

OBSTRUCTIEVE UROPATHIE
BIJ KINDEREN
VOORSPELENDE WAARDE VAN
99m Tc-DTPA
RENOGRAFISCHE STUDIES VERRICHT
TIJDENS MAXIMALE DIURESE

(OBSTRUCTIVE UROPATHY IN CHILDREN
PREDICTIVE VALUE OF 99m Tc-DTPA
RENOGRAPHIC STUDIES UNDER CONDITIONS
OF MAXIMAL DIURESIS)

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op gezag van de rector magnificus
Prof. Dr. A.H.G. Rinnooy Kan
en volgens besluit van het College van Dekanen.
De openbare verdediging zal plaatsvinden op
vrijdag 12 juni 1987 om 15.45 uur

door

RAMCHANDRA NANDLALL SUKHAI

geboren te Paramaribo

1987
Offsetdrukkerij Kanters B.V.
Alblasserdam

PROMOTIECOMMISSIE

Promotoren: Prof. Dr. R.J. Scholtmeijer
Prof. Dr. H.K.A. Visser

Overige leden: Prof. Dr. L.H.A. Monnens
Prof. Dr. M.A.D.H. Schalekamp

Deze studie werd verricht op de afdeling Kindergeneeskunde, subafdeling nephrologie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis en Erasmus Universiteit Rotterdam en de afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Rotterdam en Erasmus Universiteit Rotterdam.

Dit proefschrift kwam mede tot stand door financiële steun van de Nierstichting Nederland (subsidie no. C.81.300).

Aan alle kinderen

Inhoudsopgave

Hoofdstuk I	Introductie en vraagstelling; gevoerde werkwijze.....	7
Hoofdstuk II	Methoden van onderzoek.....	12
II.1.	Meest toegepaste methodieken in de literatuur; kritische beschouwing.....	12
II.1.1.	Fractionele excretie van het gefiltreerde water.....	12
	gedurende maximale diurese	
II.1.2.	Druk-flow studies.....	13
II.1.3.	Diuretische renografie.....	17
II.1.4.	Parenchymale Transport Tijd (PTT).....	19
II.2.	Eigen methode: renografie en PIFI methode onder.....	21
	condities van maximale diurese; kritische beschouwing	
II.2.1.	Renografie onder condities van maximale diurese.....	21
II.2.2.	Identificatie van functionerende.....	26
	parenchymgebieden door middel van de PIFI (Parenchymal area Identifying Functional Imaging) methode	
II.2.2.1.	FI (=Functional Imaging).....	28
II.2.2.2.	PIFI methode, modificatie van de FI;.....	28
	toepassing op de normale- en uitgezette nier	
II.2.2.3.	Beschouwing over de PIFI methode.....	38
II.2.2.4.	Beeldweergave met behulp van de PIFI.....	39
	methode	
II.2.3.	Gebruik van de renografische methode voor een.....	43
	kwalitatieve analyse van de afzonderlijke nier- functie	
Hoofdstuk III	Resultaten eigen onderzoek.....	44
III.1.	Onderzochte patiënten.....	44
III.2.	Prae-operatieve renografische resultaten.....	45
III.3.	Prae-operatieve PIFI resultaten.....	47
III.4.	Follow-up van de geopereerde en niet-geopereerde patiënten.....	47
III.5.	Patiëntenvoorbeelden.....	49

III.6.	Pathologisch-anatomische bevindingen bij geopereerde.....63	
	patiënten	
III.6.1.	Patiënten en methoden.....63	
III.6.2.	Resultaten.....64	
III.7.	Bespreking van de resultaten van het eigen onderzoek.....70	
III.7.1.	Patiëntengroep.....70	
III.7.2.	Renografische resultaten.....70	
III.7.3.	PIFI resultaten.....73	
III.7.4.	Correlatie tussen pathologisch-anatomische- en...73	
	renografische bevindingen bij geopereerde	
	patiënten	
Hoofdstuk IV	Algemene discussie en conclusies.....75	
Samenvatting.....	79	
Summary.....	84	
Literatuur.....	88	
Dankwoord.....	92	
Curriculum vitae.....	95	
Appendix:.....	96	
1.	Evaluation of obstructive uropathy in children...97	
	^{99m} Tc-DTPA renography studies under conditions	
	of maximal diuresis. Sukhai RN, Kooij PPM,	
	Wolff ED, Scholtmeijer RJ, van der Heijden AJ.	
	British Journal of Urology 1985;57:124-129.	
2.	Predictive value of ^{99m} Tc-DTPA renography.....103	
	studies under conditions of maximal diuresis	
	for the functional outcome of reconstructive	
	surgery in children with obstructive uropathy.	
	Sukhai RN, Kooij PPM, Wolff ED, Scholtmeijer RJ.	
	British Journal of Urology 1986; 58:596-600	
3.	Parenchymal area identifying functioning imaging:...108	
	A renographic method under conditions of maximal	
	diuresis in children with obstructive uropathy.	
	Kooij PPM, Sukhai RN.	
	To be submitted for publication.	

Lijst van in de tekst gebruikte afkortingen

IVP	= Intra Venous Pyelogram (Intraveneus pyelogram)
GFR	= Glomerular Filtration Rate (Glomerulaire Filtratiesnelheid)
HVE	= Hypotonic Volume Expansion (Hypotone Volume Expansie)
^{99m}Tc -DTPA	= Technetium 99m - Diethyleen Triamine Penta Aziijnzuur
^{51}Cr -EDTA	= Chromom 51 - Ethyleen Diamine Tetra Aziijnzuur
FEFW	= Fractional Excretion of Filtered Water (Fractionele Excretie van gefiltreerd Water)
PTT	= Parenchymal Transit Time (Parenchymale Transport Tijd)
a.p.	= area of parenchyma
FI	= Functional Imaging (Tijd-activiteitscurve in gebieden van de nier)
PIFI	= Parenchymal area Identifying Functional Imaging (Identificatie van functionerende parenchymale gebieden)

HOOFDSTUK I

Introductie en vraagstelling; gevoerde werkwijze

In de paediatrische nephrologische- en urologische praktijk wordt dilatie van de hogere urinewegen regelmatig waargenomen (1). Vaak werd in het recente verleden op grond van de klinische bevindingen en de resultaten van het intraveneuze pyelogram (I.V.P.) besloten of operatieve correctie nodig was of niet. De grondgedachte achter iedere operatie was verdere beschadiging aan de nier(en) te voorkomen door de hoge druk in het systeem te verminderen of teniet te doen en stasis op te heffen (2,3). Enerzijds was bij (acute) obstructie van de hogere urinewegen reeds eerder aangetoond dat de glomerulaire functie afneemt naarmate de obstructie langer duurt (4,5). Anderzijds bleek bij een deel van de patiënten echter dat er postoperatief op het I.V.P. geen vermindering van dilatatie optrad (6). Dit zou kunnen betekenen dat niet iedere vorm van dilatatie als obstructief moet worden beschouwd. In 1973 heeft Johnston reeds gewezen op het bestaan van extreem uitgezette calices, zogenaamde "megacalicoses". Bij deze vorm van hydronephrose was er geen sprake meer van een hoge druk in het systeem en was operatie volgens hem dan ook niet noodzakelijk (6). In de afgelopen 15 jaar heeft men getracht diverse methodieken aan te geven aan de hand waarvan men in staat zou zijn beter de operatie-indicatie te stellen, met andere woorden waarmede beter onderscheid kon worden gemaakt tussen obstructieve en niet-obstructieve hogere urinewegsystemen (7,8).

Barratt en Chantler beschreven bij een groep zuigelingen met dubbelzijdige dilatatie van de urinewegen een vermindering van de fractionele excretie van gefiltreerd water tijdens maximale diurese, als er sprake was van werkelijke obstructie (9). De fractionele excretie werd berekend door de urineflow te delen door de glomerulaire filtratiesnelheid, waarbij in de formule uiteindelijk de plasma creatinineconcentratie werd gedeeld door de urine creatinineconcentratie. Postoperatief bleek de grootste toename van de glomerulaire filtratie op te treden bij die patiënten, die prae-operatief de laagste waarden hadden voor de fractionele excretie van het gefiltreerde water. Met behulp van deze methode was men echter

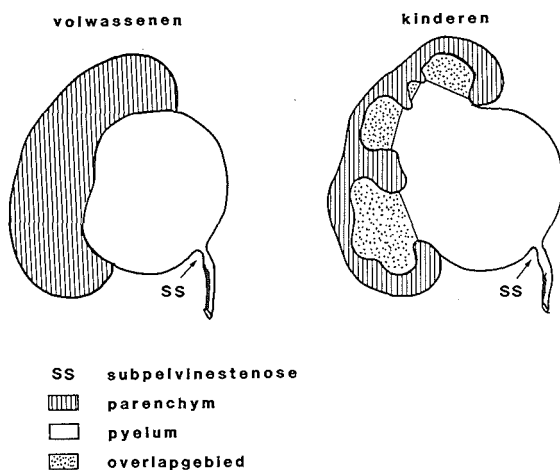
alleen in staat een verandering van de totale nierfunctie te meten. Een verandering van de functie van de nieren afzonderlijk, kon echter niet worden gemeten. Verder bleek een orale waterbelasting gedurende minimaal 5 uur noodzakelijk te zijn om de staat van maximale diurese te bereiken, hetgeen een belangrijke handicap van het onderzoek was.

Whitaker onderzocht de uro-dynamische kwaliteiten van het hogere urinewegsysteem bij obstructieve uropathie (10). Via een nephrostomie-catheter werden de urinewegsystemen geperfundeed met contrastvloeistof of fysiologisch zout onder een constante flow van 10 ml. per minuut. De drukken in het pyelum die tijdens de studie werden gemeten, waren een maat voor de detectie van obstructie van de hogere urinewegsystemen. De obstructie kon pas van belang worden geacht als de druk in het urinewegsysteem opliep tot een kritische waarde van groter dan 20 cm. water om dezelfde urineflow van 10 ml. per minuut door de ureter en het pyelum te garanderen.

Dat deze invasieve methode geen duidelijk uitsluitsel geeft over het wel of niet bestaan van obstructie werd in de jaren na 1980 steeds meer benadrukt (11,12).

Renografische studies ter bestudering van de functie van de nieren afzonderlijk, waren reeds uitgebreid beschreven (13,14,15,16,17). Met de introductie van de diuretische renografie door O'Reilly in 1978 en Koff in 1979 werd een nieuwe onderzoeksmethode ingevoerd, die niet invasief was en beduidend minder stralenbelastend was dan een I.V.P. (18,19). Zij gebruikten de volgende methode: Diëthyleen triamine penta azijnzuur gekoppeld aan het radioactieve ^{99m}Tc , ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$) werd intraveneus toegediend. Deze verbinding gedraagt zich als inuline en wordt glomerulair gefiltreerd. Op het tijdstip dat de maximale radioactiviteit in de tijd voor de betreffende nier werd bereikt, werd frusemide intraveneus toegediend. Op deze wijze werd een extra diurese bewerkstelligd om zodoende het hogere urinewegsysteem onder extreme condities te onderzoeken. De diuretische renografie leek als belangrijk voordeel te hebben dat deze niet invasief was en naast de glomerulaire functie ook de uro-dynamische kwaliteiten tot op zekere hoogte weergaf. Bij deze vorm van renografie bleek echter dat de resultaten afhankelijk waren van de mate van dilatatie van de urinewegen en de hydratietoestand van de patiënt (20,21,22,23,24,25).

Britton en medewerkers (1979) beschreven een isotopenstudie met behulp van ^{99m}Tc -DTPA waarbij de passage van het isotoop vanuit het parenchymgebied naar het verzamelsysteem (pyelum) werd onderzocht (26). Met behulp van computerfaciliteiten en deconvolutie-analyse kon de passagetijd van het isotoop worden bepaald. Het principe van deze studie is dat er bij obstructie in de hogere urinewegen een belangrijke mate van resorptie van water en zout plaatsvindt in de proximale tubulus (4,9). Hierdoor ondergaat de passage van het niet resorbeerbare ^{99m}Tc -DTPA een vertraging vanuit het parenchym naar het pyelum. Bij deze methode echter is het van essentieel belang dat er duidelijk onderscheid kan worden gemaakt tussen het parenchym en het pyelum van de nier. In een populatie die uit volwassenen bestond was deze methode te gebruiken vanwege het feit dat het onderscheid tussen parenchym en het pyelum goed was te maken. De toepasbaarheid echter van de parenchym transporttijd (PTT) bij kinderen met obstructieve uropathie is niet goed mogelijk omdat het pyelum en de kelken dikwijls zo ernstig zijn uitgezet dat er een belangrijke overlap bestaat van het pyelum over het parenchym (figuur 1).



Figuur 1. Bij een subpyelostenose is bij volwassenen dikwijls goed onderscheid te maken tussen het pyelum en het parenchym. Echter bij kinderen blijkt dit vaak niet goed mogelijk en bestaat er een belangrijk overlap gebied.

De volgende vraagstelling lag ten grondslag aan het in het proefschrift beschreven onderzoek:

1. Is het mogelijk een niet-invasieve en eenvoudige methode aan te geven om op een betrouwbare manier obstructieve hogere urinewegsystemen te onderscheiden van niet-obstructieve urinewegsystemen?
2. Is het mogelijk een predictieve waarde aan de onderzoeksmethode toe te kennen opdat op voorhand kan worden gesteld welke systemen baat zouden kunnen hebben bij een operatie en welke niet?
3. Is kwantificeren van de verbetering van de nierfunctie na de operatie mogelijk?

Een van de belangrijkste uitgangspunten was dat de onderzoeken onder gestandaardiseerde condities moesten worden uitgevoerd wat (veelal) niet het geval was bij de in de literatuur beschreven studies. Standardisatie zou het mogelijk maken de patiëntenstudies in de follow-up periode te vergelijken. Er werd gekozen voor een isotopenstudie door middel van het ^{99m}Tc -DTPA onder condities van maximale diurese, verkregen tijdens hypotone volume expansie (HVE) (27,28).

Van deze ^{99m}Tc -DTPA renografische studies kon op voorhand worden gesteld dat:

- a. het mogelijk was de functie van de nieren afzonderlijk (in percentages) vast te stellen.
- b. inzicht in de uro-dynamische kwaliteiten van het hogere urinewegsysteem verkregen zou worden.

Deze uro-dynamische eigenschappen zijn op twee manieren bestudeerd:

- a. met curven over de totale nier, met andere woorden over het parenchym en het pyelum.
- b. met een speciale rekenmethode, genaamd PIFI (=Parenchymal area Identifying Functional Imaging).

In de loop van de studieperiode werd het duidelijk dat door een speciale procedure toe te passen gedurende de eerste 7 minuten periode van het scanonderzoek, goede informatie kon worden verkregen over de functionerende parenchymale gebieden.

In hoofdstuk II worden de onderzoeksmethoden die in de literatuur het meest worden genoemd en relevant zijn voor dit onderzoek, uitgebreid beschreven. Aan de eigen methode wordt uitvoerig aandacht geschonken. Tevens wordt de eigen methode vergeleken met andere onderzoeksmethoden.

In hoofdstuk III worden de patiëntenpopulatie en de resultaten van het onderzoek beschreven. In dit proefschrift zijn 51 patiënten beschreven die in de periode juni 1982 tot en met maart 1985 aan de afdelingen kindergeneeskunde/kinderurologie van het Academisch Ziekenhuis/Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam werden aangeboden. De follow-up periode van de patiënten was 1 tot 4 jaar. De indicatie tot operatie werd door de kinderooloog gesteld op basis van de klinische gegevens en de resultaten van het I.V.P. De scanresultaten onder HVE-condities en frusemide hadden daarbij geen doorslaggevende betekenis. Zowel de renografische resultaten als de resultaten van het onderzoek naar de functionerende parenchymale gebieden worden beschreven. Van 2 patiënten worden de gegevens als voorbeeld nader uitgewerkt. Tevens wordt bij een aantal geopereerde patiënten nagegaan of een correlatie gelegd kan worden tussen pathologisch-anatomische resultaten en de renografische bevindingen. Ten slotte volgt in hoofdstuk IV een algemene discussie, waarbij ook de belangrijkste conclusies van het onderzoek worden genoemd.

Hoofdstuk II

Methoden van onderzoek

II.1. Meest toegepaste methodieken in de literatuur; kritische beschouwing

II.1.1. Fractionele excretie van het gefiltreerde water gedurende maximale diurese.

Tijdens acute obstructie van de hogere urinewegen zal tengevolge van de toegenomen resorptie van water en zout in de proximale tubulus de vorming van "vrij water" afnemen (5,9). Het "vrij water" wordt berekend door het filtraat, aanwezig in de proximale tubulus, te verminderen met de clearance van de osmolaire stoffen. Als men dit "vrij water" relateert aan de glomerulaire filtratie verkrijgt men op deze wijze de fractionele excretie van het gefiltreerde water. Het onderzoek moest plaatsvinden onder condities van maximale diurese om een constante urineflow te verkrijgen. De constante urineflow was verder noodzakelijk om te mogen veronderstellen dat in een zogenaamde "steady state" fase de urine die op het moment via mictie geproduceerd werd, practisch een weergave was van het tubulaire filtraat; er was dus nooit sprake van een belangrijke invloed van stase op de geproduceerde hoeveelheid water en zouten in de door mictie verkregen urine. De patiënten die aldus de laagste fractionele excretie van het gefiltreerd water praë-operatief zouden vertonen hadden op grond van bovenstaande gegevens postoperatief de beste kans om verbetering in de glomerulaire filtratie te verkrijgen.

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) werd bepaald door middel van de ⁵¹Cr-EDTA (ethyleen-diamine tetra azijnzuur) isotopen studies.

De fractionele excretie van het gefiltreerde water (=FEFW) werd als volgt berekend:

$$\frac{V}{GFR} = \frac{V}{U_C V / P_C} = \frac{P_C}{U_C}$$

(V=urineflow, GFR=glomerulaire filtratiesnelheid, U_C=creatinine concentratie in de urine, P_C=creatinine concentratie in het plasma). Bovenstaande formule is onafhankelijk van de urineflow, die alleen op een invasieve manier kan worden gemeten. Een voordeel van deze methode van onderzoek is dat slechts één portie urine vereist is, zodat er geen 24-uurs urine verzameld behoeft te worden. De belangrijkste

kritische kanttekeningen die bij deze door Barratt en Chantler (9) beschreven methode gemaakt kunnen worden zijn de volgende:

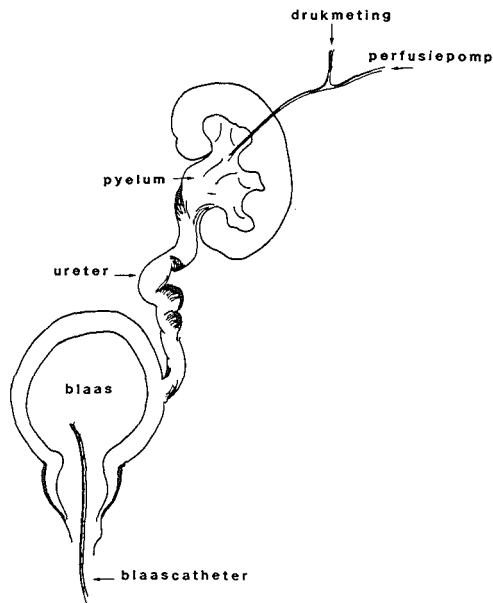
- de "normaalwaarden" voor de fractionele excretie werden bij volwassenen bepaald en niet bij kinderen. Het is bekend dat de tubulusfunctie bij het jonge kind nog onvoldoende ontwikkeld is; tevens is er een verschil in rijping tussen de proximale- en distale tubulus (29). Het ligt dan voor de hand te veronderstellen dat normaalwaarden voor kinderen anders zullen zijn dan die voor volwassenen. Het vergaren van normaalwaarden bij kinderen valt vanuit medisch- ethisch oogpunt vanwege het invasieve karakter van het onderzoek niet goed te verantwoorden.
- het hierboven beschreven onderzoek duurt minstens 5 uur, wat de praktische haalbaarheid reeds bemoeilijkt.
- het aantal patiënten dat in het onderzoek werd betrokken bedroeg slechts 10; tevens was het een sterk heterogene groep.
- met behulp van de fractionele excretie van gefiltreerd water is alleen de functie van beide nieren tezamen te onderzoeken. Deze methode faalt bij eenzijdige nieraandoeningen. In de paediatrische praktijk blijkt dat de meeste kinderen een eenzijdige aandoening hebben, wat de toepasbaarheid van deze methode sterk zal beperken (1).

II.1.2. Druk-flow studies

Volgens Whitaker die de basis legde voor de uro-dynamische studies van de hogere urinewegen is er sprake van obstructie, als de druk proximaal in het urinewegsysteem stijgt om de normale urineflow te handhaven (10). In zijn studies werd het bovenste urinewegsysteem via een nephrostomie-catheter geperfundeed met een constante flow van 10 ml. per minuut met fysiologisch zout of contrastmedium. Deze catheter werd bij kinderen onder algehele anaesthesie ingebracht. Tevens werd een blaascatheter ingebracht waardoor de druk in de blaas tijdens de perfusiestudies simultaan met de druk in het pyelum gemeten kon worden. Het drukverschil tussen het pyelum en de blaas is de druk die nodig is om de vloeistof door het urinewegsysteem te transporteren bij een gestandaardiseerde flow van 10 ml. per minuut. De relatieve hoge urineflow van 10 ml. per minuut was nodig om het systeem onder druk te zetten om zodoende de maximale druk uit te oefenen die nodig was om de

geringste vorm van obstructie vast te stellen (figuur 2). Omdat bij deze flow de peristaltische golf werd onderdrukt kon het drukverschil worden gemeten. In de studies werd een drukverschil tussen pyelum en blaas tot 15 cm. als normaal beschouwd. Drukverschillen groter dan 22 cm. water waren bewijzend voor obstructie en deze urinewegsystemen behoefden chirurgische interventie. Als de druk tussen 15 en 20 cm. water was, was er sprake van een dubieuze obstructie.

druk-flowmeting volgens Whitaker.



Figuur 2. Druk-flow meting volgens Whitaker

Met behulp van een nephrostomiecatheter wordt fysiologisch zout of een contrastmiddel in het pyelum geperfundeerd waarbij ook de drukmeting kan worden verricht.

Door tegelijk de blaasdruk te meten kan men de perfusiedruk (= druk in het pyelum - druk in de blaas) meten.

De studies van Whitaker zijn en worden regelmatig toegepast bij volwassenen (30). In de afgelopen periode is op deze manier belangrijke informatie verkregen omtrent de uro-dynamische kwaliteiten van het hoger urinewegsysteem. Echter, vanwege het invasieve karakter en vanwege het feit dat hoge drukken gemeten in het pyelum niet altijd obstructie (11,12) weergeven, hoort men zeker bij kinderen, enigszins terughoudend te zijn met het toepassen van deze techniek.

Djurhuus (12) onderzocht 22 patiënten, hoofdzakelijk volwassenen met unilaterale hydronephrose als gevolg van een subpelvine stenose. De intrapelvine druk werd direct prae-operatief gemeten tijdens constante perfusie met een flow van 8-10 ml/min. Twee catheters werden in het pyelum geplaatst. De een voor registratie van de druk en de ander voor perfusie van vocht. Tevens werd een blaascatheter bij de patiënten ingebracht. Daarnaast werd een isotopenstudie verricht door middel van ^{131}I -jodium-hippuran of ^{133}I -jodium-hippuran. Alle patiënten werden geopereerd, waarbij een pyelumplastiek volgens Anderson-Hynes werd uitgevoerd. De renografische studies werden postoperatief na 6 maanden en 12 maanden herhaald. Druk-flow studies werden echter niet herhaald. Prae-operatief werd bij 12 patiënten obstructie vastgesteld door middel van de druk-flow studies; 4 patiënten hadden een twijfelachtige obstructie en 6 patiënten vertoonden een niet-obstructief beeld. Zes maanden na de operatie was er bij de isotopen studies bij 3 patiënten een significante daling van meer dan 10% van de individuele nierfunctie te zien. Bij 10 patiënten daarentegen was er een significante toename van de individuele nierfunctie, gemeten 2 minuten na de injectie van het isotoop. Bij al deze laatstgenoemde patiënten was het opvallend dat er geen correlatie was tussen de druk-flow bevindingen en uiteindelijke uitkomst (gesteld door de renografische bevindingen). De postoperatieve toename in de 2-minuten uptake van radioactief materiaal was het meest duidelijk in de groep patiënten bij wie een lagere druk met behulp van de druk-flow studies was gemeten. Hierbij dient gesteld te worden dat deze groep slechts uit 3 patiënten bestond. De resultaten van de postoperatieve renografische studies na 12 maanden verschilden niet of nauwelijks van de studies die 6 maanden na de operatieve ingreep werden uitgevoerd. De belangrijkste conclusie uit deze patiëntengroep was dat de druk-flow studies van geen betekenis zijn voor de bepaling van de uiteindelijke prognose van

patiënten met obstructieve uropathie. De gescheiden, procentuele nierfunctie berekend 2 minuten na de injectie van het ^{99m}Tc -DTPA was naar de mening van Djurhuus en medewerkers de belangrijkste parameter voor herstel van de nierfunctie. In de gehele follow-up periode van deze patiëntengroep werd als "gouden standaard" de 2-minuten uptake van het radio-actieve materiaal door de afzonderlijke nieren gehanteerd.

Gonzalez (11) verrichtte bij 33 kinderen met 41 gedilateerde hogere urinewegsystemen eveneens druk-flow studies en diuretische renografie. De druk-flow studies werden verricht zoals beschreven door Whitaker (10). Renografische studies werden verricht onder zogenaamde normale hydratatie toestand waarbij als isotoop het ^{99m}Tc -DTPA werd gebruikt. De resultaten van de renografische studies werden beoordeeld op de manier zoals door O'Reilly is beschreven (voor uitwerking van deze methode wordt verwezen naar Hoofdstuk II.1.3). Drie urinewegsystemen konden worden gekarakteriseerd als type II renografische curven, 23 systemen werden gekarakteriseerd als type IIIa renografische curven en 15 systemen werden als type IIIb renografische curven gekarakteriseerd. Echter bij 6 van de 17 patiënten uit de groep met de renografische curve type IIIa waren de druk-flow studies afwijkend met drukwaarden hoger dan $22 \text{ cmH}_2\text{O}$, hetgeen pleitte voor obstructie. Daarentegen bleken 9 van de 15 patiënten uit de groep met de renografische curve type IIIb, tijdens de perfusie studie een druk in het pyelum te hebben van minder dan $15 \text{ cmH}_2\text{O}$. Volgens deze studies zouden de systemen niet obstructief zijn.

Zowel uit de studies van Djurhuus (12) als uit de studies van Gonzalez (11) blijkt dat er een grote discrepantie bestaat tussen druk-flow studies en renografie.

Dat de conventionele Whitaker-test niet altijd betrouwbaar is, werd ook door Lupton aangetoond (31). Pas bij verhoging van de perfusieflow van 10 ml. per minuut tot 20 ml. per minuut bleek bij een aantal patiënten uit zijn studiegroep een obstructief patroon aangetoond te kunnen worden.

Bij een groep vrijwilligers constateerde Lupton dat er na diuretica of na drinken van bier, gemakkelijk een urineflow van meer dan 30 ml. per minuut werd bereikt. Waarschijnlijk hebben sommige patiënten alleen

Klachten ten tijde van een forse diurese. De zogenaamde "bier-nier", dat wil zeggen een intermitterende hydronephrose, die optreedt tijdens of vlak na het drinken van een grote hoeveelheid vocht, is daarvan een voorbeeld. Druk-flow studies kunnen slechts een bepaald aspect van het probleem van de obstructieve uropathie belichten en wel de uro-dynamische kwaliteiten, maar zij vertellen ons niets over de renale functies. Hierdoor is met deze methode slechts een deel van de vraag of er obstructie is of niet, te beantwoorden.

