

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Abteilung für Pädiatrische Radiologie
Leiter: Prof. Dr. med. K. Darge

Vergleich von Miktionscystourethrographie und niedrig
dosierter, kontrastverstärkter Miktionsurosonographie
mittels Harmonic Imaging zur Diagnostik des
vesicoureteralen Refluxes bei Kindern.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Richard-Tobias Moeller
aus Münster
Würzburg, November 2005

Referent: Professor Dr. med. K. Darge

Koreferent: Professor Dr. med. H.-M. Straßburg

Dekan: Professor Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Februar 2006

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	4
2.1.	<i>Patienten</i>	4
2.2.	<i>Vorbereitung</i>	5
2.3.	<i>Miktionsurosonographie</i>	6
2.3.1	Ultraschalluntersuchung vor der Kontrastmittelgabe .	6
2.3.2	Katheterisierung und Auffüllen der Blase	6
2.3.3	US-KM Vorbereitung	8
2.3.4	Applikation des US-KM	9
2.3.5	Ultraschalluntersuchung nach Gabe des US-KM	10
2.3.6	Diagnose eines kontrastverstärkten VUR im Ultraschall	10
2.4.	<i>Miktionscystourethrographie</i>	12
2.5.	<i>Auswertung</i>	15
3.	Ergebnisse	16
3.1.	<i>Refluxdiagnoserate in der MUS und MCU</i>	16
3.2.	<i>Refluxdiagnosevergleich zwischen MUS und MCU</i>	17
3.3.	<i>Referenzmethode „MUS & MCU“</i>	18
3.4.	<i>Refluxgradverteilung in MUS und MCU</i>	19
3.5.	<i>Vergleich der Refluxgradverteilung in der MUS und MCU</i>	20
3.6.	<i>Dauer der Untersuchung</i>	20
4.	Diskussion	22
4.1.	<i>Vesicoureteraler Reflux und mögliche Folgen</i>	22
4.2.	<i>Neuerungen im Ultraschall</i>	23
4.2.1	Entwicklung von US-KM	23
4.2.2	Entwicklung von Harmonic Imaging	25
4.2.3	US-KM und Harmonic Imaging	28
4.3.	<i>Sonographische Refluxprüfung</i>	29
4.4.	<i>MUS mit niedrigdosiertem Kontrastmittel</i>	35

5.	Zusammenfassung	38
6.	Literaturverzeichnis	39
7.	Anhang	49
7.1.	<i>Patientenaufklärung und Datenerhebungsbogen</i>	49
7.2.	<i>Tabellen</i>	52
7.3.	<i>Abbildungen</i>	52

Abkürzungen

Anh.:	Anhang
Gen.:	Genauigkeit
HWI:	Harnwegsinfekt
IRSC:	International Reflux Study in Children
MCU:	Miktionscystourethrographie
MUS:	Miktionsurosonographie
NBKS:	Nierenbeckenkelchsystem
NVW:	negativer Vorhersagewert
PVW:	positiver Vorhersagewert
RNC:	Radionuklidcystographie
Sens.:	Sensitivität
Spez.:	Spezifität
THI:	Tissue Harmonic Imaging
US-KM:	Ultraschallkontrastmittel
VUR:	vesicoureteraler Reflux

1. Einleitung

Eine häufige Assoziation mit einem Harnwegsinfekt (HWI) im Kindesalter stellt der vesicoureterale Reflux (VUR) dar. In Kombination können sie zu einer Schädigung der Nieren führen [6]. Refluxnephropathie ist in bis zu 20% der Fälle Ursache für Bluthochdruck im Kindesalter. In 15%-25% kann sie sogar zu einer kindlichen Nierenerkrankung im Endstadium führen [26]. Die Zahlen sind umso schwerwiegender, wenn man bedenkt, dass bei frühzeitiger Diagnosestellung und anschließender Therapie das Risiko für Nierenerkrankungen und deren Begleiterkrankungen, wie z.B. Bluthochdruck, limitiert werden kann [57].

In der Diagnostik des VUR galt lange Zeit die Miktionscystourethrographie (MCU) als wichtigste Untersuchungsmodalität. In der pädiatrischen Radiologie ist die MCU die am häufigsten durchgeführte Durchleuchtungsuntersuchung [51]. Es können pro Untersuchung Strahlenbelastungen an den Gonaden zwischen 20 und 87 mrem auftreten [46]. Im Vergleich dazu beträgt die jährlich Dosis an natürlicher Strahlung 110 – 130 mrem [46]. Mit Einführung der digitalen Durchleuchtung konnte eine wesentliche Reduktion der Strahlenbelastung herbeigeführt werden [13]. Auch mit der neueren Technik der gepulsten Durchleuchtung, die immer stärkere Anwendung findet, hat ein weiterer Schritt zu einer deutlich reduzierten Strahlenbelastung während der MCU stattgefunden [27].

Die Strahlenbelastung bei der Diagnose des VUR zu reduzieren gelang mit der Radionuklidcystographie (RNC). Sie vermindert die Strahlung um ein Vielfaches im Vergleich zur klassischen MCU, hat aber den Nachteil der geringeren Ortsauflösung [50].

Auf der Suche nach weiteren Alternativen setzten 1976 Tremewan et al. zum ersten Mal Ultraschall zur Diagnostik des VUR ein [59]. Der Grundstein für die strahlungsfreie Diagnostik des VUR mit der Miktionsurosonographie (MUS) war gelegt.

In den letzten Jahren förderten besonders zwei Neuerungen auf dem Gebiet der Ultraschalluntersuchung den Fortschritt in der Diagnostik des VUR:

1. Entwicklung von stabilen Ultraschallkontrastmitteln (US-KM)
2. Entwicklung von Ultraschalltechnologien wie z.B. das „Harmonic Imaging“ als neue Modalität der Ultraschallgeräte.

Mit der Einführung von standardisiert hergestellten US-KM war es möglich selbst geringgradig ausgeprägten Reflux nachzuweisen. Auf Albumin basierende, stabilisierte Mikrobläschen (Albunex®, Molecular Biosystems, San Diego, CA, U.S.A.) stellten den ersten Versuch dar [3]. Ein anderes US-KM (Echovist®, Schering AG, Berlin), auf Galaktose basierend, wies nur eine kurze Kontrastdauer von circa fünf Minuten auf [14]. Levovist® (Schering-AG, Berlin) stellte das erste US-KM dar, das über eine ausreichende Kontrastdauer verfügt, um eine Untersuchung durchzuführen. Es basiert, wie Echovist®, auf Galaktose und aus mit Luft gefüllten Mikrobläschen, die zusätzlich durch Palmitinsäure stabilisiert werden [52]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass mit einer US-KM Menge von 10% des Blasenvolumens und konventionellem Ultraschall Ergebnisse in der Diagnostik des VUR erreicht werden können, die mit der MCU vergleichbar sind [8; 15].

Die zweite Neuerung, die Ultraschallmodalität „Harmonic Imaging“, ermöglichte eine bessere Kontrastauflösung und damit eine bessere Darstellung der anatomischen Strukturen. Außerdem werden die Mikrobläschen

des Kontrastmittels bei Verwendung von Harmonic Imaging deutlicher sichtbar [17].

Die hohen Kosten für das US-KM ist der Grund, dass zur Zeit die Kosten für eine MUS deutlich höher sind als für die Röntgenuntersuchung. Ein wichtiger Aspekt, der die Verbreitung der Ultraschallmethode hemmt. Eine Reduzierung der Kontrastmittelmenge kann gleichzeitig die Kosten für die MUS senken. Aufgrund der Verbesserungen in der Ultraschalltechnik ist es fragwürdig, ob weiterhin 10% des Blasenvolumens als Menge für das US-KM notwendig sind.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Kontrastmittelmenge um 50% auf 5% des Blasenvolumens reduziert. Die Aussagefähigkeit und das diagnostische Potential der niedrig dosierten kontrastverstärkten MUS in Kombination mit Harmonic Imaging wurde mit der MCU verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Seit Beginn des Jahres 2002 ist die MUS fester Bestandteil der Routineuntersuchungen in der Abteilung für pädiatrische Radiologie. Die Patienten, die sich in der ersten Hälfte des Jahres 2002 (04.02.2002 bis 09.08.2002) in der Abteilung mit der Fragestellung eines VUR vorstellten, bildeten das Patientenkollektiv dieser prospektiven Studie. Nach ausführlicher Erläuterung und Einverständniserklärung der Eltern, bzw. des Kindes erhielten die Patienten neben der MUS auch eine MCU.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 63 Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zusammen. Untersucht wurden insgesamt 20 Jungen und 43 Mädchen mit einem Durchschnittsalter von vier Jahren und einer Altersspanne von einem Monat bis 15 Jahren. Während der MUS und der MCU konnte bei 49 Patienten (77,8%) eine Miktionsauslösung erzielt werden. In sechs Fällen (9,5%) nicht. Bei acht Patienten (12,7%) gelang es nicht während der Ultraschalluntersuchung zu miktionieren, wohl aber während der Röntgenuntersuchung. Mit dem Ziel möglichst gleicher Versuchsbedingungen wurden die acht Patienten von der weiteren Vergleichsauswertung ausgeschlossen. Somit umfasste die Studienpopulation 55 Patienten, davon waren 38 Mädchen und 17 Jungen. Das Durchschnittsalter betrug vier Jahre. Der jüngste Patient war einen Monat alt, der älteste 14 Jahre.

Um Vergleiche zwischen den Untersuchungsmethoden durchführen zu können, war es notwendig die Präsenz oder Abwesenheit des VUR in der einzelnen Nieren-Ureter-Einheit (NUE) nachzuweisen und nicht im Patienten. Eine NUE wurde definiert als ein Nierenbecken mit eigenem Ureter. Eine normal angelegte und ausgebildete Niere wurde als eine NUE

gewertet. Folglich entsprach eine komplette Duplikation einer Nierenanlage zwei NUE.

Im Patientenkollektiv dieser Studie fanden sich vier Patienten mit jeweils einer kompletten Doppelnierenanlage. Somit umfasste die Studie 55 Patienten mit insgesamt 114 NUE.

54,6% (n=30) der 55 Patienten hatten als Indikation für die Untersuchung einen HWI. 12,7% (n=7) kamen zur Verlaufskontrolle nach konservativ oder chirurgisch therapiertem Reflux, 21,8% (n=12) zeigten eine Aufweitung des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) und des Harnleiters. In zwei Fällen (3,6%) wurde Enuresis als Indikation gestellt. In 7,3% (n=4) wurden andere Indikationen angegeben, z.B. Harnträufeln und Blasendivertikel.

2.2. Vorbereitung

Vor der Untersuchung erhielten die Eltern und soweit möglich auch die Kinder eine ausführliche Beschreibung und Aufklärung über den Verlauf und die Ziele der Untersuchungen. Zusätzlich wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern bzw. des Erziehungsberechtigten und sofern möglich, des Kindes eingeholt [Anh. 1].

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden an einem Sonoline® Elegra Ultraschallsystem (Siemens Medical Systems Inc., Issaquah, WA, USA) durchgeführt. Neben dem Fundamental-Mode war das System auch mit Harmonic Imaging in der Modalität Tissue Harmonic Imaging (THI), basierend auf der Phaseninversionstechnik (Ensemble™ Tissue Harmonic Imaging®) ausgestattet. Alle Aufnahmen, vor und auch nach der Kontrastmittelgabe, wurden in B-Bild in der Modalität THI durchgeführt.

Für die jeweilige Untersuchung wurden konvexe Schallköpfe mit 3,5 MHz oder 5,0 MHz und ein linearer

Schallkopf mit 7,5 MHz verwandt. Die Auswahl des einzelnen Schallkopfes war abhängig von der Größe des jeweiligen Patienten.

Die nachfolgende Röntgenuntersuchung erfolgte an einem Polystar T.O.P. (Siemens, Erlangen) mit einer gepulsten digitalen Durchleuchtungseinheit. Das Gerät befand sich im direkt dem Ultraschallgerät gegenüber liegenden Raum.

Alle Bilder, sowohl der MUS als auch der MCU wurden zunächst digital gespeichert und dann auf Laserfilm ausgedruckt (Scopix LR 5200, Agfa-Gevaret N.V, Mortsel, Belgien).

2.3. Miktionsurosonographie

2.3.1 Ultraschalluntersuchung vor Kontrastmittelgabe

Jeder Kontrastmitteluntersuchung ging eine Standardultraschalluntersuchung des harnableitenden Systems jeweils in Bauch- und Rückenlage voraus. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Dokumentation der retrovesical gelegenen Region, dem vesicoureteralen Übergang und eventuell dilatierten Ureteren. Daneben kam auch das Nierenbecken zur Darstellung und der Nierenbeckendurchmesser wurde ausgemessen. Diese Daten dienten zum Vergleich mit jenen, die nach der Applikation des US-KM gewonnen wurden.

2.3.2 Katherisierung und Auffüllen der Blase

Im Anschluss an die Nativuntersuchung folgte eine transurethrale Katheterisierung der Blase unter aseptischen Bedingungen. Die Spitze einer Ernährungssonde (MAERSK Medical A/S, Dänemark) mit einem Durchmesser von CH 5 oder CH 6 und einer Länge von 40 cm wurde mit einem dünnen Film aus sterilem, lidocainhaltigem Gel (Instillagel®, Farco-Pharma, Köln) benetzt, bevor es in die Urethra eingeführt wurde. Der Katheter wurde soweit in die Urethra

und Blase eingeführt, dass er während der Miktion nicht disloziert werden konnte. Zusätzlich wurde er durch einen Streifen Heftpflaster am Oberschenkel fixiert. Die Lage der Katheterspitze konnte im Ultraschall überprüft werden [Abb. 1]. Die Blase wurde mit vorgewärmter (37°C) normaler Kochsalzlösung befüllt. Dabei achtete man darauf, dass nur Kochsalzlösung aus Plastikbehältern verwendet wurde. Bei Kochsalzlösungen aus Glasflaschen und besonders bei solchen, die unter Vakuum verpackt wurden, kommt es zu einem sehr schnellen Kollaps der Mikrobubbles [19].

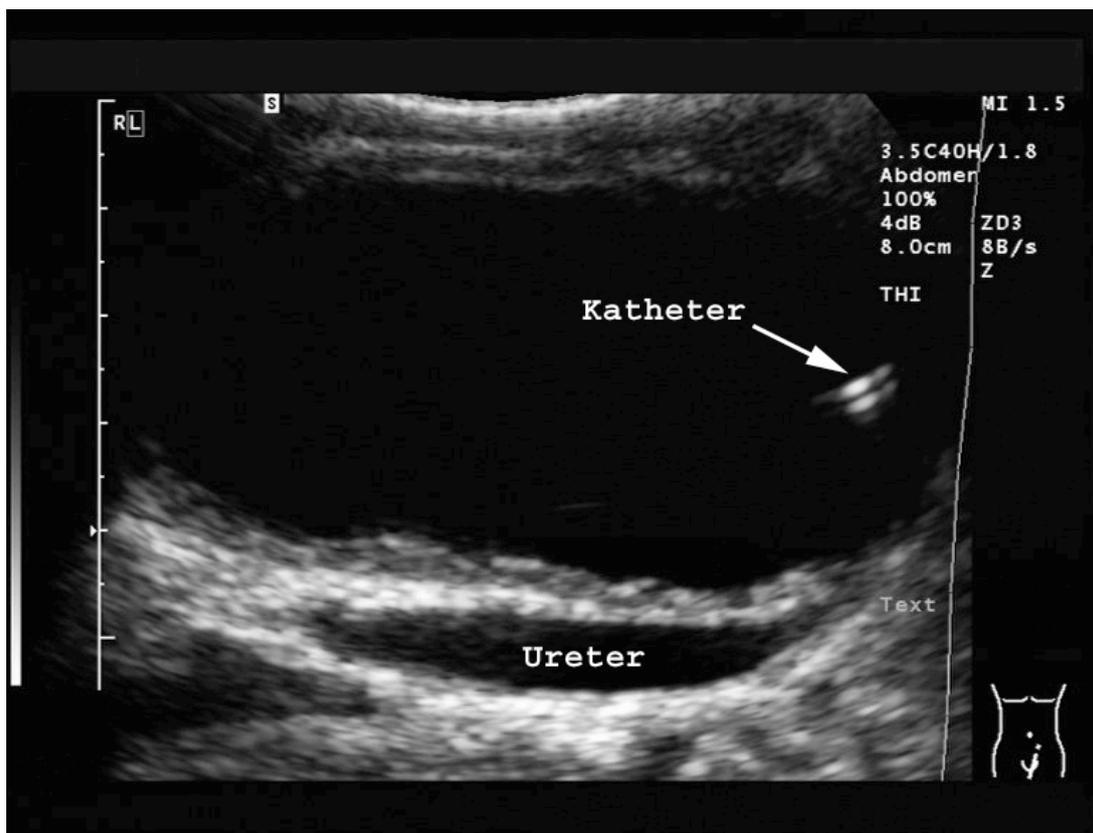


Abb. 1: Längsschnitt der mit NaCl-Lösung gefüllten Blase und dem sichtbaren Katheteranschnitt im Blasenlumen.

