

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Abteilung für Pädiatrische Radiologie
Direktor: Professor Dr. med. D. Hahn

**Nachweis von morphologischen Veränderungen beim
Nierenscreening von Frühgeborenen und deren klinische Relevanz**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tabea Krupinski

aus Forchheim

Würzburg, Juni 2012

Referent: Professor Dr. med. M. Beer

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. S. Kunzmann

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Charakterisierung von Frühgeborenen	1
1.1.1. Allgemeine Bemerkungen	1
1.1.2. Definitionen	3
1.1.3. Ursachen der Frühgeburtlichkeit	4
1.1.4. Frühgeburtlichkeit in Zahlen.....	5
1.2. Erkrankungen Frühgeborener	7
1.2.1. Lungenerkrankungen Frühgeborener	8
1.2.2. Weitere Erkrankungen Frühgeborener	9
1.2.3. Nierenerkrankungen Frühgeborener	11
1.2.4. Nephrokalzinose bei Frühgeborenen	12
1.2.4.1. Definition	12
1.2.4.2. Ätiologie	12
1.2.4.3. Inzidenz	14
1.2.4.4. Einteilung	15
1.2.4.5. Klinik	17
1.2.4.6. Diagnostik	17
1.2.4.7. Prognose	18
1.2.4.8. Differentialdiagnosen	19
1.2.4.9. Transiente Echogenitätsanhebung der Markpyramide	19
1.3. Sonographie	20
1.3.1. Definitionen	20
1.3.2. Schallwellen	20
1.3.3. Schwächung von Schallwellen.....	21
1.3.3.1. Absorption	21
1.3.3.2. Reflexion und Brechung	22
1.3.3.3. Streuung und Divergenz.....	22
1.3.4. Bilderzeugung	22
1.3.4.1. A-Mode-Verfahren	23
1.3.4.2. B-Mode-Verfahren	23

1.3.4.3. M-Mode-Verfahren	24
1.3.5. Stellenwert der Ultraschalldiagnostik	24
2. Material und Methoden	26
2.1. Rekrutierung	26
2.2. Ultraschall	28
2.2.1. Planimetrie.....	28
2.2.2. Helligkeit.....	30
2.3. Labor.....	32
2.4. Auswertung.....	33
2.4.1. Auswertung der Helligkeitsmessungen	34
2.4.2. Auswertung der Planimetrie	35
2.4.3. Auswertung der Laborwerte	36
2.4.3.1. Korrelationen	36
2.4.3.2. Kalziumausscheidung	37
3. Ergebnisse	39
3.1. Ergebnisse der Helligkeitsmessungen	39
3.1.1. Vergleiche des Leber-Nierenrinden-Quotienten (LRQ)	39
3.1.2. Vergleiche des Milz-Nierenrinden-Quotienten (MRQ)	40
3.1.3. Vergleich der Nierenechogenität der ventralen zu den dorsalen Schnitten	41
3.1.4. Vergleiche des Rinden-Mark-Quotienten (RMQ).....	42
3.1.5. Vergleiche des Kalk-Nierenrinden-Quotienten (KRQ)	43
3.2. Ergebnisse der Planimetrie	45
3.2.1. Verlauf der Planimetrie	45
3.2.2. Vergleich der Planimetrie	49
3.3. Ergebnisse der Laborwerte	53
3.3.1. Korrelationen	53
3.3.1.1. Korrelationen mit Helligkeitswerten der Zielgruppe	53
3.3.1.2. Korrelationen mit Helligkeitswerten der Kontrollgruppe	57
3.3.1.3. Korrelationen mit Planimetriemessungen der Zielgruppe....	57

3.4. Ergebnisse der Kalziumausscheidung	59
3.4.1. Zielgruppe	59
3.4.2. Ziel-und Kontrollgruppe	61
4. Diskussion	62
4.1. Echogenität	62
4.1.1. Echogenität der Nieren im Ultraschall	62
4.1.2. Quantifizierung von Echogenitätsveränderungen	63
4.1.2.1. Helligkeit von Echogenitätsveränderungen	64
4.1.2.2. Planimetrie von Echogenitätsveränderungen	66
4.2. Echogenität im Vergleich.....	67
4.2.1. Helligkeit im Vergleich.....	67
4.2.2. Planimetrie im Vergleich.....	68
4.3. Echogenität im Verlauf.....	69
4.3.1. Helligkeit im Verlauf.....	69
4.3.2. Planimetrie im Verlauf.....	69
4.4. Echogenität im Zusammenhang mit Laborwerten.....	70
4.4.1. Laborchemische Untersuchungen in der Literatur	70
4.4.2. Zusammenhänge zwischen Laborwerten und Echogenitäts- messungen.....	71
4.4.3. Zusammenhänge zwischen Hyperkalzurie und Echogenitäts- messungen.....	72
5. Zusammenfassung.....	74
6. Literaturverzeichnis	76

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
CT	Computertomographie
FG	Frühgeborenes
K	Kontrollgruppe
KRQ	Kalk-Rinden-Quotient
LBW	low birth weight infant
LRQ	Leber-Rinden-Quotient
MRQ	Milz-Rinden-Quotient
MRT	Magnetresonanztomographie
NC	Nephrokalzinose
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RMQ	Rinden-Mark-Quotient
ROI	region of interest
SSW	Schwangerschaftswochen
US	Ultraschall
VLBW	very low birth weight infant
Z	Zielgruppe, beinhaltet Z+ und Z-
Z+	Patienten der Zielgruppe, die nach Expertenmeinung tatsächlich eine Nephrokalzinose aufwiesen

Z- Patienten der Zielgruppe, bei denen sich der Verdacht auf Nephrokalzinose nicht bestätigte

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Ultraschalluntersuchungen Frühgeborener und dem Versuch, durch bestimmte Messungen diese Untersuchungen zu quantifizieren. Bei den ausgewählten Kindern handelt es sich um Patienten mit diagnostizierter oder Verdacht auf Nephrokalzinose. Die Absicht der Messungen war, die subjektiv beurteilten, hochaufgelösten Ultraschallbilder objektiver einordnen zu können und Hilfestellung für die Diagnose der Nephrokalzinose zu geben.

Zur Hinführung soll zunächst die Patientengruppe der Frühgeborenen näher beschrieben und die Problematik der Nephrokalzinose dargestellt werden. Anschließend folgen Ausführungen zur Sonographie, dem bildgebenden Verfahren, mit dem die Kinder untersucht wurden.

1.1. Charakterisierung von Frühgeborenen

1.1.1. Allgemeine Bemerkungen

Frühgeborene sind besonderen Risiken ausgesetzt und ihre Betreuung nimmt einen großen Teilbereich der Pädiatrie ein. Allerdings wurde zu früh geborenen Kindern nicht immer das heutige Maß an Aufmerksamkeit und fachlicher Zuwendung geschenkt. Noch bis ins 19. Jahrhundert wurde sich wenig um diese Patientengruppe gekümmert. Es gab genügend Kinder, die den Familiennachwuchs sichern konnten und so war das Interesse, geeignete Behandlungsmöglichkeiten für Frühgeborene zu finden, gering [2]. Erst im letzten Jahrhundert begannen Ärzte wie Arvo Ylppö (1887-1992) [3] oder Cecil Mary Drillien (1917-2006) [4] sich um die vielfältigen Probleme dieser Kinder zu kümmern.

Ylippö fand durch Obduktionen an frühgeborenen Kindern heraus, dass pathologische Veränderungen der Lunge oder auch Hirnblutungen nicht nur auf die Organunreife zurückzuführen sind, sondern auch durch einen Sauerstoffmangel verursacht werden. Außerdem war er in seiner finnischen Heimat am Aufbau eines Fürsorgesystems für Frühgeborene beteiligt.

Drillien, eine schottische Ärztin, begann Mitte des 20. Jahrhunderts Nachsorgeuntersuchungen an Risikokindern durchzuführen und Screeningprogramme aufzubauen. So konnte sie auffällige Säuglinge registrieren und ihnen eine spezielle Behandlung oder Förderung zukommen lassen.

Heute erlebt man einen hohen Standard der Frühgeborenenversorgung in den Neonatalzentren, der durch Qualitätssicherung und fortwährende Verbesserungsbemühungen gesichert werden soll. So gab die Kassenärztliche Bundesvereinigung im Deutschen Ärzteblatt eine „Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen vom 20. September 2005 In-Kraft-Treten am 1. Januar 2006“ mit folgenden Zielen heraus:

- „1. die Sicherung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Versorgung aller Früh- und Neugeborenen,
2. die Gewährleistung einer flächendeckenden Versorgung von Früh- und Neugeborenen,
3. eine nach dem Risikoprofil des Früh- oder Neugeborenen differenzierte Zuweisung und daher optimierte neonatologische Versorgung sowie
4. die Verringerung von Säuglingssterblichkeit und frühkindlichen Behinderungen.“ [5]

1.1.2. Definitionen

Im Folgenden werden Definitionen aufgeführt, die der Abgrenzung von Frühgeborenen dienen und helfen, einen Säugling anhand objektiver Kriterien einzuschätzen.

Normalerweise dauert eine Schwangerschaft ca. 280 Tage. Von einem reifen Neugeborenen spricht man bei einer Schwangerschaftsdauer zwischen 260 und 293 Tagen. Dies entspricht 37 bis 41 vollendeten Schwangerschaftswochen. Kommt ein Kind schon vor 260 Tagen oder 37 Wochen Schwangerschaft zur Welt, wird es als Frühgeborenes bezeichnet. Bei einem Gestationsalter von mehr als 293 Tagen, bzw. 41 Wochen, handelt es sich um ein übertragenes Neugeborenes.

Ein weiterer wichtiger Parameter der Neonatalmedizin ist das Geburtsgewicht. Liegt dieses unter 2500 g, ist das Neugeborene untergewichtig und wird als low birth weight infant (LBW) bezeichnet. Sehr untergewichtig (very low birth weight infant, VLBW) ist ein Neugeborenes, wenn es bei der Geburt unter 1500 g wiegt.

Außerdem ist es wichtig zu bestimmen, auf welcher Perzentile das Kind liegt. Die Perzentilenkurven helfen bei der objektiven Einordnung von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang des Neugeborenen und spielen in der klinischen Beurteilung eine größere Rolle als die absoluten Messwerte. Die 50. Perzentile entspricht dem Median. Wird bei Größe, Gewicht oder Kopfumfang die 10. Perzentile nicht erreicht, bezeichnet man das Kind bezogen auf sein Gestationsalter als zu klein oder hypotroph. Der Bereich zwischen 10. und 90. Perzentile gilt als normal oder eutroph. Überschreitet ein Kind die 90. Perzentile, spricht man von einem zu großen oder hypertrophen Kind. [6]

In Deutschland werden bei Frühgeborenen ab der 23. Schwangerschaftswoche die Perzentilenkurven nach Voigt und

Schneider verwendet. Abbildung 1 zeigt diese beispielhaft für das Geburtsgewicht. Die entsprechenden Kurven liegen auch für Neugeborenenlänge, längenbezogenes Geburtsgewicht und Kopfumfang vor [7].

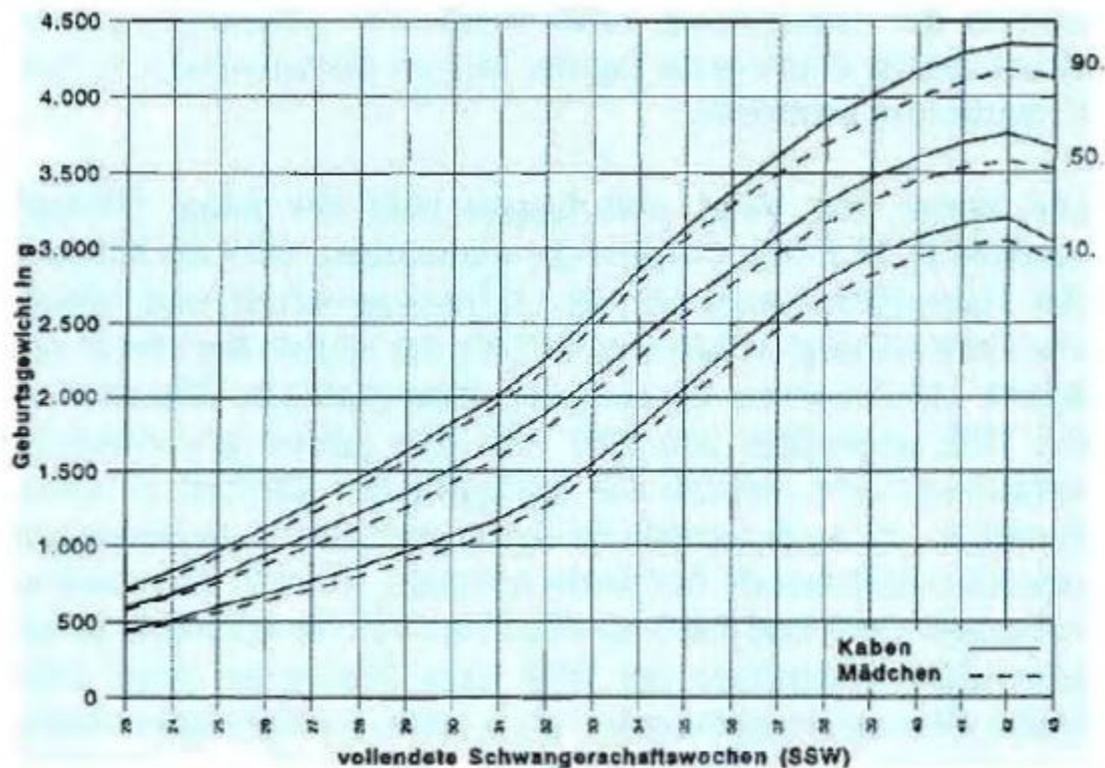


Abb. 1 Perzentilenkurven des Geburtsgewichts nach Geschlecht von der 23. bis zur 43. Schwangerschaftswoche

1.1.3. Ursachen der Frühgeburtlichkeit

Die Ursachen einer Frühgeburt lassen sich nicht immer festlegen. Es kommt aber eine Reihe von Gründen in Frage, von denen die wichtigsten hier aufgelistet werden sollen [6]:

- Vorzeitige Wehen
- Vorzeitiger Blasensprung
- Amnioninfektionssyndrom
- Mehrlingsschwangerschaften

- Akute Plazentalösung
- Mütterliche Erkrankungen, zum Beispiel eine Präeklampsie

1.1.4. Frühgeburtlichkeit in Zahlen

In Bayern kamen im Jahr 2009 101769 Kinder zur Welt. Das Gestationsalter verteilte sich wie in folgender Tabelle gezeigt:

< 27 Wochen	0,4%	} Frühgeborene gesamt: 8,2%
27-31 Wochen	0,9%	
32-36 Wochen	6,9%	
37-41 Wochen	91,2%	
> 41 Wochen	0,7%	

Tab. 1 Gestationsalter der in Bayern geborenen Kinder im Jahr 2009

8,2% der in Bayern geborenen Kinder wurden also zu früh entbunden [8]. Das entspricht recht genau dem deutschen Durchschnitt, der mit 8,8% etwas höher liegt.

Mit diesem Prozentsatz frühgeborener Kinder steht Deutschland im europaweiten Vergleich fast an der Spitze. Nur Österreich übertrifft diese Zahl mit einem Wert von 11,4%. Insgesamt schwankt der Anteil Frühgeborener zu den übrigen Lebendgeborenen in Europa zwischen 5 und 11%. In Abbildung 2 ist sind die entsprechenden Zahlen der europäischen Länder dargestellt, wobei zusätzlich nach dem Gestationsalter (<32 Wochen und 32-36 Wochen) unterschieden wird.

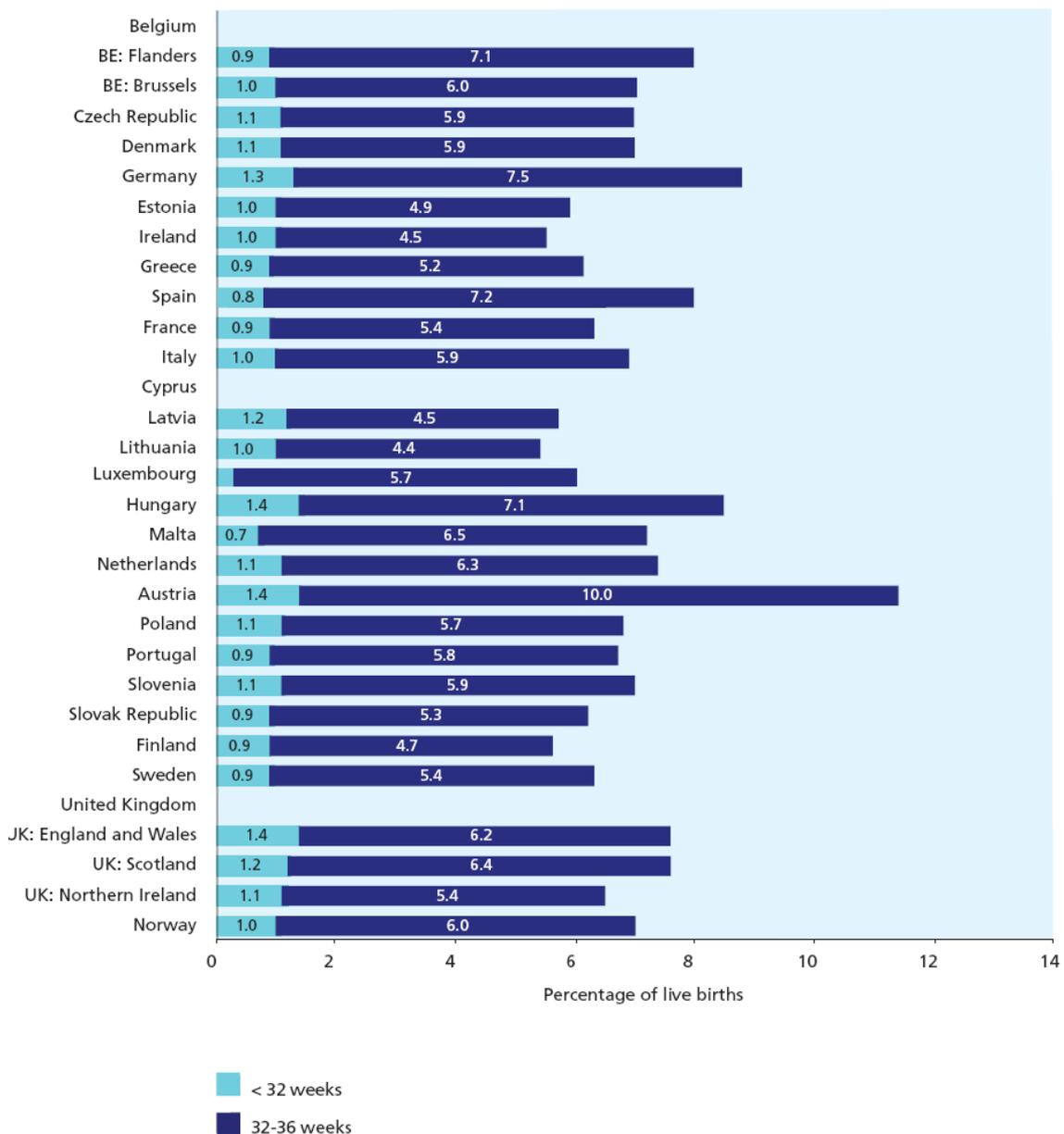


Abb. 2 Prozentsatz der Lebendgeborenen mit einem Gestationsalter <32 Wochen bzw. 32-36 Wochen [9]

Diese große Gruppe Frühgeborener bringt auch ernstzunehmende Probleme mit sich, sodass ihre Versorgung einen hohen Stellenwert in der Pädiatrie einnimmt. Das Patientengut in der Neonatalperiode besteht zu fast 40% aus Frühgeborenen. Folgendes Diagramm zeigt die Verteilung neugeborener Patienten in Bayern im Jahr 2009:

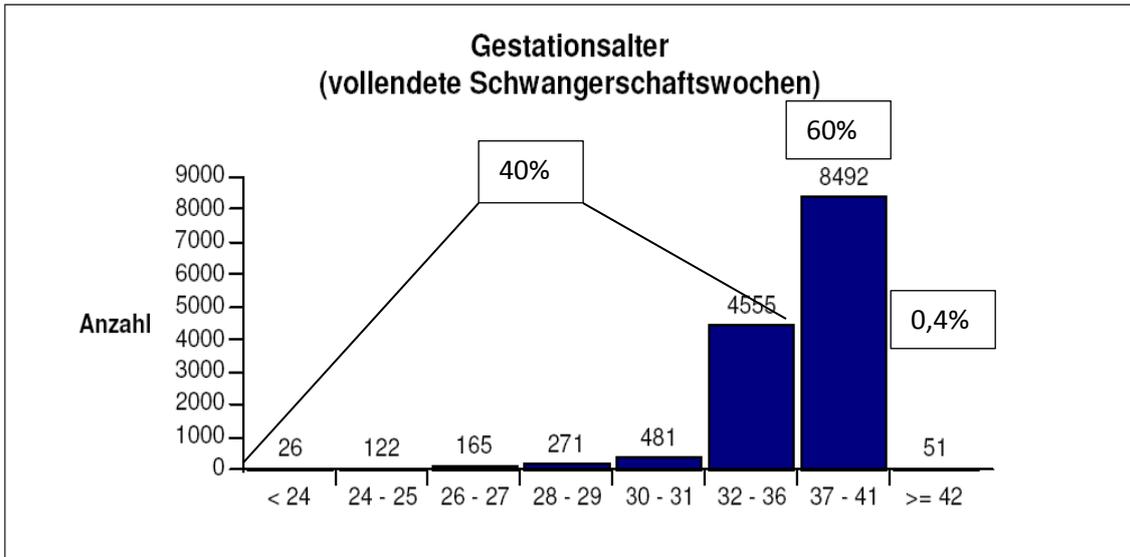


Abb. 3 Verteilung neugeborener Patienten nach Gestationsalter [10]

1.2. Erkrankungen Frühgeborener

Aufgrund ihrer Organunreife sind Frühgeborene besonders dem Risiko einiger spezifischer Erkrankungen ausgesetzt. Die Lunge ist das Organ, dessen Ausreifung als eines der letzten vollendet wird und deshalb sehr häufig Probleme bei Frühgeborenen verursacht. Auch prä- und perinatale Infektionen sind eine oftmalige Gefahr für das Überleben und die weitere Entwicklung von Frühgeborenen. Grundsätzlich haben diese Kinder umso häufiger mit Problemen zu kämpfen, je jünger und kleiner sie sind [11].

Im Folgenden sollen nun einige wichtige Erkrankungen des frühgeborenen Kindes kurz beschrieben werden, bevor auf die Probleme der Niere und im Besonderen auf die Nephrokalzinose eingegangen wird.

1.2.1. Lungenerkrankungen Frühgeborener

Die Lungenreife ist nach etwa 33 Schwangerschaftswochen abgeschlossen. Ein Zeitpunkt, an dem bereits einige Frühgeborene auf der Welt sind. Aus diesem Grund stellt das Atemnotsyndrom (ANS) Frühgeborener die häufigste Todesursache in der Neonatalperiode dar. Je früher ein Kind geboren wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es an einem ANS erkrankt. Bei Frühgeborenen, die mit einem Gestationsalter < 30 Wochen entbunden werden, sind es 60%.

Ursache des ANS ist ein Surfactantmangel. Surfactant wird in der Lunge von Pneumozyten gebildet, verringert die Oberflächenspannung der Alveolen und ist somit für die Stabilität des Alveolarsystems zuständig. Bei Frühgeborenen, deren Surfactantproduktion noch nicht ausreicht, werden nach der Geburt diffuse Atelektasen und eine alveoläre Minderbelüftung beobachtet. Die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt das typische Bild einer „weißen Lunge“.