II.1.3. Diuretische renografie

Vanwege het invasieve karakter van de druk-flowstudies werd er gezocht naar een niet invasieve methode teneinde het onderscheid tussen obstructieve en niet-obstructieve hogere urinewegsystemen mogelijk te maken. Isotopen studies met behulp van ^{99m}Tc -DTPA (technetium 99m - diëthyleen triamine penta anzijnzuur) leenden zich daar goed voor. De verbinding DTPA gedraagt zich min of meer als inuline en wordt volledig door de glomerulus gefiltreerd, waarbij er praktisch géén secretie of resorptie via de tubuli plaatsvindt. De koppeling van het DTPA aan het ^{99m}Tc , een gammastraler met een halfwaardetijd van ongeveer 6 uur, maakt het mogelijk de passage van het DTPA door de nier te volgen (13). Behalve het niet-invasieve karakter van de isotopen studies bleek er nog een voordeel: de stralenbelasting is voor de patiënt beduidend geringer dan bij een I.V.P. Verder bleek dat de bepaling van de gescheiden nierfunctie met behulp van deze methode goed mogelijk was (13). Het zogenaamde "mixing chamber" effect werd in belangrijke mate gereduceerd door de toediening van frusemide als diureticum, enkele minuten na de injectie van het isotoop. Dit "mixing chamber" effect treedt op als sterk gedilateerde urinewegsystemen onvoldoende goed geledigd worden en het isotoop hierdoor langer in de systemen blijft "hangen", waardoor het beeld van stase ontstaat. O'Reilly (18) gebruikte bij de diuretische renografie een methode die hieronder wordt beschreven:

De patiënt verkeerde in een normale hydratietoestand en werd in zittende positie met de gammacamera aan de voorzijde onderzocht. De patiënt werd gevraagd de blaas te ledigen. Op tijdstip 0 werd het ^{99m}Tc -DTPA intraveneus toegediend en werd de verdeling hiervan over het lichaam vastgelegd met behulp van een computer. Hierna werd 0,5

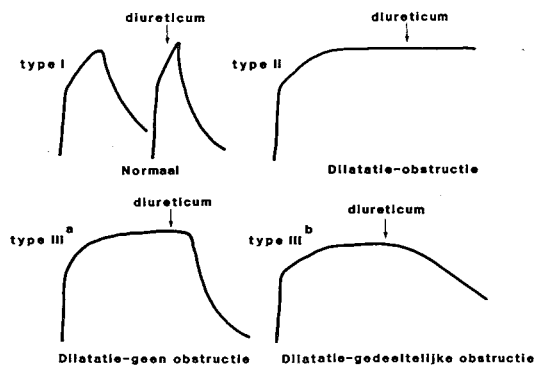
mg. per kg. frusemide intraveneus toegediend. Het tijdstip van het toedienen van de frusemide was afhankelijk van de te verwachten pathologie. Als er sprake was van een normaal systeem werd de frusemide na 2 minuten toegediend. Bij de gedilateerde systemen echter werd dit pas na 20 minuten toegediend. De verschillende renografische curven die dan werden verkregen zijn afgebeeld in figuur 3:

- type I : snelle opname van activiteit binnen 2 minuten na injectie van het isotoop, gevolgd door een fase waarbij voornamelijk glomerulus filtratie plaatsvindt. Daarna een excretiefase waarbij het isotoop wordt uitgescheiden. Dit type I curve patroon wordt bij normale, niet gedilateerde urinewegen gevonden.
- type II : redelijk snelle opname van activiteit na injectie; echter gestoorde glomerulus filtratie en plateauvorming in de excretie fase, ook na toediening van lasix, hetgeen obstructie inhoudt.
- type IIIa: gedilateerd systeem; pas na toediening van frusemide blijkt het systeem zich goed te ledigen, waarmede het niet-obstructieve karakter is aangetoond.
- type IIIb: gedilateerd en partieel geobstrueerd systeem gezien een matige reactie op de frusemidetoediening.

De diuretische renografie bracht op een niet invasieve manier een belangrijke wending in het onderzoek naar de aard van obstructie. Met behulp van deze methodiek was men in staat de glomerulaire nierfunctie (2-minuten opname van radio-isotoop na intraveneuze injectie) en het aspect van de uro-dynamische kwaliteiten van het urinewegsysteem te onderzoeken.

Uit de literatuur blijkt echter dat er patiënten zijn waarbij de diuretische renografie een obstructie vertoonde terwijl tijdens de operatie of tijdens druk-flow studies een niet-obstructief beeld werd geconstateerd (18,19,21,22,23,24,32). Dit was vooral het geval bij de sterk gedilateerde bovenste urinewegsystemen waarbij het zogenaamde "mixing chamber"-effect optrad. Aan de andere kant zijn er ook gevallen beschreven waarbij de diuretische renografie een niet-obstructief beeld vertoonde terwijl bij operatie of bij druk-flow studie een obstructie werd aangetoond (35). Deze situaties deden zich met name voor bij onvoldoende goed gehydrateerde patiënten (11,27,31, 36). Het blijkt duidelijk dat de hydratietoestand van de patiënt

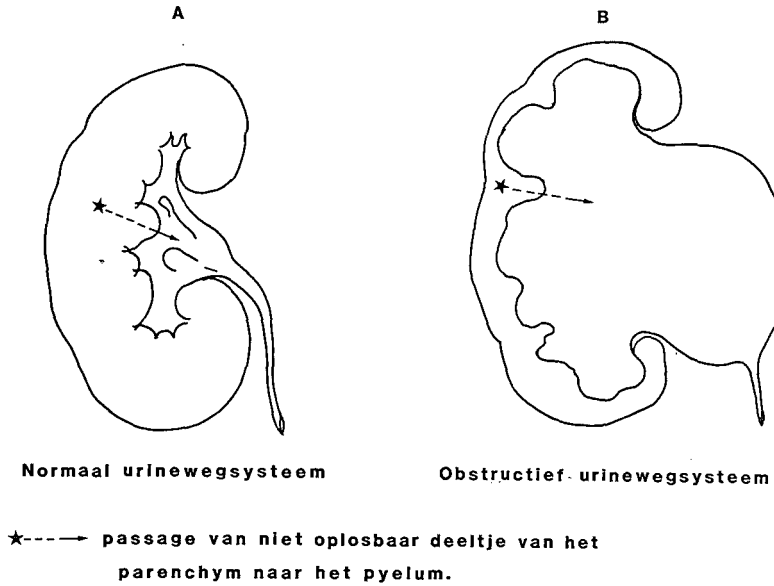
essentieel is voor de interpretatie van de resultaten. Een belangrijk deel van de problematiek rond de beoordeling van de diuretische renografie zal opgelost kunnen worden als de studie onder gestandaardiseerde condities kan worden verricht.



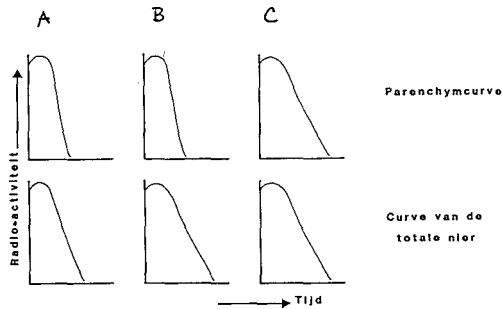
Figuur 3. Diuretische renografie volgens O'Reilly; verschillende aspecten (Type I, type II, type IIIa, type IIIb), vóór en na toediening van frusemide.

II.1.4. Parenchymale Transport Tijd (PTT) (26)

Britton en medewerkers maakten gebruik van het feit dat bij (acute) obstructie vanwege een toegenomen resorptie van water en zout een vertraging van het transport van niet-oplosbare producten (zoals het $^{99m}\text{Tc-DTPA}$) vanuit het parenchym naar het verzamelstelsel, in casu het pyelum, plaatsvindt (26) (figuur 4). Na intraveneuze injectie van 10 tot 15 mCi (=370 tot 555 MBq) $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, werden de scangegevens gedurende 20 tot 30 minuten verzameld. Hierbij werd gebruik gemaakt van een gammacamera en computerfaciliteiten (100 beelden, elk van 10 seconden opgenomen in een 64x64 matrix). De gammacamera werd dorsaal van de patiënt geplaatst en de patiënt verkeerde in een normale hydratietoestand. Na 30 minuten werden alle beelden samengevoegd om op deze manier de totale nier te visualiseren. Dankzij latere opnamen (aan het eind van de studie) was het mogelijk het pyelum-calyces systeem te onderscheiden van het parenchym. De betreffende gebieden van isotopen activiteit (pyelum-nierparenchym-vasculair gebied) werden met behulp van een speciale "lichtpen" op het verkregen samengestelde



Figuur 4. Parenchymale Transport Tijd [volgens Britton en Whitfield (26)]. Bij acute obstructie (B) zal het deeltje (*) een vertraging ondergaan tijdens de passage vanaf het parenchym naar het pyelum; dit is het gevolg van toegenomen resorptie van water en zout in de proximale tubulus.



Figuur 5. Renografische retentiecurven volgens Britton en Whitfield (26) van een normale nier (A), een nier met een gedilateerd pyelum (B) en een nier met een gedilateerd - en obstructief pyelum (C). In situatie A blijven zowel de parenchymale retentiecurve als de totale niercurve gelijk, terwijl in situatie B de totale niercurve een toegenomen transporttijd laat zien. In situatie C is de transporttijd zowel in het parenchym als in de totale nier verlengd.

beeld geïdentificeerd. Daarna werden activiteitscurven in de tijd aangeduid voor deze gebieden. Het oppervlak onder de curve van de gehele nier werd verminderd met het oppervlak onder de curve van het renale pyelum waarbij het parenchymgebied werd verkegen [zogenaamde retentiecurven, figuur 5 (26)]. In de gedilateerde, niet obstructieve nier is te zien dat de parenchym retentiecurve normaal is en dat slechts de totale niercurve een toename van retentie van isotoop laat zien vanwege de dilatatie van het pyelum-calyces systeem.

Dankzij deconvolutie analyse (= een mathematische analyse waarbij berekend wordt hoe de curve zou zijn bij toediening van het isotoop als bolus in de arteria renalis) is de mogelijkheid aanwezig de gemiddelde tijd te berekenen die nodig is voor het transport van het isotoop van het parenchym naar het urineverzamelstelsel (39). Deze tijdsfactor wordt uitgedrukt in a.p. eenheden (= area of parenchyma). 1 a.p. eenheid is gelijk aan 2 seconden. De waarde van de PTT in normale systemen is kleiner dan 72 a.p. eenheden. Er is sprake van obstructie als de PTT groter dan is dan 78 eenheden. Tussen 72 en 78 eenheden is er sprake van een dubieuze obstructie.

In hoofdstuk I is reeds vermeld dat de methode van Britton en medewerkers (26) niet geschikt is gebleken voor studies bij kinderen. In de door hen beschreven studie wordt een totale scanperiode van tussen de 20 en 30 minuten gebruikt; verder dient er een goed onderscheid tussen parenchym en pyelum op de verzamelde beelden te zijn. Bij kinderen met obstructieve uropathie komt het zelden voor dat zowel pyelum als parenchym scherp op het beeldscherm te onderscheiden zijn. Zelfs bij kinderen met normale hogere urinewegen, waarbij door middel van deconvolutie analyse onder condities van maximale diurese de parenchymale gebieden werden opgespoord, bleek de PTT bij slechts 41% van de onderzochte urinewegsystemen te kunnen worden bepaald (39).

II.2. Eigen methode: renografie en PIFI methodiek onder conditie van maximale diurese; kritische beschouwing

II.2.1. Renografie onder condities van maximale diurese

Gezien het feit dat een aantal patiënten hun klachten vertonen ten tijde van verhoogde vochtname en diurese, lijkt het juist de studie

te verrichten onder condities van maximale diurese. Dit werd teweeg gebracht door hypotone zoutinfusie. Na een orale waterbelasting van 20 ml. per kg. lichaamsgewicht, werd gedurende een periode van 2 uur NaCl. 0,45% met glucose 2,5% intraveneus toegediend. De hoeveelheid intraveneus vocht bedroeg 2000 ml. per 1.73m^2 lichaamsoppervlak. Urinemonsters werden verkregen door de patiënt op gezette tijden te laten plassen; zuigelingen en peuters kregen een urinezakje aangeplakt om de urine op te vangen. Bloedmonsters werden via een ingebrachte veneuze catheter verkregen (27,29).

Na de intraveneuze vochttoediening werd een $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA scan verricht. Voor de registratie en verzameling van gegevens werden een gammacamera (LFOV, Siemens Gammasonics) en een computer (Gamma-11, DEC) gebruikt. De toegediende dosering isotoop bedroeg 74 MBq per 1.73m^2 lichaamsoppervlak intraveneus (met een minimum van 18,5 MBq), terwijl de patiënt in rugligging werd geplaatst met de gammacamera dorsaal. Computergegevens werden verzameld in een 64×64 matrix; 54 frames van 20 seconden en 6 frames van 60 seconden. De analoge gegevens van de gammacamera werden verzameld in 4 plaatjes van 30 seconden. 2 Minuten na de intraveneuze toediening van het isotoop werden 150.000 counts geteld en de tijd die daarvoor nodig was (T seconden) genoteerd. 5, 10, 15, 20 en 25 Minuten na de intraveneuze toediening van het isotoop werden opnieuw plaatjes verzameld gedurende T seconden. Daarna werd de patiënt verzocht de blaas te ledigen.

30 Minuten na toedienen van het isotoop werd frusemide (0,2 - 0,4 mg. per kg. lichaamsgewicht) intraveneus toegediend. Opnieuw werden de computergegevens, zoals boven beschreven, verzameld en werden gegevens voor de gammacamera verzameld voor perioden van T seconden respectievelijk 5, 10 en 15 minuten na de toediening van frusemide.

De analyse van de gegevens bestond uit de visuele inspectie van de analoge gammacamera opname en de tijd-activiteitscurve van de renale gebieden, gemeten met de computer. In de meeste gevallen fungeerde de contralaterale nier als controle. In figuur 6 en 7 zijn voorbeelden weergegeven van een normale, een geobstrueerde en een niet-geobstrueerde gedilateerde nier.

De diuretische renografie betekende een belangrijke vooruitgang in de scantechnieken van de nier met name omdat met behulp van de methode het voor het eerst mogelijk werd enerzijds de glomerulaire nierfunctie van de afzonderlijke nieren te bepalen en anderzijds een beeld te ver-

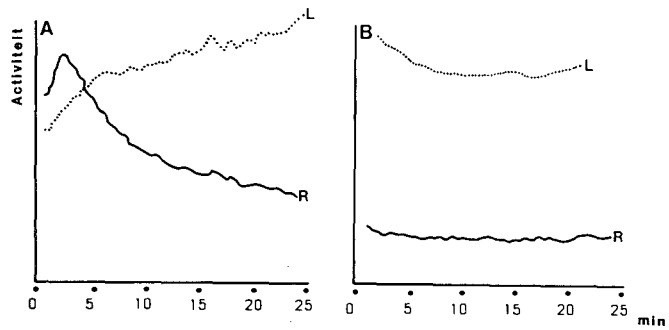
krijgen van het obstructieve karakter van de hogere urinewegen. Dat de diuretische renografie echter als methode te kort schoot bij de patiënten met een sterk gedilateerd hogere urinewegsysteem, bleek ook uit de studies van Koff (19) en Shore (25).

Daarentegen bood de renografie onder condities van hypotone volume-expansie de mogelijkheid om de patiënt onder gestandaardiseerde condities te onderzoeken zodat in de loop van de follow-up periode de scanstudies met elkaar vergeleken konden worden. Tevens was het mogelijk om het zogenaamde "mixing chamber"-effect te vermijden (zie voor verdere uitleg over dit effect hoofdstuk II.1.3.).

Het intraveneus toedienen van frusemide aan een zuigeling kan onder niet-gestandaardiseerde condities leiden tot dehydratie en shock. Dit probleem wordt vermeden door de patiënten onder een gestandaardiseerde conditie tijdens maximale diurese te onderzoeken.

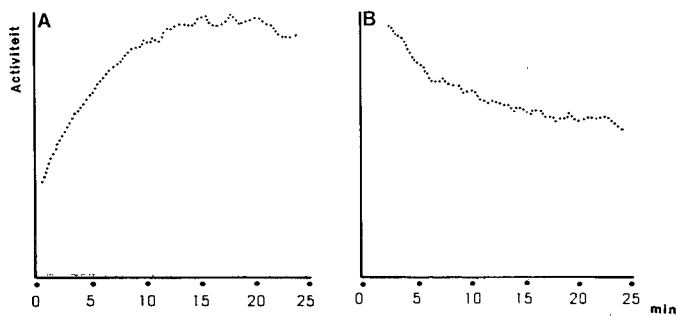
Enkele kritische kanttekeningen die bij de renografie onder condities van maximale diurese gemaakte kunnen worden zijn de volgende:

- bewegingsartefacten: het is duidelijk dat bewegingen van de patiënt ten tijde van de scanonderzoeken een belangrijk artefact in het renogram kunnen veroorzaken. Dit probleem werd in de studie voor een belangrijk deel ondervangen door de jonge kinderen in een vacuüm matras te wikkelen.
- vullingstoestand van de blaas: tijdens de renografische studies onder condities van maximale diurese zou vanwege de hoge urineflow de blaas zeer sterk gevuld kunnen zijn. Hierdoor kan de lediging van de ureter sterk worden belemmerd.
Om dit probleem te ondervangen werden de oudere patiënten gevraagd de blaas tijdens het onderzoek te ledigen.
- Circulatoire overvullingstoestand: vanwege de forse orale en intraveneuze vochttoediening tijdens de HVE zou het gevaar kunnen bestaan van overvulling van de patiënt. Echter in de studies van Rodriguez-Soriano (29) bij normale zuigelingen en grotere kinderen werden geen complicaties in deze zin gemeld.



Figuur 6. Renografische curve bij een geobstrueerd- en een niet-geobstrueerd hoger urinewegsysteem onder HVE-condities.

- A. Bij deze patiënt met een linkszijdige hydronephrose is na injectie van het $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ een normaal renografisch patroon te zien aan de gezonde contralaterale zijde (rechter urinewegsysteem). Aan de geobstrueerde zijde echter is een voortdurende stijging van radio-activiteit in de loop van de tijd te zien.
- B. Na intraveneuze toediening van frusemide (0,3 - 0,4 mg/kg/lichaamsgewicht) bij dezelfde patiënt is er sprake van onvoldoende daling van de curve van het linker urinewegsysteem (L), terwijl het rechter urinewegsysteem (R) zich reeds lang heeft geledigd.



Figuur 7. Renografische curve van een niet-obstructief gedilateerd hoger urinewegsysteem onder HVE-condities

In figuur A is na hypotone volume expansie een voortdurende oploop van radio-activiteit te zien bij een 14-jarige patiënt met een forse dilatatie van een solitaire nier en hoger urinewegsysteem. Echter na intraveneuze toediening van frusemide (B) treedt er voldoende drainage van het systeem op. Hier is slechts sprake van dilatatie en niet van obstructie.

II.2.2. Identificatie van functionerende parenchymgebieden door middel van de PIFI methode (=Parenchymal area Identifying Functional Imaging)

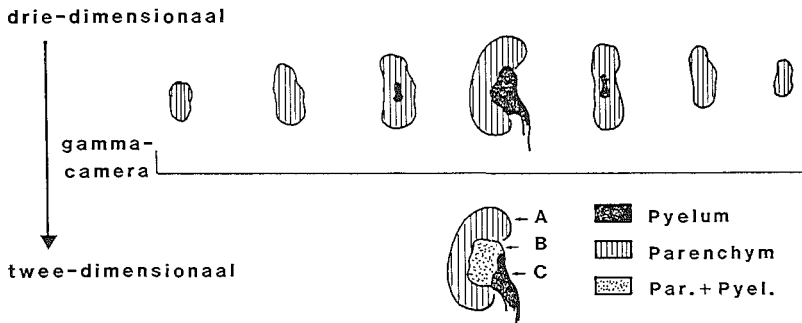
Na de hypotone volume expansie met behulp van hypotoon zout en de intraveneuze toediening van ^{99m}Tc -DTPA werden de tijdens de eerste 20 minuten van de studie verzamelde computergegevens geanalyseerd. De PIFI studie is opgezet om onderscheid te maken tussen geobstrueerde urinewegsystemen en niet-geobstrueerde urinewegsystemen.

Het ^{99m}Tc -DTPA passeert na intraveneuze toediening respectievelijk de volgende compartimenten: het intravasculair compartiment, het nierparenchym, het pyelum, de ureteren, en de blaas. Verder dient rekening gehouden te worden met de volgende aspecten:

- a. De opname van het isotoop wat de nier betreft is een actief proces en is onafhankelijk van de hydratietoestand van de patiënt (12).
- b. De verplaatsing van het isotoop van het parenchym naar het pyelum zal afhankelijk zijn van het al of niet aanwezig zijn van obstructie.
- c. De verplaatsing van het isotoop van het pyelum naar het ureter-systeem zal afhankelijk zijn van een eventuele obstructie. Ook zal de verplaatsing afhankelijk zijn van de urineflow en dus van de hydratietoestand van de patiënt. Om een te geringe urineflow te ondervangen wordt onder HVE-condities en frusemide-toediening gescand, waarbij volgens onze ervaring een urineflow in de plateaufase van de maximale diurese wordt verkregen van ongeveer 13 ml. per minuut.

Met de gammacamera worden van de nier, welke een drie-dimensionaal orgaan is, twee-dimensionale beelden gemaakt, wat de nodige beperkingen met zich meebrengt. Bij een nier bestaat het gammabeeld uit de sommatie van een aantal doorsneden zoals hieronder in figuur 8 schematisch is weergegeven voor een normale nier. Indien een systeem, al dan niet obstructief, uitgezet is zal het twee-dimensionale gammaplaatje nauwelijks gebieden bevatten waar sprake is van een zuiver parenchym gebied (dus zonder overlap met het pyelum). Daar het onderscheid tussen een geobstrueerd uitgezet en een niet-geobstrueerd uitgezet systeem bestaat uit de verdwijningssnelheid van het

^{99m}Tc -DTPA uit het parenchym naar het pyelum, zal het met name bij kinderen zeer moeilijk zijn om deze verdwijningssnelheid te berekenen. Immers er zijn bijna geen zuivere parenchymgebieden te bepalen. Diverse technieken zoals de PTT maken gebruik van de parenchym afbeelding van de nier vóórdat het ^{99m}Tc -DTPA in het pyelum-compartiment is gearriveerd. Gezien de overlap is het in de loop van de studie niet gegarandeerd dat er in deze gebieden alleen parenchym activiteit met de gammacamera wordt gemeten. Om het probleem van de overlap te voorkomen is een eigen methode ontwikkeld. Deze eigen methode is een modificatie op een reeds bestaande techniek in de nucleaire geneeskunde welke bekend staat als Functional Imaging (FI) (16). Voor een goed begrip van deze PIFI-techniek zal hieronder eerst een beschrijving van FI worden gegeven.



Figuur 8. Weergave van beelden van de nier verkregen met behulp van de gammacamera

In de bovenste serie beelden is te zien hoe de opbouw van radio-activiteit in de nier plaatsvindt in de loop van de tijd na injectie van het ^{99m}Tc -DTPA.

In het onderste samengestelde beeld is een 2-dimensionale weergave gegeven zoals dat wordt bereikt met behulp van de gammacamera, waarmee het probleem van de overlapgebieden is aangegeven.

II.2.2.1. Functional Imaging (FI).

In figuur 9 wordt een denkbeeldige curve gegeven van het verloop van de radioactiviteit gemeten over een van te voren bepaald gebied met behulp van de gammacamera.

De waarde van de radioactiviteit op het tijdstip 0 wordt gelijk gesteld aan A. Startend op tijdstip 1 wordt gekeken of de radio-activiteit hoger is dan de radio-activiteit op tijdstip 0. Is dit het geval dan wordt de A gelijk aan de radio-activiteit gelijk op tijdstip 1. Is dit niet het geval dan houdt de A zijn oorspronkelijk waarde. Vervolgens wordt gekeken naar tijdstip 2 en de radio-activiteit vergeleken met de A. Is de radio-activiteit hoger dan wordt dat de nieuwe waarde van A. Is de radio-activiteit lager op tijdstip 2 dan houdt de A zijn oorspronkelijk waarde. Het vergelijken van de A met de radio-activiteit gebeurt voor alle opeenvolgende tijdstippen. Wanneer wij de A aldus berekenen zal de curve zijn verloop hebben zoals in figuur 10 wordt weergegeven. De uiteindelijke waarde van A wordt de maximale activiteit (= A max) genoemd. Het tijdstip waarop de A voor de eerste keer gelijk is aan de A max is de maximale tijd (=Tmax).

Een nadeel van de FI-techniek is dat deze zeer gevoelig is voor statistische variaties. Bij het meten van de radio-activiteit is er altijd sprake van statistische fluctuaties. Deze statistische fluctuatie is gelijk aan het (aantal counts)^{1/2}. In figuur 11 wordt geïllustreerd wat het gevolg is van zo'n statistische fluctuatie. Het is duidelijk dat de A max een waarde AI en een daarbij behorende Tmax TI hoort te hebben. Echter door de statistische fluctuatie op TII wordt de A max gelijk aan AII. Deze waarde van AII (en daarmee van A max) is vrijwel gelijk aan de waarde van AI, echter de waarde van Tmax (=TII) verschilt zeer duidelijk van de waarde van TI.

II.2.2.2. Parenchymal area Identifying Functional Imaging (PIFI)

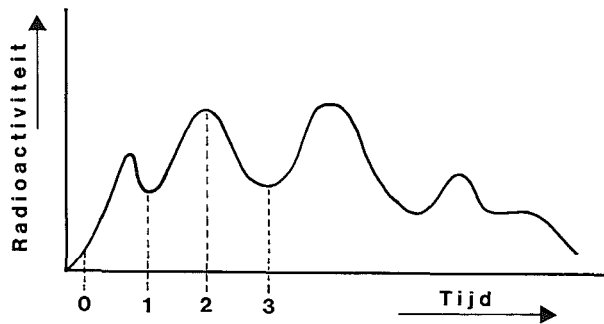
Normale nier

Voor een gebied dat bestaat uit enkel en alleen parenchym zal het radio-activiteitsverloop als functie van de tijd het verloop uit figuur 12A hebben. Figuur 12B en 12C geven het verloop van de

radio-activiteit weer in respectievelijk een zuiver pyelumgebied en een parenchym-overlap gebied.

Het zal duidelijk zijn dat een parenchymgebied en een pyelumgebied aan de hand van de met FI-techniek bepaalde T_{max} duidelijk te onderscheiden zijn.

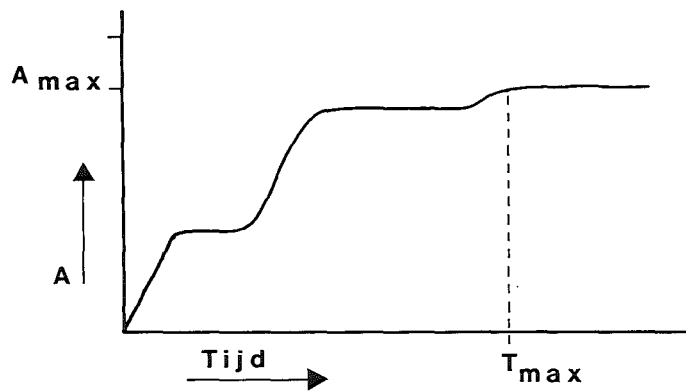
Voor het overlapgebied kunnen T_{max} waarden verwacht worden, die liggen tussen de T_{max} van het parenchymgebied en de T_{max} van het pyelumgebied. Echter bij een normale nier zal dit gebied heel klein zijn ten opzichte van het zuivere parenchymgebied en het zuivere pyelumgebied. De conclusie moet dan ook zijn dat bij de normale nier de FI bruikbaar is.



Figuur 9. Functional Imaging

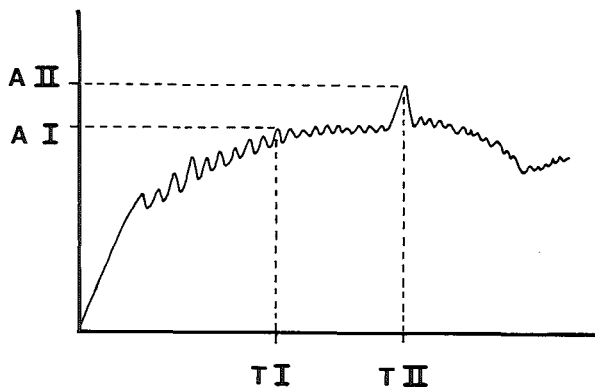
Denkbeeldige curve van het verloop van de radio-activiteit gemeten over een van te voren bepaald gebied met behulp van de gammacamera.

De activiteiten op de tijdstippen 0, 1, 2 en 3 worden met elkaar vergeleken en aan enkele criteria onderworpen.

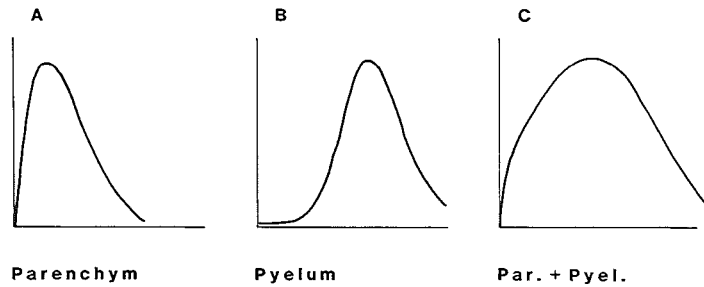


Figuur 10. Functional Imaging

Als alle waarden van A op de verschillende tijdstippen (zie figuur 9) met elkaar worden vergeleken en alleen de gebieden met hogere waarden op de tijdstippen worden geaccepteerd, dan ontstaat de bovenste curve. Het tijdstip waarop in een gebied de maximale activiteit wordt bereikt, wordt T_{max} genoemd. De bijbehorende maximale activiteit A_{max} .



Figuur 11. Statistische fluctuaties bij de Functional-Imaging (FI)
De Functional-Imaging techniek is zeer gevoelig voor statistische fluctuaties. Hierdoor zal een kleine variatie in de curve een belangrijke verandering in de A_{max} en T_{max} kunnen veroorzaken.



Figuur 12. PIFI (Parenchymal area Identifying Functional Imaging) voor een normale nier
Het radio-activiteitsverloop als functie van de tijd is weergegeven voor het parenchym (A), het pyelum (B) en het parenchym- pyelumoverlapegebied (C).

Uitgezette bovenste urinewegsystemen

Bij deze systemen kunnen zich twee situaties voordoen, namelijk een uitgezet niet-obstructief systeem en een uitgezet obstructief systeem. Om nog nader te noemen redenen is het noodzakelijk tevens te kijken of er in geval van obstructie sprake is van 1 dan wel 2 nieren. Men kan dan komen tot de volgende mogelijkheden:

a.1. uitgezet, niet-obstructief systeem met 1 of 2 nieren.

a.2. uitgezet, obstructief systeem met 1 nier.

a.3. uitgezet, obstructief systeem met 2 nieren.

ad.a.1. Voor een uitgezet niet obstructief systeem met 1 of 2 nieren zijn de volgende curven mogelijk (figuur 13A, B, C).

