 Nieren zu einem falsch positiven und in 3 Nieren zu einem falsch negativen Ergebnis (Sensitivität, 75%; Spezifität, 68%; PPW, 60%; NPW, 81%; Korrektheit, 71%) (Tabelle 5).

Für das MRU-plug-in zeigte sich in 24 von 31 Nieren eine Übereinstimmung (77,4%), wohingegen sich in 7 von 31 (22,6%) eine Diskordanz ergab.

Dies führte in 10 Nieren zu einem richtig positiven, in 14 Nieren zu einem richtig negativen, in 5 Nieren zu einem falsch positiven und in 2 Nieren zu einem falsch negativen Ergebnis (Sensitivität, 83%; Spezifität, 74%; PPW, 67%; NPW, 88%; Korrektheit, 77%) (Tabelle 5).

4.2.2.3 Obstruktionsbeurteilung und RTT - Altersgruppe 3 bis 17 Jahre

Mittels NSS wurden 8 von 21 Nieren als obstruiert beurteilt. Für diese Subgruppe ergab sich ein optimaler Schwellenwert zur Unterscheidung obstruiert versus nicht obstruiert mittels fMRU von 169 Sekunden für das CHOP-tool (AUC: 0,867; $p < 0,01$) und von 214 Sekunden für das MRU-plug-in (AUC: 0,892; $p < 0,01$) (Abbildung 13).

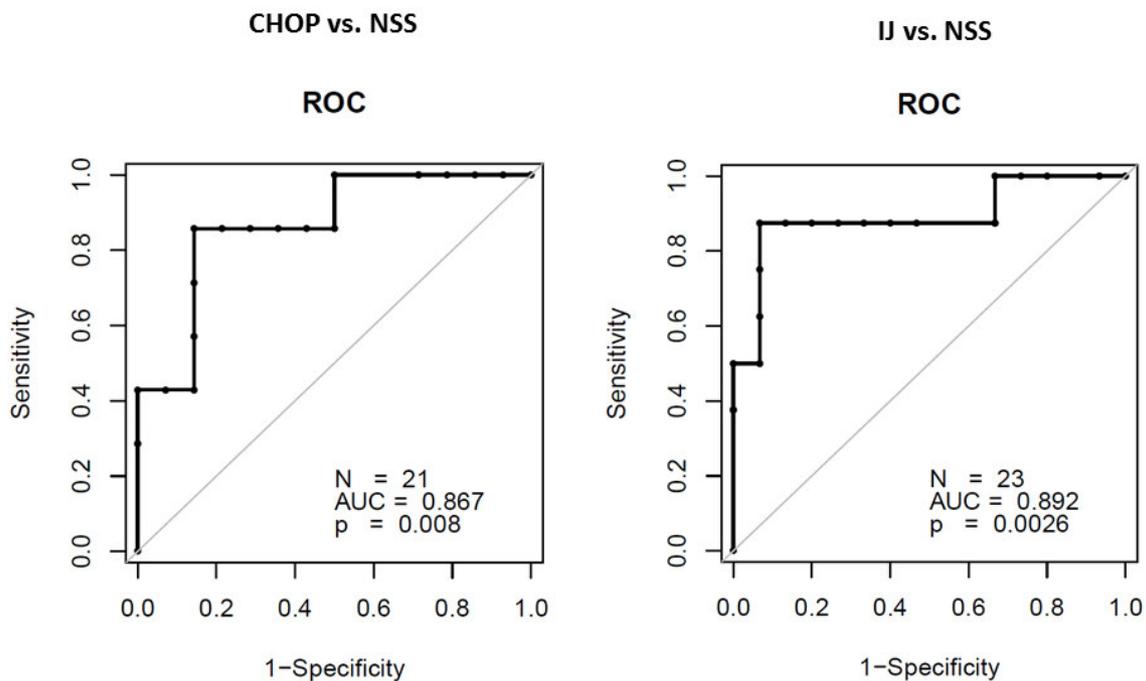


Abbildung 13: ROC-Kurven zur Ermittlung des optimalen Schwellenwertes zur Trennung obstruiert versus nicht obstruiert zwischen CHOP und NSS (links) sowie ImageJ und NSS (rechts) für die Subgruppe 3-17 Jahre.

Unter Wahl des o.g. optimalen Schwellenwertes für das CHOP-tool zeigte sich für den Vergleich zur Information aus der NSS in 18 von 21 Nieren eine Übereinstimmung (85,7%); 3 von 21 (14,3%) diskordant.

Dies führte in 6 Nieren zu einem richtig positiven, in 12 Nieren zu einem richtig negativen, in 2 Nieren zu einem falsch positiven und in einer Niere zu einem falsch negativen Ergebnis (Sensitivität, 86%; Spezifität, 86%; PPW, 75%; NPW, 92%; Korrektheit, 86%) (Tabelle 5).

Für das MRU-plug-in zeigte sich unter Anwendung des o.g. optimalen Schwellenwertes in 21 von 23 Nieren eine Übereinstimmung (91,3%), wohingegen sich in 2 von 23 (8,7%) eine Diskordanz ergab.

Dies führte in 7 Nieren zu einem richtig positiven, in 14 Nieren zu einem richtig negativen, in einer Niere zu einem falsch positiven und in einer weiteren Niere zu einem falsch negativen Ergebnis (Sensitivität, 88%; Spezifität, 93%; PPW, 88%; NPW, 93%; Korrektheit, 91%) (Tabelle 5).

5. Diskussion

5.1. Einfluss auf das Therapiemanagement

Auf Grund langjähriger Erfahrung im Umgang, anerkannter standardisierter Bewertungskriterien sowie der guten Verfügbarkeit stellen der US und die NSS aktuell den klinischen Standard in der Diagnostik einer OU dar [32, 45, 53].

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass die Durchführung einer fMRU-Untersuchung, im Fall von uneindeutigen Ergebnissen aus US und NSS, das Potential hat, die Therapie sowohl grundlegend (Wechsel von chirurgischer Therapie hin zum konservativen Ansatz und umgekehrt) als auch hinsichtlich ihrer Durchführung (Änderung der OP-Prozedur) zu beeinflussen.

Maßgeblichen Anteil hieran hat die methodenbedingt deutlich bessere Darstellung der morphologischen Veränderungen der Nieren und ableitenden Harnwege in der MRT, wie bereits in einer Übersichtsarbeit von Schindele et al [34] dargestellt wurde.

Die Untersuchung ist standardisiert durchführbar, im Gegensatz zur Sonographie allenfalls bedingt untersucherabhängig und zeigt eine hohe Trefferquote hinsichtlich der Detektion anatomischer Varianten und Pathologien [1, 3, 31].

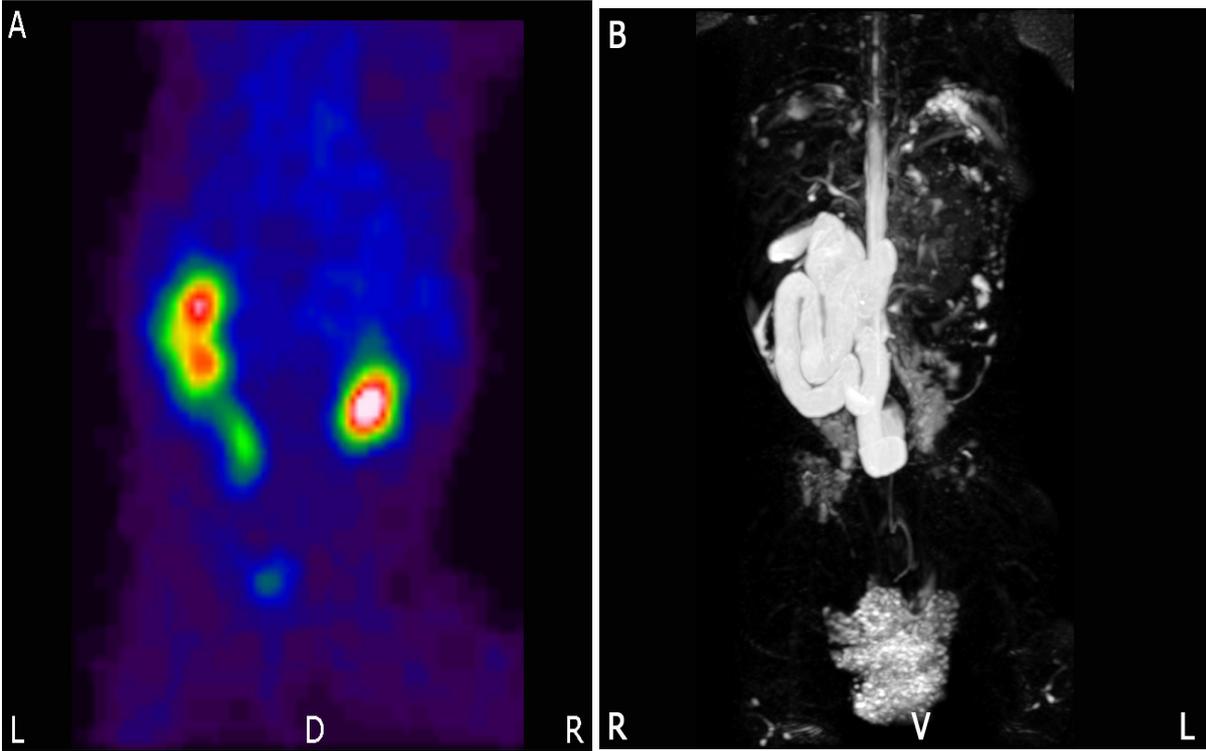
Durch die damit einhergehende potentielle Optimierung der Therapie besteht die Möglichkeit, chirurgische Eingriffe bereits im Vorfeld dezidiert zu planen. Dies würde nicht nur zu größerer Sicherheit für die Operateure führen, sondern würde zusätzlich eine bessere Organisation der zu wählenden Anästhesie sowie des perioperativen Managements (z.B. Abschätzung der benötigten postoperativen Versorgung) [28, 44] ermöglichen.

