

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

**Kontrastverstärkte sonographische
Diagnostik des vesikoureteralen Refluxes
mit Einsatz von einer 2. Generation US-
Kontrastmittel [SonoVue®] im Vergleich zur
Röntgen-Miktionszystourethrographie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

vorgelegt von
Fabienne Schreiber
aus
Talheim
Würzburg, Mai 2007

Referent: Professor Dr. med. K. Darge

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

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Juli 2007

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern mit herzlichem Dank

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	4
2.1	Allgemeines	4
2.2	Patienten	4
2.3	Untersuchung	5
2.3.1	Miktionsurosonographie (MUS)	5
2.3.1.1	Allgemein	5
2.3.1.2	Harntraktsonographie vor US-Kontrastmittelgabe	5
2.3.1.3	Katheterisierung und Blasenfüllung mit NaCl	6
2.3.1.4	US-Kontrastmittelvorbereitung	6
2.3.1.5	Applikation des US-Kontrastmittels	7
2.3.1.6	Harntraktsonographie nach US-Kontrastmittelgabe	9
2.3.1.7	Diagnose eines VUR in der MUS	10
2.3.2	Miktionszystourethrographie (MCU)	10
2.3.2.1	Allgemein	10
2.3.2.2	Durchführung	10
2.3.2.3	Diagnose eines VUR in der MCU	13
2.4	Untersuchungszeit und Nebenwirkungen	13
2.5	Auswertung	14
3.	Ergebnisse	16
3.1	Diagnose eines VUR in der MUS und der MCU	16
3.1.1	Patienten	16
3.1.2	Nieren-Ureter-Einheiten (NUE)	16
3.1.3	Refluxdiagnosevergleich zwischen MUS und MCU	16
3.2	Referenzmethode MUS und MCU gemeinsam	17
3.3	Refluxgradverteilung in der MUS und der MCU	19
3.4	Vergleich der Modalitäten F, ECI und THI	20
3.4.1	Paarweiser Vergleich von THI und F	21
3.4.2	Paarweiser Vergleich von F und ECI	21
3.4.3	Paarweiser Vergleich von THI und ECI	21
3.5	Übereinstimmung der Bewerter	22

3.6	Untersuchungsdauer	22
3.7	Nebenwirkungen	22
4.	Diskussion	23
4.1	Entstehung, Verlauf und Folgen eines vesikoureteralen Refluxes (VUR)	23
4.2	Bildgebende Diagnostik zur Refluxprüfung	24
4.3	Verwendung von US-Kontrastmitteln	25
4.3.1	Die ersten US-Kontrastmittel	25
4.3.2	Neuere US-Kontrastmittel	26
4.4	SonoVue® versus Levovist®	27
4.5	Ultraschallmodalitäten	27
4.6	SonoVue® in Verbindung mit Harmonic Imaging	30
4.7	Vergleich von SonoVue®-Studien	31
4.8	Indikationen für die Durchführung einer MCU oder MUS	31
4.9	Vergleich von MUS und MCU	31
4.10	Vorteile von SonoVue®	32
5.	Zusammenfassung	33
6.	Literaturverzeichnis	35
7.	Anhang	44
7.1	Datenerhebungsbogen	44
7.2	Tabellen	46
7.3	Abbildungen	46

1. Einleitung

Vesikoureteraler Reflux (VUR) bedeutet, dass Urin, welcher bereits in der Harnblase war, in den Harnleiter, das Nierenbecken und die Nierenkelche zurückfließt. Häufig ist ein VUR mit Harnwegsinfekten (HWI) assoziiert [9]. Um Folgeschäden, v.a. die Refluxnephropathie, zu vermeiden, ist es wichtig, frühzeitig die Diagnose VUR zu stellen. Die Refluxnephropathie ist eine häufige Ursache für Bluthochdruck im Kindesalter und kann bis zu einer Nierenerkrankung im Endstadium führen [33].

Zur Diagnostik des VUR finden derzeit drei unterschiedliche Methoden Verwendung. Dabei handelt es sich um die Miktionszystourethrographie (MCU), die Radionuklidzystographie (RNC) und die Miktionsurosonographie (MUS). Die MCU wird als Standardmethode betrachtet. Bei der MCU können während einer Untersuchung an den Gonaden hohe Strahlenbelastungen auftreten [55]. Da manche Patienten mehrmals im Verlauf untersucht werden müssen, stellt diese Untersuchungsmethode immer wieder eine Strahlenbelastung dar. Es konnte in den vergangenen Jahren eine Reduktion der Strahlenbelastung einer MCU durch Einführung der digitalen Durchleuchtung und der gepulsten Durchleuchtung erreicht werden [16,34].

In der Vergangenheit wurde schon nach anderen Methoden gesucht, um die Strahlung weiter zu vermindern. Mittels der RNC gelang es, die Strahlenbelastung gering zu halten. Die RNC führte aber zu einer geringeren Ortsauflösung [59]. Mit der Einführung des Ultraschalls in die Diagnostik des VUR legten Tremewan et al. 1976 den Grundstein für die strahlungsfreie Diagnostik des VUR [69]. Seit dieser Zeit wurde versucht, die Ultraschalluntersuchung zu verbessern. Für die Verbesserung der MUS bedeutete dies zum einen die Entwicklung stabiler Ultraschall-Kontrastmittel (US-Kontrastmittel) und zum anderen die Entwicklung neuer Ultraschalltechnologien.

Ein erstes industriell hergestelltes US-Kontrastmittel, welches für die MUS angewendet wurde, war Alunex®. Dieses US-Kontrastmittel besteht aus auf Albumin basierenden Mikrobläschen [4]. Danach folgte Echovist®, ein US-Kontrastmittel welches auf Galaktose basiert. Echovist® konnte aber aufgrund

der sehr instabilen Mikrobläschen nicht überzeugend in der Routine eingesetzt werden [22].

Die Kontrastdauer konnte mit der Einführung von Levovist® verlängert werden. Levovist® besteht aus Mikrobläschen, die auf Galaktose basieren. Diese werden durch eine zusätzliche Palmitinsäureschicht stabilisiert [50]. Dadurch können die Mikrobläschen im Harntrakt über 30 Minuten stabil bleiben [11,14,18,46,72].

SonoVue® ist ein US-Kontrastmittel der zweiten Generation. SonoVue® besteht aus Schwefelhexafluorid-haltigen Mikrobläschen, die durch eine Phospholipidschicht stabilisiert werden. Zusätzlich enthält es u.a. Palmitinsäure. Gemischt mit 0,9%iger Kochsalzlösung entsteht eine Dispersion mit Millionen von Mikrobläschen. Ein Vorteil von SonoVue® gegenüber Levovist® ist, dass eine geringere Dosis für die MUS gebraucht wird. Ascenti et al. verwendeten 0,5% des Blasenfüllungsvolumens [3]. Im Gegensatz dazu wurde bei verschiedenen Studien mit Levovist® 5, 10 oder sogar 15% des Blasenfüllungsvolumens verwendet [17,26,28,40,54].

In mehreren Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass die MUS mit Einsatz von Levovist® vergleichbar mit der MCU in der Refluxdiagnostik ist [22,24]. Die Ultraschalluntersuchung konnte durch die Entwicklung einer neuen Ultraschallmodalität weiter verbessert werden. Bei dieser Modalität handelt es sich um das Harmonic Imaging. Mittels Tissue Harmonic Imaging (THI) und Echo Contrast Imaging (ECI) wurden eine bessere Orts- und Kontrastauflösung erreicht [8]. Die Mikrobläschen können durch das Harmonic Imaging besser dargestellt werden als in der fundamentalen Bildgebung [20].

Die höheren Kosten von US-Kontrastmitteln tragen dazu bei, dass die Röntgenuntersuchung immer noch häufiger durchgeführt wird als die Ultraschalluntersuchung, obwohl Ultraschallgeräte weit verbreitet sind. Diesem Kostenproblem könnte eventuell mit einer Verringerung der Kontrastmittelmenge entgegengewirkt werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die MCU mit der kontrastverstärkten sonographischen Diagnostik des VUR zu vergleichen mit Anwendung eines US-Kontrastmittels der zweiten Generation (SonoVue®) in einer vergleichbar niedrigen Dosis. Die

verwendete Dosis betrug 1% des Blasenfüllungsvolumens. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich von fundamentaler Bildgebung, THI und ECI (Ensemble™ Tissue Harmonic Imaging®) in Bezug auf die Darstellbarkeit der Mikrobläschen.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über ein Jahr (2003 - 2004). Die Studie war von der Ethikkommission genehmigt worden und wurde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) registriert. Zudem wurde eine Patientenversicherung abgeschlossen.

2.2 Patienten

Das Patientenkollektiv bestand aus 40 Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Das Durchschnittsalter betrug 4,5 Jahre bei einer Altersspanne von einem Monat bis 15 Jahren. Es wurden 10 Jungen und 30 Mädchen auf vesikoureteralen Reflux (VUR) untersucht. 35 Patienten hatten jeweils eine normale Nierenanlage beidseits, 3 Patienten hatten eine Doppelniere auf einer Seite, ein Patient hatte eine beidseitige Doppelnierenanlage und ein Patient besaß eine Einzelniere.

Die Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen zur Refluxprüfung vorgeschickt. Als Indikation hatten 57,5% der Patienten Harnwegsinfekte. 12,5% der Patienten kamen zur Verlaufskontrolle. 10% der Patienten hatten eine Enuresis und 2,5% eine Erweiterung des Nierenbecken-Kelch-Systems (NBKS) als Indikation. 17,5% hatten andere Ursachen wie zum Beispiel eine Ureterabgangsstenose oder eine Meningomyelozele [Tab.1].

Indikation	Anzahl der Patienten (n)
Harnwegsinfekt	23
Verlaufskontrolle	5
Enuresis	4
NBKS-Erweiterung	1
andere Ursachen (z.B. Meningomyelozele)	7

Tabelle 1: Indikationen für eine Refluxprüfung

2.3 Untersuchung

Bei den Patienten wurden jeweils zwei Untersuchungen direkt hintereinander durchgeführt. Als erstes erfolgte die MUS, anschließend die MCU. Vor der Durchführung der beiden Untersuchungen wurden den Eltern die beiden Methoden erklärt und deren schriftliche Einverständnis eingeholt. Waren die Patienten alt genug, so wurde auch ihnen die Vorgehensweise altersentsprechend erläutert.

2.3.1 Miktionsurosonographie (MUS)

2.3.1.1 Allgemein

Für die Ultraschalluntersuchungen aller Patienten wurde ein Sonoline® Elegra Ultraschallsystem (Siemens Medical Systems Inc., Issaquah, WA, USA) verwendet. Das Ultraschallsystem verfügte über den Fundamental-Mode und den Harmonic Imaging-Mode mit den Modalitäten Tissue Harmonic Imaging (THI) und Echo Contrast Imaging (ECI) (Ensemble™ Tissue Harmonic Imaging®). Während einer Untersuchung konnte zwischen den 3 Modalitäten Fundamental (F), THI und ECI alternierend gewechselt werden.

Sämtliche Aufnahmen wurden in B-Bild dargestellt. Die Bilder wurden zunächst digital gespeichert und anschließend auf Laserfilm ausgedruckt (Scopix LR 5200, Agfa-Gevaert N.V., Mortsel, Belgien). In Abhängigkeit von der Größe des Patienten wurden unterschiedliche Schallköpfe verwendet. Es konnte zwischen zwei konvexen Schallköpfen mit 3,5 MHz oder 5,0 MHz und einem linearen Schallkopf mit 7,5 MHz gewählt werden.

2.3.1.2 Harntraktsonographie vor US-Kontrastmittelgabe

Vor jeder US-Kontrastmittelgabe erfolgte eine Nativuntersuchung des Harntraktes. Es wurden Nieren, Blase und eventuell die Ureteren dargestellt. Es war besonders auf die retrovesikal gelegene Region und auf die Ureteren, sofern diese darstellbar waren, zu achten. Die Nieren wurden in Bauch- und Rückenlage geschallt. Es wurde das Nierenvolumen bestimmt und der Durchmesser des Nierenbeckens gemessen.

2.3.1.3 Katheterisierung und Blasenfüllung mit NaCl

Für die Katheterisierung wurden Ernährungssonden (Maersk Medical A/S, Dänemark) mit einem Durchmesser von CH 5 oder CH 6 und einer Länge von 40cm verwendet. Die transurethrale Einlage der Ernährungssonde erfolgte unter aseptischen Bedingungen. Die Harnröhrenmündung wurde desinfiziert und die Katheterspitze wurde mit sterilem, lidocainhaltigem Gel (Instillagel®, Farco-Pharm, Köln) benetzt. Der Katheter wurde weit in die Blase vorgeschoben. Um zu verhindern, dass der Katheter bei der Miktion disloziert, wurde er am Oberschenkel des Patienten mit Heftpflaster fixiert. Nun wurde die Blase mit vorgewärmter (~ 37°C) Kochsalzlösung gefüllt. Die NaCl-Lösung wurde aus Plastikbehältern entnommen [25].