Het verloop van de radio-activiteit voor die gebieden waar pyelum aanwezig is, zal naar gelang van het volume van het pyelum een verloop vertonen wat tussen de getrokken en de gestippelde lijn ligt. Hoe groter het volume des te meer zal de gestippelde lijn gelden. Dit staat bekend als het zogenaamde "mixing chamber effect".

ad.a.2. Aangezien bij deze systemen sprake is van 1 nier zal al het ingespoten radio-actieve materiaal door deze nier verwerkt moeten worden. Er zal dus geen beperking zijn van het aanbod aan radio-actief materiaal doordat een contralaterale nier het radio-actieve materiaal verwijderd heeft uit de bloedbaan (figuur 14A, B, C).

ad.a.3. In de situatie waarbij er een uitgezet obstructief systeem is met 2 nieren heeft op een gegeven moment de gezonde contralaterale nier gezorgd dat er een beperking is van het aanbod van het radio-actieve materiaal (figuur 15A, B, C). De gestippelde curve voor het parenchym geeft dus dezelfde situatie weer als de gestippelde curve zoals is te zien in figuur 14A, B, C.

Bij al deze uitgezette systemen zal er in het algemeen sprake zijn van een klein gebied met zuiver parenchym of zuiver pyelum. De gebieden met overlap van parenchym en pyelum zullen het grootste oppervlak innemen over de nier. De FI-techniek zal in deze systemen dus slechts over kleine gebieden informatie kunnen geven. Wanneer wij kijken naar bovenstaande curven voor deze overlapgebieden, dan is het duidelijk

dat er via de FI-techniek meestal geen onderscheid gemaakt kan worden tussen een geobstrueerd en een niet-geobstrueerd uitgezet bovenste urinewegsysteem.

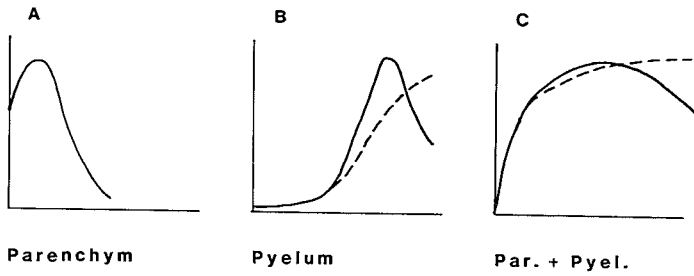
Om bovenstaande redenen is aan de FI-techniek een limiterende factor toegevoegd. Stel dat de radio-activiteit op tijdstip N hoger is dan op tijdstip N-1 dan zou A een nieuwe waarde krijgen.

In de FI-techniek verandert de waarde van A niet indien de radio-activiteit op het tijdstip N+1 lager is dan die op het tijdstip N. De waarde van A verandert slechts indien de radio-activiteit op een bepaald tijdstip P hoger is dan de radio-activiteit op het tijdstip N. De limiterende factor die is toegevoegd werkt als volgt: de radio-activiteit op tijdstip N+1 wordt niet vergeleken met de waarde van A, maar met de waarde van $Ax(1,05)^{N+1-N}$. Indien niet aan deze voorwaarde wordt voldaan, wordt gekeken naar de radio-activiteit op tijdstip N+2 en wel zodanig dat de waarde van A pas verandert indien de radio-activiteit op tijdstip N+2 groter is dan $Ax(1,05)^2$ $[=Ax(1,05)^{N+2-N}]$.

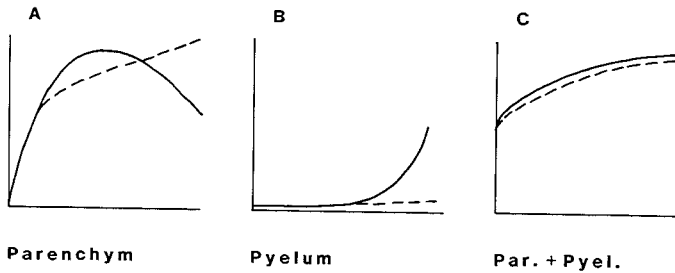
In het algemeen geldt dus indien op tijdstip N, A een nieuwe waarde krijgt, dat de waarde van A daarna slechts verandert indien geldt: $A^*(\text{radio-activiteit op tijdstip P})x(1,05)^{P-N}$.

Het aldus ontstane verschil tussen de FI-techniek en de PIFI-techniek is toepast op figuur 16 en weergegeven in figuur 17.

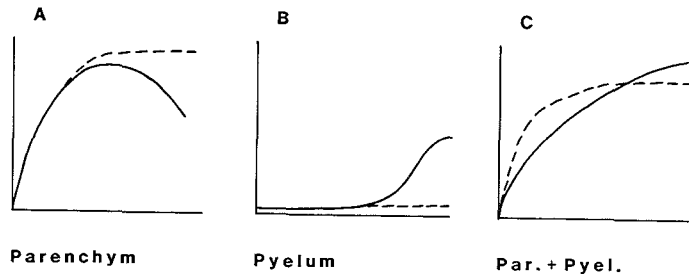
Op het tijdstip t_1 stijgt weliswaar de radio-activiteit nog, maar voldoet niet meer aan een limiterende factor, waardoor de waarde van A volgens de PIFI-techniek niet verandert. Evenzo geldt dat de waarde van A volgens de PIFI-techniek bij de stijging op tijdstip t_2 niet meteen verandert maar pas nadat aan de limiterende factor $Ax(1,05)^{t_2-t_1}$ voldaan wordt. Op het tijdstip t_3 en verder voldoet de stijging niet meer aan de limiterende factor, zodat de waarde van A voor de PIFI-techniek niet meer verandert. Het grote verschil tussen PIFI en FI zal dus liggen in de waarde van T max. Ook is de PIFI-techniek duidelijk minder afhankelijk van statistische variaties (fig. 11).



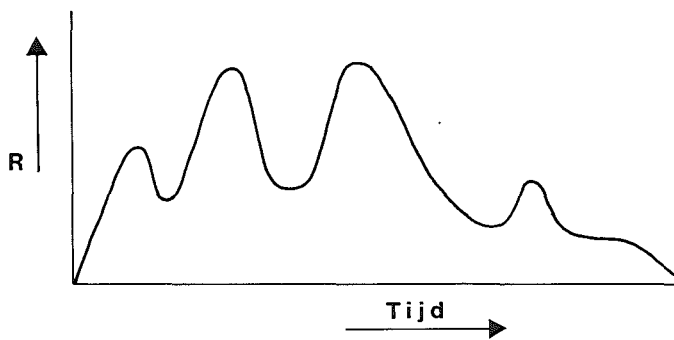
Figuur 13. PIFI (Parenchymal area Identifying Functional Imaging) voor een niet-obstructief, uitgezet hoger urinewegsysteem
 Het verloop van de radio-activiteit voor die gebieden waar pyelum aanwezig is, zal naar gelang van het volume van het pyelum een verloop vertonen dat tussen de getrokken (-) en de gestippelde (..) lijn ligt.



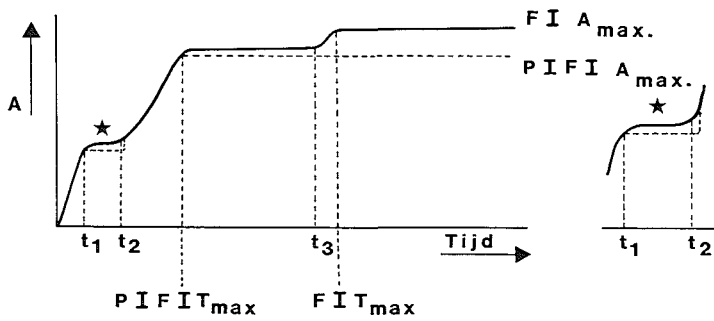
Figuur 14. PIFI (Parenchym area Identifying Functional Imaging) van solitaire nier met een obstructief urinewegsysteem
 Bij de solitaire nier zal al het ingespoten radio-actieve materiaal door de betreffende nier worden verwerkt, waardoor er geen beperking van het aanbod ontstaat. Afhankelijk van de grootte van het pyelum zal òf de doorgetrokken lijn òf de gestippelde lijn gelden.



Figuur 15. PIFI (Parenchym area Identifying Functional Imaging) voor een uitgezet, obstructief urinewegsysteem met twee nieren
 In deze situatie ontstaat vanwege een gezonde contralaterale nier een beperking van het radio-actieve materiaal.



Figuur 16. Functional Imaging (FI)
 Radio-activiteit uitgezet als functie van de tijd.



Figuur 17. Toepassing van de PIFI (Parenchym area Identifying Functional Imaging) methode op figuur 16 (Functional Imaging)

Door invoering van de limiterende condities op de FI-curve ontstaat de situatie zoals is te zien in bovenstaande figuur waarbij precies het tijdstip kan worden aangegeven waarop de maximale radio-activiteit wordt bereikt.

II.2.2.3. Beschouwing over de PIFI methodiek

Voor de normale nier zal, gezien de snelheid van toename van het radio-actieve materiaal in het parenchym en pyelumgebied hooguit een iets lagere A max en T max waarde verkregen worden. (Vergelijk de situatie zoals is weergegeven in figuur 17 op tijdstip t_1).

Voor wat betreft de uitgezette systemen zullen nu de verschillende situaties zoals reeds eerder beschreven worden behandeld. Overigens dient wel beseft te worden dat wij hier te maken hebben met een theoretisch verloop van de curven.

Of de PIFI-techniek inderdaad klinische waarde heeft zal moeten blijken uit de patiënten studies:

- Uitgezet, niet obstructieve urinewegsystemen:

teneinde de te verwachten waarde van de PIFI-techniek op deze systemen na te gaan is het noodzakelijk de curven van het pyelumgebied en het overlapgebied nader te beschouwen. In beide gevallen zal het curveverloop sterk afhankelijk zijn van de mate waarin het systeem uitgezet is. Er vindt namelijk een "verdunning" plaats van het radio-actieve materiaal doordat het volume van het pyelum groter is dan het volume van het parenchym. Deze systemen zijn niet obstructief zodat de curve van de parenchymgebieden het ongestoorde verloop zal hebben. Dit gecombineerd met de "verdunning" zal er toe leiden dat in een groot deel van de overlapgebieden de curve niet of slechts zeer langzaam stijgt. Met de PIFI-techniek zal, zoals beschreven voor t_3 in fig. 17, de T max dus reeds vroeg bereikt worden. Door de optredende "verdunning" in een zeer sterk uitgezet systeem is het zelfs mogelijk dat de afbeelding van de radio-activiteit op een later tijdstip in het zuivere pyelumgebied verschijnt. De oorzaak hiervan is dat, hoewel er reeds een toename van radio-actief materiaal in zo'n gebied is, de hoeveelheid te

klein is om aan de limiterende factor te voldoen. (Vergelijk situatie op t_2). Het gevolg zal zijn dat de T max voor deze gebieden een hoge waarde zal vertonen. Een hoge waarde voor T max hoeft dus niet persé een obstructie te betekenen. In extreme gevallen zal de limiterende faktor voor het pyelumgebied ervoor verantwoordelijk zijn dat de waarde van T max zelfs zeer laag kan zijn doordat de stijging in het pyelumgebied te laag is.

- Uitgezet, obstructief hoger urinewegsysteem met één nier:
Zowel het parenchymgebied als het overlapgebied zal een hoge waarde voor de T max geven. In bepaalde gevallen zal er voor de T max in de pyelumgebieden zelfs een zeer lage waarde worden gevonden.
- Uitgezet obstructief hoger urinewegsysteem met twee nieren:
Afhankelijk van de functie van de contralaterale nier zal er in de parenchymgebieden een relatief vroege T max kunnen optreden. De mate van overlap en "verdunding" zal de plaats van de T max van de overlapgebieden bepalen. Voor het pure pyelumgebied zal het ook weer mogelijk zijn dat er een zeer lage T max wordt gevonden.

Uit bovenstaande beschouwing zal het duidelijk zijn dat door toepassing van de PIFI-methode een toename van het parenchymgebied optreedt. Immers die gebieden waar slechts een geringe overlap van pyelum en parenchym optreedt zullen via deze methode als parenchymgebied gezien worden.

II.2.2.4. Beeldweergave met behulp van de PIFI-methode

Uit het voorgaande blijkt dat het verloop van de radio-activiteit in het parenchym van de nier bepalend is voor het al of niet aanwezig zijn van obstructie. Het lijkt dus nuttig en noodzakelijk dat de parenchymgebieden worden vastgelegd.

Het is bekend dat de radio-activiteit tot 2 minuten na injectie vrijwel uitsluitend aanwezig is in het parenchymgebied van de nier. Wat de verschijning van de radio-activiteit in het overige urinewegsysteem betreft zal dat onder andere afhankelijk zijn van de obstructie en de mate van dilatatie van het pyelo-calicieel systeem. Om deze redenen en om een "curve" van de radioactiviteit (A) te

verkrijgen wordt gekeken naar de waarde van de radioactiviteit (A) op respectievelijk 2, 5, 7 en 15 minuten na de intraveneuze toediening van het $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

Tot nu toe is steeds gesproken over een parenchym, pyelum en overlapgebied in het algemeen. Deze gebieden komen in de praktijk als volgt tot stand:

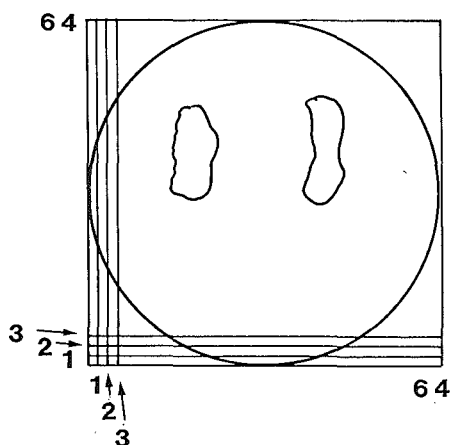
Vanaf het tijdstip van injectie van de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ wordt de verdeling van de radio-activiteit met behulp van een gammacamera (Siemens-Gamma-sonic LFOV) opgenomen. De verkegen beelden worden doorgestuurd naar een beeldverwerkingssysteem (Gamma-11 DEC). Daar worden ze gerangschikt in 54 opnamen van 20 seconden (= totaal 18 minuten) in een 64x64 matrix (figuur 18). De eenheid van de radio-activiteit is counts per opname (= cts per 20 seconden). Aldus ontstaan 4.096 gebieden. Deze kunnen als volgt worden onderverdeeld:

- a. Gebieden buiten het ronde gezichtsveld van de camera.
- b. Gebieden van de rest van het lichaam (zonder nier, ureter of blaasactiviteit). Deze gebieden bestaan voor een deel uit het veneuze en arterieel vaatsysteem.
- c. Gebieden binnen het gezichtsveld van de camera, maar buiten het lichaam.
- d. Gebieden in de nier bestaande uit zuiver parenchym, zuiver pyelum en overlapgebied.
- e. Ureter.
- f. Blaas.

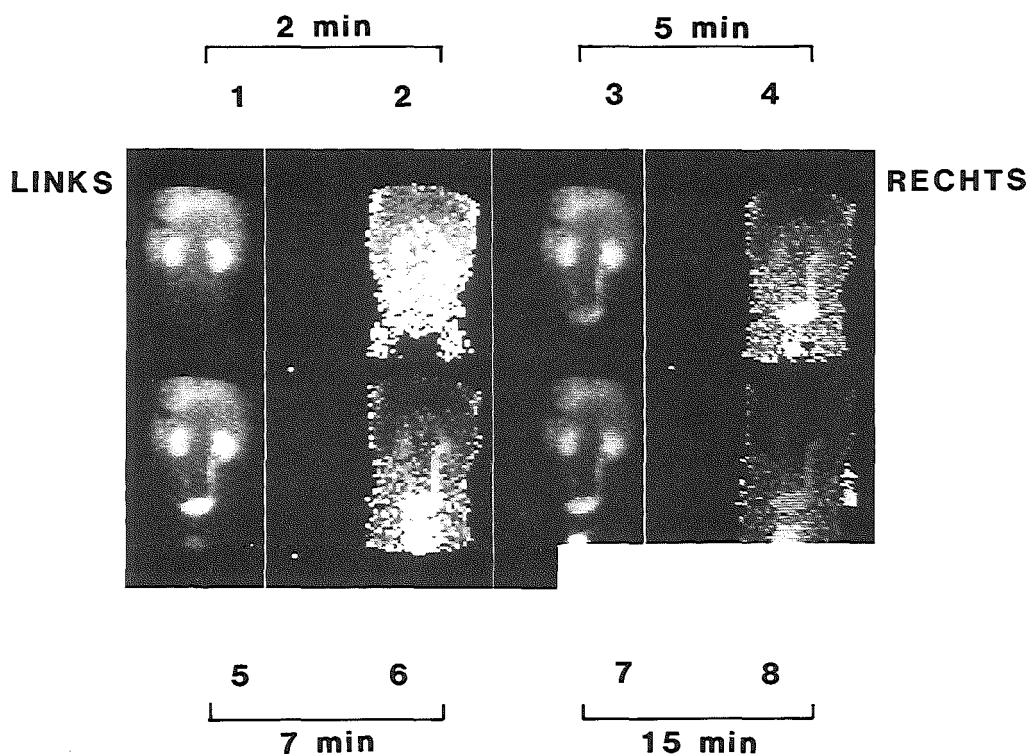
De radio-activiteit verplaatst zich achtereenvolgens van b naar d, naar e en naar f, zodat de diverse gebieden achtereenvolgens op de 54 opnamen zullen verschijnen. De radio-activiteit in gebied c ontstaat door statistische invloeden. Daar deze radio-activiteit storend werkt op de visuele interpretatie van de A max en de T max, wordt bij het gebruik van de PIFI-techniek als tweede limiterende factor, naast de stijging van 5% per 20 seconden, tevens gesteld dat voor een gebied in de totale matrix waarvoor A max kleiner is dan 5 counts per 20 seconden, de T max gelijk wordt gesteld aan 0.

Gebruik makend van deze limiterende condities is het mogelijk een dynamische studie te vervaardigen bestaande uit 8 beelden (figuur 19). De beelden 1, 3, 5 en 7 geven de afbeelding weer van de maximale radio-activiteit (A max) na respectievelijk 2, 5, 7 en 15 minuten. De beelden 2, 4, 6 en 8 geven de corresponderende tijdsafbeeldingen

(T max). De maximale radio-activiteit en de corresponderende tijdsafbeeldingen worden gevisualiseerd op een grijsschaal waarbij wit de hoogste waarde aangeeft en zwart de laagste. Op deze manier kan door naar de verschillende gebieden in de nier te kijken een uitspraak worden gedaan over de al dan niet aanwezige obstructie.



Figuur 18. Beeldverwerkingsysteem (Gamma-11, DEC)
Het gammacamera beeld bestaat uit een 64x64 matrix.



Figuur 19. PIFI-studie na 2, 5, 7 en 15 minuten verricht bij een patiënt met een normaal linker urinewegsysteem en een rechter urinewegsysteem dat klinisch en op grond van het IVP als mogelijk obstructief werd aangeduid (praevesicale stenose).

De plaatjes nummers 1, 3, 5 en 7 van de PIFI opnamen geven de Anax weer op bovengenoemde tijdstippen, terwijl de nummers 2, 4, 6 en 8 de bijbehorende Tmax weergeven.

Beide urinewegsystemen zijn niet-obstructief omdat de Tmax op een vroeg tijdstip in de studie wordt bereikt.

Op het Tmax plaatje na 7-minuten is te zien dat de patiënt een spontane blaaslediging heeft bereikt.

II.2.3. Gebruik van de renografische methode voor een kwalitatieve analyse van de afzonderlijke nierfunctie

Op de oorspronkelijke beelden kan met behulp van een "Joy-stick" de gebieden van radio-activiteit om een nier of een blaas of elk ander gedeelte van het cameraveld worden aangegeven voor onderzoek. De functie van de nieren afzonderlijk wordt bepaald in de eerste 60 tot 120 seconden na intraveneuze toediening van het ^{99m}Tc DTPA. In de normale situatie waarbij er sprake is van twee gezonde nieren is de afzonderlijke, percentuele bijdrage van iedere nier aan de totale nierfunctie $50 \pm 5\%$ (Sd) (13).

Een systeem wordt beschouwd niet obstructief te zijn als in de follow-up periode, wel of niet na een operatie, geen achteruitgang optreedt in de individuele nierfunctie (12). In onze studie werden alle patiënten die op grond van de klinische gegevens en resultaten van het IVP als obstructief waren geclassificeerd, geopereerd door de kinderuroloog. Als postoperatief de individuele nierfunctie met minstens 10% toenam, werd dit als significant beschouwd. Hiermede was de prae-operatieve diagnose obstructieve uropathie bevestigd.

Hoofdstuk III

Resultaten eigen onderzoek

(De resultaten zijn beschreven in de artikelen van de appendix)

III.1. Onderzochte patiënten

In totaal werden 51 patiënten onderzocht. Voor gegevens wordt verwezen naar tabel 1. De patiënten werden door de huisarts, kinderarts of uroloog verwezen vanwege buikpijn, recidiverende urineweginfecties en/of haematurie. Alle patiënten verkeerden in een goede algemene conditie en hadden op één na een normale serum creatinewaarde voor de leeftijd. De onderzoeksperiode varieerde van minimaal 6 maanden tot 4 jaar met een mediane waarde van 22 maanden. De renografische studies werden zowel bij de geopereerde als bij de niet-geopereerde patiënten verricht na 3 of 6 maanden, 1 jaar, 2 jaar, 3 jaar en 4 jaar. Complicaties van de studie uitgevoerd onder HVE-condities met toevoeging van frusemide werden niet gezien. De serum osmaliteit en serum natrium waarden die elke 30 minuten tijdens het onderzoek werden bepaald, vertoonden geen significante veranderingen. De urine osmolaliteit varieerde tussen 40 en 65 mOsmol per liter bij de bereikte maximale diurese.

Leeftijd	Geslacht		Initiële diagnose		
	M	V	Subpelvine stenose	Prevesicale stenose	Dilatatie
< 2 jr	10	1	9	2	-
2-7 jr	22	9	25	6	-
8-14 jr	7	2	7	1	1

Tabel 1. Details van de 51 onderzochte patiënten

In bovenstaande tabel zijn geslacht, leeftijd en de initiële diagnose van de patiënten vermeld.

III.2. Prae-operatieve renografische resultaten

De resultaten zijn in tabel 2 samengevat. Groep I bestond uit patiënten met gedilateerde urinewegsystemen die bij de initiële diagnosestelling [op klinische- en radiologische gronden (afwijkingen op het IVP)] als niet-obstructief werden beschouwd. Na de HVE + frusemide toediening bleken bovengenoemde urinewegsystemen niet obstructief te zijn, hoewel 11 van de 24 urinewegsystemen wel een obstructief beeld vertoonden onder de conditie van HVE alleen. De 7 dubieuze obstructieve urinewegsystemen (groep II) bleken niet obstructief te zijn na HVE + frusemide toediening. Groep III bestond uit 23 gedilateerde urinewegsystemen, die bij de initiële diagnosestelling, hetgeen geschied was op basis van klinisch onderzoek en afwijkingen op het IVP, als obstructief werden beschouwd. Na de HVE bleken 21 van de bovengenoemde urinewegsystemen obstructief te zijn; pas na toevoeging van frusemide tijdens de HVE bleken 12 van oorspronkelijk gedilateerde urinewegsystemen nog obstructief.

Tabel 2

Resultaten van de analyse van 54 gedilateerde systemen (51 patienten) m.b.v. drie verschillende methoden.

IVP+Kliniek	Renografie		
	HVE+frusemide	HVE	HVE+PIFI
24 NO (I)	24 NO	11 O 13 NO	24 NO
7 DO (II)	7 NO	1 O 6 NO	7 NO
23 O (III)	12 O 11 NO	21 O 2 NO	10 O 13 NO

Afkortingen: NO = Niet Obstructief

O = Obstructief

DO = Dubleus Obstructief

HVE = Hypotone Volume Expansie

PIFI = "Parenchymal area Identifying Functional Imaging"

Geopereerde Patienten uit groep III	Indiv. nierfunctie voor de operatie	Indiv. nierfunctie 1 jaar na de operatie	Vershill in % nierfunctie	Opmerkingen	
	%	%			
A	32	47	15		
B	20	47	27		
C	35	42	7		
D	≤ 5	35	30		
E	46	-	-	← geen follow up	
F	25	40	15		
G	45	49	4		
H	20	46	26		
I	≤ 5	-	-	← nefrectomie	
J	30	50	20		
K	30	40	10		
L	49	50	1		
<hr/>					
M L-nier	48	50	2	Geopereerde patienten uit groep III, zonder obstructie vlg. scan- methode	
R-nier	51	50	1		
N L-nier	52	48	4		
R-nier	47	51	4		
O	33	40	7		
P	50	51	1		
Q	49	-	-		← geen follow up

Tabel 2a. I) Follow-up gegevens betreffende geopereerde patiënten uit groep III. De veranderingen in de percentuele nierfunctie (bepaald 2 minuten na de injectie van het $^{99m}\text{Tc-DTPA}$) na de operatie zijn voor de patiënten weergegeven in bovenstaande tabel. Patiënt I had een dermate slechte nierfunctie dat ten tijde van de operatie werd besloten tot nephrectomie in plaats van een pyeloplastiek.

II) Follow-up gegevens betreffende de geopereerde patiënten uit groep III, die volgens de scangegevens niet obstructief waren (HVE + lasix-methode en de PIFI-methode). De percentuele nierfunctie verandert niet essentieel in de loop van de tijd.

III.3. Prae-operatieve PIFI-resultaten

De PIFI-afbeeldingen 15 minuten na de injectie van het ^{99m}Tc -DTPA gaven niet meer informatie dan de 7 minuten afbeeldingen. In geen van de geobstrueerde of niet-geobstrueerde systemen werd een maximale activiteit gezien op de 15 minuten afbeeldingen. Dit is voor een deel te danken aan de ingevoerde limiterende condities en voor een deel aan het feit dat bij meer dan de helft van de patiënten een normaal contralateraal bovenste urinewegsysteem aanwezig was. De contralaterale nier was dus in staat een belangrijk deel van het ^{99m}Tc -DTPA te "verwerken", waardoor er op een bepaald tijdstip vrijwel geen filtreerbaar isotoop meer in de bloedbaan aanwezig was. De resultaten van de PIFI-methode, gebaseerd op een combinatie van de afbeeldingen na 2, 7 en in een aantal gevallen na 5 minuten, zijn weergegeven in tabel 2. In de groepen I en II (respectievelijk niet-obstructief en dubieus obstructief) werden alle urinewegsystemen gekwantificeerd als niet-obstructief met behulp van de PIFI-methodiek. Deze resultaten kwamen overeen met die na de HVE + frusemide toediening. In groep III bleken met behulp van de PIFI methode slechts 10 urinewegsystemen geobstrueerd te zijn in tegenstelling tot 12 patiënten volgens de HVE + frusemide methode.

III.4. Follow-up van de geopereerde en niet-geopereerde patiënten

Van de 12 patiënten uit groep III die na de HVE + frusemide onderzoeken als obstructief werden betiteld ondergingen 10 een pyeloplastiek volgens Anderson-Hynes. Hierbij werd het vernauwde gedeelte van de pyelo-ureterale overgang verwijderd, waarbij tevens een belangrijk deel van het pyelum werd gereceerd. Bij 1 patiënt werd vanwege een extreem slechte nierfunctie en nauwelijks aanwezig nierparenchym ten tijde van de operatie, nephrectomie verricht. De ouders van één patiënt uit deze groep weigerden verdere behandeling. Na de pyeloplastiek bleken de renografische curven verkregen na HVE + frusemide genormaliseerd te zijn. De nierfunctie nam bij 7 patiënten na 1 jaar toe met een gemiddelde van +20% (spreiding van +15% tot +25%) (tabel 2a). Bij 3 patiënten was de nierfunctie niet reëel verbeterd (+1%, +4% en +7%). De maximale verbetering van de nierfunctie na de operatie werd reeds na 6 maanden bereikt. In de

follow-up periode daarna trad er geen reële verbetering op.

In de geopereerde groep patiënten waarbij de initiële diagnose obstructie werd gesteld (groep III) waren de PIFI-bevindingen conform de bevindingen na HVE + frusemide toediening. Echter bij 2 van de patiënten bleek de PIFI-methode een niet-obstructief urinewegsysteem aan te tonen terwijl met behulp van de HVE en toediening van frusemide een obstructief beeld werd verkregen. Na operatie waarbij er een pyelumplastiek werd verricht bleken bij bovengenoemde 2 patiënten in de individuele (procentuele) nierfunctie na toediening van het $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ na 6 maanden geen veranderingen van betekenis te zijn opgetreden (respectievelijk +1% en +4% toename in de individuele, procentuele nierfunctie) (patiënt G en L, tabel 2a).

Bij nadere inspectie van de scangegevens van deze patiënten bleken zij ten tijde van het toedienen van frusemide een zeer volle blaas te hebben, waardoor de afvloed van de hogere urinewegen werd belemmerd. Dit zou ten onrechte obstructie suggereren (40,41).