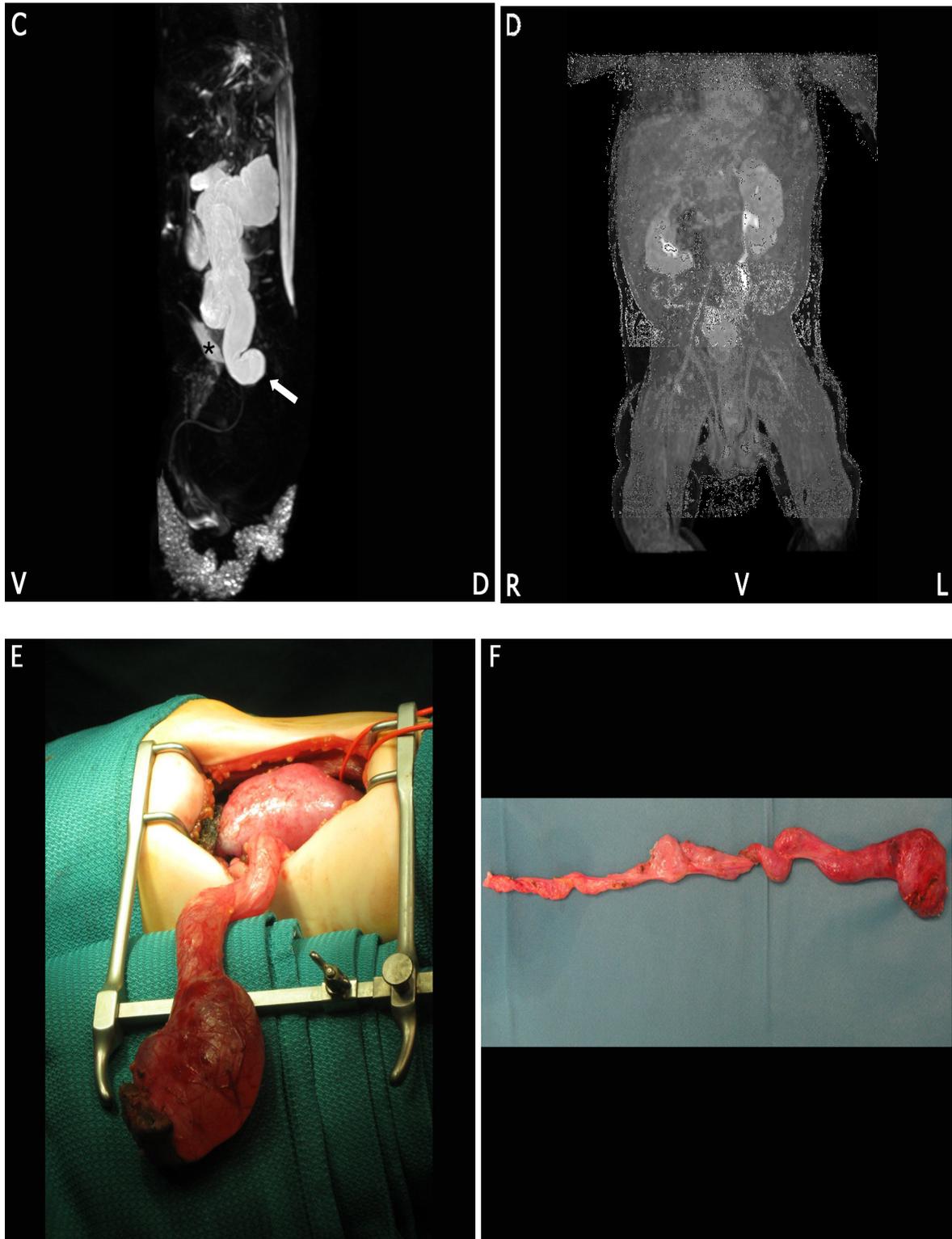
So konnten beispielsweise Emad-Eldin et al [17] in einer Studie an 28 Kindern zeigen, dass beim Vorliegen einer OU die fMRU in 100% der Fälle die genaue Lokalisation der zu Grunde liegenden ureteralen Einengung darstellen konnte, wohingegen der US nur eine Detektionsrate von 91,2% aufwies. Die Autoren stellten exemplarisch dar, dass eine PUJO mittels US nur in 71% der Fälle diagnostiziert wurde und führen als mögliche Ursache eine erschwerte Beurteilbarkeit beim gleichzeitigen Vorliegen eines extrarenalen NBKS an.

Auch in unserem Patientenkollektiv zeigten sich große diagnostische Herausforderungen auf Grund komplexer Pathologien. So wurde beispielsweise ein 2 Monate alter Junge (Patientenbeispiel 1) mit dem Verdacht auf eine Doppelanlage der rechten Niere vorgestellt. In der NSS zeigt sich eine im Seitenvergleich kleinere Speicherfläche der rechten Niere (A). Im US (nicht mit abgebildet) zeigt sich intraabdominell rechts ein tubuläres Konvolut. Das Ausmaß stellt sich in der statischen MRU-3D-Sequenz (B, sekundäre Volumenrekonstruktion in coronarer Ausrichtung) dar und suggeriert einen kreuzenden Megaureter des rechten oberen Nierenpols. In der korrespondierenden sagittal rekonstruierten Ansicht der MRU-3D-Sequenz (C) zeigt sich ein Abknicken des Megaureters (Pfeil) in den pararektalen Raum (Harnblase mit einem Sternchen markiert), sodass von einem blind endenden Ureter

ausgegangen werden kann. In der dynamischen KM-verstärkten THRIVE-Sequenz zeigt sich eine gleichmäßige Anflutung des KM im Nierenparenchym beidseits (D) mit einer deutlichen Volumenreduktion im Bereich des rechten oberen Nierenpols, was auf einen kompletten Funktionsverlust hinweist. Diese Annahme wird durch eine fehlende Exkretion des KM in das o.g. tubuläre Konvolut in der THRIVE-Sequenz untermauert. Die Diagnose wurde anhand intraoperativer Befunde bestätigt (E, F).

Patientenbeispiel 1:



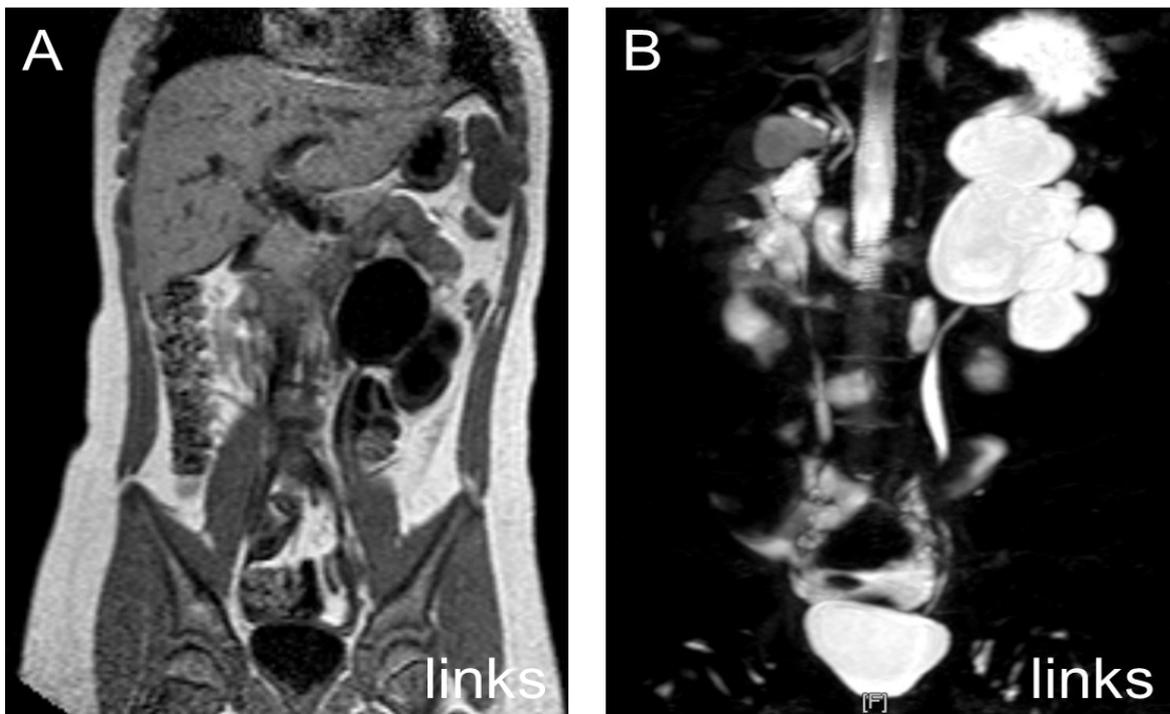


Parikh et al [27] zeigten an insgesamt 46 pädiatrischen Patienten den Stellenwert der fMRU beim Vorliegen einer PUJO. So konnte bei 31 Kindern die Diagnose mittels fMRU gestellt werden. Eine Korrelation mit intraoperativen Befunden erfolgte in 25 Fällen und in 24/25 Fällen (96%) zeigte sich eine Übereinstimmung. Bei insgesamt 10 Patienten war in der fMRU ein

kreuzendes Polgefäß beschrieben worden, welches sich in 9 Fällen auch intraoperativ bestätigte.

Ein ähnlich gelagerter Fall lag auch in unserem Patientenkollektiv vor (Patientenbeispiel 2). Vorgestellt wurde eine 10-jährige Patientin mit einer OU der linken Niere. In den statischen T1-gewichteten Aufnahmen (A) sowie in den statischen stark T2-gewichteten Aufnahmen (B) zeigt sich das Ausmaß der Dilatation des NBKS. Klinisch bestand der Verdacht auf eine PUJO. In der durchgeführten, KM-verstärkten T1-gewichteten Sequenz (C, MIP-Darstellung) zeigt sich ein zuvor nicht detektierbares kreuzendes Polgefäß (Pfeile).

