

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Jürgen Wolf

**Kontrastmittelgestützte Refluxsonographie bei Kindern -
Vergleich von konventioneller Sonographie, Phaseninver-
sions-Ultraschall und Miktionszystourethrographie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

medizinischen Doktorwürde

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Andrea Kopitzko

aus Herne

Referent: Prof. Dr. med. Th. Albrecht

Korreferent: Priv.- Doz. Dr. med. M. Schrader

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 1. Juni 2008

Inhaltsverzeichnis

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	1
Vergleich von konventioneller Sonographie, Phaseninversions-Ultraschall und Miktionszystourethrographie.....	1
Einleitung	6
1.1 Der Vesikoureterale Reflux.....	6
1.1.1 Historisches	6
1.1.2 Definition.....	6
1.1.3 Ätiologie	7
1.1.4 Pathogenese	8
1.1.5 Komplikationen und Verlauf.....	9
1.1.6 Therapie	10
1.1.7 Diagnostik.....	11
1.2 Der Ultraschall als strahlenlose Alternative in der Diagnostik des Vesikoureteralen Reflux.....	12
1.2.1 Indirekte Ultraschallmethoden	13
1.2.2 Direkte Ultraschallmethoden.....	14
1.2.3 Kontrastmittelgestützter Ultraschall.....	16
1.3 Ultraschallkontrastmittel und die Phaseninversions- Technik.....	17
1.3.1 Historisches	17
1.3.2 Levovist®	19
1.3.3 Die Phaseninversions- Technik	22
1.4 Zielsetzung	24
Patienten und Methoden.....	26
1.5 Patienten	26
1.6 Untersuchungsgeräte	27
1.6.1 Ultraschall.....	27
1.6.2 Miktionszystourethrographie.....	28
1.7 Kontrastmittel.....	28
1.7.1 Ultraschall.....	28

1.7.2	Miktionszystourethrographie.....	28
1.8	Aufklärung.....	28
1.9	Durchführung.....	29
1.9.1	Ablauf der Ultraschalluntersuchung ohne Kontrastmittel.....	29
1.9.2	Ablauf der Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel.....	29
1.9.3	Ablauf der Miktionszystourethrographie.....	30
1.10	Datenanalyse.....	31
1.10.1	Ultraschall.....	31
1.10.2	Miktionszystourethrographie.....	32
1.10.3	Verbrauch an Ultraschallkontrastmittel.....	33
1.10.4	Bildqualität.....	33
1.10.5	Statistische Auswertung.....	33
	Ergebnisse.....	34
1.11	Diagnostik des Vesikoureteralen Reflux.....	34
1.11.1	Übersicht.....	34
1.11.2	Phaseninversions-Ultraschall (PIUS).....	36
1.11.3	Fundamentaler Ultraschall (FUS).....	36
1.11.4	Miktionszystourethrographie.....	36
1.12	Gradeinteilung des VUR.....	36
1.12.1	Phaseninversions-Ultraschall.....	36
1.12.2	Fundamentaler Ultraschall.....	37
1.12.3	Miktionszystourethrographie.....	37
1.12.4	Vergleich Gradeinteilung Fundamentaler Ultraschall und Phaseninversions-Ultraschall.....	37
1.12.5	Vergleich Gradeinteilung Fundamentaler Ultraschall und Miktionszystourethrographie.....	38
1.12.6	Vergleich Gradeinteilung Phaseninversions-Ultraschall und Miktionszystourethrographie.....	40
1.13	Verbrauch des Kontrastmittels Levovist® und Kosten.....	43
1.14	Vergleich der Signalintensität zwischen Fundamental Ultraschall und Phaseninversions-Ultraschall.....	44

1.15	Ergebnisse der Nierengröße	47
1.16	Ergebnisse der Messung des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS).....	47
1.17	Ergebnisse der Messung der Harnleiter	48
1.18	Sonstige Ergebnisse.....	48
Diskussion		50
1.19	Notwendigkeit einer alternativen Diagnostik zur Miktionszystourethrographie ..	50
1.20	Stellenwert des Kontrastmittelgestützten Ultraschalls.....	52
1.21	Einsatz der Phaseninversions- Technik.....	55
1.22	Indikationen für den kontrastmittelgestützten Ultraschall	57
1.23	Ausblick in die Zukunft.....	59
1.24	Limitationen	60
1.25	Schlussfolgerung	61
Zusammenfassung.....		62
Literatur.....		64
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis		71
Abkürzungsverzeichnis.....		73
Danksagung.....		74
Lebenslauf		75

Einleitung

1.1 Der Vesikoureterale Reflux

1.1.1 Historisches

Bereits im Mittelalter erkannten Leonardo da Vinci und Galen den Vesikoureteralen Reflux (VUR) (1). Semblino war der erste, der diese Pathologie in einem Experiment von 1883 nachwies. Im Jahre 1893 entdeckte Pozzi nach einer menschlichen Nephrektomie, dass Urin aus dem distal durchtrennten Ureter floss. Hutch beschrieb 1952 erstmals den Zusammenhang zwischen Reflux und chronischer Pyelonephritis beim Menschen (2). Ein unerkannter und somit unbehandelter VUR kann in Kombination mit Harnwegsinfekten zu einer Funktionsverschlechterung der Niere bis zur terminalen Niereninsuffizienz führen. Diese Erkenntnis war bahnbrechend für die notwendige Diagnostik mittels Miktionszystourethrographie (MCU), die seitdem als der Goldstandard angesehen wird.

1.1.2 Definition

Der Vesikoureterale Reflux (VUR) ist definiert als ein unphysiologischer retrograder Urinfluss von der Harnblase in den Ureter oder das Nierenbeckenkelchsystem (NBKS). Unterschieden wird zwischen einem primären, angeborenen und sekundären, erworbenen Reflux, je nach der zugrundeliegenden Ursache. Der primäre VUR ist häufiger und auf eine fehlerhafte Ausdifferenzierung des Wolff-Ganges in der Embryonalzeit zurückzuführen. Der erworbene VUR kann mit folgenden Grunderkrankungen einhergehen: Infravesikale Obstruktion (Klappenkrankheit), Spina-bifida-Syndrom, Prune-belly-Syndrom, Doppelnieren, Ask-Upmark-Niere, Struvit-Krankheit. 63-70% der Jungen mit Urethralklappen und 19-31% der Mädchen mit Meatusstenosen weisen gleichzeitig einen VUR auf.

Der Reflux wird nach der Internationalen Klassifikation in fünf Schweregrade eingeteilt, entsprechend der im MCU nachweisbaren morphologischen Veränderungen des Ureters und des Nierenbeckenkelchsystems (3). Ein VUR kann von Stadium I mit wenig Rückfluss des Urins in den Ureter ohne morphologische Veränderung bis Stadium V mit einem hochgradig dilatierten und geschlängelten Ureter, einem erweiterten NBKS und abgeflachten Kelchen imponieren. (**Abbildung 1**).

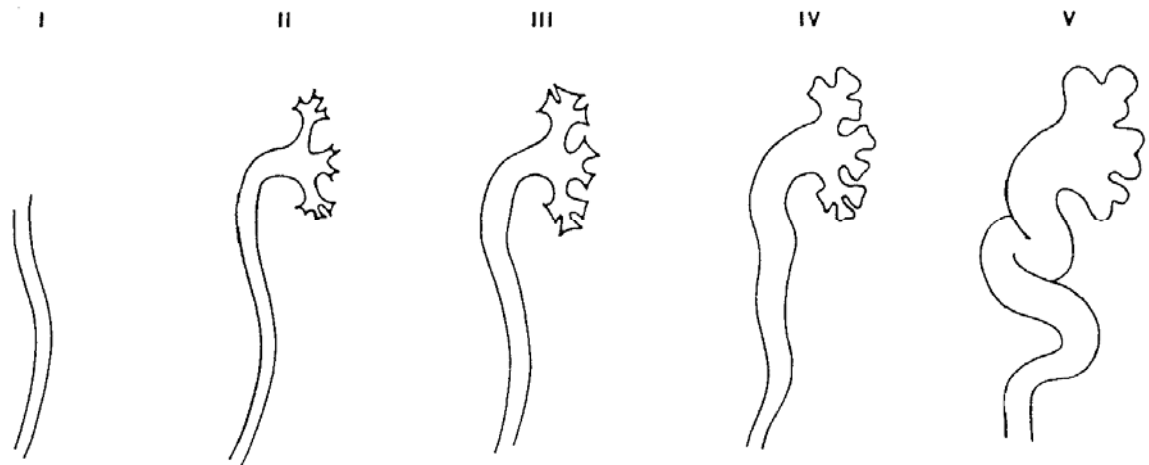


Abbildung 1: Internationale Refluxklassifikation (aus: Differentialdiagnostik in der Pädiatrischen Radiologie, Band 2. Herausgegeben von Klaus- Dietrich Ebel, Eberhard Willich, Ernst Richter, Thieme, Stuttgart, 2000, S.399)

Grad I: Vesikoureteraler Reflux (VUR) nur im distalen Ureter

Grad II: VUR erreicht das nicht erweiterte Nierenbecken

Grad III: wie II, aber mit leichter/mittelstarker Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) ohne Verbreiterung der Fornices

Grad IV: mittelstarke Dilatation des NBKS, mittelstarke Erweiterung des Ureters, Verstreichen der scharfen Winkel der Fornices bei erhaltener Papillenimpression

Grad V: sehr ausgeprägte Erweiterung des NBKS, mehrheitlich keine Papillenimpression erkennbar, sehr starke Dilatation und Schlängelung des Ureters

1.1.3 Ätiologie

Der VUR ist eine häufig vorkommende Erkrankung im Kindesalter. Die Prävalenz bei symptomlosen Kindern wird in der Literatur von 1 bis 2 % angegeben (4). Bei Kindern mit Harnwegsinfekt liegt die Häufigkeit des VUR bei 30-50% (5). Mädchen sind viermal häufiger von der Krankheit betroffen als Knaben. Bei den Jungen gibt es zwei Häufigkeitsgipfel: im Säuglingsalter und zwischen 8 und 10 Jahren. Die höchste Morbidität bei den Mädchen findet man zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr.

Der ethnologische Hintergrund spielt ebenfalls eine Rolle. Erst kürzlich bestätigte eine größere Studie, dass das Vorkommen des VUR bei schwarzen Kindern um ein Drittel geringer ist

(6). Das deutet auf eine genetische Veranlagung für den VUR hin. Tatsächlich zeigte ein Screening von Geschwistern von Refluxpatienten in 34% einen VUR; davon waren 75% asymptomatisch (7). Der zugrundeliegende Vererbungsmodus ist noch nicht bis ins Detail geklärt. Man vermutet derzeit eine multifaktorielle oder polygene Vererbung (8).

1.1.4 Pathogenese

Ein Reflux wird normalerweise durch einen intakten Verschlussmechanismus verhindert. Daran sind verschiedene Mechanismen beteiligt. Zum einen bietet der submuköse Verlauf des Ureters und dessen schräger Durchtritt durch die Blasenmuskulatur, zum anderen seine Verankerung im Blasentrigonum einen Schutz vor Reflux. Hierbei ist das Verhältnis zwischen Ureterdurchmesser und submuköser Tunnellänge ein wesentlicher Faktor. Während das Verhältnis normalerweise bei 1:5 liegt, findet sich bei Kindern mit Reflux ein Verhältnis von 1:1,4. Die Länge des Harnleitertunnels ist somit verkürzt (**Abbildung 2 A + B**).

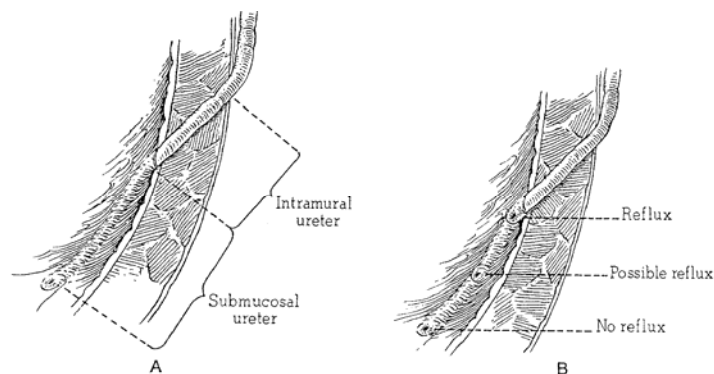


Abbildung 2: Ureterovesikaler Übergang (Clinical Pediatric Urology, Band 1. Herausgegeben von PP Kelalis, LR King, AB Belman, 1992. Philadelphia: WB Saunders Co) A Normaler Ureterovesikaler Übergang. Dargestellt ist die Länge des intravesikalen submukösen Segments des Ureters. B Refluxiver Ureterovesikaler Übergang. Gleiche anatomische Gegebenheiten wie nicht-refluxive Einmündungen, außer dass die submuköse Länge des Ureters verändert ist. Manche Einmündungen gehen mit intermittierendem Reflux bei grenzwertiger Tunnellänge einher (possible reflux).

Weiterhin besteht ein passiver Refluxschutz durch die trigonale Muskulatur. Bei intravesikaler Druckerhöhung während der Miktion und Blasenfüllung bildet sie ein Widerlager. Prävesikal wird der Ureter maschenartig von muskulären, kollagenen und elastischen Fasern umgeben (Waldeyer-Scheide), die bis in das Trigonum hineinreichen (**Abbildung 3**).

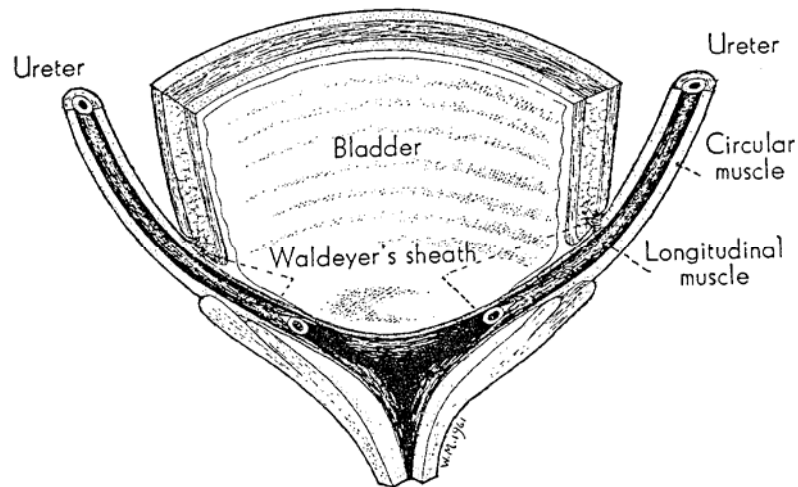


Abbildung 3: Einmündung der Ureteren in die Blase (aus: Clinical Pediatric Urology, Band 1. Herausgegeben von PP Kelalis, LR King, AB Belman, 1992. Philadelphia: WB Saunders Co)

Mit zunehmender Blasenfüllung werden diese Fasern gestreckt und das Ureterostium eingengt. Ein VUR resultiert dementsprechend aus einer Verlagerung und/ oder Verformung der Ostien (z.B. stadion-, horseshoe- oder golflochförmig) und aus einer muskulären Unordnung und/oder Minderausstattung.

Die distalen Dysmorphien der Ureterostien finden ihre Entsprechung weiter kranial in den Papillen der Niere. Refluxive Papillen sind im Gegensatz zu schrägverlaufenden, normalen Papillen durch einen Senkrechtverlauf gekennzeichnet. Dadurch ist die pyelorenale Durchlässigkeit erhöht und ein intrarenaler Reflux droht.

1.1.5 Komplikationen und Verlauf

Gefürchtete Folge eines unbehandelten Refluxes ist die Refluxnephropathie (9). Sie ist charakterisiert durch pyelonephritische Narben, Nierenfunktionsverlust und Hypertonie. Vor allem die Kombination aus VUR und bestehender Harnwegsinfektion führt zu Narben der Niere oder verzögertem Nierenwachstum. Die Narbenbildung wird durch den Transport von Bakterien von der Blase ins Nierengewebe begünstigt. Vor allem ein Grad IV bis V- Reflux mit intrarenalem Reflux scheint ein wichtiger pathogenetischer Faktor zu sein. Weiterhin spielt die Konfiguration der Papillen eine Rolle: ein intrarenaler Reflux wird eher bei flachen oder konkaven als bei konvexen Papillen beobachtet. Rezidivierende Pyelonephritiden führen zu

einem Parenchymschwund mit progredienter Niereninsuffizienz, die in einer Dialysepflichtigkeit enden kann. Bei Kindern, die vor dem 16. Lebensjahr terminal niereninsuffizient wurden, war in 30-40% ein VUR nachweisbar (10). Etwa 20% der Hypertonien bei Kindern ist durch die Refluxnephropathie mit Aktivierung des Renin- Angiotensin- Systems zu erklären.

30-60% der jungen Patienten mit Reflux weisen bereits radiologisch nachweisbare Parenchymnarben auf (8). Das Ausmaß der Veränderungen ist vom Schweregrad des Refluxes abhängig. Je höhergradiger der Reflux, desto schlechter die Prognose (9). Spontane Ausheilungen (Maturation) des primären Reflux werden bis zum 10. Lebensjahr beobachtet und beruhen auf Wachstumsvorgängen des Ureters. Entscheidend ist der Schweregrad des VUR. Geringgradige Refluxe können eher spontan sistieren als höhergradige. Bei Vorliegen einer schweren pathologischen Ostienmorphologie besteht keine Chance auf eine Maturation (8).

1.1.6 Therapie

Aufgrund des Zusammenhanges zwischen VUR und Harnwegsinfektion und Nierennarbenbildung besteht ein therapeutischer Handlungsbedarf. Aus dem Schweregrad des Refluxes leiten sich die therapeutischen Konsequenzen ab. Zur Auswahl stehen die konservativ- medikamentöse, die endoskopische und die offen- operative Behandlung. Die Therapiekonzepte werden kontrovers diskutiert und variieren unter den behandelnden Ärzten. Weit verbreitet ist eine Dauertherapie mit Antibiotika bei niedrig- bis mittelgradigen und unkomplizierten Refluxen. Mittel der Wahl sind Trimethoprim/Sulfametoxazol- Präparate und Nitrofurantoin. Zur Kontrolle werden routinemäßig zumeist jährliche Refluxprüfungen durchgeführt. Höhergradige, persistierende und komplizierte geringgradige Refluxen werden zusätzlich operativ angegangen (8). Endoskopisch können Substanzen (Teflon, bovines Kollagen oder Silikon) subureteral injiziert werden. Häufig wird die offen-chirurgische Variante nach Lich Gregoir oder Politano und Leadbetter empfohlen. In diesen Verfahren wird die zu kurze Pars intramuralis ureteris verlängert und das Wandwiderlager verstärkt. Den Schweregrad III kann man abhängig von Patientenalter, Therapieresistenz und Compliance konservativ oder chirurgisch behandeln.