2.3.1.4 US-Kontrastmittelvorbereitung

Während der Untersuchung wurde das US-Kontrastmittel SonoVue® (8 µl/ml, Pulver und Lösungsmittel) vorbereitet. Die Herstellung der gebrauchsfertigen Dispersion wurde wie folgt durchgeführt [Abb.1]:

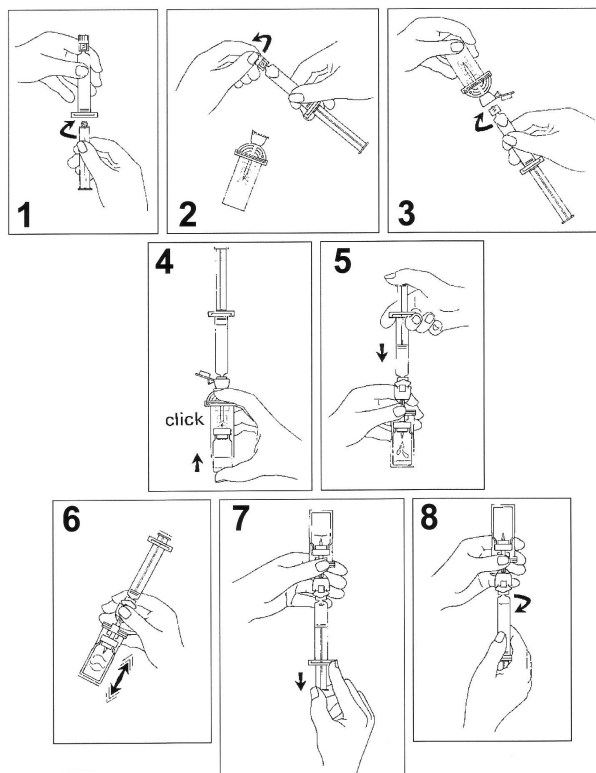


Abb.1 Darreichung mit separatem MiniSpike Transfer System [15]

1. Befestigung der Kolbenstange an der Spritze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn.
2. Öffnung des Blisters des MiniSpike Transfer Systems und Entfernung der Spitzenabdeckung der Spritze.
3. Entfernung der Abdeckung des Transfersystems und Verbindung der Spritze mit dem Transfersystem durch Einschrauben im Uhrzeigersinn.
4. Entfernung der Plastikschutzkappe von der Durchstechflasche, Einführung der Durchstechflasche in die durchsichtige Hülle des Transfersystems und festes Zusammendrücken der beiden Teile.
5. Entleerung des Inhaltes der Spritze in die Durchstechflasche durch Herunterdrücken der Kolbenstange.
6. Schütteln der Flasche bis eine milchig weiße Flüssigkeit entsteht (20 sek.).
7. Drehen des Systems auf den Kopf und Aufziehen des US-Kontrastmittels in die Spritze.
8. Abschrauben der Spritze vom Transfersystem.

Teilweise wurde das US-Kontrastmittel mit einer normalen 10ml Spritze aufgezogen, da nicht die ganze Dispersion für einen Patienten benötigt wurde. Somit konnte der Rest des US-Kontrastmittels in der Flasche für einen weiteren Patienten aufgehoben werden, sofern innerhalb von 6 Stunden am selben Tag eine MUS durchgeführt wurde.

2.3.1.5 Applikation des US-Kontrastmittels

Das US-Kontrastmittel wurde langsam über den liegenden Katheter appliziert. Die Menge an SonoVue® betrug 1% der Blasenfüllung. Das Blasenvolumen wurde vorher mit Hilfe der Formel $V_{\text{Blase}} = (D_{\text{Höhe}} \cdot D_{\text{Breite}} \cdot D_{\text{Tiefe}}) \cdot 0,5$ berechnet bzw. mit der Menge der NaCl-Gabe abgeglichen. Die Applikation wurde unter Ultraschallkontrolle durchgeführt. Die Mikrobläschen des US-Kontrastmittels verteilten sich zuerst direkt unter dem Blasendach, da das spezifische Gewicht des US-Kontrastmittels niedriger ist als das des Urins und der Kochsalzmischung. Nach Gabe von einigen ml NaCl verteilte es sich homogen in der Blase. Es traten keine akustischen Schallschatten auf [Abb.2].

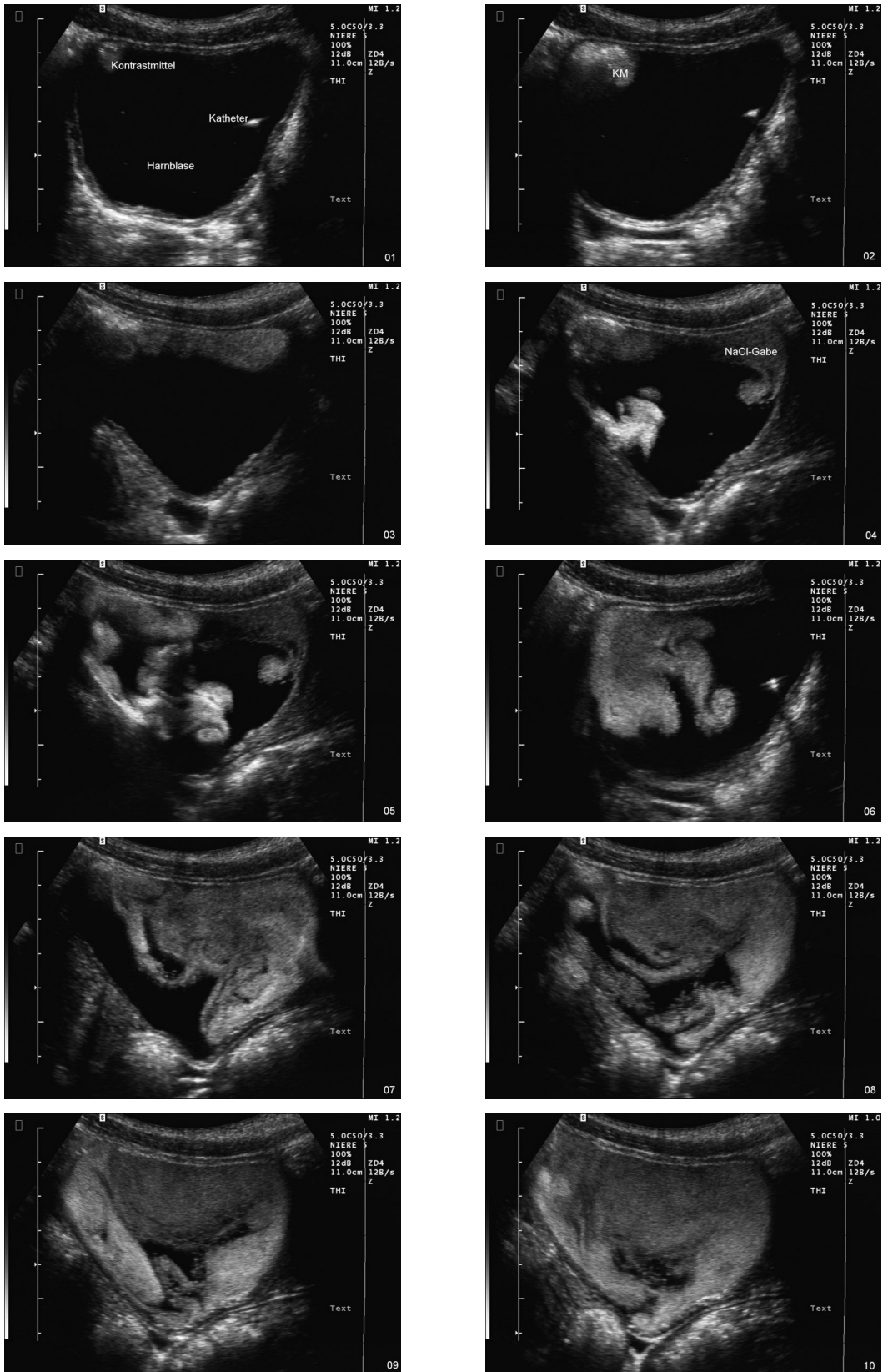


Abb.2 Blasenfüllungsserie (Blase längs): Das US-Kontrastmittel (SonoVue®) verteilt sich am Anfang direkt unter dem Blasendach (02). Nach NaCl-Gabe (04) verteilt es sich homogen in der Blase. Die hier angewendete Modalität ist THI.

2.3.1.6 Harntraktsonographie nach US-Kontrastmittelgabe

Mit Hilfe der soft-touch-Tastaturen auf der Konsole konnte innerhalb einer Sekunde zwischen den drei Modalitäten F, THI und ECI gewechselt werden. Der schnelle Wechsel zwischen den einzelnen Modalitäten war von Vorteil, um möglichst identische Schnittbilder zu dokumentieren, die auch zeitlich sehr nah beieinander lagen. Dies war notwendig, da später ein Vergleich der Darstellbarkeit des VUR durch die Mikrobläschen in den Modalitäten F, THI und ECI durchgeführt wurde.

Es wurden zunächst die Blase und der retrovesikale Raum dargestellt. Danach wurden die Nieren von ventral und dorsal geschallt. Die Patienten wurden, wo möglich, aufgefordert zu miktionieren. Dies konnte in liegender Position auf eine unterliegende Windel oder aber in sitzender Position in eine Bettschüssel erfolgen. Während der Miktion wurden wieder abwechselnd beide Nieren geschallt. Es war nach der US-Kontrastmittelgabe die ganze Zeit darauf zu achten, ob Mikrobläschen in den Ureteren oder im NBKS zu sehen waren [Abb.3]. Anschließend wurde bei allen Patienten in Rückenlage der Restharn bestimmt.

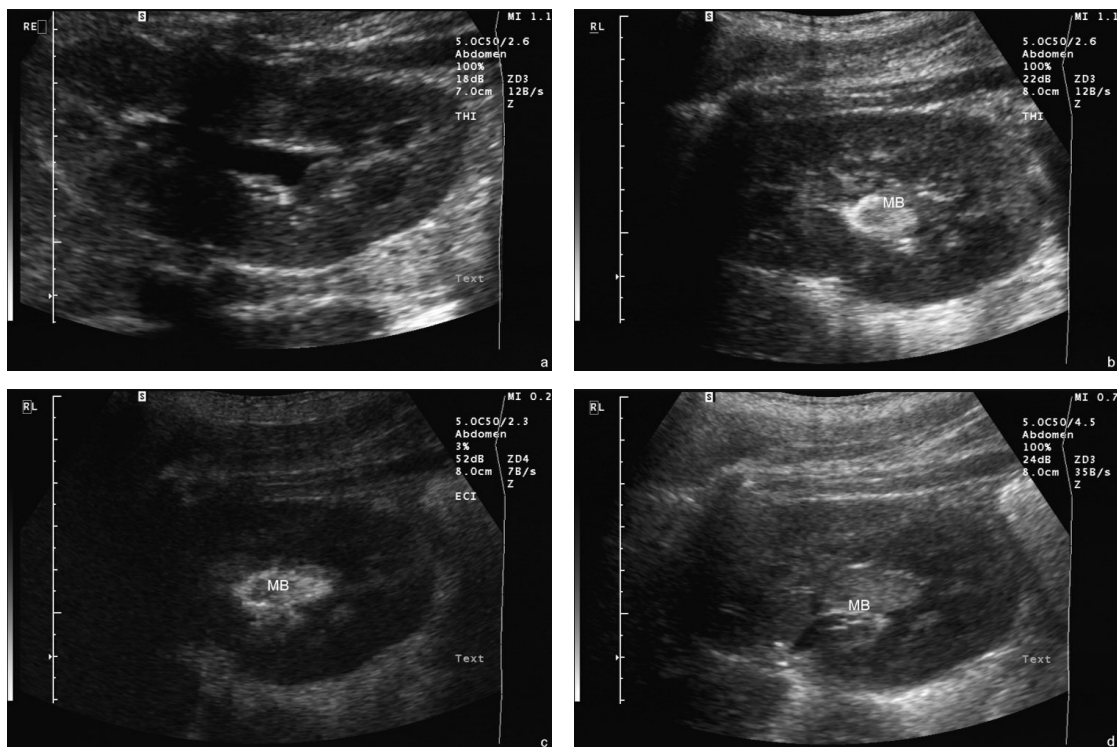


Abb.3 Darstellung der Mikrobläschen [MB], rechte Niere, vor US-Kontrastmittelgabe (a), nach US-Kontrastmittelgabe in den US-Modalitäten THI (b), ECI (c) und F (d)

Um eine gute Darstellbarkeit der Mikrobläschen zu bekommen, wurde der mechanische Index (MI) automatisch der jeweiligen Modalität angepasst. Der MI lag im F-Mode zwischen 0,4 und 1,1, im THI-Mode zwischen 0,8 und 1,6 und im ECI-Mode zwischen 0,1 und 0,4. Die Power lag in den Modalitäten F und THI konstant bei 100%. Bei der Modalität ECI variierte die Power abhängig von der benutzten Frequenz (1% bei 3,5MHz, 3% bei 5MHz und 10% bei 7,5MHz).