Sobald der Patient ein Miktionsgefühl verspürte oder ein Widerstand bei der Injektion zu verspüren war, wurde die Applikation der Kochsalzlösung beendet. Mit Hilfe der Zusatzfunktion Volumenmessung konnte im Ultraschall in drei Ebenen anhand der Formel

$$V_{\text{Blase}} = (D_{\text{Höhe}} \cdot D_{\text{Breite}} \cdot D_{\text{Tiefe}}) \cdot 0,5$$

das endgültige Volumen der Blase ermittelt werden. Die applizierte Menge US-KM wurde gegen das Blasenvolumen vortitriert.

2.3.3 US-KM Vorbereitung

Kurz vor der Applikation erfolgte eine Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension des US-KM Levovist® gemäß den Herstellerangaben. So konnte eine Reduktion der Ultraschallverstärkung durch falsche Handhabung der Mikrobläschen und längeres Stehen verhindert werden.

Die Vorbereitung der Suspension fand wie folgt statt [Abb. 2]:

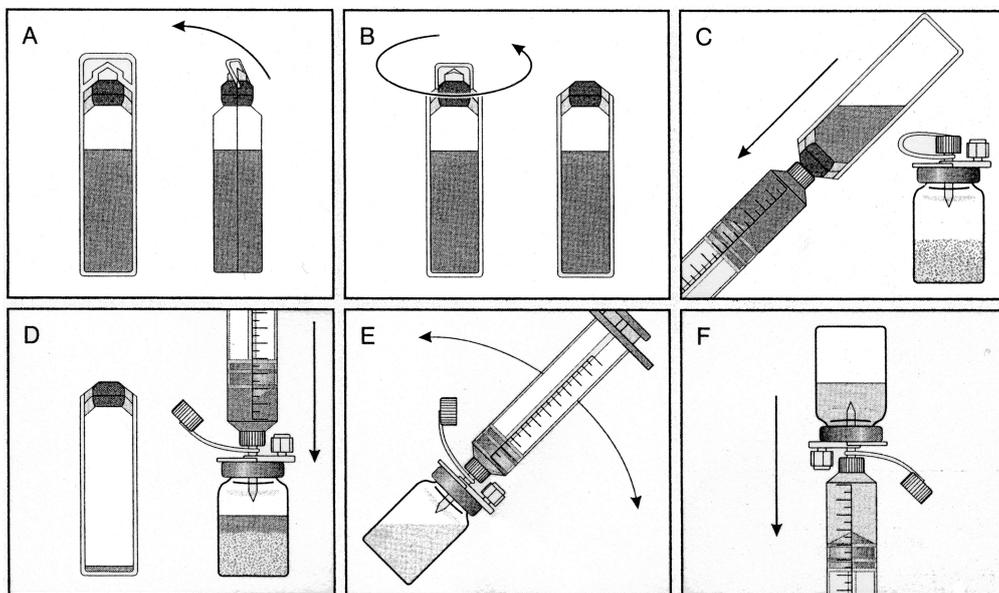


Abb. 2: Herstellung des gebrauchsfertigen US-KM Levovist® [52]

- A. + B. Die Verschlusskappe der Kunststoffampulle mit dem Wasser für Injektionszwecke wurde nach hinten gebogen und abgedreht.
- C. Entnahme der benötigten Menge Wasser für Injektionszwecke mit der beigefügten Spritze: 7 ml für die 2,5 g Granulatflasche und 11 ml für die 4 g Granulatflasche, um eine Konzentration von

300µmg Mikrobäschen pro ml Suspension zu erhalten.

- D. Die Plastikkappe wurde von der Granulatflasche abgenommen, ohne die Bördelkappe zu beschädigen. Der mitgelieferte Entnahmedorn wurde durch den Gummiverschluß gedrückt, die Spritze auf den Luer-Lock Anschluss des Entnahmedorns gesteckt und das Wasser in die Granulatflasche überführt. Der Druckausgleich erfolgte über den Entnahmedorn. Es entstand ein Gesamtvolumen von 8,5µml bzw. 13,5µml für die 2,5µg bzw. 4µg Granulatflasche.
- E. Durch sofortiges, 5–10s langes Schütteln mit der Hand wurde die Suspension fertiggestellt. Vor der direkten Anwendung blieb das Kontrastmittel für mindestens 2µMinuten stehen.
- F. Die gebrauchsfertige, homogene milchig-weiße Levovist®-Lösung wurde durch den Entnahmedorn in die Spritze übernommen.

Die Applikation des US-KM erfolgte innerhalb der nächsten acht Minuten.

2.3.4 Applikation des US-KM

5% des zuvor errechneten Blasenvolumens wurden in die Blase appliziert. Wichtig war eine langsame und gleichmäßige Injektion des US-KM unter konstanter Ultraschallkontrolle. Um sicherzustellen, dass die gesamte Menge des US-KM in die Blase gelangte, spülte man den Katheter anschließend mit Kochsalzlösung. Weil das spezifische Gewicht von Levovist® höher ist als der Inhalt der Blase, füllte die Suspension die Blase vom Boden beginnend an. Nach kurzer Zeit erhielt sie ihre homogene Verteilung in der Blase. Eine zu schnelle Injektion des US-KM in die Blase hatte eine Ansammlung der Mikrobäschen des US-KM am Grund der Blase zur Folge und erzeugte hier

einen starken akustischen Schatten sowie eine Verdeckung der retrovesicalen Region. Jedoch verteilte sich auch in diesem Falle die Suspension in wenigen Minuten homogen in der Blase. Die homogene Verteilung konnte durch Drehen des Patienten von der einen zur anderen Seite beschleunigt werden.

2.3.5 Ultraschalluntersuchung nach Gabe des US-KM

Der Patient durchlief den gleichen Untersuchungsprozess wie vor der Gabe des US-KM. Möglichst identische Schnittebenen der einzelnen Regionen wurden dokumentiert, zunächst in Rücken-, dann in Bauchlage. Aus dieser Position heraus wurde der Patient wenn möglich aufgefordert auf den Untersuchungstisch zu miktionieren. Als Unterlage diente eine Einmalwindel und mehrere Lagen Zellstoff. Beide Nieren wurden währenddessen abwechselnd geschallt und die Bilder dokumentiert. War eine Miktion nicht möglich, konnte der Patient auch alternativ in eine Bettschüssel in sitzender Position miktionieren. Dabei drehte er dem Untersuchenden den Rücken zu, damit dieser freien Zugang zu den Nieren hatte. Nach erfolgter Miktion drehte sich der Patient wieder zurück in Rückenlage und die Blase konnte auf Restharn untersucht werden. Bei den sechs Patienten, bei denen keine Miktion ausgelöst werden konnte, wurde die Blase via Katheter entleert.

2.3.6 Diagnose eines kontrastverstärkten VUR im Ultraschall

Die Diagnose eines vesicoureteralen Refluxes wurde gestellt, wenn schwebende, echogene Mikrobläschen im Ureter oder NBKS sichtbar wurden. Wenn ein Ureter in der Nativsonographie durch starke Dilatation bereits sichtbar war und es zu einem Reflux kam, so veränderten die Mikrobläschen das zunächst echoarme Lumen des Ureters in ein echoreiches. Lag kein Reflux vor, so stach das echoarme

Lumen des Ureters gegenüber dem echoreichen Blaseninhalt hervor. Ureteren, die vor der Gabe des US-KM nicht dilatiert waren, zeigten ein Kontrastmitteldepot an der vesicoureteralen Übergangszone.

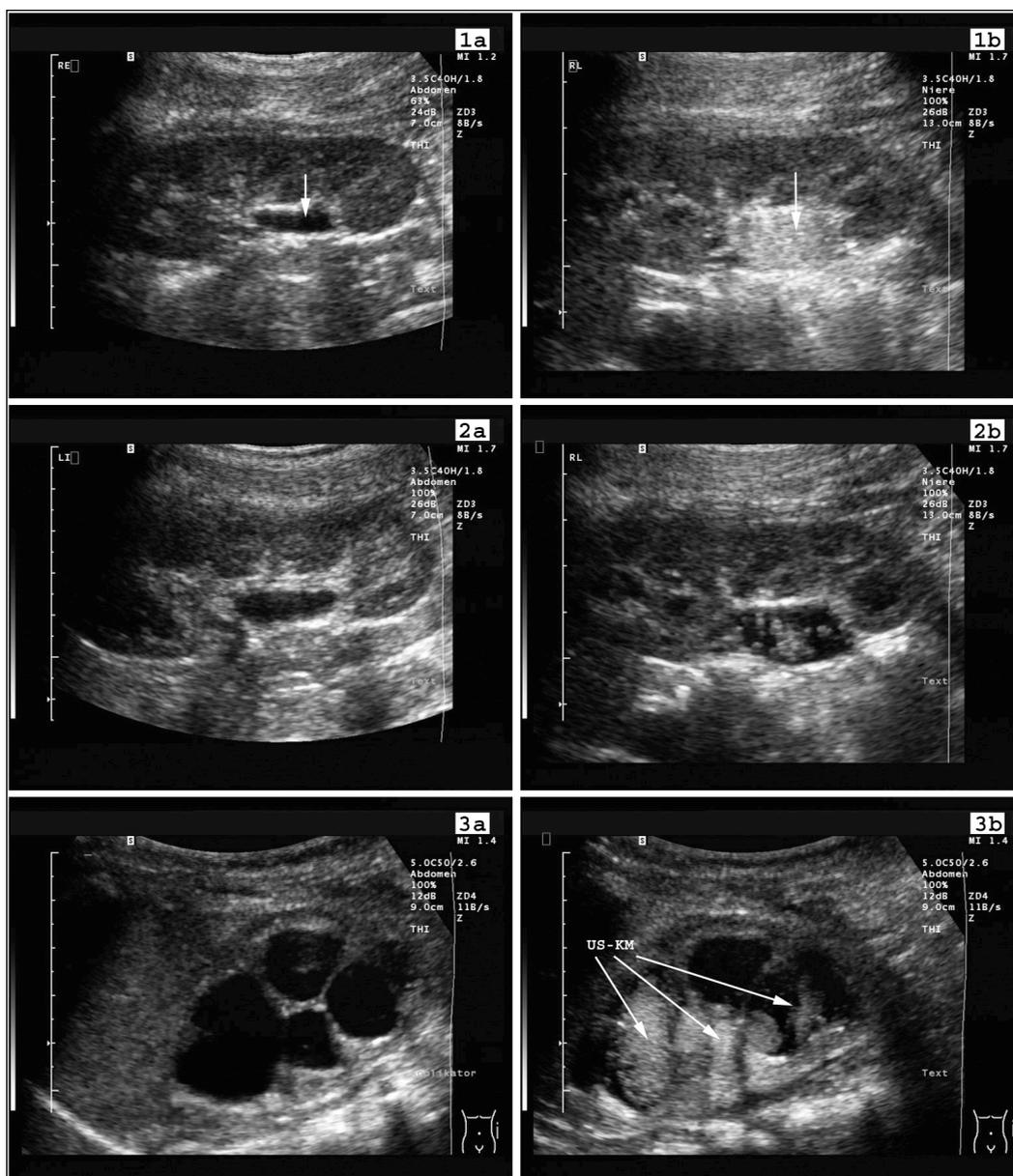


Abb. 3: Nieren im Längsschnitt vor (a) und nach (b) der Applikation des US-KM.

- zu 1) Deutlich ist das US-KM im etwas erweiterten Nierenbecken zu sehen (Pfeil).
- zu 2) Einzelne US-KM Mikrobläschen sind klar im erweiterten NBKS zu differenzieren
- zu 3) Massiver Reflux von US-KM Mikrobläschen in das deutlich erweiterte NBKS

Ein Reflux, der bis in die Nieren reichte, konnte durch schwebende, echogene Mikrobläschen im NBKS dokumentiert werden [Abb. 3/1]. Dies reichte von wenigen einzelnen Mikrobläschen bis zu massiven Refluxen von Mikrobläschen in das NBKS [Abb. 3/2 und Abb. 3/3].

Zum Abschluss jeder MUS wurde anhand der Befunde festgelegt, ob ein Reflux vorlag oder nicht, beziehungsweise in welchem Ausmaß. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass keine Beeinflussung der Diagnose der MUS durch das Ergebnis der MCU stattfand.

Die Refluxen wurden, wie von Darge et al. vorgeschlagen, in fünf verschiedene Refluxgrade eingeteilt [18]. Der Refluxgrad I lag vor, wenn die Mikrobläschen nur im Ureter nachzuweisen waren. Stiegen die Mikrobläschen bis in das Nierenbecken auf und war das Nierenbecken nicht signifikant dilatiert, entsprach dies einem Grad II. War das Nierenbecken signifikant dilatiert und zeigte sich auch eine geringe Dilatation der Nierenkelche, wurde es als Grad III eingestuft. Im Falle des Grad IV lag neben den Mikrobläschen im NBKS und der signifikanten Dilatation des Nierenbeckens eine signifikante Dilatation der Nierenkelche vor. Der Grad V zeigte massive Dilatation des NBKS mit Formverlust und zusätzlich noch einen dilatierten gewundenen Ureter.

2.4. Miktionscystourethrographie

Direkt im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung unterzog man den Patienten einer standardisierten MCU. Der für die MUS gelegte Katheter war belassen worden und konnte erneut für die MCU benutzt werden. Der Untersuchungsverlauf folgte der standardisierten Methode für eine MCU.

Die zuvor entleerte Blase wurde unter fluroskopischer Kontrolle mit dem vorgewärmtem wasserlöslichen Röntgenkontrastmittel Imeron® 150 (Bracco-Byk Gulden GmbH,

Konstanz) gefüllt. Mittels einer Spritze brachte man das Kontrastmittel in die Blase ein. Die applizierte Menge entsprach der Menge, die auch bei der Ultraschalluntersuchung verwendet wurde.

Es schloss sich eine standardisierte MCU mit einer gepulsten digitalen Fluoroskopie an. Routinemäßig wurden während der Blasenfüllung, der Miktion, von der rechten als auch der linken Seite, sowie bei erfolgtem Reflux Aufnahmen gemacht. Der Großteil der Bilder wurde als Last-Image-Hold gespeichert. Nur bei komplexeren Befunden wurde eine Aufnahme ausgelöst, um eine höhere Bildqualität zu erzielen. Eine Darstellung der Urethra in ihrer gesamten Länge gelang während der Miktion. Abschließend wurde eine Gesamtaufnahme inklusive der beiden Nieren und der Blase gemacht [Abb. 4].