1.1.7 Diagnostik

Die Miktionszystourethrographie (MCU) stellt zur Abklärung eines VUR weltweit den heutigen Goldstandard dar. Über einen transurethralen Katheter wird Röntgen- Kontrastmittel (KM) appliziert und unter Durchleuchtung auf KM- Übertritt in die Ureter und/ oder Nierenbeckenkelchsysteme (NBKS) geachtet. Der Schweregrad wird durch die im MCU nachweisbaren morphologischen Veränderungen bestimmt. Allgemeingebäuchlich ist die Klassifikation der International Reflux Study Group (3) (**Abbildung 1**). Diese Untersuchung sollte im infektfreien Intervall geschehen, da man während einer akuten Infektion eine höhere Refluxrate findet (11).

Die MCU erlaubt zusätzlich die Beurteilung der Urethra, was wichtig zum Ausschluss einer subvesikalen Abflussstörung ist. Nach Entfernung des Blasenkatheters wird das Kind, aufgefordert, Urin zu lassen. Bei Säuglingen wird die Spontanmiktion abgewartet. Unter Miktion werden Röntgenaufnahmen gemacht, um funktionelle oder morphologische Probleme aufzudecken.

In Europa ist die MCU die am häufigsten durchgeführte Röntgen-Untersuchung in der Pädiatrischen Radiologie (12). Die damit verbundene Strahlenexposition ist ein erheblicher Nachteil dieser Methode. Stochastische Strahlenschäden (Schädigung der Keimdrüsen, Kanzerogenese) treten bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen früher im Laufe des Lebens ein. Außerdem wird eine erhöhte Sensibilität von Kindern gegenüber der Exposition ionisierender Strahlen diskutiert (13). Durch die Einführung der digitalen und der gepulsten Radiographie ließ sich die Strahlenexposition vermindern (14). Jedoch ist eine relativ hohe Gonadendosis nicht zu vermeiden, da die Gonaden direkt im Primärstrahlengang liegen. Abhängig von der Untersuchungszeit und der technologischen Ausstattung liegt die effektive Dosis bei 0,2 –1 mSv (15).

Eine alternative Methode zur Aufdeckung eines Refluxes mit verminderter Strahlenexposition ist die nuklearmedizinische Untersuchung. Eine vorgewärmte Kochsalzlösung, die ^{99m}Tc Pertechnetat enthält wird über einen Blasenkatheter injiziert. Eine Gammakamera visualisiert das Radiopharmakon. Zur Gradeinteilung des Refluxes bei diesem Verfahren dient eine vereinfachte Version der Internationalen Klassifikation. Die Kinder sind zwar einer reduzierten Strahlenexposition ausgesetzt, jedoch mangelt es diesem Verfahren an anatomischer Auflö-

sung (16). Wegen der geringeren anatomischen Auflösung ist eine Einteilung nur in 3 Schweregrade möglich.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde bei Erwachsenen zur Refluxprüfung und zur Darstellung der Urethra evaluiert (17). Bei Kindern scheitert es an der praktischen Durchführung, da diese zumeist sehr unruhig sind. Somit steht die Etablierung dieser Methode vor einigen Schwierigkeiten.

Neuerdings gibt es eine weitere Alternative, die auf dem besten Wege ist, sich in der täglichen Routine zu etablieren: die strahlenlose kontrastmittelgestützte Refluxsonographie. Über einen Blasenkatheter wird Ultraschallkontrastmittel in die Blase appliziert und auf einen eventuellen Übertritt in die Ureter und/oder Nieren hin sonographisch geprüft (18).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Optimierung dieser Methode, die im Folgenden weiter erläutert wird.

1.2 Der Ultraschall als strahlenlose Alternative in der Diagnostik des Vesikoureteralen Reflux

Bereits im Jahre 1964 wurde eine Studie mit dem viel versprechenden Titel: „Demonstration of vesicoureteral reflux without radiation exposure“ veröffentlicht. Tatsächlich konnte in der vorgestellten Methode auf den Einsatz von Strahlung verzichtet werden. Allerdings war eine Zystoskopie und eine Anästhesie der Patienten erforderlich (19).

Zur Vermeidung jeglicher Strahlenexposition sind in der Vergangenheit mehrere Versuche unternommen worden, VUR mit Hilfe von Ultraschall (US) zu diagnostizieren. Der Standard-Ultraschall hatte bislang lediglich Bedeutung in der Zusatzdiagnostik und in der Nachsorge.

Im Jahre 1976 gelang es erstmals, den Reflux nicht- invasiv und ohne Strahlenbelastung mittels Motionmode Ultraschall darzustellen (20). Manuell wurde suprapubisch Druck ausgeübt und der bei einem VUR entstehende Unterschied des NBKS- Echos galt als Diagnosekriterium.

Von da an zweigten sich zwei Wege ab, um den US in der Diagnostik des VUR zu etablieren: der indirekte und der direkte Ultraschall.

1.2.1 Indirekte Ultraschallmethoden

In der indirekten, nicht- invasiven Methode suchte man nach sonomorphologischen Veränderungen des Urogenitaltrakts, die Hinweise auf einen VUR geben können. Eine Katheterisierung war nicht notwendig, da nichts in die Blase appliziert wurde (21). Die Arbeitsgruppe von Avni et.al erarbeiteten in einer retrospektiven Studie mit 35 Säuglingen mit vorliegendem VUR Kriterien, die mit einem Reflux assoziiert sein sollen:

- (1) Dilatation des Ureters und /oder des Nierenbeckenkelchsystems
- (2) Wandverdickung der Ureter/ des Nierenbeckens
- (3) Fehlen der cortico-medullären Differenzierung
- (4) Zeichen der Nierendysplasie wie Verdünnung der Cortex, kleine Nieren, Hyperechogenität der Nierenrinde.

Bei 87,7% der insgesamt 57 N-U-E (Niere-Ureter-Einheiten) mit Reflux lag mindestens eines der oben genannten Kriterien vor. Eine normale US-Untersuchung ergab sich bei 12,3% der N-U-E mit Reflux. Diese Methode setzt eine sehr gründliche und langdauernde Untersuchung und einen erfahrenen Untersucher voraus. Dennoch kann ein sonographischer Normalbefund keinen VUR ausschließen.

Blane et al. schlossen 493 Patienten im Alter von 1 Woche bis 19 Jahren ein, die eine MCU und eine Sonographie innerhalb eines achtstündigen Zeitintervalls erhielten. Die US-Untersuchung fand bei leerer Blase statt und es wurden nur die Nieren nach Größe, Form, Lage und Morphologie beurteilt (22). In dieser Studie waren 74 % der Nieren mit VUR in der Sonographie unauffällig. Davon stellten 28 % der Nieren einen Reflux Grad III und höher dar. Eine intermittierende Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems konnte nur bei höhergradigem Reflux beobachtet werden . Dies erschwert die zuverlässige Diagnose niedergradiger Refluxe.

Einige Studien beschäftigten sich mit der Darstellung des Ureterjets, was am besten in der Farbkodierten Doppler Sonographie (FKDS) gelingt. Ausgangspunkt war die Behauptung, dass ein fehlender Jet auf einen Reflux hinweise (23). Rasch zeigte sich, dass sowohl bei Vorhandensein als auch bei Fehlen eines VUR, ein Ureterjet darstellbar ist (24). Einige Studien versuchten herauszufinden, ob sich Parameter zur Vorhersagbarkeit eines VUR ableiten las-

sen. Dabei wurde die Richtung des Ureterjets, dessen Winkel, Länge, Form, Geschwindigkeit, Häufigkeit und anatomische Lage zu den Ostien dargestellt und analysiert (25, 26). Es wurde beobachtet, dass die gute Hydrierung der Patienten eine wichtige Voraussetzung war, damit der Jet sonographisch zur Darstellung kam. Der normale Jet verläuft nach anteromedial aufwärts. Marshall et al. untersuchten den Ureterjet an 31 Kindern mit 62 N-U-E (24). Alle erhielten eine MCU und eine FKDS. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen einer Lateralisierung des Jets und somit der Ureteröffnung und dem Vorhandensein von Reflux. Jequier et al. untersuchten den Ureterjet an 79 Patienten mit der Duplexsonographie und an 22 Patienten mit FKDS (27). Alle erhielten eine MCU am selben Tag. 39 Patienten hatten 67 N-U-E mit VUR. Von diesen zeigten 29 einen normalen Jet. Limitation der Methode ist die dringend erforderliche Compliance der Patienten, so dass Kinder unter 2 Jahren für diese Untersuchung nicht in Frage kommen. Außerdem sind die Ergebnisse weder sensitiv noch spezifisch genug.

So positiv die indirekten Methoden hinsichtlich der Vermeidung ionisierender Strahlen und des Verzichtes auf die invasive Katheterisierung klingen, haben sie sich in der Praxis nicht bewährt. Ein VUR lässt sich anhand der indirekten Ultraschallmethoden nicht zuverlässig diagnostizieren und/oder ausschließen.

1.2.2 Direkte Ultraschallmethoden

Die direkten Methoden beinhalten eine Katheterisierung des Patienten. In einer Reihe von Studien wurden verschiedene Substanzen mittels eines transurethralen Katheters in die Blase appliziert. Man hoffte, dass diese sich bei Vorliegen eines VUR in den Harnleitern, bzw. den NBKS mittels Ultraschall darstellen ließen und somit zu einer genauen Diagnose und Gradeinteilung führten.

In vielen Arbeiten findet man die Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung. Die wechselnde Erweiterung des NBKS lieferte das Kriterium zur Diagnose des VUR (28-32). In nur einer Studie wurde zusätzlich die Erweiterung des distalen Ureters berücksichtigt (32).

Beyer et al. prüften die Methode an 117 Kindern, bei denen zuvor mittels MCU ein VUR diagnostiziert wurde. Die Blase wurde mit physiologischer Kochsalzlösung langsam gefüllt. Ein VUR lag vor, wenn sich das NBKS mit Flüssigkeit füllte. Zur Gradeinteilung wurde das Maß

der Pyelonveränderungen benutzt. Im Ergebnis konnten Refluxen ersten Grades sonographisch nicht erfasst werden. Die zweitgradigen wurden zu 88% richtig erfasst. Alle VUR dritten, vierten und fünften Grades konnten zu 100% erfasst werden.

Ein großer Nachteil dieser Methode ist, dass es Patienten gibt, bei denen das NBKS/ der Ureter z.B. in Folge eines Harnstaus dauerhaft erweitert ist, ohne dass ein Reflux vorliegt. Niedriggradige Refluxen konnten mit diesen Verfahren nicht sicher diagnostiziert werden. Mit dem zusätzlichen Einsatz von farbkodierter Duplexsonographie zur Identifizierung eines retrograden ureteralen Jets schien dieses Problem zum Teil gelöst (33).

Andere Arbeiten befassten sich mit der Applikation von Gasblasen, die entweder durch Schütteln einer Kochsalzlösung produziert wurden oder durch die Zugabe von Kohlendioxid entstanden sind und sich echogen im US darstellten (34, 35). Die so produzierte Echogenität ließ sich einfach von den sie umgebenden echofreien Strukturen des Harntraktes unterscheiden. Im Gegensatz zu den anderen Studien konnten sogar niedriggradige Refluxen erfasst werden (34). In einer Arbeit von Hanbury et.al. wurde vorher geschüttelte 0,9%ige Kochsalzlösung bei 67 Patienten intravesikal appliziert. Erstgradige Refluxen wurden in 25% gesehen, zweitgradige in 60% und dritt- und viertgradige in 100% der VUR diagnostiziert. Zudem fanden sie 11 N-U-E mit falsch positivem Befund.

In einem anderen Ansatz wurde sich das bereits applizierte Röntgenkontrastmittel zur MCU zu Nutze gemacht. Luftblasen wurden produziert, indem das KM in einer Spritze hin- und her bewegt oder im Behälter kräftig geschüttelt bevor es intravesikal verabreicht wurde (36, 37). Da die Luftblasen inhomogen waren und durch ihr schnelles Verschwinden für Zeitdruck sorgten, gab es Schwierigkeiten in der praktikablen Durchführung. Somit hat sich diese Methode in der täglichen Routine ebenfalls nicht bewährt.

In einer weiteren Studie wurde Gas in Form von CO₂ in die Blase appliziert (35). Egghart et al. verglichen in einer Studie mit 47 Patienten die Ergebnisse der sonographischen Methode mit der MCU. Die Harnblase wurde zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und anschließend mit ca. 20-30 ml CO₂. Ein VUR konnte anhand entstehender Schallreflexfahnen im Ureter oder NBKS diagnostiziert werden. Von den insgesamt 47 VUR konnten mittels der sonographischen Methode 70% entdeckt werden. Dabei wurden erstgradige gar nicht gesehen, zweitgradige zu 57%, drittgradige zu 81%, viert- und fünfggradige zu 100%.

Optimistische Ergebnisse lieferten Berichte, denen zufolge die Blase nur mit Luft gefüllt wurde (30). Alzen et al. untersuchten 107 Patienten sonographisch und verglich die Ergebnisse mit denen der daran angeschlossenen MCU (38). Hierbei wurde in die zunächst entleerte Blase Luft appliziert. Wenn die Luft ins Pyelonbecken aufsteigt, wird sie als heller Echoreflex sichtbar und ein VUR liegt vor. Der Miktionszeitpunkt wird durch ein akustisches Signal deutlich. Insbesondere hochgradige VUR ließen sich damit sensitiv nachweisen. Lediglich Grad I Refluxes konnten nicht erkannt werden, da die terminalen Ureter durch die entstehende Verschattung, die die Luft verursacht, nicht beurteilbar waren. In der Studie erzielten die Untersucher eine Sensitivität von insgesamt 78,6% und eine Spezifität von 95,7%. Dritt- und viertgradige Refluxes konnten zu 100% erfasst werden. Aber inwieweit die Ausbreitungseigenschaften der Luft denen von Flüssigkeiten entsprechen, und sie somit vergleichbar machen, mag dahingestellt sein.

1.2.3 Kontrastmittelgestützter Ultraschall

Die Entwicklung von Ultraschallkontrastmitteln (USKM) eröffnete neue Möglichkeiten, die Sonographie in der Diagnostik des VUR zu etablieren. USKM auch als Echosignalverstärker oder Echokontrastmittel bezeichnet, wurden eigentlich für den intravenösen Gebrauch entwickelt.

1994 wurde ein Ultraschallkontrastmittel zum ersten Mal bei einem Menschen zur Refluxprüfung verwendet (39). Es handelte sich um Mikrobläschen, die von einer Hülle aus ultraschallbehandeltem Albumin umgeben waren (Albunex®, Molecular Biosystems, San Diego, USA). Kaneko verwendete dieses KM bei einem einjährigen Mädchen, bei dem mittels MCU ein viertgradiger Reflux festgestellt wurde. Albunex® wurde zusammen mit physiologischer Kochsalzlösung in die Blase über einen Blasenkatheter appliziert. Man fand echoreiche Reflexe in einem erweiterten NBKS, was dem viertgradigen Reflux entsprach. Atala et al. stellten einen Vergleich zwischen der sonographischen Methode, der szintigraphischen und der MCU an 10 und 8 Patienten auf. In dieser kleinen Fallzahlstudie betrug die Sensitivität 64% und 86% verglichen mit der MCU und der szintigraphischen Methode. Die Spezifität betrug in beiden Fällen 100% (40). Größere Fallzahlen lassen sich zu diesen ersten, mittlerweile vom Markt genommenen KM in der Literatur nicht finden.

Ein weiteres frühes USKM war Echovist® (Schering AG, Berlin, Germany), auf Galaktosemikropartikeln basierend. Es bot eine gute Kontrastqualität und eine hohe Übereinstimmungsrate im Vergleich zur MCU in der Detektion von Reflux. Die kurze Halbwertszeit erschwerte dagegen die Untersuchung und eine zufriedenstellende Dokumentation (41, 42).

Mit der Entwicklung von Levovist® (Schering AG, Berlin, Germany), in den 90-er Jahren (43) wurde ein Kontrastmittel zur Verfügung gestellt, das stabiler als seine Vorgänger ist und somit dem Untersucher mehr Zeit gibt, eine gründliche Untersuchung durchzuführen. Darge lieferte exzellente Ergebnisse in einer vergleichenden Studie an 114 Patienten, die sich einem Kontrastmittelgestützten US und einer MCU unterzogen. Er fand alle Refluxgrade und berechnete eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97%. Nachfolgende Arbeiten bestätigten diesen Erfolg (44-48).

1.3 Ultraschallkontrastmittel und die Phaseninversions- Technik

1.3.1 Historisches

Den Beginn der Ultraschallkontrastmittelära haben wir einer zufälligen Entdeckung eines Kardiologen zu verdanken. Mitte der 60er Jahre beobachtete Charles Joiner während einer M-mode Echokardiographie das Auftreten einer Signalverstärkung nach jeder Injektion von Indocyanin Grün Farbstoff. Die erste schriftliche Publikation dieses Phänomens fand sich im Jahre 1968 durch Gramiak und Shah (49). Bald gewann man die Erkenntnis, dass dieser Effekt von kleinsten hochreflexiven Luftbläschen, die bei der Injektion von Flüssigkeiten entstehen, ausging. Seit der Entdeckung macht man sich dieses Phänomen in der Echokardiographie zunutze. Kochsalzlösungen oder Röntgenkontrastmittel wurden vor der intravenösen Injektion geschüttelt. Die so entstehenden Luftbläschen führten zu einer Signalverstärkung im rechten Vorhof und rechten Ventrikel. Aufgrund der Größe der Bläschen waren sie nicht lungengängig, so dass eine Kontrastierung des linken Herzens und des restlichen Körperkreislaufes nicht möglich war. Somit blieb die Anwendung auf die Diagnostik kardialer Rechts-Links-Shunts beschränkt.

In den 80-er Jahren begannen mehrerer pharmazeutische Firmen mit der Entwicklung verschiedener USKM, die aus Luft oder anderen Gasen bestanden und von einer, die Bläschen stabili-

sierenden Hülle umgeben waren. Diese waren in der Lage, sich nach der Lungenstrombahnpassage im gesamten Intravasalraum zu verteilen. Durch diese Entwicklung erweiterte sich die Anwendungsbreite der USKM erheblich. Bei den Hüllen handelt es sich um unterschiedliche Substanzen, z.B. um Surfactant-Membranen oder um stabilisierende Kapseln, die aus Albumin und Polymeren bestehen. Die Mikrobläschen durchmessen durchschnittlich ca. 2-7 μ . Damit sind sie kleiner als Erythrozyten, so dass keine Gefahr einer Kapillarembolisation besteht. Es kommen unterschiedliche Gase zum Einsatz in der Herstellung von USKM. Im wesentlichen unterscheidet man zwischen lufthaltigen KM (z.B. Albunex[®], Levovist[®], Sonavist[®]) und perfluorgashaltigen KM (z.B. Sonovue[®], EchoGen, Sonazoid[®]).

