

Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department) Tübingen

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Claus D. Claussen

**CT-Befunde der durch humanen Polyomavirus (BK) induzierten Zystitis bei
Patienten nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Maximilian Michael Walther Schulze

aus
Tübingen

2009

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Horgler

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. W. Bethge

Für meine Eltern

Die vorliegende Dissertationsschrift basiert auf einer publizierten wissenschaftlichen Arbeit, die den Peer-Review Prozess durchlaufen hat.

Sie wurde im Dezember 2008 in der Zeitschrift Acta Radiologica, Volume 49, Issue 10, 2008, pages 1187-1194, veröffentlicht.

Bei dieser Arbeit war ich für folgende Aufgaben zuständig:

1. Auswertung der akquirierten Bilddaten.
2. Erstellung der Statistik.
3. Schreiben des Manuskripts.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie der BK Virus Infektion	1
1.2. Pathophysiologie der BKV-Infektion und der hämorrhagischen Zystitis	1
1.3. Klinik der hämorrhagischen Zystitis	2
1.4. Diagnostik der hämorrhagischen Zystitis	3
1.5. Therapie der hämorrhagischen Zystitis	4
2. Zielsetzung	5
3. Material und Methoden	6
3.1. Patienten	6
3.2. CT-Technik	7
3.3. Bildanalyse	7
3.4. Klinische Aufzeichnungen	9
3.5. Virologische Befunde	9
4. Ergebnisse	10
5. Diskussion	20
6. Zusammenfassung	24
7. Literaturverzeichnis	25
8. Danksagung	28
9. Lebenslauf	29

1. Einleitung:

1.1. Epidemiologie der BK Virus Infektion

Das BK-Virus (BKV) ist ein humaner Polyomavirus und wurde 1971 bei einem nierentransplantierten Patienten mit den Initialen BK, der an einer Ureterstenose litt, zum ersten Mal beschrieben [1]. Es wird normalerweise in der Kindheit akquiriert und verbleibt das ganze Leben latent in den Epithelzellen des Ureters [2]. Der Übertragungsweg des BKV ist unklar, man vermutet jedoch eine Tröpfcheninfektion über die Atemwege [3]. Das Virus wurde in Zusammenhang mit Transplantatversagen bei Nierentransplantierten und mit Ureterstenosen gebracht [4]. Die Mehrheit der Bevölkerung erlangt Antikörper gegen BKV bis zum Alter von 10 Jahren. Zu den immunsupprimierten Zuständen, unter denen eine BKV Reaktivierung beobachtet wurde, gehören Knochenmarktransplantation (KMT), Nierentransplantation, immunsuppressive Therapie, Chemotherapie bei Tumorerkrankungen, kongenitale Immundefekt- und erworbene Immundefektsyndrome.

1.2. Pathophysiologie der BKV-Infektion und der hämorrhagischen Zystitis

Die Polyomaviren besitzen keine Hülle, ein kubisches Kapsid und ein doppelsträngiges DNA-Genom. Vertreter sind das JC-Virus, welches die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auslösen kann und das BK-Virus, welches bei immunsupprimierten Patienten eine hämorrhagische Zystitis (HZ) hervorrufen kann.

Eine Infektion der **Nieren** durch BKV kommt vornehmlich bei Nierentransplantierten vor. Sie äußert sich in einer tubulo-interstitiellen Nephritis auch polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) genannt, die im Verlauf in eine Fibrose und tubuläre Atrophie übergeht [2]. Selten kann eine PVAN auch nach anderen Organtransplantationen und nach hämatopoietischen Stammzelltransplantationen nachgewiesen werden [5].

Eine Beteiligung des **Ureters** äußert sich in einer Stenosierung. Diese kommt sowohl bei Nierentransplantierten als auch bei Patienten nach Stammzelltransplantation vor [6].

Die **Harnblase** ist bei Organtransplantierten selten betroffen. Bei Empfängern einer allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT)

jedoch ist das BK Virus bei der Spätform (late-onset) der hämorrhagischen Zystitis nachgewiesen worden [7]. Die hämorrhagische Zystitis ist verantwortlich für Komplikationen bei bis zu 40% der Empfänger einer allo-HSZT. Hierbei wird angenommen, dass die Frühform (early-onset) der Zystitis durch das Konditionierungsregime zur Stammzelltransplantation (innerhalb 72h nach Beginn der Konditionierung), die Spätform (late-onset) der Zystitis (Beginn >2 Wochen nach Transplantation) durch virale Pathogene verursacht wird [8]. Da die frühe Form der Zystitis, ausgelöst durch Acrolein, dem Abbauprodukt der Chemotherapeutika Cyclophosphamid und Ifosfamid, durch forcierte Diurese und Gabe von 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (Mesna) verhindert werden kann, sind nahezu alle Fälle einer hämorrhagischen Zystitis auf eine Infektion mit BK-Virus zurückzuführen [9].

Leung et al. postulieren eine in 3 Phasen ablaufende Pathogenese der BKV-induzierten hämorrhagischen Zystitis [10].

1. Phase: Das Konditionierungsregime schädigt das Uroepithel und schafft somit ein Milieu für die BK Virus Replikation.
2. Phase: Durch die Immunsuppression werden die Reaktivierung und eine unkontrollierte Vermehrung des latenten Virus gefördert.
3. Phase: Die Rückkehr bzw. Entwicklung einer anti-BKV Immunität verursacht zusätzlichen Schaden an der Mukosa, es kommt zu Hämorrhagien.

Eine Infektion der **Atemwege** wurde bei Kindern, unter anderem nach Knochenmarktransplantation berichtet [11].

Einzelfallberichte über eine Infektion des **Zentralen Nervensystems** mit BKV liegen ebenfalls vor [12, 13].

1.3. Klinik der hämorrhagischen Zystitis

Klinisch ist eine hämorrhagische Zystitis bei den meisten der BKV positiven Patienten vorhanden und kann in Abhängigkeit des Ausmaßes der Hämorrhagie klassifiziert werden. Bedi et al. haben folgende Einteilung der hämorrhagischen Zystitis vorgeschlagen:

Grad 1: mikroskopische Hämaturie.

Grad 2: makroskopische Hämaturie.