Die kausale Behandlung stellt die Surfactantsubstitution dar. Außerdem kann der Schwangeren zur Lungenreifungsbehandlung vor der Geburt Betamethason/Dexamethason verabreicht werden.

Akute Komplikationen sind zum Beispiel ein pulmonales interstitielles Emphysem oder ein Pneumothorax. Eine mögliche Folge des ANS stellt die bronchopulmonale Dysplasie dar, die sich aufgrund der Lungenunreife, der Langzeitbeatmung und der Sauerstofftoxizität in der Einatemungsluft entwickeln kann [6].

1.2.2. Weitere Erkrankungen Frühgeborener

Was die Verursachung von Langzeitproblemen angeht, stehen zerebrale Schäden an erster Stelle. Das Gehirn Frühgeborener birgt einerseits die Gefahr der Blutung und andererseits die der Minderperfusion. Bei etwa 40% der Frühgeborenen < 32 Schwangerschaftswochen wird eine unterschiedlich starke Blutung festgestellt. Der Ausgangspunkt dieser Blutungen ist die subependymale Keimschicht, die nur zwischen der 24. und 34. Gestationswoche besteht. Eine solche Blutung kann in das Ventrikelsystem einbrechen und einen Hydrocephalus occlusivus verursachen. Das andere Problem ist die zerebrale Minderperfusion, die zu Nekrosen im Bereich der periventrikulären weißen Substanz führen kann, was man als periventrikuläre Leukomalazie (PVL) bezeichnet. Diese Hirnschädigung zieht besonders motorische Ausfälle, wie eine spastische Diplegie der Beine oder eine infantile Zerebralparese nach sich.

Die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung Frühgeborener ist der persistierende Ductus arteriosus (PDA). Die unreife Muskulatur und die noch hohe Prostaglandinkonzentration Frühgeborener können dazu führen, dass der Ductus arteriosus zu schwach auf die postnatalen Kontraktionsreize reagiert und sich nicht verschließt. Gefährlich ist eine Kombination mit einem ANS, wodurch sich ein Links-Rechts-Shunt mit der Folge einer akuten pulmonalen Überflutung entwickeln kann. Dies kann ein hämorrhagisches Lungenödem und eine kardiale Insuffizienz zur Folge haben. Daraufhin verschlechtert sich die Beatmungssituation, wobei die Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration zu weiteren Lungenschäden im Sinne einer bronchopulmonalen Dysplasie führen kann. Die Therapie besteht aus der Flüssigkeitsrestriktion, der Gabe von Prostaglandinsynthesehemmern und dem operativen PDA-Verschluss. [6] [12]

Ein weiteres wichtiges Thema der Neonatologie ist die Hyperbilirubinämie, die einen Neugeborenenikterus verursacht und bei mehr als der Hälfte aller Neugeborenen zu beobachten ist. Hierbei ist die gefürchtetste Komplikation der sogenannte Kernikterus, bei dem unkonjugiertes Bilirubin ins Gehirn gelangt und irreversible Schäden hinterlässt. Diese können sich in Taubheit, choreoathetoiden Bewegungsmustern oder mentaler Retardierung manifestieren. Die Therapie der Wahl ist die Bestrahlung mit blauem Licht (Phototherapie). In schweren Fällen kann eine Austauschtransfusion notwendig sein. [6]

Eine Vielzahl verschiedener Infektionen stellt außerdem eine Bedrohung für das noch schwache Immunsystem Frühgeborener dar. 10-25% der an einer Neugeborenenensepsis erkrankten Kinder versterben an deren Komplikationen. Man unterscheidet zwischen der Früh- und der Spätsepsis. Bei der Frühsepsis treten die Symptome in den ersten Lebenstagen auf, es lässt sich ein typisches Erregerspektrum nachweisen (u.a. Streptokokken Gruppe B, E. coli und Staphylococcus aureus) und sie verläuft in der Regel fulminant. Die Spätsepsis beginnt nach dem 5. Lebenstag, weist ebenfalls ein typisches Erregerspektrum auf (u.a. E. coli, Staphylococcus epidermidis, Klebsiella-Enterobacter-Spezies) und die Neugeborenen erkranken häufig an einer Meningitis. Speziell bei intensivmedizinisch versorgten Frühgeborenen besteht die Gefahr einer späteinsetzenden nosokomialen Sepsis. Die Therapie stellt sich durch Antibiotikagabe und Supportivmaßnahmen dar. [13]

1.2.3. Nierenerkrankungen Frühgeborener

Auch durch die Niere kann das frühgeborene Kind mit ernststen Problemen konfrontiert werden. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens wird sogar auf bis zu 24% geschätzt [14]. Vereinzelt entwickeln diese Patienten daraufhin eine progressive Nierenerkrankung, was letztendlich in eine chronische Niereninsuffizienz münden kann. Gerade diese Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit auf die Niere werden in aktuellen Studien untersucht. Es wird allgemein angenommen, dass das geringe Geburtsgewicht die Nierenfunktion im Erwachsenenalter beeinträchtigen kann. Dem liegt zugrunde, dass Störungen in der renalen Organogenese eine geringere Anzahl von Nephronen zur Folge haben. [14]

Die Sonographie nimmt bei der Untersuchung der Niere eine unentbehrliche Rolle ein. An der Universitätskinderklinik Würzburg bekommen alle Frühgeborenen vor Entlassung im Sinne eines Screenings eine Ultraschalluntersuchung der Niere. Dabei fallen häufig Echogenitätsveränderungen auf, die nicht immer einfach einzuordnen sind und meist als Nephrokalzinose diagnostiziert werden. In der Nierenultraschalluntersuchung wird mittlerweile eine Frequenz von 13 MHz verwendet, sodass ein hochaufgelöstes Bild entsteht, auf dem mehr Strukturen zu erkennen sind als bei den niedrigeren Frequenzen, die zuvor benutzt wurden. Es stellt sich nun die Frage, ob die häufige Diagnose einer Nephrokalzinose gerechtfertigt ist, oder ob der Untersucher aufgrund der höheren Auflösung mehr erkennen kann und dadurch überdiagnostiziert. Die Aufgabe dieser Studie war es, Echogenitätsveränderungen der Niere mittels Helligkeits- und Größenvermessungen zu quantifizieren, Vergleiche zu Nierenrinde, Leber und Milz zu ziehen, sowie den Verlauf zu beobachten. Dies kann Hilfestellung zur Diagnosefindung und zur Einschätzung des Ausmaßes der Erkrankung leisten.

1.2.4. Nephrokalzinose bei Frühgeborenen

Zunächst soll nun das Krankheitsbild der Nephrokalzinose dargestellt werden, welches speziell bei Frühgeborenen häufig beobachtet wird.

1.2.4.1. Definition

Nach Rönnefarth wird die Nephrokalzinose folgendermaßen definiert: „Die Nephrokalzinose ist durch die Ablagerung von Kalzium (als Oxalat oder Phosphat) in Nierenparenchym gekennzeichnet.“ [15]

1.2.4.2. Ätiologie

Zu Ursache und Risikofaktoren findet man in der Literatur unterschiedliche Aussagen. Hufnagle et al. [16], die das Auftreten renaler Kalzifizierungen bei Frühgeborenen 1982 zuerst beschrieben, begriffen diese als Folge einer Furosemidtherapie. Furosemid wird in der Neugeborenenmedizin zur Behandlung akuter Lungenerkrankungen sowie zur intensivmedizinischen Versorgung schwer kranker Kinder verwendet. Über einen Zeitraum von vier Jahren waren alle Patienten dieser Studie, die eine Nephrokalzinose entwickelten, zuvor mit Furosemid behandelt worden.

Andere Studien widersprechen dieser Theorie jedoch und finden keinen Zusammenhang zwischen vorangegangener Furosemidgabe und der Diagnose einer Nephrokalzinose [17, 18]. Schell-Feith et al. [19] geben zu bedenken, dass Frühgeborene mit Nephrokalzinose häufiger eine chronische Lungenerkrankung oder andere Probleme entwickeln können, die eine Furosemidtherapie notwendig machen. In diesem Fall wäre die Furosemidgabe eine indirekte Folge der Nephrokalzinose und nicht die Ursache.

Die Nephrokalzinose ist besonders als Nebenwirkung der Behandlung der Osteopenia praematurorum bekannt. Da bei sehr kleinen

Frühgeborenen von einer verringerten Knochendichte ausgegangen werden muss, ist eine Supplementierung von Kalzium und Phosphat obligat. Hierbei stellt die Bestimmung der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin ein sinnvolles und leicht durchführbares Monitoring des Knochenstoffwechsels Frühgeborener dar. Der Bezug zum Kreatinin ist dabei nicht unbedingt erforderlich. Bei vielen Patienten führt diese Substitutionsbehandlung im Verlauf zu Echogenitätsanhebungen der Markpyramiden oder zu einer manifesten Nephrokalzinose. Diese sollte durch Ultraschall- und Urinuntersuchungen engmaschig kontrolliert werden. [20]

Es wird außerdem in nahezu jedem Artikel zur Nephrokalzinose bei Frühgeborenen die Hyperkalzurie als Risikofaktor genannt [18, 19, 21, 22]. Bei Jones et al. [23] kommt Hyperkalzurie allerdings bei Frühgeborenen allgemein häufiger vor. Ein signifikanter Unterschied zu den Neugeborenen mit Nephrokalzinose findet sich in dieser Studie nicht.

Weitere diskutierte Risikofaktoren sind:

- geringes Gestationsalter
- geringes Geburtsgewicht
- Gabe von Aminoglykosiden
- männliches Geschlecht
- respiratorische Erkrankung
- totale parenterale Ernährung
- geringe Zufuhr von Mineralien und Flüssigkeit
- Nierensteine in der Familie
- weiße Rasse
- Hypophosphatämie
- metabolische Azidose
- verminderte Konzentration von Urinsteininhibitoren wie Magnesium, Zitrat und anorganischen Phosphaten

- erhöhte Konzentration von Urinsteinkatalysatoren wie Oxalaten [18, 19, 21, 22]

1.2.4.3. Inzidenz

Bezüglich der Inzidenz der Nephrokalzinose bei Frühgeborenen gehen die Angaben in der Literatur weit auseinander. Hein et al. geben eine Spanne von 2,5-64% an; in ihrer eigenen Untersuchung betrug die Inzidenz 17,5%. [18]

Folgende Tabelle führt Werte aus Studien zwischen 1988 und 2001 auf.

Autor	Jahr der Publikation	Inzidenz
Jacinto et al.	1988	65,00%
Short and Cooke	1991	27,00%
Sheu et al.	1993	10,00%
McCormick et al.	1996	18,00%
Campfield et al.	1997	16,00%
Pfitzer et al.	1998	10,00%
Narenda	2001	16,00%
Hoppe	2001	2,50%

Tab. 2 Inzidenz der Nephrokalzinose bei Frühgeborenen [17]

Für diese sehr unterschiedlichen Ergebnisse findet man einige Erklärungsansätze. Bei der Diagnose einer Nephrokalzinose durch die Sonographie kommt es stark auf die Bildqualität und die Interpretation des Untersuchers an. Die höhere Sensitivität moderner, hochfrequenter

Ultraschallgeräte führt frühzeitiger und häufiger zur Diagnose einer Nephrokalzinose. Deshalb kann angenommen werden, dass ältere Studien die tatsächliche Inzidenz unterschätzt haben [24]. Dies würde vermuten lassen, dass die Inzidenz über die Zeit angestiegen ist. Andere Berichte zeigen aber, dass dies nicht der Fall war. Saarela et al. [25] begründen beispielsweise die im Vergleich geringere Inzidenz (20%) in ihrer Studie unter anderem damit, dass Änderungen in der Therapie vorgenommen wurden. So wurde die Kalziumsupplementation bei Frühgeborenen von früher 200-400mg/kg/d auf 100mg/kg/d reduziert, was die Ausbildung von Nephrokalzinosen vermindert haben könnte. Es werden über die Jahre beträchtliche Schwankungen der Inzidenz deutlich. Auf die Untersucherabhängigkeit gehen Lamont et al. [26] in ihrem Artikel ein und beschreiben eine bedeutende Variation zwischen verschiedenen Untersuchern, ebenso wie ein und desselben Untersuchers zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Dies wird als „high inter- and intra-observer variation“ bezeichnet und hat sicherlich einen großen Einfluss auf die Unterschiedlichkeit der Diagnosestellung. Auch diese Problematik stellt einen Kern der vorliegenden Studie dar: Ist es möglich, die Ultraschalluntersuchung objektiver zu gestalten und durch die Quantifizierung von Echogenität die Unsicherheit zu verringern?

1.2.4.4. Einteilung

Die Nephrokalzinose ist mit der Urolithiasis verwandt und wird bezüglich der Lokalisation in drei Hauptformen eingeteilt [27]:

1. Die medulläre Form
2. Die kortikale Form
3. Die globale Form

Mit Abstand am häufigsten findet sich die medulläre Form, die wiederum in drei Grade eingeteilt wird. In De Bruyns „Pediatric Ultrasound“ wird folgende Einstufung vorgeschlagen [28]:

Grad I: milde Echogenitätsanhebung um die Grenzen der Markpyramiden

Grad II: milde diffuse Echogenitätsanhebung der gesamten Markpyramide

Grad III: größere homogenere Echogenitätsanhebung der gesamten Markpyramide

In Abbildung 4 sind die verschiedenen Ausprägungen der Erkrankung in der Ultraschalluntersuchung gezeigt.

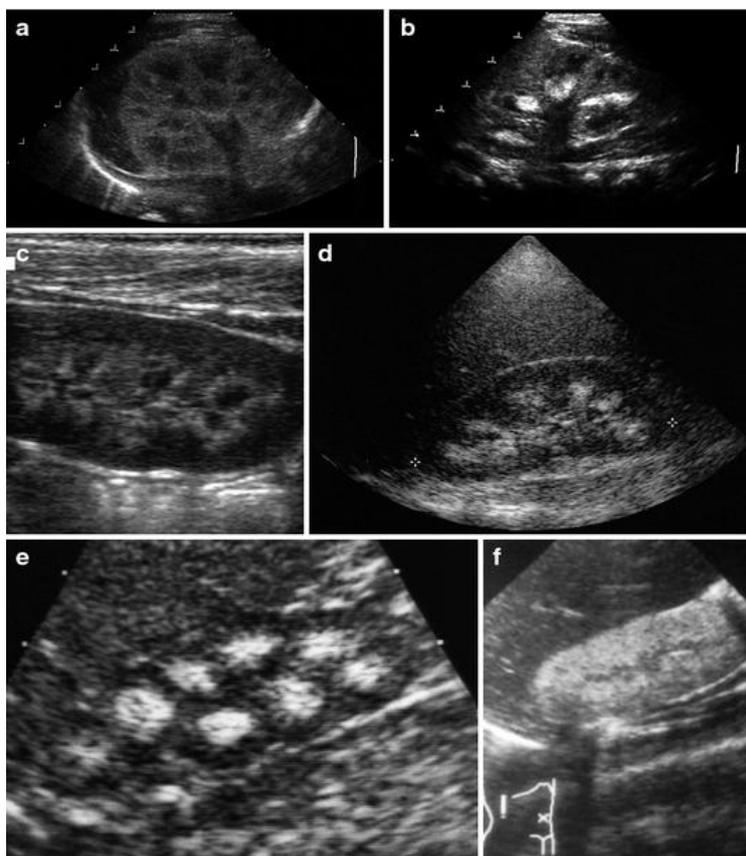


Abb. 4 “a normale, noch echoreiche Niere eines Frühgeborenen; b Tamm-Horsfall Niere; c medulläre Nephrokalzinose (NC) Grad I (milde Echogenitätsanhebung um die Grenzen der Markpyramiden); d medulläre NC Grad II (milde diffuse Echogenitätsanhebung der gesamten Markpyramide); e medulläre NC Grad III (größere homogenere Echogenitätsanhebung der gesamten Markpyramide); f diffuse kortikomedulläre NC”

[29]

Manch andere Einteilung, wie zum Beispiel die von Hofmann, Deeg und Hoyer in ihrem Buch „Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie“ [27] beziehen sich auf bestimmte Frequenzen des Schallkopfes (hier 5MHz) und sind aufgrund der weiterentwickelten Ultraschalltechnik nicht mehr aktuell. Alle Patienten unserer Studie wurden mit 13MHz Schallköpfen untersucht. Im Vergleich zu 5MHz wird das Schallschattenphänomen, welches ein Kriterium bei Hofmann, Deeg und Hoyer darstellt, schon bei weniger bedeutenden Veränderungen sichtbar.

1.2.4.5. Klinik

Im Gegensatz zur ätiologisch verwandten Urolithiasis, bei der oft diffuse Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen vorliegen, bleibt die Nephrokalzinose meist symptomlos und wird zufällig beim Nierenultraschall entdeckt. In schweren Fällen können Nierenfunktionsstörungen und Harnwegsinfekte auftreten.

1.2.4.6. Diagnostik

Anfang der 1980er Jahre löste die Sonographie die Röntgen- und CT-Untersuchung als Methode der Wahl zur Diagnostik der Nephrokalzinose ab. Mit Verbesserung der Ultraschalltechnologie können schon frühe Stadien erkannt werden, wohingegen die Röntgenuntersuchung erst Grad-III-Nephrokalzinosen sichtbar machen kann. Charakteristischerweise zeigen sich im Ultraschall echoreiche Reflexe und bei stärkerer Ausprägung auch distale Schallauslöschung. Im Normalfall tritt die Nephrokalzinose bilateral und symmetrisch auf.

Dass die Sonographie zur Erkennung einer Nephrokalzinose geeignet ist, zeigt sich darin, dass der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Echogenität der Markpyramiden und einer Nephrokalzinose durch die Histologie bestätigt werden konnte [24].

Die Diagnosestellung der Nephrokalzinose bei Frühgeborenen ist aber nicht immer eindeutig und sowohl vom Ultraschallgerät als auch vom Untersucher abhängig. In der schon oben erwähnten Studie von Campfield et al. [30] wurden Ultraschallbilder unabhängig von drei Radiologen beurteilt. Dabei wurde eine nur moderate Übereinstimmung der Ergebnisse festgestellt. Es wurde außerdem beobachtet, dass die Variabilität der Diagnosestellung bei Geräten mit höherfrequenten Schallköpfen geringer ist als bei Geräten mit niedrigfrequenten Schallköpfen. Die verglichenen Frequenzen waren 5MHz und 7,5MHz. In der hier vorliegenden Arbeit wurden alle Ultraschalluntersuchungen mit einer Frequenz von 13 MHz durchgeführt. Man kann davon ausgehen, dass diese erneute Erhöhung der Frequenz die Variabilität noch weiter verringert hat, jedoch auch, dass mit Erhöhung der Frequenz eine Nephrokalzinose früher und häufiger diagnostiziert wird.

Die wichtigsten laborchemischen Nachweise bei einem Verdacht auf Nephrokalzinose sind die einer Hyperkalzämie und Hyperkalzurie. Außerdem wird beschrieben, dass das Gleichgewicht steinbildungsfördernder und steinbildungshemmender Faktoren im Urin gestört ist. So wurden neben der Hyperkalzurie auch erhöhte Oxalat- und verminderte Citratkonzentrationen gefunden [19].

1.2.4.7. Prognose

Bei den meisten Frühgeborenen, die in den ersten Lebenswochen und -monaten eine Nephrokalzinose entwickeln, löst sich diese in einem Zeitraum von wenigen Monaten bis 6 Jahren wieder auf. 50% erlangen innerhalb eines Jahres eine Remission, schwerere Fälle zeigen einen längeren Verlauf und etwa ein Viertel persistiert [17, 25]. Über Langzeitfolgen ist bisher wenig bekannt. Bei der persistierenden Form sind Komplikationen, wie renale Funktionsstörungen oder vermehrte Harnwegsinfekte, zu erwarten, jedoch nicht bestätigt [17].

1.2.4.8. Differentialdiagnosen

Zu den differentialdiagnostischen Überlegungen einer Nephrokalzinose zählen unter anderem:

- Tubulopathien
- Proteinablagerungen (Tamm-Horsfall-Protein), die eine vorübergehende Echogenitätserhöhung hervorrufen
- Gefäßstau, z.B. bei Sichelzellanämie oder renovaskulärer Hypertension
- Infektion, z.B. Candidiasis, CMV
- Stoffwechselstörung, z.B. Lesch-Nyhan-Syndrom, Wilson-Syndrom
- Hyperoxalurie
- Zystisch-medulläre Nierenerkrankung, z.B. ARPKD (autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung) [28]

1.2.4.9. Transiente Echogenitätsanhebung der Markpyramide

Da bei Neugeborenen besonders häufig eine vorübergehende Echogenitätsanhebung beobachtet wird, die nicht immer leicht von einer Nephrokalzinose zu unterscheiden ist, soll darauf im Folgenden noch eingegangen werden.

Die Inzidenz liegt zwischen 13% und 58% [31-34]. Diese vorübergehende Hyperechogenität fällt besonders in den ersten Lebenstagen auf und bildet sich innerhalb weniger Tage – spätestens nach zwei Wochen – wieder zurück [33]. Bei Reifgeborenen zeigt sich dieses Phänomen häufiger [31, 33], wobei bei Nakamura et al. [34] Assoziationen zu einem moderat verringertem Gestationsalter (36 SSW) und Geburtsgewicht (2560g) gefunden wurden. Als mögliche Ursache dieser Hyperechogenität wird vor allem eine Ablagerung des Tamm-Horsfall-Proteins diskutiert, was jedoch nicht abschließend geklärt ist.

In Abgrenzung zur Nephrokalzinose lässt sich sagen, dass eine transiente Echogenitätsanhebung der Markpyramiden in den ersten Lebenstagen auftritt und höchstens zwei Wochen andauert. Die Untersuchungen der hier vorliegenden Studie wurden zwischen dem ersten und vierten Lebensmonat durchgeführt, sodass schon aus diesem Grund ein Phänomen im Sinne einer vorübergehenden Hyperechogenität ausgeschlossen werden kann.

1.3. Sonographie

In folgendem Abschnitt sollen die grundsätzlichen Prinzipien der Sonographie erläutert werden.

1.3.1. Definition

Zunächst soll eine Definition für die Sonographie im Allgemeinen gefunden werden. Delorme und Debus definieren diese in ihrem Buch „Sonographie“ folgendermaßen: „Die Sonographie ist ein Schnittbildverfahren, das auf der Aussendung von Ultraschallwellen und dem Empfang der im Gewebe reflektierten Schallwellen (Echos) basiert. Als Ultraschall bezeichnet man Schallwellen, deren Frequenz über der menschlichen Hörschwelle (> 20 kHz) liegt. In der medizinischen Diagnostik finden i.d.R. Frequenzen von 1-15 MHz Anwendung.“ [35]

1.3.2. Schallwellen

Die Grundlage der Sonographie sind also Schallwellen. Diese breiten sich im Gewebe aus und erzeugen einen Wechsel von Kompression und Dekompression. Schallwellen sind durch die Wellenlänge (λ), die Frequenz (f) und die Amplitude (A) festgelegt. Wie schnell die Schallwellen sich ausbreiten (Ausbreitungsgeschwindigkeit = $\lambda \times f$)

hängt vom jeweiligen Gewebe ab. Folgende Beispiele dienen zur Orientierung:

Luft: 330 m/s

Weichgewebe: 1500 m/s

Knochen: 3300 m/s

Bei konventionellen Geräten wird der Mittelwert der Schallgeschwindigkeit auf 1540 m/s festgelegt. Die Geschwindigkeiten der verschiedenen Weichgewebe unterscheiden sich kaum und mit Hilfe dieses Mittelwertes kann das Gerät die Tiefe bestimmen, aus der das registrierte Echo kommt und ein Bild zusammensetzen. [35]

1.3.3. Schwächung von Schallwellen

Weshalb lassen sich nun verschiedene Strukturen erkennen? Die Basis hierfür ist die Schwächung der Schallwellen beim Durchtritt durch das Gewebe. Diese kommt durch Absorption, Reflexion und Brechung, sowie Streuung und Divergenz zustande.