Patientenbeispiel 2:





In Summe zeigen unsere Ergebnisse und die diskutierten Punkte, dass die fMRU durch die Bereitstellung zusätzlicher anatomischer Informationen das Potential hat, die Wahl der Therapie beim Vorliegen einer OU im Kindes- und Jugendalter maßgeblich zu beeinflussen.

5.2. Quantifizierung der fMRU

5.2.1. Seitengetrennte Funktion der Nieren

Die Bestimmung der SKF mittels NSS stellt einen bedeutenden Eckpfeiler in Bezug auf das weitere Procedere beim Vorliegen einer OU dar [18, 26, 48, 54]. In der aktuellen Leitlinie der ESPU [54] besteht bei einer SKF < 40% sowie einem Funktionsverlust von > 10% in aufeinander folgenden Untersuchungen eine OP-Indikation.

Im Falle einer Differenz zwischen den beiden Nieren von mehr als 10% ist per definitionem von einer pathologischen Seitentrennung zu sprechen [48] und, bei Vorliegen einer entsprechenden Klinik und/oder Kenntnis von einer zu Grunde liegenden Pathologie, eine Therapie oder zumindest eine engmaschige Nachsorge indiziert [29, 32, 45].

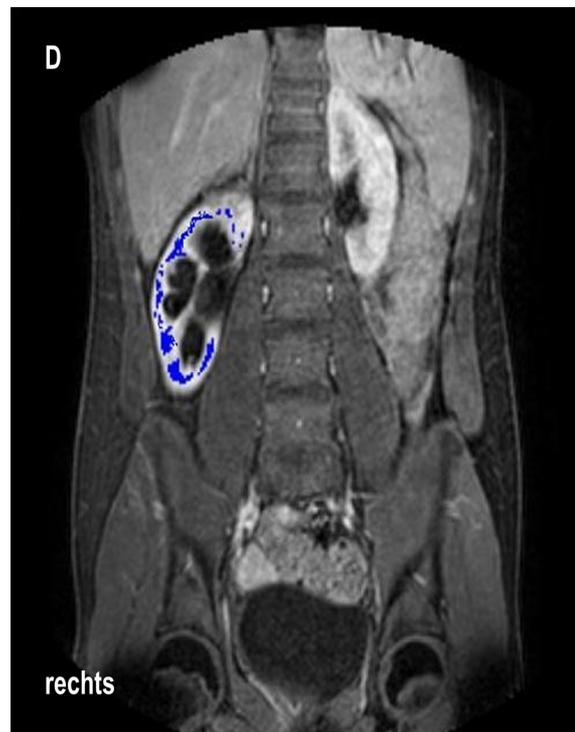
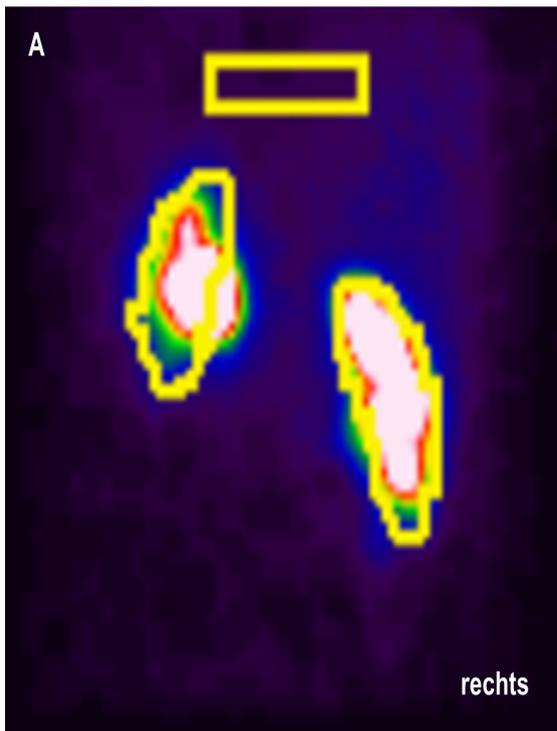
In vorherigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Ergebnisse hinsichtlich der SKF aus der fMRU eine hohe Korrelation mit denen aus der NSS aufwiesen (SRK von 0,92 bis 0,98) [7, 18, 20, 31, 33], was sich mit den beobachteten Ergebnissen in dieser Arbeit deckt. Jedoch wurde bis jetzt keine Arbeit publiziert, in welcher eine weiterführende statistische Auswertung hinsichtlich absoluter Übereinstimmungen beider Modalitäten (durch den SRK nicht abgebildet [36]) durchgeführt wurde. Aus diesem Grund stellten wir die

Übereinstimmung zusätzlich zunächst mittels Bland-Altman-Plots dar. Ziel war die visuelle Darstellung der Schwankungsbreite der Abweichungen unter Angabe der 95%-Übereinstimmungsgrenzen. Für die gesamte Studienpopulation zeigt sich für die Differenzen zwischen NSS und CHOP ein geringerer Abstand zwischen den Übereinstimmungsgrenzen (+12,62/-12,69% vs. +19,19/-19,83 für das MRU-plug-in). Gleiches gilt auch für die jeweiligen Altersgruppen 0 bis 2 und 3 bis 17 Jahre. Darüber hinaus ist für das CHOP-tool eine, verglichen mit der Gesamtpopulation, niedrigere Schwankungsbreite in der Subgruppe 3 bis 17jähriger Patienten zu beobachten, für das MRU-plug-in ist sie deutlich höher.

An Hand der Kategorisierung in *konkordante* und *diskordante* Ergebnisse konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass trotz sehr starker Korrelation (hoher SRK-Koeffizient) die tatsächliche Konkordanz zwischen beiden Methoden, je nach verwendeter Softwareapplikation, in der Gesamtpopulation mit 85,7% (CHOP) bzw. 62,5% (MRU-plug-in) niedriger ausfällt.

Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Diskordanzen zwischen NSS und fMRU ist die unterschiedliche Definition des auszuwertenden Bildausschnittes. Während in der NSS die Berechnung der SFK an Hand aufgelaufener Counts in einem planaren ROI durchgeführt wird, geschieht dies in der fMRU an Hand von Intensitätsänderungen in einem VOI. Auf Grund dieser Tatsache erscheint es möglich, dass in der NSS auch Areale in die Auswertung eingeschlossen werden, welche beispielsweise auf Grund eines stark ausgedünnten Nierenparenchyms gar nicht mehr zum Parenchym gehören. Als Beispiel soll hier ein 15-jähriger Patient (Patientenbeispiel 3) mit einer obstruktiven Uropathie auf der rechten Seite dienen. In der NSS (A) ist die ROI um die gesamte Niere, einschließlich das NBKS, gelegt. An Hand der fMRU lässt sich jedoch ein sehr schneller Übertritt des applizierten KMs aus dem Nierenparenchym in das NBKS beobachten, was in Anbetracht oben beschriebener Überlegungen dazu geführt haben könnte, dass die NSS das funktionelle Ergebnis überbewertet (SKF_{NSS} : 51%). Die aus der fMRU gewonnenen T1- und T2-gewichteten Bilder (B+C) zeigen ein massiv dilatiertes NBKS. Die exakte VOI-Platzierung im CHOP-tool (D) führt zu einer volumenkorrigierten Messung die in beiden Softwareapplikationen zu übereinstimmenden Ergebnissen führte (SKF_{CHOP} : 37%; SKF_{ImageJ} : 40%).

Patientenbeispiel 3:



Die an Hand der Altersgruppen berechneten Ergebnisse zeigen für das CHOP-tool eine höhere Konkordanz in der Gruppe der 3 bis 17jährigen. Das MRU-plug-in hingegen zeigt in der Gruppe der 0 bis 2jährigen eine höhere Konkordanz, welche jedoch weiterhin unterhalb der des CHOP-tools liegt (CHOP: 81,2%; MRU-plug-in: 75,0%).

Dies vermittelt den Eindruck, dass bei fortgeschrittener Nierenreife eine höhere Verlässlichkeit des CHOP-tools für die Bestimmung der SKF vorliegt. Letzteres erscheint besonders bedeutsam wenn man bedenkt, dass eine Therapie, falls erforderlich, so früh wie möglich erfolgen sollte um etwaigen Entwicklungsverzögerungen oder Folgeschäden vorzubeugen [18, 51, 54].

Ein Schwachpunkt in einem Teil der bisher publizierten Daten liegt in der Auswertung der fMRU-Bilddaten. Aktuell gibt es noch keine allgemein anerkannte Handlungsempfehlung für die Durchführung der Quantifizierung in der fMRU [23, 38]. Trotz der Möglichkeit, mittels ROI-Platzierung in einzelnen Schichten ein VOI zu generieren (siehe Punkt 3.2.2.) wurde die Bestimmung der SKF aus der fMRU regelmäßig lediglich an Hand eines repräsentativen transversalen Schnittes durchgeführt [7, 33]. Durch die Verwendung der in dieser Arbeit untersuchten Softwareapplikationen wird versucht, o.g. Problematik zu lösen. Durch sie wird der Vorteil der fMRU, die exakte Darstellung und Einbeziehung des gesamten Nierenvolumens in die Berechnung der SKF, auch bei schwierigen anatomischen Verhältnissen, genutzt.

5.2.2. Obstruktionsdetektion mittels RTT

Neben der Klinik und der SKF basiert die Entscheidung über das weitere therapeutische Procedere auf der Detektion und der Charakterisierung der OU an sich [32, 45, 54].

Lässt sich, trotz Vorliegen einer pathologischen SKF, eine relevante, behandlungsbedürftige Obstruktion der ableitenden Harnwege an Hand der NSS ausschließen, müssen andere Ursachen der Aufweitung des NBKS (z.B. angeborene Megacalycosis) und/oder der klinischen Symptomatik (z.B. weitere Infektfoci) geprüft werden [45, 47, 54].