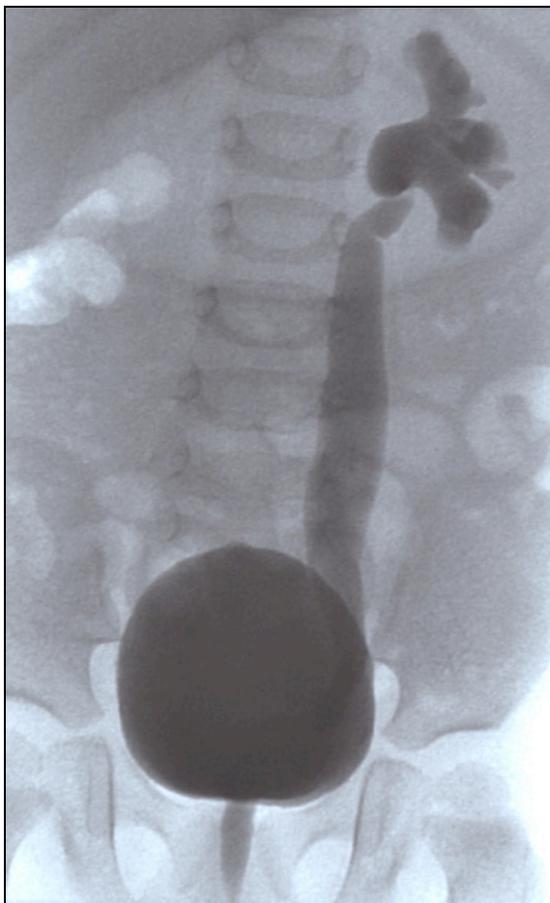


Abb. 4: Gesamtaufnahme mit Kontrastmittel in der Blase, Ureter und NBKS.

Bei vorliegendem Reflux fand das internationale System der Klassifikation des VUR der International Reflux Study in Children (IRSC) Anwendung [34].

Konnte der Reflux nur im Ureter diagnostiziert werden, so entsprach das einem Grad I. Fand sich jedoch auch eine Beteiligung der Nierenbecken und der Nierenkelche, lag ein Grad II vor. Der Grad III wurde diagnostiziert, wenn milde oder moderate Dilatationen des Ureters auftraten und/oder der Ureter gewunden verlief, eine Dilatation des Nierenbeckens und der Nierenkelche vorlag, aber keine oder nur eine geringe Abstumpfung des Nierengewölbes. Im Unterschied dazu zeigte Grad IV eine weitere Zunahme der Dilatation sowohl im Ureter als auch im NBKS und eine komplette Obliteration des scharfen Winkels im Nierengewölbe. Die Papillenimpressionen blieben jedoch bei der Mehrzahl der Kelche erhalten. Grad V zeigte massive Dilatationen des Ureters, des Nierenbeckens und der Nierenkelche. Die Majorität der Kelche zeigte keine Papillenimpressionen mehr [Abb. 5].

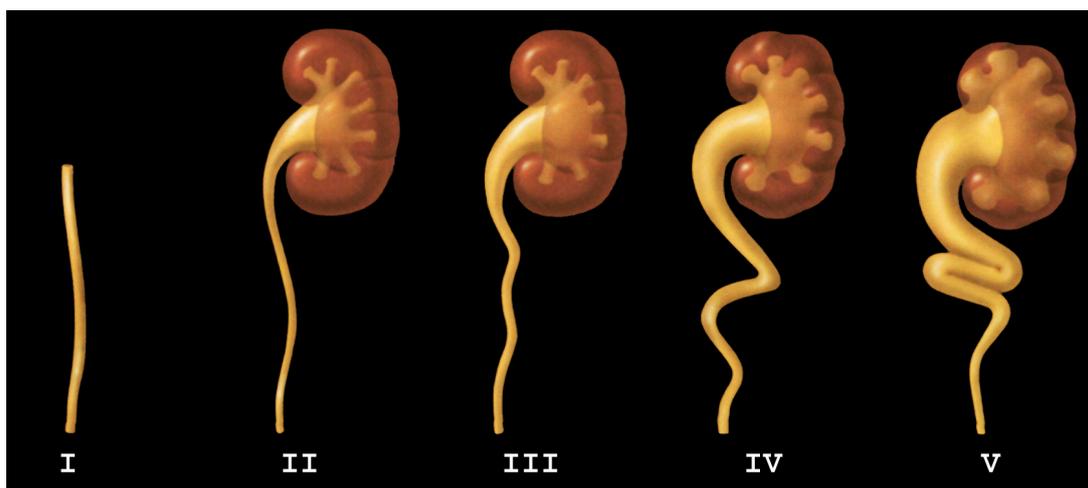


Abb. 5: Einteilung der Refluxgrade beim vesicoureteralen Reflux [20].

Die Anzahl der Bilder und die Dauer der einzelnen Untersuchung, MUS sowie MCU, wurde dokumentiert.

2.5. Auswertung

Nach Sammlung der Befunde und Bilder aller Patienten erfolgte eine erneute Begutachtung durch einen erfahrenen Kinderradiologen. Als Leitlinie und zur Standardisierung der Datenaufnahme diente ein Datenerhebungsbogen [Anh. 2].

Im Anschluss an die Begutachtung unterzog man die Daten einer statistischen Analyse. Neben den üblichen Werten wie positiver (PVW) und negativer Vorhersagewert (NVW), Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit fand neben dem normalerweise benutzten κ -Wert als Korrelationskoeffizient der KENDALL- τ -Wert Verwendung, da einige der zugrunde liegenden Tabellen aufgrund der Studienergebnisse asymmetrisch verteilt waren. Um weitere mögliche signifikante Unterschiede zwischen den beiden Methoden statistisch nachzuweisen, errechnete man den McNEMAR-Wert sowie den WILCOXON-Rangsummentest. Alle Berechnungen wurden computergestützt mit Hilfe des Programms SSPS 10.0.7 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, U.S.A.) erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Refluxdiagnoserate in der MUS und MCU

Zusammen hatte das Studienkollektiv aus 55 Patienten insgesamt 114 NUE. Es konnte bei 36 Patienten (65,5%) kein VUR in beiden Untersuchungen festgestellt werden. 19 Patienten zeigten einen Reflux. Bei jeweils einem dieser Patienten konnte ein vesicoureteraler Reflux nur mit einer der beiden Methoden diagnostiziert werden.

Insgesamt wurden 29 NUE (25,4%) mit einem Reflux aufgedeckt. Gleichzeitig konnte in 85 NUE (74,6%) ein VUR durch beide Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Beide Methoden stimmten in Bezug auf Präsenz bzw. Abwesenheit eines Refluxes in 104 NUE (91,2%) überein. Lediglich in 10 NUE (8,8%) bestanden Differenzen zwischen den Methoden [Tab. 1].

Tabelle 1	Ergebnisse aus der MUS und MCU			
	Patienten		NUE	
Insgesamt	55		114	
VUR negativ	36	65,5%	85	74,6%
VUR positiv	19	34,5%	29	25,4%
Übereinstimmung			104	91,2%
Differenzen			10	8,8%
VUR nur in MUS			7	
VUR nur in MCU			3	

Von den 10 NUE gelang in 7 NUE die Darstellung des VUR in der MUS. Während in der MCU kein Reflux in der entsprechenden NUE darstellbar war, konnte ein Grad II und III jeweils dreimal und einmal ein Grad IV in der MUS gezeigt werden. Im umgekehrten Fall war dies in drei NUE möglich, zweimal Grad I und einmal Grad III [Tab. 1].

3.2. Refluxdiagnosevergleich zwischen MUS und MCU

Die MCU diente als Referenzmethode für die statistische Analyse. Es ergaben sich für die Sensitivität 86,4%, für die Spezifität 92,4%, für den PVW 73,1% und für den NVW 96,6% [Tab. 2].

Tabelle 2		Diagnose des VUR in der MUS und MCU		
		MCU		Gesamt
		VUR pos.	VUR neg.	
MUS	VUR pos.	19	7	26
	VUR neg.	3	85	88
Gesamt		22	92	114
Sensitivität: 86,4%; Spezifität: 92,4%; PVW: 73,1%; NVW: 96,6%				

Die Analyse der Daten bezüglich der Diagnose VUR in der MUS und der MCU zeigte einen statistisch hochsignifikanten χ^2 -Wert von 0,737 ($p < 0,001$). Liegt ein Reflux in der MUS vor, so ist es wahrscheinlich, dass auch die MCU ein positives Ergebnis erzielt.

Zusätzlich unterzog man die Daten einer weiteren Fragestellung. Es sollte ermittelt werden, ob der Anteil an Refluxen, die durch die MUS diagnostiziert wurden, höher ist als derjenige der MCU. Die in Tab. 1 zusammengefassten Daten lassen auf den ersten Blick diesen Umstand vermuten. Verwendung fand dazu der McNemar-Test. Er zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,344$). Die Anteile der positiven Ergebnisse in der MUS und MCU differierten nicht. Die MUS deckte statistisch gesehen nicht mehr, sondern die gleiche Anzahl an Refluxen wie die MCU auf.

Da alle Berechnungen auf NUE basierten, konnte die Möglichkeit der abhängigen Beobachtung nicht ignoriert werden. Um dem Fehler vorzubeugen, wurden seitengetrennte Berechnungen durchgeführt.

Bei der seitengetrennten Analyse der Ergebnisse, in Bezug auf die Refluxgradverteilung, wurde aufgrund der asymmetrischen Verteilung der Refluxgrade in der Tabelle der KENDALL- τ -Wert verwendet. Er lag auf der rechten Seite bei 0,638 und auf der linken bei 0,887. Beide Werte waren hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität in der seitengetrennten Berechnung waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Nieren von beiden Seiten. Rechts lag die Sensitivität bei 87,5% und die Spezifität bei 89,8%. Für die linke Seite ergab sich eine Sensitivität von 85,7% und eine Spezifität von 97,7%.

Die seitengetrennte Analyse der Ergebnisse im Hinblick auf die Refluxdiagnoserate ergab unterschiedliche τ -Werte für die linke beziehungsweise rechte Niere. Obwohl der τ -Wert für die rechte Seite bei 0,623 und für die linke Seite bei 0,855 lag, waren beide Werte hochsignifikant ($p < 0,002$).

3.3. Referenzmethode „MUS & MCU“

MUS und MCU differieren in der Refluxdiagnoserate. Viele Autoren stellten in ihren Ergebnissen fest, dass die Anzahl der ausschließlich in der MUS diagnostizierten Refluxe größer ist als die in der MCU. So auch in der vorliegenden Studie. Sieben NUE wurden in der MUS als refluxiv diagnostiziert, während das Ergebnis der MCU negativ ausfiel. In drei NUE lag der umgekehrte Fall vor. Aus diesen Gründen wurde die MCU als Referenzmethode immer häufiger in Frage gestellt.

Einen Versuch, um das beschriebene Problem zu lösen, stellte die Erzeugung einer „Superuntersuchung“ dar. Sie kombinierte die Ergebnisse aus der MUS und der MCU. Jeder diagnostizierte Reflux, der entweder nur in der einen oder in beiden Methoden festgestellt wurde, war dabei ein

positives Ergebnis. Obwohl ein allgemeiner Vergleich der beiden Methoden miteinander nicht zulässig war, da für die Spezifität und dem PVW definitionsgemäß 100% errechnet wurden, konnten aber mit der Sensitivität und dem NVW Aussagen über die beiden Methoden gemacht werden.

Eine Übersicht der Ergebnisse enthält Tab. 3:

Tabelle 3		Vergleich der MUS und der MCU mit „MUS & MCU“		
		MUS & MCU		Gesamt
		VUR pos.	VUR neg.	
MUS	VUR pos.	26	0	26
	VUR neg.	3	85	88
	Gesamt	29	85	114
MCU	VUR pos.	22	0	22
	VUR neg.	7	85	92
	Gesamt	29	85	114

Für die MUS ergab sich eine Sensitivität von 89,7%. Im Vergleich dazu lag die Sensitivität der MCU bei 75,9%, dies bedeutet der Anteil der richtig diagnostizierten NUE lag bei der MUS höher als bei der MCU.

Ähnliches galt für den negativen Vorhersagewert. Er betrug in der MUS 96,6% und in der MCU 92,4%.

3.4. Refluxgradverteilung in MUS und MCU

Von den 19 NUE, die durch beide Methoden als refluxiv identifiziert wurden, stimmte in 15 Fällen (78,9%) die Zuteilung der Refluxgrade überein: viermal Grad II, dreimal Grad III, sechsmal Grad IV und zweimal Grad V. In insgesamt vier NUE kam es zu abweichenden Beurteilungen. Einmal wurde in der MCU ein Grad I gesehen, der sich in der MUS als Grad II darstellte. Zweimal war dies bei einem Grad II in der MCU, der als Grad III in der MUS zu sehen war der Fall. Einmal war es umgekehrt: ein Grad IV in der MCU zeigte sich als Grad III in der MUS [Tab. 4].

Tabelle 4		Vergleich der Refluxgrade, die durch beide Methoden identifiziert wurden					
		MCU					
Grad		1	2	3	4	5	Gesamt
MUS	1						0
	2	1	4				5
	3		2	3	1		6
	4				6		6
	5					2	2
Gesamt		1	6	3	7	2	19

3.5. Vergleich der Refluxgradverteilung in der MUS und MCU

Bei der Analyse der Daten nach Verteilung der Refluxgrade konnte der χ^2 -Wert nicht berechnet werden, da die Tabelle asymmetrisch verteilt war. Einen vergleichbaren Wert stellte der KENDALL- τ -Wert dar. Er betrug 0,758 und war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Ein in der MUS diagnostizierter Refluxgrad konnte statistisch gesehen in der MCU bestätigt werden.

Des Weiteren sollte festgestellt werden, ob eine der beiden Methoden die Refluxgrade höher einstuft. Dazu wurde der WILCOXON-Rangsummentest verwendet. Das Ergebnis lag knapp an der Signifikanzgrenze ($p = 0,053$). Es bestand also der statistische Trend dahingehend, dass die Refluxgrade in der Ultraschalluntersuchung höher eingestuft wurden.

3.6. Dauer der Untersuchungen

Zur Berechnung der Untersuchungszeit dienten die Zeitstempel auf den gespeicherten Bildern. Die durchschnittliche Untersuchungszeit betrug bei der MUS 17 Minuten (9–53 Minuten). Die vorausgegangene Katheterisierung dauerte ca. 10 Minuten. Bei der MCU wurden sieben Minuten (2–36 Minuten) ohne Katheterisierung benötigt. Während dieser Zeit konnten in der MUS

durchschnittlich 52 Ultraschallbilder (29–108 Bilder) gemacht werden. In der MCU wurden im Durchschnitt 12 Bilder (3 - 25 Bilder) dokumentiert.

4. Diskussion

4.1. Vesicoureteraler Reflux und mögliche Folgen

Der VUR ist ein Befund, der mit einer Inzidenz von ca. 1%-2% in der normalen Bevölkerung auftritt [53]. In den meisten Fällen liegt dem VUR eine primäre Abnormalität der vesicoureteralen Verbindung zugrunde. Sekundäre VUR entstehen aufgrund von Grunderkrankungen, z.B. infravesicaler Obstruktion oder Harnröhrenklappen [6].

Das Risiko an einem VUR zu erkranken ist für bestimmte Personengruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Z.B. liegt das Risiko für Patienten mit fiebrigem und rezidivierendem HWI bei 30%-40% [30]. Da bei Geschwistern von Refluxpatienten und bei Kindern von Eltern mit VUR das Risiko ebenfalls um ca. 30%-60% erhöht ist [41; 42], wird angenommen, dass der VUR eine kongenitale Komponente besitzt und er sehr wahrscheinlich nach einem autosomal-dominantem Erbgang mit geringer Penetration vererbt wird [53].