1.3.3.1. Absorption

Beim Durchdringen des Gewebes wird die kinetische Energie der Schallwellen durch Reibung zum Teil in Wärme umgewandelt. Dadurch nimmt die Amplitude ab. Die Schallwellen werden gedämpft. Wie stark die Absorption stattfindet, hängt von der Dichte des Gewebes und der Frequenz ab. So werden hohe Frequenzen stärker gedämpft und gelangen aus diesem Grund weniger tief in das Gewebe. Andererseits bieten hohe Frequenzen aber eine bessere Ortsauflösung. Man muss bei der Ultraschalluntersuchung also immer zwischen Eindringtiefe und Auflösung abwägen.

1.3.3.2. Reflexion und Brechung

Das Phänomen von Reflexion und Brechung führt dazu, dass Echos der ausgesandten Schallwellen zurückkommen, im Schallkopf registriert und vom Computer zu einem Bild zusammengesetzt werden können. Reflexion und Brechung geschieht dann, wenn Schallwellen auf die Grenze zweier Gewebe mit unterschiedlicher akustischer Impedanz (Schalleitungsfähigkeit) treffen. Stößt eine Schallwelle nach dem Durchdringen von Weichgewebe auf sehr dichtes Gewebe wie zum Beispiel Knochen oder Kalk, so wird diese fast vollständig reflektiert. Im Bild ergibt sich an dieser Stelle ein heller Fleck, was als „echoreich“ bezeichnet wird. Da die Schallwelle die Grenzfläche nicht durchdringen kann, kommen aus dem Gewebe hinter dieser Grenze keine Echos zurück. Wir beobachten also dorsal der Grenze eine Schallauslöschung, genannt „dorsaler Schallschatten“.

1.3.3.3. Streuung und Divergenz

Als letzter Mechanismus zur Abschwächung der Schallwellen soll auf Streuung und Divergenz eingegangen werden. Eine Ablenkung von Schallwellen tritt dann auf, wenn diese auf Strukturen treffen, die kleiner als ihre Wellenlänge sind. Die Echos zeigen in alle Raumrichtungen und auf dem errechneten Bild zeigt sich ein heller Schleier, was den Kontrast und die Genauigkeit vermindert. Dies geschieht zum Beispiel bei der Leberverfettung. Feine Fetttröpfchen in der Leber führen zu einer diffusen Echogenitätsanhebung und lassen eine Abgrenzung verschiedener Strukturen weniger gut gelingen. [35]

1.3.4. Bilderzeugung

Wie können nun diese Schallwellen erzeugt und deren Echos registriert werden? Dafür muss man zunächst den piezoelektrischen Effekt verstehen. Sogenannte Piezokristalle verformen sich unter

Wechselspannung periodisch und erzeugen Schwingungen. Auf diese Weise können Ultraschallwellen erzeugt werden. Allerdings ist dieser Effekt auch umkehrbar. Treffen Schallwellen auf Piezokristalle, verformen sich diese und erzeugen eine Spannung, die sich messen lässt. Ein Piezokristall kann also gleichzeitig Sender und Empfänger von Schallwellen sein. Der Schallkopf eines Ultraschallgerätes enthält solche piezoelektrischen Kristalle. Diese werden von einer Steuereinheit angesteuert, Schallwellen entstehen und die zurückkommenden Echos werden in elektrische Impulse umgewandelt, verstärkt und auf dem Bildschirm sichtbar gemacht. Die Abfolge ist so organisiert, dass etwa 20 Bilder pro Sekunde entstehen. Dies wird „Real-time-Sonographie“ genannt.

Die für die Bildgebung wichtigsten Prinzipien der Schallabschwächung sind die Absorption und die Reflexion, wie sie oben beschrieben sind. Zur Bilddarstellung gibt es nun verschiedene Möglichkeiten.

1.3.4.1. A-Mode-Verfahren

Das A-Mode-Verfahren stellt die einfachste Ultraschallmethode dar. Das „A“ steht für „Amplitude“, weil die Amplituden der Echos auf einer Zeitachse erscheinen. Dieses Verfahren wird nur noch selten eingesetzt.

1.3.4.2. B-Mode-Verfahren

Das „B“ beim B-Mode-Verfahren steht für „brightness“. Bei dieser Methode werden den Echos nach Höhe ihrer Amplituden Grauwerte zugeteilt. Hohe Amplituden starker Echos werden hell bis weiß dargestellt, während die niedrigen Amplituden schwächerer Echos dunkleren Grauwerten zugeordnet werden. Das B-Mode-Verfahren wird am häufigsten verwendet.

1.3.4.3. M-Mode-Verfahren

Beim M-Mode-Verfahren steht das „M“ für „motion“. Auch hier werden den Echos Grauwerte zugeordnet, allerdings werden diese auf einer Zeitachse dargestellt. Auf diese Weise kann ein dynamischer Prozess gezeigt werden. [35]

1.3.5. Stellenwert der Ultraschalldiagnostik

Zum Schluss dieses Kapitels soll noch auf die Vor- und Nachteile der Ultraschalldiagnostik eingegangen werden.

Die Sonographie ist ein einfaches, nahezu überall verfügbares und kostengünstiges Verfahren. Es hat in vielen Bereichen eine hohe Aussagekraft. Darüber hinaus wurden bisher keine schädigenden Einflüsse auf den menschlichen Organismus festgestellt. Besonders bei Kindern wird diese Methode gerne angewandt, da man beim jungen Menschen die Indikation zu einer strahlenbelastenden Untersuchung viel enger stellt als beim älteren.

Nachteilig ist die hohe Untersucherabhängigkeit. Je erfahrener der durchführende Arzt in der Sonographie ist, desto aussagekräftiger und effektiver ist die Untersuchung. Es gibt kaum objektive Kriterien. Außerdem lässt sich die Ultraschalluntersuchung nicht bei jedem Patienten gleich gut anwenden. Schlechte Bedingungen ergeben sich zum Beispiel bei Adipositas, was bei den Untersuchungen von Frühgeborenen keine Rolle spielt, oder bei Meteorismus. Auch sind zur weiteren Differenzierung oft noch andere Schnittbildverfahren wie die CT oder die MRT nötig, da sich in der Sonographie Flüssigkeiten und Raumforderungen meist nicht weiter unterscheiden lassen. [35]

Bei dem betrachteten Krankheitsbild der Nephrokalzinose ist die Sonographie unbestritten die Untersuchungsmethode erster Wahl. Doch gerade die hohe Untersucherabhängigkeit kann bei der

Diagnosestellung Probleme bereiten. Auch die modernen hochauflösenden Geräte bringen Herausforderungen mit sich. Im Vergleich zu Untersuchungen mit geringeren Frequenzen, bieten sich dem Untersucher früher und häufiger Echogenitätsveränderungen. Nun ist zum einen die Echogenität des Ultraschallbildes einzuordnen und zum anderen ist zu entscheiden ab welchem Ausmaß der Kalkfelder im Nierenparenchym von einer Nephrokalzinose gesprochen werden kann. Die Hauptaufgabe dieser Arbeit war es für diese beiden Punkte objektivere Kriterien als die bereits bestehenden zu finden.

2. Material und Methoden

2.1. Rekrutierung

Für die Zielgruppe kamen zunächst alle Frühgeborenen der Universitätskinderklinik Würzburg in Frage, die von Januar 2007 bis Februar 2009 im Ultraschall der Niere Echogenitätsanhebungen mit Verdacht auf Nephrokalzinose aufwiesen. Von 84 untersuchten Frühgeborenen waren das 38. Eine Kontrolluntersuchung sollte 1½-3 Monate nach der Erstuntersuchung erfolgt sein. Kinder, bei denen keine oder zeitlich unpassende Kontrolluntersuchungen vorlagen, wurden bei der Studie nicht berücksichtigt, ebenso wie Patienten, deren Ultraschallbilder wegen zu schlechter Qualität nicht auswertbar waren. Es wurde außerdem darauf geachtet, dass alle Untersuchungen mit derselben Frequenz von 13 MHz durchgeführt wurden. Veränderungen an Leber oder Milz stellten weitere Ausschlusskriterien dar. Für die Zielgruppe blieben somit 21 Frühgeborene.

Für die Kontrollgruppe wurden ebenso viele Kinder nach Alter, Gestationsalter und Geschlecht möglichst passend ausgesucht. Sie durften keine Veränderungen an Nieren, Leber oder Milz aufweisen.

Folgende Tabelle zeigt die Verteilung der ausgewählten Frühgeborenen in Ziel- und Kontrollgruppe:

	Zielgruppe	Kontrollgruppe
Geschlecht:		
weiblich	8	11
männlich	13	10
Gestationsalter:		
23 SSW	1	-
24 SSW	1	-
25 SSW	-	-
26 SSW	2	1
27 SSW	2	1
28 SSW	3	1
29 SSW	2	3
30 SSW	4	4
31 SSW	3	2
32 SSW	1	2
33 SSW	1	3
34 SSW	1	4
Median:	29 SSW	31 SSW
Alter/Monate zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung:		
1	1	1
1½	8	7
2	5	4
2½	4	4
3	1	2
3½	1	2
5½	1	1
Median:	2 Monate	2 Monate
Anzahl insgesamt:	21	21

Tab. 3 Verteilung der Frühgeborenen in Ziel- und Kontrollgruppe

Die Untersuchungen wurden von vier verschiedenen Untersuchern durchgeführt, die durch denselben Kinderradiologen supervidiert wurden.

2.2. Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten mit dem Sonoline Elegra (Siemens, Issaquah, USA) Ultraschallscanner. Das Gerät wurde für alle Untersuchungen einheitlich eingestellt:

- Programm "Neonatales Abdomen"
- 13 MHz Schallkopf
- Multihertz-Funktion auf 9,0 MHz
- Sendeleistung 100%
- Mechanischer Index 0.7
- Empfangsverstärkung 34dB
- Eindringtiefe 4,5 cm
- 13 Bilder pro sec

Zur Auswertung der Bilder wurde das Programm Sante DICOM Viewer benutzt. Die Echogenitätsveränderungen sollten planimetrisch vermessen und deren Intensität untersucht werden. Von den ventralen Ultraschallbildern wurden die Schnitte verwendet, auf denen außer den Nieren auch Leber und Milz dargestellt waren. Von der dorsalen Untersuchung wurden die Längsschnitte rechts und links ausgewählt. Es war darauf zu achten, dass für eine Schnittfolge jeweils der gleiche Schallkopf benutzt wurde.

2.2.1. Planimetrie

Für die Vermessung der Größenverhältnisse wurden die Echogenitätsanhebungen mit dem „Free Hand Selection Tool“ oder der Kreis- bzw. Ellipsenfunktion umfahren und die entsprechende Voxelanzahl festgehalten. Da die Begrenzungen dieser hyperechoischen Areale meist recht unklar waren, wurden zwei Messungen durchgeführt. Im ersten Durchgang, der in Abb. 5 gezeigt wird, erfolgten die Umrandungen relativ großzügig, während im zweiten Durchgang, der in Abb. 6 zu sehen ist, eher punktuell gemessen wurde. Ebenso wurde die gesamte

Nierengröße ermittelt, damit später mit dem Verhältnis aus der Größe der Echogenitätsanhebungen und der Nierengröße gearbeitet werden konnte.

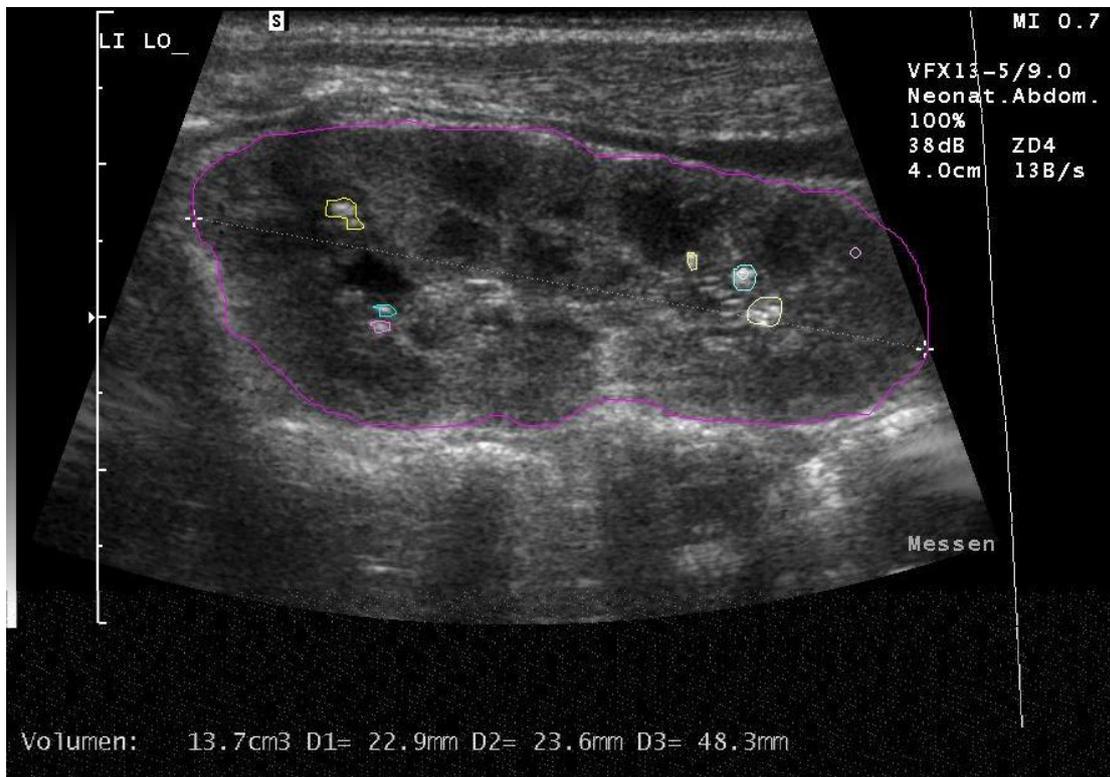


Abb. 5 dorsaler Längsschnitt links – großzügige Umrandung

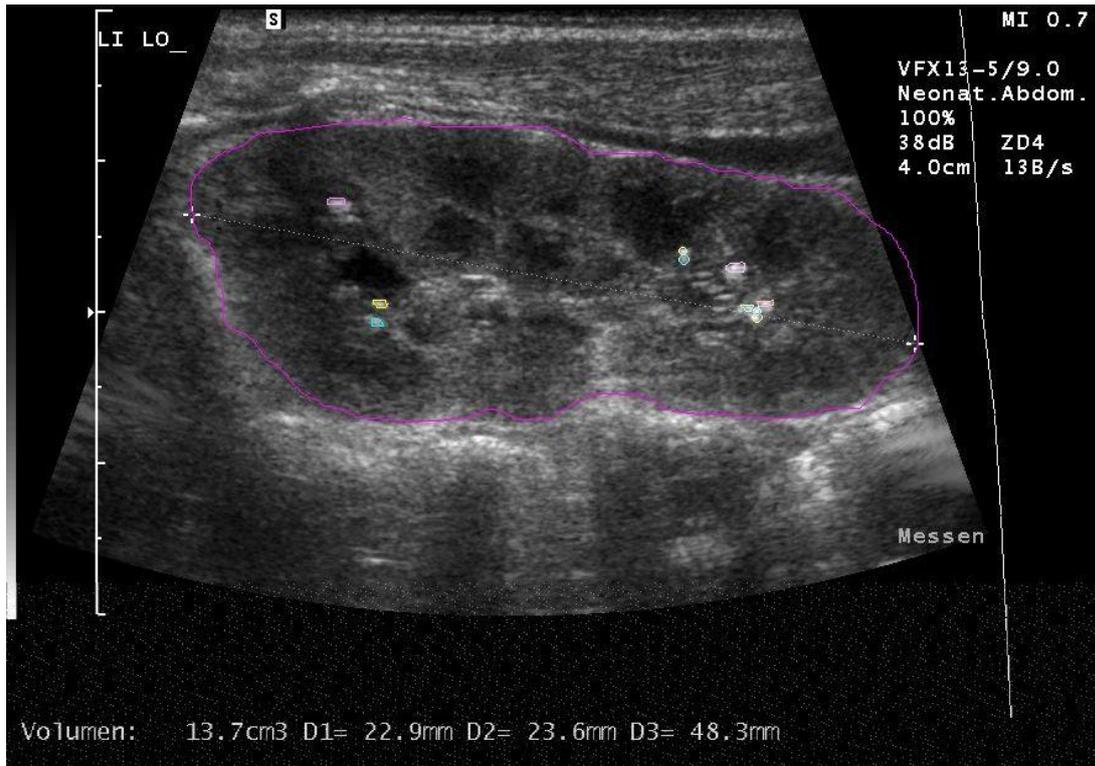


Abb. 6 dorsaler Längsschnitt links – punktuelle Umrandung

2.2.2. Helligkeit

Um die Helligkeit der Echogenitätsveränderungen zu quantifizieren, wurde zunächst der Auswahlkreis auf die Größe 5 festgelegt. Diese sollte größtmöglich gewählt sein, ohne eine Standardabweichung von zehn Prozent zu überschreiten. Mit Hilfe dieses Auswahlkreises konnte nun die sogenannte „region of interest“ (= ROI) markiert und ein Helligkeitswert in der ROI Info abgelesen werden. Die Werte konnten zwischen 0 und 252 variieren, wobei der Wert 0 einem völlig schwarzen Feld entspricht und 252 die höchste Helligkeitsstufe darstellt. Der durchschnittliche Helligkeitswert und die Standardabweichung wurden festgehalten.

Im rechten ventralen Schnitt (siehe Abb. 7) wurde auf diese Weise die Intensität des abgebildeten Nierenparenchyms, der Pyramide, der Leber und, wenn vorhanden, die des Kalkes gemessen. Falls der Kalk ventral

nicht sichtbar war, wie das in Abb.3 der Fall ist, wurde dieser im dorsalen Längsschnitt gemessen, zusammen mit dem Nierenparenchym. Auf der linken Seite (siehe Abb. 8) wurde analog vorgegangen. Statt der Leber wurde hier die Intensität der Milz gemessen. Es war darauf zu achten, die Messungen auf gleicher Schallhöhe vorzunehmen. Die Kreise sollten in der Höhe höchstens einen Zentimeter voneinander abweichen.

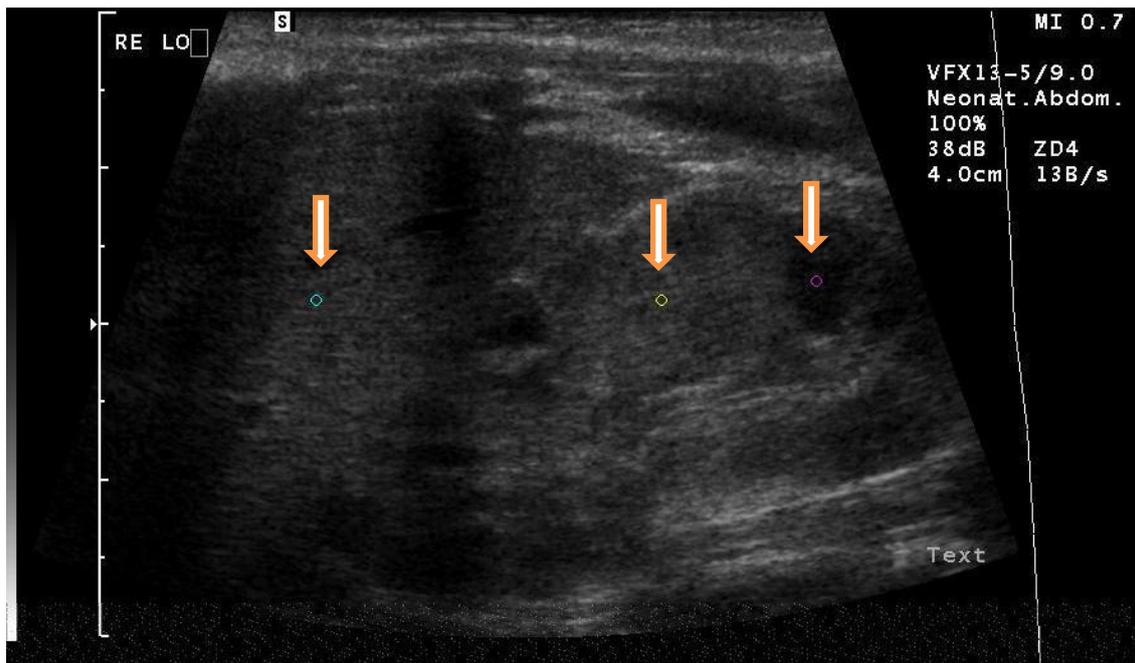


Abb. 7 ventraler Schnitt rechts

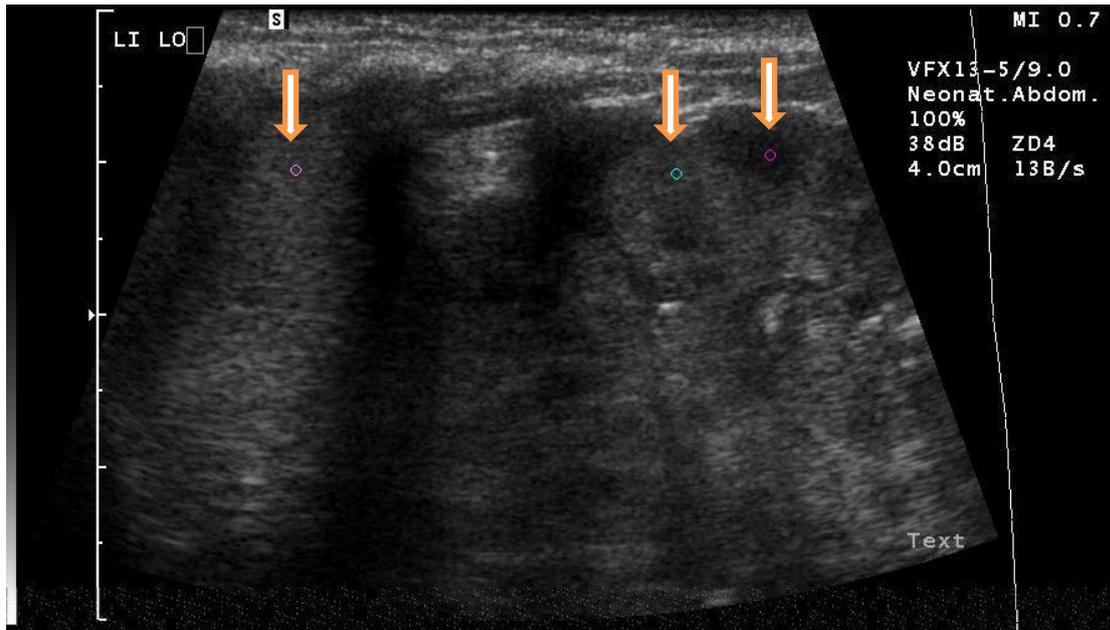


Abb. 8 ventraler Schnitt links

Außerdem wurden die Volumina der Nieren vermerkt, die meist schon während der Untersuchung berechnet wurden. Wo dies nicht geschehen war, wurde die Niere vermessen und das Volumen ausgerechnet.