Wie bereits gezeigt werden konnte, kann eine OU auf Grundlage der anatomischen Aussagen aus der MRT erfasst werden [3, 12, 18, 21].

Hinsichtlich der Fragestellung, ob eine OU auch auf Grundlage der mittels fMRU generierten RTT sicher detektiert werden kann, ist die Datenlage aktuell nicht eindeutig bzw. unzureichend [34].

In unserer Auswertung zeigte sich, unter Verwendung der mittels ROC-Analyse berechneten Grenzwerte, für alle Altersgruppen in 73% (CHOP) bzw. 83% (ImageJ) der Fälle eine korrekte Zuordnung (obstruiert/nicht obstruiert), bezogen auf den Goldstandard NSS.

Analog zu den Ergebnissen hinsichtlich der SKF zeigen sich auch für die RTT für beide Softwareapplikationen geringere Genauigkeiten bei Kindern von 0-2 Jahren (71% für CHOP, 77% für ImageJ). Wie bereits unter 6.2.1. diskutiert ist jedoch gerade in diesem Alter eine genaue Aussage nötig, um eine notwendige Therapie so früh wie möglich initiieren zu können.

Jones et al [22] berichten von einer Korrektheit der RTT von 86%. In ihre Studie konnten 30 Kinder mit insgesamt 59 Nieren eingeschlossen werden. Zur Kategorisierung der RTT dienten zwei Grenzwerte. Lag die gemessene RTT unter 245s, wurde eine Obstruktion ausgeschlossen. Bei Werten ab 490s wurde eine Obstruktion angenommen. Anhand dieser Grenzwerte konnten 48 von 59 Nieren den beiden Kategorien zugeordnet und ein PPW von 92% bei einer Spezifität von 96% erreicht werden; jedoch lagen der NPW bei 80% und die Sensitivität bei lediglich 63%. Darüber hinaus lagen die Werte für die RTT in 11 Nieren (18,6%) zwischen den beiden Grenzwerten und wurden als uneindeutig klassifiziert und von der weiteren Betrachtung (incl. Berechnung der o.g. diagnostischen Parameter) ausgeschlossen.

Um den an die Diagnostik gestellten Anforderungen (eindeutige Aussagen pro/contra chirurgische Therapie) gerecht zu werden, wurde für die Analyse der hier vorliegenden fMRU-Daten eine dichotome Einteilung an Hand der RTT in obstruiert vs. nicht obstruiert vorgenommen. Dies führte zu einer vergleichbaren Korrektheit bei einer Verschiebung der Ergebnisse hin zu einer höheren Sensitivität (84% für CHOP, 85% für ImageJ) und einem höheren NPW (88% für CHOP, 90% für ImageJ) bei niedrigerer Spezifität (67% für CHOP, 82% für ImageJ) und niedrigerem PPW (59% für CHOP, 74% für ImageJ).

Auf Grund möglicher Komplikationen bzw. Spätfolgen einer unbehandelten OU bleibt zu diskutieren, ob ein höherer NPW einem hohen PPW vorzuziehen ist. Hier besteht ohne enge Korrelation mit der Klinik der Patienten zwar die Gefahr einer Überversorgung, jedoch sinkt die Gefahr, eine behandlungsbedürftige OU zu übersehen bzw. notwendige Verlaufskontrollen zu versäumen.

Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Diskordanzen zwischen NSS und fMRU liegt in der Pharmakokinetik des verwendeten Kontrastmittels (Gd-DOTA). Ihre Ausscheidung erfolgt renal über die glomeruläre Filtration [4]. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ist die GFR erniedrigt, was dazu führt, dass auch die Filtration von Gd-DOTA herabgesetzt ist [9, 41]. Auch im Falle eines fehlenden Obstruktionsnachweises in der NSS zeigten die untersuchten Kinder klinisch eine eingeschränkte Nierenfunktion. Auf Grund dessen erscheint es möglich, dass in diesen Fällen eine, auf Grund der beeinträchtigten Filtration, zu hohe RTT gemessen wurde, was zu einer falschen Klassifizierung der betreffenden Niere als obstruiert und somit zu einem falsch positiven Ergebnis führte. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Obstruktionsbeurteilung mittels RTT, sowohl im CHOP als auch mittels ImageJ gemessen, nur eine mäßige Übereinstimmung mit dem Goldstandard NSS aufweist.

Für die weitere Therapieplanung ist, bei nachgewiesener Obstruktion, die Differenzierung zwischen funktioneller bzw. fixierter Harn-Abflussbehinderung notwendig, da sich hieraus der grundlegende Therapieansatz ergibt (i.d.R. zunächst konservative Therapie bei funktioneller Obstruktion bzw. chirurgische Beseitigung der zu Grunde liegenden fixierten Obstruktion) [45, 54].

Eine genaue Detektion und Unterteilung gelingt in der NSS durch die bereits beschriebene Auswertung der Zeit-Aktivitätskurven nach O'Reilly [52].

Sowohl an Hand der mittels CHOP als auch der mittels ImageJ gemessenen RTT konnte kein geeigneter Grenzwert ermittelt werden, um eine vorliegende Obstruktion weiter in fixiert vs. funktionell zu unterteilen. Beim Vorliegen einer fixierten Obstruktion konnte lediglich ein fehlender, deutlicher KM-Übertritt in den proximalen Ureter beobachtet werden.

5.2.3. Limitationen der fMRU

Obwohl die Schnittbildgebung innerhalb der letzten Jahre deutlich weiterentwickelt wurde [15], sind einzelne Untersuchungen, wie z.B. die KM-verstärkte fMRU, weiterhin zeitintensiv [18, 19, 39]. Die in unserem Protokoll verwendete dynamische T1-Sequenz (THRIVE) hat eine Akquisitionszeit von 20 Minuten. Innerhalb dieser 20 Minuten müssen die Kinder ruhig liegen, da Bewegungsartefakte die Auswertung der Bilddaten mittels spezifischer Werkzeuge deutlich beeinträchtigen oder gar unmöglich machen können.

Aus diesem Grund ist bei Säuglingen und Kleinkindern i.d.R. eine Sedierung notwendig um die gewünschte Compliance zu sichern (in unserer Studie: 19 von 30 Patienten).

In solchen Fällen müssen die Vorteile, welche durch den Erkenntnisgewinn durch die fMRU entstehen, gegen allgemeine und individuelle, mit der Sedierung verbundene Risiken [30, 44] abgewogen werden.

Einen nicht zu vernachlässigenden und aktuell diskutierten Aspekt stellt hier der potentielle Einfluss einer Sedierung auf die neuronale Integrität und die neuronale Entwicklung der Kinder dar. In einem Übersichtsartikel präsentieren Rappaport et al [30] Daten, welche darauf hinweisen, dass Kinder, die in frühen Stadien der Entwicklung (innerhalb der ersten 3 Lebensjahre) wiederholt eine Narkose erhielten, ein signifikant höheres Risiko zur Entwicklung von Lern- und Verhaltensstörungen aufweisen als solche, die nicht narkotisiert wurden. Ebenfalls wird dargestellt, dass es für NMDA-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Ketamin, weit verbreitetes Sedativum) aktuell keine allgemein gültigen Aussagen hinsichtlich sicherer Dosierungen oder akzeptabler Anwendungsdauern bei pädiatrischen Patienten gibt, wohl aber neurotoxische Wirkungen in Tierversuchen beobachtet wurden.

Darüber hinaus ist es angesichts der langen Untersuchungszeit und einer vorangegangenen Furosemid-Belastung oft erforderlich, die Kinder transurethral zu katheterisieren, um die Untersuchung auf Grund einer Miktion nicht unterbrechen zu müssen. Auch hier müssen die allgemein bekannten Risiken (z.B. Traumata, Infektionsrisiko, psychische Belastung) [24] berücksichtigt werden.

Ein weiterer zu beachtender Aspekt in der fMRU ist das verabreichte Kontrastmittel. An erster Stelle ist hier eine mögliche allergische Reaktion zu nennen. Aran et al [2] konnten in einer großen retrospektiven Studie an 194400 Patienten zeigen, dass es, je nach verwendetem Kontrastmittel, in bis zu 0,8% der Fälle (1552 Patienten) zu einer allergischen Reaktion kam. Diese wurde in der großen Mehrzahl der Fälle (83,8%) als mild, jedoch in 2,4% der Fälle (37 Patienten) als schwer gewertet.

Darüber hinaus ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Gd-haltigem KM und der Entstehung einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion bekannt [9, 41].

Die aktuelle Datenlage hinsichtlich des zusätzlichen Nutzens der fMRU in der Diagnostik der OU ist sehr heterogen [18, 34]. Während gezeigt werden konnte, dass die fMRU zusätzliche anatomische Informationen bietet [3, 21], welche das Potential haben, die Therapie maßgeblich zu beeinflussen [18], gibt es bisher kaum valide Daten hinsichtlich der objektivierbaren, Software-gestützten quantitativen Auswertung. Jedoch ist ein zuverlässiges, einfach und schnell zu bedienendes Werkzeug notwendig, um die fMRU zum einen qualitativ zu verbessern (z.B. höhere Konkordanzen zur SKF aus der NSS, größere Genauigkeit in der Obstruktionsdetektion) und zum anderen dafür zu sorgen, dass die Untersuchung auch logistisch in die klinische Routine zu integrieren ist.

5.2.4. Limitationen der Arbeit

Zunächst ist die vorgelegte Arbeit auf Grundlage einer retrospektiven, unizentrischen Studie entstanden. Eine weitere Einschränkung ist die kleine Fallzahl von nur 30 Kindern. Auf Grund der großteils suffizienten Diagnostik mittels Sonographie und NSS ist die Anzahl der Patienten, bei denen eine fMRU aus klinischen Gründen indiziert ist, begrenzt. Darüber hinaus galten für unsere Studie strenge Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Punkt 4.2.). Auf Grund dessen ist die statistische Aussagekraft der präsentierten Daten eingeschränkt.