Der VUR stellt eine der häufigsten Abnormalitäten des Harntraktes dar [64]. Reflux kombiniert mit HWI können auf Dauer zu einer progredienten Schädigung des Nierenparenchyms führen [57]. Sie erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz und Nierenvernarbung [48]. Des Weiteren ist die Refluxnephropathie verantwortlich für ein höheres Risiko an kindlichem Bluthochdruck zu erkranken [63]. Der ausgeprägte VUR zusammen mit HWI ist verantwortlich für ca. 10% aller chronischen Nierenversagen bei pädiatrischen Patienten [23] und bei Erwachsenen [4]. Ferner sind ca. 20% aller Nierentransplantationen das Endstadium eines chronischen Nierenausfalls, der hervorgerufen wurde durch potentiell vermeidbare Probleme, wie Refluxnephropathie und Harnwegsobstruktionen [54].

Trotzdem vermindert oder verschwindet in 28%-67% aller Fälle der Reflux spontan mit dem Wachstum des Patienten [10; 62]. Dies bedeutet aber, dass auch Nachuntersuchungen notwendig sind. Zusätzlich sind weitere Verlaufsuntersuchungen nötig, um den Therapieerfolg zu beurteilen.

4.2. Neuerungen im Ultraschall

Zur entscheidenden Verbesserung der Ultraschalltechnik in Bezug auf die sonographische Refluxprüfung haben vor allem zwei Neuerungen beigetragen:

1. Entwicklung von stabilen US-KM, wie z.B. Levovist®
2. Entwicklung der Ultraschallmodalität „Harmonic Imaging“

4.2.1 Entwicklung von US-KM

Den Stellenwert, den die MUS in der Diagnostik des VUR zur Zeit besitzt, hätte sie nicht ohne die Entwicklung von stabilen US-KM erlangt. Vor der Einführung von industriell hergestellten Kontrastmitteln für die Ultraschalluntersuchung lag es im Erfindungsreichtum des Arztes sich selbst ein adäquates Kontrastmittel herzustellen. Diese so genannten „hausgemachten“ [52] Kontrastmittel basierten auf verschiedenen Flüssigkeiten. Verwendung fanden unter anderem physiologische Kochsalzlösung [56], Röntgenkontrastmittel [7] oder Gase, wie z.B. Luft [1] oder CO₂ [21].

Auf der bereits vorhandenen Erkenntnis, dass an Luftbläschen, aufgrund der unterschiedlichen Impedanz zu Flüssigkeiten, eine sehr hohe Schallreflexion stattfindet, wurde versucht die Flüssigkeiten unter zu Hilfenahme von verschiedenen Techniken mit Luftbläschen zu versetzen. Dies gelang entweder durch einfaches manuelles Schütteln [25]

oder durch Aufschäumen. Dazu wurde die Flüssigkeit mehrere Male durch eine Kanüle in eine Spritze aufgezogen [6].

Die „hausgemachten“ Kontrastmittel wiesen aber einen entscheidenden Nachteil auf, nämlich eine begrenzte Kontrastdauer, die meist nicht für eine Untersuchung des kompletten Harntraktes ausreichte [52].

Bei der Entwicklung von standardisierten US-KM wurde die Grundidee, Luftbläschen als Schallreflektoren dienen zu lassen, beibehalten.

Echovist® stellt das erste, auf Galaktose basierende US-KM dar. Es besteht aus Mikrobläschen, die an Mikropartikeln aus Galaktose gebunden sind [52]. Ein Beispiel aus dem alltäglichen Leben erläutert die Technik genauer:

In einem Glas mit Mineralwasser bilden sich an der inneren Oberfläche des Glases Bläschen. Sie können an dieser Stelle sehr lange bestehen bleiben. Dagegen steigen freie Bläschen im Mineralwasser nach oben und zerplatzen. Analog zur inneren Oberfläche des Glases verhalten sich die Galaktosemikropartikel. Mit ihrer festen Oberfläche dienen sie als Haftpunkte für die Mikrobläschen. Wenn sich die Galaktose nach der Applikation der Suspension im Körper löst, werden die Bläschen freigegeben. Über die Größe der Galaktosepartikel kann somit die Größe der Luftbläschen bestimmt werden. Bläschen mit größerem Durchmesser verschwinden schneller [52].

Der entscheidende Nachteil von Echovist® lag in der kurzen Kontrastdauer. Nach circa fünf Minuten verschwanden die Mikrobläschen [47].

Eine Weiterentwicklung stellte das US-KM Levovist® dar. Es ist vergleichbar mit dem Kontrastmittel Echovist®, zeigt aber neben den oben genannten Eigenschaften eine entscheidende Neuerung. Die Mikropartikel bestehen neben Galaktose noch zu einem kleinen Anteil von 0,1% aus

Palmitinsäure. Diese umhüllt die Mikrobläschen und verstärkt deren Stabilität [40; 52].

Mit der Einführung von Levovist® besaß man ein Kontrastmittel, das über eine ausreichende Kontrastdauer für eine Refluxuntersuchung verfügte [14; 32; 38; 45]. Die Größe der Mikropartikel und damit auch der Mikrobläschen ist annähernd gleich (99% kleiner als 8µm, durchschnittlich 2,7µm) [40; 52]. Die intravesicale Applikation von Levovist® zeigte keine Nebenwirkungen [8; 12; 38; 45; 61].

4.2.2 Entwicklung von Harmonic Imaging

Die Technik des Harmonic Imaging basiert auf einem physikalischen Phänomen. Eine reflektierte Schallwelle besteht nicht nur aus ihrer Grundfrequenz, sondern es sind Ober- und Untertonschwingungen beigemischt, die sich aus dem Vielfachen der Grundfrequenz zusammensetzen. Dieses Phänomen ist aus der Musik schon lange bekannt. Instrumente erhalten erst durch ihre Obertöne den charakteristischen Klang [5; 58].

Eine Ultraschallwelle, die den Körper durchläuft ist physikalisch gesehen eine Druckwelle, die das Gewebe beim Durchdringen komprimiert und entspannt. Die Geschwindigkeit von Ultraschall in komprimiertem Gewebe ist um einen kleinen Bruchteil schneller als im entspannten Gewebe. Die Wellenspitze wandert schneller und wird nach vorne gezogen. Entspannt sich das Gewebe, sinkt die Schallgeschwindigkeit, das heißt das Wellental bewegt sich etwas langsamer [58]. Diese fortschreitende Distorsion der Wellenform ist die Ursache der Entstehung der harmonischen Schwingungen im Gewebe. Es handelt sich hierbei um Schwingungen mit einem ganzzahligen Vielfachen der emittierten Grundfrequenz [58]. Obwohl die Amplitude der harmonischen Schwingungen im Vergleich zur Grundfrequenz sehr gering ist, wächst der harmonische Effekt mit fortschreitender Eindringtiefe in

das Gewebe. Er ist akkumulativ, folglich werden die Amplituden der harmonischen Frequenzen mit zunehmender Tiefe größer. Seine größte Wirkung entwickelt THI in mittleren und großen Eindringtiefen bis zu dem Punkt, an dem die Abschwächung des Ultraschalls durch das Gewebe überwiegt [58]. Neben den harmonischen Frequenzen schwingen aber noch unerwünschte Grundfrequenzen im Empfangsspektrum des Schallkopfes mit. Um sie von den harmonischen Frequenzen zu trennen, gibt es zwei verschiedene Methoden.

In der ersten Methode verwendete man einen Empfangsfilter, der die reinen harmonischen Signale herausfiltert. Es ist wichtig, dass der Filter auf die zu empfangende harmonische Frequenz eingestellt wird. Leider kommt es an den Grenzbereichen zwischen der fundamentalen, der ersten harmonischen und der zweiten harmonischen Frequenz zu Überschneidungen, die das resultierende Ultraschallbild abschwächen [Abb. 6].

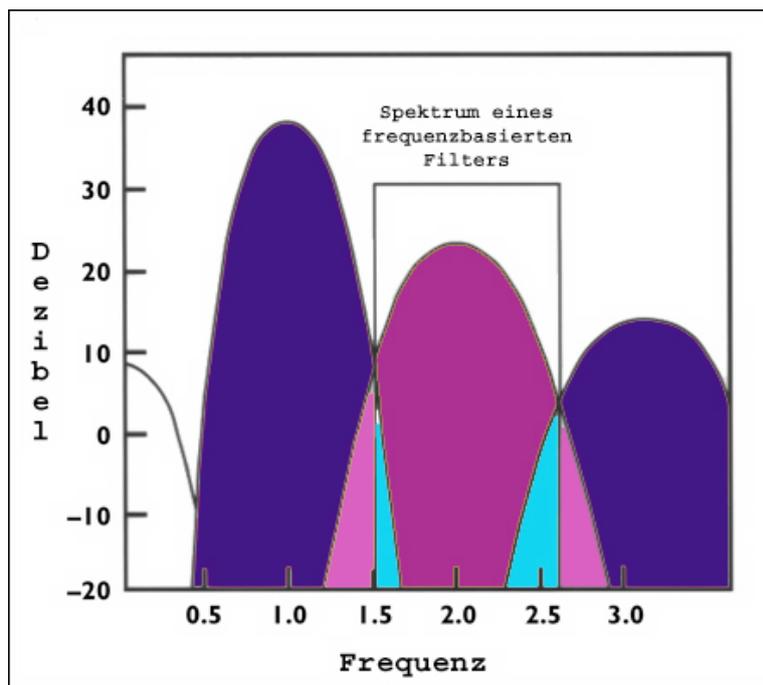


Abb. 6: Spektrum des frequenzbasierten Filters. Heller eingezeichnet sind die Bereiche der Überschneidungen

Bei der zweiten Methode wird mit einem zusätzlichen Puls gearbeitet, der gleichzeitig zum ersten Puls, aber mit einer um 180° gedrehten Phase ausgesandt wird. Die vom Gewebe reflektierten linearen Echos haben die gleiche Amplitude, aber ihre Phase differiert um 180° . Die beiden Signale löschen sich in ihrer Summe aus. Im Gegensatz dazu sind die nichtlinearen Echos der harmonischen Frequenzen verzerrt und in ihrem Phasenwinkel von 180° verschieden. In ihrer Summe sind sie folglich nicht gleich Null [Abb. 7] [24; 58].

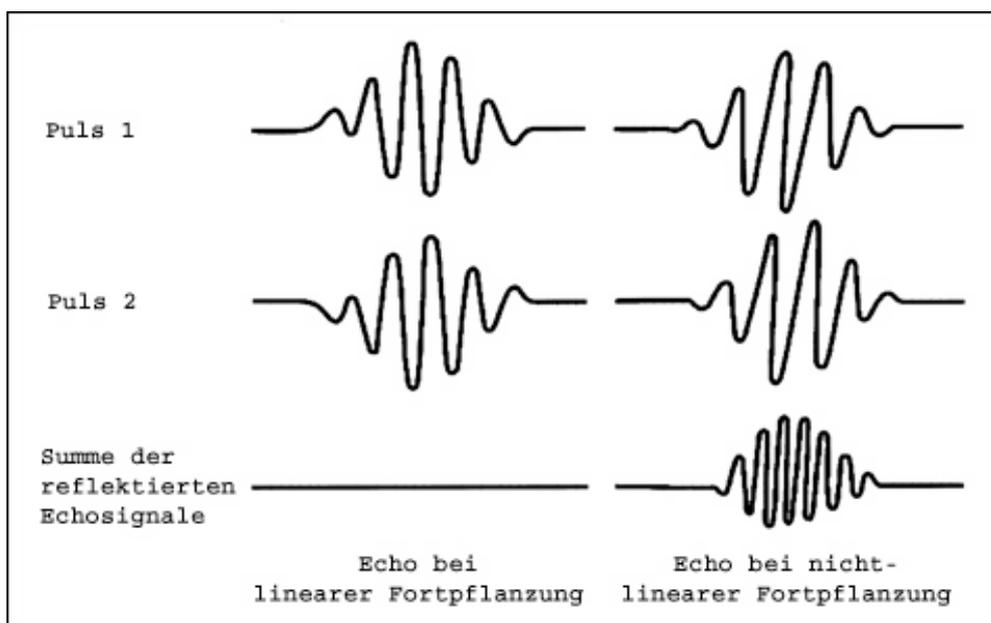


Abb. 7: Technik der Phaseninversion. Effekte bei Summation von linearen und nicht linearen reflektierten Ultraschallsignalen

Resultat der Phasenaddition ist eine deutliche Hervorhebung der harmonischen Anteile, während die fundamentalen Anteile gelöscht werden [Abb. 8] [24; 58].

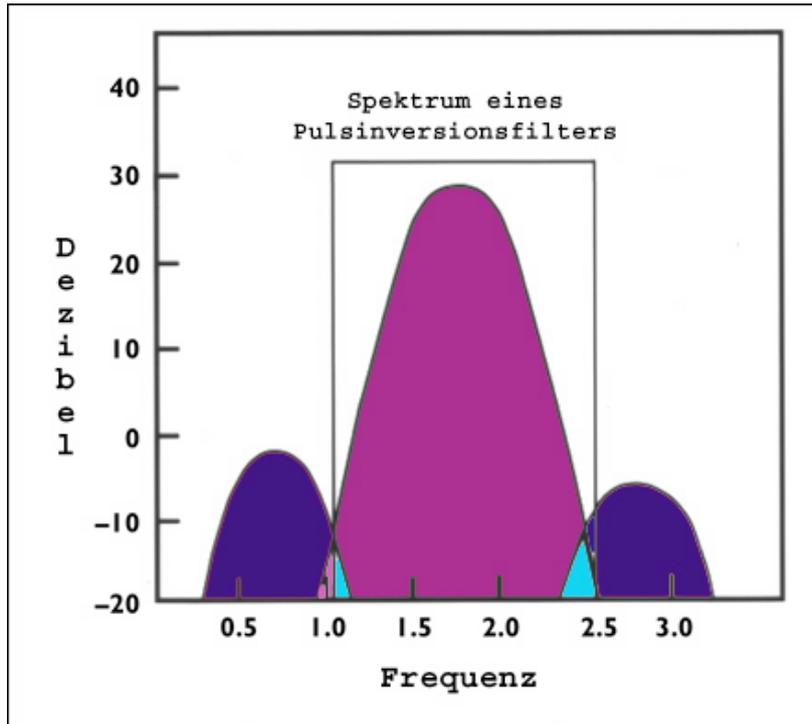


Abb. 8: Spektrum des Pulsinversionsfilters.

Durch die Verwendung von Harmonic Imaging kann die Bildqualität deutlich erhöht werden [17]. Dies erklärt sich durch die Tatsache, dass die Energie für die bildgebende Frequenz im Gewebe selbst gebildet wird und somit weniger stör anfällig für Nebenkeulen und anomale Echos ist [58]. Außerdem profitiert Harmonic Imaging von einem relativen Autofokus, da die harmonischen Frequenzen vorwiegend im Zentrum des Strahles erzeugt werden, in dem der Ultraschalldruck am größten ist [58]. Die Bilder erscheinen dadurch insgesamt schärfer und klarer mit weniger Störungen und einer höheren Kontrastauflösung [55; 58].

4.2.3 US-KM und Harmonic Imaging

Intravesical applizierte US-KM, zum Beispiel Levovist®, werden den gleichen Schalldrücken ausgesetzt wie das sie umgebende Gewebe. Auch die Mikrobläschen im Kontrastmittel beginnen in fundamentalen und harmonischen Wellen zu oszillieren, sobald akustische Wellen auf sie treffen. Bei der Einstellung des Empfangkopfes des

Ultraschallgerätes auf die harmonische Frequenz der Kontrastmittelmikrobläschen, wird vorzugsweise das Kontrastmittel im Bild dargestellt [5; 24].

In Kombination mit Harmonic Imaging war man nun in der Lage, die Sichtbarkeit der Mikrobläschen zu steigern [17].

4.3. Sonographische Refluxprüfung

Im Allgemeinen kann man zwischen zwei Arten der Refluxdiagnostik mittels Ultraschall unterscheiden: der indirekten und der direkten Methode.