2.3. Labor

Des Weiteren wurden die Serum- und Urinparameter festgehalten, die möglicherweise mit den Echogenitätsveränderungen der Nieren in Zusammenhang stehen. Dabei wurden die Laboruntersuchungen zeitnah zur jeweiligen Ultraschalluntersuchung herausgesucht und davon die Calcium-, Phosphat- und alkalische Phosphatasewerte des Serums, sowie die Calcium- und Phosphatwerte des Spontanurins protokolliert. Folgende Tabelle zeigt die jeweiligen Normwerte.

	Normwerte:
Serum:	
Calcium	2,0-2,7 mmol/l
Phosphat	0,97-2,58 mmol/l
Alkalische Phosphatase	89-390 U/l
Spontanurin:	
Calcium	2-4 mmol/l
Phosphat	13-44 mmol/l

Tab. 4 Normwerte der Laborparameter

2.4. Auswertung

Für die Auswertung wurden Gruppen gebildet und unter den folgenden Aspekten miteinander verglichen:

1. Helligkeit
2. Planimetrie
3. Laborwerte

Wie in Tab. 5 gezeigt, wurde die Zielgruppe noch einmal in zwei Gruppen unterteilt. Zwei Kinderradiologen beurteilten die anonymisierten Ultraschallbilder der Patienten mit Verdacht auf Nephrokalzinose erneut und teilten sie in die beiden Gruppen ein. Die eine Gruppe (Z+) beinhaltete die Patienten, deren Nieren im Ultraschall nach Expertenmeinung tatsächlich Verkalkungen aufwiesen, die andere Gruppe (Z-) diejenigen, bei denen sich der Verdacht auf Nephrokalzinose nicht bestätigte. Als dritte Gruppe diente schließlich die Kontrollgruppe K.

Z = Zielgruppe Alle FG, bei denen sich bei einer Ultraschalluntersuchung der Nieren Echogenitätsanhebungen zeigten, die den Verdacht auf NC erweckten.		K = Kontrollgruppe FG, deren Ultraschalluntersuchungen von Nieren, Leber und Milz unauffällig waren.
Z+ Patienten innerhalb der Zielgruppe, deren US-Bilder nach erneuter Durchsicht durch zwei Kinder-radiologen einer NC entsprachen.	Z- Patienten innerhalb der Zielgruppe, deren US-Bilder nach erneuter Durchsicht durch zwei Kinder-radiologen <u>nicht</u> einer NC entsprachen.	

Tab. 5 Übersicht der Gruppenaufteilung

2.4.1. Auswertung der Helligkeitsmessungen

Da es für die Helligkeit im Ultraschall keine absoluten Einheiten gibt, wurden für die Auswertung verschiedene Quotienten gebildet. Tuma et al. [36] zeigen in ihrer Studie, dass das Verhältnis von Nierenrinde zu Nierenmark (=RMQ) unter gleichen Ultraschalleinstellungen eine gute Reproduzierbarkeit erzielt. Andere Autoren haben andere Relationen gewählt. So benutzen Manley und O'Neill [37] die Leber als internen Standard und bilden dann den Quotienten aus dem Echogenitätswert der Leber zu dem der Niere. Es gilt aber zu beachten, dass keine Veränderungen in der Leber vorliegen dürfen.

In der vorliegenden Arbeit wurden nun folgende Verhältnisse gebildet: Für die rechte Seite konnte, wie bei Manley und O'Neill, das Verhältnis von Leber zu Nierenrinde (=LRQ) verwendet werden, während auf der linken Seite die Idee eines internen Standards weiterverfolgt und ein

Quotient aus Milz zu Nierenerinde (=MRQ) gebildet wurde. Außerdem wurde der RMQ berechnet und jeweils ein Mittelwert aus rechter und linker Seite gebildet. Als Letztes wurden die Werte der Echogenitätsanhebungen bzw. die des Kalkes mit den Nierenrindewerten in Relation gebracht (=KRQ) und auch hier jeweils ein Mittelwert aus rechter und linker Seite errechnet.

Diese Verhältniswerte konnten nun unter den verschiedenen Gruppen verglichen werden. In Bezug auf LRQ, MRQ und RMQ geschah dies folgendermaßen:

1. Z+ mit K
2. Z- mit K
3. Z+ mit Z-
4. Z mit K

Da keine Normalverteilung anzunehmen war, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-Test und dessen Erweiterung – der Kruskal-Wallis-Test – benutzt.

Bei den KRQ der kompletten Zielgruppe (Z) wurde die Erstuntersuchung mit der Kontrolluntersuchung verglichen sowie Z+ mit Z-. Auch hier wurde mit dem Mann-Whitney-Test gearbeitet.

2.4.2. Auswertung der Planimetrie

Für die Auswertung der Planimetrie wurde die Größe der Echogenitätsanhebung zur Nierengröße ins Verhältnis gesetzt. Dann wurde der Mittelwert aus rechter und linker Seite gebildet. Folgende Gruppen wurden verglichen:

1. Z Erstuntersuchung mit Z Kontrolluntersuchung
2. Z+ mit Z- mit der Frage nach einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Verlauf (Erst- und Kontrolluntersuchung)
3. Z+ mit Z-

Da die planimetrischen Messungen auf verschiedene Weise durchgeführt wurden, nämlich als großzügige und als punktuelle Messung, wurden diese auch getrennt ausgewertet.

Auch für die Auswertung der Planimetrie wurde der Mann-Whitney-Test verwendet.

2.4.3. Auswertung der Laborwerte

Um die Laborwerte zu beurteilen, wurden zum einen Korrelationen der verschiedenen Laborparameter mit den Intensitäts- und Planimetriemessungen durchgeführt, zum anderen wurde die Kalziumausscheidung noch unter anderen Kriterien untersucht.

2.4.3.1. Korrelationen

Alle Laborwerte wurden mit Intensitäts- und Planimetriewerten verglichen, um Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Messungen herauszufinden. Es ergaben sich folgende Korrelationen:

1. Der KRQ der Zielgruppe wurde für die Erst- und die Kontrolluntersuchung mit den dazu passenden Laborwerten korreliert.
2. Außerdem wurden auch die einzelnen Werte der Echogenitätsanhebungen und der Nierenrinde mit den Laborwerten verglichen.

3. Anschließend wurde die Zielgruppe wieder in Z+ und Z- aufgeteilt und dieselben Korrelationen wurden für die beiden Gruppen getrennt durchgeführt.
4. Für die Kontrollgruppe wurde jeweils nur der Nierenrindenwert mit den Laborwerten korreliert.
5. Bei der Planimetrie wurde das Verhältnis von der Größe der Echogenitätsanhebung zu der Nierengröße mit den Laborwerten korreliert. Dies wurde für die Erst- und Kontrolluntersuchung der Zielgruppe durchgeführt.

Alle Korrelationen wurden mit der Spearmans Rangkorrelation berechnet.

2.4.3.2. Kalziumausscheidung

Die Kalziumausscheidung wurde noch aus einem anderen Gesichtspunkt betrachtet. Zunächst wurde die Zielgruppe in Patienten mit pathologischer – also über dem Normwert von 4 mmol/l liegender – und normaler Kalziumausscheidung unterteilt. Zwischen diesen zwei entstandenen Gruppen wurden die Echogenitätswerte der Nieren verglichen sowie das planimetrische Verhältnis aus Größe der Echogenitätsanhebung zur Nierengröße. Für diese Vergleiche wurde der Mann-Whitney-Test verwendet.

Entsprechend sollte auch die Aufteilung in Z- und Z+ für Vergleiche genutzt werden. Davon wurde allerdings wegen einer zu geringen Patientenanzahl abgesehen.

Zuletzt wurden alle Patienten aus Ziel- und Kontrollgruppe zusammengelegt und ebenfalls in eine Gruppe mit pathologischer und einer zweiten Gruppe mit normaler Kalziumausscheidung aufgeteilt. Mithilfe eines t-Tests wurden nun zwischen diesen beiden Gruppen die Helligkeitswerte der Nieren verglichen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit den Programmen Statistika und SPSS durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in der Reihenfolge Helligkeitsmessungen, Planimetrie und Laborwerte beschrieben. In den Boxplot Diagrammen werden besonders hohe Ausreißer gesondert als x dargestellt.

3.1. Ergebnisse der Helligkeitsmessungen

Zunächst sollen die Ergebnisse der Helligkeitsmessungen aufgeführt werden. Es wurden Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen durchgeführt und der zeitliche Verlauf beobachtet.

3.1.1. Vergleiche des Leber-Nierenrinden-Quotienten (LRQ)

Der Quotient aus den Intensitätsmessungen von Leber und rechter Nierenerinde wurde zwischen den Gruppen Z-, Z+, K und Z verglichen. In Abb. 9 sind die vier Gruppen mittels Boxplots dargestellt. In keiner der vier Gegenüberstellungen wurde ein signifikanter Unterschied deutlich. Die Gruppen wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests verglichen, wobei ein Signifikanzkoeffizient von 0,580 berechnet wurde. Dies lässt keine Unterscheidung zwischen den Gruppen zu.

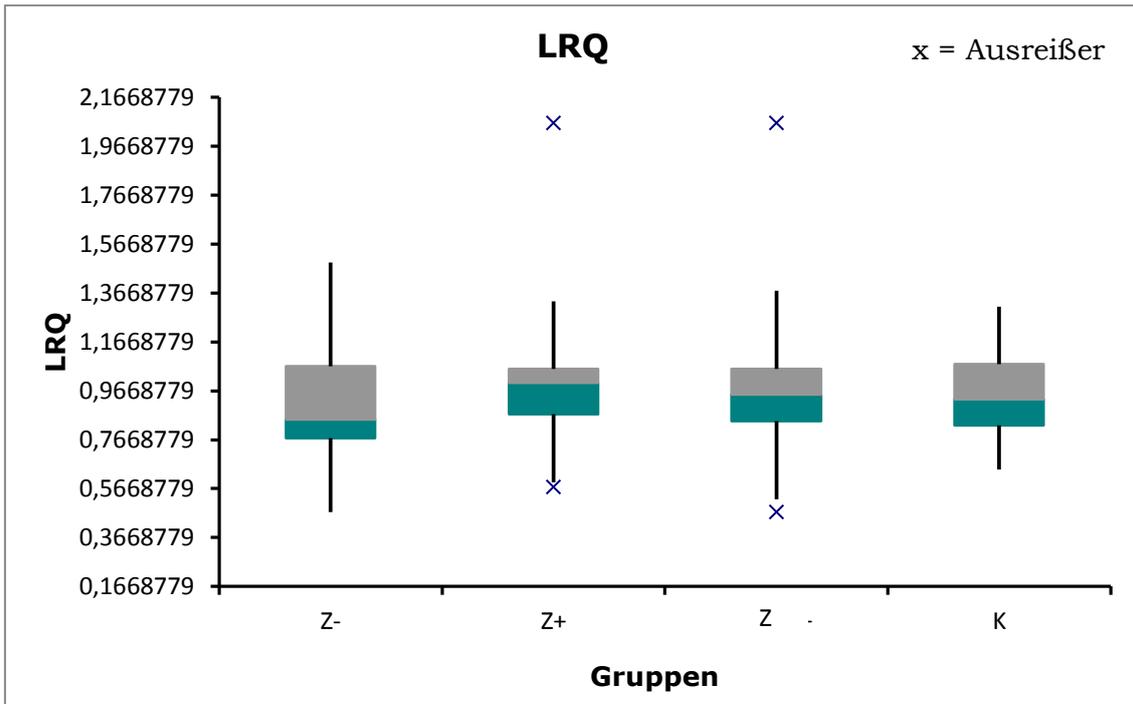


Abb. 9 LRQ in Z-, Z+, Z und K

3.1.2. Vergleiche des Milz-Nierenrinden-Quotienten (MRQ)

Auf dieselbe Weise wurde der Milz-Nierenrinden-Quotient in den vier Gruppen verglichen. Deren Werte sind in Abb. 10 dargestellt. Der Signifikanzkoeffizient belief sich auf 0,468, womit sich auch hier kein signifikanter Unterschied feststellen ließ.

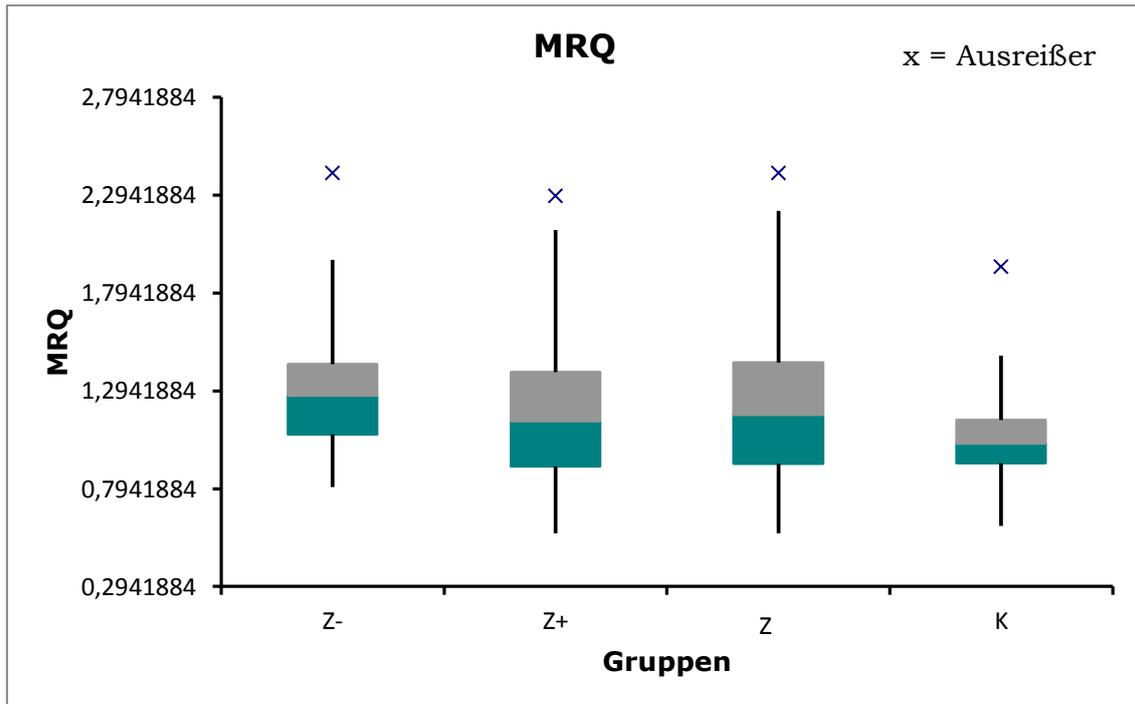


Abb. 10 MRQ in Z-, Z+, Z und K

3.1.3. Vergleich der Nierenechogenität der ventralen zu den dorsalen Schnitten

In einigen Fällen waren die Echogenitätsanhebungen nur im dorsalen Schnitt gut zu messen und bei manchen Patienten fehlten die ventralen Schnitte komplett. Für die weiteren Vergleiche war wichtig, herauszufinden ob die Intensitätsmessungen der Nierenrinde in den ventralen Schnitten mit denen der dorsalen Schnitte übereinstimmen. So wurden alle Echogenitätsmessungen der Nierenrinde von ventral mit denen von dorsal verglichen. In diesem Vergleich entstand ein extrem hoher p-Wert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die ventralen Messungen mit den dorsalen Messungen gleichgesetzt werden können. In Abb. 11 ist zu sehen, dass eine gute Übereinstimmung der Nierenrindemessungen von ventral und dorsal besteht.

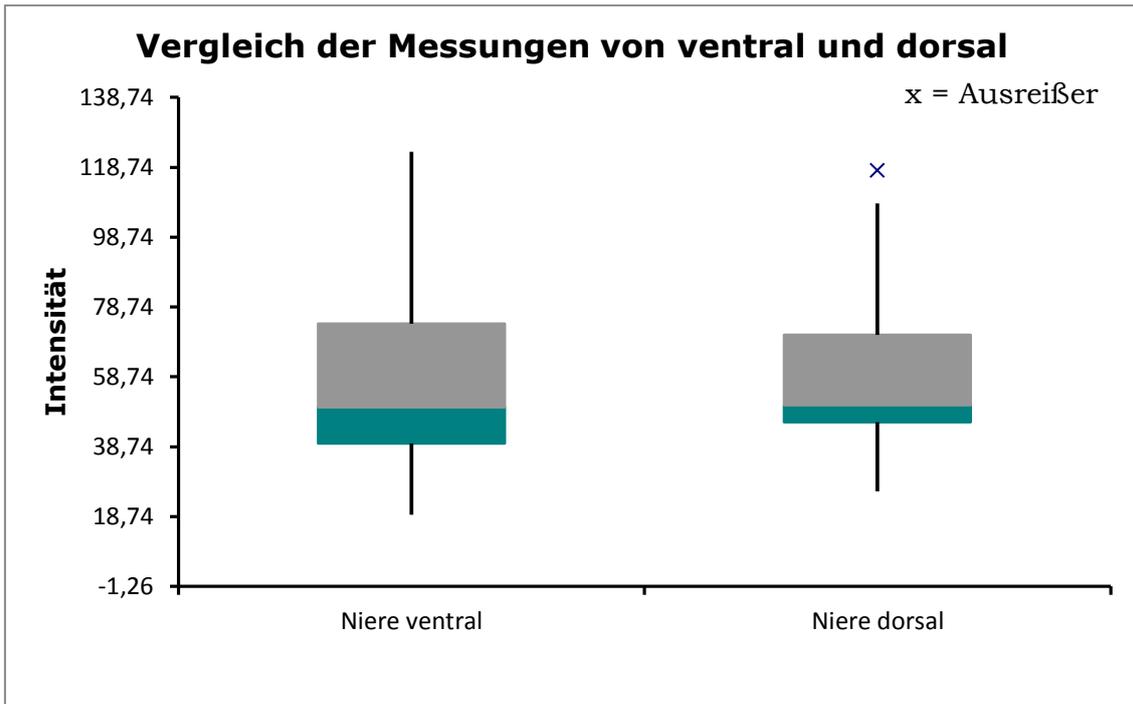


Abb. 11 Echogenitätsmessung der Nierenrinde von ventral und dorsal

3.1.4. Vergleiche des Rinden-Mark-Quotienten (RMQ)

Auch bei den Quotienten aus Nierenrinde zu Nierenmark war bei den Vergleichen zwischen den vier Gruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen, was in Abb. 12 deutlich wird. Der Signifikanzkoeffizient lässt mit einem Wert von 0,263 keine Aussage zu.

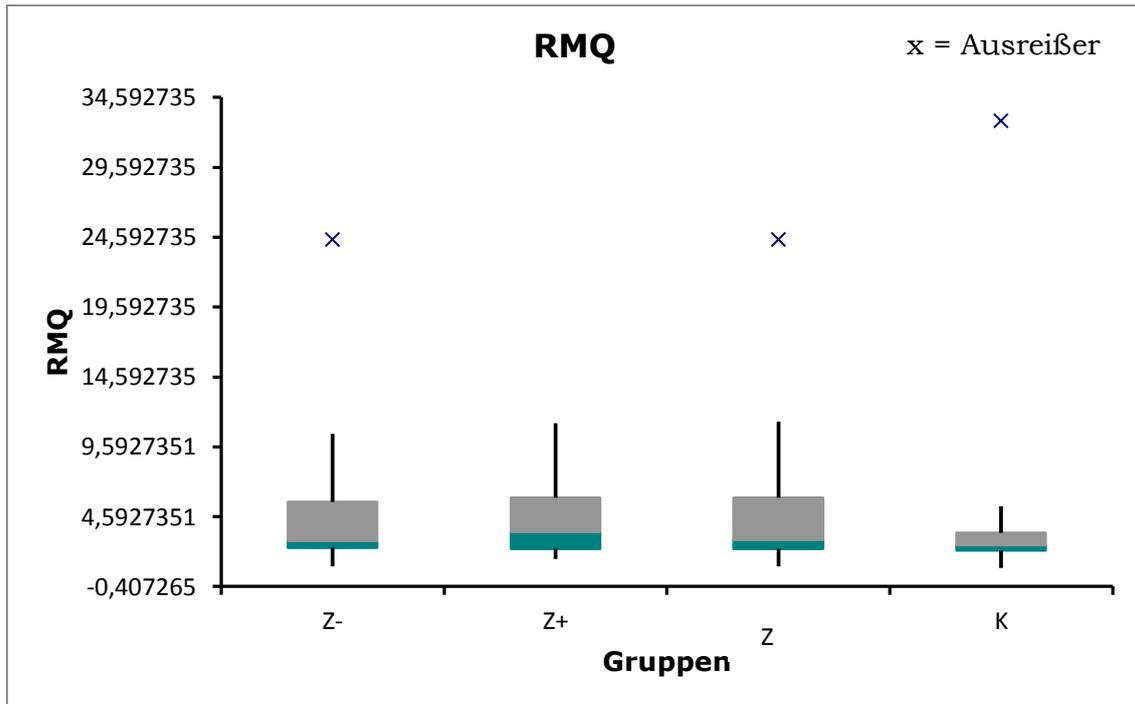


Abb. 12 RMQ in Z-, Z+, Z und K

3.1.5. Vergleiche des Kalk-Nierenrinden-Quotienten (KRQ)

Als nächstes wurden die Verhältnisse aus Kalk und Nierenrinde verglichen. Die Gruppen gestalten sich hier anders, da die Kontrollgruppe keinen Kalk aufzuweisen hat. Zunächst wurde in der Zielgruppe (Z) der Verlauf beobachtet, indem der KRQ der Erstuntersuchungen mit dem der Kontrolluntersuchungen nach 1½-3 Monaten verglichen wurde. Hierbei konnte mit einem p-Wert von 0,550 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In Abb. 13 sind die Werte des KRQ aus Erst- und Kontrolluntersuchungen dargestellt.

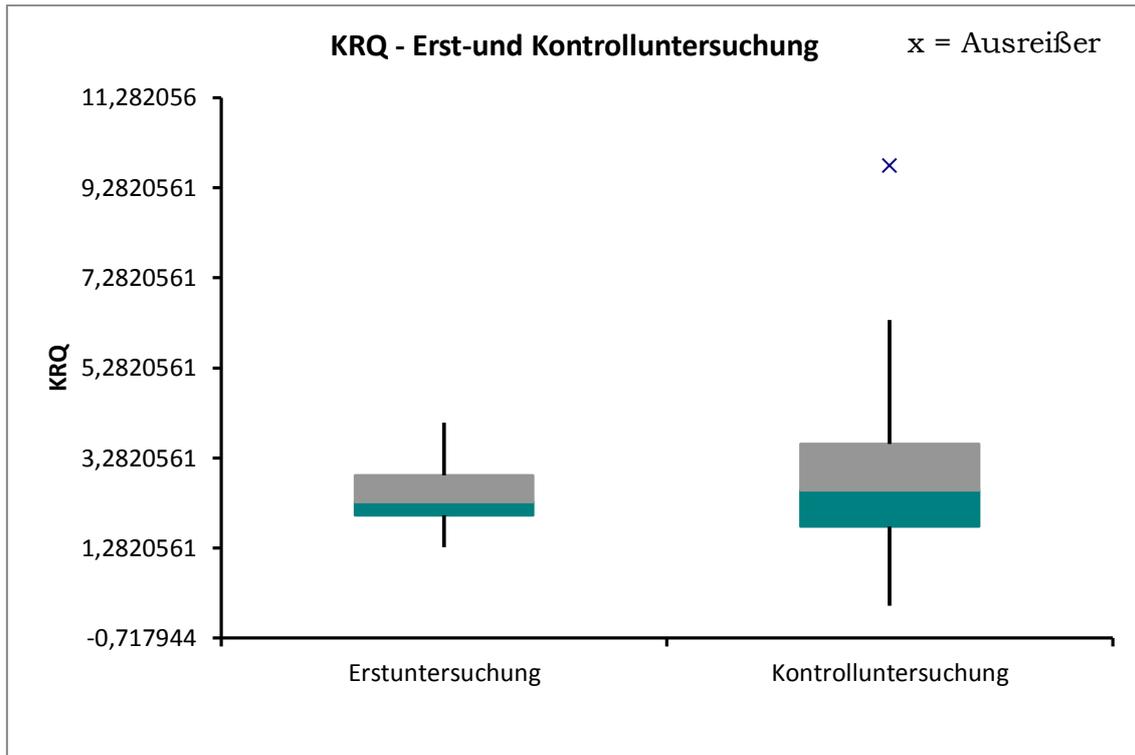


Abb. 13 KRQ von Erst- und Kontrolluntersuchung aus Z

Außerdem wurden die beiden Untergruppen der Zielgruppe (Z- und Z+) in dieser Hinsicht einander gegenübergestellt, was in Abb. 14 zu sehen ist. Auch hier ist kein signifikantes Ergebnis zu berichten, da der Signifikanzkoeffizient bei diesem Test einen sehr hohen Wert (0,832) aufweist.