Grad 3: makroskopische Hämaturie mit Koageln.

Grad 4: makroskopische Hämaturie, welche eine zystoskopische Entfernung der Koagel erfordert [9].

Die Patienten leiden unter Dranginkontinenz und Dysurie verursacht durch die Entzündung der Blasenmukosa. Suprapubische Schmerzen und Blasenspasmen können auftreten [6]. Selten können eine Obstruktion der ableitenden Harnwege und/ oder Nierenversagen auftreten, falls starke Blutungen und Koagelbildungen bestehen.

1.4. Diagnostik der hämorrhagischen Zystitis

Die Diagnostik der hämorrhagischen Zystitis richtet sich nach der Klinik.

Die Frühform der Zystitis wird durch toxische Effekte des Konditionierungsregimes verursacht. Die Spätform der hämorrhagischen Zystitis wird durch das BK-Virus hervorgerufen.

Mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) kann im Verlauf nach einer allogenen Stammzelltransplantation bei bis zu 95% der Patienten eine BKV Infektion nachgewiesen werden. Dieser Umstand kann für die Diagnose und das Monitoring, während der Behandlung der Erkrankung genutzt werden.

Die bildgebende Diagnostik besteht aus der invasiven Zystoskopie, der Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) [14].

Cartoni et al. [15] haben für die im Ultraschall sichtbaren Veränderungen bei hämorrhagischer Zystitis nachfolgende Klassifikation vorgeschlagen:

Grad 1: umschriebene, echoreiche Wandverdickung, welche in das Blasenlumen hervorragt.

Grad 2: diffuse Wandverdickung, stärker als bei Grad 1.

Grad 3: lobulierte, echoreiche inhomogene Koagelmasse, die nach intraluminal reicht und die Blasenkapazität einschränkt.

Für die CT-Befunde bei hämorrhagischer Cystitis liegen bisher keine publizierten Daten vor.

Die in der vorliegenden Untersuchung in der CT erhobenen Bildbefunde bestehen vornehmlich aus den unterschiedlichen Graden der Wandverdickung mit Kontrastanhebung der Mukosaoberfläche und einer guten Abgrenzbarkeit aller Wandschichten. Bei schweren Formen können zusätzlich intravesikale Koagel und ein sich ablösendes Uroepithelium vorkommen. Diese Befunde

sind, wie auch bei anderen publizierten Untersuchungsmodalitäten, wie B-Mode Ultraschall (normalerweise in Kombination mit Farbdoppler und Powerdoppler durchgeführt), Magnetresonanztomographie und antegrader Pyelo- und Zystographie erwähnt, unspezifisch [15].

1.5. Therapie der hämorrhagischen Zystitis

Ein Standardtherapieschema der BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis besteht nicht.

Die medikamentöse Therapie der hämorrhagischen Zystitis besteht in intravenöser [16] und intravesikaler [17] Applikation von Cidofovir aufgrund seiner Inhibition der BKV Replikation in vitro. Eine antivirale Behandlung ist jedoch normalerweise nicht notwendig. Es gibt auch Berichte über Spontanheilungen unter lediglich supportiver Therapie [8]. Die Beteiligung der allogenen Immunität an der Pathogenese der hämorrhagischen Zystitis lässt eine immunsuppressive Therapie ebenfalls möglich erscheinen.

2. Zielsetzung:

Die hämorrhagische Zystitis ist im Rahmen der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation eine häufige Komplikation. Die Frühform der HZ, verursacht durch die Chemotherapeutika des Konditionierungsregimes ist selten geworden, da mit der forcierten Diurese und der Applikation von 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA) vor Beginn der Konditionierung eine wirksame Prophylaxe zur Verfügung stehen. Die Spätform der HZ ist fast ausschließlich BK Virus assoziiert. Die primäre Diagnostik der hämorrhagischen Zystitis umfasst, neben der Klinik, die Urinuntersuchung mit Bestimmung des BKV-Titers, die Zystographie und die Sonographie. Da bei viele Patienten im Rahmen einer allo-HSZT kontrastmittelangehobene CT-Ganzkörperuntersuchungen, meist zur Suche nach einem Entzündungsfokus, durchgeführt werden, stellt sich die Frage nach der CT-Morphologie der HZ. Bisher gibt es keine publizierten Daten zur BKV-assoziierten Zystitis.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist daher, CT-Bildbefunde der BKV-Zystitis bei Patienten nach allo-HSZT darzustellen, sowie eine mögliche Korrelation mit der Schwere der Hämaturie, Thrombozytenzahl und zeitlichem Abstand zur allo-HSZT aufzuzeigen.

3. Material und Methoden:

3.1. Patienten:

Für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden mittels des Suchbegriffs „Zystitis“ im RIS/ PACS-System der Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum von Dezember 2003 bis Dezember 2007 Patienten mit der Diagnose „Zystitis“ ausfindig gemacht.

Einschlußkriterien waren:

1. Zustand nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation.
2. Klinischer Nachweis einer Zystitis bzw. einer hämorrhagischen Zystitis.
3. Virologischer Nachweis einer BKV-Infektion.
4. Ausschluß anderer Pathogene im Urin.
5. Ausschluß anderer Ursachen einer Blasenwandverdickung, wie z.B. Blasenkarzinom.

Es wurden 13 Patienten mittels der RIS/ PACS-Analyse gefunden. Zwei Patienten mussten von der endgültigen Auswertung der Fälle ausgeschlossen werden, da bei Ihnen zum Zeitpunkt des virologischen Nachweises einer BKV-Infektion keine CT-Untersuchung vorlag.

Somit konnten 11 erwachsene Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Hierbei handelte es sich um 8 Männer und 3 Frauen in einem Alter zwischen 22 und 59 Jahren. Der Durchschnittswert betrug 42,9 Jahre.

Die zugrundeliegenden Erkrankungen, die eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation notwendig machten, waren eine akute lymphatische Leukämie (ALL) bei einem Patienten, eine B-ALL (2 Patienten), eine akute myeloische Leukämie (AML) bei 4 Patienten und bei jeweils einem Patienten, eine chronisch myeloische Leukämie (CML), ein myelodysplastisches Syndrom (MDS), ein multiples Myelom (MM) und eine aplastische Anämie (AA).