Die indirekte Methode verzichtet auf das invasive Verfahren der transurethralen oder suprapubischen Katheterisierung. Sie basiert auf dem Nachweis von refluxivem Blaseninhalt in den Ureteren oder NBKS, beziehungsweise auf morphologischen Veränderungen, die auf einen Reflux schließen lassen, zum Beispiel Dilatation des Ureters und/oder NBKS, Fehlen von kortikomedullärer Differenzierung und Zeichen der Nierendysplasie (Verschmälerung der Nierenkortex, verkleinerte Nieren). Bei einer sehr genauen Ultraschalluntersuchung können diese Anzeichen nachgewiesen werden. Trotzdem schließt ein normaler Ultraschallbefund den VUR nicht aus. Blane et al. konnten zeigen, dass 74% der Patienten mit negativem Ultraschallbefund einen Reflux hatten. Davon waren 28% Grad III und höher [11].

Auch die Verwendung von Farbdoppler und Duplex brachten keine entscheidenden Parameter, die eine zuverlässige Aussage über den Reflux zugelassen hätten. Studien des ureteralen Jets waren sehr zeitaufwendig. In nur 60%-80% der Fälle waren sie überhaupt durchführbar und außerdem stark abhängig von der Hydratation, Blasenvolumen und Kooperation des Kindes [30; 35].

Insgesamt stellen die indirekten Verfahren keine Methoden dar, die zuverlässige und reproduzierbare

Ergebnisse in der Refluxdiagnostik für die klinische Verwendung erzeugten.

Das direkte Verfahren zur Darstellung des VUR bedient sich der intravesicalen Applikation von Flüssigkeiten, Gasen oder Gemischen aus beiden. Hierzu wird über einen transurethraler Katheter oder eine suprapubische Blasenpunktion die Blase retrograd gefüllt.

Die zuerst verwendete Flüssigkeit war einfache Kochsalzlösung. Als Hinweis auf eine VUR deutete man, wie bei den indirekten Verfahren, eine Dilatation des Ureters und/oder NBKS. Das Fehlen eines Grenzwertes für die Dilatation des NBKS ist ein entscheidender Nachteil dieses Verfahrens. Für den Untersucher ist es schwer zwischen einer Dilatation des NBKS durch einen VUR und einer Dilatation des NBKS, hervorgerufen durch eine volle Blase, zu unterscheiden [10; 28]. Zuverlässige Ergebnisse wurden nur bei Patienten mit massivem Reflux erreicht, weswegen die Methode auch nur auf diese Patientengruppe beschränkt blieb.

Weitere Versuche bestanden darin, Flüssigkeiten mit Luftbläschen zu versehen. Hierzu wurden Natriumchloridlösungen, ebenso wie Röntgenkontrastmittel verwendet, die kurz vor der Applikation geschüttelt wurden, oder mehrmals in eine Spritze durch eine feine Nadel aufgezogen wurden. Hanbury et al. konnten zum ersten Mal eine hohe Zuverlässigkeit in der Diagnosestellung aller Refluxgrade demonstrieren [25]. Jedoch limitierte die fehlende Homogenität, die geringe Quantität der Luftbläschen und deren kurze Dauer die mögliche Anwendung in der klinischen Routine.

In zwei weiteren Studien wurde ganz auf Flüssigkeiten verzichtet und reine Raumluft in die Blase injiziert. Die Ergebnisse waren besonders bei Patienten mit hochgradigem VUR sehr sensitiv. Allerdings kam es durch die Luft zu

einer starken akustischen Auslöschung, die es unmöglich machte die terminalen Ureteren und die NBKS komplett darzustellen [1; 56].

Tabelle 5				
Studien und Ergebnisse mit Albunex® und Echovist® als US-KM und MCU oder RNC als Referenzmethode* (Literaturvergleich)				
Autor	Kaneko [31]	Atala [3]	Atala [3]	Rhoden [47]
US-KM	Albunex®	Albunex®	Albunex®	Echovist
Pat.	1	10	8	26
NUE	1	20	16	52
Sens.	k.A.	64%	86%	82%
Spez.	k.A.	100%	100%	98%
PVW	k.A.	100%	100%	90%
NVW	k.A.	69%	90%	95%
†Gen.	100	80%	94%	94%
*Ref.Met.	MCU	MCU	RNC	MCU

†Gen. = Genauigkeit

Der entscheidende Durchbruch in der Diagnostik des VUR gelang mit der Einführung von industriell hergestellten US-KM. Bereits die US-KM der ersten Generation, Albunex®, basierend auf Albumin und Echovist®, basierend auf Galaktosemikropartikeln, konnten in mehreren kleineren Studien überzeugen [Tab. 5]. Als Referenzmethode dienten die etablierten Verfahren zur Diagnostik des VUR, MCU und RNC. Bei insgesamt 37, mit Albunex® untersuchten NUE in drei Studien konnte durchschnittlich 75% Sensitivität, 100% Spezifität, 100% PVW und 80% NVW ermittelt werden [Tab. 5].

Echovist® wurde bisher nur in einer Studie mit 52 NUE von Rhoden et al. auf seine klinische Verwendbarkeit überprüft [47]. Sie ermittelte 82% Sensitivität, 98% Spezifität, 90% PVW und 95% NVW [Tab. 5].

Bei der zweiten Generation der US-KM wurde dem Aspekt der kurzen Kontrastdauer Rechnung getragen. Eine Stabilisierung der Mikrobläschen erfolgte durch die Zugabe von Palmitinsäure. Die Kontrastdauer konnte dadurch auf über 30 Minuten verlängert werden. Für eine MUS wurden ca. 10% des Blasenvolumens als Kontrastmittelmenge in die Blase appliziert. In nachfolgenden Studien [Tab. 6] mit insgesamt 1452 Patienten und 2691 NUE konnte gezeigt werden, dass der konventionelle Ultraschall in Verbindung mit einem stabilen US-KM das Potential besitzt mit der MCU vergleichbar zu sein. Durchschnittlich ergaben sich bei Verwendung der MCU und der RNC als Referenzmethode für die MUS mit dem US-KM Levovist® 84% Sensitivität (50%-100%), 94% Spezifität (85%-100%), 81% PVW (55%-100%) und 95% NVW (86%-100%). Durchschnittlich stimmten die Methoden in 92% (78%-97%) überein.

Aufgrund dieser Ergebnisse führten einige Autoren die MUS bereits zu diesem Zeitpunkt als eine alternative Diagnosemöglichkeit für den VUR ein. Darge et al. erarbeiteten Auswahlkriterien für die MUS und MCU [Tab. 7]. Bei konsequenter Umsetzung dieser Kriterien konnte der Anteil der MCU um 53% reduziert werden [16].

Studien und Ergebnisse mit Levovist® als US-KM und MCU oder RNC als Referenzmethode* (Literaturvergleich)									
Autor	Pat.	NUE	Sens.	Spez.	PVW	NVW	Gen.	*Ref. Meth.	
Berrocal [8]	216	440	90%	91%	77%	97%	91%	MCU	
Berrocal Frutos [9]	169	293	90%	91%	77%	97%	91%	MCU	
Bosio [12]	11	22	100%	86%	94%	100%	95%	MCU	
Darge [15]	188	226	100%	97%	90%	100%	92%	MCU	
Escape [22]	49	98	69%	94%	64%	95%	91%	MCU	
Kenda [32]	99	198	79%	92%	82%	91%	88%	RNC	
Klauser [33]	85	170	97%	96%	93%	98%	96%	MCU	
McEwing [36]	97	192	50%	98%	73%	96%	94%	MCU	
Mentzel [37]	46	84	92%	93%	69%	99%	93%	MCU	
Mentzel [38]	113	224	90%	95%	78%	98%	94%	MCU	
Nakamura [39]	33	66	82%	95%	75%	96%	92%	MCU	
Piaggio [43]	158	305	56%	85%	55%	86%	78%	MCU	
Radmayr [44]	104	208	96%	96%	93%	98%	96%	MCU	
Uhl [60]	24	47	84%	100%	100%	90%	94%	MCU	
Valentini [61]	60	118	81%	95%	89%	90%	90%	MCU	
	$\Sigma=1452$	$\Sigma=2691$	$\emptyset=84\%$	$\emptyset=94\%$	$\emptyset=81\%$	$\emptyset=95\%$	$\emptyset=92\%$		

Tabelle 7		Auswahlkriterien für MUS und MCU	
MUS		MCU	
1. Erstuntersuchung bei Mädchen (Darstellung der Urethra, aufgrund zu geringer Frequenz der pathologischen Befunde, nicht obligat)		1. Erstuntersuchung bei Jungen mit Darstellung der Urethra	
2. Verlaufskontrolle nach konservativer/operativer Therapie (Darstellung der Urethra nicht mehr nötig)		2. Gezielte Darstellung der Urethra und v.a. Blasenentleerungsstörung	
3. Screening von Risikopatienten zum Ausschluß VUR		3. MUS nicht durchführbar, die Blase oder eine Niere bei Skoliose nicht darstellbar	
		4. Komplizierter Reflux in MUS mit evtl. OP-Indikation (Doppelniere, hochgradiger VUR, Refluxnephropathie)	

Eine Entwicklung auf dem Gebiet des Ultraschalls brachte weitere Fortschritte in der strahlungsfreien Diagnostik des VUR. Harmonic Imaging als neue Technik des Ultraschalls, und hier besonders THI konnten die Visualisation des Harntraktes und der US-KM signifikant verbessern [17; 49; 55].

Insgesamt zeigte dies, dass die MUS mit einem Ultraschallkontrastmittelvolumen von 10% des Blasen Volumens

und konventionellem Ultraschall das diagnostische Potential besitzt, um mit der MCU vergleichbar zu sein.

4.4. MUS mit niedrigdosiertem Kontrastmittel

Ein Nachteil, der in den Studien keine Hervorhebung fand, sind die Kosten für eine Ultraschalluntersuchung mit einem US-KM. Diese werden im Besonderen durch das US-KM selbst bestimmt. Zur Zeit liegt der Investitionsaufwand für das Kontrastmittel Levovist® wesentlich höher als für ein Röntgenkontrastmittel. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor, der trotz Verbreitung von Ultraschallgeräten zu einer geringen Akzeptanz der MUS mit Verwendung von US-KM führt.

Eine Reduzierung der Kontrastmittelmenge würde eine Senkung der Kosten für die MUS bedeuten. Der Einsatz der MUS wäre erleichtert und könnte eine breitere Akzeptanz finden. Dies hätte zur Folge, dass der Anteil der MCU und der damit verbundenen Strahlenbelastungen weiter reduziert werden könnte.

Dank Harmonic Imaging ist eine Erhöhung der Kontrastaufklärung möglich. Die erzeugten Ultraschallbilder erscheinen klarer und artefaktfreier. Die Mikrobläschen des US-KM Levovist® sind in der MUS deutlicher zu sehen, sobald Harmonic Imaging als Ultraschallmodalität verwendet wird. Darge et al. zeigten in einer Studie, bei der konventioneller Ultraschall mit Harmonic Imaging in der MUS verglichen wurde, dass nicht nur die Deutlichkeit der Mikrobläschen durch Harmonic Imaging, sondern auch die Detektionsrate für den VUR gesteigert werden kann [17].

Ausgehend von den hohen Kosten für das US-KM und den Verbesserungen im Bereich der Ultraschalltechnik wurde in der vorliegenden Studie das diagnostische Potential einer niedrig dosierten kontrastverstärkten MUS in Kombination mit Harmonic Imaging im Vergleich zur MCU erarbeitet. Die

bisher verwendete Menge des US-KM, 10% des Blasenvolumens reduzierte man demnach um 50%.

Im Vergleich mit der Referenzmethode MCU ergab sich für die niedrig dosierte MUS 86% Sensitivität und 92% Spezifität. Der PVW lag bei 73% und der NVW bei 97%. Diese Werte sind vergleichbar mit Ergebnissen aus Studien, die konventionellen Ultraschall und die doppelte Kontrastmittelmenge verwendet haben [Tab. 6]. Die Übereinstimmungen sowohl in der Diagnose des VUR als auch in der Einteilung der Refluxgrade zwischen der MUS und der MCU waren hochsignifikant. Das Ergebnis der Röntgenuntersuchung konnte folglich sowohl in Bezug auf das Vorliegen eines Refluxes, als auch bezüglich des Refluxgrades durch die Ultraschalluntersuchung vorhergesagt werden.

In der Vergangenheit äußerten Autoren wiederholt Zweifel daran die MCU als Referenzmethode zu verwenden. In ihren Ergebnissen wurde eine Anzahl der Refluxe ausschließlich in der Ultraschalluntersuchung nachgewiesen, während die MCU negativ ausfiel. Auch bei der niedrig dosierten MUS mit Harmonic Imaging war dies in sieben NUE der Fall. Die statistische Analyse bestätigte aber nicht die Vermutung, dass der Anteil der nachgewiesenen Refluxen in der MUS größer ist als in der MCU.

Trotzdem konnten objektive Aussagen über die beiden Methoden getätigt werden. Der Vergleich der einzelnen Untersuchungsmethode mit der Kombination aus MUS und MCU ergab für die MUS 90% Sensitivität und 97% NVW. Im Gegensatz dazu stand die MCU mit 76% Sensitivität und 92% NVW. Die MUS konnte neben mehr richtig diagnostizierten Refluxen zusätzlich einen größeren Anteil an Refluxen richtig ausschließen. Als Erklärung lassen sich zwei unterschiedliche Gründe finden.

Zum einen die unterschiedliche Darstellung der beiden Kontrastmittel bei erfolgtem Reflux. Das Röntgenkontrastmittel benötigt eine gewisse Konzentration an einem Ort, um im Röntgenbild dargestellt werden zu können. Geringgradige und flüchtige Refluxe sind schwer erkennbar. Im Gegensatz dazu besteht das US-KM aus einzelnen echogenen Mikrobläschen. Sie zeigen deutlichen Kontrast gegenüber ihrer echofreien Umgebung in den Ureteren oder NBKS [Abb. 3/2]. Die bei einem milden Refluxgrad übertretende geringe Anzahl von Mikrobläschen ist leicht in einem erweiteren Harnleiter oder NBKS zu erkennen.

Ein weiterer Grund ist die Dynamik des VUR, die innerhalb einer Untersuchung sehr unterschiedlich ausfallen kann. Aufgrund der Strahlenbelastung erlaubt die MCU nur eine geringe Durchleuchtungszeit, wohingegen die MUS eine konstante Untersuchung des Harntraktes ermöglicht. Für die Beurteilung lagen somit in der MCU durchschnittlich zwölf Bilder und in der MUS 52 Bilder vor.

Der Nachteil der MUS, der die MCU in der Refluxdiagnostik unverzichtbar macht, ist die fehlende Darstellbarkeit der Urethra im Ultraschall. Aus diesem Grund wird bei männlichen Patienten als Erstuntersuchung immer eine MCU durchgeführt [Tab. 7].

Trotz einer Reduktion der Kontrastmittelmenge um 50% und einer damit einhergehenden, möglichen Kostensenkung der Ultraschalluntersuchung, blieb das diagnostische Potential der MUS vergleichbar mit der MCU.

5. Zusammenfassung

Unter Verwendung von Harmonic Imaging ist der Nachweis und die Darstellung von Mikrobläschen in der kontrastverstärkten MUS besser als bei konventionellem Ultraschall. Die Diagnose oder der Ausschluss eines VUR in der MUS wird erleichtert.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie vergleichen zu können, wurden die Daten verschiedener Studien, die hochdosiertes Levovist mit der MCU oder RNC verglichen haben, zusammengefasst (Tab. 6). Durchschnittlich wurden eine Sensibilität von 84%, Spezifität von 94%, sowie ein PVW von 81% und ein NVW von 95% errechnet. Die Übereinstimmung zwischen beiden Methoden betrug über 90%.