Bij 5 patiënten met 7 gedilateerde urinewegsystemen uit groep III werd een pyelumplastiek verricht ondanks het feit dat deze patiënten na HVE + frusemide toediening een niet-obstructief beeld vertoonden. Vier patiënten met 6 gedilateerde urinewegsystemen vertoonden na operatie een niet-obstructief renografisch beeld verkregen na HVE + frusemide toediening. Eén patiënt kon niet worden vervolgd. Postoperatief bleek bij deze groep patiënten geen significante toename te zijn in de individuele, procentuele nierfunctie (gemiddelde toename van 3%, 6 maanden na operatie; spreiding van +1% tot +7%). De PIFI-resultaten van deze patiënten bleken zowel prae- als postoperatief volledig in overeenstemming te zijn met de bevindingen na HVE + frusemide toediening. De overige vier patiënten uit groep III (tabel 2) die niet geopereerd werden bleken in de follow-up periode geen verandering in de procentuele bijdrage van de nieren te vertonen. Ook de patiënten uit de groepen I en II (tabel 2) bleken in de follow-up periode zowel met de HVE + frusemide methode als de PIFI-methode een niet-obstructief beeld te vertonen: hierdoor kon het niet-obstructieve karakter van de aandoening worden bevestigd.

III.5. Patiëntenvoorbeelden

Aan de hand van 2 patiënten zal het een en ander worden toegelicht:

- Patiënt I: het betreft een patiënt die een obstructief systeem bleek te hebben. Deze diagnose werd gesteld met behulp van het I.V.P. + de klinische gegevens, de HVE + frusemide methode en de PIFI- methode.
- Patiënt II: op grond van de kliniek en de radiologische bevindingen, was er sprake van obstructie. Met behulp van de HVE + frusemide methode en de PIFI studies kon géén obstructie worden aangetoond.

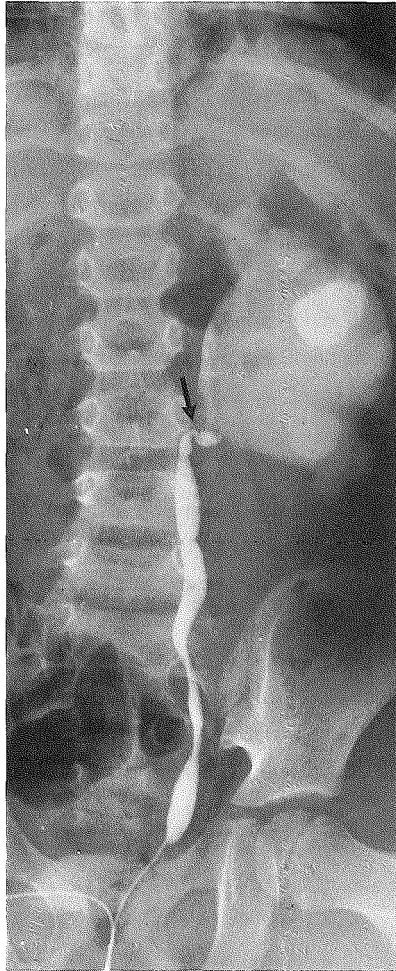
Bovengenoemde patiënten werden zowel prae- als postoperatief onderzocht.

Patiënt I

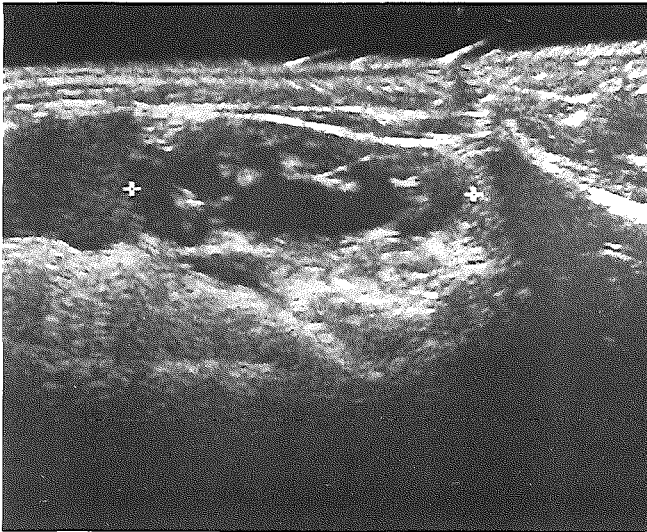
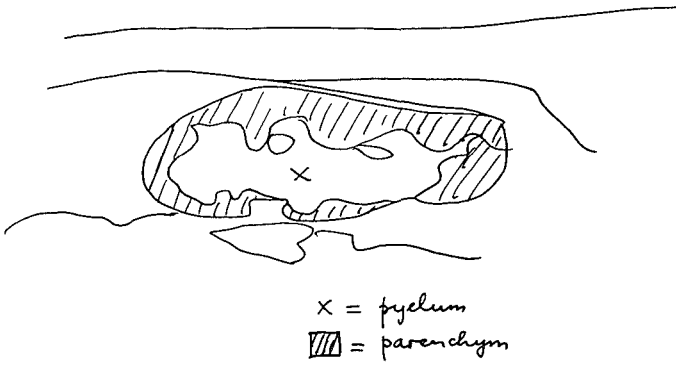
Dit jongetje (leeftijd $5\frac{1}{2}$ jaar), werd opgenomen vanwege ernstige pijn in de linker zij. De diagnose linkszijdige hydronephrose tengevolge van een subpelvine stenose werd gesteld met behulp van de echoscopie en bevestigd door middel van het retrograde pyelogram (figuur 20). Het echografisch onderzoek vertoonde een uitgesproken hydronephrose met slechts een klein aantal parenchym bevattende gebieden (figuur 21). Het cystogram was niet afwijkend.

De ^{99m}Tc -DTPA scan onder condities van HVE en frusemide toediening, vertoonde gedurende de studieperiode een zeer langzame en voortgaande vulling van enkele gebieden in de linker nier, hetgeen betekende dat er sprake was van obstructie (figuur 22 en 23).

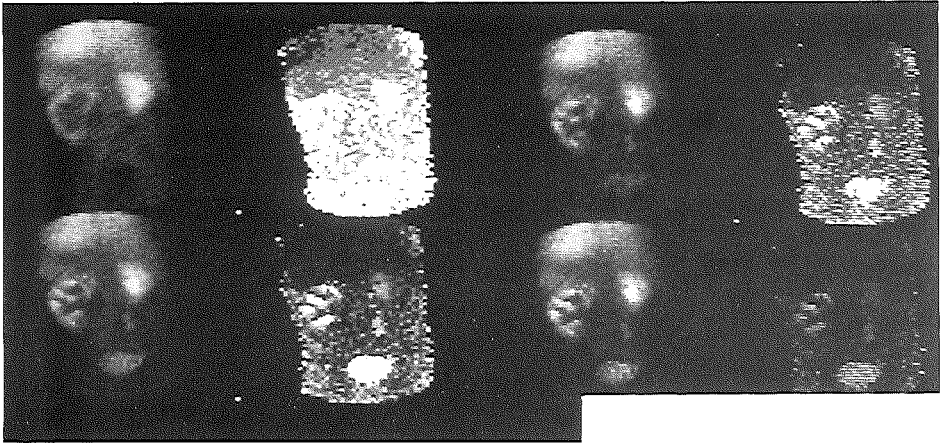
Bij deze patiënt werd een pyelumplastiek volgens Anderson-Hynes verricht. Drie maanden na de operatie werd het I.V.P. herhaald waarbij een afname van de hydronephrose was te zien (figuur 24). Drie maanden postoperatief werd ook met behulp van de echografie verbetering aangetoond (figuur 25). Zowel de renografische curven als de PIFI-gegevens waren postoperatief verbeterd (figuur 26 en 27). Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd een nauw segment van de subpelvine regio gevonden met een geringe mate van ureterale fibrose. Gedurende de gehele follow-up periode van enkele jaren is de nierfunctie stabiel gebleven en is patiënt vrij van klachten. Bij deze patiënt is een duidelijke overeenkomst te zien, tussen de functionele parenchymgebieden (PIFI-methode) in het geobstrueerde linker systeem en de parenchymgebieden zoals die op de echografische foto's werden waargenomen (figuur 21 en 22b).



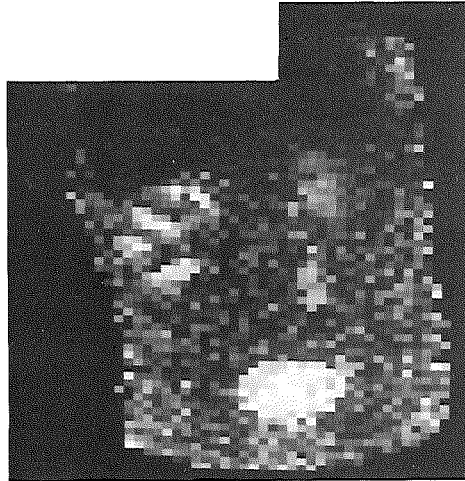
Figuur 20. Retrograde pyelogram links bij patiënt no. I met het beeld van een subpelvine stenose (zie pijl).



Figuur 21. Prae-operatief echografisch onderzoek van de linker nier bij patiënt no. I met een subpelvine stenose. Er is sprake van een forse dilatatie van de nier met slechts enkele resterende parenchymgebieden (zie bijbehorende tekening).



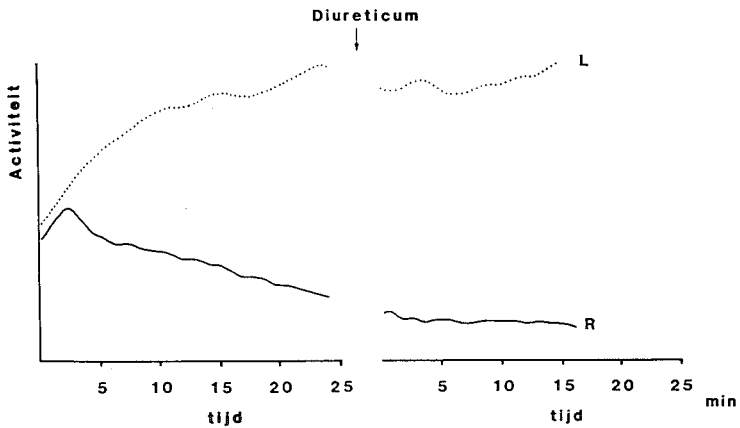
a



b

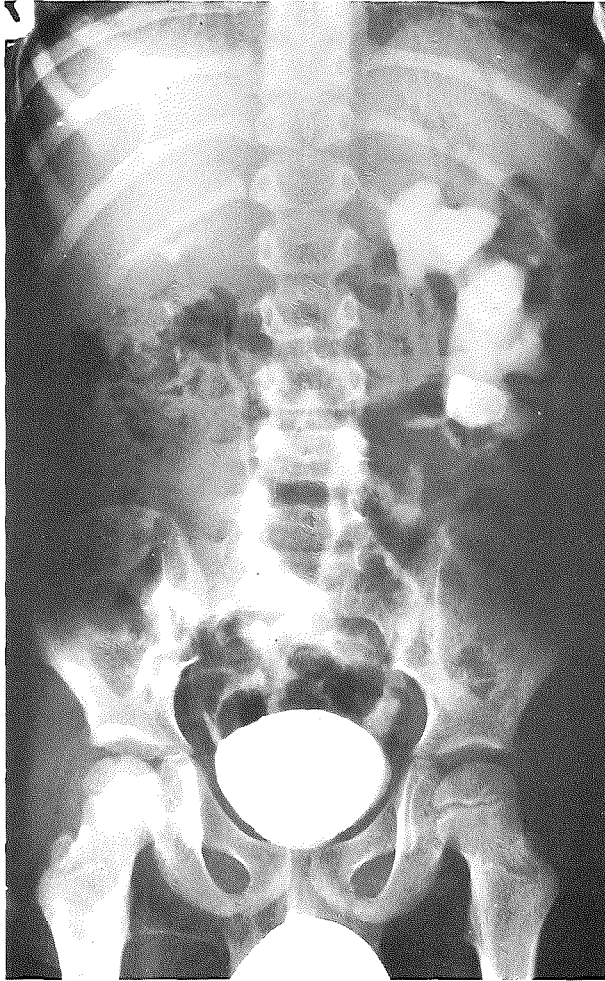
Figuur 22. Prae-operatief PIFI onderzoek bij patiënt no. 1 met een linkszijdige subpelvine stenose

- a. Op de PIFI plaatjes is een langzame vulling van de parenchymgebieden te zien. Pas aan het eind van de studie wordt deze waarde bereikt, waarmee het obstructieve karakter is aangegeven.
- b. In figuur b is plaatje 6 vergroot weergegeven (Tmax plaatje). Met behulp van dit plaatje kunnen we de gebieden identificeren als parenchymgebieden.



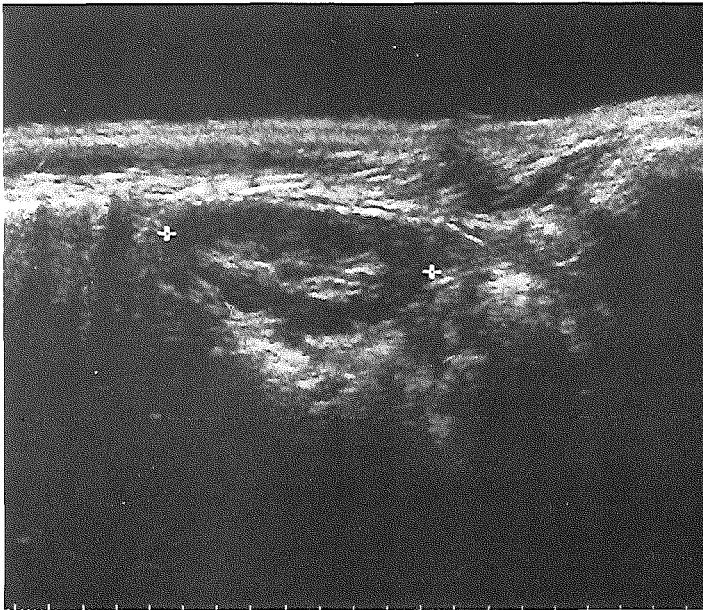
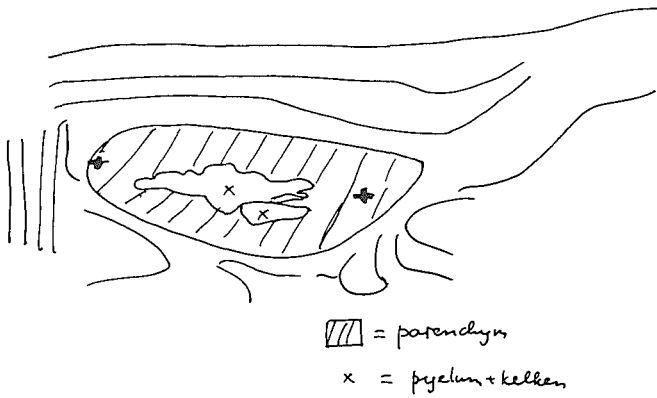
Figuur 23. Prae-operatieve renografische resultaten bij patiënt no. I met een linkszijdige subpelvine stenose

Bij deze patiënt met een linkszijdige subpelvine stenose is een duidelijke oploop van radio-activiteit te zien in de loop van de tijd (L), terwijl het rechter urinewegsysteem (R) een normaal patroon vertoont. Na frusemide (↓) is het linker systeem duidelijk obstructief.

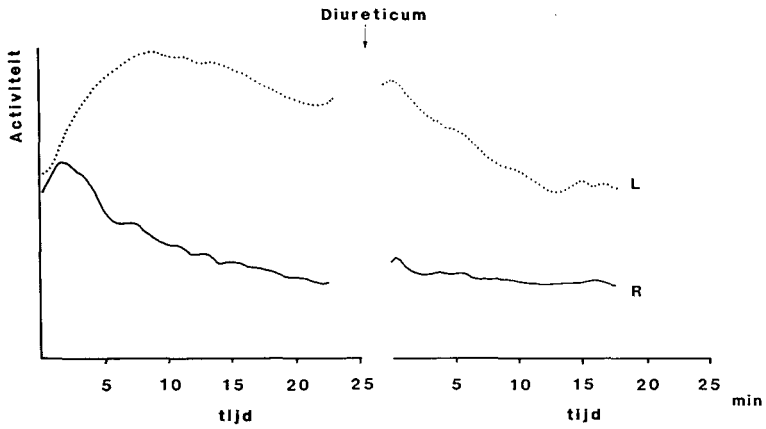


Figuur 24. Postoperatief IVP bij patiënt no. I

Drie maanden na de operatie vanwege een linkszijdige subpelvine stenose is een afname van de dilatatie van de kelken te zien.

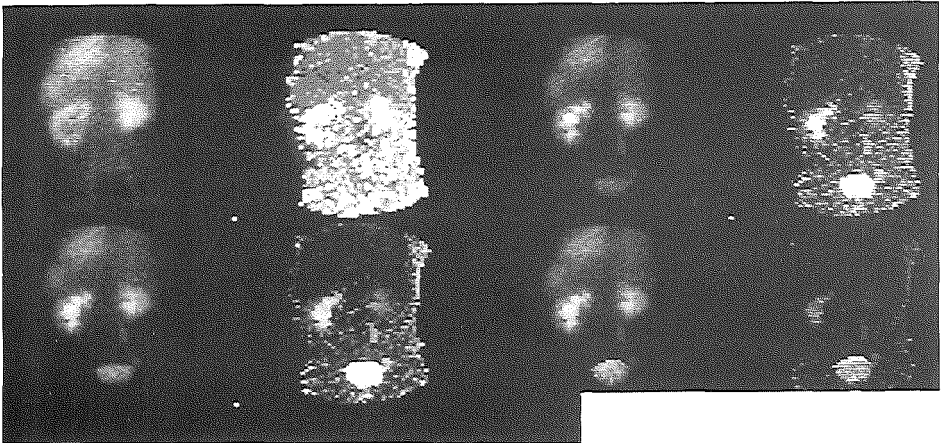


Figuur 25. Postoperatieve echografische bevindingen bij patiënt no. I
 Drie maanden na de operatie vanwege een linkszijdige
 subpelvine stenose is een praktisch normaal echopatroon van
 de nier te zien met een normaal kelkensysteem en parenchym
 (zie bijbehorende schets).



Figuur 26. Postoperatieve renografische bevindingen bij patiënt no. I

Zes maanden na de operatie vanwege een linkszijdige subpelvine stenose is de renografische curve (L) normaal geworden.



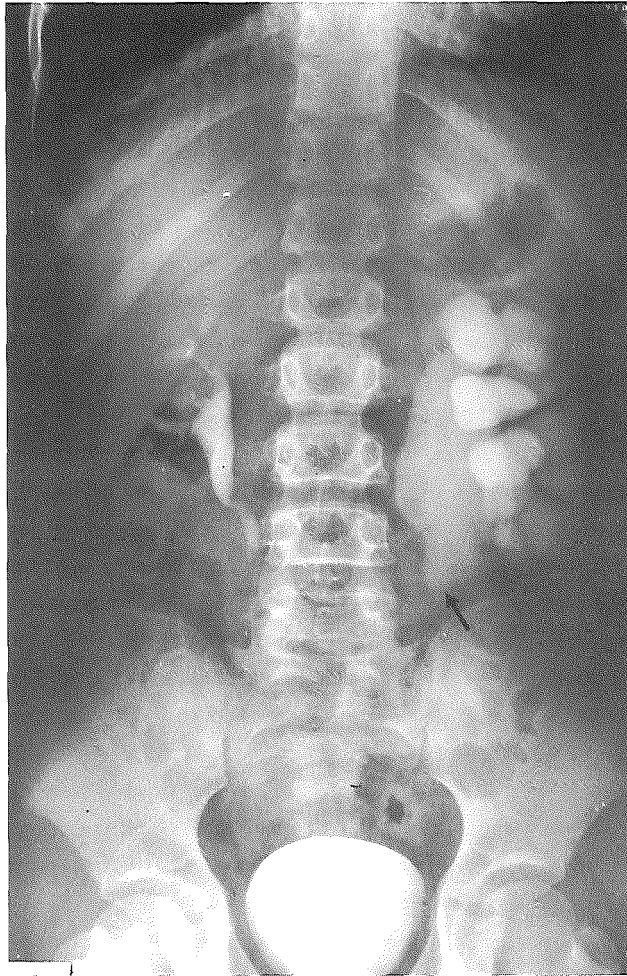
Figuur 27. Postoperatieve PIFI resultaten bij patiënt no. I

De PIFI resultaten 6 maanden na de operatie vanwege een linkszijdige subpelvine stenose laten een Tmax zien die snel (reeds na 5 minuten) wordt bereikt, hetgeen obstructie in dit geval uitsluit.

Patiënt II

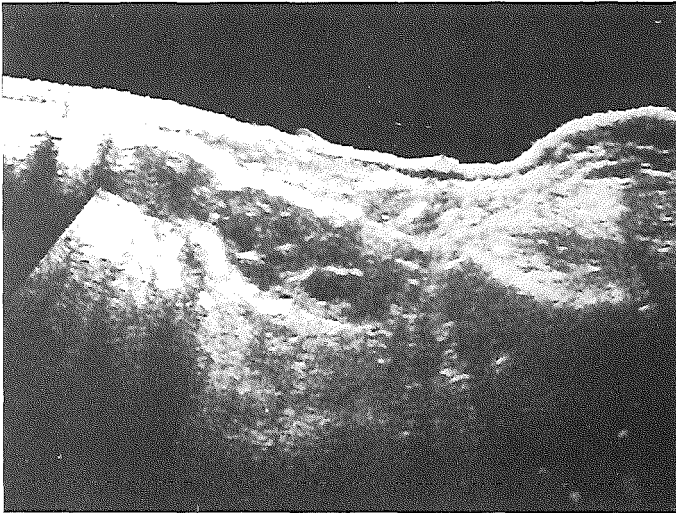
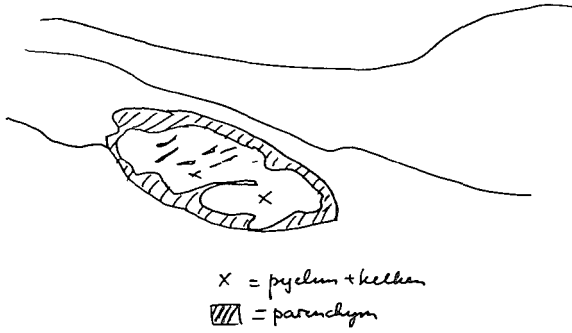
Dit meisje (leeftijd 8 jaar) werd opgenomen vanwege recidiverende, symptomatische urineweginfecties. Op het I.V.P. werd een ernstige linkszijdige hydronephrose op basis van een subpelvine stenose vastgesteld (figuur 28). Ook echografisch was dit duidelijk te zien (figuur 29). Het cystogram was niet afwijkend. De ^{99m}Tc -DTPA renografische resultaten gaven aan de linker kant het beeld weer van een gedilateerd, maar niet obstructief systeem (figuur 30). Met behulp van de PIFI-methode was te zien dat de maximale isotopen activiteit binnen 5 minuten was bereikt, hetgeen aangaf dat het linker systeem niet obstructief was (figuur 31, beelden 4 en 6).

Patiënt werd vanwege de hydronephrose en de recidiverende urineweginfecties geopereerd, waarbij een pyeloplastiek volgens Anderson-Hynes werd uitgevoerd. Het postoperatieve I.V.P. na 6 maanden gaf een vermindering van de dilatatie van het pyelum en het kelkensysteem te zien, vermoedelijk uitsluitend als gevolg van verwijdering van een belangrijk deel van het pyelum (figuur 32). Daarentegen waren de scanresultaten onveranderd (figuur 33) met name geen verandering in de procentuele bijdrage van de nieren afzonderlijk (figuur 33). Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd een nauw overgangsgebied van het pyelum naar de ureter gezien met microscopisch enige fibrose in het submuceuze en musculaire deel van ureter. In de controle periode van ongeveer 2 jaar veranderde de individuele nierfunctie niet. Bij deze patiënt lijkt er sprake te zijn geweest van een gedilateerd, maar niet geobstrueerd bovenste urinewegsysteem zoals reeds eerder beschreven door Johnston (6). Een operatie was dus niet nodig geweest.

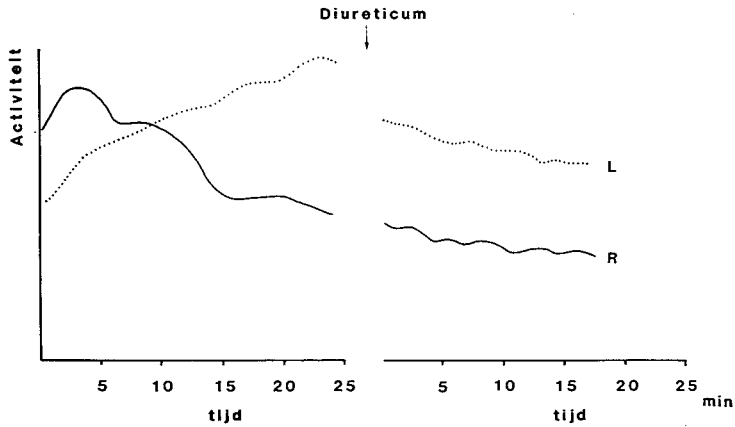


Figuur 28. Prae-operatief IVP bij patiënt no. II met een vermeende subpelvine stenose links

Bij deze patiënt is sprake van een forse dilatatie van de nier op basis van een waarschijnlijke subpelvine stenose (zie pijl).

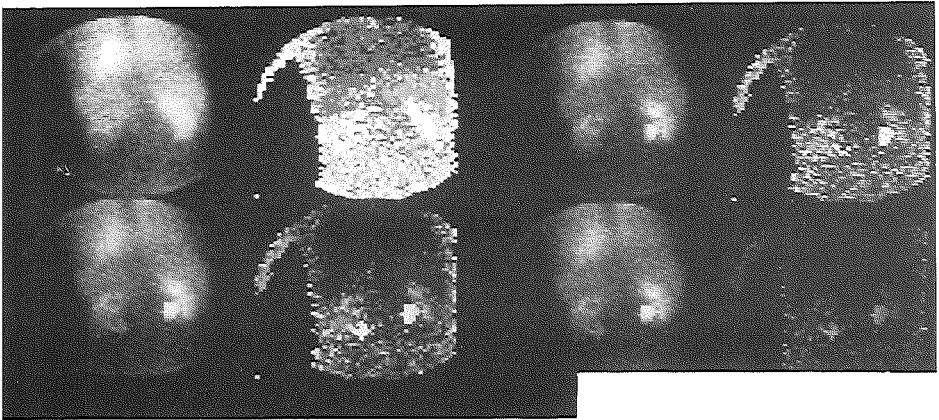


Figuur 29. Prae-operatief echografisch onderzoek van de linker nier bij patiënt no. II met een vermeende subpelvine stenose
Op de bijbehorende schets is de forse dilatatie van het nierbekken en de kelken goed te zien.



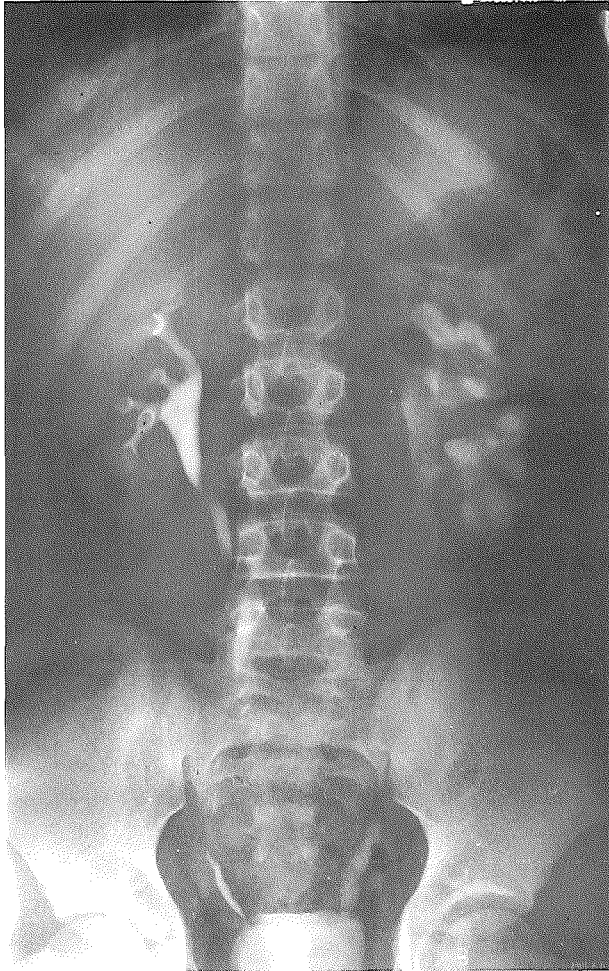
Figuur 30. Prae-operatieve renographische resultaten bij patiënt no. II met een vermeende subpelvine stenose (L)

Na injectie van het ^{99m}Tc -DTPA is er in de fase vóór de toediening van het diureticum een oplopende curve te zien. Echter na toediening van het diureticum vindt een vlotte drainage plaats, hetgeen obstructie uitsluit.

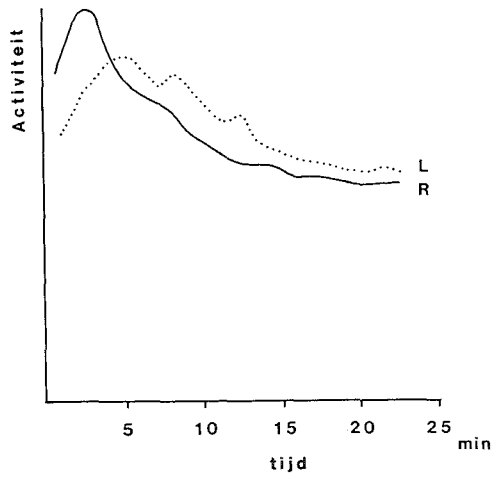


Figuur 31. Prae-operatief PIFI onderzoek bij patiënt no. II met een vermeende linkszijdige subpelvine stenose

De maximale isotopen activiteit wordt binnen 5 minuten bereikt, hetgeen een obstructie uitsluit (beelden 4 en 6)



Figuur 32. Postoperatief IVP bij patiënt no. II na 3 maanden
Er is sprake van vermindering van dilatatie van het
nierbekken en de kelken tengevolge van de operatieve
procedure.