Anhand der Patientenakten der BKV-positiven Patienten wurde das Vorhandensein einer klinisch manifesten Zystitis bzw. hämorrhagischen Zystitis überprüft sowie die in derselben Zeit durchgeführten CT-Untersuchungen nach Zeichen einer Zystitis untersucht. Bei allen Patienten wurde der zeitliche Abstand zwischen dem Auftreten von Symptomen und der CT-Untersuchung, sowie zwischen der CT-Untersuchung und des virologischen BKV-Nachweises dokumentiert.

Um andere Differentialdiagnosen einer Blasenwandverdickung, einschließlich eines Blasenkarzinoms (z.B. bei Patienten mit diskontinuierlicher Blasenwandverdickung) auszuschließen wurden Kontroll-CT-Untersuchungen aller Patienten nachbefundet, um das zeitlich begrenzte Auftreten, der beschriebenen Blasenveränderungen zu dokumentieren.

3.2. CT-Technik:

Alle Patienten erhielten eine kontrastmittelangehobene Multidetector-CT (MDCT) des Abdomens und Beckens, welches primär zur Identifikation eines Entzündungsfokus bei Patienten mit entzündungstypischen Veränderungen der Blut- und Urinwerte durchgeführt wurde.

Die CT-Untersuchungen wurden an 4-, 16- und 64-Zeilen MDCT-Scannern (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Die Untersuchungsparameter waren 120kV, 240-260mAs. Die Kollimation betrug in Abhängigkeit vom verwendeten Gerätetyp, 4 x 1,25cm, 16 x 0,75cm bzw. 64 x 0,6cm. Axiale und koronare Rekonstruktionen wurden mit 5mm oder 3mm Schichtdicke und Inkrement durchgeführt. Die CT-Untersuchung fand 60s nach intravenöser Applikation von 120ml iodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 370mg J/ml, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) mit einer Flußgeschwindigkeit von 3,0ml/s statt. Eine negative Kontrastierung des Gastrointestinaltraktes wurde durch orale Applikation von 100ml Wasser erreicht. Die Patienten waren angewiesen 2 bis 3 Stunden vor der Untersuchung kein Wasser zu lassen, bei liegendem Blasenkatheter wurde dieser vor der Untersuchung abgeklemmt, um eine optimale Distention der Blase und somit optimale Untersuchungsbedingungen zu erhalten.

3.3. Bildanalyse:

Die CT-Untersuchungen wurden von 2 Radiologen befundet, die sowohl in Bezug auf die klinischen Befunde als auch auf die Ergebnisse der virologischen Untersuchung verblindet waren. Im Fall von unterschiedlichen Befunden wurde ein Konsensusbefund erstellt.

Die Blasenwand wurde für die Analyse in 3 Schichten unterteilt, respektive die Mukosa (Urothel), Lamina propria und muscularis propria (M. detrusor), da die Adventitia normalerweise schlecht in der CT abzugrenzen ist.

Die Schichtung der Wand wurde durch unterschiedliche CT-Dichtewerte der einzelnen Blasenwandschichten identifiziert, korrespondierend zu den pathophysiologischen Veränderungen bei der BKV-Zystitis. Die inneren und äußeren Schichten der Harnblasenwand besitzen normalerweise erhöhte Dichtewerte aufgrund der vermehrten Vaskularisation, während die mittlere Schicht (muscularis propria) gewöhnlich mit einem Ödem auf die Infektion reagiert.

Als pathologische Wandverdickung wurde eine Verbreiterung der Blasenwand auf über 2mm definiert. Die Messung der Blasenwanddicke erstreckte sich über alle Schichten. Die Verteilung der Blasenwandveränderungen wurden in kontinuierlich und diskontinuierlich eingeteilt, abhängig davon, ob pathologisch veränderte Wandsegmente von gesund erscheinenden Segmenten unterbrochen wurden (*Abb. 1, 2A und B*). Die relative Aussparung der Verdickung der posterioren Blasenwand stand in Bezug zum abhängigen Anteil der Blase, kam bei allen Patienten vor und wurde somit als nicht diskontinuierlich klassifiziert (*Abb. 3A*). Die Dichteanhebung der Blasenwand wurde in der Mukosa (Uroepithel) im Gebiet der maximalen Intensität gemessen, indem manuell mit Hilfe des sogenannten crosshair tools (Pixel attenuation) entlang der Mukosaoberfläche die Dichtewerte abgelesen wurden. Zusätzlich wurde die maximale Wanddicke bei allen Untersuchungen erfasst (*Abb. 3B, 4, 5*).

Die Dichtewerte des Urins wurden mithilfe des ovalen region-of-interest (ROI) Mauszeiger ermittelt. Intravesikale Koagel wurden aufgrund ihrer erhöhten Dichtewerte und der damit verbundenen guten Unterscheidbarkeit von Urin identifiziert.

Extravesikal gelegene Pathologien wurden ebenfalls bewertet und beinhalteten schlecht definierbare Begrenzung der Blase, sowie vermehrte Dichteanhebung des perivesikalen Fettgewebes aufgrund von Inflammation oder venöser Stase (*Abb. 6*).

3.4. Klinische Aufzeichnungen:

Anhand der vorliegenden Patientenakten wurde die BKV-Zystitis gemäß der von Bedi et al. vorgeschlagenen Graduierung eingeteilt [9]. Hierbei wurde der Schwerpunkt auf die korrekte Begutachtung der klinischen Symptome (Hämaturie, Dysurie), deren Dauer und Intensität gelegt.

3.5. Virologische Befunde:

Aus den Urinproben der Patienten wurde mittels eines handelsüblichen DNA-Isolations-Kits die Virus-DNA nach den Angaben des Herstellers isoliert (MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Der qualitative Nachweis der BKV-DNA wurde mit einer PCR unter Verwendung der Primer PEP1 und PEP2 erbracht, die von Arthur et al. [18] beschrieben worden sind. Die Identifikation des PCR-Produktes erfolgte mit BamHI restriction digestion.