Das erste kommerziell erhältliche KM für die Sonographie war Echovist[®] (Schering AG, Berlin), das auf Galaktose basiert und Mikrobläschen einschließt. Wegen der fehlenden Hülle war es zu instabil, konnte die Lungenkapillaren nicht passieren und limitierte somit die Untersuchungszeit. Daher blieb seine Anwendung in der Echokardiographie auf die Darstellung des rechten Herzens beschränkt. Sein Hauptanwendungsbereich stellt die Hysterosalpingo-kontrastsonographie dar (50).

Albunex[®] (Molecular Biosystems, San Diego) war das erste transpulmonale USKM. Es besteht aus Mikrobläschen, die von einer Hülle aus ultraschallbehandeltem Albumin umgeben sind. In der Echokardiographie kann es nun auch das linke Herz darstellen. Wegen der schwachen Signalgebung im arteriellen System ist seine diagnostische Applikation auf den kardiologischen Bereich beschränkt (51).

In der vorliegenden Arbeit wurde das USKM Levovist[®] (Schering AG, Berlin) verwendet. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung von Echovist[®]. Die Stabilisierung durch Ummantelung der Mikrobläschen mit Palmitinsäure ermöglicht eine Passage durch die Lungenkapillaren. Große Gefäße können mit diesem KM mit Hilfe des Doppler-Mode ebenfalls zur Darstellung gebracht werden.

Perfluorcarbongase werden anstelle von Luft in einigen neueren USKM verwendet. Diese hochmolekularen Gase diffundieren langsamer als Luft ins Blut und besitzen somit eine längere Halbwertszeit. Charakteristisch für die Perfluorgase ist die intensivere Signalverstärkung.

Alle USKM verbleiben im Blutpool und diffundieren nicht ins extrazelluläre Flüssigkeitskompartiment. Nach kurzem Verbleib im Blutpool erfolgte die Elimination durch Abatmung über die Lunge. Die Hüllmembranen werden metabolisiert. Zur Zeit sind zwei Präparate in der EU für den Einsatz in der radiologischen Sonographie verfügbar: seit 1995 Levovist® (Schering AG, Berlin) und seit 2001 Sonovue® (Bracco/ALTANA, Konstanz). Bis auf eine sehr seltene allergische Reaktion, insbesondere unter Verwendung von Sonovue®, sind USKM nahezu nebenwirkungsfrei (52).

1.3.2 Levovist®

1.3.2.1 Pharmakologie

In der vorliegenden Arbeit kam Levovist® als USKM zum Einsatz.

Levovist® ist eine Trockensubstanz, die zu 99.9 % aus Galaktose- Mikropartikeln und zu 0.1% aus Palmitinsäure besteht. Unter Zugabe von Wasser erhält man eine milchige Suspension. Eine Durchmischung erreicht man durch ein 10-sekündiges, nicht zu kräftiges Schütteln. Danach lässt man die Suspension 2 Minuten zur Stabilisierung stehen. Nach dem Aufziehen in die Spritze sollte die Mixtur innerhalb von 8 Minuten aufgebraucht werden. Ursprünglich wurde Levovist® für den intravenösen Gebrauch entwickelt. Eine Applikation in Körperhöhlen jedoch ist auch möglich, z.B. intravesikal. Seit Mai 2002 liegt eine Zulassung in Deutschland für die Refluxsonographie vor.

Die Luftbläschen lösen sich nach der Injektion allmählich von den Galaktosemikropartikeln und fungieren als Signalgeber. Die Galaktose wird in der Leber in einer insulinunabhängigen Reaktion zu Glucose-1-Phosphat umgebaut. Das dabei minimal freigesetzte Gas (etwa 100µl) wird über die Lungen abgeatmet.

Zur intravesikalen Applikation von Levovist® bei der Refluxprüfung existieren in der Literatur Berichte über eine sichere Anwendung (53). Levovist® ist nach intravenöser Applikation nahezu nebenwirkungsfrei. Im Gegensatz zu Röntgenkontrastmitteln besteht keine Nephrotoxizität. Bei der intravenösen Anwendung berichtet die Literatur von Patienten, die über Wärmegefühl und leicht ziehende Schmerzen an der Injektionsstelle klagten (43). In einem Falle wird von einer allergischen Hautreaktion berichtet (52). Als Kontraindikation gilt die Erkan-

kung an Galaktosämie, Herzinsuffizienz Stadien NYHA III und IV und ein Rechts-Links-Shunt.

1.3.2.2 Physik

Die Mikrobläschen sind mit Luft gefüllt und haben einen Durchmesser von 2 bis 6 μm . Diese Bläschen sind in der Lage, die Reflexion von US-Wellen um bis zu 20db zu erhöhen (54). Das zugrundeliegende Prinzip ist der hohe Impedanzunterschied zwischen Gas und dem umliegenden Gewebe. Je höher der Impedanzunterschied zweier Materialien desto höher ist das Maß der Reflexion an der Grenzfläche. Bereits kleinste Mengen von Gasbläschen genügen, um eine deutliche Signalverstärkung zu erzielen.

Es gibt komplexe Interaktionen zwischen Schallwellen und Mikrobläschen (55). Trifft eine Ultraschallwelle auf ein Mikrobläschen, beginnt letzteres zu oszillieren, d.h., sich zu komprimieren und zu expandieren. Die Resonanzfrequenz der Mikrobläschen liegt etwa bei 3MHz und entspricht damit der Frequenz der diagnostischen Sonographie. In Abhängigkeit von der Energie, d.h. von der Amplitude des Ultraschallimpulses ergibt sich das Resonanzverhalten. Die Amplitude kann durch Wahl der Sendeleistung variiert werden. Als Maß der Sendeleistung hat sich der Mechanische Index (MI) durchgesetzt. In der KM-Sonographie kommen Werte zwischen 0,05 und 2 zum Einsatz. Bei sehr niedrigen Amplituden ($\text{MI} \sim 0,05$) wird das Mikrobläschen gleichmäßig komprimiert und ausgedehnt, d.h. die Oszillationen sind weitgehend linear.

Bereits bei geringfügig höheren Amplituden ($\text{MI} > 0,05$) setzt das Mikrobläschen der Kompression einen höheren Widerstand entgegen als der Expansion. Die Oszillationen sind somit unregelmäßig und verzerrt, d.h. nicht-linear. Zu der Ausgangsfrequenz mischen sich nun andere Frequenzen hinzu. Man bezeichnet dies als harmonische Resonanz. Im akustischen Sinne handelt es sich um Ober- und Untertöne, was in der Musik ein bekanntes Phänomen ist. Denn erst die Mischung aus fundamentalen und harmonischen Frequenzen charakterisiert den Klang eines Musikinstrumentes und macht es einzigartig.

Mit steigendem Schalldruck kommt es zu einer Destruktion und damit Inaktivierung der Mikrobläschen. Studien an dem USKM Albutex® haben gezeigt, dass dieses ab einem MI von

0,3 auftritt (56). Das bei der Zerstörung der Bläschen entstehende Signal wird als stimulierte akustische Emission (SAE) oder Transient Scattering bezeichnet. Dieses Phänomen tritt nur bei Mikrobläschen, nicht aber im normalen Gewebe auf. Aus diesem Grunde kann es für die kontrastmittel-spezifische Bildgebung genutzt werden.

Für die vorliegende Studie ist es wichtig zu wissen, dass bei der Wahl eines hohen Mechanischen Indexes die Mikrobläschen zerstört werden und dies somit zwar zu einem stärkeren Signal, aber einer limitierten Untersuchungsdauer führen kann. Um die beschriebenen nicht-linearen Resonanzphänomene der Mikrobläschen für die diagnostische Bildgebung zu nutzen, bedarf es spezieller KM-spezifischer Bildgebungstechniken wie der Phaseninversionstechnik (s.u.3.3. Die Phaseninversionstechnik).

1.3.2.3 Anwendungen

Die Mikrobläschen eignen sich hervorragend als KM für die diagnostische Sonographie. Zum einen sind sie sicher und ungefährlich in der Anwendung, zum anderen erfüllen sie wichtige physikalische Eigenschaften: ihr großer Impedanzunterschied zum Gewebe/Blut mit dem Ergebnis einer starken Reflexion und der glückliche Umstand, dass sie im Ultraschallstrahl in derselben Frequenz oszillieren, die im medizinischen Ultraschall verwendet wird. Ursprünglich sind USKM für die Dopplersonographie entwickelt worden. Durch die Errungenschaften neuer Ultraschallgeräte in den letzten Jahren sind diese Indikationen in den Hintergrund getreten und findet vor allem in der transcraniellen Dopplersonographie noch eine Bedeutung. Bei unzureichendem nativen Dopplersignal kann der Einsatz von USKM hilfreich sein, z.B. zur Evaluation von TIPS-Shunts, oder bei der Frage nach Budd-Chiari-Syndrom.

Für die KM-gestützte Sonographie finden sich die gleichen Limitationen wie für die herkömmliche, z.B. Adipositas, Darmgasüberlagerung etc. Es gibt eine Reihe an Anwendungsmöglichkeiten, die in **Tabelle 1** zusammengestellt sind.

Heute findet die USKM Sonographie ihre klinische Anwendung hauptsächlich analog zum KM-Einsatz in CT und MRT, d.h. zum Aufzeigen verschiedener Pathologien aufgrund ihrer unterschiedlichen KM-Aufnahme im Graubild.

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Indikationen von Ultraschallkontrastmitteln

Schwierige Doppler Untersuchungen	- Nierenarterienstenose (57) - Transkranieller Doppler - Darstellung von TIPS (58)
Echokardiographie	- Shuntvitien, Klappenvitien, LV-.Funktion, intracavitäre Raumforderungen
Darstellung von Körperhöhlen	- Hysterosalpingokontrastsonographie (43)
Niere	- Refluxsonographie (59) - Fokale Nierenläsionen (60) - Infarkte und Hämatome
Leber	- Charakterisierung von Leberläsionen (61, 62) - Darstellung von Metastasen und HCC (63, 64)
Milz	- Charakterisierung fokaler Läsionen (65) - Nachweis von Milzhämatom,-ruptur,-lymphom

1.3.3 Die Phaseninversions- Technik

In den letzten Jahren wurden verschiedene KM-spezifische Ultraschalltechniken entwickelt, welche die beschriebenen nicht-linearen Eigenschaften von USKM besonders sensitiv und selektiv darstellen.

In dieser Arbeit kam die Phaseninversion (PI), das wichtigste und meist verbreitete dieser Verfahren, zum Einsatz. Diese Technik, auch Pulsinversions- Technik genannt, ermöglicht den Aufbau eines Ultraschallbildes bestehend aus KM- reflektierter Ultraschallsignale mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Die Technik bedient sich zweier um 180° phasenverschobener US-Signale, die unmittelbar nacheinander ausgesendet werden.

Der Rechner des US-Gerätes verarbeitet die zurückkommenden Signale der beiden ausgesendeten Pulse und erstellt anhand dieser ein Summationsbild (**Abbildung 4**). Wenn die beiden Pulse auf einen linearen Reflektor wie das Körpergewebe treffen, ist das Ergebnis der Sum-

mation der 180° phasenverschobenen Echoantworten eine vollständige Signalauslöschung. Finden sich hingegen nicht-lineare Reflektoren wie Mikrobläschen im Schallfeld, so werden beide Pulse verzerrt. Da diese Verzerrungen nicht genau spiegelbildlich sind, kommt es bei der Summation der Echoantworten nicht mehr zu einer Signalauslöschung, sondern es resultiert nach Summation noch ein Signal. Dieses Signal ergibt sich ausschließlich aus den nicht-linearen Komponenten der Echoantwort. Bei der PI- Technik handelt es sich um ein Subtraktionsverfahren, welches selektiv nicht-lineare Reflektoren darstellt (52). Im Gegensatz zum Gewebe stellen Mikrobläschen ausgeprägte nicht-lineare Reflektionen für den Bildaufbau zur Verfügung. Somit stellt diese Technologie ein für Mikrobläschen spezifisches Verfahren dar.

Bei einem hohen Schalldruck, etwa ab einem Mechanischen Index von ca. 0,4 werden die Mikrobläschen zerstört. Aus dem ersten Impuls resultiert ein intensives Signal, während der zweite Puls auf bereits zerstörte Bläschen trifft, so dass von ihm keine Antwort resultiert. Die Summation beider Echos ergibt ein sehr starkes, kurzlebiges Signal und somit eine intensiv helle Abbildung im US-Bild. Somit führt die Verwendung einer hohen Sendeleistung zu einer besonders hellen Abbildung des KM im Ultraschallbild.

Bei hohen mechanischen Indizes ist die Sensitivität der PI gegenüber den Mikrobläschen besonders hoch, da der MI zur Zerstörung der Bläschen führt. Allerdings kommt es bei hohen MI auch zu einer harmonischen Gewebeantwort, so dass das Gewebe zusätzlich mitabgebildet wird.

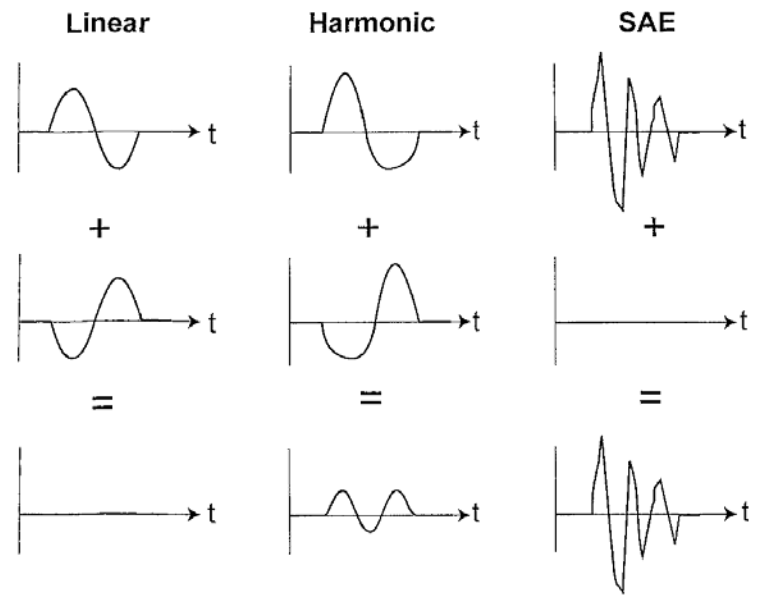


Abbildung 4: Prinzip der Phaseninversion (PI) Zwei um 180° phasenverschobene Ultraschallsignale werden kurz hintereinander ausgesendet. **Linear:** Hier treffen beide Impulse auf einen linearen Reflektor. Das Ergebnis der Summation der 180° phasenverschobenen spiegelbildlichen Echoantworten ist eine komplette Auslöschung. Im errechneten Bild wird kein Signal dargestellt. **Harmonic:** Hier finden sich nichtlineare Reflektoren wie die Mikrobubbles im Schallfeld. Die beiden Impulse werden verzerrt und es entstehen harmonische Frequenzen. In der Echoantwort findet sich ein Signal, da die Verzerrungen nicht spiegelbildlich auftreten. **SAE:** Bei zunehmender Sendeleistung (hoher Mechanischer Index) steigt die Intensität des nicht-linearen Bläschensignals. Bei Zerstörung der Bläschen durch den 1. Impuls tritt ein intensives nicht-lineares Signal auf.

1.4 Zielsetzung

Der kontrastmittelgestützte US unter Verwendung herkömmlicher „fundamentaler“ US-Technik hat in verschiedenen Studien gezeigt, dass er eine sichere, zuverlässige und strahlenlose Alternative zur MCU in der Diagnostik des VUR darstellt. In einigen Zentren wird er bereits routinemäßig eingesetzt. Nachteile dieser Methode sind die höheren Kosten des KM im Vergleich zum Röntgen-KM und die schwierigere Durchführung der Untersuchung, die erfahrene Untersucher voraussetzt.

Mit der Entwicklung der Phaseninversion (PI) steht eine kontrastmittelspezifische Technologie zur Verfügung, die die Signalverstärkung von USKM mit höherer Sensitivität und einer besseren räumlichen Auflösung darstellen kann.

Die vorliegende prospektive Studie wurde an 43 Kindern, die zur Refluxprüfung überwiesen wurden, mit kontrastmittelgestütztem US im fundamentalen Modus und PI Modus durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden mit der im Anschluss durchgeführten MCU verglichen.

Ziel der Arbeit war die Überprüfung folgender Hypothesen:

1. Die Ergebnisse hinsichtlich Diagnostik und Grading des Vesikoureteralen Refluxes mittels US sind vergleichbar mit denen anderer Studien und können in die tägliche Routine unserer Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Campus Benjamin Franklin der Charité eingeführt werden.
2. Die Phaseninversionstechnik ist in der Diagnostik des VUR sensitiver als der fundamentale US und die MCU.
3. Mit dem Einsatz der Phaseninversionstechnik kann die empfohlene Kontrastmittelmenge reduziert werden, was somit zur Kostenreduktion führt.

Patienten und Methoden

1.5 Patienten

Die Studie wurde prospektiv in der Zeit von Januar 1998 bis Januar 2002 in der Radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Charité, Campus Benjamin Franklin in Berlin durchgeführt.

Es wurden 21 Jungen und 22 Mädchen im Alter von 3 Tagen bis 12 Jahren (Durchschnitt 3,9 Jahre) in der oben angegebenen Zeit untersucht (**Abbildung 5 a und b**).