Figuur 33. Postoperatieve renografische resultaten bij patiënt no. II na 6 maanden

De renografische resultaten laten evenals in figuur 30 een niet-obstructief beeld zien.

III.6. Pathologisch-anatomische bevindingen bij geopereerde patiënten

III.6.1. Patiënten en methoden

Van de 17 geopereerde patiënten met 19 gedilateerde systemen konden 15 patiënten met 17 gedilateerde systemen worden onderzocht. 5 Patiënten (=7 systemen) waren jonger dan 1 jaar, 1 patiënt was 3 jaar oud, 6 patiënten waren tussen de 6 en de 10 jaar en 3 patiënten waren ouder dan 10 jaar. Bij alle patiënten werd de diagnose subpelvire stenose vastgesteld. Bij 2 patiënten werd 6 weken voor de operatie een nephrostomie catheter geplaatst om het urinewegsysteem te ontlasten. 16 Patiënten werden geopereerd volgens de methode van Anderson-Hynes; 1 patiënt onderging echter een nephrectomie. 14 Van de 15 patiënten werden gedurende een langere periode tot 36 maanden regelmatig (na 6 maanden, 1 jaar, 2 jaar en 3 jaar) renografisch onder HVE-condities + frusemide onderzocht.

Methodiek

De renografische onderzoeken zijn reeds in het voorgaande gedeelte van het proefschrift uitgebreid beschreven. Pathologisch-anatomisch onderzoek werd van alle geresecteerde ureteren en pyela verricht. Het was niet altijd mogelijk te beschikken over de overgangszône tussen het geobstrueerde en niet-geobstrueerde gedeelte van de ureter. Het materiaal werd gefixeerd in formaldehyde. Daarna volgde kleuring door middel van haematoxiline-eosine, Azan en Von Gieson kleuringstechnieken. Controle weefsel werd verkregen van urinewegsystemen die op andere gronden dan obstructieve uropathie werden onderzocht. De mate van depositie van het collageenweefsel (Azan-methode) in het submuceuze gedeelte en/of het muscularisgedeelte van de ureter en pyelum, werd op een semi-quantitatieve manier aangegeven als zijnde mild, matig of ernstig. De toename van elastine vezels, aangetoond met behulp van de Von Gieson kleuringstechniek, werd eveneens op de bovengenoemde semi-quantitatieve wijze aangegeven. Deze beoordelingen werden verricht door de patholoog-anatoom, zonder dat hij op de hoogte was van de renografische resultaten (Dr. F.J.W. ten Kate, afdeling Pathologie, Erasmus Universiteit en Academisch Ziekenhuis Rotterdam).

III.6.2. Resultaten

Zowel de renografische als de histologisch-morphologische resultaten zijn vermeld in tabel 3 en 4. De lichtmicroscopische gegevens van een normale ureter voor zowel de collageen- als elastinekleuring, zijn te zien in figuur 34 en 35.

Ernstige deposities van collageen en elastine in de proximale ureter, zijn te zien in figuur 36 en 37. Met behulp van de Azan-kleuringsmethode (tabel 3) bleken 5 patiënten ernstige-, 8 patiënten matige- en 4 patiënten milde collageen deposities te vertonen. Zowel in de geobstrueerde als in de niet-geobstrueerde urinewegsystemen kwamen ernstige deposities van collageenbundels voor. Bij de renografisch geobstrueerde patiënten daarentegen waren vaker matige deposities van collageenvezels te zien.

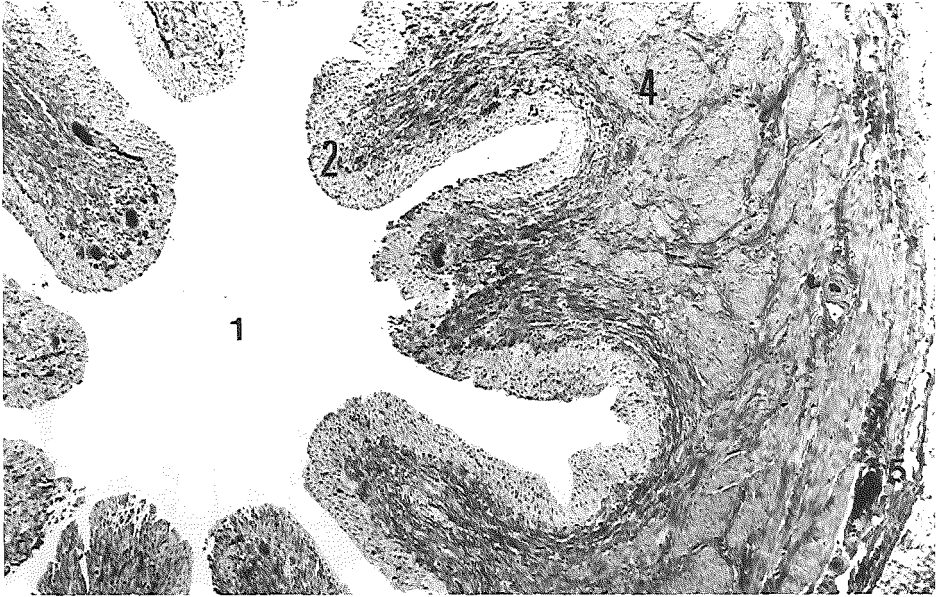
Met behulp van de Von Gieson kleuringstechniek bleken 4 patiënten ernstige-, 7 patiënten matige- en 6 patiënten milde deposities van elastinevezels te vertonen (tabel 4). Ernstige-, dan wel matige deposities werden veelal aangetroffen in de renografisch geobstrueerde groep.

Renografische resultaten	Collageendeposities (Azan)			
	Ernstig	Matig	Gering	Totaal
Obstructief	2	6	3	11
Niet-Obstructief	3	2	1	6
Totaal	5	8	4	17

Tabel 3. In bovenstaande tabel worden de renografische resultaten bij 17 patiënten met een subpelvine stenose vergeleken met de mate van collageen depositie in de wand van de proximale ureter.

Renografische resultaten	Deposities van Elastine vezels (von Gieson)			
	Ernstig	Matig	Gering	Totaal
Obstructief	3	5	3	11
Niet- Obstructief	1	2	3	6
Totaal	4	7	6	17

Tabel 4. In bovenstaande tabel worden de renografische resultaten bij 17 patiënten met een subpelvine stenose vergeleken met de mate van depositie van elastine vezels in de wand van de proximale ureter.



Figuur 34. Transversale doorsnee door het proximale gedeelte van een normale ureter

Tussen de spierbundels in, is een geringe hoeveelheid collageenvezels te zien (Azan kleuring, x60)

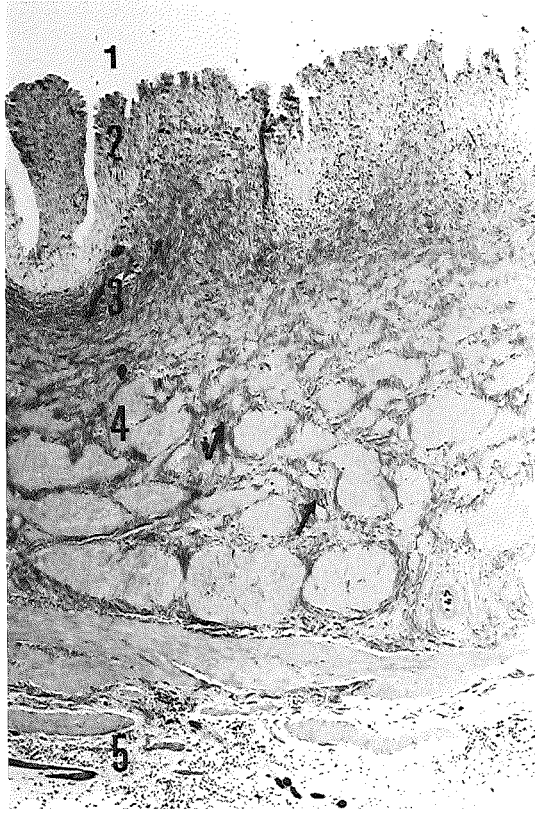
1. lumen
2. mucosa
3. submucosa
4. muscularis
5. adventitia



Figuur 35. Transversale doorsnee door het proximale gedeelte van een normale ureter

Er is een geringe depositie van de elastinevezels (Von Gieson kleuring, x60)

1. lumen
2. mucosa
3. submucosa
4. muscularis
5. adventitia



Figuur 36. Tangentiële doorsnee door het proximale gedeelte van een afwijkende ureter

Er is sprake van ernstige depositie van collageenvezels in de submucosa en tussen de spierbundels in (Azan kleuring, x60)

1. lumen
2. mucosa
3. submucosa
4. muscularis
5. adventitia

→ collageen deposities



Figuur 37. Tangentiële doorsnee door het proximale gedeelte van een afwijkende ureter

Er is sprake van ernstige depositie van elastinevezels in het submucosa gebied (Von Gieson kleuring, x60)

1. lumen
 2. mucosa
 3. submucosa
 4. muscularis
 5. adventitia
- elastine vezels

III.7. Bespreking van de resultaten van het eigen onderzoek

III.7.1. Patiëntengroep

De meeste patiënten uit de onderzochte groep waren jongens; de verhouding jongens:meisjes was 3,2:1. De meeste kinderen waren jonger dan 7 jaar. De onderzochte groep betreft een grote groep patiënten. De diagnose subpelvine stenose werd in onze studiegroep drie maal zo vaak gesteld als de diagnose praevesicale stenose. Voor de bestudering van obstructieve uropathie van de hogere urinewegen is een obstructie op de overgang van het pyelum naar de ureter beter urodynamisch te onderzoeken dan een obstructie op de overgang van de ureter naar de blaas. Dit komt omdat dan geen rekening gehouden hoeft te worden met de urodynamische gedragingen van de gedilateerde ureter. Dit maakt onze patiëntengroep dan ook heel geschikt voor een dergelijk onderzoek.

In de literatuur wordt een subpelvine stenose van het linker systeem vaker gezien dan een stenose van het rechter systeem (1). In onze patiëntengroep bleek de subpelvine stenose links 1,3 maal zoveel voor te komen als de subpelvine stenose rechts.

III.7.2. Renografische resultaten

Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat de HVE-conditie en de toediening van frusemide van essentieel belang is voor de interpretatie van de gegevens. Bij zes patiënten werd kort vóór of na de HVE ^{99m}Tc -DTPA-studie een scan onder zogenaamde normale hydratietoestand verricht, waarbij de patiënt werd geadviseerd een half uur voor het onderzoek 200 tot 500 ml. vocht (water) tot zich te nemen. De resultaten hiervan bleken in de follow-up periode ten aanzien van het wel of niet bestaan van obstructie niet consistent te zijn. Daarentegen bleek bij alle patiënten in de follow-up periode de ^{99m}Tc -DTPA-scan onder HVE-condities en frusemide toediening wel consistente gegevens ten aanzien van de obstructie te geven. Voor het stellen van de definitieve diagnose bleek de toediening van frusemide van groot belang te zijn. Het werd duidelijk dat dit voornamelijk het geval was bij de sterk gedilateerde hogere urinewegsystemen. Bij één van onze patiënten met een solitaire hydronephrotische nier en een

sterk verwijd urineweg systeem, bleek pas na toediening van frusemide het systeem niet obstructief te zijn (figuur 7) (27).

Met het toedienen van de frusemide wordt het "mixing chamber"-effect voorkomen (voor uitleg hiervan wordt verwezen naar hoofdstuk II.1.2.). Dit "mixing chamber"-effect speelt vele onderzoekers parten bij de interpretatie van de resultaten.

In de literatuur heeft men met behulp van de diuretische renografie (niet onder standaardcondities) een aantal foutieve waarnemingen gedaan bij patiënten met sterk uitgezette urinewegsystemen. Waren deze studies onder HVE-condities en frusemide verricht, dan zou dit waarschijnlijk niet het geval zijn geweest.

Shore (25) beschreef een patiënt met een obstructieve renografische curve na de operatie, terwijl de operatie technisch gezien als geslaagd moest worden beschouwd en de Whitaker druk-flow studie postoperatief normaal was.

De diuretische renografie zonder HVE-condities en frusemide is hoogstens bruikbaar in geval er sprake is van geringe dilatatie van de de urinewegsystemen. Bij ernstige dilatatie worden de gegevens onbetrouwbaar door onvoldoende vulling van het urinewegsysteem met kans op foutieve interpretatie van de gegevens. Verder is vanuit het oogpunt van follow-up van de patiënt het van groot belang dat deze onderzoeken steeds onder dezelfde condities worden verricht. Dit maakt de ^{99m}Tc -DTPA studies onder HVE-condities en frusemide zo belangrijk. De indeling van de diuretische renografische curven volgens O'Reilly (18) in type I, II, IIIa en IIIb (zie introductie hoofdstuk I) onder condities van zogenaamd normale hydratatie blijkt bij onze patiënten anders te zijn (tabel 5). Type IIIb volgens O'Reilly blijkt in onze handen na de HVE en de frusemide scan niet obstructief te zijn. Dit is uit een langdurige follow-up periode gedurende 4 jaar bij 7 patiënten komen vast te staan. Bij deze groep patiënten bleek de 2-minuten procentuele links-rechts verhouding van afzonderlijke nieren in de tijd onveranderd te zijn. Na operatie bleken een aantal van onze patiënten ondanks het niet-obstructief zijn van hun urinewegsysteem een verandering in renografische curvepatronen te vertonen uitgaande van de indeling volgens O'Reilly (18).

Renografische curven type IIIa werden in 4 gevallen type I, terwijl type IIIb in 5 gevallen veranderde in type IIIa en in 2 gevallen in type I. Deze renografische veranderingen gingen niet gepaard met

veranderingen in de procentuele links-rechts verhouding van de afzonderlijke nieren.

Hieruit kon geconcludeerd worden dat de postoperatieve verandering van de renografische curven het gevolg was van de operatieve ingreep zelf, waarbij een belangrijk deel van het pyelum werd verwijderd. De reservoirfunctie werd hierdoor sterk verminderd. Echter een daadwerkelijke verandering in de renale glomerulaire functie gemeten met behulp van de 2-minuten uptake van het ^{99m}Tc -DTPA vond niet plaats.

Klassificatie

Type renografische curven bij

	Obstructief	Partieel obstructief	Niet obstructief
O'Reilly	II	III ^b	I III ^a
Eigen onderzoek	II		I III ^a III ^b

Tabel 5. Classificatie van renografische curven

De verschillende curven bij obstructieve, partieel-obstructieve en niet-obstructieve hogere urinewegen zijn in deze tabel aangegeven. Bij de indeling volgens het eigen onderzoek blijkt het partieel-obstructieve uit de groep van O'Reilly, te behoren tot het niet-obstructieve type.

III.7.3. PIFI-resultaten

Het is waarschijnlijk dat de PIFI-methode beter onderscheid maakt tussen obstructieve en niet-obstructieve uropathie dan de HVE + frusemide methode. Bij 2 patiënten onderzocht met behulp van de HVE + frusemide methode bleek de PIFI-methode additieve informatie te geven (zie hoofdstuk III.4.). Bij deze patiënten bleek de blaas ten tijde van het toedienen van lasix sterk gevuld te zijn; hierdoor was het mogelijk dat de verdwijning van het isotoop uit het parenchym in het pyelum vertraagd verliep en op deze wijze een obstructie werd gesuggereerd. Alleen een "invasieve" ingreep in de vorm van een blaascatheterisatie zou in deze genoemde gevallen de correcte diagnose hebben gegeven.

De PIFI-methode werd ook toegepast bij de scans die niet onder HVE-conditions werden uitgevoerd. (Zoals reeds eerder gesteld was bij zes patiënten een scan-onderzoek vlak vóór of na een HVE-scan + frusemide verricht; de renografische resultaten zijn reeds beschreven). Ook hierbij bleek een niet-consistent beeld in de follow-up periode verkregen te worden zoals reeds eerder met de renografische gegevens was vastgesteld. De HVE-conditions bleken ook voor de PIFI-methode belangrijk te zijn. Uit de PIFI-resultaten is echter gebleken dat de frusemide voor deze methode niet van belang is; de resultaten worden immers verkregen in de eerste 7 minuten na injectie van het isotoop, vóórdat frusemide wordt toegediend.

De limiterende condities die voor de PIFI-methodiek worden gebruikt bleken in de praktijk voldoende te zijn om onderscheid te maken tussen obstructieve en niet-obstructieve urinewegsystemen. Als de limiterende conditie van toename van activiteitgebied zou worden veranderd in een toename van 10% in plaats van 5%, dan zou de discriminerende functie van deze methode niet bruikbaar zijn geweest. Een zeer gering aantal gebieden zou aan deze voorwaarden hebben voldaan, waardoor deze methode praktisch alleen bruikbaar zou zijn in een situatie waarbij er geen sprake was van dilatatie van de urinewegen.

III.7.4. Correlatie tussen pathologisch-anatomische bevindingen en renografische bevindingen bij geopereerde patiënten.

Gosling en Dixon (42) beschreven uitgebreid de histologische,

histochemische en electronenmicroscopische bevindingen bij patiënten met obstructieve uropathie. Zij vonden niet alleen een toename van collageenweefsel op de plaats van obstructie, maar ook ver proximaal daarvan in de ureter. Zij namen ook een toename waar van elastine vezels tussen de afzonderlijke spiervezelbundels en tussen lamina propria en adventitia.

Hooykaas (43) beschreef een grote variatie in afwijkend weefsel bij obstructieve uropathie; bij 38% van de patiënten met subpelvine stenose werd in de submucosa van het geobstrueerde deel van het weefsel collageenrijk acellulair fibreus weefsel aangetroffen. Door de aanwezigheid van dit collageenmateriaal zou de peristaltische golf onderbroken kunnen worden en daarmee kon de functionele obstructie een feit zijn. Door een aantal onderzoekers is getracht een correlatie te vinden tussen de histologische studies en diuretische renografie (44,45,46). In de studies werd steeds een goede correlatie vermeld.; dit wil zeggen dat histopathologisch geringe afwijkingen werden gevonden bij niet of nauwelijks geobstrueerde urinewegsystemen en dat omgekeerd bij patiënten met histologisch ernstige afwijkingen door middel van renografische studies, obstructie aan de urinewegen werd vastgesteld.

Uit onze eigen resultaten kon worden gesteld dat in de onderzochte patiëntengroep in het geheel geen correlatie bestond tussen histologische- en renografische bevindingen.

Grotere, prospectieve studies zijn nodig om dit te bewijzen. Ernstige tot matige afwijkingen die in het microscopisch beeld van de ureteren en pyelum werden aangetroffen, kwamen zowel in obstructieve als in niet- obstructieve urinewegsystemen voor. Dit zou meer kunnen wijzen op het feit dat morfologische veranderingen in het urinewegsysteem niet gepaard behoeven te gaan met een functionele afwijking (16).

Hoofdstuk IV

Algemene discussie en conclusies

Er bestaat (nog) geen "gouden standaard" om obstructieve afwijkingen van de hogere urinewegen te onderscheiden van niet-obstructieve afwijkingen. Bij dit onderzoek is uitgegaan van een niet-invasieve methode om een nieuw licht op het probleem van de obstructieve uropathie te werpen. Uit de resultaten is duidelijk geworden dat maximale diuresis belangrijk is voor het onderscheid; tevens is gebleken dat standaardisatie van dit onderzoek van essentieel belang is voor een goede follow-up.

Uit de literatuur blijkt dat verschillende referenties worden gekozen om de validiteit van de methode aan te tonen (druk-flow studies, diuretische renografie) (10,18). Sommige auteurs relateren de diuretische renografie aan de druk-flow metingen en anderen doen dat andersom (11,12). Weer anderen gebruiken de morfologie (pathologisch-anatomische gegevens) of 2-minuten opname van het isotoop als belangrijk diagnosticum (12,45,46).

Djurhuus kon aannemelijk maken dat de 2-minuten opname van het radio-actieve materiaal na injectie van de ^{99m}Tc -DTPA een belangrijke parameter is om de individuele nierfunctie aan te geven (12). Deze 2-minuten opname van isotoop is in dit proefschrift ook als belangrijke referentie gehanteerd. Djurhuus vermeldde bovendien ook in zijn publicatie dat de links-rechts verhouding van de nierfunctie gemeten 2-minuten na injectie van het isotoop niet afhankelijk is van de hydratietoestand van de patiënt. Deze bevinding is ook door ons geconstateerd.

Dat de conventionele Whitaker-test niet altijd betrouwbaar is, werd ook door Lupton aangetoond. Pas bij verhoging van de perfusieflow van 10 ml. per minuut tot 20 ml. per minuut bleek bij een aantal patiënten uit zijn studiegroep een obstructief patroon aangetoond te kunnen worden (31).

Door sommige auteurs is een belangrijke correlatie gevonden tussen histologische bevindingen en de diuretische renografie, zoals beschreven door O'Reilly (1979) (44,46). In de patiëntengroep die in dit proefschrift werd beschreven (hoofdstuk III.6 en III.7.4), is de

correlatie niet gevonden. Afwijkingen in de morfologie van de ureter en de pyela behoeven niet samen te gaan met functionele (uro-dynamische) afwijkingen. Onze persoonlijke ervaring is dat er patiënten zijn met ernstige urologische afwijkingen aan de urinewegen waarbij de uro-dynamische kwaliteiten van de ureteren en de pyela voldoende zijn.

Belangrijke voordelen van de in dit proefschrift beschreven methode (renografie en PIFI) zijn:

- Het onderzoek is gemakkelijk uit te voeren, veilig en niet-invasief.
- De reproduceerbaarheid.
- Een lage stralenbelasting van 74 MBq $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ per $1,73\text{m}^2$ lichaamsoppervlak in vergelijking tot bijvoorbeeld een IVP, waarbij de stralenbelasting van de gonaden 4-10x zoveel kan zijn (13).
- Een lage locale straling vanwege de hoge urine-flow en het voorkomen van het zogenaamde "mixing chamber"-effect in de niet-obstructieve hogere urinewegsystemen, mede door toediening van frusemide.
- Een mogelijkheid om zowel bilaterale als unilaterale gedilateerde hogere urinewegsystemen te onderzoeken.
- Een belangrijke reductie van de scantijd van 45 minuten naar 7 minuten met behulp van de PIFI-methode.

Met behulp van de HVE + frusemide methode en met behulp van de PIFI methode is een betrouwbare voorspelling mogelijk of er postoperatief een verbetering kan worden verwacht.

Enkele nadelen van deze methode zijn:

- De patiënt dient voor de renografische studie gedurende 2 uur een infuus met hypotoon zout en glucose te ontvangen.
- De blaasvulling tijdens het onderzoek is van kritisch belang bij de renografische studie. Bij volle blaas (hetgeen goed te visualiseren is met behulp van de gamma-camera) kan de afvoer van de hogere urinewegen belemmerd worden.
- De onderzoeker c.q. de beschrijver dient een speciale kennis te hebben van de PIFI-methode. Tot nu toe is het niet mogelijk gebleken de gebieden met de maximale activiteit te kwantificeren. Daarentegen zijn de renografische curven gemakkelijk te interpreteren, waarbij wordt voorgesteld de type indeling zoals in dit proefschrift beschreven te gebruiken (zie tabel 5).

Het is vooraf niet mogelijk om van een geobstrueerd systeem te voorspellen wat de functieverbetering postoperatief zal zijn. Indien een geobstrueerd systeem een zeer geringe bijdrage tot de totale nierfunctie levert (<10%) dan dient het onderzoek herhaald te worden na plaatsing van een nephrostomie catheter (27,41,47,48,49). De bijdrage die dan gevonden wordt, zal de maximale waarde zijn die haalbaar is (27). Eventuele nephrectomie kan dan overwogen worden (50,51).

Over de incidentie van obstructieve uropathie in Nederland is niet veel bekend. Uit de beschikbare gegevens van de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg en uit de mondelinge gegevens van de uro-nephrologische kindercentra in Nederland, kan een schatting worden gemaakt over het aantal patiënten tot 14 jaar dat jaarlijks geopereerd wordt aan een subpelvine stenose. De aantallen liggen tussen de 40 en 50 patiënten per jaar.

Uit onze onderzochte groep patiënten is gebleken dat ongeveer 50% een operatieve ingreep behoeft. De overige patiënten kan een operatie bespaard worden vanwege het niet-obstructieve karakter van de aandoening. Indien wij veronderstellen dat deze patiëntengroep representatief is voor de totale patiëntenpopulatie met obstructieve uropathie dan zou het betekenen dat de HVE methode gecombineerd met toediening van frusemide een belangrijke aanwinst is voor de diagnostiek van obstructieve uropathie.

Een dergelijk belangrijke reductie in het aantal operaties heeft niet alleen grote voordelen ten aanzien van de zorg van de patiënt, maar betekent ook een niet geringe financiële besparing.

De renografische studies onder condities van HVE en frusemide zouden in principe in ieder groot ziekenhuis met voldoende kindergeneeskundige- en nucleair geneeskundige faciliteiten kunnen plaatsvinden. Voor de PIFI-methode is aanpassing van de computer-faciliteiten noodzakelijk en bekendheid van de onderzoeker met deze methode een vereiste, waardoor deze methode voorbehouden is aan de grotere centra in Nederland.

Ten aanzien van de PIFI-methode mag worden gesteld dat indien in de nabije toekomst het mogelijk zal zijn met behulp van deze methode parenchymgebieden te kwantificeren dit van groot belang kan worden voor de prognose van congenitale nieraandoeningen (nierhypoplasie,

obstructieve uropathie).

Mogelijkerwijs is de PIFI-methode dan ook toepasbaar in de praenatale diagnostiek van obstructieve uropathie om zodoende functioneel nierweefsel aan te tonen en te kwantificeren. De (intra-uteriene of postnatale) operatie indicatie zal dan beter kunnen worden gesteld dan tot nu toe mogelijk is.

Samenvatting

Dilatatie van de hogere urinewegen komt in de paediatrische nephrologie en paediatrische urologie regelmatig voor. Het is echter tot nu toe nog niet goed mogelijk onderscheid te maken tussen obstructieve en niet-obstructieve gedilateerde bovenste urinewegsystemen. Een "gouden standaard" ter differentiëring van geobstrueerde en niet-geobstrueerde hogere urinewegsystemen ontbreekt. De volgende vraagstelling lag ten grondslag aan het in het proefschrift beschreven onderzoek:

1. Is het mogelijk een niet-invasieve- en eenvoudige methode aan te geven om op een betrouwbare manier obstructieve hogere urinewegsystemen te onderscheiden van niet-obstructieve urinewegsystemen?
2. Is het mogelijk een predictieve waarde aan de onderzoeksmethode toe te kennen, opdat op voorhand kan worden gesteld welke systemen baat zouden kunnen hebben bij een operatie en welke niet?
3. Is kwantificeren van de verbetering na de operatie mogelijk?

Een van de belangrijkste uitgangspunten was, dat de onderzoeken onder gestandaardiseerde condities moesten worden uitgevoerd wat veelal niet het geval was bij de in de literatuur beschreven studies.

Standaardisatie zou het mogelijk maken de patiënten-studies in de follow-up periode te vergelijken. Er werd gekozen voor een isotopen studie door middel van het ^{99m}Tc -DTPA onder condities van maximale diurese, verkregen tijdens hypertone volume expansie.

Van deze ^{99m}Tc -DTPA renografische studies kon worden verwacht dat:

- a. Het mogelijk was de functie van de nieren afzonderlijk (in percentages) vast te stellen.
- b. Inzicht in de uro-dynamische kwaliteiten van hogere urinewegsysteem verkregen kon worden.

Deze uro-dynamische eigenschappen zijn op twee manieren bestudeerd:

- Met behulp van curven over de gehele nier, met andere woorden over het parenchym en pyelum.
- Met behulp van een speciale rekenmethode, genaamd PIFI (Parenchymal area Identifying Functional Imaging).

In de loop van de studieperiode werd het duidelijk dat door een speciale procedure toe te passen gedurende de eerste 7 tot 15 minuten perioden van scanonderzoek, goede informatie kon worden verkregen over de parenchymale gebieden.

De gehanteerde standaard ter toetsing van de eigen methode bestond uit de procentuele bijdrage van de afzonderlijke nieren, berekend 2-minuten na de intraveneuze injectie van het ^{99m}Tc -DTPA. Een systeem werd beschouwd niet-obstructief te zijn als in de follow-up periode geen achteruitgang optrad in de individuele nierfunctie. Een verandering in de individuele procentuele bijdrage van meer dan 10% werd als significant beschouwd.

In hoofdstuk I wordt een introductie op dit proefschrift gegeven. Tevens wordt aandacht besteed aan de vraagstelling en de gevoerde werkwijze.

In hoofdstuk II worden de methoden van onderzoeken besproken, waarbij allereerst de meest toegepaste methodieken in de literatuur aan de orde komen. Daarna volgt een uitgebreide bespreking van de eigen methode waarbij zowel de renografie als de PIFI-methode onder condities van maximale diurese worden belicht. In hoofdstuk II wordt tevens dieper ingegaan op de identificatie van de functionele parenchym gebieden door de middel van de PIFI, waarbij allereerst een uitleg wordt gegeven over het begrip Functional Imaging, waarna de PIFI-methode wordt besproken.

Tevens vindt in dit hoofdstuk een uitgebreide discussie plaats van de meest toegepaste methodieken in de literatuur, te weten: Fractionele excretie van het gefiltreerde water, Druk-flow studies, Diuretische renografie en Parenchymale Transport Tijd. Tenslotte wordt de eigen methode besproken.