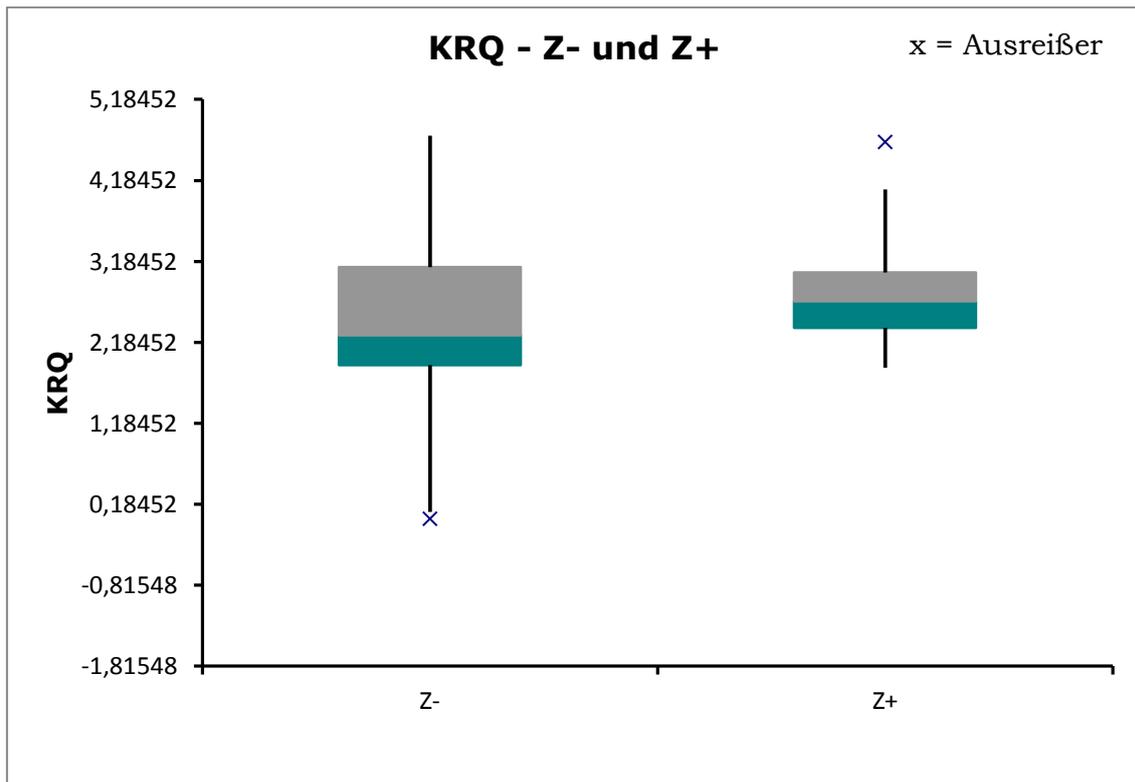


Abb. 14 KRQ in Z- und Z+

3.2. Ergebnisse der Planimetrie

Wie schon beschrieben, wurde für die Auswertung der Planimetrie das Verhältnis von Kalkgröße zu Nierengröße verwendet. Zunächst soll der Verlauf in der Zielgruppe betrachtet werden.

3.2.1. Verlauf der Planimetrie

Es wurden also die Erstuntersuchungen mit den Kontrolluntersuchungen verglichen, wobei das Kalk-Nieren-Verhältnis in der Kontrolluntersuchung bei großzügiger sowie punktueller Messung signifikant kleiner war. Der Signifikanzkoeffizient beträgt bei großzügiger Messung 0,022 und bei punktueller Messung 0,014. Die Kalkgröße nimmt also im Verhältnis zur Nierengröße ab. Dieser Verlauf wird in Abb. 15 und 16 deutlich.

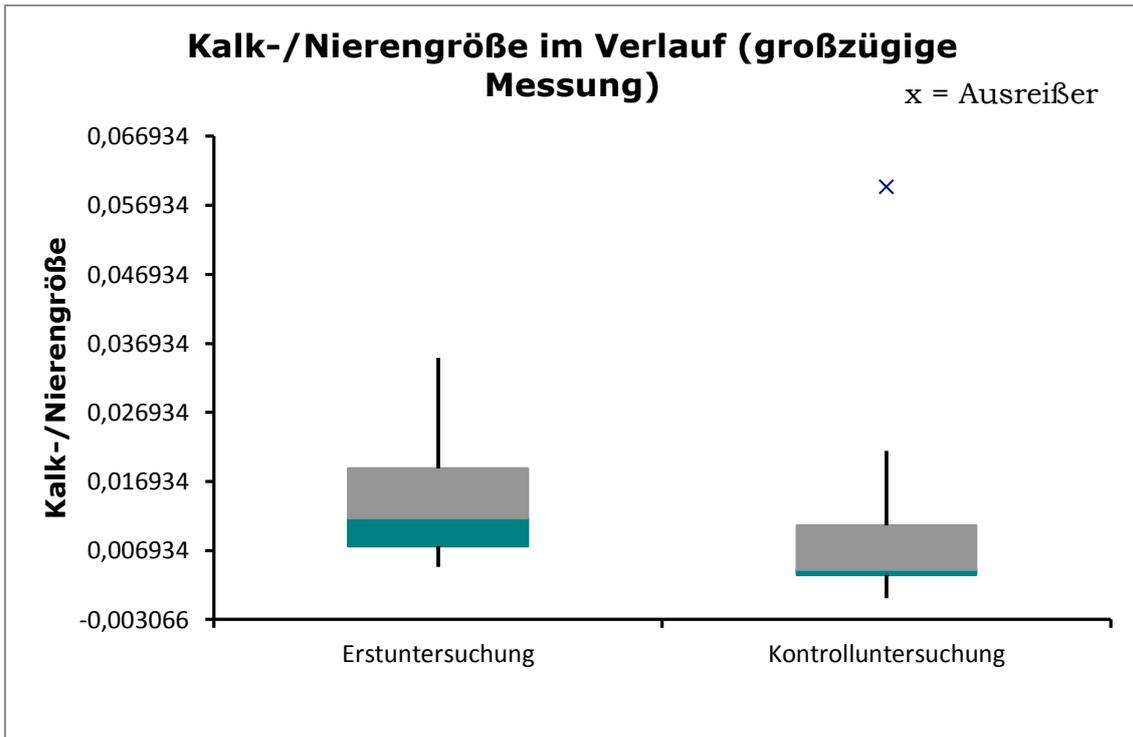


Abb. 15 Kalk-/Nierengröße im Verlauf bei großzügiger Messung aus Z

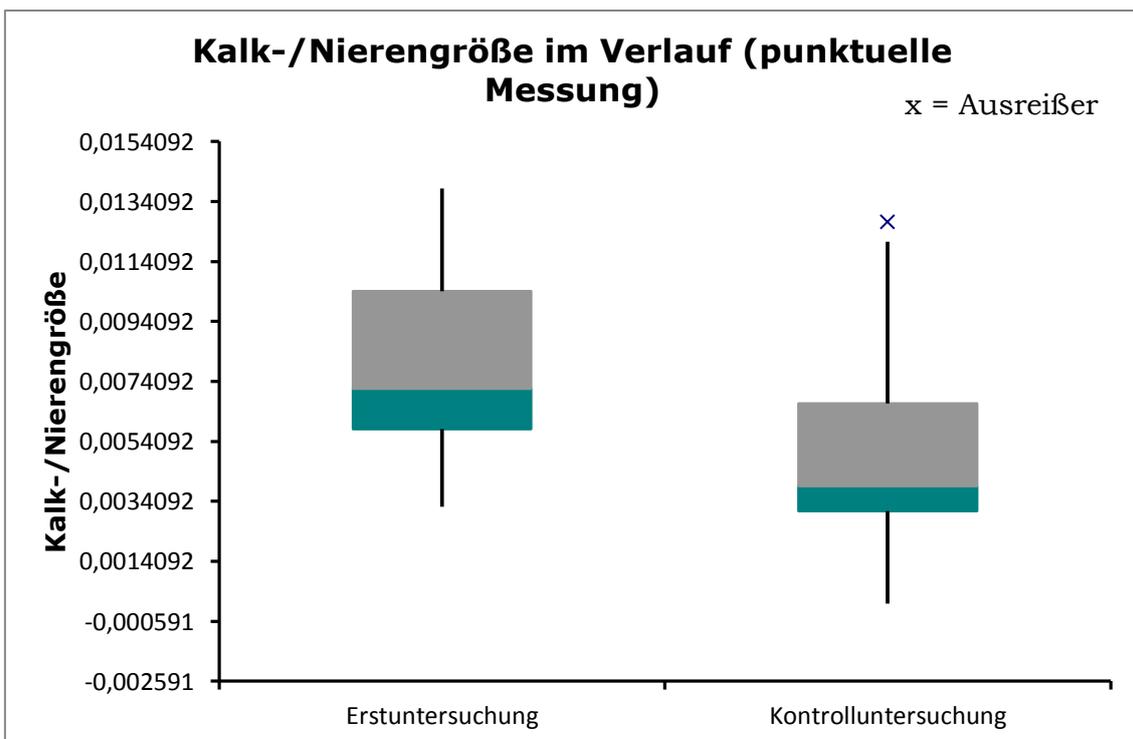


Abb. 16 Kalk-/Nierengröße im Verlauf bei punktueller Messung aus Z

Zur weiteren Verdeutlichung des Verlaufs wurden die Patienten in Abb. 17 einzeln dargestellt. Bei den meisten Patienten kann man einen Rückgang der Kalkfelder in der Kontrolluntersuchung beobachten. Nur bei vier Patienten (Pat. 4, 8, 10, 18) liegt eine Vergrößerung dieser Areale im Verhältnis zur Nierengröße vor.

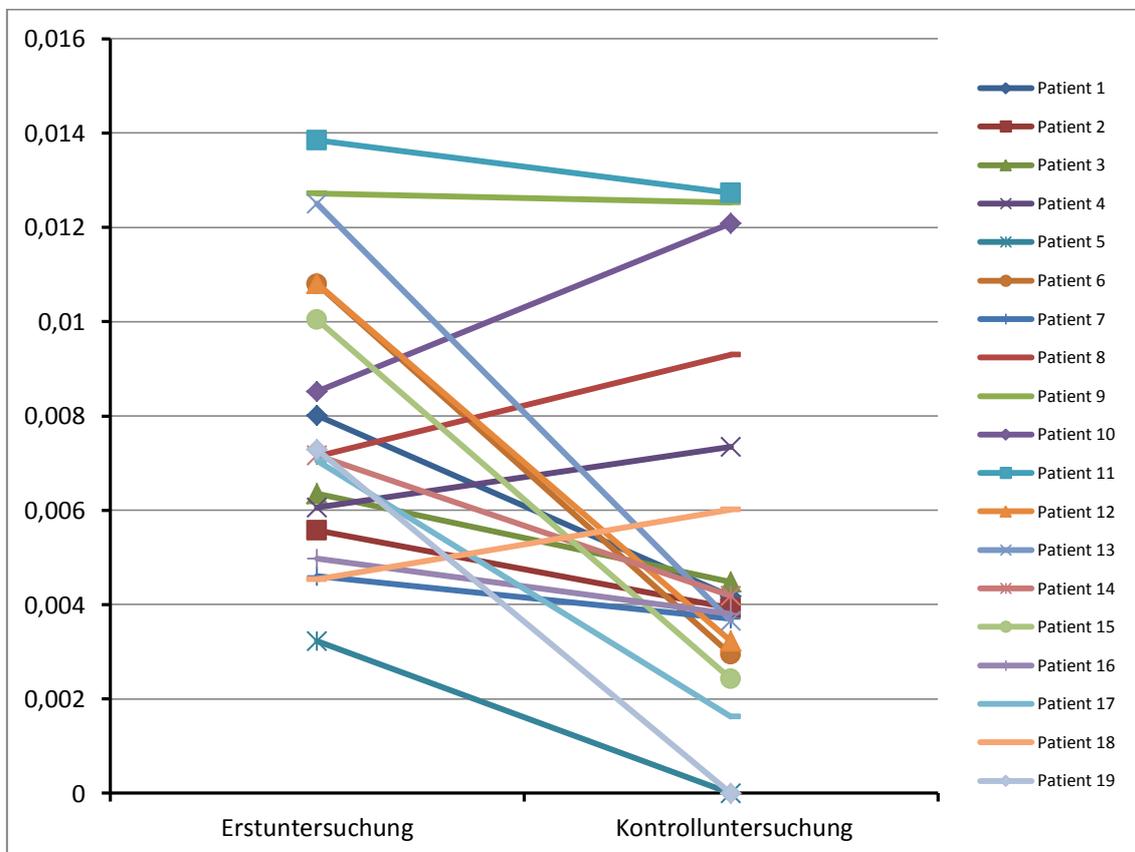


Abb. 17 Kalk-/Nierengröße im Verlauf bei den einzelnen Patienten

Außerdem wurden die beiden Gruppen Z- und Z+ im Verlauf verglichen. Es konnte kein Unterschied zwischen diesen Gruppen festgestellt werden. Bei Betrachtung von Abb. 18, die den Verlauf der beiden Gruppen bei großzügiger Messung zeigt, entsteht der Eindruck, dass in Z- das Verhältnis aus Kalk- zu Nierengröße stärker abnimmt als in Z+. Dieser Unterschied hat sich aber als nicht signifikant herausgestellt.

Bei punktueller Messung, wie in Abb. 19 zu sehen, scheint das Verhältnis in beiden Gruppen gleich stark abzunehmen.

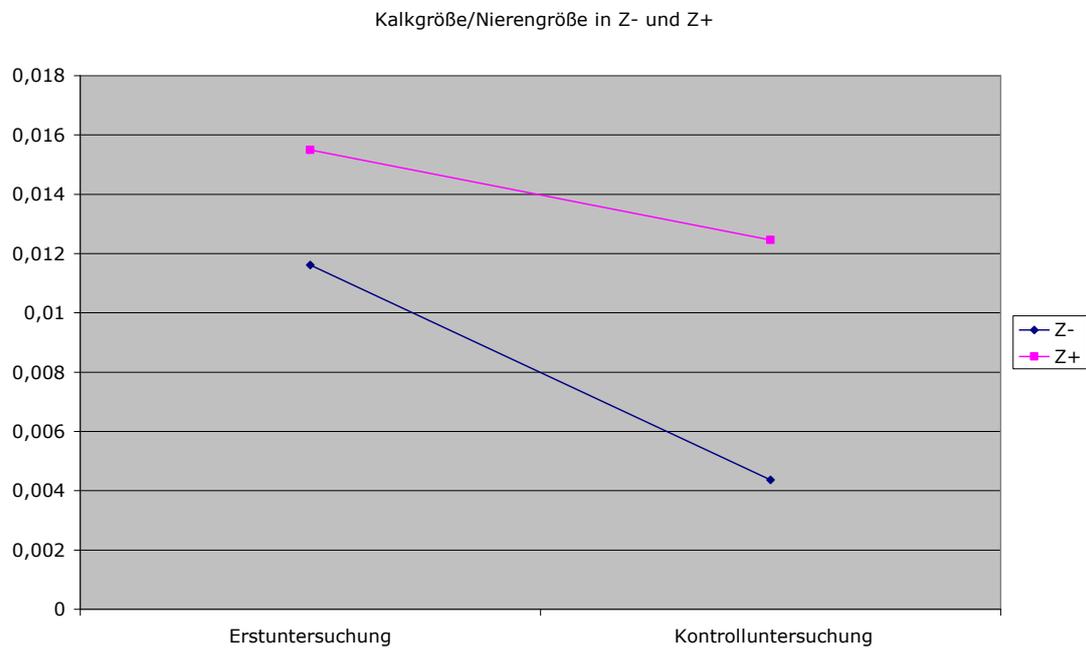


Abb. 18 Verlauf von Kalk-/Nierengröße im Vergleich von Z- zu Z+ bei großzügiger Messung

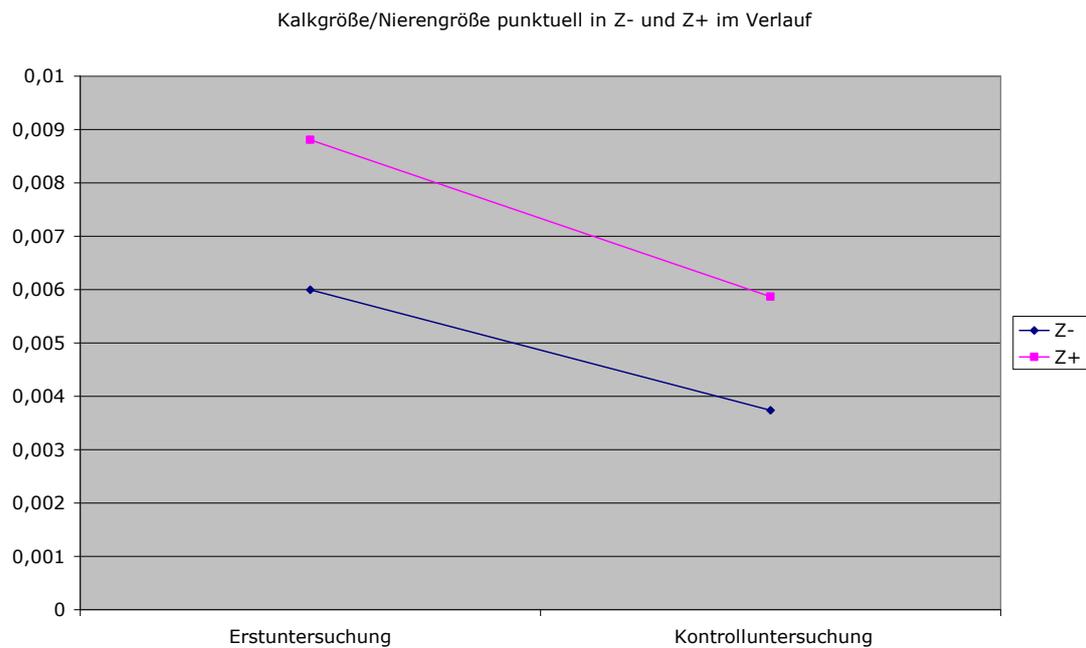


Abb. 19 Verlauf von Kalk-/Nierengröße im Vergleich von Z- zu Z+ bei punktueller Messung

3.2.2. Vergleich der Planimetrie

Zuletzt wurde noch das Verhältnis von Kalkgröße zu Nierengröße zwischen Z- und Z+ verglichen. Hierbei kam ein signifikanter Unterschied heraus. Die Werte aus Z- sind signifikant kleiner als die aus Z+. Abb. 20 zeigt diesen Unterschied für die großzügige und Abb. 21 für die punktuelle Messung. Der p-Wert aus den großzügigen Messungen beläuft sich auf 0,025, der aus den punktuellen Messungen auf 0,023.

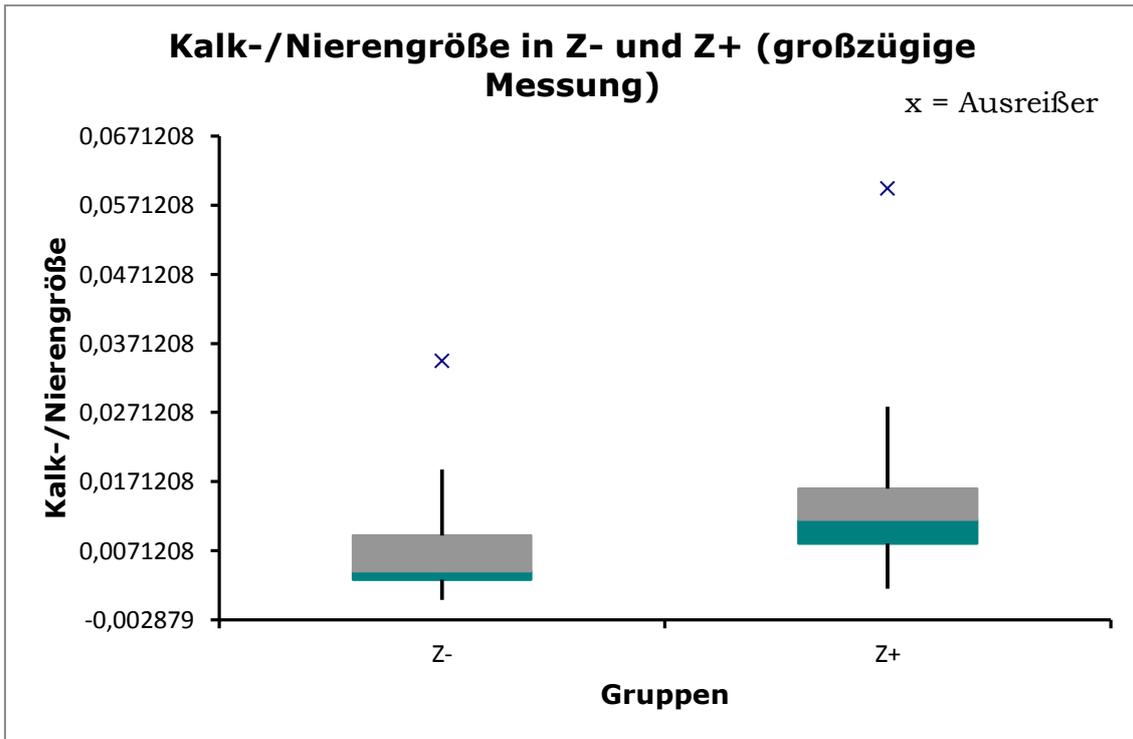


Abb. 20 Kalk-/Nierengröße in Z- und Z+ bei großzügiger Messung

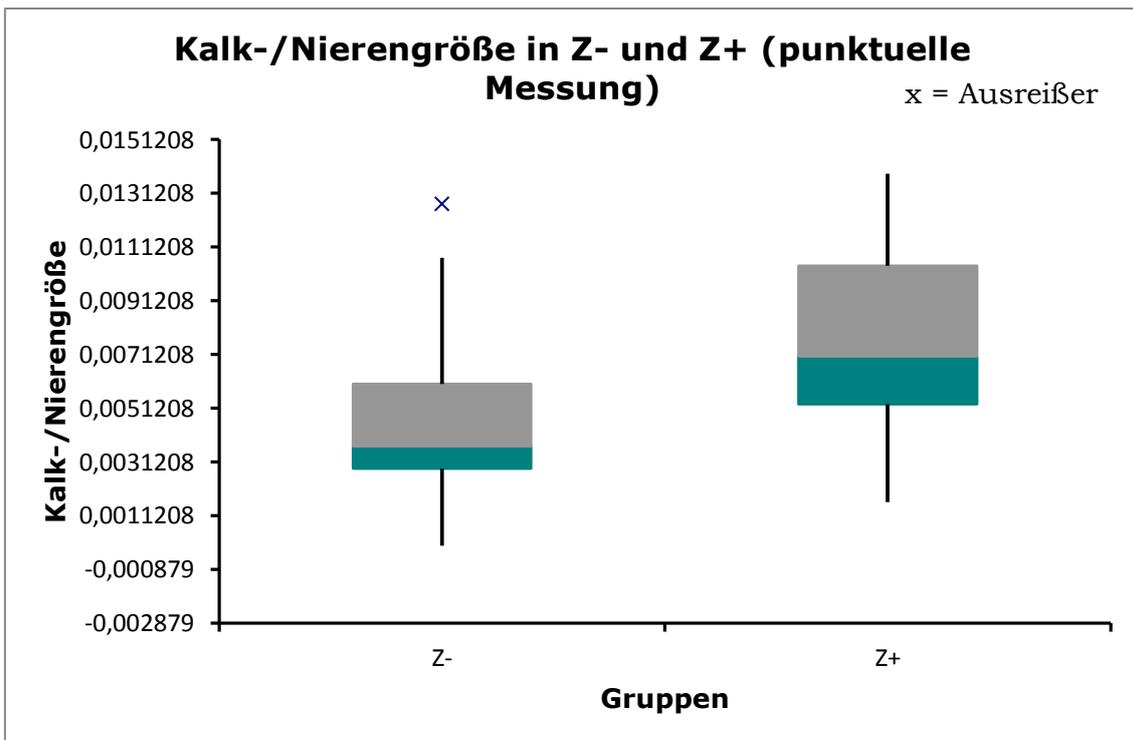


Abb. 21 Kalk-/Nierengröße in Z- und Z+ bei punktueller Messung

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde versucht einen Cut-off Wert zu bestimmen, der die beiden Gruppen voneinander trennt, was für die Diagnosestellung hilfreich wäre. Zu diesem Zweck wurde eine Diskriminanzanalyse durchgeführt. Die blauen Balken stellen die Patienten der Zielgruppe dar, die nach Expertenmeinung keine Nephrokalzinose aufweisen (also Z-), die grünen Balken die Patienten mit Nephrokalzinose (also Z+).