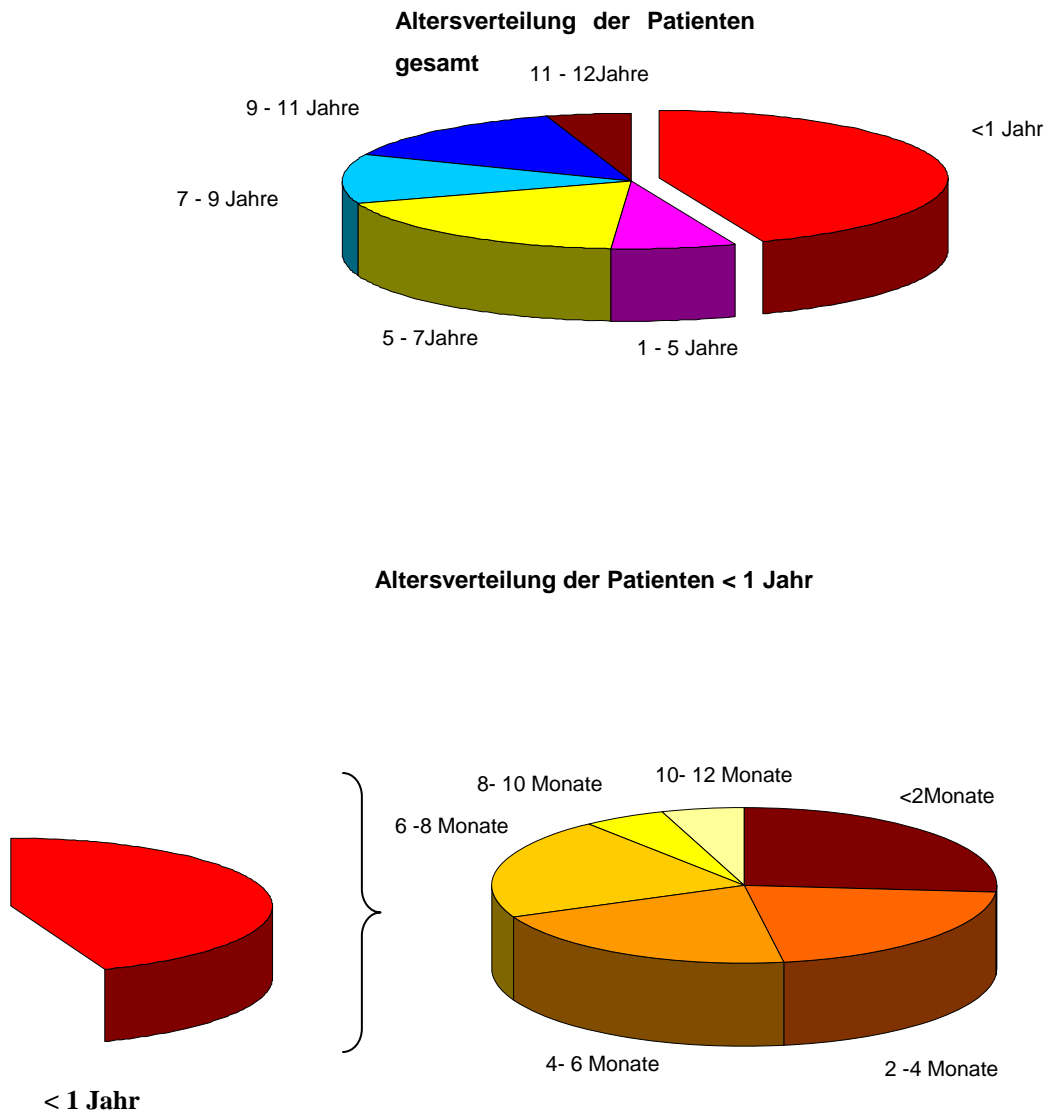


Abbildung 5a und b Altersverteilung der Patienten

Die Einschlusskriterien wurden von 43 Kindern erfüllt. Diese beinhalteten folgendes:

1. Patienten, die zur Refluxprüfung mittels MCU überwiesen wurden.
2. Schriftliche Einwilligung an der Teilnahme der Studie

Ausschlusskriterien waren:

1. Kinder, bei denen eine oder beide Nieren sonographisch nicht ausreichend beurteilbar waren.
2. Erkrankung an Galaktosämie

Eine ausbleibende Miktion führte nicht zum Ausschluss von der Studiauswertung.

Im Folgenden sind die Indikationen aufgeführt, die bei unserem Patientenkollektiv eine Refluxdiagnostik erforderten:

- Klinisch gesicherte Harnwegsinfektion (n = 23)
- Verlaufskontrolle einer medikamentösen, bzw. chirurgischen Therapie eines VUR (n=13)
- Auffälliger US-Befund, z.B. Dilatation des NBKS oder Megaureter (n = 4)
- Enuresis (n=3)

1.6 Untersuchungsgeräte

1.6.1 Ultraschall

Ein Ultraschallgerät der Firma Siemens (Sonoline Elegra, Siemens US Group, USA), ausgestattet mit einer Phaseninversionstechnik wurde für die Ultraschalluntersuchung benutzt. Je nach Größe des Kindes verwendeten wir entweder einen C3.5 Sektorschallkopf oder L7.5 Linienschallkopf mit Sektoreinstellung. Dokumentiert wurde die gesamte US-Untersuchung auf S-VHS- Video. Wesentliche Befunde wurden zusätzlich auf MO-Disketten in Form digitaler Standbilder gespeichert.

1.6.2 Miktionszystourethrographie

Für die radiologischen Untersuchungen wurde eine digitale Durchleuchtungseinheit (Optimus, Phillips) verwendet. Die Bilder wurden durch Ausdruck auf einen Röntgenfilm dokumentiert.

1.7 Kontrastmittel

1.7.1 Ultraschall

Für die Sonographie wurde Levovist® (Schering AG, Berlin) verwendet, welches seit Mai 2002 in Deutschland für die Refluxsonographie zugelassen ist. Es ist in einer Dosierung von 2,5g und 4g erhältlich. Unter Zugabe von Wasser erhält man eine milchige Suspension. Es wurde in Portionen verabreicht bis gute Bildverhältnisse im US zu erhalten waren. Die genaue Beschreibung ist unter 5.2. aufgelistet. Der Verbrauch der Menge an KM wird detailliert unter 5.6.4 beschrieben.

1.7.2 Miktionszystourethrographie

Ultravist (Schering AG, Berlin), ein nicht-ionisches KM, wird routinemäßig benutzt und über einen Harnblasenkatheter verabreicht. Vorher wird es in einem Warmwasserbad auf Körpertemperatur angewärmt. Die Verabreichung von Ultravist richtet sich nach dem individuellen Blasenvolumen zwischen 30- 300ml.

1.8 Aufklärung

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin genehmigt. Vor jeder Untersuchung wurden die Eltern und ggf. die Kinder mündlich und schriftlich über den Ablauf der bevorstehenden Untersuchung informiert. Bei allen Kindern lag die Einverständniserklärung der Eltern schriftlich vor.

1.9 Durchführung

1.9.1 Ablauf der Ultraschalluntersuchung ohne Kontrastmittel

Beide Nieren und die dazugehörigen Harnleiter wurden nativ in Rücken- und Bauchlage bei leerer Harnblase standardgemäß untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf eventuelle Erweiterungen des Nierenbeckenkelchsystems gelegt. Bei allen Kindern wurden die Größe der Nieren und der Durchmesser des NBKS dokumentiert. Es wurde versucht, bei voller Harnblase die distalen Harnleiter darzustellen und entsprechend zu vermessen; eine Dilatation (>3mm) wurde notiert.

Im Anschluss daran wurde die Harnblase unter sterilen Bedingungen in der Regel mit einer 5F-Ernährungssonde (Mallinckrodt Medical, Ireland) katheterisiert. In fünf Fällen lag bereits ein Tiemann Gummi-Katheter in der Blase, wenn sich die Kinder in stationärer Behandlung befanden.

1.9.2 Ablauf der Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel

Nach der Katheterisierung wurde die Harnblase langsam unter sonographischer Kontrolle mit vorgewärmter physiologischer Kochsalzlösung (500 ml Plastikflaschen) gefüllt. Dieser Vorgang dauerte so lange an, bis das Kind ein Miktionsverlangen äußerte, oder bis der sonographische Eindruck einer vollen Blase entstand. Daraufhin wurde die Blase im Längs-, Quer- und Schrägschnitt nach Form und Größe untersucht und das Blasenvolumen errechnet ($\text{Blasenvolumen} = A \times B \times C \times 0,5$) (66). Eine eventuell vorhandene Blasenwandverdickung oder Blasendivertikel wurden dokumentiert.

In der Zwischenzeit wurde die USKM- Suspension in einer Konzentration von 300 mg/ml hergestellt. Levovist® wurde über einen Dreiwegehahn gerade injiziert, um eine vorzeitige Zerstörung der Mikrobläschen zu verhindern, während die Kochsalzlösung im rechten Winkel in den Katheter lief. Um eine Schallauslöschung des Retrovesikalraumes zu vermeiden, wurde das KM langsam in 2 ml Portionen appliziert. Richtweisend für die ausreichende Menge war, wenn die posteriore Hälfte der Blase hellgrau bis weißlich im PIUS- Bild erschien. Bei einer auftretenden Signalverminderung wurde die KM-Injektion jeweils in 2 ml Schritten wiederholt.

Beide Nieren/ Ureter wurden im Wechsel in den gleichen Schnittebenen wie vor der KM-Gabe mit der Frage nach Reflux und auftretende Dilatation der Hohlsysteme untersucht. Zur Erkennung eines Hochdruckrefluxes versuchten alle Kinder bei verbleibendem Katheter zu miktionieren. Während und nach der Miktion examinierte der Untersucher erneut beide Nieren/Ureter im Wechsel auf sichtbar werdende Mikrobläschen und Dilatation des NBKS hin. Zwischendurch wurde der Schallkopf immer wieder auf die Blase zur Beurteilung des retrovesikulären Raumes gehalten. Bei jeglicher Diagnoseunsicherheit wurde der oben genannte Ablauf wiederholt. In den meisten Fällen war eine erneute KM –Gabe nicht nötig. Der Grund liegt daran, dass die Mikrobläschen sich an der Blasenwand anhaften und durch das Einlaufen der Kochsalzlösung aufgewirbelt werden. Somit ermöglichen sie nach Miktion und erneuter Blasenfüllung eine ausreichende Kontrastierung. Während der gesamten kontrastmittelverstärkten US – Untersuchung wurde permanent zwischen Fundamental und PI Modus umgeschaltet.

Sendeleistung und Frequenz wurden an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst. In der Regel wurde ein Mechanischer Index bis zu 0.8 (Fundamental) und zwischen 0.5 und 1.6 (PI) und eine Sendefrequenz zwischen 3.4 und 7.2 (Fundamental) und zwischen 2.5 und 4 (PI) gewählt.

1.9.3 Ablauf der Miktionszystourethrographie

Unter Verwendung des bereits liegenden Katheters wurde intermittierend das ebenfalls vorgewärmte Röntgenkontrastmittel in die leere Blase appliziert bis sie unter Durchleuchtung in Seitenlage des Patienten prall gefüllt erschien. Während der Miktion wurde der Blasenkatheter entfernt und die Urethra sowie ein eventuell vorhandener Reflux in Seitenlage dokumentiert. Nach Miktion wurde ein Abschlussbild von Harnblase und Nieren in posterior-anteriorer Projektion aufgenommen. Dem untersuchenden Radiologen war das Ergebnis der Kontrastsonographie zum Untersuchungszeitpunkt unbekannt.

1.10 Datenanalyse

Zur vergleichenden Analyse wurden die Zahlen auf Niere-Ureter-Einheiten (N-U-E) bezogen. Das heißt, normaler Status = 2 N-U-E pro Patient, Doppelnieren mit getrennt einmündenden Ureter = 4 N-U-E pro Patient, Einzelnieren = 1 N-U-E pro Patient. 39 Kinder besaßen jeweils zwei Nieren mit dazugehörigem Ureter. Zwei Kinder hatten eine bilaterale Doppelniere und zwei Patienten eine unilaterale Doppelniere. Insgesamt standen 92 N-U-E zur Datenanalyse zur Verfügung.

1.10.1 Ultraschall

Die Diagnose eines VUR wurde gestellt, wenn das im Nativ -Sonogramm echofreie Ureterlumen und/oder NBKS durch das Auftreten von Mikrobläschen nach Kontrastmittelgabe echoreich erschien. Als weiteres Kriterium wurde die refluxbedingte Bewegung dieser Mikrobläschen zur Hilfe genommen, um sie nicht mit physiologischen echoreichen Strukturen zu verwechseln. Die Einteilung in die Schweregrade erfolgte in Anlehnung an die gängige Internationale Klassifikation [12], siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Vesikoureteralen Reflux (VUR) im Ultraschall mit Kontrastmittel in Anlehnung an die Internationale Klassifikation (3)

Grad	
I	Mikrobläschen nur im distalen Ureter
II	Mikrobläschen im distalen Ureter und Nierenbeckenkelchsystem (NBKS), ohne Dilatation des Ureters oder NBKS
III	wie oben, aber geringe bis mäßige Dilatation des Ureters und des NBKS, normale bis leichte Nierenkelchverplumpung
IV	wie oben, mit mäßiger Ureterdilatation; mittlere bis starke Erweiterung des NBKS, mittlere Verplumpung der Nierenkelche, aber zum Großteil erhaltene Papillenimpression
V	Megaureter, starke NBKS- Dilatation, in der Mehrheit keine Papillenimpression sichtbar

Zwei Untersucher waren während der Sonographie anwesend und interpretierten die Resultate. Die Diagnose und die Gradeinteilung erfolgte im Konsens beider. Sofern notwendig, wurden dafür auch die per Video bzw. in Form digitaler Standbilder erfolgte Dokumentation hinzugezogen.

1.10.2 Miktionszystourethrographie

Die Beurteilung eines VUR und dessen Gradeinteilung erfolgte standardmäßig nach der Internationalen Klassifikation. Die Untersuchung erfolgte im Rahmen der klinischen Routine durch einen Radiologen, dem das Ergebnis der Refluxsonographie unbekannt war. Für Studienzwecke erfolgte eine Zweitbefundung anhand Ausdrücke der Röntgenbilder der MCU durch einen weiteren Radiologen, der keine Kenntnisse über die sonographische oder zuvor gestellte radiologischen Untersuchungsergebnisse hatte. Die Stadieneinteilung erfolgte unter Anwendung der internationalen Klassifikation.

1.10.3 Verbrauch an Ultraschallkontrastmittel

Die Menge an USKM, die benötigt wurde, um eine gute Bildqualität in mindestens einer der beiden US-Modalitäten zu erzielen, wurde dokumentiert. Im Verlauf der Studie wurde klar, dass die Bildqualität im PI-Modus der im fundamentalen Modus deutlich überlegen war. Aus diesem Grunde war die erreichte Bildqualität im PIUS maßgebend für die benötigte KM-Menge in der vorliegenden Studie.

1.10.4 Bildqualität

Die nach KM-Injektion entstehende Kontrastierung wurde während der Untersuchung zwischen PIUS und FUS miteinander verglichen und im Konsensus von zwei Untersuchern als besser, gleich oder schlechter gewertet.

1.10.5 Statistische Auswertung

Verglichen wurden die Resultate aus allen 3 Modalitäten, nämlich Fundamental US, PI US und MCU untereinander in Bezug auf ihre Fähigkeit, einen VUR als solchen zu identifizieren. Die Diagnose VUR wurde gestellt, wenn mit mindestens einer der Modalitäten ein Reflux zu zeigen war. Die Ergebnisse wurden mittels des Chi Quadrat Testes ausgewertet. Der Cohens Kappa Test wurde als Übereinstimmungskoeffizient zwischen den einzelnen Modalitäten benutzt. Das Maximum beträgt 1.0 wenn die Übereinstimmung perfekt ist. Eine Null zeigt keine Übereinstimmung an.

Weiterhin wurde die Übereinstimmung bezüglich des Gradings aller Modalitäten untereinander getestet und der gewichtete Cohens Kappa Test verwendet.

Ergebnisse

Beide Untersuchungen verliefen bei allen Kindern ohne Komplikationen und die lokalen Kontrastmittelgaben wurden gut vertragen. Bis auf einen Fall wurde auf eine Sedierung verzichtet. Ein Kind war vor und während der Untersuchung so unruhig und daher unkooperativ, dass ein neuer Termin mit entsprechender Vormedikation (Diazepam rektal) vereinbart wurde. Insgesamt war auffällig, dass die Kinder meistens während der US-Untersuchungen ruhiger und kooperativer waren, als während der MCU.

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer betrug für den kontrastmittelgestützten Ultraschall inklusive der sonographischen Basisdiagnostik 27 ± 8 Minuten. Die Dauer der MCU wurde nicht standardisiert gemessen.

In keinem der Fälle wurde die Sonographie durch die nachlassende Wirkung des Kontrastmittels limitiert. Levovist® bot ausreichende Kontrastierung für mindestens 30 Minuten. Je mehr in kleinen Portionen nachgespritzt wurde desto länger dauerte die Kontrastgebung an.

Von den insgesamt 43 Patienten konnte ein Kind weder während der US-Untersuchung noch bei der MCU miktionieren. Zwei Kindern gelang die Miktion während der US Untersuchung nicht, jedoch bei der MCU. Die übrigen Kinder miktionierten sowohl während der US, als auch bei der MCU. Bei insgesamt 19 Kindern wurde die Blase einmal gefüllt, bei 20 Patienten zweimal, bei vier sogar dreimal.

1.11 Diagnostik des Vesikoureteralen Reflux

1.11.1 Übersicht

Von den insgesamt 92 N-U-E fand sich in 21 N-U-E (23%) in mindestens einer der drei Modalitäten ein vesikoureteraler Reflux. In 71 N-U-E (77%) konnte ein Reflux übereinstimmend mit allen drei Modalitäten ausgeschlossen werden. Bei neun Kindern war ein unilateraler und bei sechs Patienten ein bilateraler Reflux nachweisbar.

Von den insgesamt 21 N-U-E mit Reflux wurde im Phaseninversions- US (PIUS) bei 18 N-U-E (86%), im fundamentalen US (FUS) bei 14 N-U-E (67%) und im MCU bei

16 N-U-E (76%) ein VUR entdeckt (**Abbildung 6**). Diese Unterschiede zeigten statistisch keine Signifikanz ($p \geq 0,29$).

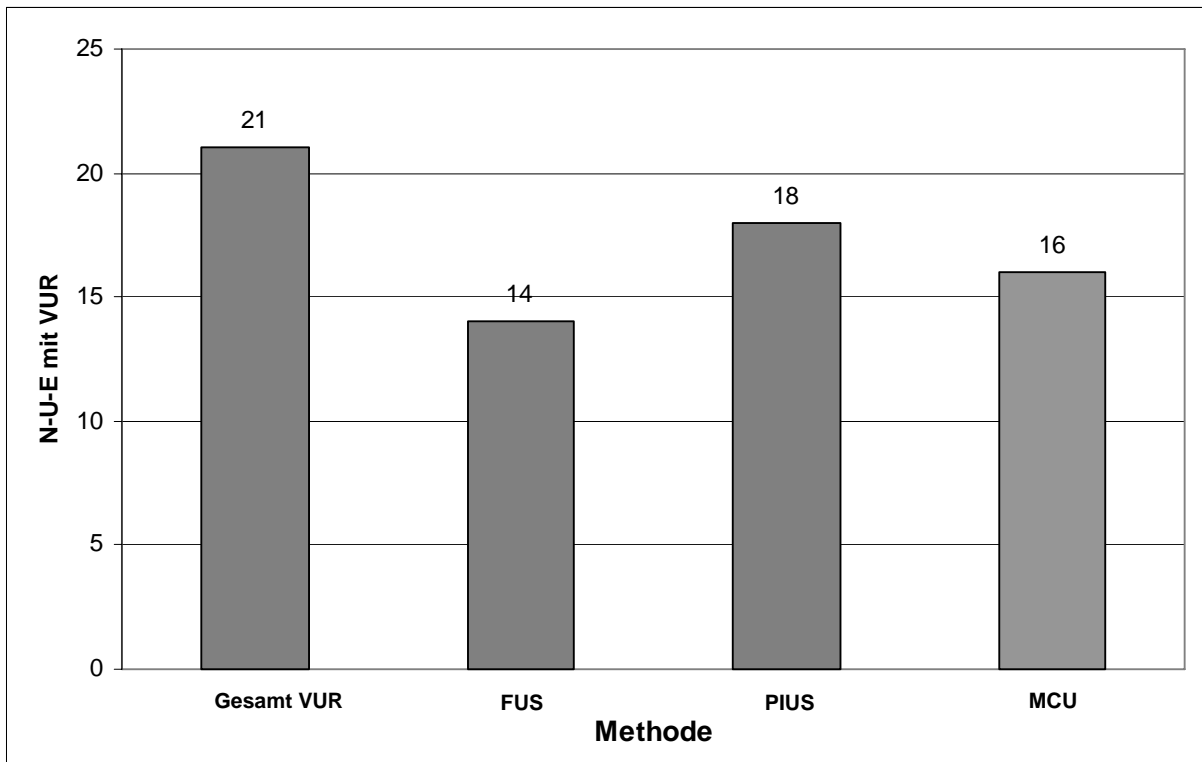


Abbildung 6: Anzahl der diagnostizierten Refluxes mittels aller drei Methoden. VUR= Vesikoureterale Reflux, FUS = Fundamentaler Ultraschall, PIUS= Phaseninversions-Ultraschall, MCU = Miktionszystourethrographie. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,29$). N-U-E = Niere-Ureter-Einheit

Bei 12 N-U-E (57%) wurde ein VUR übereinstimmend in allen drei Modalitäten diagnostiziert.