4. Ergebnisse:

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientenkohorte. Das mediane Zeitintervall zwischen den CT-Untersuchungen und der virologischen Bestätigung einer BKV-Zystitis betrug 3,8 Tage (Intervall: 0-12 Tage). Alle Patienten stellten sich mit den Symptomen einer Zystitis (Dysurie mit bzw. ohne Hämaturie) zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung vor und erhielten anschließend eine PCR-Untersuchung der Urinprobe zur BKV-DNA Bestimmung. Zwei der 11 Patienten hatten keine klinisch nachweisbare Hämaturie. Der Klassifikation nach Arthur gemäß, hatten 3 Patienten eine Grad I-II Hämaturie, während die anderen (n=8) alle eine Grad III-IV Hämaturie aufwiesen (*Abb. 2, 3*) [7].

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Zystitis, ermittelt nach der Klassifikation nach Arthur, und der im CT gemessenen Blasenwanddicke (*Tabelle 1*).

Die Dicke der Blasenwand reichte von 4,5mm bis 17,6mm (Median: 9,4mm), (*Abb. 4*). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dichtewerten in der Mukosa der Blasenwand im kontrastangehobenen CT und dem Grad der hämorrhagischen Zystitis. Die Dichtewerte der Blasenmukosa in Hounsfieldeinheiten (HE) betrugen zwischen 30HE und 175HE. Der Median der Dichtewerte war 62HE. Bei 9 von 11 Patienten wurde eine late-onset (> 2 Wochen nach allo-HSZT) hämorrhagische Zystitis festgestellt. Diese Patienten hatten erniedrigte Thrombozytenzahlen ($\leq 60.000/\text{mm}^3$), (*Abb. 4*). Bei 2 Patienten konnte eine hämorrhagische Zystitis auf dem Boden einer Polyomavirusinfektion während der Engraftment Periode nach einer zweiten allogenen Stammzelltransplantation nachgewiesen werden.

Die Verdickung der Harnblasenwand stellte sich normalerweise als kontinuierliche Wandverdickung dar (9/11 Patienten), (*Abb. 3*). Bei 2 Patienten jedoch zeigte sich eine fokale, diskontinuierliche Wandverdickung, (*Abb. 2*). Eine gute Abgrenzbarkeit der verdickten Blasenwandschichten war bei 6 Patienten zu sehen. Bei einer Patientin fand sich eine Beteiligung des Ureters mit Ureterstenosen und einer verdickten und kontrastmittelaufnehmenden Ureterwand (*Abb. 7*). Der Blasenurin war bei 7 Patienten hyperdens, hinweisend auf das Vorhandensein einer hämorrhagischen Zystitis. Bei 4 Patienten zeigten sich intravesikale Koagel, bei einem Patienten ein sehr

großes Koagel bei den anderen 3 Patienten jeweils ein kleines Koagel. Die Koagel wiesen alle erhöhte Dichtewerte auf.

Eine perivesikale Imbibierung wurde, in dem untersuchten Patientenkollektiv, nicht als hervorstechendes Zeichen in der CT festgestellt.

Schlussendlich wurde der Verlauf nach allo-HSZT durch die viralbedingte Zystitis nicht beeinflusst. Vielmehr wurde der Verlauf durch andere Infektionen, seien es pulmonale oder zerebrale, sowie durch ein Wiederauftreten der Grunderkrankung maßgeblich beeinflusst. Lediglich ein Patient (Nr. 11) erhielt eine antivirale Therapie aufgrund der festgestellten BKV-Zystitis.

Tabelle1:

Abkürzungen: [a] = Jahre; Dysurie = Patienten mit Dysurie als Erstsymptom der BKV-Zystitis; HZ = hämorrhagische Zystitis; HZ-Grad = Grad der HZ, Klassifikation nach Arthur; GVHD = Graft versus Host Disease; Grunderkrankung: ALL = akute lymphatische Leukämie; B-ALL = B-Zell ALL; AML/ CML = akute/ chronische myeloische Leukämie; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; MM = Multiples Myelom; AA = Aplastische Anämie; CT/Vir = zeitliche Beziehung zwischen CT-Bestätigung und positiver Virologie in Tagen; WD = Blasenwanddicke in mm; ME (HE) = Mukosaenhancement in Houndsfieldeinheiten; SÖ = Submukosaödem; PVI = Perivesikale Imbibierung; Thrombozyten = Thrombozyten x 1000/mm³; S = unter Substitution; * = nach 2. Stammzelltransplantation; + = Tamponade.

Nr.	Alter [a]	Geschlecht	Dysurie	HZ	Beginn [d]	HZ-Grad	Wand- schichtung	GVHD	Grund- erkrankung	CT/Vir [d]	WD [mm]	ME [HE]	Koagel	SÖ	PVI	Thrombozyten [x1000/mm ³]
1	51	m	+	+	24	III	+	-	B-ALL	0	17,6	135	-	+	-	61
2	42	m	+	+	23*	IV ⁺	-	-	AML	0	6,0	70	+	+	-	30
3	31	f	+	-	13	I	-	+	MDS	9	5,3	60	-	-	-	29
4	59	m	+	+	61	I-II	+	+	AML	1	12,9	70	-	+	-	57
5	28	m	+	+	106	III	+	++	CML	0	15,9	130	-	+	+	~20
6	51	f	+	+	118	III	+	-	ALL	0	14,8	30	-	-	-	S
7	51	m	+	+	161	III	-	++	AA	0	10,6	65	-	+	-	S
8	22	m	+	+	49	III	-	+	AML	12	4,5	60	-	-	-	~20
9	55	m	+	-	40*	II	-	+	B-ALL	3	6,2	60	-	+	-	30
10	55	m	+	+	22	III	-	-	MM	8	5,0	50	-	-	+	30
11	27	f	+	+	27	III	+	-	AML	9	5,0	50	-	-	+	60



Abbildung 1: 69 jähriger männlicher Patient mit hämorrhagischer Zystitis 2 Monate nach allo-HSZT bei akuter myeloischer Leukämie (AML). Auffällig ist die diskontinuierliche Verdickung der anterioren Blasenwand mit deutlicher Abgrenzbarkeit der Wandschichten in den axialen kontrastmittelangehobenen CT-Bildern. Es zeigte sich keine Kontrastanhebung des Blasenurins.