In der vorliegenden Studie wurde die Hälfte der US-KM Dosis bei gleichzeitiger Verwendung von Harmonic Imaging appliziert. Auch hier ergab sich eine Übereinstimmung zwischen MUS und MCU von über 90%. Die anderen diagnostischen Ergebnisse waren fast identisch mit der kumulativen Analyse. Somit wird trotz signifikanter Reduzierung der US-KM Menge die diagnostische Genauigkeit der MUS nicht eingeschränkt.

Die Vorteile der MUS in Kombination mit Harmonic Imaging gehen weit über eine Reduzierung der US-KM Menge und damit verbundenen Kosten hinaus. Da die Mikrobläschen in den US-Bildern deutlicher erscheinen, ist es möglich, die Untersuchungszeit zu reduzieren. Ferner verkürzt sich die Einlernzeit des Untersuchers. Insgesamt wird Harmonic Imaging einen positiven Einfluss auf die MUS haben und deren Verbreitung beschleunigen.

Als Konsequenz aus der vorliegenden Studie wurde in der Abteilung für Pädiatrische Radiologie die niedrig dosierte, kontrastverstärkte MUS in die diagnostische Routine eingebunden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Alzen G., Wildberger J.E., Ferris E.J., Günther R.W.; Sonographic detection of vesicoureteral reflux with air: a new method; Eur Radiol (1994); 4:142-145

- [2] Arant B.S., Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: Followup studies of infants and young children. A preliminary report of the southwest pediatric nephrology study group; J Urol (1992); 148:1683-1687

- [3] Atala A., Ellsworth P., Share J., Paltiel H., Walker R.D., Retik A.B.; Comparison of sonicated albumin enhanced sonography to fluoroscopic and radionuclide voiding cystography for detecting vesicoureteral reflux; J Urol (1998); 160:1820-1822

- [4] Bailey R.R.; End-stage reflux nephropathy; Nephron (1981); 27:302-306

- [5] Becker D., Strobel D., Hahn E.G.; Tissue Harmonic Imaging und Contrast Harmonic Imaging. Verbesserung der Diagnose von Lebermetastasen?; Internist (2000); 41:17-23

- [6] Belman B.A.; A perspective on vesicoureteral reflux; Urol Clin North Am (1995); 22:139-150

- [7] Bergius A.R., Niskanen K., Kekomäki M.; Detection of significant vesico-ureteric reflux by ultrasound in infants and children; Z Kinderchir (1990); 45:144-145

- [8] Berrocal T., Gayá F., Arjonilla A., Lonergan G.J.; Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography; Radiology (2001); 221:359-365
- [9] Berrocal Frutos T., Moreno F.G., León N.G., Monereo E.J.; Ecocistografía con contraste: una nueva modalidad de imagen para diagnosticar el reflujo vesicoureteral; An Esp Pediatr (2000); 53:422-430
- [10] Beyer H.-J., Hofmann V., Brettschneider D.; Das Miktionssonourogramm: Eine neue Möglichkeit der Erfassung des vesikorenenalen Refluxes im Kindesalter; Ultraschall (1985); 6:182-188
- [11] Blane C.E., DiPietro M.A., Zerlin J.M., Sedman A.B., Bloom D.A.; Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux; J Urol (1993); 150:752-755
- [12] Bosio M.; Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children; Pediatr Radiol (1998); 28:250-255
- [13] Cleveland R.H., Constantinou C., Blickman J.G., Jaramillo D., Webster E.; Voiding cystourethrography in children: value of digital fluoroscopy in reducing radiation dose; AJR (1992); 152:137-142
- [14] Darge K., Dütting T., Zieger B., Möhring K., Rohrschneider W., Tröger J.; Diagnostik des vesikoureteralen Refluxes mit der echoverstärkten Miktionsurosonographie; Radiologe (1998); 38:405-409

- [15] Darge K., Tröger J., Dütting T., Zieger B., Rohrschneider W., Möhring K., Weber C., Tönshoff B.; Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis; Radiology (1999); 210:201-207
- [16] Darge K., Ghods S., Zieger B., Rohrschneider W., Tröger J.; Reduction in voiding cystourethrographies after the introduction of contrast enhanced sonographic reflux diagnosis; Pediatr Radiol (2001); 31:790-795
- [17] Darge K., Zieger B., Rohrschneider W., Ghods S., Wunsch R., Troeger J.; Contrast-enhanced Harmonic Imaging for the diagnosis of vesicoureteral reflux in pediatric patients; AJR (2001); 177:1411-1415
- [18] Darge K., Tröger J.; Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography; EJR (2002); 43:122-128
- [19] Darge K., Bruchelt W., Roessling G., Tröger J.; Interaction of normal saline solution with ultrasound contrast medium: significant implication for sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux; Eur Radiol (2003); 13:213-218
- [20] Donnelly L.F., O'Hara S.M., Westra S.J., Blaser S.I.; Poket Radiologist™ Pediatrics Top 100 Diagnosis; (2002); Amirsys Inc.; Salt Lake City, Utah, U.S.A.; S. 175

- [21] Egghart G., Schlickerrieder J.H.M., Hautmann R.; Diagnostik des kindlichen Refluxes mit CO₂ und Ultraschall: Technik und vorläufige Ergebnisse; Urologe [A] (1986); 25:329-332
- [22] Escape I., Martínez J., Bastart F., Solduga C., Sala P.; Usefulness of echocystography in the study of vesicoureteral reflux; J Ultrasound Med (2001); 20:145-149
- [23] Habib R., Broyer M., Benmaiz H., Chronic renal failure in children. Causes, rate of deterioration and survival data; Nephron (1973); 11:209-220
- [24] Haerten R., Lowery C., Becker G., Gebel M., Rosenthal S., Sauerbrei E.; Ensemble™ Tissue Harmonic Imaging, Technologie und klinischer Nutzen; Electromedia 67 (1999); 1:56-62
- [25] Hanbury D.C., Coulden R. A., Farman P., Sherwood T.; Ultrasound cystography in the diagnosis of vesicoureteric reflux; Bri J Uro (1990); 65:250-253
- [26] Hellerstein S.; Urinary tract infections – old and new concepts; Pediatr Clin North Am (1995); 42:1433-1457
- [27] Hernandez R.J., Goodsitt M.M.; Reduction of radiation dose in pediatric patients using pulsed fluoroscopy; AJR (1996); 167:1247-1253
- [28] Hofmann V., Beyer H.J.; Der diagnostische Stellenwert der Sonografie beim vesiko-ureteralen Reflux im Säuglings- und Kindesalter; Monatsschr Kinderheilkd (1985); 133:834-839

- [29] Jakobson S.H., Hansson S., Jakobsson B.; Vesico-ureteric reflux: occurrence and long term risks; Acta Paediatr (1999); 431:22-30
- [30] Jequier S., Paitiel H., Lafortune M.; Ureterovesical jets in infants and children: duplex and color Doppler US studies; Radiology (1990); 175:349-353
- [31] Kaneko K., Kuwatsuru R., Fukuda Y., Yamataka A., Yabuta K., Katayama H., Miyano T.; Contrast sonography for detection of vesicoureteral reflux; Lancet (1994); 344:687
- [32] Kenda R.B., Novljan G., Kenig A., Hojker S., Fettich J.J.; Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach; Pediatr Nephrol (2000); 14:297-300
- [33] Klauser A., Frauscher F., Helweg F., Amort B., Radmayr C., Bartsch G., Nedden Zur D.; Sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux using an ultrasound contrast agent (abstract); AJR (1999); 173:[Suppl] 45
- [34] Lebowitz R.L., Olbing H., Parkkulainen K.V., Smellie J.M., Tamminen-Möbius T.E.; International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux; Pediatr Radiol (1985); 15:105-109
- [35] Marshall J.L., Johnson N.D., DeCampo M.P.; Vesicoureteric reflux in children: prediction with color Doppler imaging; Radiology (1990); 175:355-358

- [3 6] McEwing R.L., Anderson N.G., Hellewell S., Mitchell J.; Comparison of echo-enhanced ultrasound with fluoroscopic MCU for the detection of vesicoureteral reflux in neonates; *Pediatr Radiol* (2002); 32:853-858
- [3 7] Mentzel H.J., Vogt S., Patzer L., Schubert R., John U., Misselwitz J., Kaiser W.A.; Contrast-enhanced sonography of vesicoureterorenal reflux in children: preliminary results; *AJR* (1999); 173:737-740
- [3 8] Mentzel H.J., Vogt S., John U., Kaiser W.A.; Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children; *Pediatr Nephrol* (2002); 17:272-276
- [3 9] Nakamura M., Wang Y., Shigeta K., Shinozaki T., Taniguchi N., Itoh K.; Simultaneous voiding cystourethrography and voiding urosonography: an in vitro and in vivo study; *Clin Radiol* (2002); 57:846-849
- [4 0] Nanda N.C., Schlief R., Goldberg B.B. (Hrsg.); *Advances in echo imaging using contrast enhancement*; 2nd edn. (1997); Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands
- [4 1] Noe H.N., Wyatt R.J., Peeden J.N., Rivas M.L.; The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child; *J Urol* (1992); 148:1869-1871
- [4 2] Noe H.N.; The long-term results of prospective sibling reflux screening; *J Urol* (1992); 148:1739-1742

- [4 3] Piaggio G., Degl' Innocenti M.L., Tomà P., Calevo M.G., Perfumo F.; Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux; *Pediatr Nephrol* (2003); 18:18-22
- [44] Radmayr C., Klauser A., Pallwein L., Zurnedden D., Bartsch G., Frauscher F.; Contrast enhanced reflux sonography in children: a comparison to standard radiological imaging; *J Urol* (2002); 167:1428-1430
- [45] Radmayr C., Oswald J., Klauser A., Bartsch G., Frauscher F.; Kontrastmittelverstärkte Refluxsonographie bei Kindern. Ein Vergleich zur herkömmlichen radiologischen Untersuchungstechnik; *Urologe [A]* (2002); 41:548-551
- [46] Reither M.; Die Strahlenbelastung unserer Kinder; *Kinderarzt* (1985); 16:319-325
- [4 7] Rhoden von L., Bosse U., Wiemann D.; Refluxsonographie bei Kindern mit einem Ultraschallkontrastmittel im Vergleich zur Röntgenmiktionszystourethrographie; *Pädiat. Prax.* (1995); 49:49-58
- [4 8] Rolleston G.L., Maling T.M.J., Hodson C.J.; Intrarenal reflux and the scarred kidney; *Arch Dis Child* (1974); 49:531-539
- [49] Rosenthal S.J., Jones P.H., Wetzel L.H.; Phase Inversion Tissue Harmonic sonographic imaging. A clinical utility study; *AJR* (2001); 176:1393-1398

- [50] Saraga M., Stanicic A., Markovic V.; The role of direct radionuclide cystography in evaluation of vesicoureteral reflux; Scand J Urol Nephrol (1996); 30:367-371
- [51] Schneider K., Ernst G., Krüger I., Kohn M.M.; Paediatric fluoroscopy: results of an Europe-wide survey; Pediatr Radiol (1997); 27:469
- [52] Schulz W.; Essentials Echo Enhancing Agents Vol. I und Vol. II; Schering AG, Berlin (1995)
- [53] Scott J.E., Swallow V., Coulthard M.G., Lambert H.J., Lee R.E.J.; Screening of newborn babies for familial ureteric reflux; Lancet (1997); 350:396-400
- [54] Seikaly M., Ho P.L., Emmett L., Tejani A.; The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: Renal transplantation from 1987 through 1998; Pediatr Transplant (2001), 5:215-231
- [55] Shapiro R.S.; Wagreich J.; Parsons R.B.; Stancato-Pasik A.; Yeh H.C., Lao R.; Tissue Harmonic Imaging sonography: Evaluation of image quality compared with conventional sonography; AJR (1998); 171:1203-1206
- [56] Siampelis D., Vasiou K.; Giarmenitis S., Frimas K., Zavras G., Fezoulidis I.; Sonographic detection of vesicoureteral reflux with fluid and air cystography. Comparison with VCUG; Fortschr Röntgenstr (1996); 165:166-169

- [57] Smellie J.M., Prescod N.P., Shaw P.J., Risdon R.A., Bryant T.N.; Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults; *Pediatr Nephrol* (1998) 12:727-736
- [58] Tranquart F., Grenier N., Eder V., Pourcelot L.; Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging; *Ultrasound Med Biol* (1999); 25:889-894
- [59] Tremewan R.N., Bailey R.R., Little P.J., Maling T.M.J., Peters T.M., Tait J.J.; Diagnosis of gross vesico-ureteric reflux using ultrasonography; *Br J Urol* (1976); 48:431-435
- [60] Uhl M., Kromeier J., Zimmerhackl L.-B., Darge K.; Simultaneous voiding cystourthrography and voiding urosonography. Diagnostic comparison for vesicoureteral reflux; *Acta Radiologica* (2003); 44:265-268
- [61] Valentini A.L., Salvaggio E., Manzoni C., Rendeli C., Destito C., Summaria V., Campioni P., Marano P.; Contrast-enhanced gray-scale and color Doppler voiding urosonography versus voiding cystourethrography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux; *J Clin Ultrasound* (2001); 29:65-71
- [62] Wennerström M., Hansson S., Jodal U., Stokland E.; Disappearance of vesicoureteral reflux in children; *Arch Pediatr Adolesc Med* (1998); 152:879-883
- [63] Wyszynska T., Chichocka E., Wieteska-Klimczak A., Jobs K., Januszewicz P.; A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension; *Acta Paediatr* (1992); 81:244-246

[64] Zerlin J.M., Ritchey M.L., Chang A.C.H.; Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities; Radiology (1993); 187:157-160

7. Anhang

7.1. Patientenaufklärung und Datenerhebung

Anhang 1: Patientenaufklärungsbogen

Abteilung für Pädiatrische Radiologie – Institut für Röntgendiagnostik – Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2 – 97080 Würzburg, Tel. 0931-20134713, Fax 0931/20134857

ELTERNINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG für eine Ultraschall-Refluxuntersuchung mit Kontrastmittel

Liebe Eltern!

Bei Ihrem Kind: _____
(Geburtsdatum: _____)
ist eine Untersuchung vorgesehen, die klären soll, ob
Urin aus der Blase in die Harnleiter und Nieren
zurückfließt (Reflux).

HINTERGRUND

Reflux kann auf Dauer, insbesondere während
einer Harnwegsentzündung, zur Schädigung der Niere
führen. Deshalb ist es wichtig zu prüfen, ob bei Ihrem
Kind ein solcher Reflux vorliegt. Diese Refluxprüfung
wurde bisher ausschließlich mittels Röntgen-
untersuchung durchgeführt. Seit einiger Zeit gibt es eine
Methode, diese Refluxprüfung mittels Ultraschall
durchzuführen. Dies wurde durch die Verwendung eines
Ultraschall-Kontrastmittels möglich, welches Levovist
heißt. Wir möchten diese neue Untersuchungsmethode
auch in der Kinderradiologie in Würzburg einführen. In
der Anfangsphase werden wir beide Röntgen- und
Ultraschalluntersuchungen machen. Später wird nur eine
Untersuchung erfolgen.

Levovist wird über einen dünnen Blasenkathe-
ter in die Harnblase gegeben und macht den Harn
und dessen Flussrichtung vorübergehend sichtbar. Levovist
besteht aus winzigen Luftbläschen, gebunden an
Zuckerteilchen (Galaktose). Es wurden bisher bei
Untersuchungen von mehreren tausend Kindern keine
Nebenwirkungen von Levovist festgestellt. Das
Kontrastmittel wurde ursprünglich entwickelt um in die
Blutgefäße gespritzt zu werden und damit den Blutfluß
im Herzen und anderen Organen besser darzustellen.
Dabei waren auch keine signifikanten Nebenwirkungen
aufgetreten. Nur Kinder mit einer Galaktosämie dürfen
Levovist nicht erhalten.