Der Kappa- Koeffizient zeigte eine sehr gute Übereinstimmung in der Detektion von VUR zwischen fundamentalem US und Phaseninversions- US mit $\kappa= 0,85$. Ebenso gab es eine sehr gute Übereinstimmung zwischen fundamentalem US und MCU mit $\kappa= 0,76$. Zwischen PIUS und MCU fand sich eine gute Übereinstimmung ($\kappa= 0,71$).

1.11.2 Phaseninversions-Ultraschall (PIUS)

PIUS entdeckte einen VUR in 18 N-U-E. In drei Fällen davon war PIUS die einzige Methode, mit der ein VUR diagnostiziert wurde. Es handelte sich hierbei einmal um Grad I und zweimal um Grad II welche von FUS und MCU übersehen wurden.

PIUS zeigte in 74 N-U-E keinen Vesikoureteralen Reflux. Drei dieser negativen Fälle wurden vom MCU dagegen als Grad I Reflux identifiziert. In einem dieser übersehenen Fälle konnte das Kind während der Sonographie nicht miktionieren, während der MCU gelang es ihm.

1.11.3 Fundamentaler Ultraschall (FUS)

Mit diesem Modus wurden 14 VUR diagnostiziert, die alle ebenso im PIUS gesehen wurden. Das MCU entdeckte davon nur 12. Mittels FUS wurde in 74 Fällen kein VUR nachgewiesen, in vier von diesen identifizierten PIUS und das MCU jedoch einen Reflux. Es handelte sich um N-U-E mit Grad I bis Grad III Reflux.

1.11.4 Miktionszystourethrographie

Das MCU identifizierte einen VUR in 16 N-U-E. Drei von diesen konnten nur mittels MCU nachgewiesen werden. Es handelte sich in allen 3 Fällen um einen Grad 1 Reflux. In 76 N-U-E wurde kein Reflux gesehen. In 2 von den 76 Fällen, in denen das MCU keinen Reflux diagnostizierte, konnte im fundamentalen US ein VUR dargestellt werden. Mit PIUS sah man in 5 N-U-E davon einen Reflux. Es waren Grad I bis Grad II Reflux.

1.12 Gradeinteilung des VUR

1.12.1 Phaseninversions-Ultraschall

Insgesamt wurden alle Grade gesehen. Grad I lag in 3 N-U-E vor, Grad II in 5 N-U-E, Grad III in 7 N-U-E, in 1 N-U-E wurde ein Grad IV identifiziert und der Schweregrad V wurde bei 2 N-U-E diagnostiziert.

1.12.2 Fundamentaler Ultraschall

Im konventionellen US wurden ebenfalls alle Schweregrade identifiziert. Dabei war Grad I in 4 N-U-E, Grad II in 3 N-U-E, Grad III in 5 N-U-E, Grad IV in 1 N-U-E, Grad V in 1 N-U-E zu sehen.

1.12.3 Miktionszystourethrographie

Mit dieser Methode wurden auch alle Grade dargestellt. In 7 N-U-E war ein Grad I zu sehen, Grad II in 1 N-U-E, Grad III in 4 N-U-E, Grad IV in 2 N-U-E und Grad V wurde bei 2 N-U-E diagnostiziert.

1.12.4 Vergleich Gradeinteilung Fundamentaler Ultraschall und Phaseninversions-Ultraschall

Beide Modalitäten waren in 74/92 N-U-E (80%) übereinstimmend negativ. In 14/18 (78%) N-U-E diagnostizierten beide Modi einen Reflux. Eine Übereinstimmung im Grading zwischen den beiden Modi gab es in 12/18 N-U-E (67%). Die Kappa- Statistik zeigte eine sehr gute Übereinstimmung ($\kappa = 0,79$) diesbezüglich. In einem Fall fand sich ein VUR, der als Grad I im FUS, aber als Grad V sowohl im PIUS und MCU identifiziert wurde. Die meisten Diskrepanzen gab es im niedrig-gradigen Refluxbereich (**Abb.6**). In allen Fällen lag eine Unterschätzung des Gradings seitens der FUS vor. In keinem Fall war FUS dem PIUS überlegen. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Vergleich der Gradeinteilung zwischen Fundamentalem US (FUS) und Phaseninversions-Ultraschall (PIUS)

Grad	PIUS						Gesamt
	0	I	II	III	IV	V	
FUS 0	74	1	1	2	0	0	78
I	0	2	1	0	0	1	4
II	0	0	3	0	0	0	3
III	0	0	0	5	0	0	5
IV	0	0	0	0	1	0	1
V	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	74	3	5	7	1	2	92

1.12.5 Vergleich Gradeinteilung Fundamentaler Ultraschall und Miktionszystourethrographie

In 74/92 N-U-E (80%) waren beide Modalitäten konkordant negativ in der Diagnose eines Refluxes. In 12/18 (57%) waren beide Modalitäten in der Diagnose eines Refluxes positiv. Nur in 4/18 (22%) positiven Befunden gab es eine Übereinstimmung im Grading ($\kappa = 0,47$). In 8 Fällen detektierte das MCU einen höheren Grad als der FUS, umgekehrt geschah es in 6 Fällen, in denen der FUS einen höhergradigen Reflux identifizierte als die Röntgenmethode. In einem Fall war im fundamentalen Modus nur ein Grad 1 Reflux zu sehen, während im MCU (ebenso im PIUS) ein eindeutiger V. Grad festzustellen war. Bei 2 N-U-E wurde mit FUS ein Schweregrad III befundet, während im MCU lediglich ein Grad I zu sehen war. Eine Übersicht ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Vergleich der Gradeinteilung zwischen Fundamentalem Ultraschall (FUS) und Miktionszystourethrographie (MCU)

Grad		MCU					Gesamt	
		0	I	II	III	IV		V
FUS	0	74	4	0	0	0	0	78
	I	1	1	0	1	0	1	4
	II	1	0	0	2	0	0	3
	III	0	2	1	1	1	0	5
	IV	0	0	0	0	1	0	1
	V	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt		76	7	1	4	2	2	92

1.12.6 Vergleich Gradeinteilung Phaseninversions-Ultraschall und Miktionszystourethrographie

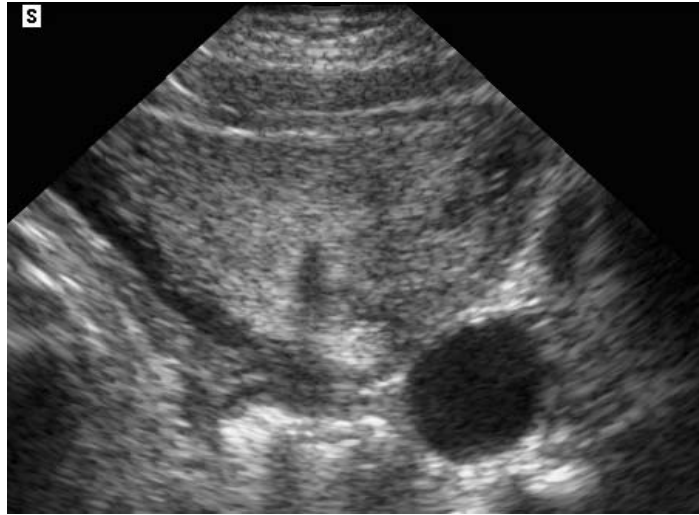
Eine Übereinstimmung bezüglich eines negativen Refluxes fand sich in 71/92 (77%) N-U-E (Tabelle 5). **Tabelle 5:** Vergleich der Gradeinteilung zwischen Phaseninversions-Ultraschall (PIUS) und Miktionszystourethrographie (MCU)

Grad	MCU						Gesamt
	0	I	II	III	IV	V	
PIUS 0	71	3	0	0	0	0	74
I	2	1	0	0	0	0	3
II	2	0	0	3	0	0	5
III	1	3	1	1	1	0	7
IV	0	0	0	0	1	0	1
V	0	0	0	0	0	2	2
Gesamt	76	7	1	4	2	2	92

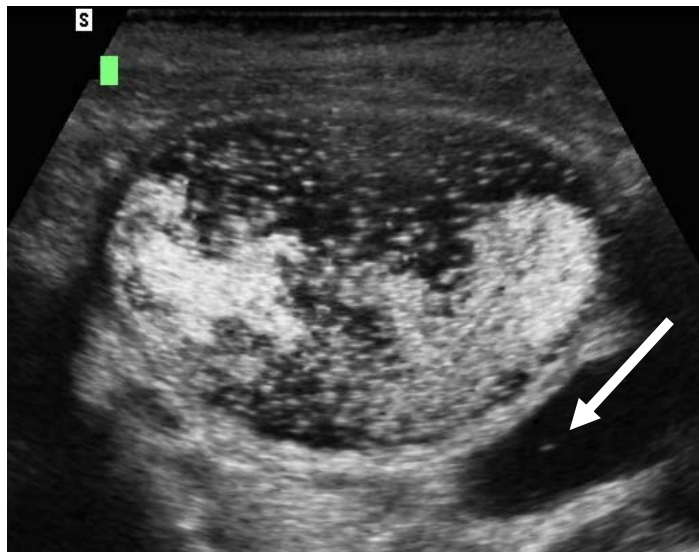
In 13/21 N-U-E (62%) waren beide Modalitäten positiv. Eine Übereinstimmung im Grading des diagnostizierten VUR fand sich in 5/21 (24%). Der Kappawert betrug $\kappa = 0,48$. In 9 Fällen wies die PI-Technik einen höhergradigen Reflux nach (**Abbildung 6**). Dagegen waren es 7 N-U-E, in denen das MCU einen höheren Grad identifizierte. In einem Fall war die Röntgenuntersuchung negativ, wobei im PIUS ein deutlicher VUR III. Grades zu diagnostizieren war.

In 3 Fällen reichte der Reflux im MCU nicht in das NBKS (Grad I), während im PIUS deutliche Mikrobläschen im leicht dilatierten NBKS zu erkennen waren (Grad III). In 3 N-U-E war ein Grad III Reflux im MCU zu sehen, während die PIUS Methode Grad II erkannte. Bei den weiteren Diskrepanzen handelte es sich um Grad 1 bis Grad 2 Refluxes.

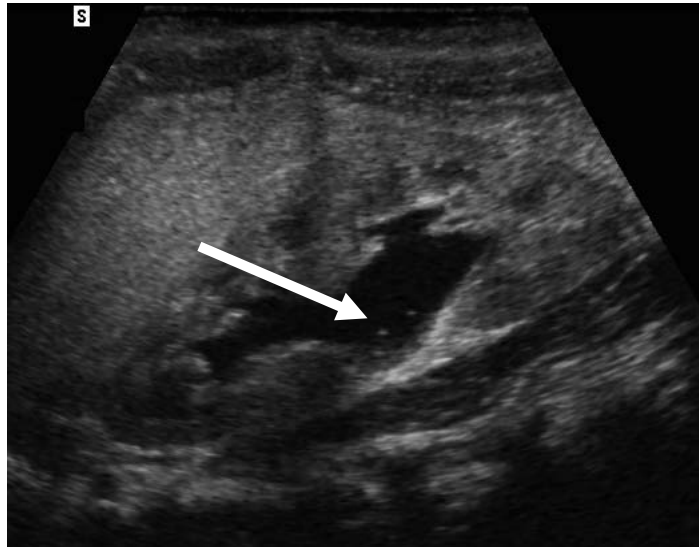
(a)



(b)



(c)

**Abbildung 7:** Fallbeispiel

2-Monate alter Säugling, bei dem in einer Sonographie ein erweitertes Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) und ein Megaureter aufgefallen waren.

(a) Im fundamentalen Modus sind nach Kontrastmittel-Gabe keine Mikrobläschen zu identifizieren.

(b) und (c) Im Phaseninversions- Modus kann man wenige vereinzelte Mikrobläschen (Pfeil) im vorher echo-freien distalen linken Ureter (b) und im linken NBKS (c) erkennen, was einem Reflux Grad II entspricht.

Radiologisch gelang kein Nachweis eines VUR (ohne Abbildung).

1.13 Verbrauch des Kontrastmittels Levovist® und Kosten

Die mittlere Dosis an Kontrastmittel, die benötigt wurde, um während der gesamten Untersuchung eine gute Kontrastierung der Blase in mindestens einer der beiden US-Modalitäten zu gewährleisten (in der Regel im PIUS), betrug $5,8 \text{ ml} \pm 3,4 \text{ ml}$. **Tabelle 6** zeigt eine genaue Aufteilung des KM-Verbrauches. Das mittlere Blasenvolumen der Patienten betrug $90 \text{ ml} \pm 64 \text{ ml}$. Der prozentual auf das Blasenvolumen bezogene Kontrastmittelverbrauch betrug somit $7,4\% \pm 3,4 \%$ des Blasenvolumens. Bei den letzten 11 Patienten der Studie wurde nur noch $4,3\%$ des Blasenvolumens benötigt.

Tabelle 6: Verbrauch an Levovist®

Verbrauch an Levovist in ml	Anzahl Patienten N=
2 (1 Packung)	12
3 (1 Packung)	1
4 (1 Packung)	7
6 (1 Packung)	3
8 (1 Packung)	18
16 (2 Packungen)	2

Eine Packung (=2,5g) Levovist® stellte eine Suspensionslösung von 8ml mit einer Konzentration von 300mg/ml her. Somit genügte eine Packung in 41 Fällen. Bei 2 Patienten wurden 2 Packungen verbraucht.

Nach den allgemeinen Empfehlungen der Dosierung von Levovist® für die Refluxdiagnostik handelt es sich um 10% des Blasenvolumens. Bei Blasenfüllvolumina unter 85 ml reicht eine 2.5 g Packung, bis 135 ml eine 4 g, bis 170 ml 2x2,5g Packungen aus.

Wir hätten demnach eine mittlere Dosis von 9,0ml an Levovist® benötigt und zwei 2,5g Packungen bei 23 Kinder, fünf Packungen à 4g und eine Packung bei 15 Patienten benötigt. Die Kosten für eine 2,5mg Packung Levovist® betragen zurzeit rund 50 Euro, für 4g sind es 77 Euro (**siehe Tabelle 7**). Bei Anwendung der Standarddosis hätten sich die durchschnittlichen KM-Kosten auf rund 80 Euro pro Patient belaufen; wir reduzierten sie auf rund 52 Euro. Somit wurden die Kosten um 35 % gesenkt.

Tabelle 7: Verbrauch an Levovist-Packungen und Kosten nach allgemeiner Empfehlung

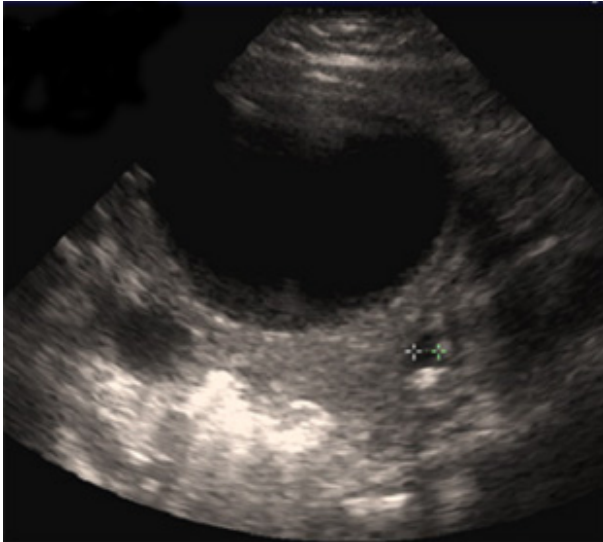
Blasenvolumen in ml	Anzahl Patient	Dosis nach Empfehlung in g	Kosten pro Patient in Euro €
< 85ml	15	1x 2,5 g	50€
< 135 ml	5	1x 4g	77€
> 135 ml	23	2x 2,5 g	100€

1.14 Vergleich der Signalintensität zwischen Fundamental Ultraschall und Phaseninversions-Ultraschall

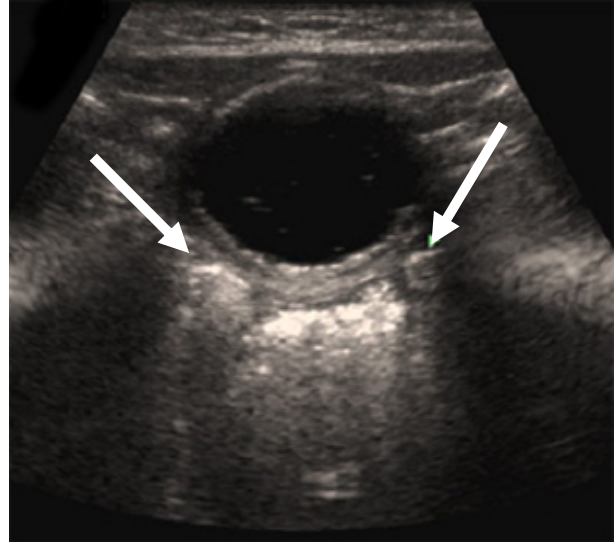
Unmittelbar nach der Kontrastmittelinjektion über den Blasenkatheter kam es bei beiden Ultraschallmodalitäten zu einer deutlich sichtbaren homogenen, echogenen Kontrastierung der Blase, die sich zuvor echoarm darstellte.

Die Kontrastierung wurde in allen Fällen im PIUS als besser bewertet (**Abbildung 8**). Hinzu kommt noch, dass die Signalintensität in der Phaseninversions- Technik länger andauerte als im Fundamentalen Modus (**Abbildung 9**). Beim kontinuierlichen Hin- und Herschalten zwischen beiden Modalitäten war aufgefallen, dass im PIUS noch wunderbare Kontrastmittel-erzeugte Bilder zu sehen waren, während im FUS die Qualität bereits abnahm.