2.3.1.7 Diagnose eines VUR in der MUS

Ob ein vesikoureteraler Reflux diagnostiziert wurde war davon abhängig, ob echoreiche, flottierende Mikrobläschen im Ureter oder im Nierenbecken (NB) zu sehen waren. Die Einteilung der Refluxgrade erfolgte wie von Darge et al. vorgeschlagen [21]. Es wurden 5 Refluxgrade unterschieden. Grad 1 bedeutete, dass die Mikrobläschen nur im Ureter zu sehen waren. Bei Grad 2 konnte man sie im Nierenbecken, welches aber nicht erweitert war, sehen. Waren Mikrobläschen im Nierenbecken zu sehen und lagen eine NB-Erweiterung von mindestens 10mm mit zusätzlich moderat erweiterten Kelchen vor, handelte es sich um Grad 3. Bei sichtbaren Mikrobläschen im NB und signifikant erweiterten Nierenbecken und Kelchen konnte ein Grad 4 diagnostiziert werden. Fanden sich zusätzlich ein Verlust der NBKS-Kontur und ein dilatierter, geschlängelter Ureter, handelte es sich um Grad 5.

2.3.2 Miktionszystourethrographie (MCU)

2.3.2.1 Allgemein

Für die Röntgenuntersuchung wurde ein Polystar T.O.P. (Siemens, Erlangen) mit einer gepulsten digitalen Durchleuchtungseinheit mit "last-image-hold" Option verwendet. Die Aufnahmen wurden wie bei der MUS zuerst digital gespeichert und danach ausgedruckt.

2.3.2.2 Durchführung

Die MCU wurde direkt im Anschluß an die MUS durchgeführt. Der zuvor gelegte Katheter wurde nicht entfernt und konnte somit für die folgende

Röntgenuntersuchung erneut verwendet werden. Die MCU erfolgte nach einem festgelegten Standardschema.

Die leere Blase wurde unter fluoroskopischer Kontrolle mittels einer Spritze über den Katheter mit dem vorgewärmten wasserlöslichen Röntgenkontrastmittel Imeron® 150 (Bracco - Byk Gulden GmbH, Konstanz) gefüllt. Die zu applizierende Menge entsprach derjenigen, die zur Blasenfüllung in der MUS verwendet wurde. Standardgemäß wurden Aufnahmen während und nach der Blasenfüllung, sowie während und nach der Miktion gemacht. War ein Reflux erfolgt wurde auch dieser per Aufnahme dokumentiert [Abb.4]. Die Urethra konnte während der Miktion in ihrer gesamten Länge dargestellt werden.

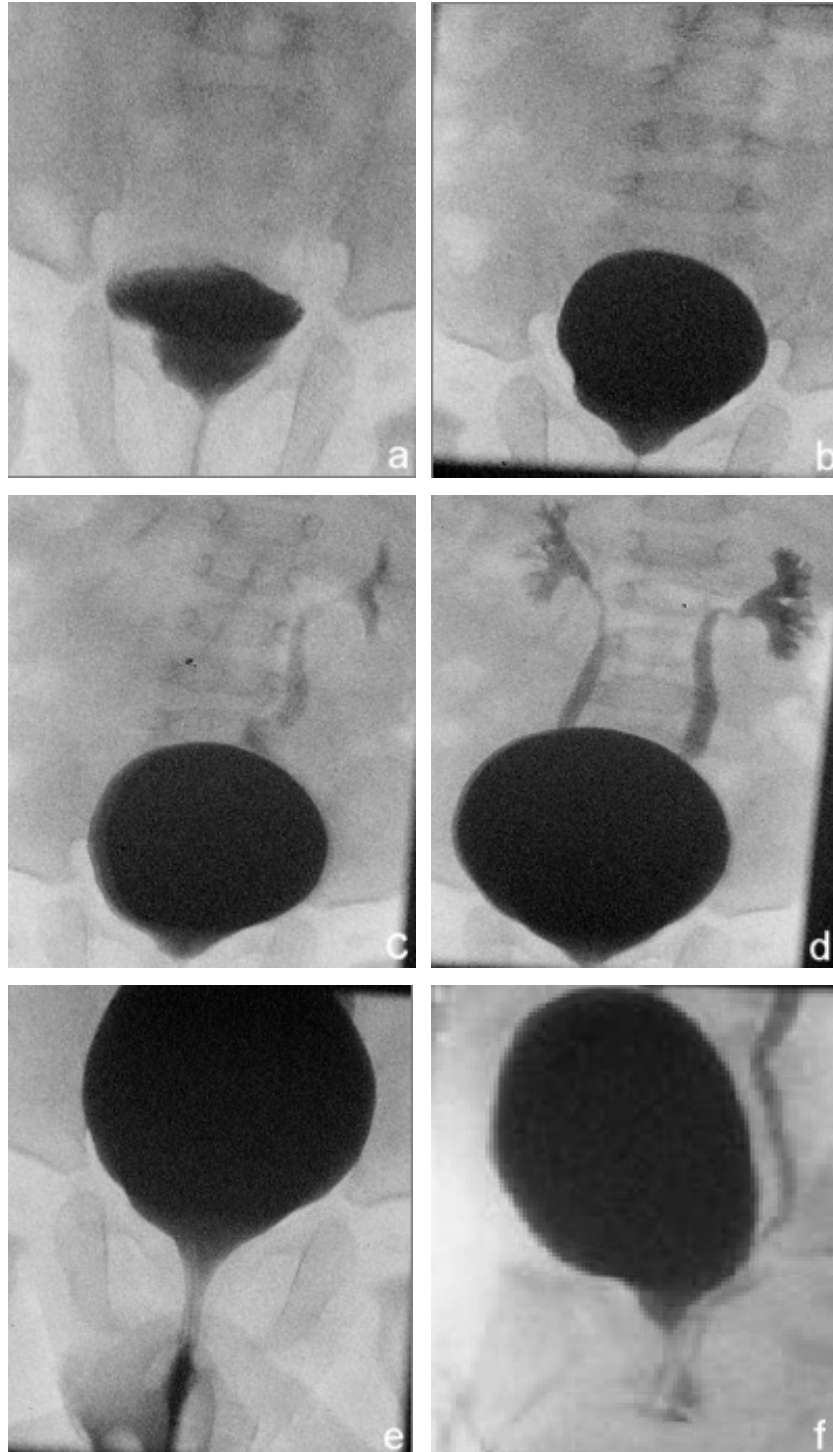


Abb.4 MCU-Bilderserie (gepulste Durchleuchtung bei einem Mädchen):
 Füllung (a), volle Blase (b), erst VUR links (c), danach beidseits Grad 2
 (d), Miktion - Harnröhre (e), seitlich geringer Reflux in der Vagina (f)

2.3.2.3 Diagnose eines VUR in der MCU

Die Gradeinteilung erfolgte nach dem internationalen System der Klassifikation des VUR der International Reflux Study in Children [43]. Grad 1 wurde diagnostiziert, wenn ein Reflux im Ureter zu sehen war. Waren Nierenbecken und Nierenkelche beteiligt, handelte es sich um einen Grad 2. Bei Vorliegen milder oder moderater Dilatationen des Ureters und/oder gewundenem Ureter, bei vorliegenden Dilatationen des Nierenbeckens und der Nierenkelche, aber ohne oder gering vorhandener Abstumpfung des Nierengewölbes wurde ein Grad 3 diagnostiziert. Bei Grad 4 konnte eine weitere Zunahme der Dilatation sowohl der Ureteren als auch des NBKS festgestellt werden. Massive Dilatationen aller zuvor genannten Strukturen und überwiegender Verlust der Papillenimpressionen wurde als Grad 5 angesehen [Abb.5].

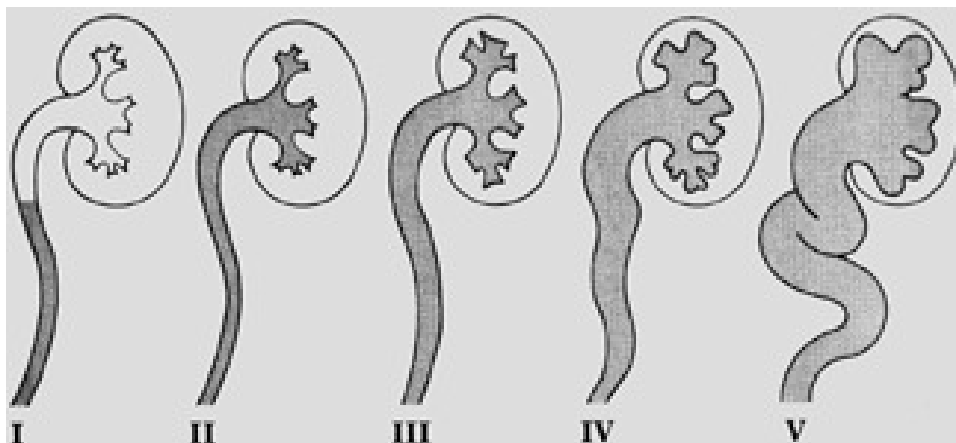


Abb.5 Refluxgradeinteilung des VUR [36]

2.4 Untersuchungszeit und Nebenwirkungen

Nach den abgeschlossenen Untersuchungen konnte mit Hilfe des gewonnenen Bildmaterials die Untersuchungsdauer der MUS bzw. der MCU ermittelt werden. Es wurde während den Untersuchungen darauf geachtet, ob Nebenwirkungen auftraten. Abhängig vom Alter der Patienten wurden auch diese darüber befragt. Nach 24 Stunden erfolgte eine telefonische Nachfrage bei den Eltern bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen.

2.5 Auswertung

Die Studie bestand aus zwei Teilen. Der erste Teil befasste sich mit dem Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden MUS und MCU. Um die beiden Untersuchungsmethoden miteinander vergleichen zu können wurde die Anwesenheit bzw. Abwesenheit eines VUR bei den Patienten bzw. in den Nieren-Ureter-Einheiten (NUE) bewertet. Per definitionem wurde ein Nierenbecken mit dazugehörigem Ureter als eine NUE angesehen. Eine Doppelnieren mit Ureter duplex entsprach somit 2 NUE. Bezogen auf das Patientenkollektiv wurden somit 84 NUE untersucht.

Um auf vergleichbare Ergebnisse zu kommen, war es von Vorteil, wenn es sowohl während der MUS als auch der MCU zur Miktion kam oder wenn die Patienten während beider Untersuchungen nicht miktionierten. 39 Patienten (97,5%) waren jeweils in der Lage, bei beiden Untersuchungen zu miktionieren. Lediglich ein Patient konnte während beider Untersuchungen nicht miktionieren. Die erhobenen Befunde und die dokumentierten Bilder wurden gesammelt und nochmals durch einen erfahrenen Kinderradiologen beurteilt. Zur Standardisierung der Daten diente ein Datenerhebungsbogen [s. Anhang].

Im zweiten Teil wurde ein Vergleich der drei Ultraschallmodalitäten F, ECI und THI vorgenommen. Für den Vergleich der Modalitäten war es notwendig, eine verblindete Bewertung durchzuführen. Verblindete Bewertung heißt, dass auf den Bildern sämtliche Daten, wie z.B. Modalität, Frequenz, entfernt wurden. Es wurden drei hintereinander geschaltete und dokumentierte Ultraschallbilder eines Patienten in den Modalitäten F, ECI und THI verblindet. Diese drei Bilder lagen zeitlich so nah beieinander, dass die Bildausschnitte beinahe identisch waren. Die Bilder stammten alle von Patienten mit VUR in der MUS, da festgestellt werden sollte, mit welcher der drei Modalitäten die Mikrobläschen bei Reflux am besten zu sehen waren. Insgesamt waren 39 Bilder zu bewerten. Die Bewertung erfolgte durch zwei Kinderradiologen (Bewerter 1 und 2). Bewerter 1 war sehr erfahren und hatte schon über 1000 MUS-Untersuchungen durchgeführt. Bewerter 2 hatte weniger als 100 dieser Untersuchungen durchgeführt. Es wurden zwei unterschiedliche Bewertungsarten, nämlich Ranking und Scoring, angewendet.