Weitere follow-up-Untersuchungen erfolgten i.d.R. außerhalb unserer Einrichtung, sodass im retrospektiven Studiensetting eine valide, systematische Aufarbeitung sämtlicher erhobener Befunde und somit eine Korrelation der Untersuchungsergebnisse mit dem Verlauf in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr möglich war.

Abschließend muss auch die Frage gestellt werden, ob die NSS, trotz ihres Status als aktueller Goldstandard, in jedem Fall die richtige Referenz darstellt. Wie unter Punkt 6.2.1. dargestellt, muss ihre Genauigkeit und Richtigkeit beim Vorliegen diffiziler anatomischer Gegebenheiten und komplexer Konstellationen zumindest kritisch hinterfragt werden. Nichts desto trotz entschieden wir uns, in Ermangelung validierter Alternativen, sie als Referenzstandard zu benutzen.

6. Schlussfolgerung

Die fMRU ist eine relativ neue diagnostische Methode zur Detektion und Charakterisierung der OU. Sie ermöglicht eine exakte anatomische Darstellung der Nieren und ableitenden Harnwege sowie eine Quantifizierung der seitengetrennten Nierenfunktion ohne den Einsatz ionisierender Strahlung. Die Untersuchung an sich ist störanfällig (z.B. Bewegungsartefakte), sodass die Durchführung nur unter Einhaltung standardisierter Begleitumstände (z.B. Hydrierungsprotokoll, Sedierung, Katheterisierung) durchgeführt werden kann, deren individuelle Risiken gegen die Strahlenexposition in der NSS abgewogen werden müssen.

Vor allem die zusätzlich gewonnenen anatomischen Informationen haben, wenn auch nur an 10 Patienten gezeigt, das Potential, die weitere Therapie maßgeblich zu beeinflussen. Hinsichtlich der quantitativen Auswertung stehen mit dem CHOP-fMRU-tool und dem MRU-plugin für ImageJ aktuell zwei, für den klinischen Gebrauch jedoch nicht zugelassene, Softwareapplikationen zur Verfügung. Die mit ihnen ermittelten Werte für die SKF und die RTT als Parameter zur Detektion einer OU zeigen im Vergleich mit dem aktuellen klinischen Goldstandard, der NSS, nur mäßige Konkordanzen, wobei das CHOP bei der Ermittlung der SKF und das MRU-plugin bei der Detektion einer OU leichte Überlegenheiten gegeneinander aufweisen.

Die präsentierten Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass die fMRU beim Vorliegen einer OU, unklare anatomische Gegebenheiten häufig sicher klären kann und einen wesentlichen Beitrag zur Therapieplanung liefert. Jedoch stellt sie, bei derzeitiger Datenlage, ohne weitere prospektive Studien, keinen adäquaten Ersatz für die NSS dar und sollte nicht zur routinemäßigen Quantifizierung der SKF und zur Detektion einer OU auf quantitativer Basis eingesetzt werden.

7. Zusammenfassung

Ziel der Dissertation ist der Vergleich des konventionellen Bildgebungsalgorithmus, bestehend aus Ultraschall (US) und Nierensequenzszintigraphie (NSS) mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRU) in der Diagnostik der obstruktiven Uropathie (OU) im Kindes- und Jugendalter.

Insgesamt wurden hierfür die Untersuchungen von 30 Kindern ausgewertet.

Zunächst ermittelten wir an einer Subgruppe von 10 Kindern, welchen Einfluss die zusätzlichen anatomischen Informationen aus der fMRU auf das Therapiemanagement haben. In einem weiteren Schritt erfolgte die Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion und der Nachweis einer Obstruktion mittels quantitativer Parameter aus der fMRU im Vergleich zum Goldstandard NSS. Hierzu wurden zwei verschiedene Softwareapplikationen zur Auswertung der fMRU genutzt (CHOP-tool und MRU-plugin für ImageJ).

Im ersten Auswertungsabschnitt wurde sowohl an Hand des konventionellen Algorithmus als auch unter Einbeziehung der fMRU in 8 von 10 Fällen die Indikation zu einer chirurgischen Therapie gestellt. Eine Übereinstimmung beider Ansätze (Operationsindikation: besteht bzw. besteht nicht) war jedoch nur in 6 Fällen gegeben. Demgegenüber wurde die Indikation in insgesamt 8 Fällen durch einen interdisziplinären Experten-Konsens bestätigt. In 6 dieser 8 Fälle lieferte die fMRU therapiebeeinflussende Informationen (z.B. Festlegung des zu wählenden operativen Zugangsweges in 2 Fällen).

Im zweiten Auswertungsabschnitt konnte an der gesamten Studienpopulation gezeigt werden, dass die aus der fMRU generierten Werte für die seitengetrente Nierenfunktion stark mit den Ergebnissen aus der NSS korrelieren (SRK-Koeffizienten; CHOP: 0,96; ImageJ: 0,94). Die absoluten Konkordanzen unter Verwendung einer Toleranzgrenze von $\pm 5\%$ lagen jedoch lediglich bei 85,7% (CHOP) bzw. 62,5% (ImageJ). Nach einer Subgruppierung in Kinder von 0-2 Jahren und 3-17 Jahren zeigten sich wiederum hohe SRK-Koeffizienten (0-2 Jahre; CHOP: 0,94; ImageJ: 0,93; 3-17 Jahre; CHOP: 0,97; ImageJ: 0,94) bei leicht höheren Konkordanzen für das CHOP-tool (91,7%) in der Gruppe der 3-17jährigen und für ImageJ (75%) bei den 0-2jährigen.

Hinsichtlich der Detektion einer OU wurde in beiden Softwareapplikationen die Renal Transit Time (RTT) gemessen. Mittels ROC-Analysen erfolgte die Berechnung optimaler Cut-off-Werte für die RTT zur Unterscheidung *obstruiert* vs. *nicht obstruiert*. Die Aussagen wurden wiederum mit denen der NSS verglichen. Im Gesamtkollektiv zeigten sich Übereinstimmungen von 73% für CHOP und 83% für ImageJ. Nach Subgruppierung in o.g. Altersgruppen zeigten sich höhere Konkordanzen für das CHOP-tool (85,7%) und für ImageJ (91,3%) in der Gruppe der 3-17jährigen sowie geringere Konkordanzen (CHOP: 71%; ImageJ: 77,4%) bei den 0-2jährigen.

Die fMRU hat auf Grund ihrer hohen Detailgenauigkeit in Bezug auf zusätzliche anatomische Informationen einen maßgeblichen Einfluss auf das Therapiemanagement einer OU.

Hinsichtlich der Ermittlung der seitengetrenten Nierenfunktion und der Obstruktionsdetektion auf semiquantitativer Basis kann sie den Goldstandard NSS jedoch aktuell nicht ersetzen.

8. Literaturverzeichnis

Zeitschriftenbeiträge:

- 1 Abou El-Ghar ME, Shokeir AA, Refaie HF, El-Diasty TA. MRI in patients with chronic obstructive uropathy and compromised renal function: a sole method for morphological and functional assessment. *Br J Radiol* 2008;81: 624–629.
- 2 Aran S, Shaqdan KW, Abujudeh HH. Adverse allergic reactions to linear ionic gadolinium-based contrast agents: experience with 194, 400 injections. *Clinical radiology* 2015;70: 466–475.
- 3 Arlen AM, Kirsch AJ, Cuda SP, Little SB, Jones RA, Grattan-Smith JD, et al. Magnetic resonance urography for diagnosis of pediatric ureteral stricture. *Journal of pediatric urology* 2014;10(05): 792-798.
- 4 Bellin M. MR contrast agents, the old and the new. *European journal of radiology* 2006;60: 314–323.
- 5 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1: 307–310.
- 6 Blandino A, Gaeta M, Minutoli F, Scribano E, Vinci S, Famulari C, et al. MR pyelography in 115 patients with a dilated renal collecting system. *Acta Radiol* 2001;42: 532–536.
- 7 Boss A, Schaefer JF, Martirosian P, Hacker H, Darge K, Claussen CD, et al. Contrast-enhanced dynamic MR nephrography using the TurboFLASH navigator-gating technique in children. *Eur Radiol* 2006;16: 1509–1518.
- 8 Boss A, Schaefer JF, Martirosian P, Obermayr F, Fuchs J, Claussen CD, et al. Dynamische Magnetresonanz-Nephrografie und -Urografie bei Kindern mit Harnwegserkrankungen. *Rofo* 2007;179: 832–840.
- 9 Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188: 586–592.
- 10 Carlström M. Causal link between neonatal hydronephrosis and later development of hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* 2010;37: e14-23.
- 11 Cerwinka WH, Kirsch AJ. Magnetic resonance urography in pediatric urology. *Curr Opin Urol* 2010;20: 323–329.
- 12 Chu WCW, Lam WWM, Chan KW, Yeung CK, Lee KH, Sihoe JDY. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance urography for assessing drainage in dilated pelvicalyceal systems with moderate renal function: preliminary results and comparison with diuresis renography. *BJU Int* 2004;93: 830–834.
- 13 Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatr Radiol* 2008;38: 40–53.