(a)



(b)



(c)

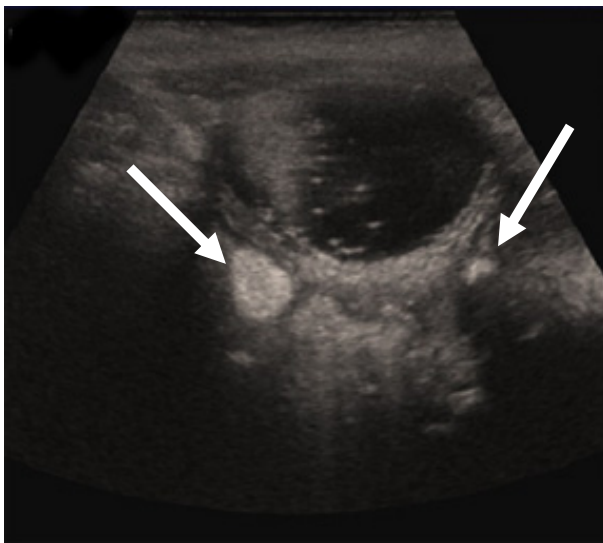
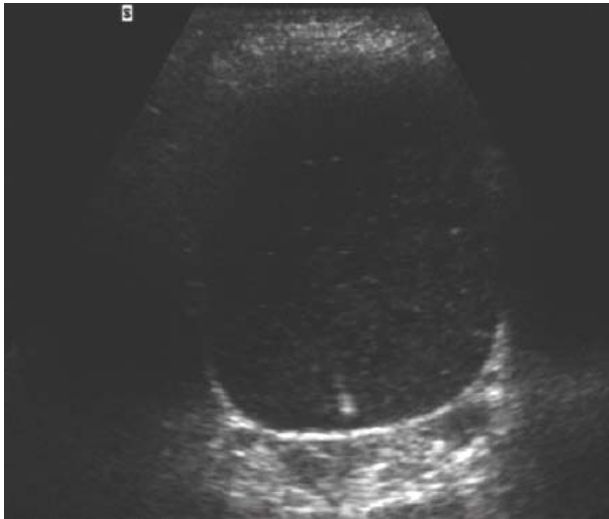


Abbildung 8: Transversalschnitt der Harnblase (a) im Nativ-US-Bild und nach Levovist-Gabe im (b) FUS und (c) PIUS. Beide Modalitäten sind nur wenige Sekunden auseinander und zeigen beide einen bilateralen Reflux in den distalen Ureter (Pfeile). Die Signalintensität ist im PI Modus deutlich höher.

(a)



(b)

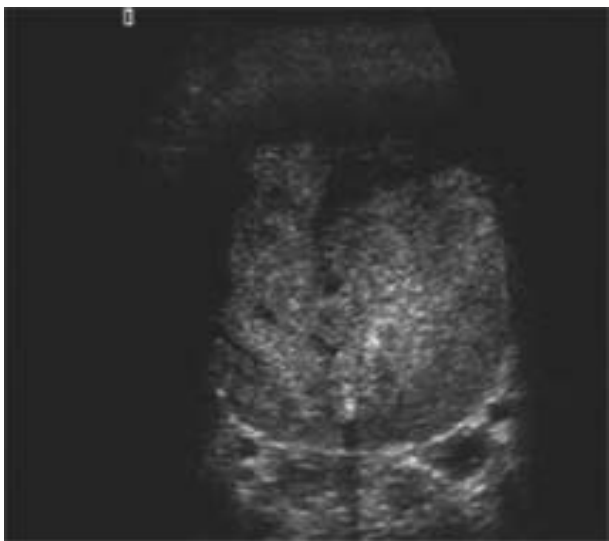


Abbildung 9: Transversalschnitt durch die Blase einige Minuten nach KM-Applikation

(a) im fundamentalen Modus und (b) mit wenigen Sekunden Unterschied im PI Modus. Zu beachten ist, dass die Signalintensität des KM im PIUS deutlich der jener im fundamentalen US überlegen ist. Während die KM- Verstärkung im fundamentalen abnimmt, ist sie im PI- Modus noch gut sichtbar.

1.15 Ergebnisse der Nierengröße

Es wurden bei 43 Kindern die rechte und die linke Niere vermessen, dies entspricht insgesamt 86 Nieren. Die Größe der Nieren wurden mit den Normalwerten nach Rosenbaum et al. verglichen (67). Nur drei Nieren wichen mehr als eine Standardabweichung nach unten vom Mittelwert ab, eine Nierenlänge lag mehr als eine Standardabweichung oberhalb des Mittelwertes nach Rosenbaum. 63 der 86 Nieren lagen innerhalb der Spanne Mittelwert \pm eine Standardabweichung. Insgesamt 8 der 86 Nieren ohne VUR hatten eine Größe unterhalb der Standardabweichung, 11 lagen darüber. Zu beachten ist, dass 3 der zu großen Nieren Doppelnieren waren. In einer Doppelniere wurde in allen 3 Modalitäten konkordant ein Reflux II Grades festgestellt. Bei den anderen beiden Nieren handelte es sich um Verlaufskontrollen bei Zustand nach endoskopisch versorgtem Reflux. Eine der oberhalb der Standard-Nierenlänge gemessenen Niere war bei einem kontralateralen Reflux zu sehen.

1.16 Ergebnisse der Messung des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS)

Tabelle 7 gibt einen Überblick der Messung des NBKS. Die Anzahl der N-U-E ohne und mit diagnostiziertem VUR sind dargestellt. Des Weiteren ist eine Aufteilung bei vorhandenem Reflux zu sehen: zum Teil war die Dilatation nur während der Blasenfüllung, zum Teil vor und nach Blasenfüllung erkennbar. Von den insgesamt 92 N-U-E waren 13 N-U-E mäßig dilatiert (5-10mm) und 12 N-U-E stark dilatiert (>10mm). Insgesamt waren bei 25 N-U-E die NBKS erweitert. Davon wiederum war bei 10 der mäßig und stark erweiterten Nierenbecken (40%) ein VUR in mindestens einer der Modalitäten nachweisbar. Bei 15 N-U-E war das NBKS in der Sonographie dilatiert, aber kein Reflux nachweisbar. In Patientenzahlen ausgedrückt war bei 10 Kindern ein erweitertes NBKS ohne Refluxnachweis zu sehen. Bei 6 Kindern handelte es sich um eine Primärdiagnostik, in den anderen Fällen war die Refluxprüfung im Rahmen einer Kontrolluntersuchung bei bereits erkanntem und behandeltem VUR erfolgt.

Tabelle 8: Übersicht Nierenbeckenkelchsystem (NBKS) im Durchmesser mit und ohne Vesikoureteralen Reflux (VUR). n = Anzahl der N-U-E

NBKS in mm	n gesamt	n kein VUR	n VUR
<5	67	55 (82%)	12 (18%)
5– 10	13	7 (54%)	6 (46%)
>10	12	8 (67%)	4 (33%)

1.17 Ergebnisse der Messung der Harnleiter

Insgesamt fanden sich bei 13 N-U-E dilatierte Ureter. Davon war bei 7 kein VUR nachweisbar, während bei 6 ein Reflux festgestellt wurde. In einem Fall war ein erweiterter Ureter nur bei gefüllter Blase als solcher erkennbar. Es handelte sich um eine N-U-E mit nachgewiesenem Reflux. Alle anderen Fälle waren bereits in der Basissonographie darzustellen.

Auf die Anzahl der Patienten bezogen wiesen insgesamt 11 Kinder eine uni- oder bilaterale Uretererweiterung auf. Davon war bei 5 Kindern kein Reflux diagnostiziert worden, während 6 Kinder einen nachgewiesenen VUR hatten. Eine Übersicht ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 9: Anzahl der N-U-E = n mit Megaureter (>3mm) mit und ohne Vesikoureteralen Reflux

	n>3mm
Kein VUR	7
VUR	6

1.18 Sonstige Ergebnisse

In einem Fall gelang uns die transperineale Darstellung einer Urethraströmose, die sich im Röntgen bestätigte (**Abbildung 10**).



Abbildung 10: Transperineale Darstellung einer Urethralstenose in der Phaseninversion- Sonographie nach Applikation von 3 ml Levovist.

Es handelte sich um einen 4 Monate alten Jungen mit erstmaligem Harnwegsinfekt. Gleichzeitig wurde ein VUR mit Schweregrad V diagnostiziert. Dieser Fall war einer der letzten Patienten. Der Untersucher war bereits sehr vertraut mit der Methode der Refluxsonographie. Der KM-Verbrauch betrug insgesamt nur 3ml und die Untersuchung dauerte nicht länger als 25 Minuten inklusive Katheterisierung.

Diskussion

1.19 Notwendigkeit einer alternativen Diagnostik zur Miktionszystourethrographie

10-20% der Kinder mit Harnwegsinfekt weisen eine Nierennarbe auf, welche mit einem VUR assoziiert ist. Zu den gefürchteten Folgen gehören die Hypertension und terminale Niereninsuffizienz mit konsekutiver Dialyse und/oder Nierentransplantation (68). Daher ist die rechtzeitige und zuverlässige Diagnostik eines VUR von großer Wichtigkeit. Kinder mit Harnwegsinfekten, auffälligem Ultraschallbefund oder einer Missbildung des Urogenitaltraktes bedürfen einer Refluxprüfung. Über ein Drittel der Kinder mit Zustand nach Nierentransplantation haben einen VUR (69).

Das Screening von Familienangehörigen Refluxkranker besitzt eine große Bedeutung. Noe hat in einer Studie 354 Geschwister von Patienten mit einem VUR einer Refluxprüfung mittels MCU unterzogen. 34% zeigten ebenfalls einen Reflux, wovon immerhin 75% asymptomatisch waren. Davon wiesen 15 % bereits Zeichen einer Nierenschädigung auf (7). Eine Umfrage der American Academy of Pediatrics Section on Pediatric Urology fand heraus, dass 83% der befragten Kinderurologen eine Screening- Untersuchung bei Geschwistern von Patienten mit VUR durchführen (70).

Bereits diagnostizierte VUR bedürfen regelmäßiger radiologischer Verlaufskontrollen. Trotz der Bedeutsamkeit der Screeninguntersuchung ist es allgemein bekannt, dass ein Großteil der Kinder ionisierender Strahlung ausgesetzt wird, obwohl kein Reflux besteht. In unserem Patientenkollektiv war bei 77% der N-U-E und bei 65% der Kinder die Untersuchung negativ. Diese Größenordnung entspricht den Zahlen in der Literatur. Bei Radmayr et al. waren insgesamt 63% der untersuchten Kinder, bei Berrocal et al. 57,4% der Patienten ionisierender Strahlung ausgesetzt, ohne dass ein Reflux entdeckt wurde (44, 71). Man kann zusammenfassen, dass gut die Hälfte der durchgeführten MCU bezüglich der Diagnose VUR negativ ausfällt. Das Problem liegt klar auf der Hand: einerseits sollen möglichst alle Kinder mit Verdacht auf VUR eine Refluxprüfung erhalten, andererseits weiß man, dass die Hälfte der Kinder unnötig der Strahlung exponiert wird. Um eben dieses so weit wie möglich im Vorfeld einzugrenzen, sind in der Vergangenheit viele Versuche unternommen worden, nach Alterna-

tiven Ausschau zu halten, die als zuverlässige Screeningmethode eingesetzt werden können (siehe Kapitel 2).

Die verschiedenen US-Methoden ohne USKM brachten einige Probleme mit sich. Einer der Kritikpunkte war die Tatsache, dass man nicht sicher davon ausgehen konnte, dass keine Refluxerkrankung vorliegt, wenn die Sonographie des Urogenitaltraktes normal ausfällt.

Blane et.al untersuchten den US als Screeningmethode an 493 Kindern und verglich die Ergebnisse mit der Röntgenmethode (22). Er stellte fest, dass 74% der sonographisch als normal befundenen Nieren einen VUR hatten. Davon stellten immerhin 28% einen Grad III oder höher dar. Die schlechten Ergebnisse begründen sich dadurch, dass die Erweiterung des NBKS und der Ureter während und nach Füllung der Harnblase keine zuverlässigen Kriterien für die Refluxdiagnostik darstellen. Unter anderem existiert kein einheitlicher cut-off Punkt. Es ist schwierig, den Cursor jedes Mal an dieselbe Stelle zu setzen, um vergleichbare Messergebnisse zu erzielen. Außerdem wurde das Problem der schon vorbestehenden NBKS- Erweiterung nicht berücksichtigt. Weiterhin gibt es das Phänomen der Pseudoobstruktion, bei dem sich Harnleiter und Nierenbecken bei gefüllter Blase erweitern können, ohne dass ein VUR vorliegt.

In unserem Patientenkollektiv war die Basissonographie bei 6 der Kinder mit VUR völlig unauffällig. Insbesondere lag keine Dilatation der Ureter oder des NBKS während oder nach der Blasenfüllung vor. Der Einsatz von KM brachte in diesen Fällen zwei Mal einen zweitgradigen, vier Mal einen VUR I. Grades zum Vorschein. Folglich wäre ein VUR bei 6/43 Kindern (14%) mit den alten US-Verfahren übersehen worden.

Umgekehrt war bei insgesamt 6 (14%) unserer Patienten entweder eine Aufspreizung des NBKS oder eine Ureterdilatation $> 3\text{mm}$ aufgefallen, ohne dass ein Reflux nachweisbar war. In diesen Fällen handelte es sich um eine Primärdiagnostik bei rezidivierenden Harnwegsinfekten.

In unserem Patientengut fanden wir keine Korrelation der Messwerte der Nierengröße mit dem Vorhandensein eines VUR. Ursächlich für eine zu kleine Niere kann eine Refluxnephropathie sein. Ebenso kann ein höhergradiger Reflux das Nierenwachstum hemmen. Eine kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Seite wird bei einseitigen Nierenerkrankungen beobachtet. Somit kann die Bestimmung der Nierengröße lediglich eine Komplikation des

VUR erfassen, nicht aber den ihr vorausgehenden Reflux im Frühstadium, der noch zu keiner Nierenschädigung geführt hat. Bereits Beltinger et al. beurteilten die Nierenmessung für das Screening auf Reflux als bedeutungslos (72).

Diese Ergebnisse bestätigen, dass die herkömmliche Sonographie zur Refluxdiagnose/-ausschluss nicht geeignet ist. Wie unter 2.2. beschrieben, konnten auch diverse direkte Verfahren die Situation der Sonographie nicht wesentlich verbessern.

1.20 Stellenwert des Kontrastmittelgestützten Ultraschalls

Erst mit der Einführung von Kontrastmittel für den Ultraschall bot sich ein neuer Horizont für die Sonographie. Darge et al. untersuchten 226 N-U-E bei 110 Kindern und verglichen die Ergebnisse der kontrastmittelgestützten Sonographie mit Levovist und der MCU miteinander. Mit der MCU als Referenzmethode fand er eine Sensitivität von 92% in der Diagnostik des VUR und erkannte alle Grade. Diese Studie diente als Inspiration für die vorliegende Arbeit. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen, dass die kontrastmittelgestützte Refluxsonographie eine geeignete Methode zum Ausschluss und zur Diagnose des VUR darstellt. Von den 92 N-U-E wurde in mindestens einer der 3 Methoden in 21 N-U-E (23%) ein VUR diagnostiziert. Von diesen wurden 18 N-U-E (86%) im PIUS, 14 N-U-E (67%) im FUS nachgewiesen und die MCU stellte in 16 N-U-E (76%) einen VUR fest. Die kontrastmittelgestützte Sonographie identifizierte 2 (10%) Reflux mehr als die MCU. Dieser Unterschied war bei der geringen Fallzahl jedoch nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit gibt es zahlreiche Studien, die die Refluxsonographie mit der MCU oder mit der Nuklearmedizin vergleichen und zu ähnlichen Ergebnissen kommen (41, 44-47, 71, 73-76). Die meisten Studien vergleichen die kontrastmittelverstärkte Sonographie im fundamentalen Modus mit Levovist und die MCU miteinander. Die Sensitivität variiert zwischen 88% und 100%, die Spezifität zwischen 86% und 100%.

Mentzel et al. führten bei 113 Patienten und 224 N-U-E eine Refluxprüfung durch (46). Sie errechneten eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 94,6% für die kontrastmittelverstärkte Sonographie im Vergleich zur MCU als Goldstandard. Die MCU übersah einen VUR bei insgesamt 10 N-U-E. Der US übersah den Reflux bei 4 N-U-E. Radmayr et al. schlossen insgesamt 104 junge Patienten mit 208 N-U-E in ihrer Arbeit ein (71). Auch hier konnte der

US mehr VUR aufdecken als die MCU. Mit Hilfe des US sah man 5 Reflux mehr. Der Schweregrad der negativen Ergebnisse rangierte von 1x Grad I und 2x Grad II. Mit dem US wurden 3 Grad I Reflux übersehen.

Die Einteilung in die Schweregrade ist von großer Wichtigkeit, weil es therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Die US-Methoden PIUS und FUS im Vergleich untereinander erzielten eine sehr gute Übereinstimmung ($\kappa = 0,79$). Zwischen den US- Modalitäten und dem MCU war die Übereinstimmung geringer (FUS und MCU: $\kappa = 0,47$; PIUS und MCU: $\kappa = 0,48$). Das mag damit zusammenhängen, dass die Gradeinteilung im US in Anlehnung an die Internationale Gradeinteilung, die sonst für das MCU benutzt wird, vorgenommen wurde. Man sollte bedenken, dass es bei dieser allgemeingebräuchlichen Gradeinteilung keine Maßeinheiten gibt. Die Beurteilung bleibt mehr oder weniger subjektiv. Insbesondere sind Grad II und III und Grad III und IV schwierig zu unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit gab es die meisten Diskrepanzen zwischen Schweregrad II und III. In 3 N-U-E wurde das MCU als Grad III gewertet, während im US ein Grad II darzustellen war (= ohne Aufweitung des NBKS). Dagegen fanden sich in 3 Fällen eindeutig Mikrobläschen im erweiterten NBKS in der Refluxsonographie, während das MCU lediglich einen Grad I diagnostizierte.

Allen Arbeiten gemeinsam ist, dass die US-Methode sogenannte falsch positive Ergebnisse zutage brachte, weil sie mehr VUR, die auch hochgradige Schweregrade betreffen, diagnostizierte als die Röntgenmethode. Somit wären klinisch relevante VUR mit der Goldstandardmethode unentdeckt und unbehandelt geblieben. Auch die Sonographie hat einige Reflux übersehen. Dabei handelt es sich um Grad I Reflux, die nur von geringer klinischer Relevanz sind.

In unserer Studie diagnostizierte ausschließlich der US mit der PI-Technik einen VUR in 5 N-U-E. Die MCU übersah 1x Grad III, 2x Grad II und 2x Grad I. Im umgekehrten Fall waren es nur 3 Grad I Reflux, die nicht mit der US- Methode diagnostiziert wurden. Alle höhergradigen wurden sicher erfasst.