Beim Ranking wurden die Bilder in Dreiergruppen dargeboten. Insgesamt waren es 13 Gruppen. Eine Gruppe enthielt die drei Bilder eines Patienten in F, ECI und THI. Somit wussten die Bewerter vorher, dass innerhalb einer Dreiergruppe jede Modalität einmal vorhanden sein musste. Beim Scoring wurden die Bilder aller Patienten gemischt dargeboten. Es wurde eine zufällige Reihenfolge erstellt. Die Bewerter konnten nicht erraten, wann eine bestimmte Modalität auftreten musste. Sowohl beim Ranking als auch beim Scoring konnten für jedes Bild die Werte 0-3 vergeben werden. Der Wert 0 bedeutete, dass keine Mikrobläschen zu sehen waren. Waren die Mikrobläschen schwer zu sehen, wurde der Wert 1 vergeben. Für eine gute Sichtbarkeit der Mikrobläschen stand der Wert 2 und für die beste Sichtbarkeit der Mikrobläschen der Wert 3.

Es erfolgte nun die statistische Analyse der erhobenen Daten. Für alle statistischen Auswertungen wurde das Statistikprogramm SPSS 10.0.7 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, USA) verwendet. Es wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert berechnet. Für die Vergleiche der beiden Untersuchungsmethoden fanden der Kappa-Wert als Korrelationskoeffizient und der Wilcoxon-Test Anwendung. Bei asymmetrischer Verteilung der Werte wurde der Kendall-Tau-b-Wert benutzt. Für die Vergleiche der drei Modalitäten wurden der Kruskal-Wallis-Test und der Post-Hoc-Test verwendet. Um die Übereinstimmung der Bewerter zu überprüfen, wurde der Kappa-Wert berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Diagnose eines VUR in der MUS und der MCU

3.1.1 Patienten

Es wurden insgesamt 40 Patienten auf vesikoureteralen Reflux (VUR) untersucht. Bei 11 Patienten wurde sowohl in der MUS als auch in der MCU ein VUR diagnostiziert. Bei jeweils 3 Patienten konnte nur mittels einer Methode, entweder in der MUS oder in der MCU, ein Reflux diagnostiziert werden.

3.1.2 Nieren-Ureter-Einheiten (NUE)

Die Anzahl der NUE betrug 84. Wenn man die NUE betrachtet, wurde in 25 NUE ein Reflux festgestellt. In 8 NUE (9,5%) fand sich keine Übereinstimmung der beiden Methoden im Vorhandensein eines VUR. In 76 NUE (90,5%) gab es eine Übereinstimmung der beiden Methoden in der Anwesenheit oder Abwesenheit eines VUR. In 5 NUE wurde nur in der MUS ein VUR festgestellt. Es wurde zweimal ein Grad 1 und dreimal ein Grad 2 diagnostiziert. In 3 NUE wurde nur in der MCU ein VUR festgestellt. In allen 3 NUE wurde ein Grad 1 diagnostiziert. [Tab.2]

	Patienten		NUE	
Insgesamt	40		84	
VUR negativ	23	57,5%	59	70,2%
VUR positiv	17	42,5%	25	29,8%
Übereinstimmung			76	90,5%
Keine Übereinstimmung			8	9,5%
VUR nur in MUS	3		5	
VUR nur in MCU	3		3	

Tabelle 2: Ergebnisse aus der MUS und MCU

3.1.3 Refluxdiagnosevergleich zwischen MUS und MCU

Im Vergleich der beiden Methoden, wobei die MCU die Referenzmethode war, konnten eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 92,2% erreicht

werden. Der positive Vorhersagewert (PVW) betrug 77,3% und der negative Vorhersagewert (NVW) 95,2%. [Tab.3]

		MCU		
		VUR pos.	VUR neg.	Gesamt
MUS	VUR pos.	17	5	22
	VUR neg.	3	59	62
	Gesamt	20	64	84

Tabelle 3: Diagnosevergleich eines VUR in der MUS und MCU (Referenzmethode)

Es erfolgte nun die Beurteilung, ob ein Reflux vorhanden war oder nicht. Welcher Refluxgrad diagnostiziert wurde spielte zunächst keine Rolle. Der Kappa-Wert von 0,746 war signifikant ($p < 0,001$). MUS und MCU hatten demnach eine hohe Übereinstimmung in Bezug auf die Beurteilung, ob ein Reflux vorhanden war oder nicht.

Alle Berechnungen beziehen sich auf die NUE. Deshalb wurden auch seitengetrennte Berechnungen durchgeführt, um eine abhängige Beobachtung auszuschließen.

Auf der rechten Seite betrug die Sensitivität 90%, die Spezifität 92,3%, der PVW 75% und der NVW 97,3%. Auf der linken Seite betrug die Sensitivität 80%, die Spezifität 94,7%, der PVW 80% und der NVW 94,7%. Der Kappa-Wert betrug rechts 0,756 und links 0,735. Beide Werte waren signifikant ($p < 0,001$). Die seitengetrennten Werte waren denen der nicht seitengetrennten Werte sehr ähnlich.

3.2 Referenzmethode MUS und MCU gemeinsam

Die beiden Untersuchungen MUS und MCU unterscheiden sich in der Refluxdiagnoserate. In vielen Studien wurde festgestellt, dass die Anzahl der nur in der MUS diagnostizierten Refluxe größer ist als in der MCU [17,54]. Auch das Ergebnis dieser Studie zeigte eine höhere Anzahl an diagnostizierten Refluxen in der MUS. In 5 NUE wurde nur in der MUS ein Reflux festgestellt. In

3 NUE fiel das Ergebnis in der MUS negativ aus, in der MCU dagegen positiv. Aufgrund dieser Ergebnisse würden bei alleiniger Anwendung der MCU als Referenzmethode die richtig positiven Refluxe in der MUS als falsch negative in der MCU gewertet werden.

Um dem beschriebenen Problem entgegenzuwirken, wurde versucht, ein Vergleich mit MUS und MCU zusammen als Referenzmethode durchzuführen. Dabei wurden die Ergebnisse von MUS und MCU kombiniert. Sobald in einer der beiden Untersuchungen ein Reflux diagnostiziert wurde, wurde das Ergebnis als positiv gewertet [Tab.4]. Ein allgemeiner Vergleich der beiden Methoden war eigentlich nicht zulässig, da für die Spezifität und den PVW definitionsgemäß 100% errechnet wurden. Es konnten allerdings mittels der Sensitivität und dem NVW Aussagen über die beiden Methoden gemacht werden.

		MUS + MCU		Gesamt
		VUR pos.	VUR neg.	
MUS	VUR pos.	22	0	22
	VUR neg.	3	59	62
	Gesamt	25	59	84
MCU	VUR pos.	20	0	20
	VUR neg.	5	59	64
	Gesamt	25	59	84

Tabelle 4: Vergleich der MUS und der MCU mit MUS und MCU zusammen als Referenzmethode

Für die MUS wurde eine Sensitivität von 88% errechnet. Die Sensitivität der MCU lag mit 80% etwas niedriger. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied der Sensitivität. Der Anteil der richtig diagnostizierten VUR war bei der MUS höher als bei der MCU. Der NVW brachte ein ähnliches Ergebnis hervor. Er lag bei der MUS bei 95,2% und bei der MCU bei 92,2%.

3.3 Refluxgradverteilung in der MUS und der MCU

In 17 NUE wurden mit Hilfe beider Untersuchungsmethoden ein VUR diagnostiziert. In 9 Fällen stimmten die Refluxgrade überein. Sechsmal wurde jeweils ein Grad 2 und dreimal ein Grad 4 festgestellt. In 5 NUE wurde in der MUS ein höherer Refluxgrad festgestellt. In 2 Fällen war in der MUS ein Grad 2 und in der MCU ein Grad 1, in zwei weiteren Fällen war in der MUS ein Grad 3 und in der MCU ein Grad 2 und in einem Fall war in der MUS ein Grad 3 und in der MCU nur ein Grad 1 diagnostiziert worden. In insgesamt 3 NUE wurde in der MCU ein höherer Refluxgrad gesehen. Zweimal wurde in der MCU ein Grad 4 und in der MUS ein Grad 3 festgestellt. Einmal war in der MCU ein Grad 3 zu sehen und in der MUS ein Grad 2 [Tab.5]. Weder in der MUS noch in der MCU war ein Grad 5 in dieser Untersuchungsserie festgestellt worden.

		MCU					Gesamt
		1	2	3	4	5	
MUS	1						0
	2	2	6	1			9
	3	1	2		2		5
	4				3		3
	5						0
Gesamt		3	8	1	5	0	17

Tabelle 5: Vergleich der Refluxgrade, die durch beide Methoden identifiziert wurden

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Kappa-Wert von 0,546 ($p < 0,001$) bezogen auf die Beurteilung der Refluxgrade in der MUS und der MCU. Die beiden Methoden stimmten mittelhoch überein.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde zusätzlich geprüft, ob eine der beiden Methoden systematisch grundsätzlich höhere Refluxgrade einstuft. Rein deskriptiv liefert die MUS bei Betrachtung der oben genannten Ergebnisse häufiger höhere Refluxgrade als die MCU. Der Unterschied ist aber nicht signifikant ($p = 0,114$).

Es wurde auch hier eine seitengetrennte Berechnung durchgeführt. Da eine asymmetrische Verteilung der Tabelle vorlag, wurde anstatt des Kappa-Wertes der Kendall-Tau-b-Wert berechnet. Auf der rechten Seite war der Kendall-Wert

0,769 ($p < 0,001$) und auf der linken Seite 0,782 ($p < 0,001$). Die Werte sind statistisch signifikant. Bei der Überprüfung, ob eine der beiden Methoden grundsätzlich einen höheren Refluxgrad diagnostiziert, konnte auch bei der seitengetrennten Berechnung mittels des Wilcoxon-Tests kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Rechts war $p = 0,160$, links war $p = 0,417$.

3.4 Vergleich der Modalitäten F, ECI und THI

Im zweiten Teil der Studie wurde ein Vergleich der drei Modalitäten F, ECI und THI bezüglich der Darstellbarkeit der Mikrobläschen durchgeführt. Für die Auswertung wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Es wurden das Ranking und das Scoring der beiden Bewerter getrennt ausgewertet.

Die Ergebnisse im Ranking zeigten bei beiden Bewertern ein statistisch hoch signifikantes Ergebnis. Bei Bewerter 1 war $p = 0,003$ und bei Bewerter 2 war $p = 0,017$. Daraus ist zu schließen, dass es im Allgemeinen einen signifikanten Unterschied zwischen der Einschätzung der Darstellbarkeit der Mikrobläschen in den unterschiedlichen Modalitäten gibt.

Im Scoring zeigte sich lediglich bei Bewerter 2 ($p = 0,016$) eine hohe Signifikanz. Bei Bewerter 1 ($p = 0,182$) lag kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Diese Diskrepanz im Scoring kann eventuell darauf zurückgeführt werden, dass Bewerter 1 mehr Erfahrung (> 1000 Untersuchungen) als Bewerter 2 (< 100 Untersuchungen) aufwies und es Bewerter 1 dadurch leichter fiel, feinere Unterschiede besser zu erkennen. Durch die Erfahrung von Bewerter 1 werden einzelne Mikrobläschen schneller und besser erkannt. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Bewerter im Scoring könnte sein, dass beim Scoring die Bilder aller Patienten in gemischter Reihenfolge dargeboten wurden. Beim Ranking wussten die Bewerter schon vorher, dass je dargebotener Bildergruppe jede Modalität einmal vorkommen muss. Die Bewerter konnten dadurch innerhalb der 3 Bilder pro Gruppe eine Abstufung vornehmen.

Aufgrund der Ergebnisse im Ranking und im Scoring kann davon ausgegangen werden, dass es einen signifikanten Unterschied in der Darstellbarkeit der Mikrobläschen in den einzelnen Modalitäten gibt. Die Ergebnisse zeigen jedoch

nicht, welche Modalität am besten ist oder ob der Unterschied in Bezug auf die Darstellbarkeit der Mikrobläschen zwischen F, ECI und THI gleich groß ist. Deshalb wurden zusätzlich paarweise Vergleiche durchgeführt, sogenannte Post-Hoc-Tests. Für die Auswertung wurde der nonparametrische U-Test von Mann-Whitney verwendet. Das Scoring von Bewerter 1 wurde nicht berücksichtigt, da der Kruskal-Wallis-Test hier nicht signifikant ausfiel.

3.4.1 Paarweiser Vergleich von THI und F

Zuerst wurde ein Vergleich der Ergebnisse der Darstellbarkeit der Mikrobläschen in den Modalitäten THI und F durchgeführt. Beim Ranking von Bewerter 1 war $p=0,079$ und beim Ranking von Bewerter 2 war $p=0,09$. Beim Scoring von Bewerter 2 war $p=0,133$. Es stellte sich heraus, dass sich THI und F in der Darstellung der Mikrobläschen nicht signifikant unterscheiden. Man kann nicht sicher sagen, ob ein Reflux in der Modalität THI oder F besser dargestellt wird.