In Abb. 22 ist die Verteilung der Gruppen zu sehen. Es ist zwar eine Tendenz sichtbar, allerdings mischen sich die beiden Gruppen teilweise miteinander.

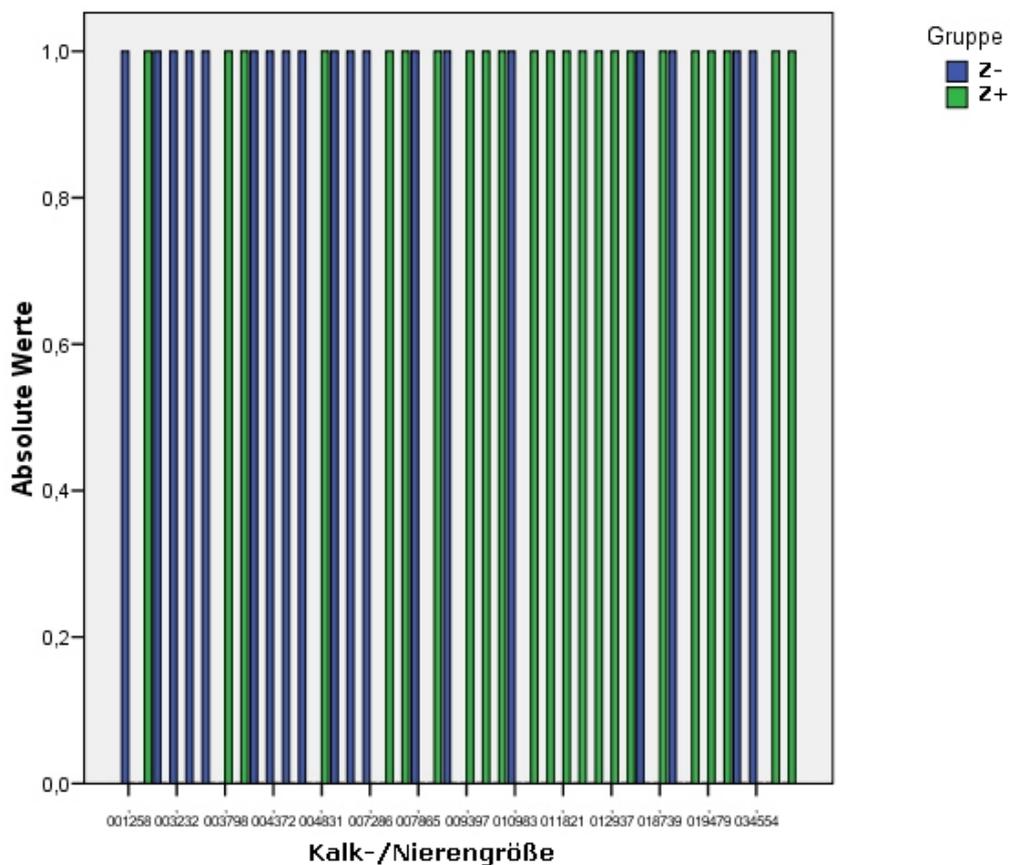


Abb. 22 Verteilung des Quotienten Kalk-/Nierengröße in den Gruppen Z- und Z+

In Abb. 23 sind die Wahrscheinlichkeiten für eine Zuordnung zur Gruppe 1 (**Z-**) für bestimmte Größenwerte abzulesen. Dabei wird deutlich, dass die Werte von Kalk- zu Nierengröße gegen Null gehen müssten, um eine Wahrscheinlichkeit zwischen 60 und 70% zu erlangen. Dies würde keine sinnvolle Hilfe darstellen. Die Kalkfelder wären dann zu klein, um für die Diagnose einer Nephrokalzinose in Frage zu kommen.

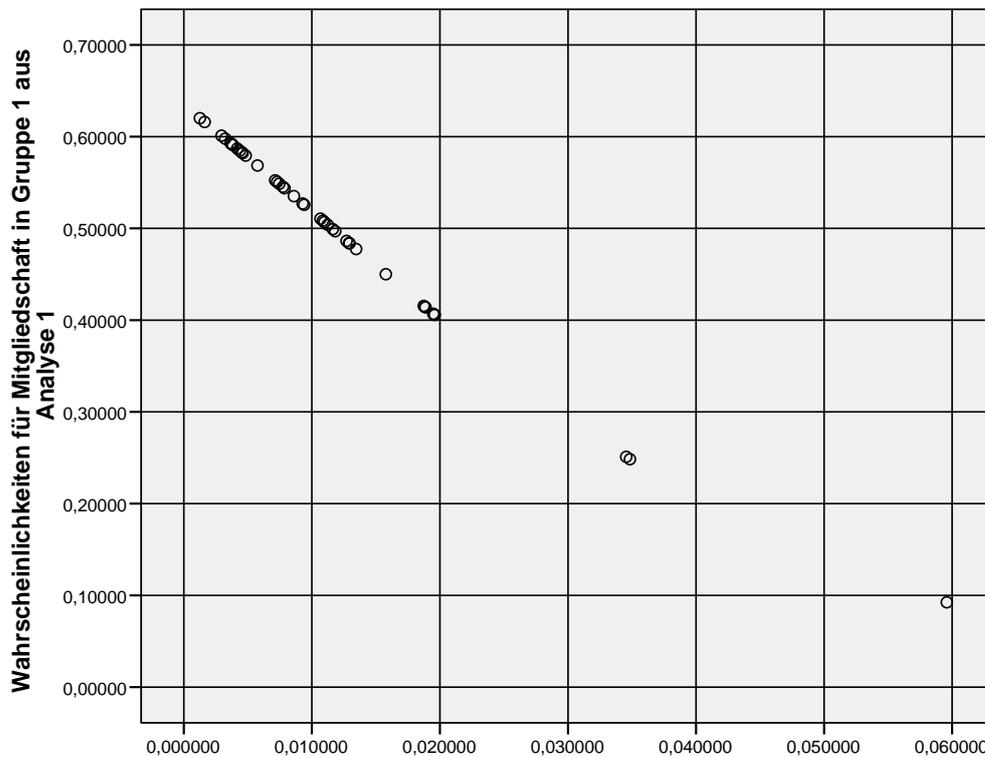


Abb. 23 Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur Gruppe Z- für bestimmte Größenwerte

Die Gründe, warum die Diskriminanzanalyse keinen Erfolg brachte, können zum einen in der zu geringen Patientenzahl liegen und zum anderen in der Tatsache, dass die Werte der beiden Gruppen sich nicht stark genug voneinander abheben, was schon in Abb. 22 deutlich wird.

3.3. Ergebnisse der Laborwerte

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Laboruntersuchungen der verschiedenen Gruppen im Überblick.

Laborwerte zum Zeitpunkt der Untersuchungen	Z Erst- und Kontrolluntersuchung (→ 42 Untersuchungen)		K (21 Untersuchungen)
	Z+	Z-	
Serum-Ca	↑ 2	↑ 1	↑ 1
Serum-P	↑ 1	Normale Werte	↑ 3
Serum-aP	↑ 7	↑ 7	↑ 11
Urin-Ca	↑ 3, ↓ 10	↑ 3, ↓ 11	↓ 17
Urin-P	↓ 17	↓ 16	↓ 20

Tab. 6 Übersicht der Laboruntersuchungen

3.3.1. Korrelationen

3.3.1.1. Korrelationen mit Helligkeitswerten der Zielgruppe

Der erste Vergleich wurde mit den KRQ der Zielgruppe (Z) durchgeführt. Bei der Erstuntersuchung ergab sich für den KRQ keine signifikante Korrelation mit den Laborwerten. Als jedoch die Kalk- und Nierenrindenwerte einzeln mit den Laborwerten korreliert wurden, ergab sich bei beiden Werten ein Zusammenhang mit dem Kalziumgehalt im Urin.

Der Korrelationskoeffizient beträgt beim Zusammenhang von Nierenrindenintensität und Kalziumausscheidung 0,394. Bei höheren

Kalziumkonzentrationen im Urin sind also auch höhere Intensitätswerte der Nierenrinde gemessen worden. Abb. 24 zeigt diese Tendenz.

Bei der Korrelation von Kalkwerten zur Kalziumausscheidung wurde ein Koeffizient von 0,438 berechnet, was bedeutet, dass bei höherem Kalziumgehalt im Urin höhere Helligkeitswerte der Kalkareale gemessen wurden. Dieser Zusammenhang ist in Abb. 25 zu sehen.

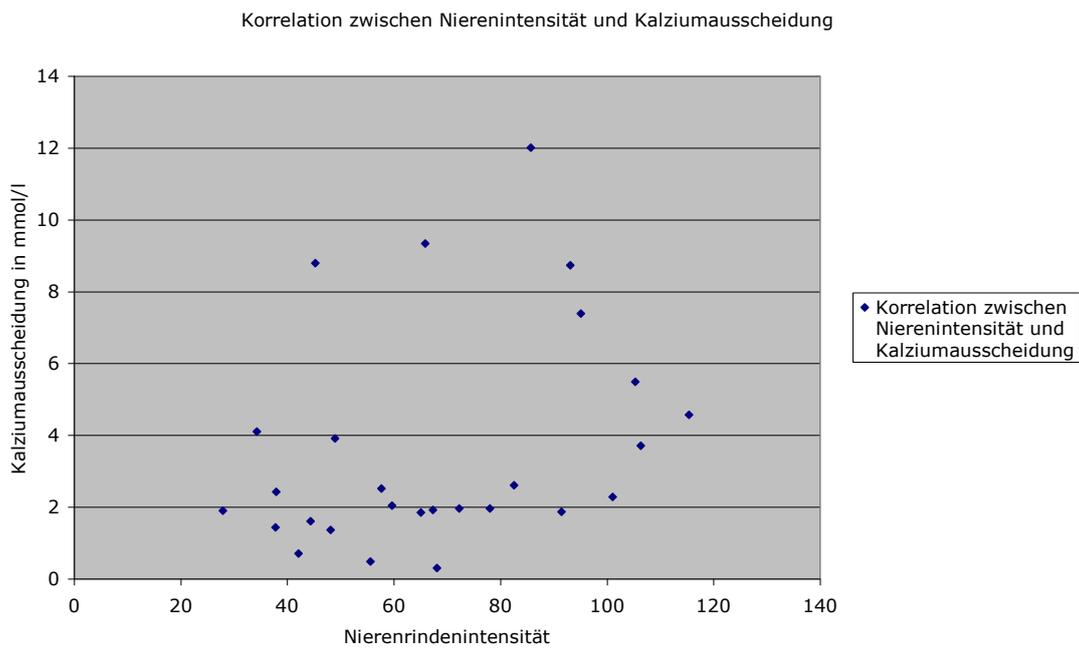


Abb. 24 Korrelation zwischen Nierenintensität und Kalzium-Ausscheidung in Z

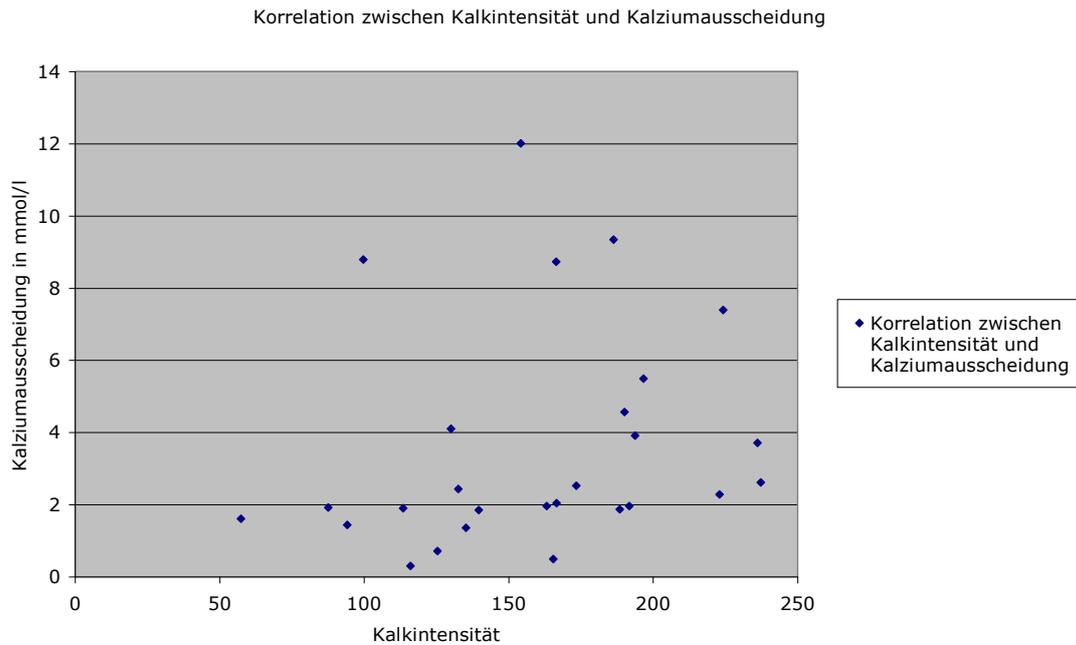


Abb. 25 Korrelation zwischen Kalkintensität und Ca-Ausscheidung in Z

Mit den Intensitätsmessungen der Kontrolluntersuchung wurden die gleichen Korrelationen aufgestellt. Hierbei fand sich ein Zusammenhang zwischen dem KRQ und dem Kalziumwert im Serum mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,399, sowie zwischen dem Nierenrindenwert und dem Phosphatgehalt im Serum mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,438. So ergeben sich auch in der Kontrolluntersuchung positive Korrelationen, allerdings mit anderen Laborparametern. In Abb. 26 und 27 sind diese beiden Zusammenhänge zu sehen.

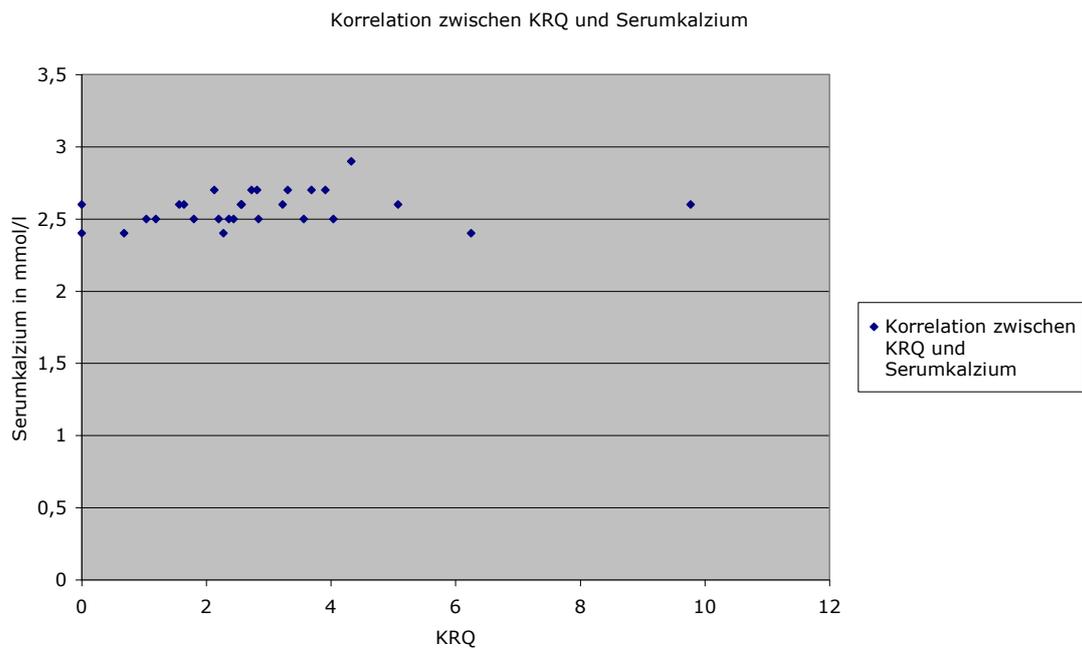


Abb. 26 Korrelation zwischen KRQ und Serumkalzium in Z

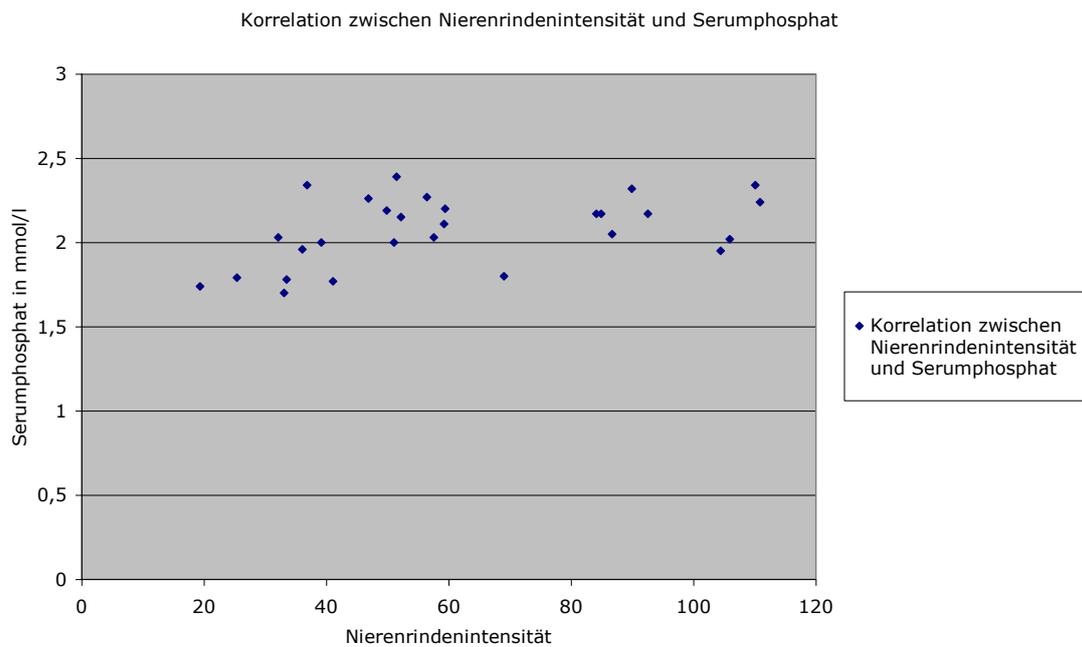


Abb. 27 Korrelation zwischen Nierenrindenintensität und Serumphosphat in Z

Bei der getrennten Betrachtung von Z- und Z+ kamen keinerlei Korrelationen zwischen Helligkeits- und Laborwerten heraus.

3.3.1.2. Korrelationen mit Helligkeitswerten der Kontrollgruppe

Da bei Patienten der Kontrollgruppe keine Echogenitätsanhebungen oder Kalkfelder vorhanden waren, wurden hier nur die Intensitätsmessungen der Nierenrinde mit den Laborwerten korreliert. Bei keiner der Korrelationen wurde ein Zusammenhang festgestellt.

3.3.1.3. Korrelationen mit Planimetriemessungen der Zielgruppe

Das Verhältnis der Kalkgröße zur Nierengröße wurde bei der Zielgruppe in Erst- und Kontrolluntersuchung mit den Laborwerten korreliert. Bei der Korrelation der Erstuntersuchung zeigte sich ein Zusammenhang mit der Phosphatkonzentration im Serum sowie mit der Kalziumausscheidung, während bei der Kontrolluntersuchung keine Korrelationen festzustellen waren.

Der Korrelationskoeffizient beim Zusammenhang von Kalkgröße/Nierengröße bei großzügiger Messung und Serumphosphatgehalt beträgt 0,399. Diese positive Korrelation ist in Abb. 28 dargestellt.

Ein weiterer Zusammenhang ergab sich aus Kalkgröße/Nierengröße bei punktueller Messung und Kalziumausscheidung. Der Koeffizient beläuft sich hier auf -0,416. Diese negative Korrelation bedeutet, dass niedrige Werte von Kalkgröße/Nierengröße hohen Kalziumkonzentrationen im Urin zugeordnet sind und umgekehrt. In Abb. 29 ist dies ansatzweise zu sehen.