Berrocal et al.. untersuchten in ihrer Studie 216 Kinder mit 440 N-U-E mittels kontrastmittelverstärkter Sonographie und MCU (44). Der konventionelle US diagnostizierte einen VUR in insgesamt 123 N-U-E, während die Röntgenmethode einen Reflux in 104 N-U-E identifizierte. Bei 29 Einheiten war der US die einzige Methode, einen VUR zu visualisieren. Dabei handel-

te es sich um 11 Grad III Refluxes und 17 waren zumindest Grad II. Umgekehrt wurden 10 N-U-E (7 N-U-E: Grad I, 3 N-U-E: Grad II) vom US übersehen. Bezüglich des Gradings gab es eine Übereinstimmung in 84%. In 15 % wurde das Ausmaß des Refluxes von der MCU unterschätzt. In keinem Fall wurde der Grad im MCU höher eingestuft als im US.

Die zum Teil besseren Ergebnisse für die Sonographie können mit der Tatsache erklärt werden, dass die Sonographie im Gegensatz zur MCU eine kontinuierliche Darstellung des Urogenitaltraktes ermöglicht. Zwar kann man sich meist nur auf einen der beiden Ureter konzentrieren, aber die Untersuchung ist wegen der fehlenden Strahlenexposition beliebig oft wiederholbar. Nach der zweiten Blasenfüllung kann man sich dann der anderen Seite widmen. Die MCU dagegen erlaubt aus Strahlenschutzgründen nur kurze Einblicke in das Geschehen. Gerade intermittierende VUR können der MCU entgehen. Der intermittierende Refluxcharakter ist bereits mehrmals beschrieben und untersucht worden. Studien, bei denen die Blase mehrmals wiederaufgefüllt und nach einem VUR mittels MCU geschaut wurde, stellten folgendes fest: bis zu 14% fielen beim ersten Durchgang negativ aus, während beim 2. Zyklus ein VUR diagnostiziert wurde (77-79). Am häufigsten entgehen nieder-/mittelgradige Refluxes der Diagnostik im ersten Zyklus. Allerdings wurden auch höhergradige nicht identifiziert oder aber ein höherer Schweregrad im nächsten Durchgang festgestellt (78). Ein weiterer positiver Aspekt ist die schnittbildhafte Natur der Sonographie. Bereits geringe Dichteunterschiede sind dadurch gut darstellbar; es reichen kleine KM-Mengen aus, um ausreichende Bildinformationen bezüglich eines Refluxes zu erhalten. Die MCU dagegen ist ein Projektionsverfahren, bei der größere KM-Mengen benötigt werden, um im Bild als Reflux sichtbar zu sein.

Die Anzahl der Blasenfüllungen wurde in unserer Studie weder für die US-Methode noch für die MCU standardisiert. Wir verfahren wie folgt bei der Refluxsonographie: bei einem kooperativen Kind ohne Miktionsprobleme bei liegendem Katheter wurde die Blase ein- oder zweimal nach Miktion gefüllt. Dies traf für insgesamt 25 der 43 Kinder zu. Eine ähnliche Verfahrensweise wird für die MCU angewandt. Leider wurde die Anzahl der Blasenfüllungen von den die Röntgenuntersuchung durchführenden Radiologen nicht dokumentiert.

1.21 Einsatz der Phaseninversions- Technik

In der vorliegenden Studie bedienten wir uns der Phaseninversions- Technik, einem kontrastmittelspezifischen Ultraschallgerät, um den Nutzen der kontrastmittelgestützten Refluxsonographie zu evaluieren. Bisher gibt es noch keine Studie, die den konventionellen US, den PIUS und das MCU in der Diagnostik des VUR miteinander vergleicht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Einsatz dieser Technik dem fundamentalen US deutlich überlegen ist. Weiterhin ist diese Methode der MCU mindestens gleichwertig und teilweise sensitiver. PIUS bot in allen Fällen eine bessere und länger anhaltende Bildqualität als FUS. Damit lassen sich bereits zwei Vorteile ableiten. Erstens ließ sich die Menge an benötigtem KM reduzieren. Dazu findet sich auf Seite 41/42 eine genauere Erläuterung.

Zweitens war die Diagnose des VUR leichter zu stellen, da sich Mikrobläschen noch echoreicher, deutlich sichtbarer darstellen und von dem umliegenden Gewebe besser abgrenzen ließen. PIUS diagnostizierte 4 (19%) VUR mehr als der konventionelle US. Dieser Unterschied ist aufgrund des kleinen Patientenkollektivs statistisch nicht signifikant. Dabei handelt es sich um einen Fall mit einem Reflux III. Grades, in zwei Fällen wurde ein Grad II übersehen und in einem Fall war es ein Grad I VUR. In keinem Fall war ein Reflux nur mit der FUS- Methode und nicht mit dem PIUS zu sehen.

Das verhältnismäßig schlechte Abschneiden der FUS- Methode in der vorliegenden Studie könnte an der Tatsache liegen, dass die KM-Menge an der Bildqualität, die im PI- Modus zu sehen war, bemessen wurde. Schließlich wurde von uns mit 7,4 % des Blasenvolumens, bei den letzten 11 Patienten sogar nur 4,3%, weniger KM benötigt als in den vorigen Studien, die mit einer Standarddosis von 10% des Blasenvolumens arbeiteten. Hätten wir eine höhere Dosierung gewählt, hätte der fundamentale Modus eventuell bessere Ergebnisse erzielt. Allerdings hat eine kürzlich veröffentlichte Studie von Darge et al. von ähnlichen Ergebnisse berichtet, obwohl die empfohlene Standarddosierung von 10% des Blasenvolumens verwendet wurde (80). Sie untersuchten 54 Kinder mit dem fundamentalen Modus, dem contrast harmonic imaging und dem tissue harmonic. Eine MCU wurde nicht durchgeführt. Neben der besseren Bildqualität, die im harmonic imaging erzielt wurde, entdeckten sie in 8 N-U-E (29%) von 27 N-U-E mit VUR zusätzliche Refluxen, die nicht im fundamentalen Modus zu sehen waren.

Da in dieser Studie kein Grading vorgenommen wurde, weiß man nichts über die Schweregrade dieser übersehenen Refluxe.

In derselben Arbeit wurde beschrieben, dass die Darstellung des Nierenbeckens und des Retrovesikularraumes mit dem PI- Modus einfacher und besser gelang als im fundamentalen US. Unsere Beobachtung war, dass die bessere Bildauflösung im PIUS zu einer sicheren Identifizierung retrovesikaler Strukturen führte. Aber es gab einen Nachteil: da die PI- Technologie bewegungssensitiv ist, kann sie zu einer Artefaktbildung von sich bewegendem Gewebe führen (81). Aus diesem Grunde können sich bewegende Darmschlingen hinter der Harnblase den Untersucher täuschen und einen Reflux simulieren. Trotz verbesserter bildlicher Auflösung liegt das Problem der US- Diagnostik weiterhin in der Identifizierung von Grad I Refluxen, wenn die terminalen Harnleiter nicht dilatiert sind. Alle übersehenen Refluxen mit der PI-Technik entsprachen in der vorliegenden Arbeit dem Grad I.

Ein Nachteil der KM- verstärkten Sonographie sind die höheren Kosten des USKM im Vergleich zum Röntgenkontrastmittel. Der Einsatz der PI- Technik ermöglichte in dieser Untersuchung eine Reduzierung der KM- Dosis. In unserer Studie verbrauchten wir durchschnittlich 5,8 ml Levovist, was äquivalent zu 7,4% des Blasenvolumens ist. Interessanterweise benötigten wir bei den letzten 11 Patienten nur noch 4,3% des Blasenvolumens, um im PI-Modus hervorragende Bildqualität zu erreichen. Das zeigt, dass mit der wachsenden Erfahrung dieser Methode der Bedarf an USKM sinkt.

41 der 43 untersuchten Kinder benötigten nur eine 2,5g Packung an Levovist. Bei den übrigen zwei Patienten mussten zwei Packungen angebrochen werden. Darge. empfiehlt für die konventionelle US-Methode eine Kontrastmitteldosierung von 10% des Blasenvolumens. Bei Anwendung der Standarddosis hätten sich die durchschnittlichen KM-Kosten auf rund 80 Euro pro Patient belaufen; wir reduzierten sie auf rund 52 Euro. Wir konnten somit in unserer Studie durch den Einsatz von PIUS die Kosten um 35 % senken. Mit wachsender Erfahrung der Untersucher könnte die KM-Dosis sogar noch weiter reduziert werden.

Diese Ergebnisse bestätigte eine weitere Studie von 2005. Hier konnte ebenfalls mit Anwendung von PIUS die KM-Dosis reduziert werden, ohne dass die diagnostische Sicherheit der Kontrastmittelgestützten Sonographie einbüßt. Demnach wird eine Empfehlung von 5% des Blasenvolumens für eine Refluxsonographie mit PIUS ausgesprochen (82).

1.22 Indikationen für den kontrastmittelgestützten Ultraschall

In Europa stellt die MCU mit 40% den größten Anteil der röntgenologischen Untersuchungen in der Pädiatrischen Radiologie dar (12). Trotz sorgfältiger Indikationsprüfung konnte in unserem Patientenkollektiv bei 65% Patienten kein Reflux nachgewiesen werden. Mit Einführung der kontrastmittelgestützten Refluxsonographie besteht die Möglichkeit nach bestimmten Kriterien, den Anteil der Kinder, die den Röntgenstrahlen ausgesetzt sind, zu reduzieren.

Verlangt die Untersuchung eine zusätzliche Aussage über die Urethra, kann der US noch keine Alternative zur MCU darstellen. Die Bildgebung der Harnröhre ist bei Jungen von weitaus größerer Bedeutung als bei Mädchen, da Pathologien bei letzteren viel seltener vorkommen. Da das Problem des Vorhandenseins von Urethralklappen vor allem bei Knaben unter 1 Jahr auftritt, sollte die MCU weiterhin in erster Linie die Untersuchung der Wahl bei diesem Patientenkollektiv bleiben. Es gibt allerdings mittlerweile Studien, die viel versprechende Ergebnisse in der sonographischen Darstellung der Urethra liefern (83). Hierbei wird das perineale Schallfenster während der Miktionsvorgang genutzt. Das Problem ist, dass man während des Miktionsvorganges entweder die Urethra darstellt, die Nieren oder die distalen Harnleiter. Man gerät dadurch in zeitliche Engpässe.

Die MCU bleibt weiterhin wichtig bei Vorhandensein eines operationsbedürftigen Refluxes (53).

Die Darstellung der Urethra, schwierig zu schallende Kinder wie bei Adipositas, Myelodysplasie oder nicht darstellbare Nieren sollten weiterhin eine Domäne der Röntgenmethode sein.

Nach Abschluss dieser Studie wird am Campus Benjamin Franklin der Charité wie folgt vorgegangen (siehe **Tabelle 10**): Eine Refluxsonographie erhalten primär:

1. Alle Mädchen, bei denen es sich um eine Erstuntersuchung mit der Frage nach einer Refluxkrankheit handelt.
2. Kontrolluntersuchungen von Mädchen und Jungen

3. Screening von Hochrisikopatienten beider Geschlechter. Hierunter fällt auch die Erstuntersuchung von Jungen, die im Rahmen eines Geschwisterscreenings untersucht werden

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Darstellung der Urethra in der Refluxsonographie zur Zeit noch eingeschränkt ist, wird die MCU primär durchgeführt bei:

1. Knaben, bei denen es sich um die 1. Refluxuntersuchung handelt.
2. Wenn es eine spezielle Fragestellung bezüglich der Urethra beider Geschlechter gibt
3. Im Falle einer nicht ausreichenden Bildgebung des Urogenitaltraktes in der Sonographie

Tabelle 10: Indikationen für die Kontrastmittelgestützte Sonographie und die Miktionszystourethrographie (MCU) in der Diagnostik des Vesikoureteralen Reflux (VUR)

Kriterien für die kontrastmittelgestützte Sonographie	Kriterien für die MCU
<ul style="list-style-type: none"> • Erstuntersuchung mit der Frage nach VUR bei Mädchen • Verlaufsuntersuchungen des VUR von Mädchen und Jungen • Screening von Risikopatienten beiden Geschlechts 	<ul style="list-style-type: none"> • Erstuntersuchung mit der Frage nach VUR bei Jungen • Spezielle Fragestellung bezüglich der Urethra • Unzureichende Darstellung des Urogenitaltraktes im US • Im Anschluss an eine Refluxsonographie, bei Vorliegen eines hochgradigen VUR und eine anstehende Operation

1.23 Ausblick in die Zukunft

Bislang ist der Einsatz der Phaseninversions- Technik nur mit qualitativ hochwertigen US-Geräten möglich. In Zukunft werden wahrscheinlich alle US-Geräte mit dieser Technik ausgestattet sein, so dass es nur eine Frage der Zeit ist, bis alle Krankenhäuser und Praxen auf diese Technik zurückgreifen können. Ähnliche Entwicklung hat bereits die Doppler/Duplex Sonographie hinter sich.

Die Einführung von SonoVue[®], ein USKM der 2. Generation, das mittlerweile in Europa erhältlich ist, bietet eine Chance, die Kosten weiterhin zu reduzieren (84). Dieses KM, bestehend aus Schwefelhexafluorid und einer Phospholipid-Hülle, bietet aufgrund seiner im Vergleich zu Levovist verlängerten Stabilität gewisse Vorteile. In einer Studie an 40 Patienten wurde die Refluxsonographie mit der MCU verglichen. Bei einer Dosis von weniger als 1% des Blasen volumens konnte eine hohe Übereinstimmung in der Diagnose des VUR erreicht

werden. Mit diesem KM der 2. Generation ist eine ergänzende Untersuchung der Urethra möglich.

Laut O'Hara sollte die perfekte Diagnostik eines VUR keine Strahlenexposition, keine Blasenkateterisierung, keine Sedierung, eine hohe Sensitivität und niedrige Kosten beinhalten. Die meisten Punkte sind mit der KM-gestützten Refluxsonographie mittlerweile erzielt worden.

Der letzte Punkt, eine nicht-invasive Methode, setzt eine Weiterentwicklung der USKM voraus, um sie oral verfügbar zu machen.

1.24 Limitationen

Es gibt einige Limitationen unserer Studie. Da die Kinderurologie des Campus Benjamin Franklin der Charité kurz nach Beginn der Studie geschlossen wurde, konnte nur eine relativ geringe Anzahl an Patienten rekrutiert werden. Angesichts der niedrigen Fallzahl sind die Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Das verhältnismäßig schlechte Abschneiden der FUS-Methode in der vorliegenden Studie könnte an der Tatsache liegen, dass die KM-Menge an der Bildqualität, die im PI- Modus zu sehen war, bemessen wurde. Die Bildqualität im FUS – Modus war immer schlechter als im PIUS, vor allem einige Minuten nach Applikation des KM in die Blase. Unter Verwendung einer höheren Dosierung, hätte der fundamentale Modus eventuell bessere Ergebnisse erzielt. Andererseits bestätigten Darge et al., unter Verwendung der empfohlenen Kontrastmitteldosis von 10% des Blasenvolumens, unsere Ergebnisse. Die Autoren fanden einen VUR, der nur mittels PIUS zu diagnostizieren war in 8 N-U-E (29%) von den untersuchten 27 N-U-E (85). Zudem war PIUS in allen Fällen dem FUS hinsichtlich der Bildqualität überlegen.

Die Anzahl der Blasenfüllungen wurde weder für Sonographie noch für die MCU in unserer Studie standardisiert. Für den sonographischen Teil der Studie verfahren wir wie folgt: wenn ein Kind kooperativ war und trotz liegenden Blasenkateters miktieren konnte, wurde die Blase zwei- oder dreimal wieder gefüllt. Dies galt für 25 (58%) der 43 Patienten. Ein ähnliches Vorgehen wird für die MCU verfolgt. Leider wurde die Anzahl hier nicht dokumentiert. Es ist allgemein bekannt, dass die Chance, einen Reflux zu diagnostizieren steigt, wenn die Blasenfüllung wiederholt wird (78, 86).

1.25 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt die kontrastmittelgestützte Sonographie mit dem KM Levovist in unserer Studie vergleichbare Ergebnisse wie die Röntgenmethode MCU, die jahrelang als Goldstandard in der Refluxdiagnostik galt. Damit kann unter sorgfältiger Auswahl der Indikationen der Anteil der Kinder, die Röntgenstrahlen ausgesetzt werden, stark reduziert werden.

Unter Verwendung des kontrastmittelspezifischen Verfahrens PIUS ergeben sich eine bessere Auflösung und somit bessere Bildqualität. Mit diesem Verfahren lässt sich die Tendenz einer höheren Ausbeute in der Diagnostik des VUR erkennen als mit der Röntgenmethode oder mit dem konventionellen KM-gestützten US, dem FUS. Weiterhin erlaubt die Anwendung der PI-Technik eine Reduzierung der KM-Dosis und dadurch der Kosten um 35%. Die MCU bleibt weiterhin Methode der Wahl in der Diagnostik der Urethra bei Knaben. In allen anderen Fällen wie die Erstuntersuchung von Mädchen, Kontrolluntersuchung und Screening Familienangehöriger Refluxkranker sollte die kontrastmittelgestützte Sonographie die Untersuchung der ersten Wahl sein.

Zusammenfassung

Der Vesikoureterale Reflux (VUR) stellt ein häufiges Problem im Kindesalter dar. Vor allem im Zusammenhang mit Harnwegsinfekten kann es zu einer Nierenfunktionsstörung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialyse führen. Eine zeitige und sichere Diagnose des VUR zur Einleitung einer vom Schweregrad abhängigen Therapie ist von außerordentlicher Bedeutung. Die Miktionszystourethrographie (MCU) galt jahrelang als Goldstandard in der Diagnostik des VUR. Ein erheblicher Nachteil dieser Methode ist die Strahlenexposition, insbesondere, da die Gonaden der jungen Patienten sich im primären Strahlengang befinden. Die kontrastmittelverstärkte Refluxsonographie mit Levovist® als Alternative zur MCU in der Diagnostik des VUR ist erstmals 1998 beschrieben worden (18). Mit dieser Methode wird über einen liegenden Blasenkatheter Ultraschallkontrastmittel (USKM) in die Blase appliziert und sonographisch kontinuierlich nach KM-Übertritt in die Harnleiter und/oder Nierenbecken geschaut. Im Falle eines VUR erscheinen in den vorher echofreien Strukturen echoreiche Mikrobläschen. Der Phaseninversions-Ultraschall (PIUS) ist eine neue US-Technik, welche die Mikrobläschen der USKM hochsensitiv bereits in niedriger KM- Konzentration darstellen kann.