Hoofdstuk III bevat de resultaten van het eigen onderzoek.

51 Patiënten met 54 gedilateerde urinewegsystemen worden beschreven waarbij zowel de renografische studies als de PIFI-resultaten worden besproken. De onderzochte groep patiënten betrof 51 patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot 14 jaar. De nierfunctie van de patiënten was in de meeste gevallen normaal. De onderzoeksperiode varieerde van minimaal 6 maanden tot 4 jaar met een mediane waarde van 22 maanden. De renografische studies werden zowel in de geopereerde als in de niet-geopereerde groep patiënten verricht na 3 of 6 maanden, 1 jaar, 2 jaar, 3 jaar en 4 jaar.

Van de 51 patiënten (54 hogere urinewegsystemen) die werden onderzocht bleken er 24 op grond van klinische- en radiologische gronden bij de initiële diagnosestelling niet-obstructief te zijn (groep I). Al deze systemen bleken na de HVE + frusemide toediening

niet-obstructief te zijn. De 7 dubieus-obstructieve systemen (groep II) bleken na HVE + frusemide niet obstructief. Groep III bestond uit 23 gedilateerde systemen die bij de initiële diagnosestelling (klinisch en radiologisch) als obstructief werden beschouwd. Na HVE alleen bleken 21 van de bovengenoemde systemen obstructief te zijn, echter na toediening van frusemide bleken slechts 12 van de oorspronkelijk 23 gedilateerde systemen nog obstructief. Tien van deze patiënten (met 10 gedilateerde systemen) ondergingen een pyeloplastiek volgens Anderson-Hynes. Bij 1 patiënt werd vanwege een extreem slechte nierfunctie en nauwelijks aanwezig nierparenchym geconstateerd ten tijde van de operatie, nephrectomie verricht. De ouders van de laatste patiënt uit de groep van 12 geobstrueerde systemen weigerden verdere behandeling. Na de pyeloplastiek bleken alle renografische curven alle genormaliseerd te zijn. De nierfunctie, 1 jaar na operatie, nam bij 7 patiënten toe met een gemiddelde van +20% (spreiding van +15% tot +25%). Bij 3 patiënten was de nierfunctie niet significant verbeterd (+1%, +4% en +7%). De maximale verbetering van de nierfunctie die postoperatief optrad was reeds 6 maanden na de operatie bereikt. Bij 5 patiënten (7 systemen), die op klinische- en radiologische gronden obstructief waren, maar waarbij de renografische studies na HVE + frusemide toediening een niet-obstructief beeld vertoonden, werd een pyeloplastiek verricht. Eén patiënt kon in de follow-up periode niet worden gevolgd. De overige 4 patiënten (6 systemen) vertoonden na operatie eenzelfde niet-obstructief renografisch beeld. Er bleek in bovengenoemde groep geen significante toename in nierfunctie te zijn opgetreden (gemiddelde toename van +3%, 6 maanden na operatie; spreiding van +1% tot +7%).

De PIFI-afbeeldingen 15 minuten na de injectie van het ^{99m}Tc -DTPA gaven niet meer informatie dan de 7-minuten afbeeldingen. In géén van de geobstrueerde of niet-geobstrueerde systemen werd een maximale activiteit gezien op de 15-minuten afbeelding. Dit was voor een deel te danken aan de ingevoerde limiterende condities en voor een deel aan het feit dat de meeste patiënten een normaal contralateraal bovenste urinewegsysteem hadden. De resultaten van de PIFI-methodiek kwamen goed overeen met de HVE + frusemide resultaten zoals is te zien in tabel 2 van hoofdstuk III.2. Echter 2 patiënten die met behulp van de HVE + frusemide als "obstructief" werden beschouwd, bleken met de

PIFI-methode niet "obstructief" te zijn. Na de operatie bleek bij de bovengenoemde 2 patiënten in de procentuele bijdrage van de individuele nierfunctie geen verandering van betekenis te zijn opgetreden. Bij nadere inspectie van de scangegevens bleken beide patiënten ten tijde van het onderzoek en met name tijdens het toedienen van frusemide een zeer volle blaas te hebben, waardoor de afvloed van de hogere urinewegen werd belemmerd. Het uitplassen na de frusemidetoediening is derhalve van groot belang.

In hoofdstuk III wordt de relatie besproken tussen pathologisch-anatomische bevindingen en renografische resultaten bij de geopereerde patiënten. Van de 17 geopereerde patiënten met 19 gedilateerde systemen konden 15 patiënten met 17 gedilateerde systemen worden onderzocht. Vijf patiënten (7 systemen) waren jonger dan 1 jaar, 1 patiënt was 3 jaar oud, 6 patiënten waren tussen de 6 en de 10 jaar en drie patiënten waren ouder dan 10 jaar. Bij alle patiënten was de diagnose subpelvine stenose vastgesteld. 16 Patiënten werden geopereerd volgens de methode van Anderson-Hynes; 1 patiënt onderging een nephrectomie. Veertien van de vijftien patiënten konden gedurende een langere periode tot 36 maanden regelmatig renografisch onder HVE-condities + frusemide worden onderzocht.

Met behulp van de Azan kleuringsmethode (collageen kleuring) bleken 5 patiënten ernstige-, 8 patiënten matige- en 4 patiënten milde collageen deposities te vertonen. Zowel in de geobstrueerde als in de niet-geobstrueerde urinewegsystemen kwamen ernstige deposities van collageenbundels voor. Matige deposities van collageenvezels werden mogelijkwijs vaker gezien bij de patiënten die een obstructief urinewegsysteem vertoonden ten tijde van de renografische studies. Met behulp met de Von Gieson kleuringstechniek bleken 4 patiënten ernstige-, 7 patiënten matige- en 6 patiënten milde deposities van elastinevezels te vertonen. Ernstige-, dan wel matige deposities werden veelal aangetroffen in de ureter van de patiënten waarvan het urinewegsysteem obstructief was bevonden met behulp van de renografie.

Er bleek echter uit onze retrospectieve studie geen goede correlatie tussen de morfologische afwijkingen en de renografische bevindingen. Prospectieve onderzoeken zijn nodig om het verband tussen de morfologie en de renografie te onderzoeken. De indruk bestaat dat

ernstige morfologische afwijkingen van de submucosa en de muscularis van de ureter niet gepaard hoeven te gaan met functionele stoornissen. In hetzelfde hoofdstuk III worden 2 patiënten geschiedenissen uitgebreid beschreven en geïllustreerd.

In hoofdstuk IV volgt een algemene discussie en worden de slotconclusies beschreven. Het is duidelijk dat er (nog) geen "gouden standaard" bestaat om obstructieve afwijkingen van de hogere urinewegen te onderscheiden van niet-obstructieve afwijkingen. In dit proefschrift is uitgegaan van een niet-invasieve methode om dit onderscheid mogelijk te maken. Uit de literatuur blijkt dat verschillende referenties worden gekozen om de validiteit van een methode aan te tonen zoals druk-flow studies, diuretische renografie, morfologische bevindingen en parenchymale transport tijd. Wij hebben de 2-minuten opname van $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ na intraveneuze injectie gebruikt ter bepaling van de individuele nierfunctie en dit als "gouden standaard" gehanteerd in de follow-up periode. Aan het eind van dit hoofdstuk worden de voor- en nadelen van het onderzoek nog eens besproken. Tenslotte wordt gesteld dat met behulp van de renografie en de PIFI-methode het aantal operaties voor gedilateerde pyela per jaar in Nederland bij kinderen tot 14 jaar gereduceerd zou kunnen worden tot ongeveer 50%. Standaardisatie van onderzoekstechnieken als renografie ende PIFI-methode zijn van groot belang voor de follow-up van patiënten met obstructieve uropathie. De PIFI-methode vraagt speciale kennis en ervaring van de onderzoeker.

SUMMARY

Dilatation of the upper urinary tract is a problem which frequently presents itself in paediatric nephrology and paediatric urology. Until now it has not been possible to differentiate between upper urinary tract dilatation caused by obstruction and dilatation not caused by obstruction. No "golden standard" exists to distinguish between these two types of dilatation. The study described in this thesis attempts to answer the following questions:

1. Is it possible to find a simple non-invasive method which can reliably differentiate obstructed upper urinary tract systems from non-obstructed urinary tract systems?
2. Is it possible to develop a method which may be used to predict which systems would benefit from operation and which would not?
3. Is it possible to quantify improvement of individual renal function after operation?

It was considered important that the investigations be carried out under standardised condition. This was not always the case in already published studies.

Standardisation should make it possible to compare the results of patient studies during the follow-up period. An isotope study was chosen, using ^{99m}Tc -DTPA during maximal diuresis achieved with hypotonic volume expansion (HVE). It was already known of the ^{99m}Tc -DTPA renographic study that:

- a. It was possible to assess the function of each kidney individually (in percentages).
- b. It was possible to gain an insight into the uro-dynamic qualities of the upper urinary tract systems.

The uro-dynamic qualities are studied using two methods:

- Curves of the whole kidney - that is the parenchyma and pyelum.
- A specific method of calculation called PIFI (Parenchymal area Identifying Functional Imaging).

During the study period it became clear that valuable information could be obtained concerning the parenchymal area by carrying out a special procedure during the first 7 to 15 minutes of the scan. The standard which was constantly used to evaluate the used method was the 2 minute uptake of radioactivity in each kidney following injection of ^{99m}Tc -DTPA. If there was no deterioration of the individual renal

function during the follow-up period, the system was regarded as being non-obstructed. A change of more than 10% in the individual renal function was regarded as being significant.

An introduction to this thesis is to be found in chapter I as well as a description of the questions posed and the methods follows.

The methods for this investigation are discussed in chapter II. First the most commonly used methods described in the literature are presented. This is followed by a detailed description of our own method presenting the renographic as well as the PIFI methods during conditions of maximal diuresis. In this chapter the identification of functional parenchymal area using the PIFI method is discussed in more detail. This follows an explanation of the concept of Functional Imaging and the PIFI method.

Also in chapter II the methods most usually described in the literature are widely discussed: these include Fractional excretion of filtered water, Pressure flow studies, Diuretic renography and Parenchymal Transport Time. Finally our own method is critically analysed.

The results of our own study are presented in chapter III.

Information is available in 51 patients with 54 dilated urinary tract systems who were studied using PIFI as well as renographic studies.

The ages of the patients ranged from 2 months to 14 years. In most cases the renal function was normal. The study period ranged from 6 months to 4 years with a median time of 22 months. The renographic studies were carried out at 3 and 6 months, 1 year, 2 years, 3 years and 4 years in both the operated and not operated groups. On the grounds of the clinical and radiological findings 24 of the 51 patients (54 upper urinary tract systems) were diagnosed as being non-obstructed initially (group I). Following administration of HVE and frusemide all of these systems were found to be non-obstructed. The 7 systems which were regarded as being possibly obstructed (group II) were found not to be obstructed after administration of HVE and frusemide. In group III there were 23 dilated systems which were initially diagnosed both clinically and radiologically as being obstructed. Following HVE alone 21 of these appeared to be obstructed but after frusemide administration only 12 of the original 23 dilated systems were found to be still obstructed. A pyelum plasty operation using the Anderson-Hynes method was carried out on 10 of these

dilated systems (10 patients). Because of extremely poor renal function and almost absent renal parenchyma at the time of operation a nephrectomy was carried out in 1 patient. The last patient in the group of 12 obstructed systems refused further treatment. The renographic curves became normal in all patients following the pyelum plasty operations. One year after operation the renal function had improved by a mean of 20% (range 15-25%). The renal function did not improve significantly in 3 patients (1%, 4% and 7%). The time of maximal improvement of the renal function was found to be 6 months after operation. A pyelum plasty operation was carried out in 5 patients (7 systems) who were thought to be obstructed on clinical and radiological grounds but whose renographic studies after HVE and frusemide administration showed a non-obstructed pattern. One of these patients was lost to follow-up. In the other 4 patients (6 systems) the same not obstructed renographic pattern was found after operation as before. No significant improvement in renal function was found after operation in this group (mean improvement +3%, 6 months after operation; range +1% tot +7%). The PIFI pattern 15 minutes after injection of the ^{99m}Tc -DTPA was no more informative than the pattern 7 minutes after injection. No system, either obstructed or non-obstructed, showed a maximal pattern after 15 minutes. This may be partially explained by the limiting conditions which were imposed and partially by the fact that in most patients the contralateral upper urinary tract system was normal. The results of the PIFI method correlated well with the HVE and frusemide results as can be seen in table 2 of chapter III.2. However two patients who were considered to have obstructed systems using the HVE and frusemide method had non-obstructed systems using the PIFI method. Post-operatively these two patients showed no change in the 2-minute uptake of ^{99m}Tc -DTPA. On review of the scans of these two patients it was found that both had had very full bladders at the time of the investigation and this had impeded the drainage of the upper urinary tracts.

In chapter III the relationship between the histological and renographic findings in the operated patients is discussed. It was possible to study 15 patients with 17 dilated systems of the total of 17 patients with 19 dilated systems. Five of the patients (7 systems) were under one year of age, 1 patient was 3 years old, 6 were between 6 and 10 years and 3 patients were over 10 years of age. A diagnosis

of pelvi-ureteric junction stenosis was made in all patients. Sixteen patients were operated upon using the Anderson-Hynes method; one patient had a nephrectomy. It was possible to investigate 14 of the 15 patients with renographic studies using HVE and frusemide over a period of 36 months.

Using Azan dye method (collagen dye) 5 patients had severe, 8 moderate and 4 had mild collagen deposition. Severe depositions of collagen fibres were found in the non-obstructed as well as in the obstructed group. In contrast, moderate depositions of collagen fibres were possibly found more often in the group diagnosed as being obstructed using renographic studies. Using the van Gieson dye technique severe deposition of elastin fibres were found in 4 patients, moderate deposition in 7 patients and mild deposition in 6 patients. Severe or moderate deposits were mainly found in the group of renographically obstructed patients. In our retrospective study we could not find a good correlation between the histological and the renographic results. Prospective studies will be necessary to investigate any possible correlation between these results. The impression exists that severe abnormalities of the submucous and muscularis layers of the ureter are not necessarily accompanied by severe functional disorders. Also in chapter II 2 patients are presented and discussed.

A general discussion of the study is presented in chapter IV as well as the conclusions reached in the study. It is clear that as yet there is no "golden standard" available to differentiate between obstructed and non-obstructed upper urinary tracts. A non-invasive method is presented in this thesis which can make this differentiation. Various referential methods are chosen in the published studies to demonstrate the validity of a chosen method. These include pressure-flow studies, diuretic renography, histological findings and parenchymal transport time. We have used the 2-minute uptake of radioactive material following injection of ^{99m}Tc -DTPA as the referential value for individual renal function. The pros. and cons. of the study method are evaluated at the end of this chapter. In the summing-up it is made clear that the number of pyeloplasties in children under 14 years in the Netherlands can be halved when renography and PIFI studies are used. It is very important that investigative techniques such as renography and the PIFI method are adequately standardised to permit follow-up of patients with obstructive uropathy. For the PIFI method and experienced investigator is recommended.

LITERATUUR

1. Vihma Y, Parkkulainen KV. Pelviureteric obstruction in children. *Zeitschrift für Kinderchirurgie* 1983;38:43-47
2. Walker RD, Richard GA, Bueschen AJ, Retik AB. Pathophysiology and recoverability of function and structure in obstructed kidneys. *Urology Clinics of North-America* 1980;7:291-310
3. Shapiro SR, Bennett AH. Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *The Journal of Urology* 1976; 115:136-140
4. Suki W, Eknoyan G, Rector FC, Seldin DW. Patterns of a nephron perfusion in acute and chronic hydronephrosis. *Journal of Clinical Investigation* 1966;45:122-131
5. Klahr S, Morrison A, Buerkert J. Effects of urinary tract obstruction on renal function. *Contribution in Nephrology* 1980;23: 34-36
6. Johnston JH. Megacalycosis: A burnt out obstruction? *The Journal of Urology* 1973;110:344-346
7. Bayne DP, Shapiro CE. Diuretic Radionuclide urography: Functional assessment following pyeloplasty. *The Journal of Urology* 1985; 134:344-346
8. Kalika V, Bard RH, Illoreta A, Freeman LM, Heller S, Blaufox MD. Predictions of renal functional recovery after relief of upper urinary tract. *The Journal of Urology* 1981;126:301-305
9. Barratt TM, Chantler C. Obstructive uropathy in infants. *Proceeding of Royal Society Medicine* 1970;63:1248-1250
10. Whitaker RH. Methods of assessing obstruction in dilated ureters. *British Journal of Urology* 1973;45:15-22
11. Gonzalez R, Chiou RK. The diagnosis of upper urinary tract obstruction in children: comparison of diuresis renography and pressure flow studies. *The Journal of Urology* 1985;133:646-649
12. Djurhuus JC, Sorensen SS, Jorgensen TM, Taagehoj-Jensen F. Predictive value of pressure flow studies for the functional outcome of reconstructive surgery for hydronephrosis. *British Journal of Urology* 1985;57:6-9
13. van Collenburg J. Aspecten van (gescheiden) nierfunctie-onderzoek bij kinderen, Proefschrift Rotterdam, Erasmusuniversiteit, 1980
14. Kramer EL, Sanger JJ. Radionuclide scanning - new applications in urology. *Urology* 1984;5:468-477

15. Larsson I, Lindstedt E, White T. Quantitative Assessment of individual renal function. *British Journal of Urology* 1984;56: 109-112
16. Majd M. *Nuclear Medicine from clinical Pediatric Urology* edited by Kelalis et al. 1985;140-180
17. Sharf SC, Blaufox MD. Radionuclides in the Evaluation of urinary obstruction. *Seminars in Nuclear Medicine* 1982;12:254-269
18. O'Reilly PH, Lawson RS, Shields RA, Testa HJ. Idiopathic hydronephrosis - the diuresis renogram: A new non-invasive method of assessing equivocal pelvi-ureteral junction obstruction. *The Journal of Urology* 1979;121:153-155
19. Koff SA, Thrall JH, Keyes JW. Diuretic radionuclide urography: A non-invasive method for evaluating nephroureteral dilatation. *The Journal of Urology* 1979;122:451-454
20. Ekelund L, Lindstedt E, Thiesen V, Jönsson MB. Diuresis urography in equivocal pelvi-ureteric obstruction. *Urologic Radiology* 1980;1:147-150
21. Koff SA, Thrall JH, Keyes JW. Assessment of hydroureteronephrosis in children using diuretic radionuclide urography. *The Journal of Urology* 1980;123:531-534
22. Koff SA, Thrall JH, Keyes JW. Diuretic radionuclide methods for investigating hydroureteronephrosis. *European Urology* 1982;8: 82-87
23. Koff SA. Ureteropelvic junction obstruction: Role of newer diagnostic methods. *The Journal of Urology* 1982;127:898-901
24. Koff SA, Shore RM, Hayden LJ, Smith SP, Trepashko DW. Diuretic radionuclide localization of upper urinary tract obstruction. *the journal of Urology* 1984;132:513-515
25. Shore RM, Uehling DT, Brusjewitz R, Polcyn RE. Evaluation of obstructive uropathy with diuretic renography. *American Journal of Diseases in children* 1983;137:236-240
26. Britton KE, Nimmon CC, Whitfield HN, Hendry WF, Wickham JEA. Obstructive nephropathy: successful evaluation with radionuclides. *The Lancet* 1979;905-907
27. Sukhai RN, Kooij PPM, Wolff ED, Scholtmeijer RJ, Heijden van der AJ. Evaluation of obstructive uropathy in children, ^{99m}Tc -DTPA renography studies under conditions of maximal diuresis. *British Journal of Urology* 1985;57:124-129

28. Sukhai RN, Kooij PPM, Wolff ED, Scholtmeijer RJ. Predictive value of ^{99m}Tc -DTPA renography studies under condition of maximal diuresis for the functional outcome of reconstructive surgery in children with obstructive uropathy. *British Journal of Urology* 1986;58:596-600
29. Rodriques-Soriano J. Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Journal of Pediatric Nephrology and Urology* 1981;1:5-10
30. Jaffe RB, Middleton AW. Whitaker test: differentiation of obstructive from nonobstructive uropathy. *American Journal of Roentgenology* 1980;134:9-15
31. Lupton EW, Holden D, George NJR, Barnard RJ, Rickards D. Pressure changes in the dilated upper urinary tract on perfusion at varying flow rates. *British Journal of Urology* 1985;57:622-624
32. O'Reilly PH, Testa HJ, Lawson RS, Farrar DJ, Charlton Edwards E. Diuresis renography in equivocal urinary tract obstruction. *British Journal of Urology* 1984;56:84
33. Rausmeier H, Zechmann W. Diurese-funktionsseries-szintigraphie: Wert der methode für die verlaufsbeobachtung nach nierenbeckplastik. *Actuelle Urologie* 1982;13:190-194
34. O'Reilly PH and Lupton EW (1982). *Idiopathic Hydronephrosis*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag
35. O'Reilly PH, Testa HJ, Lawson RS, Farrar DJ, Charlton EE. Diuresis renography in equivocal urinary tract obstruction. *British Journal of Urology* 1978;50:76-80
36. Wacksman J, Brewer E, Gelfand MJ, Towbin R, Strife J. Low grade pelviuretic junction obstruction with normal diuretic renography. *British Journal of Urology* 1986;58:364-367
37. Kass EJ, Majd M, Belman AD. Comparison of the diuretic renogram and the pressure perfusion study in children. *The Journal of Urology* 1985;134:92-96
38. Vivian G, Barratt TM, Todd-Pokropek A, Gordon I. Physiological variation of normal transit times in children. *European Journal of Nuclear Medicine* 1985;11:179-181
39. Diffey BL, Hall FM and Corfield JR. The ^{99m}Tc -DTPA dynamic renal scan with deconvolution analysis. *Journal of Nuclear Medicine* 1976;17:352-355

40. Kooij PPM, Sukhai RN. Parenchymal area identifying functioning imaging (PIFI): A renographic method under conditions of maximal diuresis in children with obstructive uropathy. Submitted for publication
41. Mayo ME, Clinical experience with upper tract urodynamics. The Journal of Urology 1983;129:536-538
42. Gosling JA, Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. British Journal of Urology 1978;50:145-152
43. Hooykaas JA. Pelvi-ureteric obstruction. Thesis, Groningen, State University of Groningen, 1981
44. English PJ, Testa HJ, Gosling JA, Cohen SJ. Idiopathic hydronephrosis in childhood. A comparison between diuresis renography and upper urinary tract morphology. British Journal of Urology 1982;54:603-607
45. Lupton EW, Testa HJ, Lawson RS, Edwards CE, Carroll RNP, Barnard RJ. Diuresis renography and the results of pyeloplasty for idiopathic hydronephrosis. British Journal of Urology 1979;51:449-453
46. Lupton EW, Testa HJ, O'Reilly PH, Gosling JA, Dixon JS, Lawson RS. Diuresis renography and morphology in upper urinary tract obstruction. British Journal of Urology 1979;51:10-14
47. Stanley P, Bear JW, Reid BS. Percutaneous nephrostomy in infants and children. American Journal of Roentgenology 1983;141:473-477
48. Venema PL, Koch CW. Percutane nefrostomie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1982;126:843-846
49. Gooswilligen van JC, Radder RW. Herstel van ogenschijnlijk functieloze nieren met behulp van echografisch geleide percutane nefrostomie bij kinderen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1984;128:119-121
50. Lipuma JP, Haaga JR, Bryan PJ, Resnich MI, El Yousef SJ, Persky L. Percutaneous nephrostomy in neonates and infants. The Journal of Urology 1984;132:722-724
51. Pode D, Shapiro A, Gordon R, Lebensart P. Percutaneous nephrostomy for assessment of functional recovery of obstructed kidneys. Urology 1982;5:482-485

Dankwoord

Een proefschrift schrijven is het resultaat van "try and error". Heel veel werk dat daaraan voorafgaat, lijkt niet relevant te zijn. Het is een proces van bewustwording, dat dankzij de inzet van velen mogelijk wordt. Ik wil daarom ook al diegenen danken voor hun bijdrage aan de tot standkoming van dit proefschrift, hoe groot of klein die ook is geweest.

Mijn ouders ben ik zeer erkentelijk voor de gelegenheid mij geboden te studeren en de warmte die ik van hen heb mogen ervaren.

Mijn echtgenote Indrani ben ik dankbaar voor de positieve invloeden in het gezin.

Onze lieve kinderen Manoj, Kiran en Arti hebben vaker ervaren dat vader met iets belangrijks bezig moest zijn, vanwege zijn frequente afwezigheid.

Prof. Dr. R.J. Scholtmeijer, mijn promotor; Beste Roel:

Hartelijk dank voor het vertrouwen in mij dit onderzoek goed te mogen afronden. Dank voor de voortdurende stimulatie en kritische kanttekeningen bij het onderzoek. Ik ben er van overtuigd dat onze samenwerking nog lang zal voortduren.

Prof. Dr. H.K.A. Visser, mijn tweede promotor; Beste Henk:

Hartelijk dank voor je grote inzet dit onderzoek goed af te ronden. Je hebt mij voortdurend alle mogelijkheden geboden die ik nodig had en mij de juiste koers voorgehouden. Ik ben dan ook verheugd jou als promotor uit de kindergeneeskundige groep te mogen hebben. Onze samenwerking in de toekomst zal zich nog meer profileren dan het nu al het geval is.

De overige promotieleden Prof. Dr. L.H.A. Monnens en Prof. Dr. M.A.D. Schalekamp zou ik heel hartelijk dank willen zeggen voor het kritisch doornemen van het manuscript en hun waardevolle adviezen.

Prof. Dr. J.W. Stoop, mijn opleider in de kindergeneeskunde; Beste Jan

Hartelijk dank voor de geboden gelegenheid mij te willen opleiden tot kinderarts. Ik pluk nog steeds de vruchten van een gedegen basis-opleiding, indertijd verkregen in het Wilhelmina Kinderziekenhuis.

Ir. P.P.M. Kooy; Beste Peter:

Zonder jouw inzet zou dit onderzoek niet mogelijk zijn geweest. De voortdurende kritische beschouwingen konden moeilijk alléén uit mijn

(medische) koker zijn voortgekomen. Het was ook uiterst plezierig jou als vriend te hebben leren kennen. Dat onze vriendschap lang moge duren.

Dr. R.A.M.G. Donckerwolcke; Beste Raymond:

Aan jou heb ik de eerste schreden in de kindernephrologie te danken. Een (warne) herinnering die nog steeds in het heden voor mij van belang is.

Dr. H.E. Zoethout, Dr. E.D. Wolff; Beste Hermien en Eric:

Hartelijk dank voor jullie inzet bij het starten van het onderzoek in 1980-1981. Zonder jullie was het begin niet gemaakt. Ook dank voor de collegialiteit die ik heb mogen ervaren.

Prof. Dr. T.M. Barratt, paediatric nephrologist; Dear Martin:

Thank you very much for the opportunity to spend some time at your department.

Drs. A.J. van der Heijden, Drs. J. Nauta, Drs. C. Langendoen; Beste Bert, Jeroen en Coby:

Hartelijk dank voor jullie stimulatie en vriendschap. Dat heeft mij altijd goed gedaan.

Dr. D. Griffiths; Beste Dereck:

Hartelijk dank voor je belangrijke bijdrage in het kritisch doornemen van de artikelen.

Drs. F.J.W. ten Kate; Beste Fibo:

Hartelijk dank voor jouw bijdrage aan dit proefschrift, ondanks je drukke werkzaamheden.

Dr. W. Grose en J. de Hoog; Beste Wil en Joke:

Hartelijk dank voor jullie bereidwilligheid voortdurend klaar te staan allerlei noodzakelijke laboratoriumbepalingen te verrichten ter wille van het onderzoek.

Dr. M. Meradji; Beste Morteza:

Ik dank jou hartelijk voor je bereidwilligheid altijd klaar te staan om adviezen te geven. Ook dank voor je kritische opmerkingen.

Mevr. W. Barendrecht, Lia Groeneveld; Beste Wilma en Lia:

Zonder jullie hulp op de functiekamer was er natuurlijk weinig van het onderzoek terecht gekomen. Hartelijk dank voor de prettige samenwerking.

Mevr. Corry van Assema en laboranten op de afdeling Nucleaire Geneeskunde:

Voortdurend heb ik het gevoel gehad dat jullie dit onderzoek

belangrijk vonden. Het deed mij genoeg te zien hoe plezierig jullie met de kinderen omgingen.

Mej. E. Berkhouwer, Mevr. A. de Reus, Mevr. I. Daams en F. Heskens;
Beste Ellen, Annelies, Inge en Esmeralda:

Jullie wil ik hartelijk danken voor de bereidwilligheid de artikelen (soms herhaaldelijk) uit te typen en gereed te maken voor publicatie.

Mevr. M Duiverman; Beste Marian:

Heel hartelijk dank voor het willen uitwerken van de eerste versies van het manuscript.

Mevr. A. Bakker; Beste Alice:

Het gemak waarmee je het uiteindelijke manuscript hebt uitgewerkt is verbluffend. Heel hartelijk dank voor de plezierige contacten.

Dhr. C. Huber van Assenraad; Beste Carl:

Zeer bedankt voor de intensieve steun bij het vervaardigen van de foto's en de figuren in dit proefschrift.

Prof. Dr. C.J. de Groot, Drs. A. Oudesluys-Murphy; Beste Kees en Annemarie:

Jullie ben ik dankbaar voor de gelegenheid mij geboden dit proefschrift te bewerken vanuit mijn huidige werksituatie. Annemarie ben ik tevens dankbaar voor de Engelse vertaling van de samenvatting. Tenslotte wil ik alle patiënten hartelijk danken voor hun aandeel in de studie, omdat zonder hen deze studie in het geheel niet mogelijk zou zijn geweest. Zij hebben bijgedragen tot een beter inzicht in de obstructieve uropathie, een inzicht waarvan ook andere patiënten zullen profiteren.