- 14 Darge K, Grattan-Smith JD, Riccabona M. Pediatric uroradiology: state of the art. *Pediatr Radiol* 2010; 82–91.
- 15 Delgado J, Bedoya MA, Adeb M, Carson RH, Johnson AM, Khrichenko D, et al. Optimizing functional MR urography: prime time for a 30-minutes-or-less fMRU. *Pediatr Radiol* 2015;45: 1333–1343.
- 16 Duong HP, Piepsz A, Collier F, Khelif K, Christophe C, Cassart M, et al. Predicting the clinical outcome of antenatally detected unilateral pelviureteric junction stenosis. *Urology* 2013 Sep;82: 691–696.
- 17 Emad-Eldin S, Abdelaziz O, El-Diasty TA. Diagnostic value of combined static-excretory MR Urography in children with hydronephrosis. *Journal of advanced research* 2015;6: 145–153.
- 18 Furth C, Genseke P, Amthauer H, Neumann G, Krause H, Seidensticker M, et al. MR-Urografie der komplexen, obstruktiven Uropathie bei Kleinkindern: Vergleich zum konventionellen diagnostischen Algorithmus. *Klin Padiatr* 2012;224: 296–302.
- 19 Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. MR urography in children: how we do it. *Pediatr Radiol* 2008;38 Suppl 1: S3-17.
- 20 Grattan-Smith JD, Perez-Bayfield MR, Jones RA, Little S, Broecker B, Smith EA, et al. MR imaging of kidneys: functional evaluation using F-15 perfusion imaging. *Pediatr Radiol* 2003;33: 293–304.
- 21 Hadjidekov G, Hadjidekova S, Tonchev Z, Bakalova R, Aoki I. Assessing renal function in children with hydronephrosis - additional feature of MR urography. *Radiol Oncol* 2011;45: 248–258.
- 22 Jones RA, Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Grattan-Smith JD. Renal transit time with MR urography in children. *Radiology* 2004;233: 41–50.
- 23 Jones RA, Schmotzer B, Little SB, Grattan-Smith JD. MRU post-processing. *Pediatr Radiol* 2008;38 Suppl 1: S18-27.
- 24 Lee NG, Marchalik D, Lipsky A, Rushton HG, Pohl HG, Song X. Risk Factors for Catheter-Associated Urinary Tract Infections in a Pediatric Institution. *J. Urol* 2015: Epub ahead of print
- 25 McNEMAR Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947;12: 153–157.
- 26 Mende T. Nuklearmedizinische nephrourologische Diagnostik - der Stellenwert in der klinischen Diagnostik. *Z Gesamte Inn Med* 1983;38: 201–204.
- 27 Parikh KR, Hammer MR, Kraft KH, Ivančić V, Smith EA, Dillman JR. Pediatric ureteropelvic junction obstruction: can magnetic resonance urography identify crossing vessels? *Pediatr Radiol* 2015;45: 1788–1795.
- 28 Pietrini D, Piastra M, Lamperti M, Ingelmo PM. New trends in pediatric anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2009;75: 191–199.
- 29 Rao PK, Palmer JS. Prenatal and postnatal management of hydronephrosis. *ScientificWorldJournal* 2009;9: 606–614.

- 30 Rappaport B, Mellon RD, Simone A, Woodcock J. Defining safe use of anesthesia in children. *The New England journal of medicine* 2011;364: 1387–1390.
- 31 Reither M, Tuerkay S. Funktionell-anatomische Diagnostik dilatierter Uropathien bei Kindern mit kombinierter MR-Nephrographie und MR-Urographie im Vergleich zur renalen Isotopennephrographie. *Rofo* 2004;176: 203–214.
- 32 Riccabona M. Obstructive diseases of the urinary tract in children: lessons from the last 15 years. *Pediatr Radiol* 2010;40: 947–955.
- 33 Rohrschneider WK, Becker K, Hoffend J, Clorius JH, Darge K, Kooijman H, et al. Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. II. Findings in experimentally induced ureteric stenosis. *Pediatr Radiol* 2000;30: 523–532.
- 34 Schindele D, Furth C, Liehr UB, Porsch M, Baumunk D, Janitzky A, et al. Magnetresonanzurographie in der Kinderurologie. *Der Urologe. Ausg. A* 2012;51: 1708–1713.
- 35 Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20: 629–637.
- 36 Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *International journal of epidemiology* 2010;39: 1137–1150.
- 37 Timberlake MD, Herndon, C D Anthony. Mild to moderate postnatal hydronephrosis--grading systems and management. *Nature reviews. Urology* 2013;10: 649–656.
- 38 Vivier P, Dolores M, Taylor M, Dacher J. MR urography in children. Part 2: how to use ImageJ MR urography processing software. *Pediatr Radiol* 2010;40: 739–746.
- 39 Vivier P, Dolores M, Taylor M, Elbaz F, Liard A, Dacher J. MR urography in children. Part 1: how we do the F0 technique. *Pediatr Radiol* 2010;40: 732–738.
- 40 WILCOXON F. Individual comparisons of grouped data by ranking methods. *Journal of economic entomology* 1946;39: 269.
- 41 Zhang B, Liang L, Chen W, Liang C, Zhang S. An Updated Study to Determine Association between Gadolinium-Based Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *PloS one* 2015;10: e0129720.
- 42 Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry* 1993;39: 561–577.

Bücher:

- 43 Hofmann V, Deeg K. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie: Lehrbuch und Atlas ; 106 Tabellen.* 3 ed. Stuttgart, New York: Thieme, 2005; 430-440.
- 44 Kretz F, Becke K. *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern: 99 Tabellen.* 2 ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2007; 160-166 und 304-308

- 45 Schmelz H, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 3 ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2014; 305-348.
- 46 Schmidt G. *Kursbuch Ultraschall: Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV*. 4 ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2004; 96-109.
- 47 Sigel A, Ringert R. *Kinderurologie: Mit 75 Tabellen*. 2 ed. Berlin [u.a.]: Springer, 2001; 69-207.

Leitlinien/Konsensuspapiere:

- 48 Gordon I, Piepsz A, Sixt R. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011;38: 1175–1188.
- 49 Hahn K, Pfluger T, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen 2013. 1 Hahn K, Pfluger T, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen 2013. http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-042I_S1_Nierenfunktionsszintigraphie_mit_und_ohne_Furosemidbelastung_04-2013.pdf?navId=53
- 50 Lassmann M. The new EANM paediatric dosage card. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008;35: 1748.
- 51 Nguyen HT, Herndon, C D Anthony, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *Journal of pediatric urology* 2010;6: 212–231.
- 52 O'Reilly P, Aurell M, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. *J. Nucl. Med* 1996;37: 1872–1806.
- 53 Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher J, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric urology. Minutes of the ESPR urology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. *Pediatr Radiol* 2009;39: 891–898.
- 54 Tekgül S, Dogan HS, Erdem E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, et al. Guidelines in Paediatric Urology: European Society for Paediatric Urology 2015. http://www.uroweb.org/wp-content/uploads/23-Paediatric-Urology_LR_full.pdf

9. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer bedanken, der mir nicht nur die Möglichkeit gegeben hat, als Doktorand, und mittlerweile Assistent, in seiner Klinik zu arbeiten sondern mir jederzeit mit einem entsprechenden fachlichen und menschlichem Rat zur Seite stand.

Ein großer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Christian Furth. Über die Jahre stand er mir stets und ständig mit Rat und Tat zur Seite, motivierte wenn möglich und bremste, wenn nötig. In ihm habe ich nicht nur einen hervorragenden Betreuer sondern mittlerweile auch einen geschätzten Kollegen und guten Freund gefunden.

Herrn PD Dr. med. Juri Ruf gilt mein Dank für grundlegende konzeptionelle Anregungen.

Für die Unterstützung hinsichtlich statistischer Überlegungen und Auswertungen möchte ich mich herzlich bei Herrn Dipl. Ing. Ingo Steffen bedanken.

Ein besonderer Dank für ihre Mühen und Hilfestellungen gilt Fr. Dr. med. Anke Reißmann. Als ehemalige Oberärztin der Kinderklinik am Universitätsklinikum Magdeburg oblag ihr die Leitung der pädiatrischen Nephrologie.

Frau Dr. med. Grit Neumann danke ich für ihr Engagement bei den MR-Untersuchungen der Kinder und ihren Rat in kniffligen Situationen.

Darüber hinaus möchte ich dem Team der Klinik für Kinderurologie und hier stellvertretend Herrn PD Dr. med. Uwe-Bernd Liehr und Frau Claudia Görner für ihre Unterstützung danken.

Mein Dank gilt auch den MTAs der Nuklearmedizin und Radiologie für ihre Mühen und den tollen Umgang mit den kleinen Patienten.

Ein großes Dankeschön geht an meine Familie. Ohne ihre Unterstützung wäre der Weg, den ich genommen habe, wesentlich schwieriger wenn nicht gar unmöglich gewesen.

Vielen Dank Svea.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Diagnostik der obstruktiven Uropathie im Kindes- und Jugendalter – Vergleich des konventionellen Standards mit der funktionellen Magnetresonanz-Urographie“

in der Klinik für diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Furth und Herrn Dipl. Ing. Ingo Steffen ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 04.01.2016

(Philipp Genseke)

11. Lebenslauf

I. Personalien:

Geburtstag: 06.04.1987
Geburtsort: Schönebeck, Deutschland
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
Adresse: Rudolf-Wolf-Straße 12
39112 Magdeburg
Deutschland

II. Curriculum vitae:

A) Ausbildung:

09/1993 – 08/1997	Grundschule „Karl Friedrich Wilhelm Wander“, Gardelegen
09/1997 – 08/1999	Orientierungsstufe „Otto Reutter“, Gardelegen
09/1999 – 07/2006	Gymnasium „Geschwister Scholl“, Gardelegen
07/2006	Abitur (Note: 1,2)

B) Zivildienst:

09/2006 – 05/2007	Salus – Psychiatrisches Fachkrankenhaus, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Uchtspringe
-------------------	---

C) Studium:

10/2007 – 11/2013	Humanmedizin, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg
-------------------	---

09/2009	Physikum
11/2013	Staatsexamen, Approbation
Famulaturen	<p>Nuklearmedizin, Radiologie, Kinderchirurgie, Gastroenterologie;</p> <p>Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg; Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R</p> <p>Pädiatrie;</p> <p>Klinikum Magdeburg, Magdeburg</p> <p>Allgemeinmedizin;</p> <p>Fr. Dr. med. Gabriele Genseke, Gardelegen</p>
Praktisches Jahr	<p>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinik für Strahlenheilkunde; Otto-von- Guericke Universität, Magdeburg; Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R</p> <p>Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Magdeburg, Magdeburg</p> <p>Klinik für Viszeralchirurgie, Klinik für Orthopädie, Klinikum Magdeburg, Magdeburg</p>
D) aktuelle Position	<p>seit 12/2013 Assistenzarzt an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin; Abteilung für Nuklearmedizin; Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R</p>