Das Ziel dieser prospektiven Studie war, die Refluxsonographie mit der MCU in der Diagnose und dem Grading des VUR zu vergleichen, um diese neue Methode in unserer Abteilung fest zu etablieren. Ferner wurde der Einsatz einer neuen KM-spezifischen Technik (PI-Technik) evaluiert, unter der Fragestellung, ob diese Methode gegenüber der herkömmlichen Methode, dem fundamentalen US (FUS), hinsichtlich Bildqualität und Diagnosestellung und KM-Dosis Vorteile bringt.

43 Kinder, die sich zur Refluxprüfung mittels MCU vorstellten, wurden im Zeitraum von 1999 bis 2002 in dieser Studie eingeschlossen. Zur Analyse standen insgesamt 92 Niere-Ureter-Einheiten (N-U-E) zur Verfügung. Jedes Kind erhielt zunächst eine Basis-Sonographie des Urogenitaltraktes mit anschließender kontrastmittelverstärkter Refluxsonographie mit dem USKM Levovist®. Letztere wurde im laufenden Wechsel zwischen dem fundamentalen und dem PI- Modus durchgeführt. Im direkten Anschluss an die US-Untersuchungen fand bei jedem Kind eine MCU statt. Die Diagnose VUR wurde gestellt, wenn ein solcher in mindestens einer der drei Modalitäten identifiziert wurde.

Von den untersuchten 92 N-U-E wurden insgesamt 21 refluxive N-U-E (23%) gefunden. PI-US entdeckte 18 (86%) davon, FUS identifizierte 14 (67%) und im MCU wurden 16 (76%) gesehen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,29$). In allen Fällen war die Signalverstärkung des USKM sowohl bezüglich der Dauer, als auch der Qualität der Bilder in dem Phaseninversions- Modus der in dem fundamentalen US überlegen. Das durchschnittlich verbrauchte USKM betrug $7,4\% \pm 3,4\%$ des Blasenvolumens. PIUS verfügt über exzellente anatomische Auflösung und die Signalverstärkung war in allen Fällen länger andauernd als in der konventionellen Methode. Mit PIUS wurden mehr VUR entdeckt als mit den beiden anderen Methoden. Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zur empfohlenen 10% des Blasenvolumens verbrauchten wir mit Hilfe der PI-Methode 7,4%, im weiteren Verlauf 4,3% des Blasenvolumens an USKM. Damit konnten die Kosten um 35% im Vergleich zu für das FUS empfohlenen KM-Menge reduziert werden.

Mit dieser Studie ließen sich die Ergebnisse der vorangegangenen Studien bestätigen. Die Refluxsonographie mit dem Kontrastmittel Levovist ist in der Lage, einen VUR sicher auszuschließen und zu diagnostizieren. Damit kann der Anteil der Kinder, der Röntgenstrahlen ausgesetzt wird, stark reduziert werden. Unter Verwendung des kontrastmittelspezifischen Verfahrens PIUS lassen sich eine bessere Auflösung und somit bessere Bildqualität erzielen. Weiterhin erlaubt die Anwendung der PI- Technik eine Reduzierung der KM-Dosis und dadurch der Kosten. Die MCU bleibt weiterhin Methode der Wahl in der Diagnostik von Urethrapathologien. In allen anderen Fällen wie die Erstuntersuchung von Mädchen, Kontrolluntersuchung und Screening Familienangehöriger Refluxerkrankter sollte die kontrastmittelgestützte Sonographie die Untersuchung der Wahl sein.

Literatur

- 1 Lines D. 15th century ureteric reflux. *Lancet* 1982;2:1473.
- 2 Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol* 1952;68:457-469.
- 3 Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol* 1985;15:105-109.
- 4 Report of a meeting of physicians at the Hospital for Sick Children GOS. Vesicoureteric reflux: all in the genes? *The Lancet* 1996;348:725-728.
- 5 Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 1975;Suppl 4:S65-72.
- 6 Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003;170:1548-1550.
- 7 Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992;148:1739-1742.
- 8 H. Riedmiller UK: Vesikorenaler Reflux. In: Thüroff JW, ed. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. 2 ed. Stuttgart: Thieme, 2000; 276- 292.
- 9 Belman AB. A perspective on vesicoureteral reflux. *Urol Clin North Am* 1995;22:139-150.
- 10 PP Kelalis LK, AB Belman. *Clinical Pediatric Urology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992.
- 11 Van Gool J, Tanagho EA. External sphincter activity and recurrent urinary tract infection in girls. *Urology* 1977;10:348-353.
- 12 Schneider K, Kruger-Stollfuss I, Ernst G, Kohn MM. Paediatric fluoroscopy--a survey of children's hospitals in Europe. I. Staffing, frequency of fluoroscopic procedures and investigation technique. *Pediatr Radiol* 2001;31:238-246.
- 13 Merkle EM, Aschoff AJ, Vogel J, et al. [Radiation exposure in digital micturition cystourethrography in children. How much exposure by fluoroscopy?]. *Urologe A* 1997;36:181-185.
- 14 Hernandez RJ, Goodsitt MM. Reduction of radiation dose in pediatric patients using pulsed fluoroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1247-1253.

- 15 Reither. The radiation exposure of our children. *Kinderarzt* 1985;16:319- 325.
- 16 Kass EJ, Kernen KM, Carey JM. Paediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging. *BJU Int* 2000;86:94-96.
- 17 Gupta RK, Kapoor R, Poptani H, Rastogi H, Gujral RB. Cine MR voiding cystourethrogram in adult normal males. *Magn Reson Imaging* 1992;10:881-885.
- 18 Darge K, Dutting T, Zieger B, et al. [Diagnosis of vesicoureteral reflux with echo-enhanced micturition urosonography]. *Radiologe* 1998;38:405-409.
- 19 Amar AD. Demonstration of Vesicoureteral Reflux without Radiation Exposure. *J Urol* 1964;92:286-288.
- 20 Tremewan RN, Bailey RR, Little PJ, et al. Diagnosis of gross vesico-ureteric reflux using ultrasonography. *Br J Urol* 1976;48:431-435.
- 21 Avni EF, Ayadi K, Rypens F, Hall M, Schulman CC. Can careful ultrasound examination of the urinary tract exclude vesicoureteric reflux in the neonate? *Br J Radiol* 1997;70:977-982.
- 22 Blane CE, DiPietro MA, Zerlin JM, Sedman AB, Bloom DA. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993;150:752-755.
- 23 Kuhns LR, Hernandez R, Koff S, et al. Absence of vesico-ureteral reflux in children with ureteral jets. *Radiology* 1977;124:185-187.
- 24 Marshall JL, Johnson ND, De Campo MP. Vesicoureteric reflux in children: prediction with color Doppler imaging. Work in progress. *Radiology* 1990;175:355-358.
- 25 Salih M, Baltaci S, Kilic S, Anafarta K, Beduk Y. Color flow Doppler sonography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Eur Urol* 1994;26:93-97.
- 26 Oak SN, Kulkarni B, Chaubal N. Color flow Doppler sonography: a reliable alternative to voiding cystourethrogram in the diagnosis of vesicoureteral reflux in children. *Urology* 1999;53:1211-1214.
- 27 Jequier S, Paltiel H, Lafortune M. Ureterovesical jets in infants and children: duplex and color Doppler US studies. *Radiology* 1990;175:349-353.
- 28 Hofmann V. [Ultrasonic diagnosis of vesico-ureteral reflux in children]. *Z Urol Nephrol* 1981;74:249-261.

- 29 Balbay MD, Ozsan O, Ozbek E, Ozkan S, Gunes A. Comparison of screening of vesicoureteral reflux with renal ultrasound and voiding cystourethrography. *Int Urol Nephrol* 1998;30:263-266.
- 30 Siamplis D, Vasiou K, Giarmenitis S, et al. Sonographic detection of vesicoureteral reflux with fluid and air cystography. Comparison with VCUG. *Rofu Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996;165:166-169.
- 31 Beyer H, Hofmann V, Brettschneider. The micturation sonourogram: a new possibility of determining vesicoureteral reflux in childhood. *Ultraschall* 1985;6:182-188.
- 32 Martin WG SK, Lauer O, Fendel H, Pabst HW. Investigations for vesicoureteric reflux in children: ultrasound vs. radionuclide voiding cystography. *Uremia Invest* 1986;9:253-258.
- 33 Haberlik A. Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode. *Pediatr Surg Int* 1997;12:38-43.
- 34 Hanbury DC, Coulden RA, Farman P, Sherwood T. Ultrasound cystography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1990;65:250-253.
- 35 Egghart G, Schlickerieder JH, Hautmann R. [Diagnosis of reflux in children with CO₂ and ultrasound. Technique and preliminary results]. *Urologe A* 1986;25:329-332.
- 36 Kessler RM, Altman DH. Real-time sonographic detection of vesicoureteral reflux in children. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:1033-1036.
- 37 Bergius AR, Niskanen K, Kekomaki M. Detection of significant vesicoureteric reflux by ultrasound in infants and children. *Z Kinderchir* 1990;45:144-145.
- 38 Alzen G, Wildberger JE, Muller-Leisse C, Deutz FJ. [Ultrasound screening of vesico-uretero-renal reflux]. *Klin Padiatr* 1994;206:178-180.
- 39 Kaneko K, Kuwatsuru R, Fukuda Y, et al. Contrast sonography for detection of vesicoureteral reflux. *Lancet* 1994;344:687.
- 40 Atala A, Ellsworth P, Share J, et al. Comparison of sonicated albumin enhanced sonography to fluoroscopic and radionuclide voiding cystography for detecting vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998;160:1820-1822.
- 41 Darge K, Troeger J, Duetting T, et al. Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis. *Radiology* 1999;210:201-207.
- 42 Rohden L von BU, Wiemann D. Refluxsonographie bei Kindern mit einem Ultraschallkontrastmittel im Vergleich zur Röntgenmiktionszystourethrographie. *Paediatr Praxis* 1995;49:49-58.

- 43 Schlieff R, Bauer A. [Ultrasound contrast media. New perspectives in ultrasound diagnosis]. *Radiologe* 1996;36:51-57.
- 44 Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 2001;221:359-365.
- 45 Bosio M. Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 1998;28:250-255.
- 46 Mentzel HJ, Vogt S, John U, Kaiser WA. Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:272-276.
- 47 Uhl M, Kromeier J, Zimmerhackl LB, Darge K. Simultaneous voiding cystourethrography and voiding urosonography. *Acta Radiol* 2003;44:265-268.
- 48 Hofmann V, Beyer HJ. [Diagnostic value of sonography in vesico-ureteral reflux in infancy and childhood]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1985;133:834-839.
- 49 Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968;3:356-366.
- 50 Ayida G, Harris P, Kennedy S, et al. Hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) using Echovist-200 in the outpatient investigation of infertility patients. *Br J Radiol* 1996;69:910-913.
- 51 Albrecht T. The past, the present, the future. A clinical overview. *La Radiologica Medica* 1998;95:6-12.
- 52 Albrecht T, Hohmann J. [Ultrasound contrast agents]. *Radiologe* 2003;43:793-804.
- 53 Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004;22:88-95.
- 54 Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents: basic principles. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 2:S157-160.
- 55 Burns PN. Harmonic Imaging: Principles and Preliminary Results. *Angiology* 1996;47:63-74.
- 56 Klibanov AL, Ferrara KW, Hughes MS, et al. Direct video-microscopic observation of the dynamic effects of medical ultrasound on ultrasound contrast microspheres. *Invest Radiol* 1998;33:863-870.
- 57 Missouriis CG, Allen CM, Balen FG, et al. Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement. *J Hypertens* 1996;14:519-524.

- 58 Uggowitz MM KC, Machan L, Hausegger KA, Groell R, Quehenberger F, Lindbichler F, Schreyer H. Value of echo-enhanced Doppler sonography in evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1041-1046.
- 59 Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol* 2002;17:52-60.
- 60 Kim JH, Eun HW, Lee HK, et al. Renal perfusion abnormality. Coded harmonic angio US with contrast agent. *Acta Radiol* 2003;44:166-171.
- 61 Albrecht T, Overberg A, Hoffmann CW, et al. Characterization of focal liver lesions with phase inversion ultrasound during the late liver-specific phase of Levovist. *Acad Radiol* 2002;9 Suppl 2:S375.
- 62 Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, et al. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1191-1198.
- 63 Albrecht T, Hoffmann CW, Schettler S, et al. Improved detection of liver metastases with phase inversion ultrasound during the late phase of levovist. *Acad Radiol* 2002;9 Suppl 1:S236-239.
- 64 Albrecht T, Hoffmann CW, Schettler S, et al. Improved detection of liver metastases with phase inversion imaging during the liver-specific phase of the ultrasound contrast agent levovist. *Eur Radiol* 1999;9 Suppl 3:S388.
- 65 Dietrich CF. [3D real time contrast enhanced ultrasonography, a new technique]. *Rofo* 2002;174:160-163.
- 66 Hofer M. *Sono Grundkurs*. 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1999: 54.
- 67 Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:467-469.
- 68 Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *Bmj* 1994;308:1193-1196.
- 69 Hanevold CD, Kaiser BA, Palmer J, Polinsky MS, Baluarte HJ. Vesicoureteral reflux and urinary tract infections in renal transplant recipients. *Am J Dis Child* 1987;141:982-984.
- 70 Ferrer FA, McKenna PH, Hochman HI, Herndon A. Results of a vesicoureteral reflux practice pattern survey among American Academy of Pediatrics, Section on Pediatric Urology members. *J Urol* 1998;160:1031-1037.

- 71 Radmayr C, Oswald J, Klauser A, Bartsch G, Frauscher F. [Contrast-medium enhanced reflux ultrasound in children. A comparison with radiologic imaging up to now]. *Urologe A* 2002;41:548-551.
- 72 Beltinger C. Sonographischer Nachweis des vesikoureteralen Refluxes im Kindesalter; 1991.
- 73 Kenda RB, Novljan G, Kenig A, Hojker S, Fettich JJ. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach. *Pediatr Nephrol* 2000;14:297-300.
- 74 Escape I, Martinez J, Bastart F, Solduga C, Sala P. Usefulness of echocystography in the study of vesicoureteral reflux. *J Ultrasound Med* 2001;20:145-149.
- 75 Valentini AL, Salvaggio E, Manzoni C, et al. Contrast-enhanced gray-scale and color Doppler voiding urosonography versus voiding cystourethrography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux. *J Clin Ultrasound* 2001;29:65-71.
- 76 Vassiou K, Vlychou M, Moissidou R, Sioka A, Fezoulidis IV. Contrast-enhanced sonographic detection of vesicoureteral reflux in children: comparison with voiding cystourethrography. *Rofo* 2004;176:1453-1457.
- 77 Paltiel HJ, Rupich RC, Kiruluta HG. Enhanced detection of vesicoureteral reflux in infants and children with use of cyclic voiding cystourethrography. *Radiology* 1992;184:753-755.
- 78 Polito C, Moggio G, La Manna A, et al. Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14:39-41.
- 79 Jequier S, Jequier JC. Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:807-810.
- 80 Darge K, Zieger B, Rohrschneider W, et al. Contrast-enhanced harmonic imaging for the diagnosis of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1411-1415.
- 81 Albrecht T, Hoffmann CW, Schettler S, et al. B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans. *Radiology* 2000;216:273-278.
- 82 Darge K, Moeller RT, Trusen A, et al. Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging. *Pediatr Radiol* 2005;35:73-78.
- 83 Berrocal T, Rivas S, Jaureguizar E, et al. [Contrast-enhanced sonourethrography versus conventional miction cystourethrography in the assessment of the urethra: preliminary study]. *Cir Pediatr* 2004;17:58-60.

84 Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, et al. Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* 2004;34:481-487.

85 O'Hara SM. Vesicoureteral reflux: latest option for evaluation in children. *Radiology* 2001;221:283-284.

86 Papadopoulou F, Efremidis SC, Oiconomou A, et al. Cyclic voiding cystourethrography: is vesicoureteral reflux missed with standard voiding cystourethrography? *Eur Radiol* 2002;12:666-670.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: Internationale Refluxklassifikation.....	7
Abbildung 2: Ureterovesikaler Übergang.....	8
Abbildung 3: Einmündung der Ureteren in die Blase.....	9
Abbildung 4: Prinzip der Phaseninversion (PI)	24
Abbildung 5a und b Altersverteilung der Patienten.....	26
Abbildung 6: Anzahl der diagnostizierten Refluxes mittels aller drei Methoden.....	35
Abbildung 7: Fallbeispiel.....	42
Abbildung 8: Transversalschnitt der Harnblase.....	45
Abbildung 9: Transversalschnitt durch die Blase einige Minuten nach KM-Applikation	46
Abbildung 10: Transperineale Darstellung einer Urethralstenose.....	49

Tabellen:

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Indikationen von Ultraschallkontrastmitteln	22
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Vesikoureteralen Reflux (VUR) im Ultraschall mit Kontrastmittel in Anlehnung an die Internationale Klassifikation (3)	32
Tabelle 3: Vergleich der Gradeinteilung zwischen Fundamentalem US (FUS) und Phasinversions- Ultraschall (PIUS)	38
Tabelle 4: Vergleich der Gradeinteilung zwischen Fundamentalem Ultraschall (FUS) und Miktionszytourographie (MCU)	39
Tabelle 5: Vergleich der Gradeinteilung zwischen Phaseninversions-Ultraschall (PIUS) und Miktionszystourethrographie (MCU)	40
Tabelle 6: Verbrauch an Levovist®	43
Tabelle 7: Verbrauch an Levovist-Packungen und Kosten nach allgemeiner Empfehlung	44
Tabelle 8: Übersicht Nierenbeckenkelchsystem (NBKS) im Durchmesser mit und ohne Vesikoureteralen Reflux (VUR). n = Anzahl der N-U-E	48
Tabelle 9: Anzahl der N-U-E =n mit Megaureter (>3mm) mit und ohne Vesikoureteralen Reflux	48
Tabelle 10: Indikationen für die Kontrastmittelgestützte Sonographie und die Miktionszystourethrographie (MCU) in der Diagnostik des Vesikoureteralen Reflux (VUR)	59

Abkürzungsverzeichnis

KM- Kontrastmittel

MCU- Miktionszystourethrographie

MI- Mechanischer Index

MRT- Magnetresonanztomographie

NBKS- Nierenbeckenkelchsystem

N-U-E- Niere- Ureter- Einheit

PI- Phaseninversion

US- Ultraschall

USKM- Ultraschallkontrastmittel

VUR- Vesikoureteraler Reflux

Danksagung

Mein Dank gilt allen Patienten und deren Eltern, die durch die freiwillige Teilnahme die vorliegende Studie ermöglicht haben.

Besonders danke ich meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Thomas Albrecht für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin für die gute Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt auch Dr. Dr. W. Hopfenmüller von dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie für seine Hilfe bei der Erfassung der Statistik.

Ganz herzlich danke ich Jozefa, Richard, Tanja und Timo Kopitzko, Dr. med. Irene Klingenberg, Birgit Müller, Dipl.-Ing. Rebecca Solfrian, die mich motiviert und unterstützt haben und mit ihren Ideen und Gesprächen einen wertvollen Beitrag zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.