3.4.2 Paarweiser Vergleich von F und ECI

Beim Vergleich von F und ECI wurden für das Ranking von Bewerter 1 ($p=0,001$), für das Ranking von Bewerter 2 ($p=0,004$) und für das Scoring von Bewerter 2 ($p=0,004$) signifikante Unterschiede berechnet. Daraus ist zu schließen, dass mittels ECI eine bessere Darstellbarkeit der Mikrobläschen erreicht werden kann.

3.4.3 Paarweiser Vergleich von THI und ECI

Zuletzt folgte der Vergleich zwischen THI und ECI. Hier wurde beim Ranking von Bewerter 1 für $p=0,053$ und beim Ranking von Bewerter 2 für $p=0,271$ errechnet. Beim Scoring von Bewerter 2 ($p=0,192$) trat auch kein signifikantes Ergebnis auf. Es besteht demnach kein signifikanter Unterschied zwischen den Modalitäten THI und ECI in Bezug auf die Darstellbarkeit der Mikrobläschen. Zusammenfassend kann man sagen, dass mittels der Modalität ECI eine bessere Darstellung der Mikrobläschen im Vergleich zu F erreicht werden kann. Es ließ sich aber kein signifikanter Vorteil von ECI gegenüber THI bei einer kleinen Anzahl an Bildern in dieser Studie finden.

3.5 Übereinstimmung der Bewerter

Es wurde anschließend die Übereinstimmung der beiden Bewerter untersucht. Beim Ranking konnte eine mäßige Übereinstimmung festgestellt werden. Der Kappa-Wert betrug 0,362 ($p < 0,001$). Der p-Wert wies auf ein eindeutig statistisch signifikantes Ergebnis hin, allerdings war der Betrag des Kappa-Wertes sehr niedrig.

Mit einem Kappa-Wert von 0,151 ($p = 0,47$) im Scoring zeigte sich keine signifikante Übereinstimmung. Die beiden Bewerter stimmten in ihren Bewertungen nur sehr gering überein.

Insgesamt gesehen war die Übereinstimmung der beiden Bewerter beim Ranking deutlich besser als beim Scoring.

3.6 Untersuchungsdauer

Die Dauer der Untersuchungszeit konnte mit Hilfe der Zeitstempel auf den gespeicherten Bildern berechnet werden. Die durchschnittliche Untersuchungszeit der MUS betrug 21,5 Minuten (9-32 Minuten). Diese Untersuchungsdauer beinhaltet die Katheterisierung, welche im Durchschnitt 7,5 Minuten in Anspruch nahm. Somit lag die durchschnittliche Dauer einer MUS bei 14 Minuten. Bei der MCU dauerte eine gesamte Untersuchung durchschnittlich 6 Minuten (1-19 Minuten) ohne erneute Katheterisierung.

Im Durchschnitt wurden während dieser Zeit in der MUS 57 Bilder (34-85 Bilder) dokumentiert, in der MCU 9 Bilder (3-33 Bilder).

3.7 Nebenwirkungen

Während und direkt nach den Untersuchungen traten keine Nebenwirkungen auf. Auch bei telefonischer Nachfrage bei den Eltern nach 24 Stunden konnten keine Kontrastmittelunverträglichkeiten eruiert werden.

4. Diskussion

4.1 Entstehung, Verlauf und Folgen eines vesikoureteralen Refluxes (VUR)

Als VUR bezeichnet man den Rückfluss von bereits in der Blase befindlichen Urins zurück in die Ureteren und das Nierenbecken. Dieser Rückfluss kann entweder schon bei zunehmender Blasenfüllung oder erst bei Kontraktion der Blase während der Miktion erfolgen. Der VUR tritt mit einer Inzidenz von ungefähr 1-2% in der Normalbevölkerung auf [62]. Häufig ist eine primäre Abnormalität des vesikoureteralen Übergangs die Ursache für das Auftreten eines VUR. Als sekundäre Ursachen können infravesikale Obstruktionen wie Harnröhrenklappen genannt werden [9]. Der VUR kann zu einer Refluxnephropathie (RNP), d.h. zu Narbenbildung im Nierenparenchym, führen. Patienten mit RNP unterliegen einem höherem Risiko, Bluthochdruck oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [2,29,30,37,56,66,73].

20% der Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium haben zuvor einen VUR oder eine RNP nach Harnwegsinfekten (HWI) [2,30,56]. Der VUR ist nicht der Grund für Harnwegsinfekte [5,56,63,66]. Sie treten allerdings bei Patienten mit funktionellen Blasenstörungen und/oder VUR häufiger auf. Es besteht eine enge Korrelation zwischen VUR und Pyelonephritis [2,30,37,56,66]. Zudem scheinen genetische Prädispositionen für VUR und HWI vorzuliegen [51,65]. Bei Geschwistern und bei Kindern von Refluxpatienten ist das Risiko, ebenfalls einen VUR zu bekommen, um 30-60% gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [51]. Dabei wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz angenommen [62].

Die vorliegende Nierenschädigung ist eine wichtige Entität in Bezug auf die Prognose und Komplikationen. Besonders bei beidseitiger Schädigung können Komplikationen wie Hypertonie, Niereninsuffizienz und Nierenerkrankungen im Endstadium auftreten [57]. Aufgrund dieser Folgen ist es besonders wichtig, einen VUR so früh wie möglich zu erkennen, zu diagnostizieren und zu behandeln.

4.2 Bildgebende Diagnostik zur Refluxprüfung

In der Vergangenheit wurden schon mehrere Untersuchungsmethoden für die Refluxprüfung ausprobiert. Derzeit gibt es drei unterschiedliche bildgebende Verfahren, die in der Refluxdiagnostik Anwendung finden. Dabei handelt es sich zum einen um die zwei radiologischen Untersuchungsmethoden RNC und MCU und zum anderen um die nicht-radiologische MUS. Die heute am meisten angewendete Methode ist die fluoroskopische MCU, welche zugleich die am häufigsten durchgeführte fluoroskopische Untersuchung in der pädiatrischen Radiologie ist [61].

Durchleuchtung bedeutet immer auch Strahlenbelastung. Da es sich bei den Patienten um Kinder handelt ist es besonders wichtig, die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten. Bei der Darstellung der ableitenden Harnwege ist es unvermeidbar, dass auch auf die Gonaden eine gewisse Strahlendosis einwirkt. Mit Einführung der digitalen Durchleuchtung konnte eine Reduzierung der Strahlung erreicht werden [16]. Eine weitere Entwicklung zur Senkung der Strahlenbelastung war die gepulste Durchleuchtung mit "last-image-hold" Technik [34,48]. Somit konnte eine Strahlendosis vergleichbar zur RNC erreicht werden. Bei der RNC wird die Blase mit Kochsalzlösung gefüllt, welche Technetium-99 enthält. Die Verteilung des radioaktiven Markers wird über eine Gamma-Kamera aufgezeichnet [40].

Der erste Einsatz der Sonographie in der Refluxdiagnostik erfolgte 1976 durch Tremewan et al. [69]. Es folgte die Anwendung von direkten und indirekten Ultraschallmethoden. Bei der indirekten Methode werden keine Substanzen in die Blase appliziert, so dass keine Katheterisierung notwendig ist. Ein unauffälliger Sonographiebefund der Nieren, Ureteren und Blase kann einen Reflux nicht sicher ausschließen [22]. Blane et al. konnten zeigen, dass 74% der Nieren mit VUR im Ultraschall unauffällig waren; 28% davon hatten einen Refluxgrad 3 oder höher [13].

Bei der direkten Methode werden unterschiedliche Substanzen in die Blase instilliert. Hierfür ist es unumgänglich, einen Blasenkateter zu legen. In den vergangenen Jahren wurden schon mehrere Substanzen getestet. Bei der alleinigen Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung trat das Problem

auf, dass kein exakter "cut-off" Wert in Bezug auf die Nierenbeckenerweiterung festgelegt werden konnte [6,12,35,44,64]. Somit war dieses Verfahren nur bei höhergradigem Reflux brauchbar. Mit dem zusätzlichen Einsatz des Farb-Dopplers konnte dieses Problem zumindest teilweise überwunden werden [31]. Durch Schütteln der Kochsalzlösung kurz vor der Instillation oder Beimengung von CO₂ entstanden Luftbläschen, welche allerdings inhomogen waren und sich schnell auflösten [27,32]. Das gleiche Problem trat auf bei der Verwendung von jodiertem Kontrastmittel, welches auch für die MCU verwendet wurde [10,41,60]. Die Füllung der Blase mit Luft erwies sich als sehr sensitiv vor allem bei höhergradigem Reflux, war aber unphysiologisch [1,64]. Da Luft einen starken akustischen Schallschatten erzeugt, wird der Refluxnachweis im terminalen Ureter und bei Aufweitung des Nierenbecken-Kelch-Systems (NBKS) erschwert [22].

4.3 Verwendung von US-Kontrastmitteln

4.3.1 Die ersten US-Kontrastmittel

Mit der Einführung der US-Kontrastmittel, welche ursprünglich für die intravenöse Gabe bestimmt waren, konnte eine Verbesserung der Refluxdarstellung erreicht werden. 1994 starteten Kaneko et al. den ersten Versuch mit Albunex®. Dieses US-Kontrastmittel enthält sonifiziertes Albumin [38]. Mit demselben US-Kontrastmittel wurde in einer anderen Studie die Ultraschallmethode mit der MCU und der RNC verglichen [4]. Die Sensitivität lag im Vergleich zur MCU bei 64% und im Vergleich zur RNC bei 86%. Leider war dieses US-Kontrastmittel nicht lange für die klinische Anwendung verfügbar. Von Rhoden et al. verwendeten in ihrer Vergleichsstudie zwischen der Ultraschallmethode und der MCU das US-Kontrastmittel Echovist® [71]. Sie fanden eine hohe Übereinstimmung der beiden Methoden. Echovist® enthält auf Galaktose basierende Mikrobläschen. Die Mikrobläschen sind aber nicht sehr stabil und zerfallen nach etwa 5 Minuten. Somit ist die Untersuchungszeit für die Refluxdiagnostik stark eingeschränkt [22].

4.3.2 Neuere US-Kontrastmittel

Dem Problem der kurzen Kontrastdauer konnte durch die Entwicklung von stabileren US-Kontrastmitteln entgegengewirkt werden. Mitte der 90er gelang mit der Einführung von Levovist® ein Durchbruch in der sonographischen Refluxdiagnostik. Levovist® ist ein aus Mikrobläschen bestehendes US-Kontrastmittel. Die auf Galaktose basierenden Mikrobläschen werden durch eine Schicht aus Palmitinsäure stabilisiert [50]. Die Mikrobläschen können über 30 Minuten stabil bleiben, was den Untersuchungszeitraum beträchtlich verlängert. Levovist® macht ein relativ homogenes und dichtes Echo. Weiter konnten mit Hilfe von Levovist® erstmals alle Refluxgrade diagnostiziert werden [11,14,18,40,46,72].

Mit dem Einsatz von SonoVue®, einem US-Kontrastmittel der zweiten Generation, gelang ein weiterer Schritt in Richtung Verbesserung der Refluxdiagnostik mittels Ultraschall. SonoVue® besteht aus Schwefelhexafluorid-haltigen Mikrobläschen, die durch eine Phospholipidschicht stabilisiert werden. Dadurch ist dieses US-Kontrastmittel weniger fragil als jene der ersten Generation und der Verstärkereffekt hält länger an [3,58,67].

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die MUS mit Anwendung von neueren US-Kontrastmitteln (Levovist® oder SonoVue®) in der Refluxdiagnostik der MCU gleichwertig oder besser ist [3,11,14,18,26,28,40,42,45,46,47,49,52,53,70,72]. Mit der MCU oder der RNC als Referenzmethoden ergaben sich für die MUS bei Verwendung von Levovist® oder SonoVue® als US-Kontrastmittel eine durchschnittliche Sensitivität von 84%, eine Spezifität von 94%, ein positiver Vorhersagewert (PVW) von 82% und ein negativer Vorhersagewert (NVW) von 96%. Auch in dieser Arbeit, welche ähnliche Ergebnisse liefert, konnte bestätigt werden, dass die MUS mit SonoVue® im Vergleich mit der MCU als gleichwertig angesehen werden kann.

4.4 SonoVue® versus Levovist®

SonoVue® und Levovist® sind stabile US-Kontrastmittel und bestehen beide aus stabilisierten Mikrobläschen. Ein Vorteil von SonoVue® ist, dass eine geringere Dosis für die Untersuchung notwendig ist. Dies konnte in einer noch nicht publizierten In-vitro-Studie gezeigt werden. In der vorliegenden Studie wurde 1% des Blasenfüllungsvolumens verwendet. Ascenti et al. verwendeten sogar nur 0,5% [3]. Das ist um einiges weniger als die Menge an Levovist®, die für eine MUS gebraucht wird. In verschiedenen Studien betrug die Menge an Levovist® zwischen 5 und 15% des Blasenfüllungsvolumens [17,26,28,40,54]. In der oben erwähnten In-vitro-Studie wurde gezeigt, dass bei der Herstellung von SonoVue® eine Dispersion entsteht, die mehrere Stunden stabil ist. Dadurch kann der Inhalt einer Flasche für mehrere Patienten an einem Tag verwendet werden. Dieser Vorteil von SonoVue® zusammen mit der geringeren Dosis könnte dazu beitragen, die Kosten für eine MUS zu senken und damit die Anwendungsrate der MUS in der Diagnostik des VUR zu erhöhen.