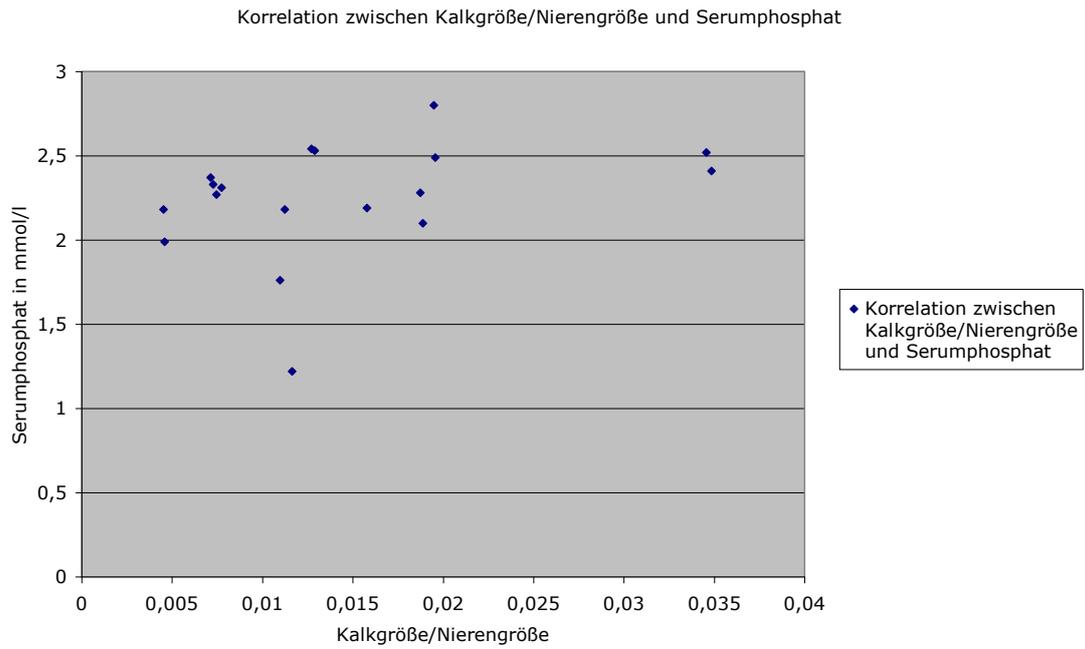


Abb. 28 Korrelation zwischen Kalk-/Nierengröße und Serumphosphat in Z

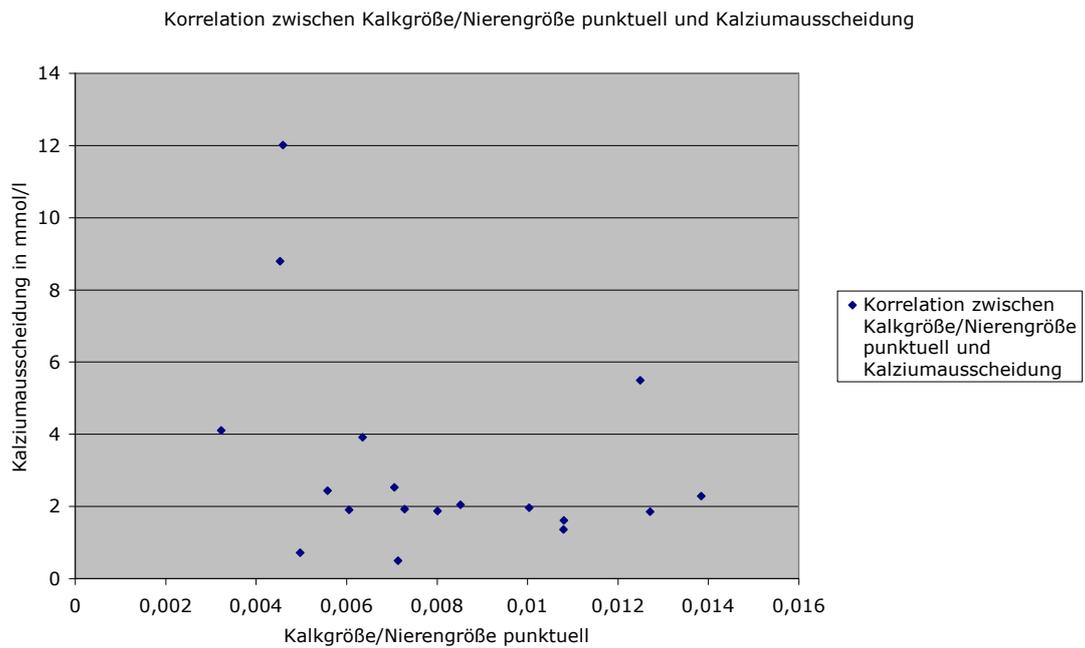


Abb. 29 Korrelation zwischen Kalk-/Nierengröße und Kalziumausscheidung in Z

3.4. Ergebnisse der Kalziumausscheidung

3.4.1. Zielgruppe

Nachdem die Zielgruppe in Patienten mit pathologischer – also über dem Normwert von 4 mmol/l liegender – und normaler Kalziumausscheidung eingeteilt wurde, ließen sich zwischen diesen beiden Gruppen die Helligkeitswerte der Nierenrinde und das Verhältnis aus Kalkgröße zu Nierengröße vergleichen.

Bei dem Vergleich der Nierenrindenechogenität konnte mit einem p-Wert von 0,340 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Mittelwerte beider Gruppen sind in Abb. 30 dargestellt.

Der Vergleich der Planimetrie dagegen lieferte ein Ergebnis, dass mit einem p-Wert von 0,00929 signifikant ist. Die Verhältniswerte waren bei der Gruppe mit pathologischer Kalziumausscheidung kleiner als bei der mit normaler Kalziumausscheidung, was in Abb. 31 deutlich wird.

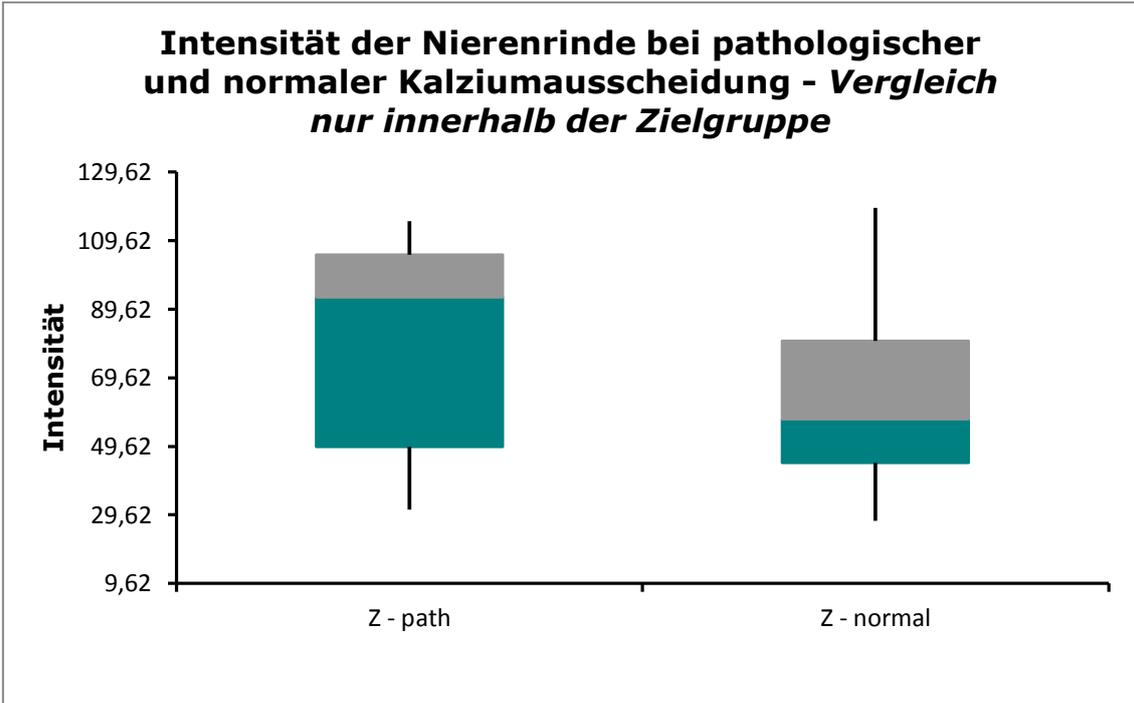


Abb. 30 Intensität der Nierenrinde bei pathologischer und normaler Kalziumausscheidung – Vergleich innerhalb Z

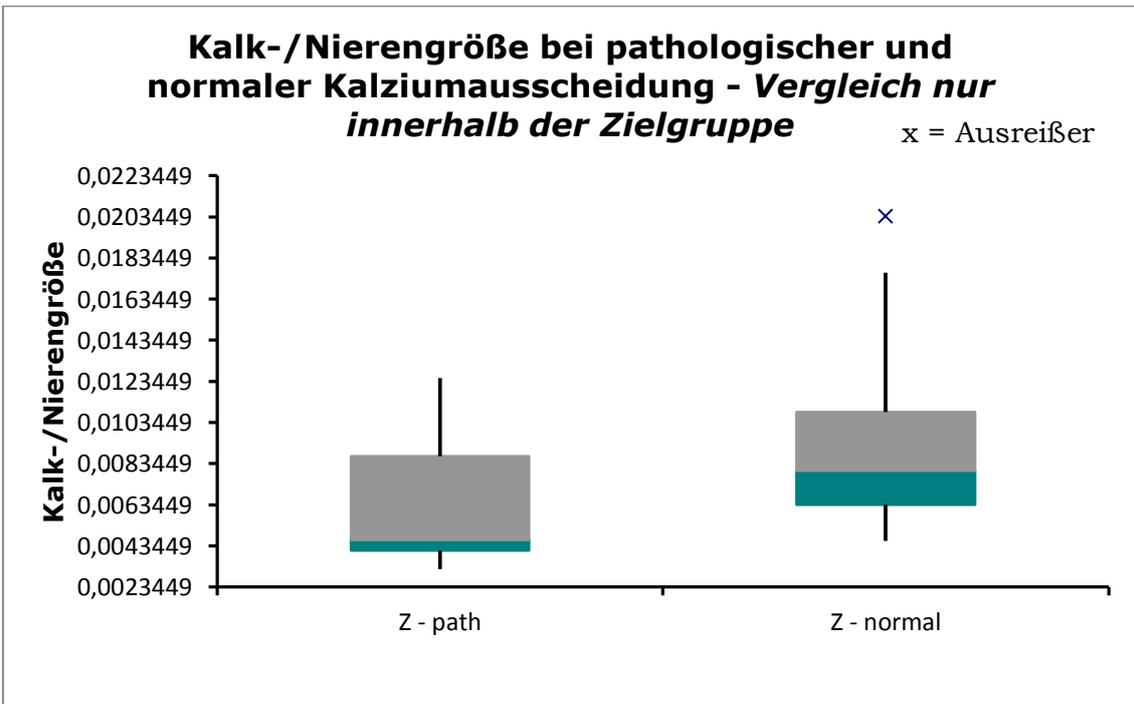


Abb. 31 Kalk-/Nierengröße bei pathologischer und normaler Kalziumausscheidung – Vergleich innerhalb Z

3.4.2. Ziel- und Kontrollgruppe

Außerdem wurden noch alle Patienten aus Ziel- und Kontrollgruppe in eine Gruppe mit pathologischer Kalziumausscheidung und einer Gruppe mit normaler Kalziumausscheidung eingeteilt. Es wurden die Echogenitätswerte der Nierenrinden zwischen diesen beiden Gruppen verglichen, wobei hierbei kein signifikanter Unterschied herauskam. Abb. 32 zeigt das Verhältnis dieser beiden Gruppen. Der p-Wert beträgt 0,172.

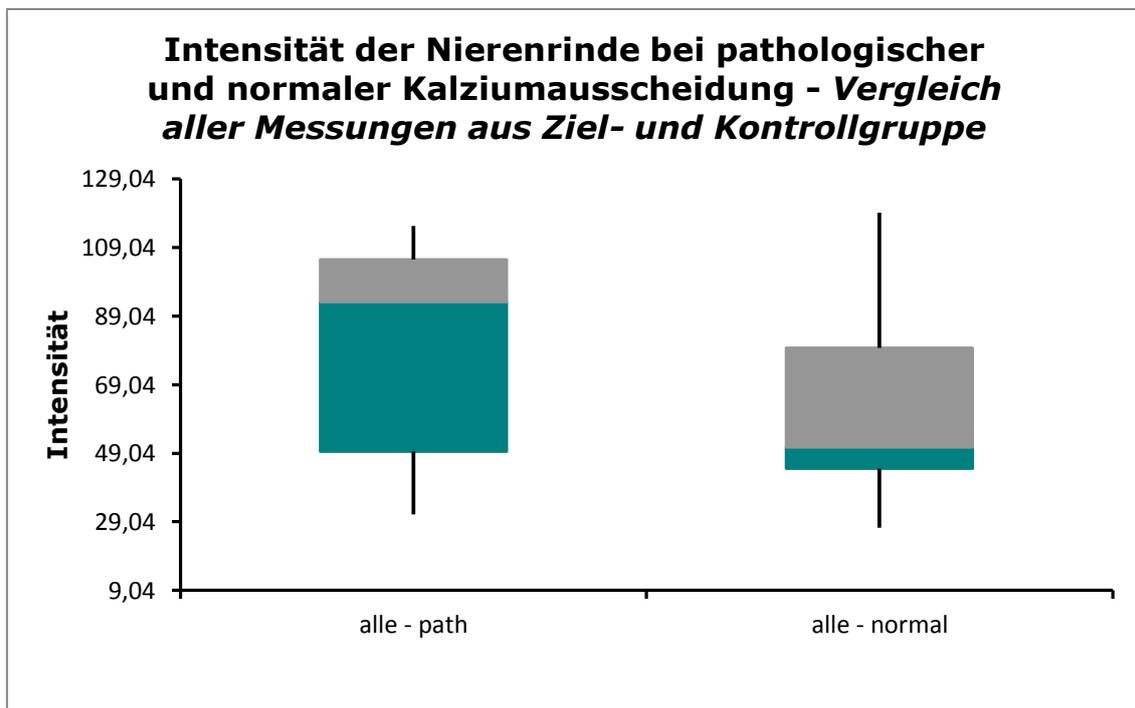


Abb. 32 Intensität der Nierenrinde bei pathologischer und normaler Kalziumausscheidung – Vergleich aller Messungen aus Z und K

4. Diskussion

Es sollen nun die Ergebnisse der vorliegenden Studie diskutiert werden. Das Ziel war, eine Hilfestellung zur Diagnosefindung bei Echogenitätsanhebungen der Nieren von Frühgeborenen zu bieten. Ab wann sollte man eine Nephrokalzinose diagnostizieren, welche Echodichten oder Größenverhältnisse sind noch als physiologisch zu betrachten und wie gestaltet sich der Verlauf? Bis jetzt erfolgt die Beurteilung der Echogenität der Niere subjektiv durch den Untersucher. Unser Vorhaben war es, sinnvolle Werte, Verhältnisse oder Indizes zu finden, die die Diagnosestellung einfacher und verlässlicher machen.

4.1. Echogenität

4.1.1. Echogenität der Nieren im Ultraschall

Zunächst soll allgemein betrachtet werden, wie sich die Echogenität der Niere im Ultraschall darstellt. Diese wird von der Größe, der Menge und der Verteilung von akustischen Phasengrenzen bestimmt. Akustische Phasengrenzen sind die Regionen, in denen sich der akustische Widerstand abrupt ändert. In der Nierenrinde stellen Glomeruli und Tubuli die wesentlichen Phasengrenzen dar und sorgen für eine gewisse Echogenität. In der Medulla sind keine Glomeruli vorhanden und die Tubuli sind regelmäßiger angeordnet, sodass sich in den Markpyramiden eine geringere Echogenität ergibt [30, 37]. Abbildung 33 dient zur Orientierung dieser anatomischen Verhältnisse.

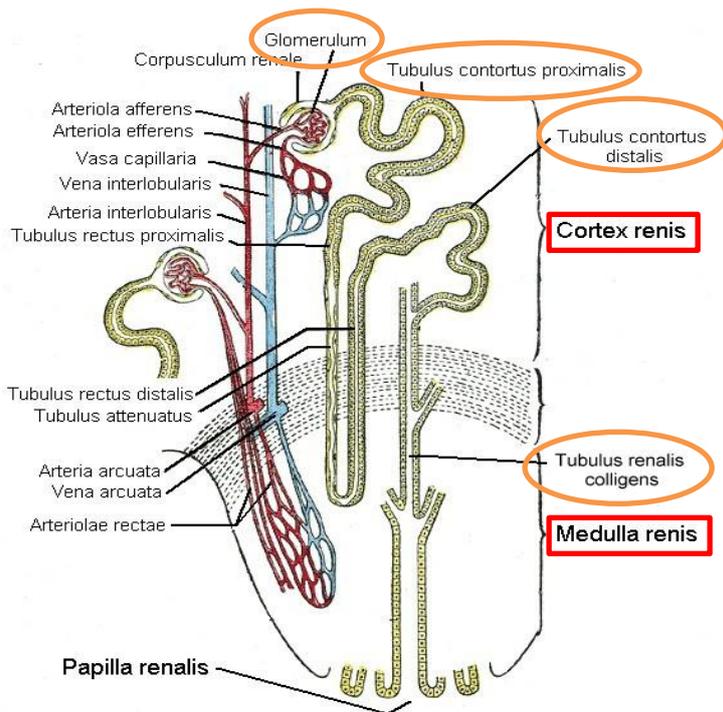


Abb. 33 Feinbau der Niere, schematische Zeichnung [1]

Eine Nephrokalzinose manifestiert sich im Ultraschall durch eine Anhebung der Echogenität, v.a. im Bereich der Markpyramiden. Ab welchem Ausmaß und ab welcher Intensität diese jedoch diagnostiziert wird, ist - wie bereits erwähnt - der Einschätzung des Untersuchers überlassen.

4.1.2. Quantifizierung von Echogenitätsveränderungen

Um dem Ziel dieser Studie näher zu kommen, stellte sich zunächst die Frage, ob es grundsätzlich möglich sein kann, Echogenität zu quantifizieren. Man findet in der Literatur viele Beispiele von Studien, die dieses Ziel formuliert haben. So wurde schon 1984 von Rath et al. eine Untersuchung von Patienten mit diffusem Leberparenchymschaden durchgeführt. Mit Hilfe von Grauwerthistogrammen wurden die Ultraschalluntersuchungen analysiert und es konnte gezeigt werden, dass das subjektive Kriterium Echogenität quantifizierbar ist [38].

4.1.2.1. Helligkeit von Echogenitätsveränderungen

Auch Echodichtemessungen der Nieren wurden durchgeführt. So wurde die Niere als Ganzes densitometrisch vermessen und die Ergebnisse mit der Beurteilung der Ärzte verglichen [39]. Die Aufgabe des Untersuchers war es, die Echogenität der Niere im Vergleich zur Leber in drei Kategorien einzuteilen:

1. Die Echogenität der Niere ist höher als die der Leber.
2. Die Echogenität der Niere ist gleich wie die der Leber.
3. Die Echogenität der Niere ist geringer als die der Leber.

Beim Vergleich mit den densitometrischen Messungen ergaben sich deutliche Überlappungen zwischen diesen drei Kategorien und auch unter den vier Untersuchern gab es Unstimmigkeiten. Auch in der hier vorliegenden Studie wurden die Ultraschalluntersuchungen zunächst von verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Man kann sicherlich unterschiedliche Einschätzungen bei ähnlichen Bildern erwarten. Dies zeigt, dass die subjektive Auswertung der Echogenität problematisch und die Suche nach objektiveren Kriterien notwendig ist.

Doch nicht nur für die gesamte Niere sondern auch für bestimmte Areale innerhalb des Organs wurden Intensitätsmessungen durchgeführt. So versuchten Manley und O'Neill [37] anhand der Pixeldichte des Ultraschallbildes ein Maß für die Echogenität der Nierenrinde zu finden. Die Bilder wurden zu diesem Zweck eingescannt, um mit Hilfe einer Software die Pixeldichte für eine markierte Region messen zu können. Ein Beispiel hierfür wird in Abbildung 34 gezeigt. Diese wurde aus dem angegebenen Artikel kopiert und war leider auch in der zugrunde liegenden Quelle von eingeschränkter Qualität.

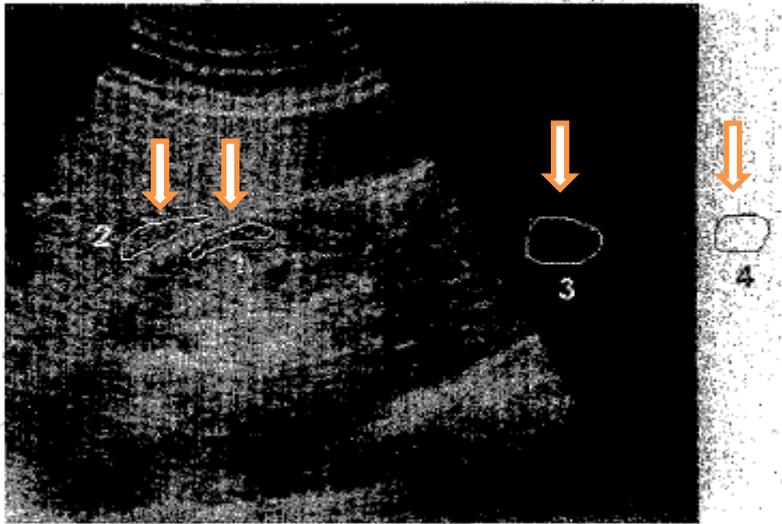


Abb. 34
Messungen der Echogenität von Nierenrinde (1), Leber (2), dunkelsten (3) und hellsten (4) Arealen

In ähnlicher Weise gingen auch Lamont et al. [40] vor, um die Intensität des Echos von kindlicher Niere und Leber darzustellen. Allerdings sind die dabei gemessenen Intensitätswerte einzeln betrachtet zu sehr von verschiedenen Größen beeinflussbar, als dass man sie als solches verwenden könnte.

Tuma et al. schreiben dazu:

„Der absolute Wert der Echogenität hängt von vielen Faktoren wie z.B. „Time-Gain-Compensation“-Kurve, Gesamtverstärkung, Fettleibigkeit ab, sodass kaum eine Auswertung der absoluten Werte der Echogenität (Tonwerte) möglich ist. Es gibt keine absoluten Einheiten, wie in der CT (Hounsfield-Einheiten der Röntgendichte, die eine Differenzierung zwischen den einzelnen Geweben ermöglichen).“ [36]

Die Absicht der vorliegenden Studie war also einerseits die beeinflussenden Variablen zu kontrollieren und andererseits die Echogenitätswerte in sinnvolle Verhältnisse zu setzen, um eine gute Reproduzierbarkeit zu erzielen. Für diese Quotienten findet man in der Literatur einige Vorschläge, die eine hohe Messgenauigkeit versprechen. Die Leber bietet sich als interner Standard an und innerhalb der Niere kann ein Quotient aus Rinde und Mark gebildet werden [36, 37]. Es wurde außerdem beschlossen, die Milz analog zur Leber auf der linken Seite zu verwenden und aus Echogenitätsanhebung (bzw. Kalk) und

Nierenrinde einen weiteren Quotienten zu berechnen. Wie schon im Methodenteil beschrieben, ergaben sich also folgende Quotienten:

1. Leber-Nierenrinden-Quotient (LRQ)
2. Milz-Nierenrinden-Quotient (MRQ)
3. Nierenrinde-Nierenmark-Quotient (RMQ)
4. Kalk-Nierenrinden-Quotient (KRQ)

Um die Beeinflussbarkeit durch verschiedene Variablen möglichst gering zu halten, wurde darauf geachtet, dass bei den Untersuchungen derselbe Schallkopf verwendet wurde, dass die Messungen auf gleicher Schalltiefe erfolgten (innerhalb eines Zentimeters) und dass der Auswahlkreis immer gleich groß war.

Bei wenigen Patienten kam es vor, dass die ventralen Schnitte der Ultraschalluntersuchung keine geeignete Stelle zur Messung der Kalkfläche boten. Aus diesem Grund wurden die Helligkeitswerte der Nierenrinde von ventral und dorsal verglichen. Es ergab sich hierbei ein extrem hoher p-Wert, was auf eine sehr gute Übereinstimmung der Helligkeitsverhältnisse hindeutet. So war es möglich, die Echogenitätsanhebungen auch dorsal zu messen, falls dies im ventralen Schnitt nicht gelang.

4.1.2.2. Planimetrie von Echogenitätsveränderungen

Zu planimetrischen Messungen von Nierenarealen ließen sich in der Literatur keine Anhaltspunkte finden. In anderen Gebieten, wie zum Beispiel bei Herz- und Gefäßerkrankungen oder zur Größenvermessung praktisch jedes Organs wird die Planimetrie aber häufig angewandt.

Die Idee der Untersuchungen war nun, die Echogenitätsanhebungen bzw. Kalkfelder planimetrisch auszumessen und mit der Nierengesamtgröße ins Verhältnis zu setzen, um eine Orientierung zu erhalten, ab

welchem Ausmaß eine Nephrokalzinose zu diagnostizieren ist und wie sich der Verlauf in der Kontrolluntersuchung darstellt.