Curriculum vitae

RAMCHANDRA N. SUKHAI

- 04-05-1950 : Geboren te Paramaribo, Suriname
- mei 1968 : Eindexamen H.B.S.-B, Thorbecke Lyceum, Utrecht
- 1968-1974 : Artsenstudie, Rijksuniversiteit te Utrecht
- 1974 : Artsendiploma
- nov. 1974 - : Werkzaam als arts-assistent bij de afdeling
mei 1975 kindergeneeskunde (Prof. Dr. J.W. Stoop), op de
haemodialyse afdeling van het Wilhelmina
Kinderziekenhuis te Utrecht
- mei 1975 - : Opleiding tot kinderarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis
mei 1979 te Utrecht (Opleider Prof. Dr. J.W. Stoop)
- nov. 1978 - : Onderzoek in het kader van de vrije stage naar de
mei 1979 mobilisatie van leucocyten in vivo (skin window
techniek) Academisch Ziekenhuis Utrecht, afd
haematologie (Prof. Dr. J.J. Sixma)
- mei 1979 : Inschrijving kinderarts in het specialisten register
- mei 1979 - : Wetenschappelijk hoofdmedewerker afdeling kinderge-
nov. 1984 neeskunde (Prof. Dr. H.K.A. Visser), subafdeling
kindernefrologie (Dr. H.E. Zoethout tot 1980;
Dr. E.D. Wolff, vanaf 1980), Erasmus Universiteit
en Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Sophia Kinder-
ziekenhuis
- okt. 1981 - : Clinical research fellow op de kindernefrologische
apr. 1982 afdeling van het Institute of Child Health en Hospital
for Sick children, Great Ormond Street te Londen
(Prof. Dr. T.M. Barratt)
- nov. 1984 - : Staflid maatschap van kinderartsen Zuiderziekenhuis
heden te Rotterdam

Appendix

Evaluation of Obstructive Uropathy in Children. ^{99m}Tc -DTPA Renography Studies under Conditions of Maximal Diuresis

R. N. SUKHAI¹, P. P. M. KOOY², E. D. WOLFF³, R. J. SCHOLTMEIJER⁴ and A. J. VAN DER HEIJDEN¹

¹*Department of Paediatrics Subdivision Nephrology, University Hospital, Rotterdam/Sophia Children's Hospital, Rotterdam;* ²*Department of Nuclear Medicine, Erasmus University and University Hospital, Rotterdam;* ³*Departments of Paediatrics and* ⁴*Paediatric Urology, Erasmus University and University Hospital, Rotterdam/Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands*

Summary—Renographic studies under standardised conditions of maximal diuresis provoked by hypotonic saline infusion and frusemide were used in 17 patients with dilatation of the upper urinary tract in order to distinguish between obstructed and non-obstructed urinary tracts. Of the six patients who were obstructed on clinical and X-ray evidence only three showed an obstructed pattern on the renographic curves after maximal diuresis. After operation these three patients showed improvement in both renographic curve and functional images of the renal parenchyma. A new method of identifying the parenchymal area is described.

Dilatation of the upper urinary tract is often seen in children. In most cases it is caused by obstruction, but in some the obstruction is only relative, as in the dilatation that accompanies increased urine flow in patients with the prune belly syndrome; occasionally there is no obstruction at all, as in megacalycosis (Johnston, 1973, 1977). Barratt and Chantler (1970) used the decreased fractional excretion of filtered water as an indicator for true obstruction. In another functional study (Bullock, 1983), the so-called "distal nephron index" was used as an indicator of distal nephron function in order to distinguish obstructed from non-obstructed urinary systems. He also carried out pressure-flow studies as described by Whitaker (1973). The Whitaker test has proved useful in many adult patients but is difficult to perform in children.

Britton *et al.* (1979) introduced the parenchymal transit time (PTT) of ^{99m}Tc -DTPA in adults with obstructive uropathy. This is obtained by deconvol-

ution analysis and is prolonged in cases of obstruction.

Diuretic renography using ^{99m}Tc -DTPA has often been used to distinguish between obstructed and non-obstructed dilated systems (Koff *et al.*, 1980, 1982; Koff, 1982; Shore *et al.*, 1983). In all of these series the patients were studied first under normal hydrated conditions and then after intravenous administration of frusemide.

Since the aim of these tests is to detect those dilated urinary tracts in which the pressure or dilatation increases during increasing urine flow, we suggest that such studies should be performed under conditions of maximal diuresis. We have approached the problem by using ^{99m}Tc -DTPA renography under conditions of maximal diuresis provoked by hypotonic saline infusion and frusemide.

Patients and Methods

Thirteen boys and four girls (age range 2 months-14 years) were studied between June 1982 and

EVALUATION OF OBSTRUCTIVE UROPATHY IN CHILDREN

Table 1 Details of Patients

Patients	Age (years)	Sex	Pcreat ($\mu\text{mol/l}$)	Diagnosis
1. J.Ve.	2/12	M	28	PUJ R
2. V.W.	1 9/12	M	46	PUJ R + reflux
3. M.B.	5 4/12	M	46	PUJ L
4. J.Vo.	3 1/12	M	30	PUJ R
5. H.V.	5 1/12	M	32	VUJ R
6. M.H.	5 11/12	F	42	VUJ L
7. R.R.	6	M	52 S	VUJ
8. S.Ph.	4 11/12	M	70 S	Anderson-Hynes plasty
9. J. de L.	14 8/12	M	84 S	dilated system
10. E. de V.	5 8/12	M	74	PUJ L
11. C.v.A.	5 3/12	F	45	PUJ L
12. J.B.	6 4/12	M	41	PUJ R
13. P.v.d.B.	2 3/12	M	34 S	PUJ L
14. E.v.N.	4 6/12	F	62	VUJ L
15. J.K.	8 8/12	M	54	PUJ R
16. P. de R.	8 2/12	M	57	VUJ L
17. J.v.d.T.	2 1/12	F	43 S	VUJ R

PUJ = Pelviureteric junction obstruction.
 VUJ = vesicoureteric junction obstruction.
 S = single kidney.
 Pcreat = plasma creatinine.

March 1983. Age, sex, plasma creatinine level and diagnosis are shown in Table 1. All patients were in good clinical condition (except for patient no. 8, who had a solitary kidney) and all had normal plasma creatinine levels.

After an oral water load of 20 ml/kg body weight, hypotonic saline (NaCl 0.45% with glucose 2.5%) was administered intravenously over a 2-h period. The dose was 2000 ml/1.73 m² body surface.

Urine samples were collected during spontaneous voiding. Blood samples were taken from an indwelling venous catheter as described by Rodriguez-Soriano (1981).

After administration of the hypotonic saline solution, a ^{99m}Tc-DTPA scan was made using a gamma camera (LFOV, Siemens Gammasonics) and data collected in a computer (Gamma 11, DEC). The dose was 74 MBq/1.73 m², administered intravenously, with the patient supine. Computer data were collected in a 64 × 64 matrix, 54 frames of 20 s and 6 frames of 60 s. Gamma camera data were collected in 4 frames of 30 s. Two minutes after injection, 150,000 counts were collected and the collection time (T seconds) recorded. Starting at 5, 10, 15, 20 and 25 min after injection, data were again collected during a period of T seconds and the patient was then allowed to empty his bladder. Thirty minutes later 0.2 to 0.4 mg/kg body weight frusemide were given intravenously.

Computer data were collected in the same way as before and gamma camera data collected for periods of T seconds at 5, 10 and 15 min after administration of the frusemide. Data analysis included visual inspection of the time-activity curves of regions around each kidney. In most cases the contralateral kidney functioned as a control for the time-activity curves. Curves from a normal kidney, an obstructed kidney and a dilated but not obstructed kidney are shown in Figures 1 and 2.

Our experience suggests that the renographic curve supplies sufficient information to determine whether or not there is obstruction. We attempted to quantify the degree of obstruction instead of relying solely on visual inspection. Initially we used the method described by Britton *et al.* (1979). In their study the data were used as they were collected during the whole scan period of 24 min. In our paediatric population it was not possible to distinguish the parenchymal area from the collecting system, a distinction which is essential in the method of Britton *et al.* Factors that caused difficulty were the over-projection of the collecting system during the last part of the scan and movements of the kidney during respiration, which caused the parenchyma to be overshadowed by the renal pelvis. We therefore tried to find a method which would use only a part of the scan period, particularly the first 7 min. During this period there is no significant overlap of the collecting system on the paren-

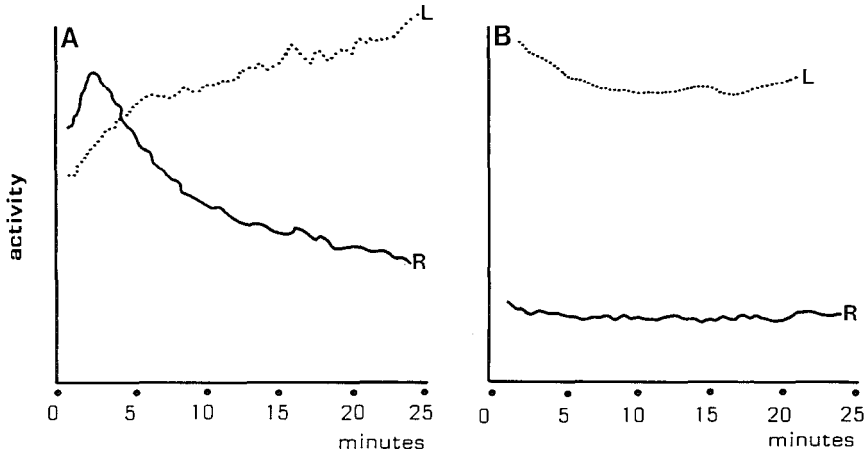


Fig. 1 (A) Left kidney (L) shows obstructive pattern, whereas right kidney (R) is normal after hypotonic volume expansion. (B) After frusemide the tracer activity in the right urinary system has already diminished, whereas accumulation of tracer activity remains in the left system, without drainage.

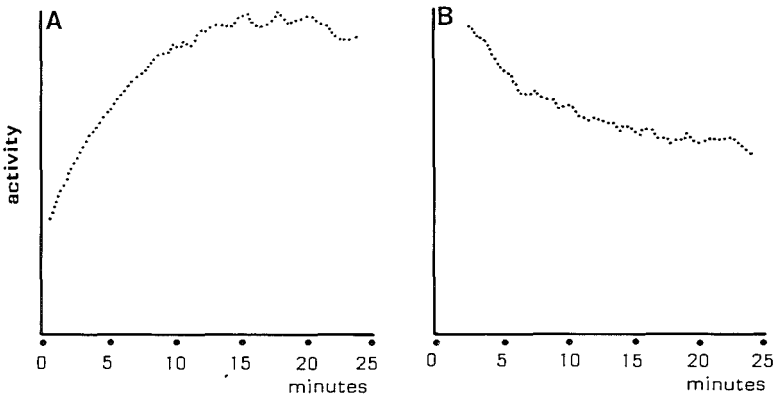


Fig. 2 (A) Under conditions of hypotonic volume expansion there is an accumulation of tracer counts in time. (B) After administration of frusemide the urinary system drains well in this patient with a single kidney.

chyma of the obstructed kidney and one can assume that for a normal kidney the kidney is visible, the maximal amount of tracer in the normal parenchyma has already been reached (about 2-4 min after injection of the isotope), and there is tracer activity in the collecting system of the kidney. The amount of such activity depends on the degree of obstruction.

From the data of every pixel obtained from the

computer it is possible to construct two parameters which give an impression of kidney function. These are the maximal amount of tracer in a specific part of the kidney, and the time after injection of the isotope at which that maximal amount is reached (functional imaging). If kidney function is impaired, the amount of tracer will continue to increase in the first 7 min in both the parenchyma and the collecting system. It is then impossible, using

EVALUATION OF OBSTRUCTIVE UROPATHY IN CHILDREN

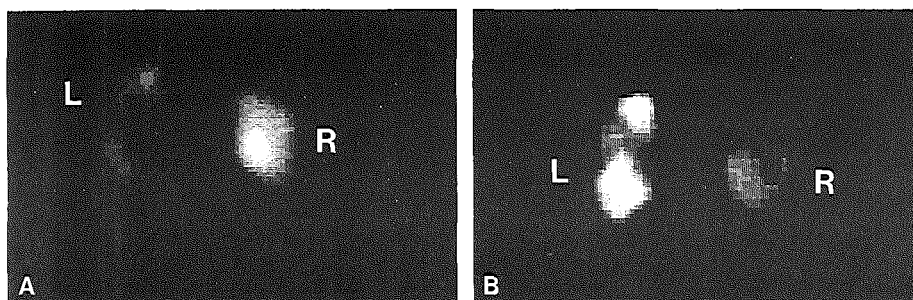


Fig. 3 (A) Pre-operative maximal amount of tracer in normal right kidney and obstructed left kidney (patient no. 11). The amount of tracer is less in the left parenchymal area and there is no activity in the left pelvis. In the right pelvis the concentration of tracer activity is normal. (B) Pre-operative corresponding time activity picture in patient no. 11. Normal right kidney with normal transit of tracer from parenchyma to pelvis and obstructed left kidney. The maximum amount of tracer in the left kidney is reached only at the end of the 7-min period.

the functional imaging technique, to distinguish between parenchyma and collecting system. To overcome this difficulty we added a limiting condition to the normal functional imaging. In a functioning kidney the amount of tracer must increase. We stipulate that it must increase by at least 5% per frame, if a given pixel is to be imaged. If the pixel does not satisfy the requirements for frame X and frame X + 1, we look at frame X + 2 and stipulate that the amount of tracer then has to have increased by at least a factor $(1.05)^2 = 1.1025$ in comparison with frame X, and so on. If, however, the amount of tracer in frame X + 1 meets the limiting condition, the amount of tracer in frame X + 1 is the new starting value.

We thus calculate the "maximal amount of tracer" only for those pixels which at some time during the scan fulfil the limiting condition. Our method has two advantages. (1) The influence of statistical variations, especially in the obstructed kidney, is reduced. (2) There is some improvement in contrast, and consequently in visibility, since those pixels that have a real increase in the amount of tracer are more likely to meet the limiting condition. This can be expressed as follows:

If a given pixel with a low amount of tracer is next to a pixel with a high amount of tracer, part of its tracer will be due to the adjacent pixel and "apparent" and part will be "real". If the high amount of tracer in the adjacent pixel increases by, say, a factor of 2, the apparent amount of tracer will also increase by a factor of 2, but if the "real" amount of tracer remains the same, the total amount of tracer increases by less than a factor of 2. Only if the "real" amount of tracer increases by a

factor of 2 or more can the total amount of tracer increase by a factor of 2. In our patients the limiting condition of an increase of 5% has produced good resolution.

The results of our calculations are presented in Figure 3. The maximal amount of tracer and the corresponding frame number are visualised on a grey scale, white representing the highest value. Figure 3 shows a patient with pelviureteric junction obstruction on the left. In Figure 3B the right kidney shows a normal activity picture with a low frame number in the parenchyma and a high frame number in the collecting system. The left kidney shows a pattern corresponding to obstruction, with a low frame number in the collecting system and a high frame number in the parenchyma. Figure 3A shows the corresponding maximal amount of tracer. After relief of the obstruction (Fig. 4) we see a normal pattern of distribution in the left kidney which has also become smaller. With this modified functional imaging method one can deduce from the combination of the maximal amount of tracer and the corresponding frame number which parts of the kidney are draining well and which are not. In addition, it is possible to detect recovery in the kidney after operative relief of obstruction.

Results

The accumulated data are shown in Table 2. Of the 17 patients examined, 11 did not have urinary obstruction and 6 had urinary obstruction on clinical and X-ray evidence. After volume expansion with hypotonic saline 10 of the 11 patients in the non-obstructed group were confirmed as non-

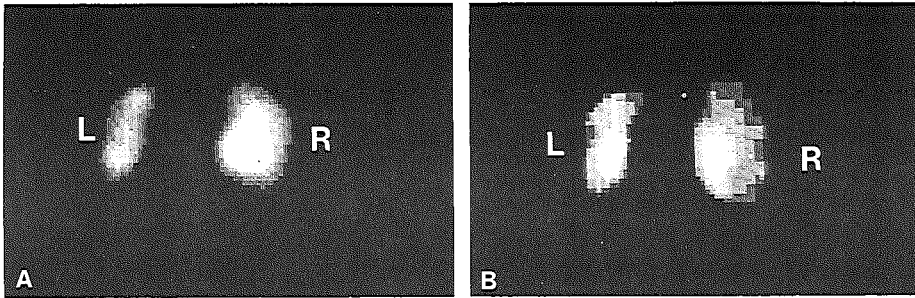


Fig. 4 (A) Post-operative maximal amount of tracer (patient no. 11). Normal right kidney and unobstructed pattern in left kidney. The left kidney has become smaller post-operatively and maximal tracer activity is present over the whole kidney. (B) Corresponding post-operative time activity picture in patient no. 11, showing unobstructed pattern on the left. Maximal activity is reached before the end of the 7-min period.

Table 2 Results after Intravenous Urography, Hypotonic Volume Expansion and Hypotonic Volume Expansion plus Frusemide

Patients	After		
	IVP + clinical examination	HVE	HVE + frusemide
NO	11	12	14
	10	12	14
	1	2	3
O	6	5	3
	4	2	3
Total	17		

NO = not obstructed.

O = obstructed.

HVE = hypotonic volume expansion.

obstructed. The remaining patient showed equivocal obstruction on the intravenous urogram, a relatively obstructed urine flow after volume expansion, but a non-obstructive pattern after administration of frusemide.

After volume expansion, only four of the six patients originally judged to be obstructed had an obstructed urine flow. After frusemide, only three of the six patients continued to show an obstructive pattern.

In the three patients with confirmed urinary obstruction after volume expansion and frusemide (cases 10, 11 and 12 in Table 1), a percutaneous nephrostomy was placed under sonographic control. Six weeks later an Anderson-Hynes pyeloplasty was performed to relieve the pelviureteric junction stenosis. Histological investigation of the ureter near the pelviureteric junction showed

increased collagenous fibres in one patient, an abnormal arrangement of muscle fibres in another, and no marked abnormalities in the third patient. In these three patients, a ^{99m}Tc -DTPA renal scan was performed before and after nephrostomy and 3 to 6 months after pyeloplasty. All showed improved renographic curves after nephrostomy drainage and this improvement was also apparent after pyeloplasty. Also, the functional parenchymal areas estimated from the "time-activity" curve increased after nephrostomy drainage and pyeloplasty, indicating functional recovery of the affected kidney (Fig. 4). The three patients who had been judged obstructed on clinical and X-ray evidence, but who were shown not to be obstructed by hypotonic volume expansion and administration of frusemide, have been followed up for periods of 3 to 6 months. In each case a second hypotonic volume expansion study again proved normal. In one patient a Whitaker pressure-flow study was performed and this also gave a normal result.

Discussion

To judge whether obstruction is present or not is still a problem in children with dilatation of the upper urinary tract. Renographic studies with diuretics (Koff *et al.*, 1980, 1982; Shore *et al.*, 1983) are helpful, but are performed under conditions of normal hydration, and because obstruction is defined as increased pressure under conditions of increased urine flow (Walker *et al.*, 1980), these patients should be investigated under conditions of maximal diuresis. From practical experience we know that most patients complain when they are given a

EVALUATION OF OBSTRUCTIVE UROPATHY IN CHILDREN

large oral fluid intake. Oral loading followed by intravenous hypotonic volume expansion was sufficient to show that two patients originally judged on clinical and X-ray grounds to be obstructed were in fact not obstructed. With the addition of frusemide one further patient in the same group (case no. 9, Table 1) was found to have no functional obstruction. This patient had an obstructive pattern during hypotonic volume expansion with a constant urine flow rate. When frusemide was administered it promoted an increase in urine outflow from the dilated pelvic system and therefore, after the extra filling of the urinary system with frusemide, the system drained well; this patient had massive dilatation of kidney and ureter. We believe that maximal filling of the urinary system is of critical importance in preventing false positive diuretic renograms. Shore *et al.* (1983) described a patient with an obstructive pattern on renographic studies under conditions of normal hydration even though he had had a successful operation for PUJ obstruction and a Whitaker test was normal. It is possible that maximal diuresis provoked by hypotonic volume expansion and frusemide might have shown a non-obstructive pattern. Thus we believe that a diuretic renographic study as described by Koff *et al.* (1980, 1982) and Shore *et al.* (1983) is discriminatory only in marginally dilated urinary systems and not in the massively dilated systems that are often observed. As already mentioned, the studies in adults proposed by Britton *et al.* (1979) could not be used successfully in children.

Functional imaging of the parenchyma, as described here, yielded information on recovery of the individual kidney before the obstruction had been relieved. Further studies in this field are required.

It is concluded that renographic studies in which maximal diuresis is provoked by hypotonic volume expansion provide the best method of judging whether or not there is obstructive uropathy. In the follow-up of patients with obstruction it is very important to perform these studies under standard conditions. The so-called frusemide washout may not be necessary in all patients but is valuable in those with massive dilatation of the urinary system. It is hoped that the detection and imaging of functional parenchymal areas and collecting systems will lead to a better understanding of the nature of obstruction.

Acknowledgements

We thank Professor T. M. Barratt, Dr I. Gordon and Dr G. Vivian, Hospital for Sick Children, London, for lively discussions in the early phase of this study. We also thank Dr A. Piepsz, St Peters Ziekenhuis, Free University of Brussels, for his advice. Finally, we thank Miss E. Berkouwer for typing the manuscript.

References

- Barratt, T. M. and Chantler, C. (1970). Obstructive uropathy in infants. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **63**, 42-44.
- Britton, K. E., Nimmon, C. C., Whitfield, H. N., Hendry, W. F. and Wickham, J. E. A. (1979). Obstructive uropathy: successful evaluation with radionuclides. *Lancet*, **1**, 905-907.
- Bullock, K. N. (1983). The distal nephron index: a measure of obstructive nephropathy in experimental hydronephrosis. *British Journal of Urology*, **55**, 140-145.
- Johnston, J. H. (1973). Megacalycosis: a burnt-out obstruction? *Journal of Urology*, **110**, 344-346.
- Johnston, J. H. (1977). Pelvic hydronephrosis in children: a review of 219 personal cases. *Journal of Urology*, **117**, 97-101.
- Koff, S. A. (1982). Ureteropelvic junction obstruction: role of newer diagnostic methods. *Journal of Urology*, **127**, 898-901.
- Koff, S. A., Thrall, J. H. and Keyes, J. W. (1980). Assessment of hydroureteronephrosis in children using diuretic radionuclide urography. *Journal of Urology*, **123**, 531-534.
- Koff, S. A., Thrall, J. H. and Keyes, J. W. (1982). Diuretic radionuclide method for investigating hydroureteronephrosis. *European Urology*, **8**, 82-87.
- Rodriguez-Soriano, J. (1981). Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Journal of Pediatric Nephrology and Urology*, **1**, 5-10.
- Shore, R. M., Uehling, D. T., Bruskevitz, R. and Polcyn, R. E. (1983). Evaluation of obstructive uropathy with diuretic renography. *American Journal of Diseases in Children*, **137**, 236-240.
- Walker, R. D., Richard, G. A., Bueschen, A. J. and Retik, A. B. (1980). Pathophysiology and recoverability of function and structure in obstructed kidneys. *Urologic Clinics of North America*, **7**, 291-310.
- Whitaker, R. H. (1973). Methods of assessing obstruction in dilated ureters. *British Journal of Urology*, **45**, 15-22.

The Authors

- R. N. Sukhai, MD, Paediatric Nephrologist.
 P. P. M. Kooy, PhD, Research Fellow, Department of Nuclear Medicine.
 E. D. Wolff, MD, PhD, Head of Paediatric Nephrology.
 R. J. Scholtmeijer, MD, PhD, Professor of Paediatric Urology.
 A. J. van der Heijden, MD, Paediatric Nephrologist.

Requests for reprints to: R. N. Sukhai, Department of Paediatrics, Subdivision Nephrology, Sophia Children's Hospital, Gordelweg 1600, 3038 GE Rotterdam, The Netherlands.

Predictive Value of ^{99m}Tc -DTPA Renography Studies under Conditions of Maximal Diuresis for the Functional Outcome of Reconstructive Surgery in Children with Obstructive Uropathy

R. N. SUKHAJ, P. P. M. KOOY, E. D. WOLFF and R. J. SCHOLTMEIJER

Department of Paediatrics, Zuiderziekenhuis; Department of Nuclear Medicine, Erasmus University and University Hospital; Departments of Paediatrics and Paediatric Urology, Erasmus University and University Hospital/Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands

Summary—Renographic studies under standardised conditions of maximal diuresis provoked by infusion of hypotonic saline and frusemide were made on 51 patients with 54 dilated upper urinary tract systems in order to distinguish obstructed from non-obstructed systems.

Of the 23 systems judged on clinical and radiological grounds to be obstructed only 12 were in fact obstructed following infusion of hypotonic saline and frusemide. In 10 of these systems (10 patients) an Anderson-Hynes pyeloplasty was carried out. All systems showed improved renal function after operation and the renographic pattern became non-obstructed.

The differentiation of obstructed urinary systems from non-obstructed but dilated systems (in children) is still a matter of controversy. A number of methods have been proposed to solve this problem: urinary pressure-flow studies (Whitaker, 1973), diuretic renography (Koff *et al.*, 1980, 1982; Koff, 1982), fractional clearance (Barratt and Chantler, 1970), distal nephron index (Bullock, 1983), parenchymal transit time (Britton *et al.*, 1979) and urinary pH (Ibrahim and Fahal, 1984).

All of these methods have advantages and disadvantages. The method of hypotonic volume expansion (HVE), followed by administration of frusemide, provides us with a non-invasive, reliable study that is easy to perform in children.

Patients and Methods

During a 3-year period 51 children with 54 dilated upper urinary tract systems were investigated under HVE conditions followed by administration of frusemide. Details of the patients are shown in Table 1.

Accepted for publication 23 December 1985

All except one had normal overall renal function measured by plasma creatinine values. The follow-up period ranged from 6 to 36 months.

Renographic studies were repeated after 3 or 6 months and at 1, 2 and 3 years in the operated and non-operated group. After an oral water load of 20 ml/kg body weight, hypotonic saline (NaCl 0.45%) with glucose 2.5% was administered over a 2-h period in a dose of 2000 ml/1.73 m² BSA. Urine samples were collected during spontaneous voiding and blood samples were taken via an indwelling venous catheter following the Rodriguez-Soriano (1981) method. After the 2-h period, a ^{99m}Tc DTPA scan was made using a Gamma camera (LFOV, Siemens Gammasonics) and data were collected in a dedicated computer (Gamma 11, DEC). The isotope dose was 74 MBq/1.73 m² BSA intravenously, with a minimum dose of 18.5 MBq with the patient in the supine position. After 30 min the patient was allowed to empty the bladder, frusemide was administered intravenously in a dose of 0.2 to 0.4 mg/kg body weight and computer data were again collected for 20 min (Sukhai *et al.*, 1985).

Renographic examples of normal, obstructed

RECONSTRUCTIVE SURGERY IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE UROPATHY

Table 1 Details of Patients

Total No.	Sex		Age (years)			Initial diagnosis		
	F	M	<2	2-7	8-14	PUJ	VUJ	Dilatation
51	12	39	11	31	9	40	13	1

F = Female
M = Male
PUJ = pelviureteric junction obstruction
VUJ = vesicoureteric junction obstruction

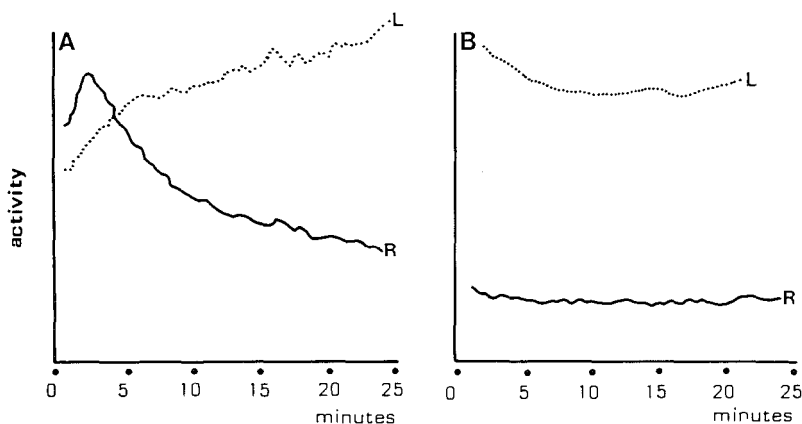


Fig. 1 (A) The left kidney (L) shows an obstructive pattern, whereas the right kidney (R) is normal after hypotonic volume expansion. (B) After frusemide the tracer activity in the right urinary system has already diminished, whereas there is still an accumulation of tracer activity in the left system, without drainage.

and dilated but non-obstructed upper urinary tracts are shown in Figures 1 and 2. Individual renal function (% of total renal function) was measured by the 2-min uptake of the isotope.

On the control diuretic renogram, increases and decreases of more than 10% of the 2-min uptake were considered a significant change.

Results

No side effects were seen during the procedure. Serum osmolality and serum sodium showed no significant changes. Urine osmolality was between 40 and 65 mosmol/l at the state of maximal diuresis. A summary of the results is shown in Table 2. Group I comprised the dilated systems that were judged to be non-obstructed on clinical and radiological (IVU) grounds. All systems in that group were shown renographically to be non-obstructed after HVE plus frusemide, although 11

of 24 systems showed an apparently obstructed renographic pattern after HVE alone.