4.5 Ultraschallmodalitäten

Konventioneller Ultraschall basiert auf der Transmission von Echos bei einer gegebenen Grundfrequenz (Fundamental-Frequenz). Das Bild entsteht durch den Empfang von Wellen der gleichen Frequenz wie die der ausgesendeten Wellen [20]. Ultraschallwellen sind physikalisch gesehen Druckwellen, die das Körpergewebe durchdringen. Es kommt zu einer Komprimierung und einer anschließenden Entspannung des Gewebes. Wird das Gewebe komprimiert, erhöht sich die Schallgeschwindigkeit. Bei der Dekomprimierung ist es genau umgekehrt. Komprimierung und Entspannung führen zu einer Verzerrung der Ultraschallwellen und somit zur Entstehung harmonischer Schwingungen [8]. Beim Harmonic Imaging besteht eine reflektierte Schallwelle nicht nur aus ihrer Grundfrequenz. Das Bild entsteht durch nicht-lineare Schallausbreitung [20]. Es werden zusätzlich Ober- und Untertonschwingungen beigemischt. Diese entsprechen den Vielfachen der Grundfrequenz [8]. Die harmonische Bildgebung verwendet entweder das doppelte (Schmalband) oder das Mehrfache (Breitband) der fundamentalen Frequenz [7,68]. Die Frequenzanteile

der harmonischen Frequenzen weisen eine geringere Amplitude als das Echo der Fundamentalfrequenz auf [8].

Ein Vorteil der harmonischen Bildgebung ist das geringere Auftreten von Artefakten durch Nebenkeulen. Die Nebenkeulen tragen im konventionellen Ultraschall wesentlich zur Artefaktentstehung bei. Dadurch, dass die Echos bei der harmonischen Bildgebung erst in der Tiefe des Körpers entstehen, sind sie wenig beeinflusst von Artefakten, die durch Streuung des Ultraschallstrahls z.B. an der Haut entstehen. Durch das Harmonic Imaging konnte eine bessere Kontrast- und Ortsauflösung erreicht werden [8] [Abb.6].

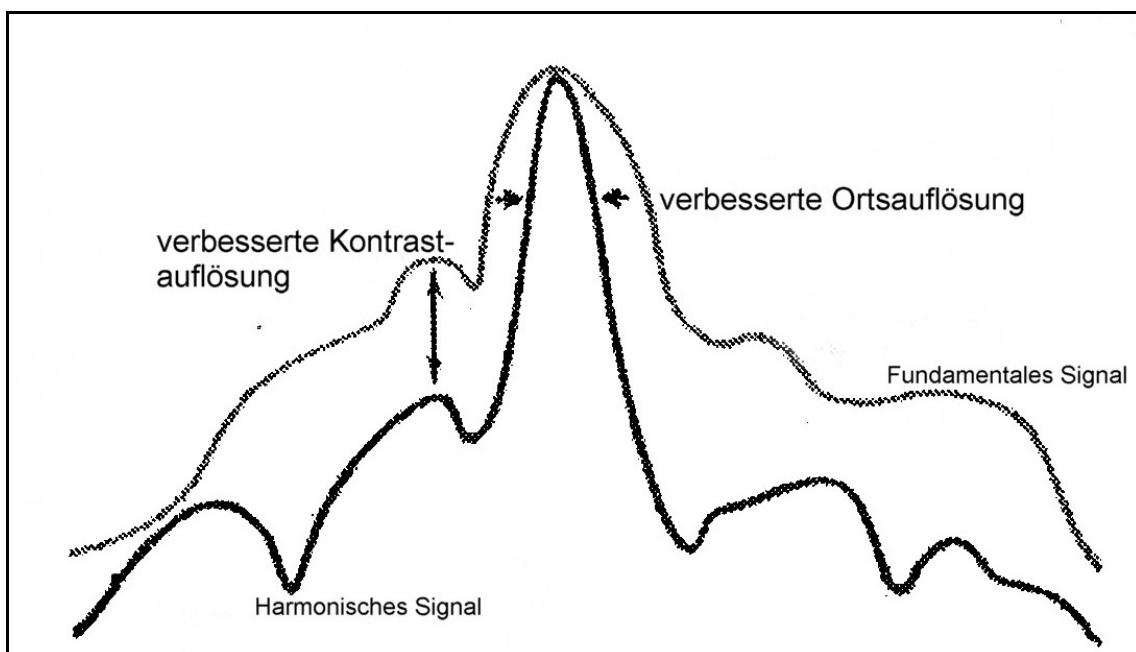


Abb.6: Schematische Darstellung der Unterschiede im fundamentalen und harmonischen Signal; beide Kurven auf gleiche Maximalamplitude angeglichen: im fundamentalen Signal (obere Kurve) ist die Amplitude der Nebenkeulen größer und das Signal ist breitbandiger als das harmonische Signal [8]

Um die harmonischen Frequenzen von den unerwünschten Fundamentalfrequenzen zu trennen, werden beim Second Harmonic Imaging (Schmalband) Empfangsfilter für den Bildaufbau eingesetzt [8]. Bei der Verwendung von Empfangsfiltern wird darauf geachtet, dass der Filter auf die zu empfangende harmonische Frequenz eingestellt ist [68].

Die Trennung der unerwünschten Fundamentalfrequenzen von den harmonischen Frequenzen erfolgt beim Breitband mittels der Phasen- oder

Pulsinversion [8,23]. Bei der Puls-/Phaseninversion handelt es sich um eine Technik, bei der zuerst ein Puls gesendet wird. Anschließend wird ein um 180° phasenverschobener Puls gesendet. Dabei werden die fundamentalen Signalanteile unterdrückt [Abb.7]. Das Summensignal wird somit nicht null und es kann ohne Einsatz von Empfangsfiltern zum Bildaufbau herangezogen werden [8].

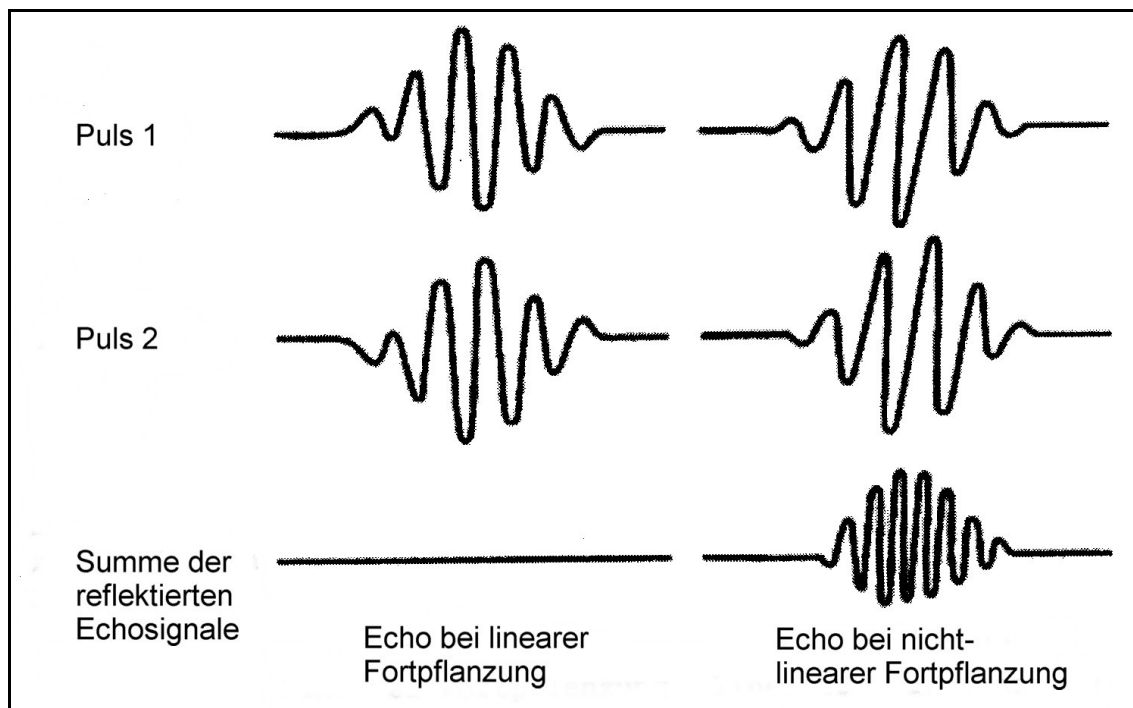


Abb.7: Phasen-/Pulsinversionstechnik und Harmonic Imaging: Die harmonischen Signale werden verzerrt (Pulsformen auf der rechten Seite) und das Summensignal wird somit nicht null [8]

Ist das Harmonic Imaging eher für Gewebe als für US-Kontrastmittel optimiert, spricht man von gewebspezifischem Harmonic Imaging, wie z.B. Tissue Harmonic Imaging (THI). Bei der Verwendung von US-Kontrastmitteln kommt es zu einer Schwingung und Verformung der Mikrobläschen durch den Ultraschall. Das reflektierte Echo besteht damit zum einem aus der reflektierten Fundamentalfrequenz und zum anderen aus harmonischen Frequenzen, welche durch die Schwingung der Mikrobläschen erzeugt werden. Hier erfolgt auch, wie oben beschrieben, die Trennung der fundamentalen und harmonischen Frequenzen. Mit Hilfe des kontrast-spezifischen Harmonic

Imaging (Echo Contrast Imaging, ECI) kann zusätzlich das reflektierte Signal der Mikrobläschen besser verarbeitet werden [8].

In dieser Studie wurden die drei Ultraschallmodalitäten F, THI und ECI in Bezug auf die Darstellbarkeit eines VUR durch die Mikrobläschen verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass ECI einen signifikanten Vorteil gegenüber F, nicht aber gegenüber THI aufwies. Der fehlende signifikante Unterschied zwischen THI und ECI kann evtl. auf die geringe Anzahl der dargebotenen Bilder zurückzuführen sein (39 Bilder). In einer früheren Studie von Darge et al. mit Anwendung des US-Kontrastmittels Levovist® waren die Mikrobläschen im THI bzw. im ECI deutlicher zu sehen als in F [20]. Es konnte auch dort kein signifikanter Unterschied zwischen THI und ECI festgestellt werden. In der letztgenannten Studie wurde zusätzlich die Sonomorphologie betrachtet. Es ging dabei um die Abgrenzbarkeit des retrovesikalen Raumes und die Darstellung des NBKS. Hierbei brachte THI die besten Ergebnisse.

4.6 SonoVue® in Verbindung mit Harmonic Imaging

Wenn sich die Blase homogen mit US-Kontrastmittel gefüllt darstellt und man auf das kontrastverstärkte ECI umschaltet, sollte der mechanische Index (MI) auf ein niedriges Niveau eingestellt werden, um die Mikrobläschen am besten sichtbar zu machen. Dadurch kann zusätzlich verhindert werden, dass die Mikrobläschen schneller platzen. Somit kann die Untersuchungszeit ausgedehnt werden [3]. Bei Ascenti et al. lag der mechanische Index zwischen 0.3 und 0.7 im Tissue Harmonic Mode und zwischen 0.04 und 0.67 im Kontrast-spezifischen second-harmonic Mode (CnTI) [3]. Auch in dieser Studie wurde der mechanische Index auf unterschiedliche Werte passend zu jeder Ultraschallmodalität eingestellt. Im Fundamentalmodus lag der MI zwischen 0.4 und 1.1, im THI-Modus zwischen 0.8 und 1.6 und im ECI-Modus zwischen 0.1 und 0.4. Da die Höhe des mechanischen Index geräteabhängig ist, finden sich bei Ascenti et al. andere Werte als in dieser Studie.

4.7 Vergleich von SonoVue®-Studien

In der vorliegenden Studie als auch in der SonoVue®-Studie von Ascenti et al. konnte gezeigt werden, dass die MUS mit einem US-Kontrastmittel der zweiten Generation ähnliche Ergebnisse wie die MCU in der Refluxdiagnostik liefern kann [3]. In dieser Studie lag die Sensitivität bei 85%, die Spezifität bei 92%, der PVW bei 77% und der NVW bei 95%. Bei Ascenti et al. betrug die Sensitivität 94%, die Spezifität 100%, der PVW 100% und der NVW 97% [3]. Die durchgehend höheren Werte bei Ascenti et al. lassen sich wahrscheinlich auf eine doppelt so hohe Patientenzahl, nämlich 80 gegenüber 40 Patienten, zurückführen. Die Anzahl der Nieren-Ureter-Einheiten (NUE) war dementsprechend höher (160 NUE gegenüber 84 NUE). Sowohl in dieser Studie als auch bei Ascenti et al. wurde SonoVue® in Verbindung mit Harmonic Imaging eingesetzt. Mit Hilfe der harmonischen Bildgebung können die Mikrobläschen am besten sichtbar gemacht werden. Die Ergebnisse von Ascenti et al. konnten in dieser Arbeit bestätigt werden.