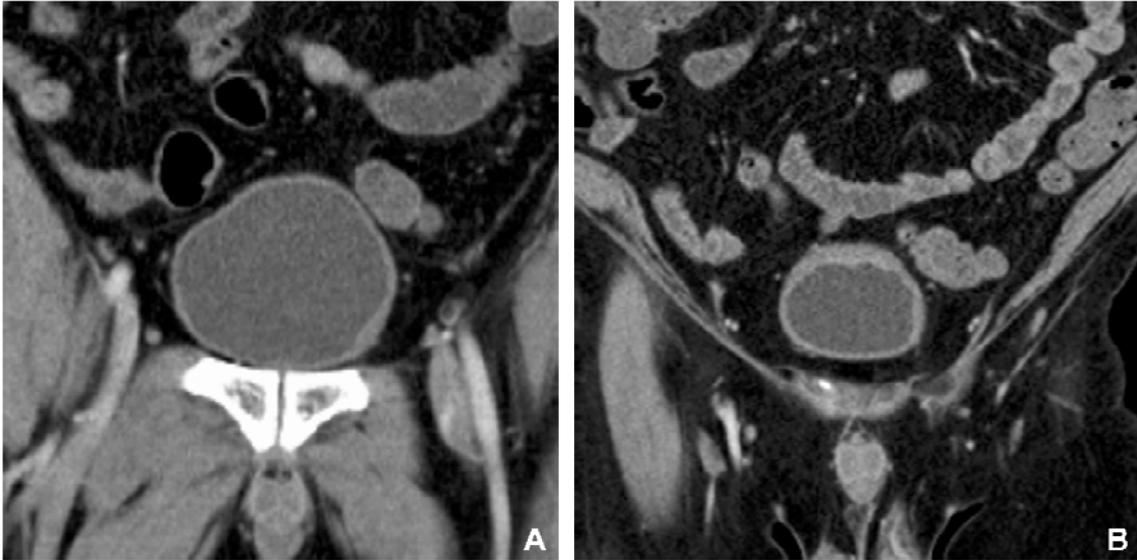


Abbildung 2 A,B: 42 jähriger männlicher Patient mit intermittierender starker Hämaturie (Grad IV nach Arthur) und nach Entfernung der intravesikalen Koagel mittels Foleykatheter. Die hämorrhagische Zystitis trat nach der Transplantationsphase nach der 2. allo-HSZT bei AML auf (A, B). Beachte auch die moderate diskontinuierliche Blasenwandverdickung in den koronaren CT-Bildern.

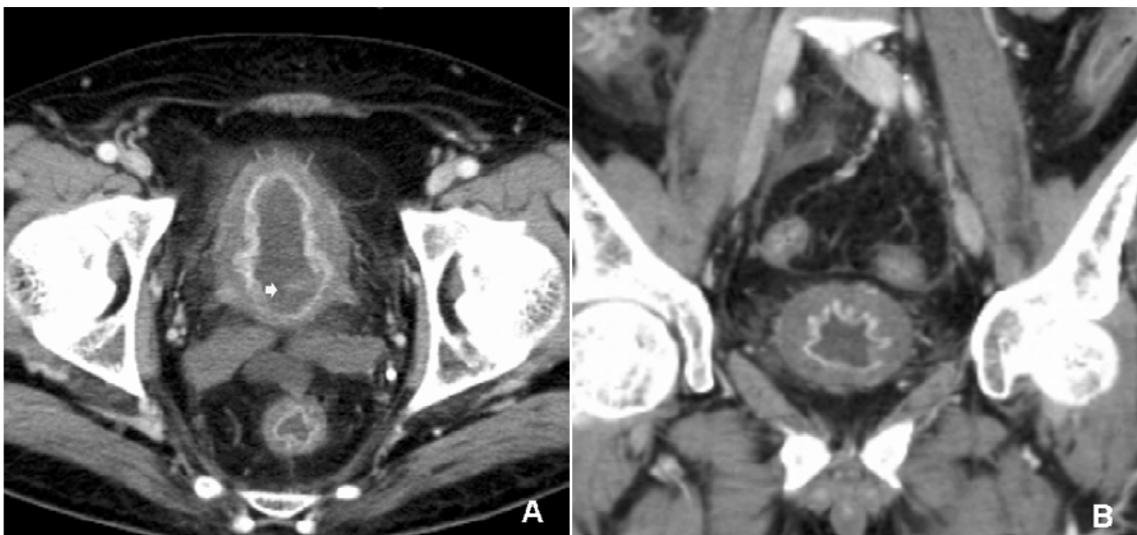


Abbildung 3 A, B: 51 jähriger männlicher Patient mit Grad III hämorrhagischer BKV-assoziiertes Zystitis während der Transplantationsphase nach allo-HSZT bei chronisch myeloischer Leukämie (CML). Sowohl auf den axialen (A) als auch auf den koronaren Schichten (B) ist eine nahezu komplette circular kontinuierliche Verdickung der Blasenwand mit Wandödem und erhöhtem Mukosaenhancement sichtbar. Hier ist auch ein intravesikales Koagel nahe dem linken Ureterostium zu sehen (50s nach i.v. Applikation von 120ml iodhaltigem Kontrastmittel). Es zeigt sich keine Dichteanhebung des Ureterostiums. Weiterhin ist die herabgesetzte Blasenkapazität und ein gewisse perivesikale Imbibierung erkennbar. Die begleitende Verdickung der Rektumwand war bei diesem Patienten auf eine akute GVHD zurückzuführen.



Abbildung 4: 28 jähriger männlicher Patient mit Hämaturie und Dysurie 100Tage nach allo-HSZT bei CML. Der Patient zeigte eine persistierende Thrombozytopenie ($<20000/\text{mm}^3$). In den axialen Schichten ist eine starke, diffuse Blasenwandverdickung sichtbar ($>14\text{mm}$) mit Wandödem und Mukosaenhancement. Die CT-Untersuchung wurde durchgeführt, nachdem mittels Foleykatheter die intravesikalen Koagel entfernt worden waren. Hier zeigt sich die Verschmälerung der posterioren Blasenwand im abhängigen Anteil. Eine bilaterale Ureterdilatation wurde am ehesten durch die Verdickung der Blasenwand hervorgerufen. Eine ureterale Beteiligung der BKV-Infektion könnte jedoch eine weitere Erklärung für den vorliegenden Befund sein.