Philipp Genseke

Publikationen:

A) Originalarbeiten:

- a. Furth C*, **Genseke P***, Amthauer H, Neumann G, Krause H, Seidensticker M, Wiemann D, Reißmann A, Liehr UB, Ruf J; Evaluation of functional MR-urography in complex obstructive uropathy of infants: comparison to the conventional diagnostic algorithm – a pilot study. *Klin Padiatr.* 2012 Sep;224(5):296-302 *geteilte Erstautorenschaft

B) Übersichtsarbeiten:

- a. Schindele D, Furth C, Liehr UB, Porsch M, Baumunk D, Janitzky A, Wendler JJ, **Genseke P**, Ricke J, Schostak M; Magnetresonanztomographie in der Kinderurologie; *Der Urologe.* 2012 Dec;51(12):1708-13
- b. **Genseke P**, Furth C, Kluge R, Pfluger T, Franzius C, Ruf J, Weckesser M, Amthauer H; The Role of Bone Scintigraphy in Non-neoplastic and Neoplastic Diseases in Children and Adolescents – An Update; *Nuklearmediziner* 2014; 37(04): 213-218

C) Vorträge:

- a. **Genseke P**, Steffen IG, Seidensticker M, Neumann G, Ruf J, Amthauer H, Furth C; Obstruktionsdetektion in der funktionellen Magnet-Resonanz-Urographie mittels zwei kompetitiver Quantifizierungstools: Korrektheit im Vergleich zum Goldstandard der Nierensequenzszintigraphie bei Kindern mit dilatativer Uropathie; DGN Bremen 2013
- b. **Genseke P**, Steffen IG, Seidensticker M, Neumann G, Ruf J, Amthauer H, Furth C; Obstruktionsnachweis mit funktioneller Magnet-Resonanz-Urographie: Zwei Quantifizierungstools im Vergleich zur Nierensequenzszintigraphie bei kindlicher dilatativer Uropathie; DRG Hamburg 2013
- c. Apostolova I, Steffen IG, Ego K, Kalinski T, Schultz M, Furth C, **Genseke P**, Buchert R, Hofheinz F, Amthauer H; Relationship between asphericity of FDG uptake in the primary tumor and histopathology in NSCLC. DGN Hannover 2015

D) Poster

- a. Furth C, **Genseke P**, Reißmann A, Ruf J, Ulrich G, Krause H, Neumann G, Liehr UB, Amthauer H; Einsatz der funktionellen Magnet-Resonanz-Urographie im Therapiemanagement der Hydronephrose im Kleinst- und Kleinkindesalter: Erste Ergebnisse. DGN Bregenz 2011
- b. **Genseke P**, Furth C, Reißmann A, Ruf J, Ulrich G, Krause H, Neumann G, Liehr UB, Amthauer H; Evaluation of functional magnetic resonance urography in complex obstructive uropathy of infants: Comparison to the conventional diagnostic algorithm – a pilot study. EANM Birmingham 2011
- c. **Genseke P**, Steffen IG, Ulrich G, Großer OS, Ruf J, Amthauer H, Furth C; Quantifizierung der seitengetrenten Nierenfunktion mittels Nierensequenzszintigraphie im Vergleich zur funktionellen Magnet-Resonanz-Urographie – Verwendung von zwei kompetitiven Quantifizierungstools. DGN Bremen 2012

- d. **Genseke P**, Steffen IG, Neumann G, Ulrich G, Ruf J, Krause H, Amthauer H, Furth C, Reißmann A; Quantifizierung der seitengetrenten Nierenfunktion mittels Nierensequenzszintigraphie im Vergleich zur funktionellen Magnet-Resonanz-Urographie unter Verwendung zwei kompetitiver Quantifizierungstools. STGKJM Halle/Saale 2014
- e. **Genseke P**, Großer OS, Furth C, Apostolova I, Steffen IG, Amthauer H; Quantifizierung lappenbezogener Lungenfunktion: Vergleich der Ergebnisse aus planarer Szintigraphie und SPECT/CT; DGN Hannover 2015

12. Anhang

Abbildungen:

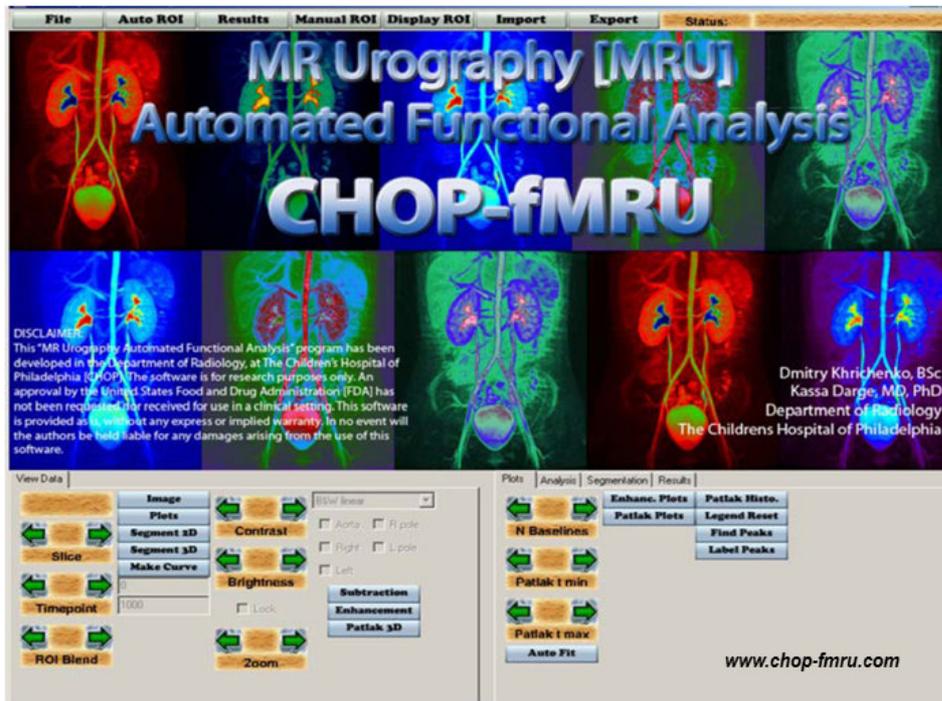


Abbildung 5: Benutzeroberfläche CHOP-fMRU-tool

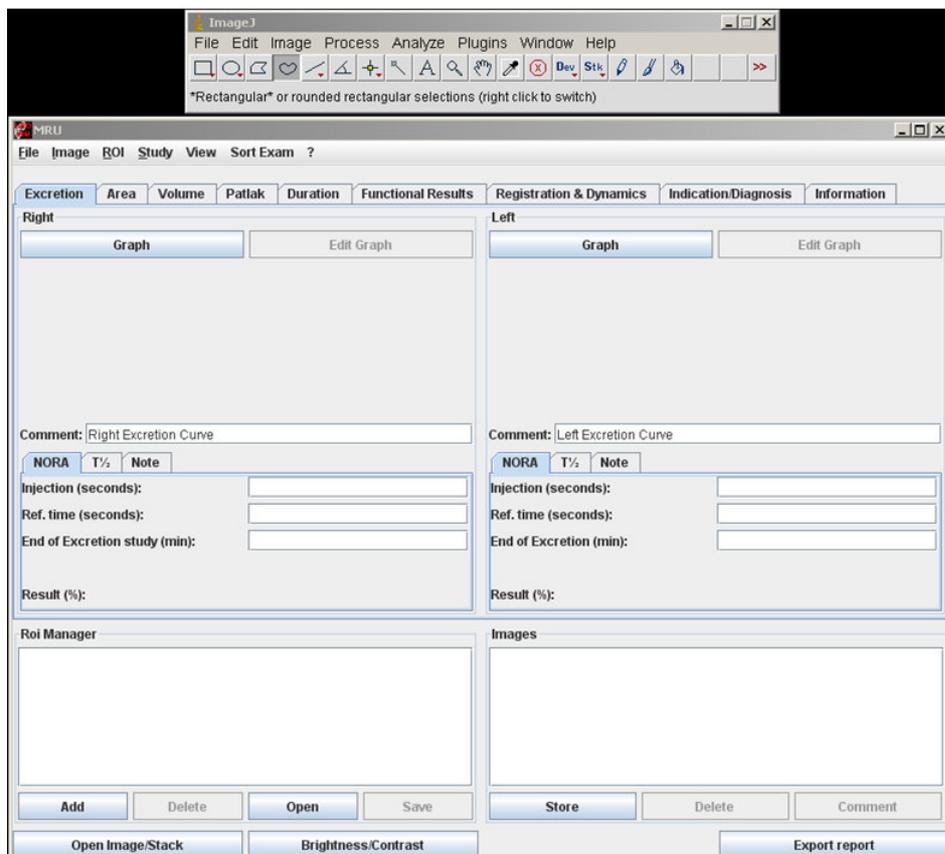


Abbildung 6: Benutzeroberfläche MRU-plug-in für ImageJ

Tabellen:

Patienten (n)	30
davon weiblich (n)	16
davon männlich (n)	14
Durchschnittsalter (Jahre)	5,5
Spanne	0,2 - 16,5
Grad der Dilatation gemäß SFU	
0° (n)	23
1° (n)	2
2° (n)	10
3° (n)	9
4° (n)	12
gesamt (n)	56*

Tabelle 1: Patientencharakteristik gesamte Studienpopulation, SFU: Society for Fetal Urology, *Einnierigkeit in n=4 Fällen