4.8 Indikationen für die Durchführung einer MCU oder MUS

Die in dieser Studie untersuchten Patienten wurden aufgrund von Harnwegsinfekten, Enuresis, Erweiterungen des NBKS, Ureterabgangsstenosen oder zur Verlaufskontrolle vorgestellt. Es gibt verschiedene Indikationen für eine primäre Durchführung einer MCU, z.B. die Erstuntersuchung eines Jungen, die Darstellung der Urethra oder Blasenentleerungsstörungen [17]. Über der Hälfte der Kinder kann eine MCU erspart werden, da meist die Hälfte bei routinemäßigen Untersuchungen keinen Reflux aufweist [9]. Bei der Erstuntersuchung von Mädchen oder bei der Kontrolluntersuchung eines bereits bekannten Refluxes kommt die MUS als erstes zur Anwendung. Gleiches gilt für das Screening von Risikogruppen wie z.B. Patienten mit Einzelnieren oder dysplastischen Nieren [9,19,39].

4.9 Vergleich von MUS und MCU

Die MUS ist im Gegensatz zur MCU eine sonographische Untersuchungsmethode. Demnach sind die Patienten während einer MUS

keiner Strahlung ausgesetzt. Aufgrund der Strahlenbelastung sollte bei der MCU die Durchleuchtungsdauer gering gehalten werden. Bei der MUS ist die Untersuchungszeit von der Stabilität des US-Kontrastmittels abhängig. Durch die Entwicklung von stabilen US-Kontrastmitteln (z.B. SonoVue®) konnte die Beobachtungszeit verlängert werden. Mit der Einführung von Harmonic Imaging konnte in Verbindung mit dem US-Kontrastmittel eine erhöhte Orts- und Kontrastauflösung erreicht werden. Durch den Einsatz von US-Kontrastmittel in der sonographischen Refluxdiagnostik können während der Untersuchung schon einzeln auftretende Mikrobläschen des US-Kontrastmittels gesehen werden. Bei der MCU ist eine gewisse Kontrastdichte notwendig [17]. Vor der Anwendung von US-Kontrastmitteln war die Diagnose Reflux bei Anblick der dokumentierten Bilder für bei der Untersuchung nicht anwesende Personen nur schwer nachvollziehbar. Dieses Problem scheint durch die Einführung der US-Kontrastmittel in Form von Mikrobläschen gelöst zu sein [17]. Ein Vorteil der MCU liegt in der Darstellung der Harnröhre. Zudem sind die Kosten einer MCU niedriger als bei der MUS, da die US-Kontrastmittel sehr teuer sind.

4.10 Vorteile von SonoVue®

Durch den Einsatz von SonoVue® konnte eine erhebliche Dosisreduzierung im Vergleich zu anderen US-Kontrastmitteln erzielt werden. Die Verminderung der US-Kontrastmittelmenge während einer Untersuchung könnte dazu beitragen, den hohen Kosten einer MUS entgegenzuwirken. In Verbindung von Harmonic Imaging mit SonoVue® kann der MI während einer MUS herabgesetzt werden und somit die Beobachtungszeit verlängert werden.

5. Zusammenfassung

Der VUR tritt häufig in Verbindung mit Harnwegsinfekten (HWI) auf und kann eine Refluxnephropathie verursachen. In der Diagnostik des VUR werden derzeit die MCU, die RNC und die MUS angewandt. Seit Einführung der Sonographie in die Refluxdiagnostik wurden ständig Verbesserungen erzielt. Durch die Entwicklung von sehr stabilen US-Kontrastmitteln (Levovist®, SonoVue®) konnte die Untersuchungsdauer einer MUS entscheidend verlängert werden. Mit der Entwicklung der harmonischen Bildgebung (THI und ECI) konnte eine bessere Orts- und Kontrastauflösung erzielt werden, was die Bildqualität erheblich steigerte. Ein großes Problem der MUS sind die hohen Kosten, welche durch die US-Kontrastmittel verursacht werden. Eine MUS ist somit wesentlich teurer als eine MCU. Dies ist ein Grund, warum die MCU immer noch vorgezogen wird.

In dieser Studie sollte überprüft werden, ob die MUS vergleichbare Ergebnisse wie die MCU in der Diagnostik des VUR liefert. Bei der MUS wurde das stabile US-Kontrastmittel SonoVue® eingesetzt. Die verwendete Dosis des US-Kontrastmittels lag bei 1% des Blasenfüllungsvolumens. Es erfolgte zudem ein Vergleich zwischen den Ultraschallmodalitäten F, THI und ECI bezüglich der Darstellbarkeit der Mikrobäschen.

Insgesamt wurden 40 Patienten auf einen VUR untersucht. Die Patienten wurden aufgrund unterschiedlicher Indikationen zur Refluxprüfung vorgestellt (z.B. HWI, Verlaufskontrolle).

Beim gesamten Patientenkollektiv wurde zunächst die MUS und anschließend die MCU durchgeführt. Bei der MUS konnte während der Untersuchung zwischen den drei Ultraschallmodalitäten F, THI und ECI gewechselt werden. Als US-Kontrastmittel wurde SonoVue® eingesetzt. Das Blasenfüllungsvolumen des US-Kontrastmittels wurde mit 1% sehr niedrig gewählt. Die Refluxgradeinteilung erfolgte nach Darge et al. [21]. Bei der MCU wurde das Röntgenkontrastmittel Imeron® eingesetzt. Die Einteilung der Refluxgrade

erfolgte nach dem internationalen System der Klassifikation des VUR der International Reflux Study in Children [43].

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz eines US-Kontrastmittels der zweiten Generation (SonoVue®) in der MUS vergleichbare Ergebnisse in der Diagnostik des VUR wie in der MCU erzielt werden können. Das Blasenfüllungsvolumen des US-Kontrastmittels wurde mit 1% sehr niedrig gewählt, was zu einer Kostenreduzierung beitragen könnte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Harmonic Imaging (THI, ECI) im Vergleich zur fundamentalen Bildgebung (F) besser geeignet ist in Bezug auf die Darstellbarkeit der Mikrobläschen.

Da die MUS im Vergleich zur MCU ähnliche Ergebnisse liefert, bleibt für die Zukunft zu hoffen, dass sich das US-Kontrastmittel SonoVue® in der US-Diagnostik des VUR etablieren kann und somit die MUS als Untersuchungsmethode häufiger zum Einsatz kommt. Bei Verwendung von einem stabilen US-Kontrastmittel wie SonoVue® empfiehlt sich zur besseren Darstellung der Mikrobläschen das Harmonic Imaging (THI, ECI).

6. Literaturverzeichnis

- [1] Alzen G., Wildberger J.E., Ferris E.J., Guenther R.W.; Sonographic detection of vesicoureteral reflux with air: a new method; Eur Radiol (1994); 4: 142-145
- [2] Arant B.S.; Vesicoureteral reflux and renal injury; Am J Kidney Dis (1991); 17: 491-511
- [3] Ascenti G., Zimbaro G., Mazziotti S., Chimenz R., Fede C., Visalli C., Scribano E.; Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent; Pediatr Radiol (2004); 34: 481-487
- [4] Atala A., Ellsworth P., Share J., Paltiel H., Dixon Walker R., 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
- [5] Avni F.E., Hall M., Damry N., Schurmans T.; Vesico-ureteric reflux; In: Fötter R. (ed) Pediatric uroradiology; Springer, Berlin, Heidelberg, New York (2001); pp 121-144
- [6] Balbay M.D., Oezsan O., Oezbek E., Oezkan S., Guenes A.; Comparison of screening of vesicoureteral reflux with renal ultrasound and voiding cystourethrography; Intl Urol Nephrol (1998); 30: 263-266
- [7] Bauer A., Hauff P., Lazenby J. et al.; Wideband harmonic imaging: a novel contrast ultrasound imaging technique; Eur Radiol (1999); 9: 364-367

- [8] Becker D., Strobel D., Hahn E.G.; Tissue Harmonic Imaging und Contrast Harmonic Imaging – Verbesserung der Diagnose von Lebermetastasen?; *Intenist* (2000); 41: 17-23
- [9] Belman B.A.; A perspective on vesicoureteral reflux; *Urol Clin North Am* (1995); 22: 139-150
- [10] Bergius A.R., Niskanen K., Kekomaeki M.; Detection of significant vesicoureteric reflux by ultrasound in infants and children; *Z Kinderchir* (1990); 45: 144-145
- [11] Berrocal T., Gaya F., Arjonilla A., Lonergan G.J.; Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography; *Radiology* (2001); 221: 359-365
- [12] Beyer H.J., Hofman V., Brettschneider D.; The micturation sonourogram: a new possibility of determining vesicoureteral reflux in childhood; *Ultraschall* (1985); 6: 182-188
- [13] 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
- [14] Bosio M.; Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children; *Pediatr Radiol* (1998); 28: 250-255
- [15] Bracco International; Packungsbeilage SonoVue®
- [16] 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); 158: 137-142

- [17] 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
- [18] Darge K., Troeger J., Duetting T., Zieger B., Rohrschneider W., Moehring K., Weber C., Toenshoff 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
- [19] Darge K., Ghods S., Zieger B., Rohrschneider W., Troeger J.; Reduction in voiding cystourethrographies after the introduction of contrast enhanced sonographic reflux diagnosis; Pediatr Radiol (2001); 31: 790-795
- [20] 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
- [21] Darge K., Troeger J.; Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography; EJR (2002); 43: 122-128
- [22] Darge K., Trusen A., Troeger J.; Diagnostic imaging of vesicoureteral reflux; Rays (2002); 27: 99-106
- [23] Darge K., Trusen A., Riedmiller H., Troeger J.; Contrast-enhanced sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux using harmonic imaging; Aktuel Urol (2002); 33: 540-545
- [24] Darge K.; Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography; Pediatr Nephrol (2002); 17: 52-60

- [25] Darge K., Bruchelt W., Roessling G., Troeger J.; Interaction of normal saline solution with ultrasound contrast medium: significant implication for sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux; *Eur Radiol* (2003); 13: 213-218
- [26] Darge K., Moeller R.T., Trusen A., Butter F., Gordjani N., Riedmiller H.; Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging; *Pediatr Radiol* (2005); 35: 73-78
- [27] Egghart G., Schlickerieder J.H.M., Hautmann R.; Diagnosis of reflux in children with CO₂ and ultrasound – preliminary results; *Urologe* (1987); 25: 329-332
- [28] Escape I., Martinez J., Bastart F., Solduga C., Sala P.; Usefulness of echocystography in the study of vesicoureteral reflux; *J Ultrasound Med* (2001); 20: 145-149
- [29] Goonasekera C., Dillon M.J.; Hypertension in reflux nephropathy; *Br J Urol* (1999); 83: 1-12
- [30] Gordon I.; Vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children; *Lancet* (1995); 346: 489-490
- [31] Haberlik A.; Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode; *Pediatr Surg Int* (1997); 12: 38-42
- [32] Hanbury D.C., Coulden R.A., Farman P., Sherwood T.; Ultrasound cystography in the diagnosis of vesicoureteric reflux; *Br J Urol* (1990); 65: 250-253
- [33] Hellerstein S.; Urinary tract infections – old and new concepts; *Pediatr Clin North Am* (1995); 42: 1433-1457

- [34] Hernandez R.J., Goodsitt M.M.; Reduction of radiation dose in pediatric patients using pulsed fluoroscopy; *AJR* (1996); 167: 1247-1253
- [35] Hofman V.; Ultraschalldiagnostik beim vesikoureteralen Reflux im Kindesalter; *Z Urol Nephrol* (1981); 74: 249-261
- [36] International Reflux Study Committee; Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux; *Pediatr* (1981); 67: 392-400
- [37] Jakobsson S.H., Hansson S., Jakobsson B.; Vesico-ureteric reflux: occurrence and long term risks; *Acta Paediatr* (1999); 431: S22-S30
- [38] 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
- [39] Karmazyn B., Zerlin J.M.; Lower urinary tract abnormalities in children with multidysplastic kidney; *Radiology* (1997); 203: 223-226
- [40] 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
- [41] Kessler R.M., Altman D.H.; Real-time sonographic detection of vesicoureteral reflux in children; *AJR* (1981); 138: 1033-1036
- [42] 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

- [43] 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
- [44] Martin W.G., Schneider K., Lauer O., Fendel H., Pabst H.W.; Investigations for vesicoureteric reflux in children: ultrasound vs. radionuclide voiding cystography; *Uremia Invs* (1986); 9: 253-258
- [45] 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
- [46] Mentzel H.J., Vogt S., Patzer L., Schubert R., John B., Misselwitz J., Kaiser W.A.; Contrast-enhanced sonography of vesicoureterorenal reflux in children: preliminary results; *AJR* (1999); 173: 737-740
- [47] Mentzel H.J., Vogt S., John U., Kaiser W.A.; Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children; *Pediatr Nephrol* (2002); 17: 272-276
- [48] Mooney R.B., McKinstry J.; Pediatric dose reduction with the introduction of digital fluorography; *Radiat Prot Dosimetry* (2001); 94: 117-120
- [49] 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
- [50] Nanda N.C., Schlieff R., Goldberg B.; *Advances in echo imaging using contrast enhancement*; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands (1997); 2nd ed.