In group II, which comprised the systems with clinically and radiologically equivocal obstruction, all seven systems were demonstrated renographically to be non-obstructed after HVE plus frusemide.

Group III comprised 23 systems judged clinically and radiographically to be obstructed. After HVE alone, 21 of these systems appeared renographically to be obstructed. After HVE plus frusemide, however, renography showed that only 12 of the 23 systems were in fact obstructed.

In 10 of these systems (10 patients) an Anderson-Hynes pyeloplasty was carried out: one patient had a nephrectomy and the parents of one patient refused further treatment. After pyeloplasty the renographic pattern became non-obstructed in all 10 patients. Renal function increased in seven patients by an average of 20% after 1 year (range 15-25%). In three patients the change in renal func-

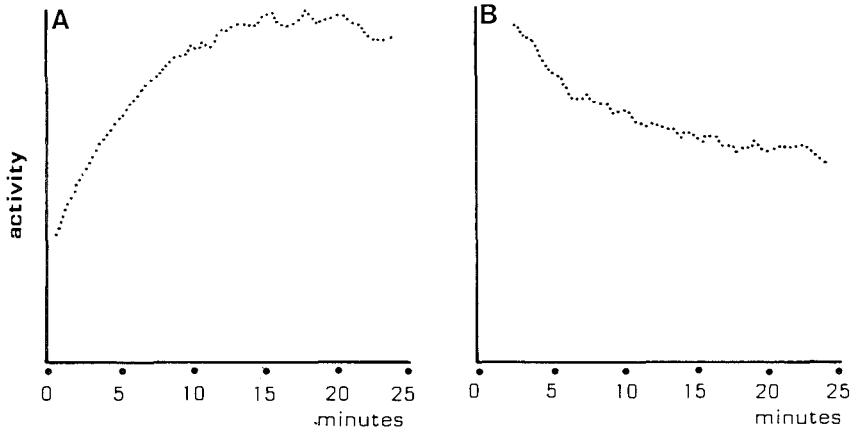


Fig. 2 (A) Under conditions of hypotonic volume expansion there is an accumulation of tracer counts in time, whereas after administration of frusemide (B) the urinary system in this single kidney patient drains well.

Table 2 Results after HVE and Frusemide

Dilated systems	IVU+ clinical examination	HVE	Frusemide
NO	(I)	24	11 O 13 NO
			24 NO
Equiv.	(II)	7	1 O 6 NO
			7 NO
O	(III)	23	21 O 2 NO
			12 O 11 NO
Total		54 (51 patients)	

Abbreviations:

O = Obstructed

Equiv. = Equivocal

NO = Non-obstructed

tion was not significantly increased (1, 4 and 7%). Maximum recovery of renal function was attained within 6 months post-operatively.

Five patients (seven systems) who were obstructed on radiological and clinical grounds, but were renographically non-obstructed after HVE plus frusemide, underwent pyeloplasty. One patient could not be followed up. In the other four patients (six systems) the renographic pattern remained non-obstructed post-operatively. No sig-

nificant post-operative increase in renal function was observed in this group (mean change 3% after 6 months, range 1-7%).

Discussion

Gonzalez and Chiou (1985) and Kass *et al.* (1985) have studied obstructive uropathy in children, comparing diuretic renography with pressure-flow studies using the Whitaker (1973) method. Because pressure-flow studies are invasive, the possibility of distinguishing obstructed from non-obstructed systems by diuretic renography needs to be explored further. In the diuretic renographic approach to obstruction the systems have not, until now, been studied under standardised conditions of maximal diuresis. It is not clear in the study performed by Kass *et al.* (1985) for example, whether the studies were performed under *standard* conditions and under maximal diuresis, although all patients had been given fluids intravenously.

The false positive results in two patients in their group could probably have been prevented by using maximal diuresis renography, since both patients had massive dilatation of the upper urinary tract, resulting in a mixing-chamber effect. We tried to avoid the problems of the mixing-chamber effect by creating a constant high urinary flow rate, so that even in very dilated systems the diluting effect of the isotope in a "slowly reacting" system would be small. The type III^b renographic curve

RECONSTRUCTIVE SURGERY IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE UROPATHY

(under so-called normal hydration conditions) which, according to O'Reilly *et al.* (1978), implied partial obstruction, always proved to be non-obstructed in our hands. Long-term follow-up of non-operated patients with this type III^b curve has shown no further deterioration in function, implying that the diagnosis of no obstruction was correct. We have seen a change in renographic pattern in some non-obstructed patients after operation, *i.e.* type III^a transforming into type I and type III^b to type III^a, and finally type III^b into type I. We believe that the main cause of the change in renographic pattern is the reduction of upper urinary tract volume, so that the mixing-chamber effect is decreased. In spite of the change in renographic pattern there was no significant change in the 2-min uptake of isotope after operation, indicating no obstruction at the time of operation. In patients who were renographically obstructed after HVE and frusemide, the earliest post-operative renal scan was performed after 3 months or, more often, after 6 months, by which time maximum recovery of the kidney had already been achieved, as has also been reported by Vihma *et al.* (1984) and Djurhuus *et al.* (1985). In these patients further follow-up by HVE/frusemide scan is not necessary.

Our results indicate that frusemide is essential to the procedure. The five patients (seven systems) who were obstructed on clinical and radiological grounds were shown to be *non-obstructed* renographically after the administration of HVE plus frusemide. After HVE alone there was an obstructed renographic pattern. As we have already mentioned, a *standardised* maximum diuresis is essential to ensure good filling of the dilated upper tract system before a diuretic is administered and also for performing the study under the same conditions in the follow-up period.

This has also been shown in the following way. In a number of patients a so-called normal hydrated DTPA renal scan was made a few months before or after the HVE plus frusemide scans. The normally hydrated scan showed variable renographic patterns, while the HVE plus frusemide scans consistently gave the same renographic pattern (*unpublished data*).

A further consideration is that frusemide could be dangerous if given intravenously to children in a dehydrated state, resulting in shock.

In this series we have developed a reliable method of differentiating between obstructed and non-obstructed systems as shown by renography and renal function studies in the follow-up period: none of the non-operated patients became worse

and all of the operated patients who were obstructed got better, while the operated patients who were renographically non-obstructed were not improved by operation.

We believe that diuretic renography under these conditions of maximum diuresis is a non-invasive, reliable and easily performed method for differentiating obstructed from non-obstructed systems.

Acknowledgements

This work was supported by grant No. C 81.300 from the Dutch Kidney Foundation. We thank Dr D. J. Griffiths, Department of Biological and Medical Physics, Erasmus University, Rotterdam, for his contribution in the discussion. We also thank Mrs I. Daams for typing the manuscript.

References

- Barratt, T. M. and Chantler, C. (1970). Obstructive uropathy in infants. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **63**, 42-44.
- Britton, K. E., Nimmon, C. C., Whitfield, H. N., Hendry, W. F. and Wickham, J. E. A. (1979). Obstructive uropathy: successful evaluation with radionuclides. *Lancet*, **1**, 905-907.
- Bullock, K. N. (1983). The distal nephron index: a measure of obstructive nephropathy in experimental hydronephrosis. *British Journal of Urology*, **55**, 140-145.
- Djurhuus, J. C., Sørensen, S. S., Jørgensen, T. M. and Taagehøj-Jensen, F. (1985). Predictive value of pressure flow studies for the functional outcome of reconstructive surgery for hydronephrosis. *British Journal of Urology*, **57**, 6-9.
- Gonzalez, R. and Chiou, R.-K. (1985). The diagnosis of upper urinary tract obstruction in children: comparison of diuresis renography and pressure flow studies. *Journal of Urology*, **133**, 646-649.
- Ibrahim, A. and Fakal, A. H. (1984). Recovery of radiologically functionless obstructed kidneys. *British Journal of Urology*, **56**, 113-115.
- Kass, E. J., Majd, M. and Belman, A. B. (1985). Comparison of the diuretic renogram and the pressure perfusion study in children. *Journal of Urology*, **134**, 92-96.
- Koff, S. A. (1982). Ureteropelvic junction obstruction: role of newer diagnostic methods. *Journal of Urology*, **127**, 898-901.
- Koff, S. A., Thrall, J. H. and Keyes, J. W. (1980). Assessment of hydronephrosis in children using diuretic radionuclide urography. *Journal of Urology*, **123**, 531-534.
- Koff, S. A., Thrall, J. H. and Keyes, J. W. (1982). Diuretic radionuclide method for investigating hydronephrosis. *European Urology*, **8**, 82-87.
- O'Reilly, P. H., Testa, H. J., Lawson, R. S., Farrar, D. J. and Charlton Edwards, E. (1978). Diuresis renography in equivocal urinary tract obstruction. *British Journal of Urology*, **50**, 76-80.
- Rodriguez-Soriano, J. (1981). Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Journal of Pediatric Nephrology and Urology*, **1**, 5-10.

- Sukhai, R. N., Kooy, P. P. M., Wolff, E. D., Scholtmeijer, R. J. and van der Heijden, A. J.** (1985). Evaluation of obstructive uropathy in children. ^{99m}Tc -DTPA renography studies under conditions of maximal diuresis. *British Journal of Urology*, **57**, 124-129.
- Vihma, Y., Korppi-Tommola, T. and Parkkulainen, K. V.** (1984). Pelviureteric obstruction in children: the effect of pyeloplasty on ^{99m}Tc -DTPA uptake and washout. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, **39**, 358-363.
- Whitaker, R. H.** (1973). Methods of assessing obstruction in dilated ureters. *British Journal of Urology*, **45**, 15-22.

The Authors

- R. N. Sukhai, MD, Paediatric Nephrologist.
 P. P. M. Kooy, PhD, Research Fellow, Department of Nuclear Medicine.
 E. D. Wolff, MD, PhD, Head of Paediatric Nephrology.
 R. J. Scholtmeijer, MD, PhD, Professor of Paediatric Urology.
- Requests for reprints to: R. N. Sukhai, Department of Paediatrics, Zuiderziekenhuis, Groene Hilledijk 315, 3075 EA Rotterdam, The Netherlands.

PARENCHYMA AREA IDENTIFYING FUNCTIONAL IMAGING:
A RENOGRAPHIC METHOD UNDER CONDITIONS OF MAXIMAL DIURESIS IN CHILDREN
WITH OBSTRUCTIVE UROPATHY

P.P.M. Kooij, R.N. Sukhai

Department of Nuclear Medicine, Erasmus University and University
Hospital; Department of Paediatrics, Zuiderziekenhuis, Rotterdam,
The Netherlands

Summary

In this article a mathematical method, which is called parenchymal area identifying functional imaging (Sukhai, 1985), using the data obtained of the first 7 minutes of a ^{99m}Tc -DTPA scan, is described and the results are compared to the results obtained after maximal diuresis and frusemide administration (Sukhai, 1986). The results of the two methods agreed in all but two systems. These two systems which were originally using maximal diuresis and frusemide classified as obstructed before operation, showed a non-obstructive pattern with the mathematical method. In neither case there was a significant postoperative improvement in renal function ($> 10\%$), thus confirming the result of the PIFI-method. By using the PIFI-method we were in every case able to predict whether or not there would be a postoperative increase in renal function.

Introduction

Since the introduction of dedicated computer systems in nuclear medicine a number of methods have been introduced to differentiate obstructed from non-obstructed urinary systems. Among these methods are the parenchymal transit time (Britton, 1979) and the cortical transit (Piepsz, 1982). A basic assumption made in both methods is that a rapid washout of the tracer from the parenchymal area indicates no obstruction. The problem, especially in children with a dilated system, of identifying the parenchymal area causes serious limitations on these methods.

In this article we described a method of identifying the parenchymal area in a renal system. This method will be referred to as PIFI (Parenchymal area Identifying Functional Imaging), and is based upon a modification of the well known method of functional imaging. The first results of this method in 17 dilated systems were recently presented (Sukhai, 1985). The method has now been further developed and applied in a group of 51 children with 54 dilated systems. The method has proven, under condition of maximal diuresis, to be a very reliable tool in distinguishing obstructed from non-obstructed dilated systems in children.

Patients and methods

In a group of 54 dilated systems (51 patients, age range 2 months to 14 years, initial diagnosis: PUJ-obstruction 40, VUJ-obstruction 13, dilatation 1), ^{99m}Tc -DTPA renographic studies were performed under conditions of maximal diuresis (Soriana, 1981). Details of the patients have been presented elsewhere (Sukhai, 1986).

The method of parenchymal area identifying functional imaging (PIFI), makes use of the scan data collected in a dedicated computer system (Gamma-11, DEC) during the first 20 minutes (60 frames, 20 sec/frame) following i.v. administration of ^{99m}Tc -DTPA. The dose was 74 MBq/1.73 and posterior views were acquired with the patient supine. In the dilated system an overprojection of the urine collecting system on most of the parenchymal area is inevitable. In order to identify the parenchymal area we make use of the following characteristic of the parenchyma, that during the first two minutes after injection of the ^{99m}Tc -DTPA there will be an increasing amount of radiopharmaceutical in this area, without transport to the pyealum. We postulate therefore that only those parts of the kidney in which the amount of tracer increases during the first two minutes represent parenchymal area.

The method of functional imaging in which for every pixel the time (T_{max}) at which the maximum activity (A_{max}) is reached is well known. By combining this functional imaging method with a condition that at least 5% increase in activity per frame must be observed, we have been able to identify the parenchymal area in all systems. The technique acts as follows: if the activity in a given pixel in frame $X+1$ is not 1.05 times the activity in frame X , we look at frame $X+2$ and stipulate that the activity should be $1.1025 (=1.05)^2$ the activity in frame X . If however the amount of tracer in frame $X+1$ meets the limiting condition then the amount of tracer in frame $X+1$ is the new starting value. Thus if in a given pixel the activity in frame X equals A counts and the activity in frame $X+N$ ($N=1,2,3,\dots$) equals B counts, A is the value of the maximum activity if $A^* (1.05)^N > B$, and B is the value of the maximum activity if $A^* (1.05)^N < B$. The startvalue of N in these equations equals 1. In this way we obtain two images, one with the maximum activity (A_{max}), subject to the condition of 5% increase

per frame, and one with the corresponding time (T_{\max} = frame number) at which this maximum activity is reached for every pixel.

The limiting condition applied in this way gives information only about the parenchymal area. Since a complete obstruction would lead to a non-functioning renal system we stipulate that in a non-obstructed system, there is a transport of tracer activity from the parenchymal area to the pyelum area, whereas in the obstructed kidney this transport of tracer activity in the parenchymal area which may be seen on both the T_{\max} image and the A_{\max} image.

Originally we only looked at the data collected in the first 7 minutes of the scan and the resulting 7-minute PIFI images. Sometimes however it is hard to see whether there has been transport of tracer activity to the pyelum area, especially in a massively dilated intrarenal pyelum. Therefore we now also calculate a PIFI-image over the first two minutes of the scan. In the A_{\max} image we may identify areas in the renal system showing less activity, that correspond to the pyelum or to areas where overlap of parenchym and pyelum is present. The T_{\max} image does not give information during this part of the scan (6 frames) in the renal areas with relative low activity because of the statistical variations and the low maximum value of the limiting condition $[(1.05)^5 = 1.28]$. Thus in a non-obstructed system a high frame number is seen on the 7-minute PIFI T_{\max} image in those parts of the renal system that on the 2-minute PIFI A_{\max} image have a low A_{\max} (figure 3). In an obstructed system a low frame number on the 7-minute PIFI T_{\max} image is present in these areas (figure 4). This is also illustrated in figure 1 where the curves of the tracer activity in a parenchyma and in a pyelum pixel in non-obstructed and obstructed system are shown.

From figure 1 it may also be deduced that in an obstructed system the maximum activity shown on the PIFI image will not correspond to the actual maximum activity because of the limiting condition. To see whether this deduction is correct and whether a 15-minute PIFI image yields more information it was calculated as well.

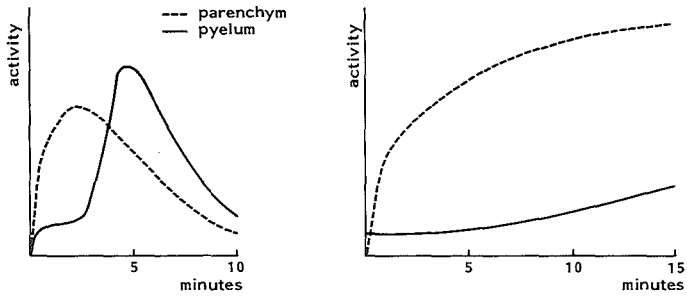


Figure I Curves of the tracer activity in a parenchymal pixel and in a pyelum pixel for a non-obstructed (left) and an obstructed (right) renal system

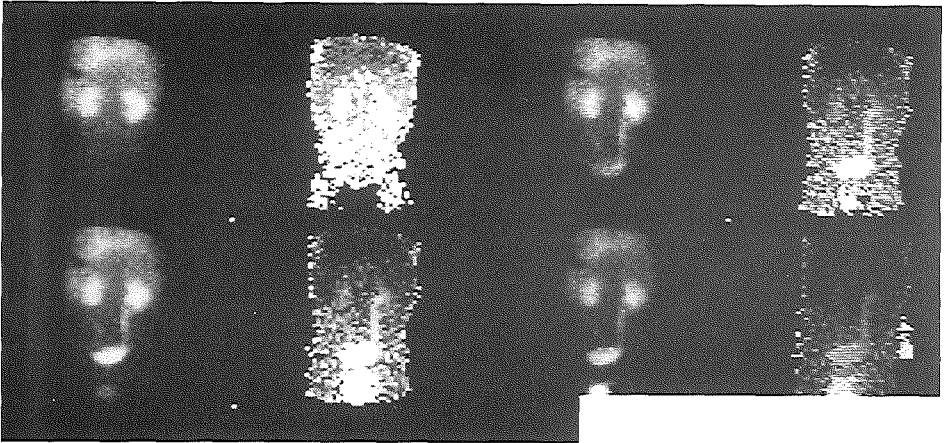


Figure 2. The results of the PIFI method after 2, 5, 7 and 15 minutes of a normal left system and a right system that was clinically classified as a possible VUJ obstruction. Both systems show a non-obstructed pattern as can be seen by the absence of a high frame number in the parenchymal areas. The right ureter is clearly visualised on the 5-minute T_{max} image. On the 7-minute T_{max} image a spontaneous emptying of the bladder is detected.

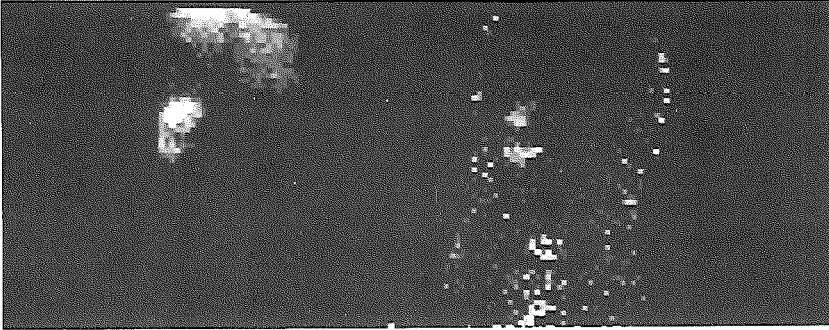


Figure 3. The 2-minute Amax image (left) and the 7-minute Tmax image (right) of a single left system. The patient underwent several operations. There is a high frame number on the Tmax image at the renal areas with a low Amax, indicating that there is no obstruction present.

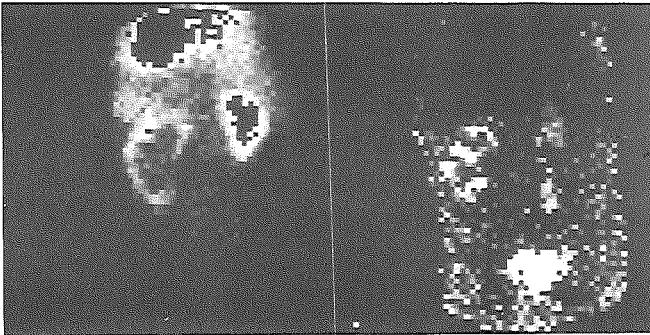


Figure 4. The 2-minute Amax image and the 7-minute Tmax image of a normal right system and an obstructed left system. The high frame numbers on the Tmax image of the left system are only seen in the areas that correspond to the parenchymal areas on the 2-minute Amax.

It is essential for the PIFI method that movements of the patients are recognised. For that reason we do not, as originally described image just the renal systems but the whole field of view of the gammacamera. Patients movements are then seen as regions with a high value of T_{max} along the contour of the patient and sometimes the bladder. As these movements may be hard to prevent, we also calculate and display the 5-minute PIFI images. Spontaneous emptying of the bladder during the first 15 minutes of the scanning period, which might influence the washout of tracer activity from the urinary collecting system, may also be detected.

Outside the body contour some (background) counts will be registered and consequently seen on the PIFI images. To prevent these counts from appearing in the T_{max} a second limiting condition is introduced that all the pixels containing less than 5 counts on the A_{max} are assigned a values of zero on the T_{max} image.

Using the limiting conditions a dynamic study is created consisting of 8 frames (figure 2). Frames 1,3,5 and 7 contain the images with maximum tracer activity (A_{max}) after 2,5,7 and 15 minutes respectively. Frames 2,4,6 and 8 contain the corresponding times images (T_{max}). The maximum tracer activity and the corresponding time images are visualised on a grey scale, white representing the highest value. Regions of interest may be drawn over various parts of the image and projected over the different frames simply by using the space bar and the minus sign of the keyboard.

The individual renal function was determined in the time interval from 60 to 120 seconds. A system was regarded as being non-obstructed if no deterioration of the individual renal function occurred in the follow up period (Probst, 1983). All patients who were classified as obstructed were operated upon. In the follow up both of these patients and of the patients who were considered as being unobstructed but were operated upon, a system was classified as originally obstructed if after operation the contribution of the individual renal function to the total increased by more the 10%.

Results

The 15-minute PIFI image did not give information that was not present on the 7-minute PIFI image. In none of the obstructed or non-obstructed systems was the maximum activity reached the 15-minute PIFI image. This is due partly to the limiting condition and partly to the fact that all obstructed systems had a normale contralateral system.

The results of the PIFI method based upon the combination of the PIFI images after 2,7 and in a number of cases 5 minutes are shown in the last column of table I. Columns 2 and 3 give the results of the earlier study based on the same scans (Sukhai, 1986). The final results of that study after HVE + frusemide (column 2) correlated well with the determination of the individual renal function in the follow-up period. As there is no "gold" standard for the diagnosis of obstruction, the results of the method presented in this paper will be compared to the earlier results obtained with the HVE + frusemide method.

Table I Results of the analysis of 54 dilated systems (51 patients) by three different methods.

<i>IVP + clinical examination</i>		<i>HVE + frusemide</i>		<i>HVE</i>		<i>HVE + PIFI</i>
24 NO (I)		24 NO	←	11 O 13 NO	→	24 NO
7 Equiv (II)		7 NO	←	1 O 6 NO	→	7 NO
23 O (III)		12 O 11 NO	←	21 O 2 NO	→	10 O 13 NO

NO	=	not obstructed
O	=	obstructed
Equiv	=	equivocal
HVE	=	hypotonic volume expansion
PIFI	=	parenchymal area identifying functional imaging

In group I and II (systems non-obstructed or equivocal on clinical and radiographical criteria) all systems were classified as non-obstructed by the PIFI method, just as they were with the HVE + frusemide method.

In group III (systems considered obstructed on clinical and radiographical criteria) the classification by the PIFI method was identical to that by the HVE + frusemide method in all but two cases. In these two cases there was a massively dilated intrarenal pyelum and an Anderson-Hynes plasty was performed. After operation the individual renal function showed no significant improvement (respectively +1% and +4%). After inspection of the original scan it appeared that both patients had a full bladder at the time of the injection of frusemide, which is known sometimes to lead to a non-response of an unobstructed urinary system to a diuretic (Piepsz, 1982). In groep III 7 systems that were classified as unobstructed by both methods underwent pyeloplasty. Although in some of these systems the renographic curves showed a better washout of the tracer from the urine collecting system after operation, the images obtained with the PIFI method were not essentially different before and after operation. All systems in group III classified as non-obstructive by the HVE + frusemide method were also non-obstructieve with the PIFI method.

Discussion

Recently Vivian (1985) presented an article in which she describe results obtained by scanning under conditions of maximal diuresis. She stated that it was possible to indentify the parenchymal area in only 41% of the normal systems studied. She used the functional imaging method without any limiting conditions. The parenchymal transit times, even in these normal systems, showed large variations. Furthermore she stated that under conditions of maximal diuresis the pyelum acts as a conduit and not as a reservoir. In two scans in our study however the patient had had a nephrostomy drain placed. In neither of these scan could we obtain an image of the pyelum with the PIFI method. After operation the systems showed a non-obstructed PIFI image with a clearly visible pyelum. This may indicate that when there is a full bladder washout of the tracer from the pyelum area is induced. Filling of the bladder could thus lead to a higher value of the whole kidney transfer time.

Piepsz (1982) used a functional imaging method with the following limiting condition. They looked only at the activity in the renal area and stipulate that in a non-obstructed system on the T_{max} image the pelvic area should be surrounded by a distinct colour ring representing the area of cortical transit. The system was considered obstructive in the absence of this ring. In many systems we could also apply this criterium on the PIFI method. However especially in systems their method has serious limitations, which perhaps are responsible for the fact that they found 6 systems which appeared to be obstructed with this method but were shown to be probably unobstructed by the frusemide test and on postvoiding images.

The two systems in which a discrepancy was found between the HVE + frusemide method and the PIFI method are regarded as non-obstructed for the reasons given above. This result indicates the importance of emptying the bladder before the administration of frusemide.

The PIFI T_{max} image before and after operation did not show any significant change in non-obstructed systems with a largely extended extrarenal pyelum, even when the renographic curves improved because of a reduction in the upper urinary tract volume after operation. This is due to the limiting condition. The curve of a pyelum pixel before operation in these systems is simualr to the curve of a parenchyma pixel in the obstructed kidney (figure 1). In these systems the results of the PIFI method were easier to interpret than the results with the HVE + frusemide method.

Furthermore the problem, described by Neal (1985), of cross talk between counts originating from the parenchyma and the pyelum area, is reduced by the PIFI method (Sukhai, 1985).

Conclusions

During the follow-up period PIFI images under conditions of maximal diuresis were highly reproducible. PIFI images from the scans that were made incidently under normally hydrated conditions during the follow-up period however gave non-consistent images. Thus the condition of maximal diuresis is also essential for the PIFI method. In patients with a massively dilated intrarenal pyelum it is necessary to examine the transport of tracer activity to the areas of low A_{max} on the 2-minute PIFI image. On the 7-minute PIFI image all these systems had a contour that did not correspond to the contour shown by the analogue image.

Because of the introductions of the limiting condition one has to realise that two curves, one of which is slowly rising while the other is falling might lead to the same values for A_{max} and T_{max} . On one hand this phenomenon is the strength of the method because overprojection of the urine collecting system in the obstructed system is eliminated; on the other hand one has to realise that the images obtained with the method need not necessarily reflect the "pure" parenchymal area. Thus it is not always possible to use the parenchymal areas obtained to calculate the parenchymal transit times in order to get quantitative figures.

In an earlier article (Sukhai, 1986) we stated that frusemide is essential for differentiating between obstructed and non-obstructed systems. We now believe that the use of the PIFI method based upon the data of the first 7 minutes of the scan gives an even better result. In every case the PIFI method correctly predicted whether or not there would be a postoperative increase in renal function.

References

- Britton KE, Nimmon CC, Whitfield HN, Hendry WF and Wickhan JEA (1979). Obstructive uropathy: succesful evaluation with radionuclides. *Lancet* 1, 905-907.
- Neal DE, Simpson W, Bartholomew P and Keavey PM (1985). Comparison of dynamic computed tomography, diuresis renography and DTPA parenchymal transit time in the assesment of dilation of the upper urinary tract. *Brit. J. Urol.*, 57, 515-519.
- Piepsz A, Ham HR, Dobbeleir A, Hall M and Collier F. How to exclude renal obstruction in children? comparison of intrarenal transit times, cortical times and the frusemide test. In: Joeekes A.M., Constable A.R., Brown N.J.G. and Tauxe W.N., eds. *Radionuclides in Nephrology*. London: Academic Press, 1982:199.
- Probst P, Ackermann D, Noelpp U and Roesler H (1983). Obstructive uropathy: Frusemide test and analysis of renographic curve patterns. *Nucl. Med.*, Band XXII/Heft 3, 128-135.
- Soriano JR, Vallo A, Castillo G and Oliveros R (1981). Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *J. Pediatr. Nephrol. Urol.* 1, 5-10.
- Sukhai RN, Kooij PPM, Wolff ED, Scholtmeijer RJ and van der Heijden AJ (1985). Evaluation of obstructive uropathy in children. ^{99m}Tc -DTPA renography studies under conditions of maximal diuresis. *Brit. J. Urol.*, 57, 124-129,
- Sukhai RN, Kooij PPM, Wolff ED and Scholtmeijer RJ (1986). Predictive value of ^{99m}Tc -DTPA studies under conditions of maximal diuresis for the functional outcome of reconstructive surgery in children with obstructive uropathy. *Brit. J. Urol.*, 58, 596-600.
- Vivian G, Barratt TM, Todd-Pokropek A and Gordon I (1985). Physiological variations of normal transit time in children. *Eur. J. Nucl. Med.*, 11, 179-181.

Met dank aan de firma's Ferring B.V., Fisons en Wander