Therapy of choice according to findings by imaging modalities <i>versus</i> considerations by truth-panel					
Patients	Age (months)	Sex	Diagnosis by		
			US + NSS	US + NSS + fMRU	US + NSS + fMRU
			Treatment suggested by		
			US + NSS	US + NSS + fMRU	Truth-panel
1	2	m	-fixed PUJO right	-fixed intrinsic PUJO right	modified pyeloplasty resulting in an enlarged resection of the intrinsic stricture
2	10	f	-suspicion of duplex kidney on the left side -ureter of the lower pole not visible -lower pole without function but with sufficient parenchyma -refluxive lower pole on the left side	-duplex kidney on the left side -ureter duplex on the left side -lower pole without function but with sufficient parenchyma	LICH-GREGOIRE procedure without cystoscopic pre-evaluation
3	12	f	-fixed PUJO left	-fixed PUJO left -UVJO left caused by fibrodysplastic stenosis	POLTANO procedure followed by pyeloplasty
4	17	m	-duplex kidney on the right -suspicion of an ureter duplex or ureter fissus on the right side -refluxive upper pole	-obstruction by deep intramural ureter fissus right	modified ureteNSSeoimplantation en bloc without splitting vascular sheath of intramural ureter fissus
5	2	m	-suspicion of duplex kidney on the right -cystic lesion on the right upper pole without measurable scintigraphic function -unclear intraabdominal tubular convolute	-duplex kidney on the right -upper pole without function -upper pole without function -megacalyces of the right -suspicion of crossing and blind ending ureter	heminephroureterectomy on the right side conceNSSing the crossing and blind ending ureter depicted by fMRU
6	10	m	-fixed PUJO left	-no fixed PUJO left -thinned parenchyma -megacalycosis on the left	conservative treatment, clinical follow-up
7	17	m	-caudal, dystopic kidney on the right with fixed PUJO	-caudal, dystopic kidney (ventro-laterally distortion) on the right with fixed PUJO	pyeloplasty modified surgical approach conceNSSing the distorted UPJ on the left side
8	15	m	-renal agenesis left -duplex kidney on the right -upper pole without function -dilated ureter on the right side	-renal agenesis left -duplex kidney on the right side -upper pole without function -dilated and blind ending ureter (upper pole)	heminephroureterectomy
9	9	m	-caudal, dystopic left kidney with temporary dilated renal pelvis and non-refluxive dilated ureter -no fixed PUJO -no obstruction of the lower urinary tract visible	-physiological urinary tract on the left -suspicion of temporary obstruction caused by a neovagina	-endocrinological evaluation with close follow-up (including cystoscopic investigation) -verification of neovagina -planning surgical treatment of neovagina
10	13	f	-duplex kidney on the left with dilated upper and lower pole -upper pole with impaired function -dilated ureter duplex or fissus on the left -ureterocoele on the left side	-double kidney on the left with intramural ureter fissus ending in an ureterocoele	explorative cystoscopy with splitting of the ureterocoele and followed by modified POLYTANO-procedure (ureteNSSeoimplantation en bloc conceNSSing intramural ureter fissus)

Tabelle 2: Patientencharakteristik sowie Ergebnisse hinsichtlich Einfluss auf das Therapiemanagement (entnommen aus Originalarbeit Furth, Genseke et al, Evaluation of functional MR-urography in complex obstructive uropathy of infants: Comparison to the conventional diagnostic algorithm – a pilot study), Abkürzungen: US, Ultraschall; RN, Nierensequenzsintigraphie (radioisotope nephrography); fMRU, funktionelle Magnetresonanztomographie; UPJ, pyelo-ureteraler Übergang (uretero-pelvic junction); SKF, seitengetrennte Nierenfunktion (single kidney function); vDRF, volumetric differential renal function; UVJ, uretero-vesikaler Übergang (uretero-vesical junction)

Sequenz (Philips Bezeichnung)	T2 -TSE	T2 –TSE	MRU-3D	MRU-radial	T1-TFE	THRIVE	THRIVE
Typ	spin echo	spin echo	spin echo	spin echo	gradient echo	gradient echo	gradient echo
Aufnahmetyp	2-D	2-D	3-D	2-D	2-D	3-D	3-D
statisch/dynamisch	statisch	statisch	statisch	statisch	statisch	dynamisch	dynamisch
Wichtung	T2	T2	T2	T2	T1	T1	T1
Fettsättigung	nein	nein	ja	ja	nein	ja	ja
Orientierung	coronar	transversal	coronar	radial / coronar	coronar	coronar	coronar
Schichtdicke in mm	4	4	0.8	40	4	2	2
FOV (mm x mm)	275 x 201	225 x 137	220 x 180	220 x 220	275 x 191	275 x 191	275 x 191
Matrix	188 x 130	256 x 112	164 x 72	224 x 180	144 x 69	132 x 90	132 x 90
rekonstruierte Voxelgröße in mm (planar)	0.7 x 0.7	0.6 x 0.6	0.6 x 0.6	0.9 x 0.9	1.9 x 1.9	1.7 x 1.7	1.7 x 1.7
SENSE	nein	ja	nein	nein	nein	ja	ja
NEX	3	2	2	1	2	1	1
turbo factor	30	28	115	180	69	20	20
flip angle	90	90	90	90	15	10	10
TR in ms	1600	2000	1800	8000	10	4,2	4,2
TE in ms	100	100	650	800	04. Jun	2	2
Triggerung	atemgetriggert	atemgetriggert	atemgetriggert	nein	atemgetriggert	nein	nein
Untersuchungszeit	2min 48s	1min 36s	5min	1min 44s*	2min 18s	10min*	20 min*
Aufnahmezeit	**	**	**	8s	**	6.9s	8.3s

Tabelle 3: Verwendete MRT-Sequenzen (entnommen aus Originalarbeit Furth, Genseke et al, Evaluation of functional MR-urography in complex obstructive uropathy of infants: Comparison to the conventional diagnostic algorithm – a pilot study), *, auf Grund mehrerer Wiederholungen, **, variierend nach Atemfrequenz. Abkürzungen: T2, T2-weighted; TSE, turbo spin echo; SENSE, sensitivity encoding; MRU, magnetic resonance urography; T1, T1-weighted; TFE, turbo field echo; THRIVE, T1-weighted high resolution imaging with volume excitation; FOV, field of view; mm, millimetre; NEX, number of excitations; ms, millisecond; TE, echo time; TR, repetition time; min, minutes; sec, seconds

Patient	SKF NSS		SKF CHOP		SKF ImageJ	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	18	82	18	82	15	85
2	52	48	55	45	48	52
3	47	53	46	54	66	34
4	27	73	23	77	22	78
5	37	63	41	59	40	60
6	27	73	31	69	32	68
7	100	NA	100	NA	100	NA
8	71	29	68	32	92	8
9	58	42	53	47	55	45
10	81	19	86	14	86	14
11	9	91	5	95	11	89
12	51	49	37	63	40	60
13	93	7	89	11	80	20
14	67	33	68	32	74	26
15	46	54	47	53	41	59
16	100	0	93	7	99	1
17	51	49	46	54	49	54
18	71	29	72	28	76	24
19	63	37	67	33	68	32
20	66	34	69	31	62	38
21	94	6	97	3	96	4
22	80	20	78	22	90	10
23	65	35	79	21	76	24
24	55	45	55	45	61	39
25	100	NA	100	NA	100	NA
26	69	31	70	30	71	29
27	100	NA	98	NA	82	NA
28	48	52	69	31	76	24
29	18	82	17	83	25	75
30	100	NA	100	NA	100	NA

Tabelle 4: SKF, ermittelt mit NSS, CHOP und ImageJ, Abkürzungen: SKF, seitengetrennte Nierenfunktion; NSS, Nierensequenzszintigraphie; CHOP, CHOP-tool; ImageJ, MRU-plugin für ImageJ; NA, nicht zutreffend (Nierenagenesie auf der entsprechenden Seite)

	Gesamtpopulation						Subgruppe 0-2 Jahre						Subgruppe 3-17 Jahre					
	CHOP		ImageJ		CHOP		ImageJ		CHOP		ImageJ		CHOP		ImageJ			
	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ		
OU (n)	16	3	17	3	9	3	10	2	6	2	1	7	1	1	1	1		
keine OU (n)	11	22	6	28	6	13	5	14	2	12	1	1	14	1	14	14		
Sensitivität (%)	84,2		85,0		75,0		83,3		85,7		87,5		87,5		87,5			
Spezifität (%)	66,7		82,4		68,4		73,7		85,7		93,3		93,3		93,3			
PPW (%)	59,3		73,9		60,0		66,7		75,0		87,5		93,3		93,3			
NPW (%)	88,0		90,3		81,3		87,5		92,3		93,3		93,3		93,3			
Korrektheit(%)	73,1		83,3		71,0		77,4		85,7		91,3		91,3		91,3			

Tabelle 5: Statistische Parameter für Konkordanzen zwischen CHOP bzw. ImageJ mit der NSS hinsichtlich Detektion einer OU (gesamt, Subgruppe 0-2 Jahre, Subgruppe 3-17 Jahre), Abkürzungen: CHOP, CHOP-tool; ImageJ, MRU-plug-in für ImageJ; OU, obstruktive Uropathie; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert

13. Anlagen

1. Originalarbeit:

Furth C*, **Genseke P***, Amthauer H, Neumann G, Krause H, Seidensticker M, Wiemann D, Reißmann A, Liehr UB, Ruf J; Evaluation of functional MR-urography in complex obstructive uropathy of infants: comparison to the conventional diagnostic algorithm – a pilot study. Klin Padiatr. 2012 Sep;224(5):296-302 *geteilte Erstautorenschaft

2. Übersichtsarbeit:

Schindele D, Furth C, Liehr UB, Porsch M, Baumunk D, Janitzky A, Wendler JJ, **Genseke P**, Ricke J, Schostak M; Magnetresonanzturographie in der Kinderurologie; Der Urologe. 2012 Dec;51(12):1708-13