4.2. Echogenität im Vergleich

Die Helligkeitsmessungen, als auch die Planimetrie, wurden zwischen Ziel- und Kontrollgruppe, sowie den Untergruppen der Zielgruppe – Z- und Z+ – verglichen.

4.2.1. Helligkeit im Vergleich

Nach Messung der Intensität, Berechnung der oben genannten Quotienten und statistischer Auswertung muss man zu dem Ergebnis kommen, dass anhand der Echodichtemessungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen – Z, Z-, Z+ und K (wie im Methodenteil beschrieben) – festgestellt werden konnten. Die Messwerte waren sehr variabel, was teilweise durch die Berechnung der Quotienten noch verstärkt wurde. Innerhalb der Gruppen befand sich also eine große Bandbreite an Werten. Zwischen den Gruppen kam es zu starken Überschneidungen. Möglicherweise waren die Gruppengrößen dieser Studie zu klein, sodass man mit Hilfe größerer Patientenkollektive genauere Ergebnisse erzielen könnte.

Zudem muss die Platzierung und Größe des Auswahlkreises diskutiert werden. Wo dieser gesetzt wird, ist untersucherabhängig. Schon an diesem Punkt könnten Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchern auftreten. Des Weiteren könnte die Größe des Messkreises problematisch sein. Man wertet damit nur einen kleinen Ausschnitt, beispielsweise der Nierenrinde, aus und lässt den übrigen Teil der Rinde außer Betracht. Die Messung kommt einer Stichprobe gleich und wird, wie es scheint, ihrer stellvertretenden Rolle für die

Echogenität der ganzen Nierenrinde, bzw. des ganzen Kalkareals, nicht gerecht.

In Anlehnung an bereits durchgeführte Studien [30, 36, 37, 40] wurden Leber und Milz als interne Standards ausgewählt. Zwar wurde explizit darauf geachtet, dass keine Veränderungen dieser Organe vorlagen oder im Ultraschall zu sehen waren, doch kann die Möglichkeit nicht entdeckter Unregelmäßigkeiten, die die Echogenität beeinflussen und eine Fehlerquelle darstellen würden, nicht ausgeschlossen werden [37].

4.2.2. Planimetrie im Vergleich

Die planimetrischen Vermessungen der Echogenitätsveränderungen wurden zwischen den Gruppen Z+ und Z- verglichen. Dieser Vergleich der Größenverhältnisse sollte im Idealfall zu einem Cut-off-Wert führen, der die Gruppe mit Nephrokalzinose von der ohne trennt. Auf diese Weise könnte man ab einem bestimmten Wert recht sicher sein, dass eine Nephrokalzinose zu diagnostizieren ist.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann festgestellt werden, dass bei der Gruppe mit Nephrokalzinose (Z+) signifikant größere Kalkfelder im Bezug zur Nierengröße vorliegen als bei der Gruppe ohne manifeste Nephrokalzinose. Dies ist ein Ergebnis, welches die Diagnosestellungen der Radiologen bestätigt und zeigt, dass die Vermessung von Größenverhältnissen zur Diagnostik der Nephrokalzinose beitragen und ein objektives Kriterium darstellen kann.

Wie schon im Ergebnisteil angesprochen, konnte ein Cut-off Wert zur Trennung der beiden Gruppen jedoch nicht gefunden werden. Würde man einen Wert bestimmen, der mit einer Wahrscheinlichkeit ab 60-70% für die eine oder andere Gruppe spräche, wären die Planimetriewerte zu klein (für die Gruppe ohne Nephrokalzinose) bzw. zu groß (für die Gruppe mit Nephrokalzinose), um eine nutzbare

zusätzliche Information zur Diagnosestellung beizutragen. Die Werte überschneiden sich zwischen den Gruppen zu stark, als dass man einen solchen Wert festlegen könnte.

Es ist aber anzunehmen, dass mit größeren Gruppen ein besseres Ergebnis erzielt werden kann.

4.3. Echogenität im Verlauf

4.3.1. Helligkeit im Verlauf

Vergleicht man den Kalk-Nierenrinden-Quotienten der Erstuntersuchung mit dem der Kontrolluntersuchung, so stellt man keinen signifikanten Unterschied fest. Die gemessenen Helligkeitswerte von Kalk und Niere lassen also keine bemerkenswerten Veränderungen im Verlauf deutlich werden. Es wurden aber immer nur kleine Ausschnitte gemessen. Dieses Ergebnis sagt über die Ausdehnung der Kalkfelder nichts aus. Allein die Intensität der Echogenitätsanhebungen hat sich nicht signifikant verändert.

4.3.2. Planimetrie im Verlauf

In der Verlaufsbeurteilung der planimetrischen Messungen wurde hingegen deutlich, dass die Kalkfelder bei der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten signifikant kleiner waren. Dieses Ergebnis bekräftigt die Erkenntnisse vorhergehender Studien, aus denen hervorgeht, dass sich die Kalzifizierung der Nieren in den meisten Fällen von selbst wieder auflöst. Bei 50% geschieht dies sogar innerhalb eines Jahres [25]. Diese Remission können wir im Sinne einer Verkleinerung des Kalkes in Relation zur Nierengröße bestätigen. Eine selbstständige Rückbildung der Erkrankung bei einem Großteil der Fälle kann aber auch für eine Überdiagnostizierung sprechen. Möglicherweise werden

die bei hochauflösender Nierensonographie Frühgeborener entdeckten Echogenitätsanhebungen zu früh als Nephrokalzinose interpretiert.

Bei den Messungen fiel ein weiterer Aspekt auf: die Kalkareale lassen sich zur Bestimmung ihrer Größe entweder recht eng oder eher weiter umranden. Da keine Erfahrungen in dieser Entscheidung vorlagen und in der Literatur dazu keine Hilfestellung gefunden werden konnte, wurden jeweils beide Messungen durchgeführt und getrennt ausgewertet. Im Ergebnisteil sind diese als „punktuell“ und „großzügig“ dargestellt. Vergleicht man die Ergebnisse der punktuellen mit denen der großzügigen Messungen, stellt man fest, dass die Messungen nach der punktuellen Methode kleinere p-Werte und geringere Standardabweichungen liefern. Aus diesem Grund liegt der Schluss nahe, dass eine enger durchgeführte Messung genauere Ergebnisse mit geringerer Abweichung bietet und auf Grundlage dieser Studie empfohlen werden kann.

4.4. Echogenität im Zusammenhang mit Laborwerten

4.4.1. Laborchemische Untersuchungen in der Literatur

Das Auftreten einer Nephrokalzinose bei Frühgeborenen wird in vielen Studien mit Auffälligkeiten laborchemischer Werte assoziiert. Schon in der ersten Veröffentlichung zu diesem Thema von Hufnagle et al. (1982) [16] werden signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt. Wie in der hier vorliegenden Studie werden im Serum die Kalzium-, Phosphat- und alkalische Phosphatasewerte und im Urin die Kalzium- und Phosphatwerte erfasst. Hufnagle et al. finden in der Gruppe mit Nephrokalzinosepatienten erhöhte Kalziumwerte im Urin und bei 8 von 10 Patienten Kalziumoxalatkristalle.

Es sind allerdings auch Studien zu finden, die keinen Zusammenhang zwischen Laborwerten, insbesondere der Kalziumausscheidung, und dem Auftreten einer Nephrokalzinose herstellen können [17]. Des Weiteren gibt es Untersuchungen, die zwar eine Hyperkalzurie beobachten, diese allerdings allgemein bei Frühgeborenen und nicht nur bei denjenigen mit Nephrokalzinoseerkrankung feststellen [23].

Außer einer Hyperkalzurie wurde bei Hein et al. [18] von einer Hypophosphatämie und einer Hyperphosphaturie berichtet.

Allgemein kann man aber festhalten, dass Hyperkalzurie die am häufigsten beschriebene laborchemische Auffälligkeit darstellt.

4.4.2. Zusammenhänge zwischen Laborwerten und Echogenitätsmessungen

Die in dieser Studie ausgewählten Laborwerte sind also durch die Literatur bestätigt und es konnte erwartet werden, hierbei auf Ergebnisse zu stoßen. Primär von Interesse war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen biochemischen Werten und den durchgeführten Helligkeits- und Planimetriemessungen herzustellen.

Wenn man die Ergebnisse hierzu betrachtet, kommt man zu dem Entschluss, dass nur wenige überzeugende Zusammenhänge dargestellt werden können. Interessant ist jedoch die Assoziation zwischen erhöhter Echogenität von Nierenrinde und Kalkfeldern zur Kalziumausscheidung. Wie im Ergebnisteil beschrieben, tritt bei größerer Helligkeit von Niere und Kalk eine höhere Kalziumausscheidung auf. Obwohl man bei den gemessenen Werten nicht immer von einer Hyperkalzurie sprechen kann, ist dieses Ergebnis doch bemerkenswert, da in der Literatur eine Nephrokalzinose meist mit einer Hyperkalzurie assoziiert wird. Wenn man nun von diesem Zusammenhang ausgeht, liegt der Schluss zwar nahe, dass die

Echogenität der Niere bei Nephrokalzinose erhöht sein muss, dies konnte durch die Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden.

Bei den übrigen Korrelationen zwischen den Laborwerten und den Echogenitäts- bzw. Planimetriemessungen traten weitere vereinzelte Assoziationen auf. Diese sind aber ohne logischen Zusammenhang verstreut, wirken willkürlich und lassen keine weiterführenden Aussagen zu.

4.4.3. Zusammenhänge zwischen Hyperkalzurie und Echogenitätsmessungen

Es wurde außerdem versucht, Unterschiede zwischen Helligkeitswerten bei Patienten mit pathologischer und normaler Kalziumausscheidung zu finden, was leider nicht gelang. Auf dieselbe Weise wurden die Planimetriemessungen der Patienten mit pathologischer und normaler Kalziumausscheidung verglichen. Dies erbrachte ein unerwartetes Ergebnis. Bei Patienten mit normaler Kalziumausscheidung wurden planimetrisch größere Kalkfelder festgestellt als bei Patienten mit Hyperkalzurie. Dieses Ergebnis überrascht, da genau das Gegenteil erwartet wurde und es vielen Studien widerspricht, die eine Nephrokalzinose mit einer Hyperkalzurie assoziieren.

Nach genauerer Auswertung der Messungen dieser Studie lassen sich diesbezüglich jedoch keine eindeutigen Ergebnisse darstellen. In der Zielgruppe, also in der Gruppe mit allen Frühgeborenen, die eine beginnende, eine diagnostizierte oder einen Verdacht auf eine Nephrokalzinose hatten, hatten sechs von 21 Kindern eine Hyperkalzurie. Wenn man nun die Kontrollgruppe betrachtet, in der kein einziges Kind mit Hyperkalzurie vorkommt, liegt der Schluss nahe, dass ein Zusammenhang zwischen einer Hyperkalzurie und einer Nephrokalzinose bestätigt wurde. Hierfür spricht auch die positive Korrelation zwischen Kalziumausscheidung und Echogenitätswerten

von Nierenrinde und Kalkfeldern. Bei höheren Kalziumkonzentrationen im Urin waren auch die Intensitätswerte von Nierenrinde und Kalk höher.

Als die Zielgruppe jedoch wie beschrieben (s. Material- und Methoden) in eine Gruppe mit manifester und einer ohne Nephrokalzinose aufgeteilt wurde, befanden sich nur noch drei der sechs Patienten mit Hyperkalzurie in der Nephrokalzinose-Gruppe. Aufgrund dieser Tatsache könnte man nun Jones et al. [23] Recht geben und davon ausgehen, dass eine Hyperkalzurie bei Frühgeborenen allgemein häufiger auftritt und nicht mit einer Nephrokalzinose assoziiert ist.

Es wird also deutlich, dass für beide Seiten – Assoziation und Nicht-Assoziation von Hyperkalzurie und Nephrokalzinose – Argumente in dieser Arbeit zu finden sind.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass der Versuch Echogenität zu quantifizieren geteilten Erfolg brachte. Während durch die Helligkeitsmessungen keine hilfreichen Erkenntnisse gewonnen wurden, lieferten die Untersuchungen der Größenverhältnisse signifikante Ergebnisse, die einen Beitrag zur Diagnosefindung und Einschätzung der Nephrokalzinose leisten können.

5. Zusammenfassung

Die Sonographie ist für die Diagnosestellung der Nephrokalzinose Goldstandard. Gerade durch die technische Weiterentwicklung kommen aber immer wieder neue Herausforderungen auf den Untersucher zu. Höhere Frequenzen und dadurch höhere Auflösungen der Bilder führen zu einer häufigeren Darstellung von Veränderungen, die es zu interpretieren gilt. So kommt es bei Nierenuntersuchungen Frühgeborener auffällig oft zu einem Auftreten von Echogenitätsanhebungen, die meist als Nephrokalzinose diagnostiziert werden. Die vorliegende Studie sollte durch Messungen von Helligkeit und Größenverhältnissen, sowie durch Auswertung bestimmter Laborparameter weitere und unabhängige Kriterien zur Diagnosestellung der Nephrokalzinose finden.

Die hier dargestellten Helligkeitsmessungen zeigen zwischen den Gruppen und in der Verlaufsbeobachtung keine signifikanten Unterschiede. Die beschriebene Idee, die Helligkeit bestimmter Areale der Niere, der Leber und der Milz stichprobenartig zu messen und miteinander in Verhältnisse zu setzen, stellt also keine verlässliche Methode zur Quantifizierung der Echogenität dar.

Neben den Intensitätsmessungen wurden außerdem die Größenverhältnisse bestimmt. Dies brachte signifikante Ergebnisse. Zunächst konnte man zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung einen Rückgang der Kalkfelder im Verhältnis zur Nierengröße feststellen. Dies bestätigt den bereits beschriebenen Verlauf der Nephrokalzinose bei Frühgeborenen. Innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren lösen sich die Kalkfelder ohne Eingreifen von außen auf. Man kann außerdem annehmen, dass die Diagnose „Nephrokalzinose“ nicht immer zutreffend war und die klinische Bedeutung mancher Echogenitätsanhebung überschätzt wurde.

Überdies ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen Z+ und Z- zeigen. Die Gruppe (Z+), bei der von zwei Kinderradiologen eine manifeste Nephrokalzinose festgestellt wurde, wies größere Kalkflächen auf als die andere Gruppe (Z-), die Grenzfälle beinhaltete, bei der die beiden Radiologen aber noch keine Nephrokalzinose diagnostizierten. Die darauf folgenden Bemühungen einen Cut-off-Wert zu finden, brachten aber, aufgrund einer zu geringen Patientenzahl, keinen Erfolg.

Des Weiteren wurde versucht die erhobenen Laborparameter mit den Messungen von Echogenität und Planimetrie zu assoziieren. Interessante Ergebnisse fanden sich hier bei der Kalziumausscheidung. Diese konnte zu den Helligkeitsmessungen von Niere und Kalk positiv korreliert werden. Ein Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Nephrokalzinose und einer erhöhten Nierenechogenität konnte allerdings nicht dargestellt werden.

Der Vergleich der planimetrischen Messungen zwischen Patienten mit und Patienten ohne Hyperkalzurie lieferte auch ein signifikantes Ergebnis. Überraschenderweise wurden bei der Gruppe mit Hyperkalzurie kleinere Kalkfelder festgestellt als bei der Gruppe mit normaler Kalziumausscheidung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die häufig beobachteten Echogenitätsanhebungen im Nierenscreening Frühgeborener wohl weniger Bedeutung haben, als oftmals angenommen und nicht immer zur Diagnose „Nephrokalzinose“ führen müssen. Der Schluss liegt nahe, dass der Grund für die Überschätzung in den steigenden Frequenzen der Ultraschallgeräte zu finden ist, durch die detailgetreuere Bilder entstehen. Die hier beschriebene Methode, die Helligkeit der Echogenitätsveränderungen zu quantifizieren, lässt nicht auf zusätzliche Kriterien zur Diagnosestellung schließen. Die Planimetrie hingegen könnte dazu einen Beitrag leisten.

6. Literaturverzeichnis

1. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Kidney_nephron.jpg
2. Manzke H: *Entscheidet die Geburt über das Schicksal? Risikokinder einst und jetzt.* : Hansisches Verlags-Kontor Lübeck; 1998.
3. Ylppö A: *Mein Leben zwischen Kleinen und Großen.*: Hansisches Verlagskontor Heinz Scheffler; 1987.
4. Drillien CM, Thomson AJ, Burgoyne K: **Low-birthweight children at early school-age: a longitudinal study.** *Dev Med Child Neurol* 1980, **22**(1):26-47.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss: Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen.** . *Dtsch Arztebl* 2005, **102**(41): A 2817. .
6. Koletzko B: *Kinder- und Jugendmedizin. 13., vollst. aktualisierte Aufl. S. 47ff.*: Springer, Berlin; 2007.
7. Voigt M, Schneider KT, Jahrig K: **[Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants].** *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996, **56**(10):550-558.
8. Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung: **Geburtshilfe, Jahresauswertung 2009, Bayern gesamt.** 2009:p.4, 11.
9. EURO-PERISTAT Project wS, EUROCAT, EURONEOSTAT: **European Perinatal Health Report.** *erhältlich unter: www.europeristat.com* 2008.
10. Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung: **Bayerische Neonatalerhebung. Deskriptive Neonatalstatistik 2009 (Version 1.2).** *erhältlich unter: www.baq-bayern.de.*

11. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA *et al*: **Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network.** *Pediatrics* 2001, **107**(1):E1.
12. Speer CP, Gahr M: *Pädiatrie. 2. Auflage. S.199f.*: Springer Verlag Heidelberg; 2005.
13. Speer CP, Gahr M: *Pädiatrie. 2. Auflage. S. 240ff.*: Springer Verlag Heidelberg; 2005.
14. Rodriguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A: **Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants.** *Pediatr Nephrol* 2005, **20**(5):579-584.
15. Schärer K, Mehls O: *Pädiatrische Nephrologie. S. 347ff.* Berlin: Springer; 2002.
16. Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P: **Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants.** *Pediatrics* 1982, **70**(3):360-363.
17. Hoppe B, Duran I, Martin A, Kribs A, Benz-Bohm G, Michalk DV, Roth B: **Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience.** *Pediatr Nephrol* 2002, **17**(4):264-268.
18. Hein G, Richter D, Manz F, Weitzel D, Kalhoff H: **Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants.** *Pediatr Nephrol* 2004, **19**(6):616-620.
19. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PH, Holscher HC, Zonderland HM, Brand R, van der Heijden BJ: **Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters.** *Kidney Int* 2000, **58**(5):2102-2110.
20. Jorch G, Hübler A: *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1. Auflage. S. 583 ff.* Stuttgart: Thieme; 2010.

21. White MP: **Nephrocalcinosis in preterm babies. Commentary on Rockwell et al.: preliminary observations of urinary calcium and osteopontin excretion in premature infants, term infants and adults (Neonatology 2008;93:241-245).** *Neonatology* 2008, **93**(4):246-247.
22. Ezzedeen F, Adelman RD, Ahlfors CE: **Renal calcification in preterm infants: pathophysiology and long-term sequelae.** *J Pediatr* 1988, **113**(3):532-539.
23. Jones CA, King S, Shaw NJ, Judd BA: **Renal calcification in preterm infants: follow up at 4-5 years.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997, **76**(3):F185-189.
24. Woolfield N, Haslam R, Le Quesne G, Chambers HM, Hogg R, Jureidini K: **Ultrasound diagnosis of nephrocalcinosis in preterm infants.** *Arch Dis Child* 1988, **63**(1):86-88.
25. Saarela T, Vaarala A, Lanning P, Koivisto M: **Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birthweight infants.** *Acta Paediatr* 1999, **88**(6):655-660.
26. Lamont AC, Graebe AC, Pelmore JM, Thompson JR: **Ultrasound assessment of renal cortical brightness in infants: is naked eye evaluation reliable?** *Invest Radiol* 1990, **25**(3):250-253.
27. Hofmann V, Deeg K-H, Hoyer PF: *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. 3. Auflage. S. 467ff.* Stuttgart: Thieme; 2005.
28. De Bruyn R: *Pediatric ultrasound : how, why and when. S. 86ff.* Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
29. Hoppe B, Kemper MJ: **Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis.** *Pediatr Nephrol* 2010, **25**(3):403-413.
30. Campfield T, Bednarek FJ, Pappagallo M, Hampf F, Ziewacz J, Wellman J, Rockwell G, Braden G, Flynn-Valone P, Neylan M *et al*: **Nephrocalcinosis in premature infants: variability in ultrasound detection.** *J Perinatol* 1999, **19**(7):498-500.

31. Howlett DC, Greenwood KL, Jarosz JM, MacDonald LM, Saunders AJ: **The incidence of transient renal medullary hyperechogenicity in neonatal ultrasound examination.** *Br J Radiol* 1997, **70**:140-143.
32. Starinsky R, Vardi O, Batasch D, Goldberg M: **Increased renal medullary echogenicity in neonates.** *Pediatr Radiol* 1995, **25 Suppl 1**:S43-45.
33. Riebel TW, Abraham K, Wartner R, Muller R: **Transient renal medullary hyperechogenicity in ultrasound studies of neonates: is it a normal phenomenon and what are the causes?** *J Clin Ultrasound* 1993, **21**(1):25-31.
34. Nakamura M, Yokota K, Chen C, Taniguchi N, Izumi A, Kawai F, Itoh K: **Hyperechoic renal papillae as a physiological finding in neonates.** *Clin Radiol* 1999, **54**(4):233-236.
35. Delorme S, Debus J: *Sonographie. 2. Auflage. S. 88ff.*: Thieme, Stuttgart; 2004.
36. Tuma J, Schwarzenbach HR, Novakova B, Jungius KP, Kuchta M: **[The quantitative measurement of the echogenicity of the renal parenchyma].** *Praxis (Bern 1994)* 2008, **97**(6):297-303.
37. Manley JA, O'Neill WC: **How echogenic is echogenic? Quantitative acoustics of the renal cortex.** *Am J Kidney Dis* 2001, **37**(4):706-711.
38. Rath U, Zuna I, Limberg B, Schlaps D, Lorenz A, van Kaick G, Lorenz WJ, Kommerell B: **[Gray-level histogram analysis in the sonographic diagnosis of diffuse parenchymal liver disease].** *Ultraschall Med* 1984, **5**(3):94-97.
39. Eggert P, Debus F, Kreller-Laugwitz G, Oppermann HC: **Densitometric measurement of renal echogenicity in infants and naked eye evaluation: a comparison.** *Pediatr Radiol* 1991, **21**(2):111-113.
40. Lamont AC, Pelmore JM, Thompson JR, Norton-Wayne L: **Ultrasound assessment of liver and kidney brightness in**

infants. Use of the gray-level histogram. *Invest Radiol* 1995,
30(4):232-238.

Lebenslauf

1. Feb. 1985	geboren in Forchheim, Oberfranken
Sept. 1991 – Aug. 1995	Besuch der Grundschule in Ebermannstadt
Sept. 1995 – Juni 2004	Besuch des Gymnasiums Fränkische Schweiz in Ebermannstadt
Juni 2004	Abitur
Aug. 2004 – Feb. 2005	Auslandsaufenthalt in Australien, Neuseeland und auf den Solomonen
Okt. 2005 – Mai 2012	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Aug. 2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April/Mai 2012	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Beer danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung und die hervorragende Betreuung.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. C. Wirth, der mir während der Arbeit mit Rat und Tat zu Seite stand.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter der Abteilung für pädiatrische Radiologie der Universitätsklinik Würzburg für Ihre Hilfsbereitschaft.

Bei Herrn PD Dr. med. S. Kunzmann bedanke ich mich ganz herzlich für die Übernahme des Koreferates.

Ich bedanke mich auch bei meiner Familie, meinem Mann und meinen Freunden für Ihre Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.