Abbildung 5: 51-jähriger männlicher Patient mit HZ nach allo-HSZT bei high-grade NHL (Non-Hodgkin Lymphom). In den axialen Schichten zeigt sich eine kontinuierliche Wandverdickung und minimale Distension der Harnblase. Man kann auch eine leichte diffuse Dichteanhebung (0 bis 20 HE) des Blasenurins aufgrund der Koagel erkennen.



Abbildung 6: 28 jähriger männlicher Patient mit Hämaturie und Dysurie nach 100 Tagen post allo-HSZT bei CML (gleicher Patient wie in Abb. 4). Die axialen CT-Schichten der Kontrolluntersuchung zeigen eine perivesikale Imbibierung mit schmerzhafter Blasenentleerung. (Pfeile).



Abbildung 7 A, B: A und B. 52 jährige Patientin mit HZ nach allo-HSZT aufgrund maligner hämatologischer Grunderkrankung. (A) In den koronaren Schichten zeigt sich ein erweitertes, aufgestautes Nierenbecken mit einer mittelstreckigen Stenose des proximalen Ureters und einer KM-aufnehmenden Ureterwand. Nach kaudal ist der Ureter aufgrund von mehreren Stenosierungen dilatiert (langer Pfeil). Das Parenchym der rechten Niere weist eine diskrete Minderperfusion im Vergleich zur Gegenseite auf. Rechtslaterale Blasenwandverdickung (kurzer Pfeil) mit Mukosaenhancement. (B) In den koronaren Schichten zeigt sich eine Verdickung der Ureterwand mit konsekutiver Stenosierung im Bereich des rechten Ureterostiums und prästenotischer Aufweitung (Pfeil).



Abbildung 8 A,B,C: (A) 61 jähriger männlicher Patient mit HZ bei hämorrhagischer Diathese aufgrund einer Hochdosischemotherapie bei Multiplem Myelom. In den nativen axialen CT-Schichten zeigte sich eine diffuse diskrete hyperdense Blasenwand. (B) 42 jähriger männlicher Patient mit Dysurie und sekundärer Urosepsis nach Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Eine Hämaturie trat nicht auf. Die diffuse, moderate Blasenwandverdickung und ein leichtes mukosales Enhancement sind unspezifische Befunde und unterscheiden sich

nicht von den Befunden bei HZ. (C) 42 jähriger männlicher Patient ebenfalls mit Dysurie kurz nach allo-HSZT bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Hier zeigt sich eine moderate kontinuierliche Blasenwandverdickung und ein verstärktes mukosales Enhancement bei einer infektiösen Zystitis mit *Enterococcus faecilis*. Die der Blasenwand anliegende verdickte Darmschlinge stellte sich als Ursache der Zystitis heraus.

5 Diskussion:

Die BKV Reaktivierung bei Empfängern einer hämatopoietischen Stammzelltransplantation wurde mit der Spätform (>2 Wochen nach allo-HSZT) der hämorrhagischen Zystitis in Verbindung gebracht [19, 20]. Diese Annahme stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung überein. Eine BKV Infektion kann sich auf unterschiedliche Art und Weise manifestieren, einschließlich Ureteritis, Zystitis und Urethritis, die alle eine ähnliche klinische Symptomatik aufweisen. Die hämorrhagische Zystitis präsentiert sich jedoch häufiger entweder mit einer mikroskopischen Hämaturie (Grad I) oder als ausgeprägte Hämaturie mit Koageln und Verschluss der ableitenden Harnwege (Grad II bis IV), dann vergesellschaftet mit einer signifikanten Morbidität [9]. Die Häufigkeit der BKV-Zystitis bei allo-HSZT Patienten wird mit 5-40% angegeben, während eine BKV Virurie nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation bei 50-100% der Patienten auftritt [20]. Daher nimmt man an, dass zusätzliche Faktoren existieren, die zum Risiko eine hämorrhagische Zystitis zu erleiden beitragen. Hierzu zählen das Vorhandensein von anti-BKV IgG, akute Graft versus Host Reaktionen (GVHD), allogene Transplantation, Urotoxizität der Konditionierungsregime oder eine hohe Viruslast des Urins [6]. Die bei einer allo-HSZT, vor Übertragung der Stammzellen, auftretende hämorrhagische Zystitis ist meist vorübergehend und selbstlimitierend. Die nach der Stammzellübertragung auftretende hämorrhagische Zystitis jedoch, zeigt einen schwereren Verlauf und kann manchmal lebensbedrohlich sein. Unabhängig vom Grad der BKV-Zystitis, der anhand der Stärke der hämorrhagischen Komponente [7] oder durch Parameter in der Bildgebung, wie Blasenwanddicke, Wandödem, Dichteanhebung der Mukosa oder perivesikale Imbibierung bestimmt wurde, überlebten alle Patienten unseres Kollektivs die Infektion. Zehn von 11 Patienten sogar ohne antivirale Therapie [21].

Obwohl der Verlauf bei unseren Patienten durch die hämorrhagische Zystitis nicht beeinflusst wurde, gibt es Berichte in der Literatur über fulminante Hämorrhagien (Grad IV), die mittels Notfallzystoskopie behandelt werden mußten [9].

Die Diagnose einer BKV-Zystitis basierte in der vorliegenden Studie auf dem Nachweis des Virus im Urin, der Klinik, der körperlichen Untersuchung und dem Ausschluss anderer Ursachen einer schmerzhaften Hämaturie.

Die Bildgebung einer BKV-Zystitis ist normalerweise nicht nötig. Bei refraktären Formen jedoch kann sie zur Darstellung einer Blutungsquelle oder die Ausscheidung beeinträchtigender Koagel herangezogen werden. Die Ultraschalluntersuchung ist das Mittel der Wahl zur Darstellung von intravesikalen Koageln, Blasenwanddicke und Ureterobstruktion. In diesem Zusammenhang haben Cartoni et al. [15] für intravesikale Koagel nachfolgende Klassifikation vorgeschlagen: Grad 1 entspricht einer umschriebenen Wandverdickung, welche in das Blasenlumen hervorragt. Grad 2 entspricht einer diffusen Wandverdickung, Grad 3 entspricht einer intraluminalen Koagelmasse, welche die Blasenkapazität einschränkt. Diese Klassifikation kann auch für die Evaluation mittels der CT angewendet werden.