- [51] Noe H.N., Wyatt R.J., Peeden J.N.Jr., Rivas M.L.; The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child; J Urol (1992); 148: 1869-1871
- [52] 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
- [53] 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
- [54] 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
- [55] Reither M.; Die Strahlenbelastung unserer Kinder; Kinderarzt (1985); 16: 319-325
- [56] Riccabona M.; Management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children; Curr Opin Urol (2000); 10: 25-28
- [57] Riccabona M.; Cystography in infants and children: a critical appraisal of the many forms with special regard to voiding cystourethrography; Eur Radiol (2002); 12: 2910-2918
- [58] Rizzato G., Martegani A., Chersevani R., et al.; Importance of staging of breast cancer and role of contrast ultrasound; Eur Radiol 11 (Suppl 3) (2001); E47-E52

- [59] 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
- [60] Schneider K., Jablonski C., Wiessner M., Kohn M., Fendel H.; Screening for vesicoureteral reflux in children using real-time sonography; *Pediatr Radiol* (1984); 14: 400-403
- [61] Schneider K., Kruger-Stollfuss I., Ernst G., Kohn M.M.; Pediatric fluoroscopy: a survey of children's hospitals in Europe. First Staffing, frequency of fluoroscopic procedures and investigation technique; *Pediatr Radiol* (2001); 31: 238-246
- [62] 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
- [63] Shanon A., Feldman W.; Methodologic limitations in the literature on vesico-ureteral reflux: a critical review; *J Pediatr* (1990); 117: 171-178
- [64] 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; *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* (1996); 165: 166-169
- [65] Sirota L., Hertz M., Leufer J., Jonas P., Boichis H.; Familial vesicoureteral reflux: a study of 16 families; *Urol Radiol* (1986); 8: 22-24
- [66] Smellie J., Prescod N., Shaw P., Risdon R., Bryant T.; Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults; *Pediatr Nephrol* (1998); 12: 727-736

- [67] Spinazzi A.; Emerging clinical applications for contrast-enhanced ultrasonography; *Eur Radiol* 11 (Suppl 3) (2001); E7-E12
- [68] Tranquart F., Greiner N., Eder V., Pourcelot L.; Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging; *Ultrasound Med Biol* (1999); 25: 889-894
- [69] Tremewan R.N., Bailey R.R., Little P.J., Maling T.M.J., Peters T.M., Tait J.J.; Diagnosis of gross vesicoureteric reflux using ultrasonography; *Br J Urol* (1976); 48: 431-435
- [70] Uhl M., Kromeier J., Zimmerhackl L.-B., Darge K.; Simultaneous voiding cystourethrography and voiding urosonography. Diagnostic comparison for vesicoureteral reflux; *Acta Radiologica* (2003); 44: 265-268
- [71] Von Rohden L., Bosse U., Wiemann D.; Refluxsonographie bei Kindern mit einem Ultraschallkontrastmittel im Vergleich zur Röntgenmiktionszystourethrographie; *Paediat Prax* (1995); 49: 49-58
- [72] 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
- [73] Wolfish N.M., Delbrouck N., Shanon A., et al.; Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux; *J Pediatr* (1993); 123: 559-563

7. Anhang

7.1 Datenerhebungsbogen

<u>Datenerhebungsbogen SONOVUE-Studie</u>	
Patientendaten	
1	Nachname : _____
2	Vorname : _____
3	Kürzel : __ . __ . __
4	___ Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich)
5	Geburtsdatum (TT.MM.JJ) : __ . __ . __
6	Untersuchungsdatum (TT.MM.JJ) : __ . __ . __
7	___ Alter (in Monaten)
8	___ Anzahl Nieren-Ureter-Einheiten
9	___ Reflux (0=kein Reflux, 1=in MUS, 2=in MCU, 3=in MUS+MCU)
10	___ Refluxvergleich (0=kein Reflux, 1=MUS=MCU, 2=MUS>MCU, 3=MUS<MCU, 4=nur MUS, 5=nur MCU)
11	___ Indikation (1=HWI, 2=Kontrolle, 3=Enuresis, 4=Megaureter, 5=NBKS-Erweiterung, 6=andere)
MUS	
<u>Ureteren bds.</u>	
12	___ retrovesikal Ureter initial sichtbar (1=ja, 2=nein, 3=nicht beurteilbar)
13	___ retrovesikal Ureter sichtbar nach NaCl-Füllung (1=ja, 2=nein, 3=nicht beurteilbar)
14	___ retrovesikal Mikrobläschen sichtbar (1=ja, 2=nein, 3=nicht beurteilbar)
15	___ Ureter rechts (1=normal, 2=Ureterabgangsstenose, 3=Dilatation, 4=andere)
16	___ Ureter links (1=normal, 2=Ureterabgangsstenose, 3=Dilatation, 4=andere)
<u>Darstellbarkeit der Mikrobläschen im rechten Ureter :</u> (0-10; von nicht vorhanden bis sehr deutlich)	
17	___ F-Mode
18	___ ECI-Mode
19	___ THI-Mode
<u>Darstellbarkeit der Mikrobläschen im linken Ureter im :</u> (0-10; von nicht vorhanden bis sehr deutlich)	
20	___ F-Mode
21	___ ECI-Mode
22	___ THI-Mode
<u>Blase</u>	
23	___ Blase, Blasenwand (1=normal, 2=verdickt, 3=Divertikel, 4=Ureterozele, 5=andere)
24	___ Miktion (1=ja, 2=nein)
25	___ Reflux - Miktion (1=Reflux vor, 2=Reflux während/nach Miktion, 3=nicht beurteilbar)
26	___ Restharn (1=ja, 2=nein)

Niere rechts

- 27 ___ Art (1=normal, 2=Doppelniere, 3=Einzelniere)
28 ___ Echogenität (1=normal, 2=erhöht)
29 ___ Volumen (1=normal, 2=<3.PC, 3=>97.PC)
30 ___ Sonomorphologie
(1=normal, 2=Dil.NB, 3=Dil.NBKS, 4=vershmälertes Parenchym, 5=verdicktes Uroepithel)
31 ___ Nierenbeckenweite (1=normal, 2=erweitert)
32 ___ Post-Sonovue Nierenbeckenweite (1=normal, 2=erweitert)
33 ___ Kelche (1=normal, 2=erweitert)
34 ___ Mikrobläschen im NB (1=ja, 2=nein)
Darstellbarkeit der Mikrobläschen im : (0-10, von nicht vorhanden bis sehr deutlich)
35 ___ F-Mode
36 ___ ECI-Mode
37 ___ THI-Mode
38 ___ Refluxgrad (Grad 1-5)

Niere links

- 39 ___ Art (1=normal, 2=Doppelniere, 3=Einzelniere)
40 ___ Echogenität (1=normal, 2=erhöht)
41 ___ Volumen (1=normal, 2=<3.PC, 3=>97.PC)
42 ___ Sonomorphologie
(1=normal, 2=Dil.NB, 3=Dil.NBKS, 4=vershmälertes Parenchym, 5=verdicktes Uroepithel)
43 ___ Nierenbeckenweite (1=normal, 2=erweitert)
44 ___ Post-Sonovue Nierenbeckenweite (1=normal, 2=erweitert)
45 ___ Kelche (1=normal, 2=erweitert)
46 ___ Mikrobläschen im NB (1=ja, 2=nein)
47 ___ Refluxgrad (Grad 1-5)
Darstellbarkeit der Mikrobläschen im : (0-10, von nicht vorhanden bis sehr deutlich)
48 ___ F-Mode
49 ___ ECI-Mode
50 ___ THI-Mode

MCU

- 51 ___ Reflux (0=kein Reflux, 1=rechts, 2=links, 3=bds.)
52 ___ Blase, Blasenwand (1=normal, 2=Divertikel, 3=Ureterozele, 4=andere)
53 ___ KM im Ureter sichtbar (0=nein, 1=rechts, 2=links, 3=bds.)
54 ___ Miktion (1=ja, 2=nein)
55 ___ Reflux - Miktion (1=Reflux vor, 2=Reflux während/nach Miktion, 3=nicht beurteilbar)
56 ___ Urethra (1=normal, 2=pathologisch, 3=nicht dargestellt)

Rechte Seite

- 57 ___ Ureter (1=normal, 2=erweitert, 3=geschlängelt)
58 ___ Nierenbeckenmorphologie (1=normal, 2=NB erweitert, 3= Kelche erweitert)
59 ___ KM im Nierenbecken sichtbar (1=ja, 2=nein)
60 ___ Refluxgrad (Grad 1-5)

Linke Seite

- 61 ___ Ureter (1=normal, 2=erweitert, 3=geschlängelt)
62 ___ Nierenbeckenmorphologie (1=normal, 2=NB erweitert, 3= Kelche erweitert)
63 ___ KM im Nierenbecken sichtbar (1=ja, 2=nein)
64 ___ Refluxgrad (Grad 1-5)

7.2 Tabellen

Tabelle 1: Indikationen für eine Refluxprüfung

Tabelle 2: Ergebnisse aus der MUS und MCU

Tabelle 3: Diagnosevergleich eines VUR in der MUS und MCU

Tabelle 4: Vergleich der MUS und der MCU mit MUS und MCU zusammen als Referenzmethode

Tabelle 5: Vergleich der Refluxgrade, die durch beide Methoden identifiziert wurden

7.3 Abbildungen

Abbildung 1: Darreichung mit separatem MiniSpike Transfer System [15]

Abbildung 2: Blasenfüllungsserie (Blase längs)

Abbildung 3: Darstellung der Mikrobläschen, rechte Niere, vor und nach US-Kontrastmittelgabe in THI, ECI und F

Abbildung 4: MCU-Bilderserie (gepulste Durchleuchtung)

Abbildung 5: Refluxgradeinteilung des VUR [36]

Abbildung 6: Schematische Darstellung der Unterschiede im fundamentalen und harmonischen Signal [8]

Abbildung 7: Phaseninversionstechnik und Harmonic Imaging [8]

Danksagung

Allen, die mir während der Durchführung der Recherchen, der Auswertung der Ergebnisse und der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben, gebührt mein herzlichster Dank.

Ganz besonders herausheben möchte ich in diesem Zusammenhang:

Meinen Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. K. Darge, der mir das Thema der vorliegenden Studie überlassen, mich während meiner gesamten Doktorandenzeit persönlich betreut und jederzeit bei der Lösung von auftretenden Problemen unterstützt hat.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Beer vom Institut für Pädiatrische Radiologie, der sich die Zeit dafür genommen hat, das erhobene sonographische Bildmaterial zu beurteilen und hiermit die für die vorliegende Arbeit unerlässliche Zweitbewertung einzubringen.

Herrn Dipl.-Psych. Arne Schäfer (Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg), der mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse kompetent und freundlich zur Seite gestanden und die angewandte Statistik nähergebracht hat.

Herrn Professor Dr. med. H.-M. Straßburg, den Leiter des Schwerpunkts für Neuropädiatrie der Kinder- und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg, für die Übernahme des Koreferates.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Fabienne Schreiber
Geburtsdatum	20.04.1980
Geburtsort	Heilbronn
Familienstand	ledig

Schulbildung

1986 - 1990	Grund- und Hauptschule Talheim
1990 - 1999	Justinus-Kerner-Gymnasium Heilbronn
Juni 1999	Abitur am Justinus-Kerner-Gymnasium Heilbronn

Universitätsstudium

10/2000 - 09/2005	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
02.09.2002	Ärztliche Vorprüfung, Würzburg
28.08.2003	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Würzburg
15.09.2005	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Würzburg
10/2005 - 10/2006	Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg
10/2005 - 09/2006	Praktisches Jahr, SLK Klinikum Am Gesundbrunnen Heilbronn und Royal North Shore Hospital, Sydney
10.10.2006	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Heilbronn

Weiterbildung

Seit 11/2006	Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie, Klinikum am Plattenwald, Bad Friedrichshall
--------------	--

Sonstiges

08/1999 - 08/2000	Au-pair - Aufenthalt in den USA
-------------------	---------------------------------

Fabienne Schreiber