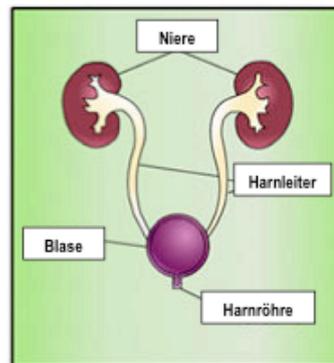
Levovist ist für die Anwendung bei Kindern in der
Harnblase in vielen Ländern zugelassen. In Deutschland
läuft noch das Zulassungsverfahren. Wir brauchen
deshalb Ihre Einverständniserklärung für diese
Ultraschall-Refluxprüfung.

UNTERSUCHUNGSABLAUF

Als erstes erfolgt eine Ultraschalluntersuchung
der Blase und der Nieren in Rücken- und Bauchlage.
Danach wird ein dünner Katheter in die Blase eingeführt
und Kochsalzlösung, gefolgt von Levovist, verabreicht.
Erneut wird eine Ultraschalluntersuchung von Blase und
Nieren durchgeführt. Dann wird gewartet, bis das Kind
die Blase entleert.

Die Röntgen-Refluxuntersuchung wird im
Röntgenraum durchgeführt. Über den liegenden Katheter
wird diesmal Röntgenkontrastmittel verabreicht und die
Füllung und Entleerung der Blase mittels Röntgen
verfolgt. Eine komplette Refluxprüfung bedeutet eine
Untersuchung auch während der Blasenentleerung, da
Refluxe teilweise nur während dieser Entleerung zu
sehen sind. Außerdem ist bei der Röntgenuntersuchung
die Darstellung der Harnröhre notwendig. Das bedeutet,
das man mit viel Geduld und manchmal über längere Zeit
warten muß, bis Ihr Kind die Blase entleert.

Die Ultraschall-Refluxuntersuchung mit Levovist
bedarf Ihrer schriftlichen Einwilligung. Das Ein-
verständnis zur Untersuchung kann jederzeit von Ihnen
oder Ihrem Kind auch ohne Angabe von Gründen
zurückgezogen werden. In diesem Fall wird dann direkt
nur die Röntgen-Refluxuntersuchung durchgeführt. Bitte
scheuen Sie sich nicht, Fragen im Zusammenhang mit
dieser Untersuchung an die untersuchende Ärztin oder
an den untersuchenden Arzt zu stellen.



Schematische Darstellung des Harntraktes

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich habe das Informationsblatt durchgelesen und
bin auch ausreichend im Gespräch aufgeklärt worden.
Meine Fragen wurden beantwortet. Ich bin mit der
Levovist Ultraschall-Refluxprüfung meines Kindes
einverstanden.

Datum _____ Unterschrift der Eltern _____

Datum _____ Unterschrift des Arztes _____

Anhang 2: Datenerhebungsbogen

R.-T. Moeller	Datenerhebungsbogen Levovist-Studie	-----

Patientendaten		
1	Nachname:	-----
2	Vorname:	-----
3	Kürzel (Geb.datNAC):	_ . . _ . . _ . . _ . . _ . . _ . .
4	Geschlecht (1= männl.; 2= weibl.)	
5	Geburtsdat (TT.MM.JJ):	_ _ . . _ . . _ . .
6	Untersuchungsdat. (TT.MM.JJ):	_ _ . . _ . . _ . .
7	Alter (in Monaten)	
8	Untersuchung (1= MUS+MCU; 2= MUS)	
9	Anzahl Nieren-Ureter-Einheiten untersucht	
10	Reflux (0=kein Reflux; 1= MUS; 2= MCU; 3= MUS+MCU)	
11	Refluxvergleich (0= kein Reflux; 1= MUS=MCU; 2= MUS>MCU; 3= MUS<MCU; 4= Nur MUS)	
12	Indikation (1= HWI; 2= Kontrolle; 3= Enuresis; 4= Megaureter; 5= NBKS-Aufweitung; 6= Andere)	
MUS		
13	retrovesical Ureter sichtbar initial (1= ja; 2= nein; 3= nicht beurteilbar)	
14	retrovesical Ureter sichtbar nach NaCl-Füllung (1= ja; 2= nein; 3= nicht beurteilbar)	
15	retrovesical Microbläschen sichtbar (1= ja; 2= nein; 3= nicht beurteilbar)	
Ureter rechts		
Darstellbarkeit der MB in: [0= nicht vorhanden; 1 - 3 (von gering bis sehr deutlich)]		
16	THI-Mode	
17	CHI-Mode	
18	F-Mode	
Ureter links		
Darstellbarkeit der MB in: [0= nicht vorhanden; 1 - 3 (von gering bis sehr deutlich)]		
19	THI-Mode	
20	CHI-Mode	
21	F-Mode	
Blase		
22	Blase; Blasenwand (1= normal; 2= verdickt; 3= Divertikel; 4= Ureterozele; 5= Andere)	
23	Miktion (1=ja; 2= nein)	
24	Reflux - Miktion (1= Reflux vor; 2= während/nach Miktion; 3= nicht beurteilbar)	
Niere Rechts		
25	Niere Art (1= norm.; 2=Doppelniere; 3= Einzelniere; 4= Andere)	
26	Niere Echogenität (1= normal; 2= erhöht)	
27	Nierenvolumen (1= normal; 2= <3.PC; 3= >97.PC)	
28	Niere Sonomorphologie (1= normal; 2= Dil. NB; 3= Dil. Kel.; 4= verschmälertes Nierenparenchym; 5= verd. Uroepithel)	
29	Nierenbeckenweite (in mm)	
30	Post-Levovist Nierenbeckenweite (in mm)	

- 31 ___ Maximale dilatierte Kelchhalsweite (in mm)
 32 ___ Post-Levovist max. dil. Kelchhalsweite (in mm)
 33 ___ Mikrobläschen Nierenbecken rechts (1=ja; 2= Nein)
 Darstellbarkeit der MB in: [0= nicht vorhanden; 1 - 3 (von gering bis sehr deutlich)]
 34 ___ THI-Mode
 35 ___ CHI-Mode
 36 ___ F-Mode
 37 ___ Refluxgrad re. in Sono (1-5; a, b)

Niere links

- 38 ___ Niere Art (1= norm.; 2=Doppelniere; 3= Einzelniere; 4= Andere)
 39 ___ Niere Echogenität (1= normal; 2= erhöht)
 40 ___ Nierenvolumen (1= normal; 2= <3.PC; 3= >97.PC)
 41 ___ Niere Sonomorphologie
 (1= normal; 2= Dil. NB; 3= Dil. Kel.; 4= verschmälertes Nierenparenchym; 5= verd. Uroepithel)
 42 ___ Nierenbeckenweite (in mm)
 43 ___ Post-Levovist Nierenbeckenweite (in mm)
 44 ___ Maximale dilatierte Kelchhalsweite (in mm)
 45 ___ Post-Levovist max. dil. Kelchhalsweite (in mm)
 46 ___ Mikrobläschen Nierenbecken links (1=ja; 2= Nein)
 Darstellbarkeit der MB in: [0= nicht vorhanden; 1 - 3 (von gering bis sehr deutlich)]
 47 ___ THI-Mode
 48 ___ CHI-Mode
 49 ___ F-Mode
 50 ___ Refluxgrad li. in Sono (1-5; a, b)

MCU

- 51 ___ Reflux (0= kein Reflux; 1= re; 2= li; 3= re+li)
 52 ___ Blase; Blasenwand (1= normal; 2= Divertikel; 3= Ureterozele; 4= Andere)
 53 ___ KM Ureter sichtbar (1=re; 2= li; 3= re+li; 4= keine)
 54 ___ Miktion (1=ja; 2= nein)
 55 ___ Reflux - Miktion (1= Reflux vor; 2= während/nach Miktion; 3= nicht beurteilbar)
 56 ___ Urethra (1= normal; 2= pathologisch)

Rechts

- 57 ___ KM sichtbar im Nierenbecken (1= ja; 2= nein)
 58 ___ NB -Morphologie (1= normal; 2= NB erweitert; 3= Kel. erw.-verplumpt)
 59 ___ Ureter (1= normal; 2= erweitert; 3= geschlängelt)
 60 ___ Refluxgrad re. (1-5)

Links

- 61 ___ KM sichtbar im Nierenbecken (1= ja; 2= nein)
 62 ___ NB -Morphologie (1= normal; 2= NB erweitert; 3= Kel. erw.-verplumpt)
 63 ___ Ureter (1= normal; 2= erweitert; 3= geschlängelt)
 64 ___ Refluxgrad li. (1-5)

7.2. Tabellen

Tabelle 1: Ergebnisse aus der MUS und MCU.	S. 16
Tabelle 2: Diagnose des VUR in der MUS und MCU.	S. 17
Tabelle 3: Vergleich der MUS und der MCU mit „MUS & MCU“.	S. 19
Tabelle 4: Vergleich der Refluxgrade, die durch beide Methoden identifiziert wurden.	S. 20
Tabelle 5: Studien und Ergebnisse mit Albunex® und Echovist® als US-KM und MCU oder RNC als Referenzmethode (Literaturvergleich).	S. 31
Tabelle 6: Studien und Ergebnisse mit Levovist® als US-KM und MCU oder RNC als Referenzmethode (Literaturvergleich).	S. 33
Tabelle 7: Auswahlkriterien für MUS und MCU.	S. 34

7.3. Abbildungen

Abbildung 1: Längsschnitt der mit NaCl-Lösung gefüllten Blase und dem sichtbaren Katheteranschnitt im Blasenvolumen.	S. 7
Abbildung 2: Herstellung des gebrauchsfertigen US-KM Levovist® [52].	S. 8
Abbildung 3: Nieren im Längsschnitt mit etwas erweitertem Nierenbecken vor (a) und nach (b) der Applikation des US-KM.	S. 11
Abbildung 4: Gesamtaufnahme mit Kontrastmittel in der Blase, Ureter und NBKS.	S. 13
Abbildung 5: Einteilung der Refluxgrade beim vesicoureteralen Reflux [20].	S. 14
Abbildung 6: Spektrum des frequenzbasierten Filters.	S. 26
Abbildung 7: Technik der Phaseninversion.	S. 27
Abbildung 8: Spektrum des Pulsinversionsfilters.	S. 28

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. K. Darge für das zur Verfügung stellen des Themas dieser Dissertation und für seine engagierte und ermutigende Unterstützung, nicht nur bei der Fertigstellung der Doktorarbeit, sondern auch während der Vorbereitung meiner Vorträge für die Kongresse.

Danken möchte ich auch Arne Schäfer für die statistischen Berechnungen und die Erläuterungen zu deren Bedeutung.

Gedankt sei auch meinen Eltern, die immer eine Unterstützung auf meinem Lebensweg waren.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Ines Häffner für die verständnisvolle und geduldige Unterstützung und die unzähligen Korrekturlesungen danken.

Richard-Tobias Moeller
Hünefeldskamp 8, 49477 Ibbenbüren
Tel.: +49-5451-3938
Mobil: +49-176-24111030
E-Mail: tobimoeller@gmx.ch
Geburtsdatum: 14.11.1978
Geburtsort: Münster

Hochschulausbildung

04/1999 - 02/2001 Vorklinisches Studium an der Universität
Würzburg
04/2001 - 09/2004 Klinisches Studium an der Universität
Würzburg
10/2004 - 09/2005 Praktisches Jahr
11/2005 Abschluss des Studiums
Publikation K. Darge, R.-T. Moeller, A. Trusen, F.
Butter, N. Gordjani, H. Riedmiller
Diagnosis of vesicoureteric reflux with
low-dose contrast-enhanced harmonic
ultrasound imaging
Pediatr Radiol (2005) 35: 73-78

Praktisches Jahr

10/2004 - 02/2005 1. Tertial des Praktischen Jahres, Innere
Medizin, Lehrkrankenhaus Juliussspital,
Würzburg
02/2005 - 05/2005 2. Tertial des Praktischen Jahres,
Chirurgie, Lehrkrankenhaus Juliussspital,
Würzburg
05/2005 - 09/2005 3. Tertial des Praktischen Jahres,
Orthopädie, Orthopädische Klinik König-
Ludwig-Haus der Universität Würzburg

Berufliche Erfahrung/ Famulaturen

- 10/1998 - 03/1999 Pflegerischer Dienst im
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
- 09/2001 - 12/2004 Regelmäßige krankenpflegerische Tag- und
Nachtdienste in der Chirurgischen Klinik
der Universität Würzburg
- 08/2001 Famulatur, Unfallchirurgie, Klinik für
Unfallchirurgie am Klinikum Nürnberg
- 03/2003 Famulatur, Mund-, Kiefer-,
Gesichtschirurgie; Klinik und Poliklinik
für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der
Universität Würzburg
- 09/2003 Famulatur, Orthopädie; Orthopädische
Klinik König-Ludwig-Haus der Universität
Würzburg

Schulbildung:

- 08/1985 - 07/1989 Grundschule in Münster und Ibbenbüren
- 08/1989 - 07/1998 Gymnasium in Ibbenbüren
- 08/1995 - 06/1996 College Stanislas, Montreal, Kanada

Bundeswehr

- 07/1998 - 09/1998 Grundausbildung zum Sanitäter der Marine,
Marineversorgungsschule List/Sylt
- 10/1998 - 03/1999 Pflegerischer Dienst im
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg

Würzburg, den 23. November 2005

Kassa Darge
Richard-Tobias Moeller
Andreas Trusen
Felix Butter
Nader Gordjani
Hubertus Riedmiller

Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging

Received: 27 June 2004
Accepted: 6 August 2004
Published online: 22 September 2004
© Springer-Verlag 2004

K. Darge (✉) · R.-T. Moeller
A. Trusen · F. Butter
Department of Paediatric Radiology,
University Hospital Wuerzburg,
Josef-Schneider-Strasse 2/D31,
97080 Wuerzburg, Germany
E-mail: darge@roentgen.uni-wuerzburg.de
Tel.: +49-931-20134011
Fax: +49-931-20134012

N. Gordjani
Department of Paediatric Nephrology,
University Children's Hospital Wuerzburg,
Wuerzburg, Germany

H. Riedmiller
Department of Urology,
University Hospital Wuerzburg,
Wuerzburg, Germany

Abstract Background: Harmonic US imaging has been shown to be better than conventional US for the detection and visualisation of microbubbles in contrast-enhanced voiding urosonography (VUS).

Objective: To determine the diagnostic efficacy of VUS using a reduced dose of the US contrast medium in comparison to voiding cystourethrography (VCUG).

Materials and methods: Fifty-five children (17 boys, 38 girls; mean age 4 years) were recruited. All patients underwent VUS by harmonic imaging followed by VCUG. The dose of the US contrast medium (Levovist) administered intravesically was half of the recommended dose i.e. 5% of the bladder filling volume. **Results:** A total of 114 kidney-ureter (K-U) units were available for evaluation. Vesicoureteric reflux (VUR) was detected in 29 K-U units by one or both examination modalities. There

was a 91.2% concordance rate between VUS and VCUG. VUR in seven and three K-U units were detected only by VUS and VCUG, respectively. Taking VCUG as the reference method, VUS had the following diagnostic results: 86.4% sensitivity, 92.4% specificity, positive and negative predictive values of 73.1 and 96.6%, respectively. **Conclusions:** Even when the dose of US contrast medium is halved, the diagnostic efficacy of harmonic VUS is comparable to VCUG. Consequently, we recommend an US contrast medium dose of 5% of the bladder filling volume for the diagnosis of VUR using contrast-enhanced harmonic VUS.

Keywords Kidney · Ureter · Vesicoureteric reflux · Ultrasound · Harmonic imaging · Contrast medium · Children

Introduction

Vesicoureteric reflux (VUR) is a relatively common paediatric problem. Voiding cystourethrography (VCUG) is the main diagnostic imaging modality for VUR, followed by radionuclide cystography. In the past few years, sonographic diagnosis of VUR using intravesical administration of US contrast media has become increasingly available as an alternative radiation-free imaging option [1]. There are a number of studies that have compared contrast-enhanced voiding

urosonography (VUS) with VCUG and demonstrated the high diagnostic accuracy of this modality [1, 2]. In almost all of these studies, conventional (fundamental) US imaging was the primary imaging approach.

A recent innovation in US is the introduction of harmonic imaging. This new modality does not only produce artifact-free images with high contrast resolution but also markedly increases the conspicuity of microbubbles contained in the US contrast media. Darge et al. [3] compared fundamental and harmonic imaging in 54 paediatric patients undergoing VUS. They

could demonstrate that in all cases the conspicuity of the microbubbles was much higher in harmonic imaging mode compared to fundamental. Moreover, a significant increase in the VUR detection rate from 19 to 27 kidney-ureter (K-U) units was identified. Even the depiction of intrarenal reflux has become possible with harmonic imaging [4].

This and most of the other comparative studies in the past were carried out with intravesical administration of the US contrast medium, Levovist (Schering, Berlin, Germany) at the recommended dose of 10% of the final bladder filling volume [1]. A major impediment to the widespread use of VUS, despite the fact that it is without radiation exposure and a more sensitive imaging modality for VUR, has been the relatively high cost of US contrast media compared to radiographic ones. With a new US imaging modality that makes microbubbles so strikingly obvious, the question of possible dose reduction becomes evident. Consequently, the objective of this study was to find out if it is possible to considerably reduce the contrast medium dose in VUS by half and still attain comparable results with harmonic imaging as with high dose and the fundamental option.

Materials and methods

Patients

Over a period of 6 months, patients referred to our department for reflux imaging were recruited for this study. A total of 63 patients underwent both VUS and VCUG in one examination session. Prior to an examination both parents/guardians, and whenever appropriate the child, were briefed in detail about the study and also provided with an information leaflet. Written informed consent was given by the parents/guardians and the older child.

Discrepant voiding status between the two examinations would impair exact comparison and consequently was a criterion for excluding that patient from further analysis. During both VUS and VCUG, 49 (78.8%) patients were able to void and in only six (9.5%) patients was voiding not possible during both studies. The remaining eight patients micturated only during one examination and were excluded from further comparative analysis. Thus the final study group comprised 55 patients, 38 girls and 17 boys, with an average age of 4 years (range 1 month to 14 years). Indications for the reflux examinations were urinary tract infection ($n=30$), dilatation of the pelvicalyceal system and/or ureter ($n=12$), follow-up after conservative or surgical management for VUR ($n=7$) and miscellaneous problems ($n=6$).

Voiding urosonography

The first examination was VUS. The US machine used was a Sonoline Elegra (Siemens, Issaquah, WA, USA) and the transducers were 3.5 and 5.0-MHz convex and 7.5-MHz linear. All scans were carried out in grey scale with the tissue-specific harmonic imaging modality (Ensemble Tissue Harmonic Imaging—THI). Standard US of the urinary tract in supine and prone positions was followed by bladder catheterisation and administration of physiological normal saline and a freshly prepared suspension of the US contrast medium Levovist. The concentration of Levovist was 300 mg/ml and the volume administered was 5% of the final bladder volume. The post-contrast scan was carried out in a similar manner as the pre-contrast one. In addition, patients were scanned during and after voiding. When micturition was not possible, the bladder was emptied via the catheter. A detailed description of the procedural steps for VUS has been described elsewhere [5]. VUR was diagnosed when echogenic microbubbles were detected in the ureter and/or pelvicalyceal system (Fig. 1). The grading of reflux into five grades was comparable to the one used for VCUG [6].

Voiding cystourethrography

A standardized VCUG directly followed the VUS. Digital pulsed fluoroscopy (Polystar T.O.P., Siemens, Erlangen, Germany) with last-image-hold option was used. The empty bladder was filled with a radiographic contrast medium (Imeron, Altana, Constance, Germany) at a bladder volume equivalent to the preceding VUS. Reflux grading was according to the 'International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux' [7].

Documentation

Images were digitally saved and additionally printed out on laser films.

Statistical analysis

The documented images on laser film were analysed using a standardized form. For comparison purposes, the analysis was carried in terms of K-U units rather than patients. A K-U unit was defined as a unit comprising one pelvicalyceal system and one ureter that has its own separate opening into the bladder. Accordingly, a normal kidney with one ureter was regarded as one K-U unit and a patient with two normal kidneys and ureters as having two K-U units. A duplex kidney with a duplicated ureter counted as two K-U units. In this

Fig. 1 A 17-month-old girl with recurrent urinary tract infections. **a, b** Low-dose contrast-enhanced harmonic VUS and **c** VCUG. **a** In the pre-contrast US scan the left renal pelvis is slightly dilated. **b** After intravesical administration of Levovist at a volume of 5% of bladder filling, massive reflux of strikingly echogenic microbubbles can be seen in the dilated pelvicalyceal system. **c** VCUG following the VUS confirmed the finding



study group, there were four patients with unilateral complete duplex systems. Therefore, the total number of K-U units available for comparison was 114 being made up from 51 patients each with two single K-U units ($n = 102$) and four patients each with one single and one duplex system ($n = 12$).

Calculation of sensitivity, specificity and positive/negative predictive values of VUS was undertaken using VCUG as the reference method. As the calculation is based on K-U units it was not possible to exclude the possibility of dependent observations. To adjust for any such bias, the above values were also determined for each side—right and left—separately. For the purposes of correlation, the coefficients Kappa- κ or Kendall- τ were used. For comparison of diagnostic accuracy, the McNemar and Wilcoxon rank sum tests were applied. Statistical analyses were carried out using SSPS 10.0.7 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) program.

Results

Vesicoureteric reflux was diagnosed by either VUS or VCUG or both in 19 (34.5%) and excluded by both in

36 (65.5%) patients. In terms of K-U units, VUR was detected in 29/114 (25.4%). The results of VUS and VCUG with regard to VUR detection and exclusion were concordant in 91.2% (104/114) of K-U units. Discordant results were found only in 10 (8.8%) K-U units. In 7/10 of these K-U units, VUR was detected only during VUS, comprising of three grade II, three grade III and one grade IV. VUR was identified only by VCUG in 3/10 K-U units, consisting of two grade I and one grade III VUR.

Using VCUG as the reference method, VUS had a sensitivity of 86.4% and specificity of 92.4% (Table 1). The positive and negative predictive values were 73.1 and 96.6%, respectively. The high correlation ($\kappa = 0.737$)

Table 1 Comparison of diagnosis of VUR using low-dose contrast-enhanced harmonic VUS and VCUG

VUS	VCUG		Total
	VUR	No VUR	
VUR	19	7	26
No VUR	3	85	88
Total	22	92	114

between VUS and VCUG with regards to reflux diagnosis implied that it was possible to predict the outcome of the VCUG from the VUS results. Although more episodes of VUR were detected by VUS compared to VCUG, this difference proved to be statistically not significant ($P=0.344$). When the right and left sides were analysed separately, the sensitivity and specificity for the right K-U units were 87.5 and 89.8%, while those for the left ones were 85.7 and 97.7%. Despite the fact that the correlation coefficient was 0.623 on the right and 0.855 on the left this was significant ($P<0.002$) in each case.

Taking into consideration only those K-U units with VUR by both imaging modalities, the reflux grades were concordant in 15/19 (78.9%) K-U units. In the four discordant K-U units, VUR was graded higher three times by VUS and once by VCUG. On the VCUG, one episode of grade I VUR and two episodes of grade II VUR were found to be grades II and III, respectively, by VUS. One case of grade IV VUR in the VCUG was down-graded to grade III in the VUS. A detailed presentation of the comparison of reflux grades is found in Table 2. There was significantly high ($P<0.001$) correlation with respect to VUR grading between the two modalities (Kendal $\tau=0.758$).

Discussion

Harmonic imaging is based on the non-linear propagation property of US waves [3, 8]. The passage of US waves through tissue or the instigation of oscillation of microbubbles contained in US contrast media leads to formation of harmonic frequencies. The harmonic frequencies are utilized for imaging while the fundamental frequency is eliminated. The latter is achieved by way of high-pass filters or through the so-called pulse or phase inversion technique, or both. A further optimisation of this modality is achieved with additional tuning of the receiver to either harmonics from tissue or microbubbles thus creating 'tissue-specific harmonic imaging' and 'contrast-specific harmonic imaging'. Each US manufacturer has a different name for these individual harmonic imaging options. In this study we purposely used tissue-specific harmonic imaging as this option is more widely available, being increasingly integrated into even

middle-specification US machines. Darge et al. [3] have shown that this option works as well as contrast harmonic imaging when applied to VUS. Additional software for contrast harmonic imaging means additional cost. Thus carrying out the study with the more widespread mode of harmonic imaging was important. Furthermore, some US machines are only able to use the second harmonic for imaging purposes (narrow band), whereas others are capable of implementing a wider range of harmonics (wide band). The latter technique was applied in this study. Although, no publications are available, personal communication with those who have compared narrow and wide-band harmonics indicates that the two modalities are comparable when used for VUS. Undoubtedly, harmonic imaging has a clear advantage over fundamental mode as it distinctly enhances the conspicuity of microbubbles, making the diagnosis or exclusion of VUR with VUS much easier.

For comparing with the results of this study, we analysed the cumulative data of selected comparative studies between VUS and VCUG, published in English between 1999 and 2004. The criteria for selection were: (a) patients: no pre-selection, (b) both examinations: successively in one session, (c) US contrast medium: Levovist, (d) Levovist dose: 10% of the bladder filling volume, and (e) US technique: solely fundamental. Six studies fulfilled the above criteria [5, 9–13]. In these six publications the total number of patients was 681 with an age range of 1 day to 19 years. The K-U units available for analysis were 1,351 and VUR had been detected in 322 (24%) K-U units. The concordance rate between high-dose fundamental VUS and VCUG was 90%. The discordance in 10% of K-U units was primarily because more VUR was detected by VUS (6%) than VCUG (4%). Further analysis revealed an average sensitivity of 84%, specificity of 92%, with positive and negative predictive values of 76 and 95%. Administering only half the dose of US contrast medium as for the fundamental mode of examination and employing harmonic imaging we were still able to attain over 90% concordance rate between VUS and VCUG with slightly more VUR being detected by VUS than VCUG. Furthermore, the other comparative diagnostic results were almost identical to the ones of the cumulative analysis. Thus, despite significantly reducing the dose there was no decline in the diagnostic efficacy of VUS. Nakamura et al. [14], in a simultaneous study of VCUG and VUS in fundamental mode with serial measurements of Levovist concentration in the bladder, reported that all VUS false-negative units displayed concentrations of less than 5%. One might conclude from this that there may be even further potential to reduce the dose when using harmonic imaging!

Although the number of K-U units with VUR was rather small in our study group, there was still a high concordance rate of 78.9% in the reflux grading between

Table 2 Reflux grade comparisons: low-dose contrast enhanced harmonic VUS vs. VCUG

Reflux grade	VCUG	1	2	3	4	5	Total
VUS	1						0
	2	1	4				5
	3		2	3	1		6
	4				6		6
	5					2	2
Total		1	6	3	7	2	19

VUS and VCUG. This result is similar to the cumulative comparison in 305 refluxing K-U units pertaining to reflux grades [6, 9–12]. The concordance rate in this large group was 85%. Low-dose VUS does not, therefore, seem to negatively affect even the reflux grading.

The potential advantages of VUS with harmonic imaging go beyond US contrast media dose reduction and consequently cost reduction. As the microbubbles are very conspicuous on the US images it may be possible to conduct an examination faster, thus curtailing the comparatively longer duration of VUS. Furthermore, the learning curve can be shorter than for VUS in fundamental mode. Comparative studies between VUS with harmonic imaging and VUS using colour Doppler or stimulated acoustic emission are not available and warrant further evaluation [15, 16]. Although some authors have used VUS in combination with urethral imaging, due to practical constraints this is not a routine practice in our department and has not been included in the evaluation [17]. The recent introduction of second-generation more stable US contrast media with the further potential of significant dose reduction may turn out to be even more advantageous than low-dose harmonic VUS with Levovist [18]. Overall, harmonic imaging will have a positive impact on VUS and probably promote its widespread use.

Following this study, low-dose contrast-enhanced harmonic VUS has been added to the routine diagnostic imaging for VUR in our department. In a consensus

paper between paediatric radiologists, paediatric nephrologists and paediatric urologists the selection criteria for VUS and VCUG have been defined. This document has been distributed to all internal and external referring physicians. Accordingly, VUS is the primary imaging modality in (a) follow-up cases, (b) in girls having a reflux examination for the first time and (c) for screening purposes. VCUG is the primary imaging modality in (a) boys undergoing their first reflux examination, (b) for depiction of urethral pathology or bladder dysfunction and (c) in cases when US/VUS are limited due to different factors e.g. non-visualization of a kidney because of severe scoliosis. This diagnostic algorithm has led to a significant reduction in the number of VCUG examinations and consequently radiation exposure [19, 20].

Conclusion

Using harmonic imaging for VUS allows a reduction of US contrast medium dose of Levovist by at least half compared to fundamental imaging, without compromising the diagnostic potential of the method. Whenever the option to use harmonic imaging is available, this should be the method of choice to carry out a low-dose contrast-enhanced sonographic reflux examination.

Acknowledgements We are very thankful to Mr. Arne Schaefer for the comprehensive statistical analysis and expert advice.

References

- Darge K (2002) Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasound. *Pediatr Nephrol* 17:52–60
- Valentini AL, De Gaetano AM, Destito C, et al (2002) The accuracy of voiding urosonography in detecting vesicoureteral reflux: a summary of existing data. *Eur J Pediatr* 161:380–384
- Darge K, Zieger B, Rohrschneider W, et al (2001) Contrast-enhanced harmonic imaging for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *AJR Am J Roentgenol* 177:1411–1415
- Darge K, Trusen A, Gordjani N, et al (2003) Intrarenal reflux: diagnosis with contrast-enhanced harmonic US. *Pediatr Radiol* 33:729–731
- Darge K, Troeger J, Duetting T, et al (1999) Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis. *Radiology* 210:201–207
- Darge K, Troeger J (2002) Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol* 43:122–128
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 15:105–109
- Tranquart F, Grenier N, Eder V, et al (1999) Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol* 25:889–894
- Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, et al (2001) Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 221:359–365
- Escape I, Martinez J, Bastart F, et al (2001) Usefulness of echocystography in the study of vesicoureteral reflux. *J Ultrasound Med* 20:145–149
- Mentzel HJ, Vogt S, Joan U, et al (2002) Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children. *Pediatr Nephrol* 17:272–276
- Radmayr C, Klauser A, Pallwein L, et al (2002) Contrast enhanced reflux sonography in children: a comparison to standard radiological imaging. *J Urol* 167:1428–1430
- Piaggio G, Degl Innocenti ML, Toma P, et al (2003) Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 18:18–22
- Nakamura M, Shinozaki T, Taniguchi N, et al (2003) Simultaneous voiding cystourethrography and voiding urosonography reveals utility of sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr* 92:1422–1426
- Valentini AL, Salvaggio E, Manzoni C, et al (2001) Contrast-enhanced grayscale and color doppler voiding urosonography versus voiding cystourethrography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux. *J Clin Ultrasound* 29:65–71

-
16. Riccabona M, Mache CJ, Lindbichler F (2003) Echo-enhanced color doppler cystosonography of vesicoureteral reflux in children: improvement by stimulated acoustic emission. *Acta Radiol* 44:18–23
 17. Bosio M, Manzoni GA (2002) Detection of posterior urethral valves with voiding cystourethrosonography with echo contrast. *J Urol* 168:1711–1715
 18. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, et al (2004) Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* 34:481–487
 19. Galloy M, Mandry D, Pecastaings M, et al (2003) Sonocystography: a new method for the diagnosis and follow-up of vesico-ureteric reflux in children. *J Radiol* 84:2055–2061
 20. Darge K, Zieger B, Rohrschneider W, et al (2001) Reduction in voiding cystourethrographies after the introduction of contrast enhanced sonographic reflux diagnosis. *Pediatr Radiol* 31:790–795