Die CT-Untersuchung ist die am häufigsten angewendete Untersuchungsmodalität für die Suche nach Entzündungsfoci an der Universität Tübingen. Obwohl die CT-Untersuchung Harnblasenveränderung bei Zystitis darstellen kann, ist sie nicht die Methode der ersten Wahl, da sie zum einen teuer und zweitens mit einer Strahlenexposition für den Patienten verbunden ist. Es gibt daher, soweit wir wissen, bisher keine Untersuchung, die sich mit den BKV-Zystitis assoziierten Veränderungen der Blase in der CT-Bildgebung befasst. Gleichwohl besteht die Suche nach Entzündungsfoci, wie z.B. hepatolienaler Candidiasis, Pneumonie, GVHD etc. bei Patienten nach allo-HSZT hauptsächlich in der Durchführung einer kontrastmittelgehobenen Ganzkörper-MDCT. Daher war das Ziel der vorliegenden Untersuchung die CT-Morphologie bei Patienten mit BKV-Zystitis zu untersuchen, wobei die BKV-Zystitis einen Zufallsbefund im Rahmen der CT-Ganzkörperuntersuchung darstellte.

Die *CT-Morphologie* der BKV-Zystitis zeigt Parallelen zu schon veröffentlichten Ultraschalldaten. Die häufigste Veränderung ist eine fokale oder diffuse Wandverdickung, normalerweise vergesellschaftet mit einer guten Abgrenzbarkeit der einzelnen Schichten der Blasenwand. Diese Veränderungen

entsprechen denen auf histologischer Ebene und bestehen aus einer Hyperämie der Mukosa und einem Wandödem. Alle Patienten entwickelten eine vorübergehende Dysurie, die meisten eine Hämaturie. Da einige Patienten nur eine Mikrohämaturie ausbilden, kann diese Komplikation primär übersehen werden. Im Gegensatz zu Cartoni et al. fanden sich in unserem Patientenkollektiv keine Patienten mit einer intravesikalen Koagelmasse, größere intravesikale Koagel fanden sich nur selten [15]. Interessanterweise hatten alle Patienten mit einer diffusen Blasenwandverdickung eine eingeschränkte Blasenkapazität in Folge einer herabgesetzten Distentionsfähigkeit der Blasenwand. Begleitende perivesikale Befunde, wie perivesikale Imbibierung waren selten und wenn vorhanden nur diskret nachweisbar. Es gab keine erkennbaren Zusammenhänge zwischen transplantationsabhängigen Faktoren und den klinischen bzw. radiologischen Zeichen einer BKV-Zystitis. Patienten mit einer erniedrigten Thrombozytenzahl zeigten höhere intravesikale Dichtewerte, dies unterstützt die Hypothese einer eher komplexen Ursache einer BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis.

Die oben beschriebenen CT-Befunde bei BKV-assoziiierter Zystitis sind unspezifisch, ebenso wie in den anderen Bildgebungsmodalitäten. Normalerweise korrelieren die Bildbefunde nicht mit der Schwere der klinischen Symptome. Trotzdem ist es wichtig, dass der Radiologe die Entität der BKV-Zystitis sowie deren CT-Morphologie kennt, da eine Verdickung der Blasenwand zusammen mit einer vermehrten Dichteanhebung der Blasenmukosa und Hämaturie auch andere Ursachen, insbesondere Harnblasenneoplasien zugrunde liegen kann. Daher müssen abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens einer hämorrhagischen Zystitis unterschiedliche Differentialdiagnosen beachtet werden. Zu diesen gehören zum einen die chemisch induzierte Zystitis (z.B. als Folge einer Therapie mit Cyclophosphamid, Ifosfamid, Busulphan oder Hochdosis Etoposid), strahleninduzierte Zystitis, sowie transplantationsassoziierte (urotoxische Effekte des Konditionierungsregimes, virale Infektionen/ Reaktivierung, z.B. mit Adenoviren) oder GVHD Manifestationen. Desweiteren sollten bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen der Blase in das große Spektrum der Differentialdiagnosen mit eingeschlossen werden. Um die Ähnlichkeiten der CT-

Befunde der BKV-Zystitis und Zystitiden anderer Genese darzustellen, zeigt die vorliegende Arbeit 3 CT-Bilder mit Beispielen einer Zystitis anderer Genese (Abb. 8A-C).

Laut statistischen Daten ist die BKV induzierte Zystitis kein seltener CT-Befund bei Patienten nach allo-HSZT, die einer Ganzkörper-CT Untersuchung zum Ausschluss eines Entzündungsfokus zugeführt werden.

Die *Therapie* der hämorrhagischen Zystitis besteht in intravenöser und intravesikaler Verabreichung von Cidofovir aufgrund seiner Inhibition der BKV Replikation in vitro. Eine antivirale Behandlung ist jedoch normalerweise nicht notwendig. Die Beteiligung der allogenen Immunität an der Pathogenese der hämorrhagischen Zystitis läßt eine immunsuppressive Therapie ebenfalls möglich erscheinen.

Dies ist, die erste Serie von klinischen Beobachtungen, welche die CT-Bildbefunde der BKV-Zystitis beschreiben.

Die wichtigsten *Einschränkungen* der vorliegenden Studie sind die retrospektive Analyse und die relativ kleine Patientenkohorte. Der Grund hierfür ist, dass die analysierten CT-Untersuchungen nicht primär zum Nachweis einer Zystitis durchgeführt wurden. Allerdings stellt die BKV-Zystitis, wie oben erwähnt, einen nicht so seltenen Zufallsbefund bei immunkompromittierten Patienten dar. Daher ist die Beschreibung der CT-Morphologie der Erkrankung für den diagnostischen Radiologen sicherlich interessant.

Trotz der oben erwähnten Einschränkungen der Studie, glauben wir, dass sowohl die CT-Befunde als auch die Ultraschallbefunde die BKV-Zystitis assoziierten Veränderungen, sogar bei Patienten ohne klinisch offensichtliche Hämaturie aufdecken können, trotzdem die Befunde in beiden Modalitäten unspezifisch sind.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die bisher erste beschriebene Serie von klinischen Beobachtungen und den hierzu korrespondierenden CT-Bildbefunden der BKV-assoziierten hämorrhagischen Zystitis bei allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation.

Alle untersuchten Patienten hatten eine Dysurie und eine zumindest mikroskopisch nachweisbare Hämaturie. Im Urin ließen sich Polyomaviren BK nachweisen. Somit bestand bei allen Patienten eine klinisch nachweisbare BKV-assoziierte HZ. Diese konnte in der CT als Blasenwandverdickung unterschiedlicher Ausprägung nachgewiesen werden. Die Blasenwandverdickung war zumeist kontinuierlich, nur bei 2 Patienten fokal und diskontinuierlich. Die Dicke der Blasenwand und die gemessenen Dichtewerte der Harnblasenmukosa korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Zystitis. CT-morphologisch konnte der Nachweis von intravesikalen Koageln und der Hinweis auf die klinisch bekannte hämorrhagische Zystitis erbracht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die BKV-Zystitis, wie jede andere Form der Zystitis in der CT diagnostiziert werden kann, auch wenn die Ultraschall-Untersuchung die Methode der Wahl beim Nachweis dieser infektiösen Komplikation bleibt.

Die CT-Befunde sind ebenso, wie die anderen bildgebenden Verfahren und die Zystoskopie, sensitiv jedoch nicht spezifisch für eine BKV-Zystitis. Die Kenntnis dieser möglichen Differentialdiagnose sollte jedoch dem diagnostischen Radiologen helfen, die wenig bekannte infektiöse Komplikation der HZ bei Patienten mit allo-HSZT gegenüber anderen möglichen Differentialdiagnosen, die ebenfalls mit Harnblasenveränderungen in der CT einhergehen, zu unterscheiden.

7. Literaturverzeichnis:

1. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971 Jun 19;1(7712):1253-7.
2. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005;41:354-60
3. Goudsmit J, Wertheim-van Dillen P, van Strien A, van der Noordaa J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol*. 1982;10(2):91-9.
4. Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS. Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol*. 1996 Feb;9(2):105-9.
5. Limaye AP, Smith KD, Cook L, Groom DA, Hunt NC, Jerome KR, Boeckh M. Polyomavirus nephropathy in native kidneys of non-renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Mar;5(3):614-20.
6. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(1):11-8. Epub 2007 Oct 22.
7. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viraemia with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986;315:230-4
8. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology-Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:925-31.
9. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:1103-9.

10. Leung AY, Yuen KY, Kwong YL. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Dec;36(11):929-37. Review.
11. Sandler ES, Aquino VM, Goss-Shohet E, Hinrichs S, Krisher K. BK papova virus pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Jul;20(2):163-5.
12. Behzad-Behbahani A, Klapper PE, Valley PJ, Cleator GM. BK virus DNA in CSF of immunocompetent and immunocompromised patients. *Arch Dis Child.* 2003 Feb;88(2):174-5.
13. Behzad-Behbahani A, Klapper PE, Valley PJ, Cleator GM, Bonington A. BKV-DNA and JCV-DNA in CSF of patients with suspected meningitis or encephalitis. *Infection.* 2003 Dec;31(6):374-8.
14. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Davis CJ. From the archives of the AFIP: Inflammatory and nonneoplastic bladder masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2006 Nov-Dec;26(6):1847-68. Review.
15. Cartoni C, Arcese W, Avvisati G, Corinto L, Capua A, Meloni G. Role of ultrasonography in the diagnosis and follow up of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:463-7.
16. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jun;39(12):783-7. Epub 2007 Apr 16.
17. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2006 Jul;81(7):535-7.
18. Arthur RR, Dagostin S, Shah KV. Detection of BK virus and JC virus in urine and brain tissue by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989;27:1174-9.
19. Apperley JF, Rice SJ, Bishop JA, Chia YC, Krausz T, Gardner SD et al. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43:108-12.

20. Bogdanovic G, Priftakis P, Taemmeraes B, Gustafsson A, Flaegstad T, Winiarski J et al. Primary BK virus (BKV) infection due to possible BKV transmission during bone marrow transplantation is not the major cause of hemorrhagic cystitis in transplanted children. *Pediatr Transplant* 1998;2:288-93.
21. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jun;39:783-7. Epub 2007 Apr 16.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Marius Horger für die Überlassung des Themas und für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten. Vielen Dank für die kritische und konstruktive Durchsicht des Manuskripts.

Vielen Dank Herrn Dr. med Robert Beck für die Aufbereitung und virologische Diagnostik des Probenmaterials.

Mein Dank gilt Professor Dr. med. Claus D. Claussen, Ärztlicher Direktor der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen, bei der Unterstützung und Ermöglichung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Katrin Reimann, die mich mit Zuspruch und im wissenschaftlichen Diskurs unterstützt hat.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für die Ermöglichung meines Studiums, sowie die jederzeit vorhandene vollständige Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Maximilian Michael Walther Schulze
Geburtsdatum: 14.11.1978
Geburtsort: Tübingen
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Eltern: Dr. med. Michael Schulze, Anästhesist
Doris Seuffer-Schulze, Augenärztin

Schulbildung

1985-1989 Grundschole in Tübingen
1989-1998 Humanistisches Ludwig Uhland-Gymnasium,
Tübingen

Zivildienst

1998-1999 Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes,
Tübingen und Ausbildung zum
Rettungssanitäter

Berufsausbildung

1999-2001 Humanmedizin, Eberhardt-Karls-Universität
Tübingen
2001 Ärztliche Vorprüfung
2001-2007 Humanmedizin, Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg
2002 1. Staatsexamen
2006 2. Staatsexamen
25.05.2007 3. Staatsexamen und Approbation
seit 08/2007 Assistenzarzt an der Radiologischen
Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie