

Wertigkeit der funktionellen MR-Urografie in der Beurteilung
kongenitaler Anomalien von Niere und Harntrakt –
Retrospektive Datenanalyse zum Vergleich von funktioneller MR-Urografie und
^{99m}Tc-MAG3-Diureseszintigrafie bzw. Nierensonografie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Jessica Martha Rodigas
geboren am 07.04.1993 in Neuhaus am Rennweg

Gutachter

1. PD Dr. Ulrike John, Jena
2. Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel, Jena
3. Prof. Dr. Jörg Dötsch, Köln

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.08.2019

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2D	Two-dimensional / zweidimensional
3D	Three-dimensional / dreidimensional
^{99m} Tc-MAG3	^{99m} -Technetium-Mercaptoacetyltriglycin
AUC	Area under the Curve / Fläche unter der Kurve
BSA	Body Surface Area / Körperoberfläche
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract / Kongenitale Anomalien von Niere und Harntrakt
CHOP	Children's Hospital of Philadelphia
CHOP-fMRU	fMRU-Auswertungssoftware des Children's Hospital of Philadelphia
CI / KI	Confidence Interval / Konfidenzintervall
CISS	Constructive Interference in Steady State
CTT	Calyceal Transit Time / Kalyxtransitzeit
DA	Doppelnierenanlage
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
Diff	Difference / Differenz
DRF	Differential Renal Function / seitengetrennte Nierenfunktion
E148 G1	Elektrolyt-Infusionslösung 148 mit 1% Glucose
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECG / EKG	Electrocardiography / Elektrokardiografie
ESPR	European Society of Paediatric Radiology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
F0	Furosemid-Gabe unmittelbar vor Kontrastmittelapplikation
F-15	Furosemid-Gabe 15 min vor Kontrastmittelapplikation
F+20	Furosemid-Gabe 20 min nach Tracerapplikation
FLASH	Fast Low-Angle Shot
(f)MRU	(functional) Magnetic Resonance Urography / (funktionelle) Magnetresonanz-Urografie
FS	Fat Saturation / Fettsättigung

Gd-DOTA	Gadolinium-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
Gd-DTPA	Gadolinium- Diethylentriaminpentaessigsäure
GFR	Glomerular Filtration Rate / Glomeruläre Filtrationsrate
GRE	Gradient-Echo
HASTE	Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo
HTS	Harntransportstörung
IBM SPSS	International Business Machines Corporation - Statistical Package for the Social Sciences
IDL	Interactive Data Language
KG	Körpergewicht
KiRaG-fMRU	fMRU-Auswertungssoftware der Kinderradiologie Graz
MCU	Miktionscystourethrografie
MIP	Maximum Intensity Projection / Maximumintensitätsprojektion
MRI / MRT	Magnetic Resonance Imaging / Magnetresonanztomografie
MUS	Miktionsurosonografie
n	Anzahl
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NPV	Negative Predictive Value / Negativer prädiktiver Wert
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
pDRF	Patlak Differential Renal Function / seitengetrennte Nierenfunktion nach Patlak-Kurve
PF	Partialfunktion
PPV	Positive Predictive Value / Positiver prädiktiver Wert
ROI	Region of Interest / Bereich von Interesse
RTT	Renal Transit Time / Nierentransitzeit
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
$t_{1/2}$ a.f. / $t_{1/2}$ n. Lasix [®]	Half-life period after furosemide / Halbwertszeit nach Lasix [®] -Gabe
T1w / T2w	T1- / T2-gewichtet
True-FISP	True Fast Imaging with Steady Precession
TSE	Turbo Spin Echo
TTP	Time to Peak / Zeit des maximalen Enhancements
UAS	Ureterabgangsstenose
UKJ	Universitätsklinikum Jena

UMS	Uretermündungsstenose
UPE	Ureteropelvine Einheit
V.a.	Verdacht auf
vDRF	Volumetric Differential Renal Function / seitengetrennte Nierenfunktion nach Volumen
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination
vpDRF	Volumetric and Patlak Differential Renal Function / seitengetrennte Nierenfunktion nach Volumen und Patlak-Kurve
VUR	Vesikoureteraler Reflux

Einheiten

d	Tag
gtt	Tropfen
h	Stunde
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mSv	Millisievert
s	Sekunde
T	Tesla

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG	8
2	EINLEITUNG	10
2.1	Hintergrund	10
2.2	Prinzip der funktionellen MR-Urografie	10
2.3	Patientenvorbereitung und Durchführung	12
2.4	Kontrastmittelgabe	13
2.5	Postprocessing	14
2.6	Standortspezifische Untersuchungsprotokolle und Auswertungstools	15
2.6.1	Philadelphia (USA) / Jena (Deutschland) und CHOP-fMRU	15
2.6.1.1	Patientenvorbereitung	16
2.6.1.2	Durchführung	16
2.6.1.3	Postprocessing mittels CHOP-fMRU	17
2.6.2	Atlanta (USA) und Analayze	22
2.6.3	Rouen (Frankreich) und MRU V5.0 für ImageJ	23
2.6.4	Graz (Österreich) und KiRaG-fMRU	25
2.7	Entwicklung und Fortschritt	26
3	ZIELE DER ARBEIT	28
4	PUBLIZIERTE ORIGINALARBEIT	29
	Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography. Rodigas J, Kirsch H, John U, Seifert P, Winkens T, Stenzel M, Mentzel HJ. American Journal of Roentgenology. 211(1):193-203. 2018.	
5	DISKUSSION	30
5.1	Morphologie	30
5.2	Seitengetrennte Nierenfunktion	31
5.3	Obstruktion	33
5.4	Generelle Aspekte	36
5.5	Limitationen	37

6	SCHLUSSFOLGERUNGEN	38
7	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	39
8	ANHANG	46
8.1	CHOP-Sequenz-Protokoll für funktionelle MR-Urografien	46
8.2	Arbeitsanweisung „MR-Urographie nach CHOP-Protokoll“ des UKJ.....	47
8.3	Arbeitsanweisung „ ^{99m} Tc-MAG 3-Diureseszintigraphie“ des UKJ.....	49
8.4	Abbildungsverzeichnis	50
8.5	Lebenslauf.....	51
8.6	Danksagung.....	52
8.7	Ehrenwörtliche Erklärung.....	53

1 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Fragestellung

Zur Funktionsdiagnostik bei Kindern mit kongenitalen Anomalien von Niere und Harntrakt (CAKUT) wird neben dem Goldstandard-Verfahren ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie derzeit die funktionelle MR-Urografie (fMRU) als kombiniert funktionell-morphologisches Untersuchungsverfahren etabliert. Diese ermöglicht in nur einem Untersuchungsgang die Beurteilung der Nierenfunktion, der Abfluss- und der (patho-) anatomischen Verhältnisse der Nieren und des Harntraktes. Ein bedeutender Vorteil ist die Strahlungsfreiheit der Methode. Ziel der Untersuchung ist die Evaluation der Wertigkeit der fMRU in der Beurteilung von CAKUT bezüglich seitengetrennter Nierenfunktion und Obstruktion sowie Morphologie.

Methodik

In einer retrospektiven Analyse wurden 112 pädiatrische Patienten mit CAKUT des Universitätsklinikums Jena eingeschlossen, die zwischen Mai 2010 und April 2015 mittels fMRU untersucht wurden (Alter 2,71 Jahre (Range 1 Woche - 18,33 Jahre), männlich n=71). In dieser Gesamtgruppe erfolgte eine Analyse der morphologischen Genauigkeit der fMRU-Befunde im Vergleich zur Sonografie als Referenzmethode. Bei 30 Patienten (Alter 0,58 Jahre (Range 1 Woche - 16,83 Jahre), männlich n=22) mit einer vorangegangenen bzw. nachfolgenden Szintigrafie wurde mittels Bland-Altman-Plot und Vierfeldertafel ein Vergleich zwischen seitengetrenten Nierenfunktionsparametern von fMRU und Szintigrafie angestellt. Die maximale Differenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten betrug 57 Tage (Median 2,5 Tage). Die verwendeten fMRU-Parameter vpDRF (Volumetric and Patlak Differential Renal Function) und RTT (Renal Transit Time) wurden mit einer speziellen Auswertungssoftware des Children's Hospital of Philadelphia (CHOP-fMRU-Software) ermittelt und mit den Standardwerten der Szintigrafie – PF (Partialfunktion) und $t_{1/2}$ n. Lasix[®] (Halbwertszeit nach Lasix[®]-Gabe) – verglichen. Als Obstruktion wurde entsprechend der Literatur eine RTT des Kontrastmittels ≥ 8 min bzw. $t_{1/2}$ n. Lasix[®] ≥ 20 min definiert.

Ergebnisse und Diskussion

Die fMRU ermöglichte bei allen 112 Patienten eine detaillierte anatomisch-morphologische Darstellung des gesamten Harntraktes, wobei sonografische Vorbefunde in 95 % der Fälle (n=106) bestätigt wurden; in den übrigen Fällen konnte die morphologische Diagnose durch die fMRU spezifiziert werden. Bezüglich der seitengetrenten Nierenfunktion ergaben sich

zwischen fMRU und Szintigrafie statistisch deutliche Differenzen. Funktionsgeminderte Nieren zeigten in der fMRU systematisch um durchschnittlich 6,6 % niedrigere Werte für vpDRF. Die in der Szintigrafie ermittelten relevanten Obstruktionen wurden auch in der fMRU immer diagnostiziert, Sensitivität 100 % (95%-KI [0,81 1,0]). PPV und NPV betragen 70,8 % bzw. 100 %. Die Spezifität von 81,6 % (95%-KI [0,69 0,94]) ergibt sich aus den sieben als falsch positiv gewerteten Befunden für relevante Obstruktion in der fMRU.

Schlussfolgerungen

In Übereinstimmung mit der aktuellen Studienlage konnte aufgezeigt werden, dass die fMRU eine adäquate Beurteilung von Funktion und Obstruktion ermöglicht. In der morphologischen Beurteilung ist sie sowohl der Sonografie als auch der Szintigrafie überlegen. Obwohl fMRU und ^{99m}Tc-MAG3-Diureseszintigrafie ähnliche funktionelle Parameter untersuchen, ist ein unmittelbarer statistischer Vergleich der ermittelten Werte nur begrenzt möglich, da methodisch grundlegende Unterschiede bestehen. Zur Verbesserung der Datenlage sind nach wie vor weitere und größere Patientenstudien zum Vergleich der Verfahren erforderlich. Auch muss in Zukunft an einem optimierten fMRU-Untersuchungsprotokoll – mit besonderem Augenmerk auf die Verkürzung der Untersuchungsdauer – und einer einheitlichen und geeigneten Postprocessing-Software weitergearbeitet werden. Dies würde die Einsetzbarkeit und Verbreitung des Verfahrens insbesondere bei (Klein-) Kindern und Jugendlichen mit CAKUT erhöhen. Wenngleich die funktionelle MR-Urografie die Nierenultraschalluntersuchung und ^{99m}Tc-MAG3-Diureseszintigrafie in naher Zukunft nicht ersetzen wird, zeigt sie dennoch großes Potential als komplementäre Untersuchungsmethode. Vor allem in der Diagnostik komplexer kongenitaler Harntraktanomalien, bei uneindeutigen Sonografiebefunden und in der präoperativen Planung sollte sie perspektivisch in spezialisierten Zentren vermehrt eingesetzt werden.

2 EINLEITUNG

2.1 Hintergrund

Kongenitale Anomalien von Niere und Harntrakt (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, CAKUT) zählen mit 20-50 % aller pränatal diagnostizierten Fehlbildungen und einer Prävalenz von 3-6/1000 Lebendgeburten zu den häufigsten angeborenen Erkrankungen [Queisser-Luft et al. 2002, Yosypiv 2012]. Bedeutend sind vor allem Dilatationen des Harntraktes, die mit resultierenden Funktionseinschränkungen einhergehen können. Häufig finden sich ausschließlich Megaureteren oder isolierte Nierenbeckenkelchdilatationen, die kein Abflusshindernis darstellen und somit die Nierenfunktion nicht beeinflussen. Von diesen müssen korrekturbedürftige Obstruktionen abgegrenzt werden, ausgelöst insbesondere durch Ureterabgangsstenosen (UAS), Uretermündungsstenosen (UMS), Urethralklappen und Doppelnierenanlagen (DA), deren genauer Verlaufsbeobachtung es bedarf, um ein chronisches Versagen der betroffenen Niere oder gar eine generalisierte Niereninsuffizienz bei bilateraler Pathologie durch zielgerichtete Therapieansätze abzuwenden [Beetz et al. 2001].

In der pädiatrischen Diagnostik stellen dabei die Nierensonografie zur anatomisch-morphologischen Beurteilung sowie die ^{99m}Tc-MAG3-Diureseszintigrafie zur Evaluation von seitengetrennter Nierenfunktion und Harnabfluss bzw. Obstruktion den Goldstandard dar. Ergänzend werden die Miktionsurosonografie (MUS) bzw. Miktionscystourethrografie (MCU) zum Ausschluss eines vesikoureteralen Refluxes (VUR) bzw. einer subvesikalen Obstruktion eingesetzt. Die Darstellbarkeit kleinster anatomischer Details insbesondere im kleinen Becken ist in der Sonografie jedoch begrenzt. Des Weiteren birgt die Szintigrafie den deutlichen Nachteil einer Strahlenexposition. Somit ist die Notwendigkeit der Evaluation einer alternativen Untersuchungsmethode gegeben.

2.2 Prinzip der funktionellen MR-Urografie

Mit der funktionellen MR-Urografie (fMRU) wird derzeit ein kombiniert funktionell-morphologisches, MR-basiertes Verfahren zur Darstellung der Nieren und des Harntraktes etabliert. Als One-Stop-Shop ermöglicht sie es, in nur einem Untersuchungsgang Aussagen sowohl über die (patho-) anatomischen Verhältnisse der Nieren und des gesamten harnableitenden Systems als auch über die Funktionalität der ureteropelvinen Einheiten (UPE) zu treffen. Die fMRU bietet ein vielfältiges diagnostisches Spektrum, welches neben

Harntraktdilatationen, komplizierten Doppelanlagen und Zystennieren auch ektope mündende Ureteren, pyelonephritische sowie refluxnephropatische Läsionen umfasst. Des Weiteren ist sie indiziert bei komplexen urogenitalen Fehlbildungen, bei nicht darstellbarer Niere ohne Hinweis auf Einzelniere, bei der Beurteilung der seitengetrennten Nierenfunktion bei höhergradiger Harntraktdilatation, bei der Darstellung von kreuzenden Gefäßen als Ursache für eine Dilatation und nicht zuletzt bei der Operationsplanung am Urogenitaltrakt [Benz-Bohm 2005, Stenzel et al. 2013]. Ein großer Fortschritt, der mit der Entwicklung und Weiterentwicklung der funktionellen MR-Urografie erreicht werden konnte, ist die Detektion von kreuzenden Gefäßen als Ursache einer Abflussbehinderung im ureteropelvinen Übergang. Bei der UAS kann sonografisch häufig nicht zwischen einer intrinsischen oder extrinsischen Ursache für die Erweiterung des Nierenbeckens unterschieden werden. Kreuzende Polgefäße im Ureterverlauf können nur eingeschränkt dargestellt oder ausgeschlossen werden. Bei sonografischem Hinweis auf eine Nierenbeckenerweiterung ohne Megaureter ist präoperativ somit die Indikation für eine fMRU gegeben [Parikh et al. 2015, Pavicevic et al. 2015, Weiss et al. 2015].

Für fMRU-Untersuchungen werden spezifische MRT-Sequenz-Protokolle verwendet. Mit Hilfe statischer T2w-Sequenzen werden die urin- bzw. flüssigkeitsgefüllten harnableitenden Strukturen dargestellt. Bei Dilatationen des harnableitenden Systems und zystischen Anomalien der Nieren können sie den kontrastmittelgestützten T1w-Sequenzen überlegen sein. Für die präzise morphologische Beurteilung insbesondere des unteren Urogenitaltraktes finden anatomisch hochauflösende T2w-3D-CISS-Aufnahmen Verwendung. Auf diese Weise können komplexe Malformationen wie ektope Uretereintrittsstellen erkannt oder ausgeschlossen werden [Ehammer et al. 2011]. Mittels Maximumintensitätsprojektionen (MIP) können hervorragende 3D-Grafiken des gesamten Harntraktes erstellt werden. Für Aussagen über seitengetrennte Nierenfunktion und Harnabfluss bedarf es einer computergestützten Auswertung im Anschluss an die Untersuchung. Durch ROI-Segmentation in den aufgezeichneten dynamischen T1w-FLASH-Sequenzen kann die Nierenfunktion berechnet werden, eine potentielle Obstruktion ist über die Ausscheidungszeit des nierengängigen Kontrastmittels definiert.

Aufgrund der möglichen Risiken durch Sedierung oder Narkose insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, des Einsatzes gadoliniumhaltiger Kontrastmittel sowie des hohen Zeitaufwandes von Untersuchung und Nachverarbeitung (Postprocessing) bedarf es einer strengen Indikationsstellung.

In der Arbeitsgruppe der Betreuer (H.-J. Mentzel, U. John – Universitätsklinikum Jena und M. Stenzel – Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken Köln) wurde bereits ein wissenschaftlicher Artikel zu Indikationen, Techniken und Anforderungen der fMRU bei Kindern und Jugendlichen publiziert, welcher neben Patientenselektion, Untersuchungsvorbereitung und MRT-Sequenztechnik auch die Installation, Benutzung und Interpretation der Software CHOP-fMRU erläutert [Stenzel et al. 2013]. Diese Publikation erfolgte in enger Kooperation mit K. Darge (Children’s Hospital of Philadelphia), welcher bereits zahlreiche weitere Artikel und Studien zur Methodik und Anwendung der MR-Urografie im Kindes- und Jugendalter innerhalb verschiedener Arbeitsgruppen veröffentlichte bzw. an deren Publikation beteiligt war [Rohrschneider et al. 2001, Darge et al. 2013, Chan et al. 2017]. Des Weiteren existiert eine achttellige Reihe der ESPR urology task force und ESUR paediatric working group zu Richtlinien und Bildgebungsempfehlungen pädiatrisch-urologischer Untersuchungsverfahren, in der auch die Methodik der fMRU protokolliert ist [Riccabona et al. 2010]. Zum Vergleich der fMRU mit dem Goldstandard-Untersuchungsverfahren ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie bzw. der Nierensonografie gibt es bisher allerdings nur wenige Studien einzelner Arbeitsgruppen [Fritz et al. 2003, Grattan-Smith et al. 2003, Furth et al. 2012, Adeb et al. 2013, Genseke et al. 2017] bzw. wurden in vergleichenden Studien mit konkordanten Ergebnissen andere Auswertungssoftwares als CHOP-fMRU verwendet [Rohrschneider et al. 2002, Reither und Tuerkay 2004, Boss et al. 2014].

2.3 Patientenvorbereitung und Durchführung

Für funktionelle MR-Urografien gilt es wie für MRT-Untersuchungen im Allgemeinen bestimmte Vorbereitungen zu treffen, beispielsweise die Anlage eines venösen Zuganges, das Entfernen metallischer Gegenstände oder das Tragen eines Gehörschutzes. Spezifisch für die fMRU ist eine vorbereitende Hydrierung der pädiatrischen Patienten notwendig, da im Untersuchungsverlauf diuretisch wirksames Furosemid sowie gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel zum Einsatz kommen. Durch die so erreichte Kontrastmittelverdünnung kann der T2-Effekt, welcher bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen zu zunehmendem Signalverlust führen kann, verhindert werden [Grattan-Smith 2008]. Der intravenösen Hydrierung wird gegenüber einer oralen Hydrierung der Vorzug gegeben, um standardisierte, reproduzierbare Verhältnisse zu schaffen. Insbesondere durch die lange Untersuchungszeit ist die fMRU störanfällig für Bewegungsartefakte, was eine Sedierung jüngerer Kinder

notwendig machen kann. Kinder < 6 bzw. < 7 Jahre werden in der Regel – unter Aufsicht eines Anästhesisten – sediert, um diese Artefakte durch Unruhe und verstärkte Atmung adäquat zu vermeiden. Zur Verkürzung der Untersuchungsdauer und um eine bessere Vergleichbarkeit zur Nierenzintigrafie zu gewährleisten, beinhalten die Untersuchungsprotokolle die Gabe von Furosemid (1 mg/kg KG, Maximum 20 mg). Diese erfolgt je nach Protokoll zu einem definierten Zeitpunkt. Die Applikation zu Beginn der Untersuchung und somit 15 min vor Kontrastmittelgabe wird als F-15-Methode (Furosemid minus 15) bezeichnet. Bei Anwendung der F0-Methode (Furosemid 0) wird Furosemid erst zeitgleich mit bzw. unmittelbar vor dem Kontrastmittel appliziert. In einigen Zentren erfolgt vor der Untersuchung die Anlage eines Harnblasenkatheters (ungeblockt), um verzögerten Harnabfluss aus dem NBKS oder einen Harnreflux durch steigende Druckverhältnisse zu vermeiden. Bei älteren Kindern kann gegebenenfalls auf eine Katheterisierung verzichtet werden. Hier wird um die Leerung der Harnblase vor Untersuchungsbeginn und wenn nötig zusätzlich vor Kontrastmittelapplikation gebeten. Durch die Katheterisierung oder die gezielte Leerung der Harnblase kann das Risiko falsch-pathologischer Ergebnisse vermindert werden. Die Lagerung des Patienten im MRT-Gerät erfolgt in den meisten Fällen in Rückenlage. Erfasst werden die Nieren und der gesamte Harntrakt – vom Zwerchfell bis zum Beckenboden. Das Scan-Protokoll enthält nach Planungssequenzen sowohl statische T2w- als auch dynamische T1w-Sequenzen. Die Kontrastmitteldynamik umfasst rund 50 Akquisitionen. Unmittelbar mit Start der dynamischen Sequenzen erfolgt die intravenöse Kontrastmittelapplikation. Bei verzögerter oder fehlender Kontrastmittelausscheidung können dynamische Spätaufnahmen angeschlossen werden. Direkt nach Abschluss der Untersuchung wird der Harnblasenkatheter entfernt, um das Infektionsrisiko möglichst gering zu halten.

2.4 Kontrastmittelgabe

Für Aussagen über Funktionalität und Harnabfluss bzw. Obstruktion in dynamischen T1w-Sequenzen sowie zur besseren Darstellung der Organstrukturen kommen bei der fMRU gadoliniumhaltige paramagnetische Kontrastmittel zum Einsatz. Die Verwendung solcher MRT-Kontrastmittel wird kontrovers diskutiert, da sie sich in Gehirn, Knochenmark und Leber ablagern und bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion eine Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) verursachen können [Grobner 2006]. Freie Gadolinium-Ionen sind toxisch und deshalb in Kontrastmitteln innerhalb eines Komplexes gebunden. Ein erhöhtes Risiko der Ionenabgabe haben allerdings nur Kontrastmittel mit

instabiler linearer Komplexbildung wie Gd-DTPA (Magnevist[®]) oder Gadodiamid (Omniscan[®]). Nach aktuellen Erkenntnissen bleibt das Risiko einer Ablagerung bei makrozyklischen Kontrastmitteln mit höchster Gadoliniumbindung wie Gd-DOTA (Dotarem[®]) oder Gadobutrol (Gadovist[®]) gering. Unter deren Verwendung war es nicht zu Ablagerungen im Gehirn gekommen [Radbruch et al. 2015], auch das Risiko der NSF ist sehr gering [Kuo et al. 2007, Martin 2008]. Deshalb empfiehlt die ESUR den Einsatz makrozyklischer Kontrastmittel [Thomsen et al. 2007]. Linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln wurde 2018 die Zulassung in der EU entzogen [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2018].

Das Kontrastmittel wird als Injektionslösung mit langsamer Flussrate per Hand über eine periphere Venenverweilkanüle appliziert, bevor die dynamischen Sequenzen der fMRU starten. Auf diese Weise lassen sich nach der Nierenpassage flüssigkeitsgefülltes NBKS und Ureter in der Phase der Ausscheidung kontrastiert darstellen sowie die Beurteilung einer potenziellen Obstruktion durch die Bestimmung von Ausscheidungszeiten realisieren. Durch vorbereitende Hydrierung des Patienten und die Gabe von Furosemid bereits direkt vor der Untersuchung (F-15-Methode) kann dieser Prozess beschleunigt sowie durch Kontrastmittelverdünnung die Linearität zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität gewährleistet werden (T2-Effekt) [Grattan-Smith et al. 2008].

2.5 Postprocessing

Zur Auswertung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse der fMRU ist das computergestützte Postprocessing von essentieller Bedeutung. Obwohl das Verfahren bereits seit Anfang der 2000er Jahre zunehmend Verwendung findet [Avni et al. 2002, Rohrschneider et al. 2002, Jones et al. 2005, McDaniel et al. 2005, Boss et al. 2006], existiert bisher noch keine konfektionierte Softwarelösung der MRT-Gerätehersteller [Stenzel et al. 2013]. Innerhalb verschiedener Arbeitsgruppen entstanden zunächst einige semiautomatische Auswertungsverfahren, die örtlich begrenzt auch aktuell noch Anwendung finden [siehe Kapitel 2.6]. Nach manueller Markierung von Aorta und Nieren (ROI-Segmentationen) werden Signalintensitätskurven, Patlak-Graphen und Ausscheidungskurven grafisch erstellt und die für die funktionelle Analyse relevanten Parameter berechnet. Dies umfasst differenzierte Werte für die prozentuale seitengenrennte Nierenfunktion, wie beispielsweise die vDRF (Volumetric Differential Renal Function), sowie die Ausscheidungszeiten CTT (Calyceal Transit Time) und RTT (Renal Transit Time). Die Arbeitsgruppe des Children's

Healthcare of Atlanta um Grattan-Smith, Jones und Little publizierte folgende Unterteilung der RTT zur Beurteilung einer Harntraktobstruktion: keine Obstruktion bei $RTT < 4$ min, nicht eindeutig bei $RTT 4-8$ min, relevante Obstruktion bei $RTT > 8$ min. Die CTT wird im Vergleich mit der Gegenseite als symmetrisch, rascher oder verzögert gewertet [Grattan-Smith et al. 2008]. Nach dieser Vorgabe richtet sich der RTT-Cut-Off-Wert von 8 min, welcher auch an anderen Standorten bzw. für andere fMRU-Postprocessing-Softwares derzeit zu Zwecken der renalen Funktionsdiagnostik verwendet wird [Khrichenko und Darge 2010, Vivier et al. 2010b, Stenzel et al. 2013, Schultheiss 2015].

Die abschließende Befunderhebung erfolgt aus Sichtung des magnetresonanztomografischen Bildmaterials, der Kurven und der Ergebnisparameter und beinhaltet somit die Beurteilung von Morphologie, seitengetrennter Nierenfunktion sowie Harnabfluss bzw. Obstruktion.

2.6 Standortspezifische Untersuchungsprotokolle und Auswertungstools

2.6.1 Philadelphia (USA) / Jena (Deutschland) und CHOP-fMRU

Durch die enge Kooperation mit K. Darge (Children's Hospital of Philadelphia) werden fMRU-Untersuchungen in der Kinderradiologie des UKJ seit 2009 in Anlehnung an das dort entwickelte CHOP-Protokoll durchgeführt. Das Protokoll von K. Darge und D. Khrichenko (Children's Hospital of Philadelphia) ist neben der eigens entwickelten Software CHOP-fMRU auf der Website <http://www.chop-fmru.com> für drei MR-Gerätehersteller (Siemens, GE und Philips) kostenfrei erhältlich [Khrichenko o.J.]. Es beinhaltet Dokumente zu Geräteeinstellungen, MRT-Sequenzen [siehe CHOP-Sequenz-Protokoll im Anhang], Untersuchungsablauf inklusive Patientenvorbereitung, Kontrastmitteldosierung, Bedienungsanleitung der Software inklusive Besonderheiten bei Doppelnierenanlagen sowie Definitionen der generierbaren Ergebnisparameter [Khrichenko und Darge 2010, Darge und Khrichenko 2011].

Die Arbeitsanweisung „MR-Urographie nach CHOP-Protokoll“ des UKJ, Sektion Pädiatrische Radiologie / Sektion Pädiatrische Nephrologie, findet sich im Anhang. Alle Patienten der Studie wurden nach dieser, im Folgenden beschriebenen, Arbeitsanweisung untersucht; das entsprechende Postprocessing erfolgte mittels CHOP-fMRU [Kirsch und Mentzel 2018].

2.6.1.1 Patientenvorbereitung

Die Hydrierung der Patienten erfolgt über intravenöse Infusion einer kristalloiden Elektrolytlösung (20 ml/kg KG, maximal 1000 ml) über 60 min direkt vor Lasix[®]-Gabe sowie während der Untersuchung. Säuglinge und Kinder < 6 Jahre werden in Allgemeinnarkose untersucht. Das Monitoring von EKG und Pulsoxymetrie sowie die Beatmung erfolgen unter Aufsicht eines Anästhesisten. Bei Untersuchung in Rückenlage wird eine Larynxmaske verwendet; ist eine Untersuchung in Bauchlage geplant, erfolgt die Beatmung mittels Endotrachealtubus. Ein Harnblasenkatheter (ungeblockt) wird nach Einleitung der Narkose gelegt. Ältere Kinder werden ohne Narkose untersucht und erhalten ebenfalls einen Harnblasenkatheter (ungeblockt) bzw. ein Urinalkondom. Die intravenöse Gabe von Furosemid erfolgt in F-15-Methode direkt vor Untersuchungsbeginn (Lasix[®], 1 mg/kg KG, maximal 20 mg).

2.6.1.2 Durchführung

Funktionelle MR-Urografien am Children's Hospital of Philadelphia werden nach deren klinikumsspezifischem Standardprotokoll durchgeführt. Entgegen der unter <http://www.chop-fmru.com> [Khrichenko o.J.] verfügbaren Richtlinien [siehe CHOP-Sequenz-Protokoll im Anhang] stellten Delgado et al. 2015 eine Kürzung des vorherigen Sequenz-Protokolls vor [Delgado et al. 2015]. Am UKJ werden funktionelle MR-Urografien nach CHOP-Protokoll aktuell an 1,5-T-MRT-Geräten der Marke Siemens MAGNETOM Symphony[®] bzw. Sonata[®] durchgeführt. Die Lagerung des Patienten erfolgt in den meisten Fällen in Rückenlage, Arme neben dem Kopf. Säuglinge mit einem Gewicht < 6 kg werden unter Verwendung einer Kopfspule untersucht, Kinder > 6 kg mit einer Körperspule. Das angewandte MRT-Sequenz-Protokoll beinhaltet: sagittale T2w-HASTE und transversale True-FISP zur Organlokalisierung, transversale 2D-T2w-TSE mit FS zur Darstellung des Nierenparenchyms, koronare 3D-T2w-TSE zur Darstellung des Harntraktes, koronare 3D-T1w-FLASH-VIBE mit FS als Planungssequenz für die Kontrastmitteldynamik, dynamische koronare 3D-T1w-FLASH-VIBE mit FS als Kontrastmitteldynamik sowie hochauflösende koronare 3D-T1w-FLASH-VIBE mit FS zur Darstellung von Nierenparenchym und Harntrakt. Die Gesamt-Scan-Zeit beträgt etwa 45-50 min. Die intravenöse Kontrastmittelapplikation erfolgt direkt mit dem Start der dynamischen Serie. Entgegen der Empfehlung des CHOP-Protokolls, welches als Kontrastmittel Magnevist[®] (0,2 ml/kg KG) vorsieht, werden am UKJ

ausschließlich Dotarem® (Säuglinge und Kleinkinder, 0,2 ml/kg KG (\cong 0,1 mmol/kg KG), Fluss 0,2 ml/s) und Gadovist® (Kinder > 7 Jahre, 0,2 ml/kg KG, Fluss 0,2 ml/s) verwendet, um das Risiko von Ablagerungen und von NSF sehr gering zu halten. Die für die spätere funktionelle Auswertung verwendete 3D-T1w-FLASH-Dynamiksequenz enthält 55 Akquisitionen, mit einer Messzeit von insgesamt 15 min. Bei verzögerter oder fehlender Ausscheidung innerhalb dieser Zeit – beispielsweise durch eine ausgeprägte Dilatation des harnableitenden Systems (HTS IV°) – werden dynamische koronare 3D-T1w-FLASH-VIBE mit FS als fakultative Spätaufnahmen der Kontrastmitteldynamik angeschlossen. Hierfür wird das Kind in Bauchlage verbracht, um den Effekt einer passiven Kompression auszunutzen. Dies kann zu einer möglichen Kontrastmittelausscheidung in die so tiefer gelegenen Nierenkelche und den Ureter führen. Vor der postdynamischen high-resolution-Sequenz zur 3D-Darstellung von Nierenparenchym und Harntrakt wird der Harnblasenkatheter abgeklemmt, um eine Füllung der Harnblase zur besseren Beurteilbarkeit zu gewährleisten. Direkt nach Abschluss der Untersuchung wird der Harnblasenkatheter entfernt. Um das Infektionsrisiko zu vermindern, wird eine prophylaktische orale Antibiotikagabe empfohlen, insbesondere bei Patienten mit bekanntem VUR [Kirsch und Mentzel 2018]. Laut D. Khrichenko wird am Children's Hospital of Philadelphia eine periprozedurale antibiotische Prophylaxe derzeit nicht standardmäßig durchgeführt [Khrichenko 28.11.2018].

2.6.1.3 Postprocessing mittels CHOP-fMRU

Am Universitätsklinikum Jena erfolgt die Auswertung von fMRU-Untersuchungen mit Hilfe der semiautomatischen Software CHOP-fMRU. Unter <http://www.chop-fmru.com> ist die aktuellste Version von 2011 inklusive der notwendigen IDL-Installationssoftware erhältlich [Khrichenko o.J.]. Die Auswertungssoftware ist für Windows, Mac und Linux geeignet und DICOM-kompatibel. Nach Öffnen des Programmes CHOP-fMRU und Einlesen der entsprechenden Patientendaten startet das Postprocessing mit Bildauswahl und -optimierung über definierte Schaltflächen. Signalintensitätskurven der Aorta und beider Nieren werden durch ROI-Segmentationen in entsprechenden Bildausschnitten mit kräftiger Kontrastierung erstellt. Hierfür werden Aorta und Nierenparenchym in koronarer und sagittaler Ebene jeweils von außen und innen segmentiert. Dies ermöglicht eine präzise Separierung des Nierenparenchyms. Bei Doppelnierenanlagen werden obere und untere UPE gesondert bearbeitet. Anschließend lassen sich mit Hilfe der semiautomatischen Software die Werte CTT und RTT für rechte und linke Niere festlegen. Eine Bildanalyse gewährt die Wahl des

Zeitpunktes, zu dem erstmals Kontrastmittel im jeweiligen Nierenbecken (CTT) bzw. Ureter (RTT) sichtbar wird. Neben o.g. Signalintensitätskurven und Abbildungen des kontrastierten Nierenparenchyms und Aorta werden auf diese Weise Patlak-Plots, Ausscheidungskurven sowie eine Tabelle der Ergebnisparameter generiert. Die Ergebnistabelle enthält folgende Werte getrennt für die definierten UPE: CTT (Calyceal Transit Time – Zeit bis zum Kontrastmittelnachweis in den Nierenkelchen), RTT (Renal Transit Time – Zeit bis zum Kontrastmittelnachweis im ureteropelvinen Übergang), TTP (Time to Peak – Zeit bis zum maximalen Kontrastmittelenhancement im Nierenparenchym), Whole Volume (Gesamtvolumen des Nierenparenchyms inklusive NBKS), Parenchymal Volume (renales Parenchymvolumen ohne NBKS), vDRF (Volumetric Differential Renal Function – seitengetrennte Nierenfunktion bezogen auf das Nierenparenchymvolumen), pDRF (Patlak Differential Renal Function – seitengetrennte Nierenfunktion bezogen auf GFR-basierte Patlak-Zahlen einer definierten Parenchymeinheit), vpDRF (Volumetric and Patlak Differential Renal Function – seitengetrennte Nierenfunktion bezogen auf Nierenparenchymvolumen und Patlak-Zahlen), Difference vDRF pDRF (Differenz zwischen vDRF- und pDRF-Wert), Patlak Number (absolute Patlak-Zahl als GFR-Äquivalent je ml Nierenvolumen) und BSA Patlak Number (Body Surface Area Patlak Number – korrigierte Patlak-Zahl bezogen auf die Körperoberfläche) [Khrichenko und Darge 2010, Stenzel et al. 2013].

Beispielhaft sind die Untersuchungsergebnisse eines sieben Monate alten männlichen Säuglings mit linksseitiger HTS III-IV° bei UMS und regelrechter rechter Niere in den Abbildungen 1 bis 3 dargestellt. Die ansteigende Ausscheidungskurve der linken Niere (sogenannte Kletterkurve) sowie deren mit 10:58 min verlängerte RTT (Cut-Off: < 8 min) weisen deutlich auf eine Obstruktion hin. Die vpDRF links mit 42 % ist im Vergleich zur Gegenseite gering herabgesetzt.

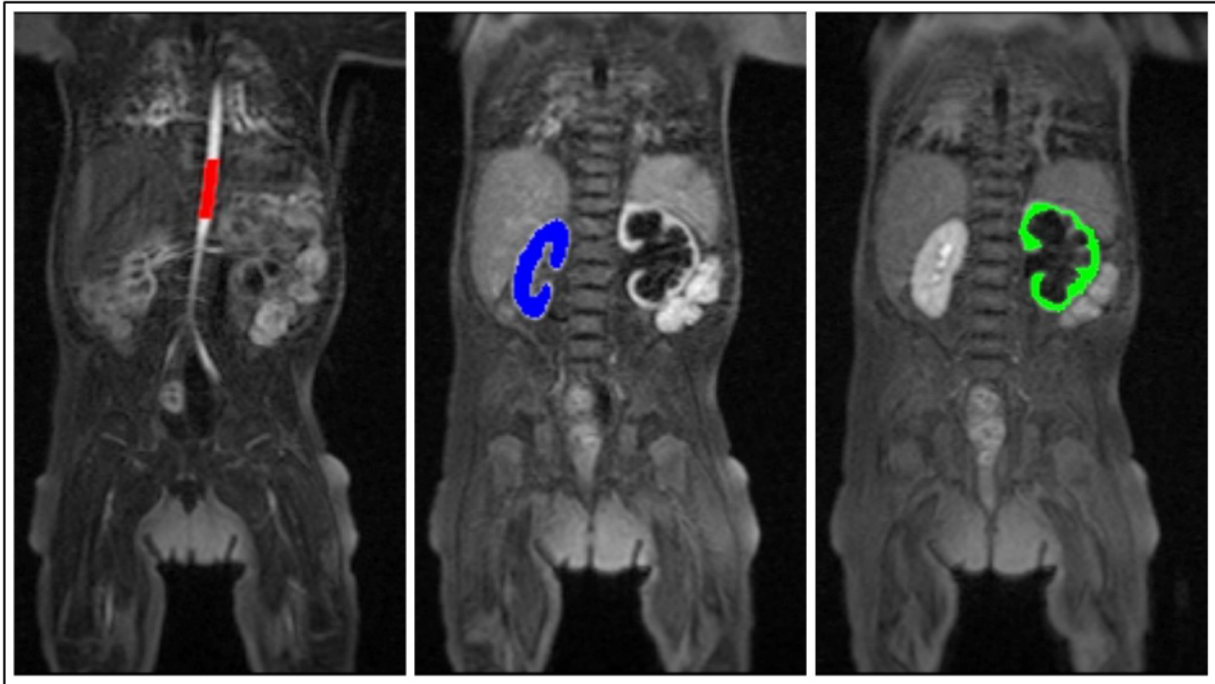


Abbildung 1: Halbautomatische Segmentation von Aorta und Nieren beidseits mittels CHOP-fMRU-Software.

Die Segmentationsbilder zeigen die Farbüberlagerung für die Aorta (rot), die rechte Niere (blau) und die linke Niere (grün) bei einem 7 Monate alten männlichen Säugling mit HTS III-IV° bei UMS links. Das Nierenbecken der linken Niere ist deutlich aufgeweitet, das Nierenparenchym ist verschmälert.

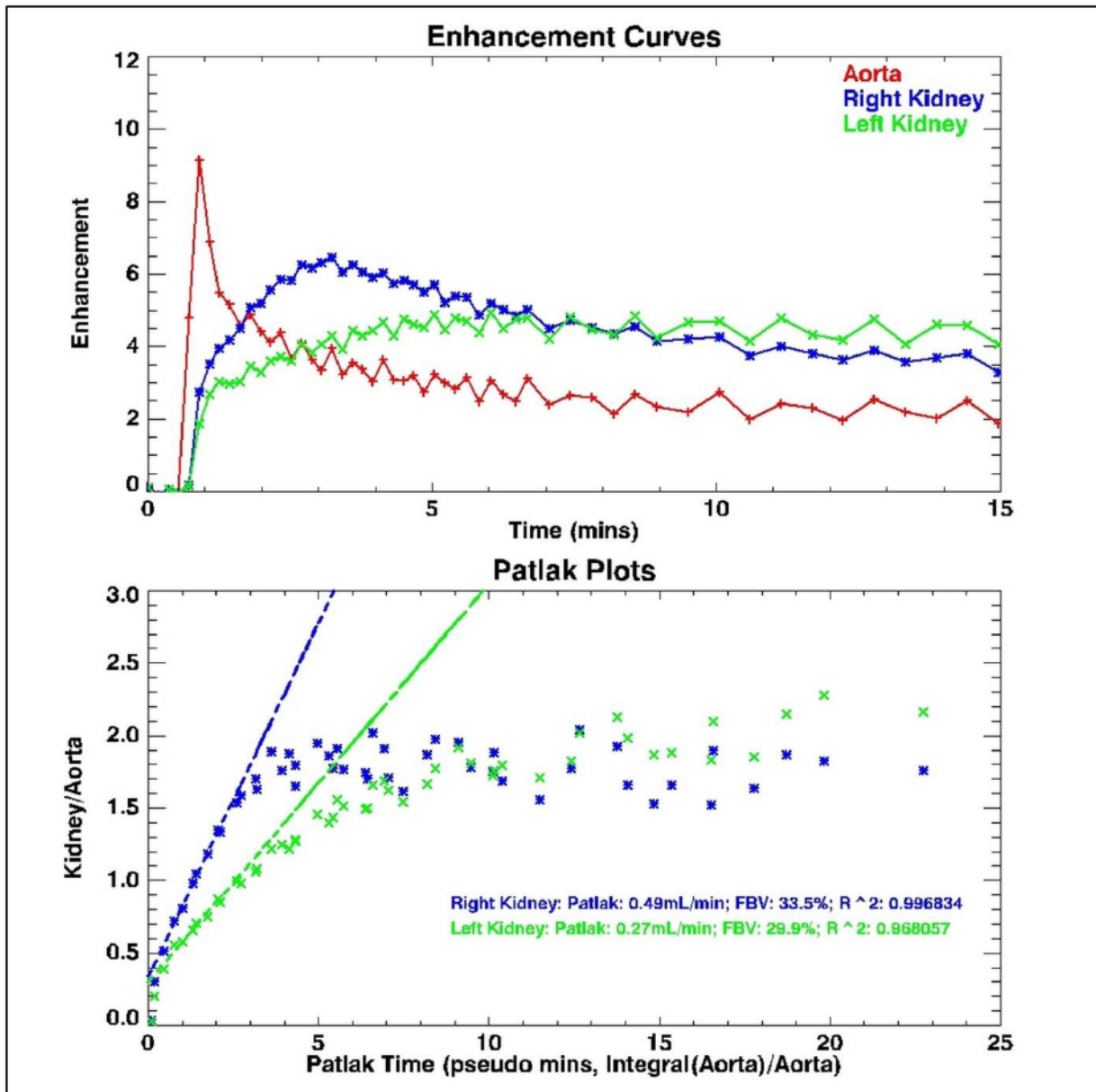


Abbildung 2: Signalintensitätskurven (oben) und Patlak-Plots (unten) der CHOP-fMRU-Software.

Die Signalintensitätskurven zeigen das Kontrastmittelenhancement von Aorta und Nierenparenchym nach farblicher Kodierung im zeitlichen Verlauf. In den Patlak-Graphen zeigt die rechte Niere (blau) einen regelrechten, steilen Anstieg. Der deutlich flachere Anstieg der linken Niere (grün) weist auf eine Einschränkung der Nierenfunktion hin.

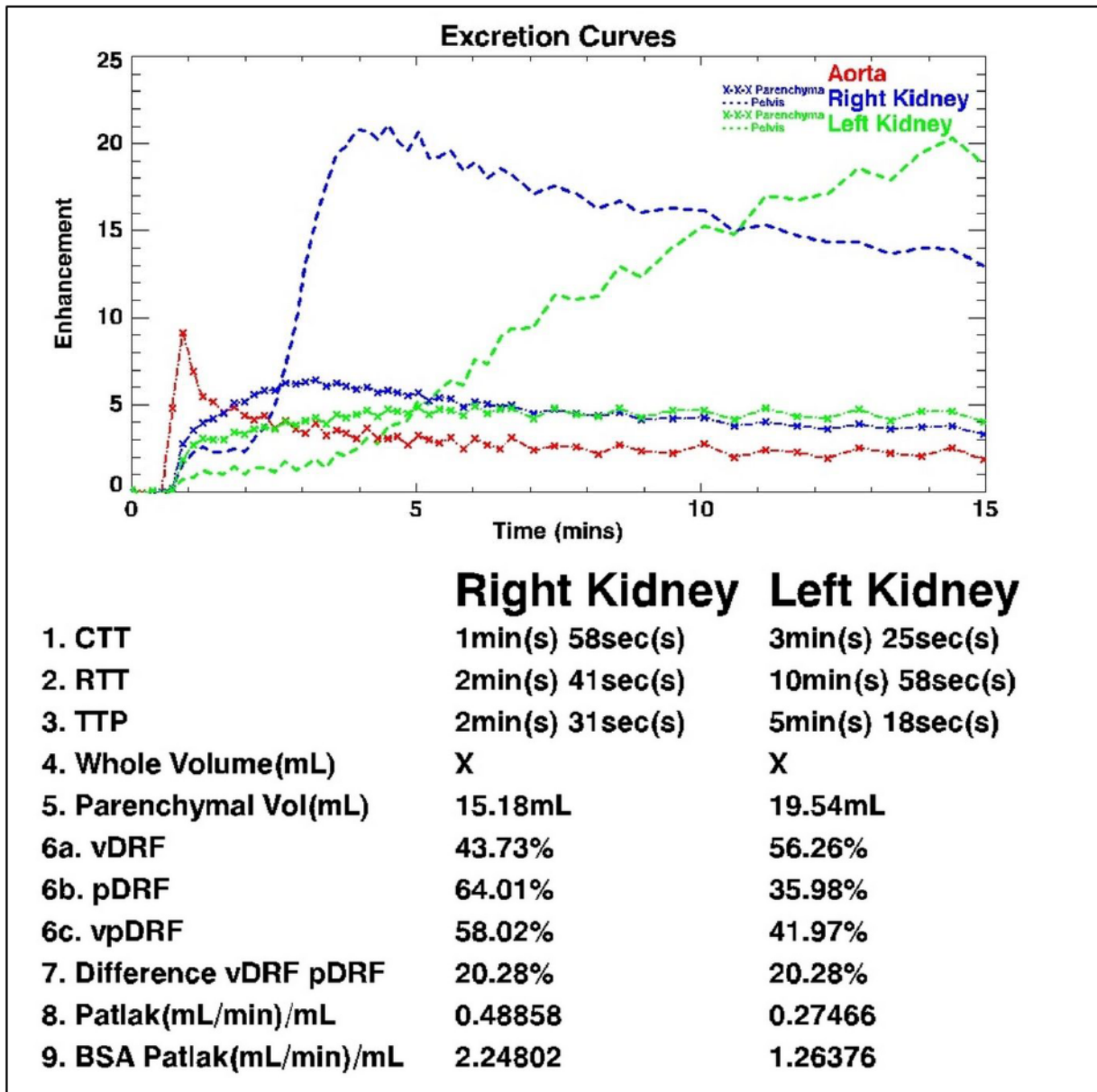


Abbildung 3: Ausscheidungskurven (oben) und Ergebnisparameter (unten) der CHOP-fMRU-Software.

Die Ausscheidungskurve der rechten Niere zeigt einen regelrechten Verlauf (blau). Die linke Niere weist eine Kletterkurve auf (grün). Auch die mit 10:58 min verlängerte RTT der linken Niere (Cut-Off: < 8 min) weist auf eine Obstruktion hin. Die vpDRF links mit 42 % ist im Vergleich zur Gegenseite gering herabgesetzt.

2.6.2 Atlanta (USA) und Analyze

Eine weitere bedeutende Arbeitsgruppe im Bereich der fMRU ist am Children's Healthcare of Atlanta tätig. Grattan-Smith, Jones und Little et al. stellten als eine der ersten Arbeitsgruppen ihre Erfahrungen und detaillierten Beschreibungen angewandter Techniken vor [Jones et al. 2005, McDaniel et al. 2005]. Die Patientenvorbereitung, Untersuchungsdurchführung sowie das Postprocessing mit Hilfe von Analyze folgen einem lokalen Untersuchungsprotokoll [Grattan-Smith et al. 2008, Jones et al. 2008, Jones et al. 2011].

Die vorbereitende Hydrierung erfolgt über intravenöse Infusion. Kinder < 7 Jahre werden in der Regel – unter Aufsicht eines Anästhesisten – sediert. Furosemid in einer Dosierung von 1 mg/kg KG, Maximum 20 mg, wird zu Beginn der Untersuchung unter Anwendung der F-15-Methode appliziert. Vor der Untersuchung wird ein Harnblasenkatheter gelegt (ungeblockt). Bei älteren Kindern kann gegebenenfalls auf eine Katheterisierung verzichtet werden. Hier wird um die Leerung der Harnblase vor Untersuchungsbeginn und wenn nötig zusätzlich vor Kontrastmittelapplikation gebeten.

Die Gesamt-Scan-Zeit des Sequenz-Protokolls beträgt 45 min [Grattan-Smith et al. 2008]. Unmittelbar mit dem Start der dynamischen Sequenzen erfolgt die intravenöse Kontrastmittelapplikation. Aufgrund der Seltenheit von NSF-Fällen im Kindesalter wird für die fMRU das gadoliniumhaltige Kontrastmittel Magnevist® (0,1 mmol/kg KG) verwendet. Gemäß der Richtlinie für Erwachsene wird jedoch auch bei pädiatrischen Patienten das Kontrastmittel individuell in Abhängigkeit der Nierenfunktion ausgewählt und somit bei einer GFR < 60 ml/min auf das makrozyklische Kontrastmittel Gadoteridol (Prohance®) gewechselt [Jones et al. 2011]. Nach Abschluss der Untersuchung wird der Harnblasenkatheter entfernt, eine periprozedurale antibiotische Prophylaxe wird derzeit nicht standardmäßig durchgeführt [Jones 17.12.2018].

Das Postprocessing funktioneller MR-Urografien erfolgt unter Zuhilfenahme des Softwarepakets Analyze, welches zur Auswertung medizinischen Bildmaterials von Sonografie, MRT, Computertomografie, Positronenemissionstomographie etc. verwendet wird und unter <https://analyzedirect.com/> kostenpflichtig erhältlich ist [Analyze Direct, Inc. o.J.]. Die semiautomatische Auswertungssoftware ist DICOM-kompatibel. Das Postprocessing der dynamischen Serien startet mit der ROI-Segmentation von Nieren und Aorta und der Ableitung der Signalintensitäts- und Patlak-Kurven. Mit Hilfe des abgegrenzten Nierenvolumens kann die Software die GFR jeder Einzelniere abschätzen. Für die seitengetrennte Nierenfunktion ergeben sich folgende Werte: vDRF (Volumetrische DRF), pDRF (Patlak DRF der Gesamtniere), Difference vDRF pDRF, Patlak Number und BSA

Patlak Number. Zwei weitere Parameter, die mit Hilfe der Software festgelegt werden können, sind CTT (Calyceal Transit Time) und RTT (Renal Transit Time). Über die Bildanalyse wählt der Radiologe hierfür den Zeitpunkt, zu dem erstmals Kontrastmittel im Nierenbecken (CTT) bzw. im Ureter (RTT) nachgewiesen werden kann. Die CTT ist abhängig von der GFR und der tubulären Funktion und kann in Relation zur Gegenseite als symmetrisch, rascher oder verzögert eingestuft werden. Bei bilateraler Pathologie ist die Aussagekraft der CTT somit eingeschränkt. Die RTT wird wie folgt unterteilt: keine Obstruktion bei RTT < 4 min, nicht eindeutig bei RTT 4 - 8 min, relevante Obstruktion bei RTT > 8 min [Grattan-Smith et al. 2008].

Grattan-Smith et al. stellten 2003 eine Studie zum Verfahrensvergleich vor, die den Nutzwert der fMRU in der Beurteilung der Harntraktanatomie, der seitengetrenten Nierenfunktion sowie der Harntraktobstruktion im Vergleich zu Nierenzintigrafie und Sonografie untersuchte. Diese Studie zeigte eine Überlegenheit der fMRU in der anatomischen und funktionellen Analyse von Hydronephrosen. Die Nierenfunktion wurde exakt berechnet (Korrelationskoeffizient $r = 0,98$) und Harntraktobstruktionen wurden zuverlässig diagnostiziert: Sensitivität und Spezifität der fMRU in Bezug auf die Operationsentscheidung nach Obstruktions-Diagnose waren denen der Nierenzintigrafie überlegen (Sensitivität 100 % versus 96 % und Spezifität 71 % versus 56 %) [Grattan-Smith et al. 2003].

2.6.3 Rouen (Frankreich) und MRU V5.0 für ImageJ

Funktionelle MR-Urografien werden am Universitätsklinikum Rouen nach einem lokal etablierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt [Vivier et al. 2010a, Vivier et al. 2010b].

Vorbereitung sowie Untersuchung der pädiatrischen Patienten werden so wenig invasiv wie möglich gestaltet. Eine intravenöse Hydrierung erfolgt nicht. 30 min vor Untersuchungsbeginn erhält das zu untersuchende Kind 250-500 ml Flüssigkeit zur oralen Hydrierung. Eine leichte orale Sedierung mit Hydroxyzin in Absprache mit einem Anästhesisten erfolgt erst bei Patienten > 6 Monate, um Bewegungsartefakte zu vermindern. Jüngere Kinder sollen während der Untersuchung zur Beruhigung von ihren Eltern gefüttert werden. Eine sanfte Fixierung aller Patienten < 2 Jahre mit elastischen Binden, Arme neben dem Körper, dient ebenfalls der Minimierung von Bewegungsartefakten. Toilettentrainierte Kinder werden gebeten, vor Untersuchungsbeginn die Harnblase zu entleeren. Ein Harnblasenkatheter ist in der Regel nicht erforderlich. Eine seltene Indikation stellt beispielsweise eine Harnblasenentleerungsstörung wie bei neurogener Blasendysfunktion dar.

Die Gesamt-Scan-Zeit des Standard-Sequenz-Protokolls beträgt etwa 25-30 min [Vivier et al. 2010a]. Unmittelbar mit dem Start der dynamischen T1w-Aufnahmen erfolgt die intravenöse Applikation von Furosemid und Kontrastmittel. Hierbei wird Furosemid in einer Dosierung von 1 mg/kg KG bei Säuglingen und 0,5 mg/kg KG bei Kindern, Maximum 20 mg, verabreicht. Die Anwendung der F0-Methode bietet folgende Vorteile: Ein Vergleich der anatomischen Verhältnisse ohne und mit Furosemid wird ermöglicht, es kommt nicht zur frühzeitigen Blasenfüllung bzw. zu einem Reservoireffekt, es wird in der Regel kein Harnblasenkatheter benötigt und die Untersuchungsdauer kann somit relativ kurz gehalten werden. Für die fMRU-Untersuchungen pädiatrischer Patienten wird das makrozyklische Kontrastmittel Dotarem[®] gewählt (Säuglinge 0,1 mmol/kg KG, ältere Kinder 0,05-0,1 mmol/kg KG). Nach Abschluss der Untersuchung wird der Harnblasenkatheter entfernt, eine periprozedurale antibiotische Prophylaxe wird derzeit nicht standardmäßig durchgeführt [Dacher 27.11.2018].

Das Postprocessing der fMRU-Untersuchungen erfolgt mit Hilfe des Software-Plugins MRU V5.0 für ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/> [National Institutes of Health o.J.]). Unter <http://www-sante.univ-rouen.fr/MRurography/accueil.htm> sind die aktuellste Version des Plugins von 2009, Installationshinweise und eine Bedienungsanleitung kostenfrei erhältlich [CHU Hôpitaux de Rouen 2003]. Die semiautomatische Auswertungssoftware ist für Windows geeignet und DICOM-kompatibel. Durch ROI-Segmentationen von Aorta, Nierenparenchym und Nierenbecken beider Nieren können entsprechende Signalintensitätskurven (Parenchym-Renogramme, Ausscheidungs-Renogramme) sowie Patlak-Plots generiert werden. Die Ausscheidungskurven können in drei Abflusstypen unterteilt werden: normal, nicht eindeutig und obstruktiv. Letztendlich gibt die semiautomatische Software folgende Ergebnisparameter getrennt für rechte und linke Niere aus: Volume in ml (Nierenvolumen in ml), Volume in % (Nierenvolumen im Vergleich zur Gegenseite), Renogram area (Seitengetrennte Nierenfunktion nach AUC), Renogram area + volume (Volumenbezogene seitengetrennte Nierenfunktion nach AUC), Patlak (Seitengetrennte Nierenfunktion nach Patlak), Patlak + volume (Volumenbezogene seitengetrennte Nierenfunktion nach Patlak) [Vivier et al. 2010b]. In Anlehnung an Grattan-Smith et al. 2008 werden die seitengetrenten Parameter CTT und RTT zur Beurteilung des Harnabflusses bzw. einer Obstruktion verwendet. Die CTT wird im Vergleich mit der Gegenseite als symmetrisch, rascher oder verzögert bewertet. Die RTT wird wie folgt unterteilt: keine Obstruktion bei RTT < 245 s, nicht eindeutig bei RTT 245-290 s, relevante Obstruktion bei RTT > 490 s [Grattan-Smith et al. 2008].

Zum Verfahrensvergleich der fMRU mit der Nierenzintigrafie existiert eine große Metaanalyse von Patientendaten mehrerer französischer Kliniken. Die Studie untersucht die Genauigkeit der Nierenfunktionsmessung (seitengetrennte Nierenfunktion nach AUC und nach Patlak) mittels fMRU bei Patienten mit bestehender oder erwarteter Harntraktobstruktion sowie die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse. Die Intra- und Interobserver-Übereinstimmung beider Methoden ist gegeben. Des Weiteren bestätigte die Studie die Äquivalenz der fMRU-Ergebnisse für gering dilatierte Nieren (p-Wert < .001 für seitengetrennte Nierenfunktion nach Patlak). In hochgradig dilatierten Nieren jedoch zeigte sich eine deutliche Unterschätzung der Nierenfunktion im Vergleich zur Nierenzintigrafie (mittlere Unterschätzung von 4 % für seitengetrennte Nierenfunktion nach Patlak) [Claudon et al. 2014].

2.6.4 Graz (Österreich) und KiRaG-fMRU

Im Rahmen einer Diplomarbeit wurde in der Klinischen Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums Graz eine neue fMRU-Auswertungssoftware entwickelt [Schultheiss 2015]. KiRaG-fMRU basiert im Wesentlichen auf der Software CHOP-fMRU des Children's Hospital of Philadelphia und orientiert sich an deren Funktionen und Bedienelementen, um das vorgegebene MRT-Scan-Protokoll nach CHOP verwenden zu können. Auf der Website <https://kirag-fmru.lima-city.de/> ist die aktuellste Version von 2015 inklusive Bedienungsanleitung kostenfrei erhältlich [Schultheiss 2014]. Die semiautomatische Auswertungssoftware ist für Windows und Linux geeignet und DICOM-kompatibel.

Patientenvorbereitung, Untersuchungsdurchführung und Scanparameter der fMRU am Universitätsklinikum Graz richten sich nach den Vorgaben des CHOP-Siemens-Protokolls (<http://www.chop-fmru.com> [Khrichenko o.J.]) [Schultheiss 2015].

Vorbereitend erfolgt die standardisierte Hydrierung des Patienten mittels intravenöser Infusion oder oraler Gabe (1500 – 1800 ml/m²). Im Falle eines bekannten dilatativen VUR oder von Urethralklappen ist die Anlage eines Harnblasenkatheters (ungeblockt) erforderlich. Jüngere Kinder werden unter Aufsicht eines Anästhesisten sediert. Für die intravenöse Gabe von Furosemid wird die F-15-Methode (Lasix[®], 1 mg/kg KG, maximal 20 mg) verwendet.

Die Scanparameter sind vollständig aus dem CHOP-Protokoll übernommen [siehe CHOP-Sequenz-Protokoll im Anhang]. Die Gesamt-Scan-Zeit beträgt etwa 45-50 min. Direkt zu Beginn der dynamischen Serie erfolgt die Kontrastmittelgabe. Am Universitätsklinikum Graz wird für funktionelle MR-Urografien zum Zeitpunkt der Veröffentlichung Magnevist[®]

verwendet (0,2 ml/kg KG (\cong 0,1 mmol/kg KG)) [Schultheiss 2015]. Die Messzeit der Dynamiksequenz beträgt 15 min. Nach Abschluss der Untersuchung wird der Harnblasenkatheter entfernt, eine periprozedurale antibiotische Prophylaxe wird derzeit nicht standardmäßig durchgeführt [Riccabona 05.12.2018].

Das Postprocessing der fMRU-Untersuchungen erfolgt mit Hilfe der klinikumseigenen Software KiRaG-fMRU. Durch ROI-Segmentationen werden Signalintensitätskurven (Renogramme) für Aorta, Nierenparenchym und Nierenbecken sowie die Patlak-Plots der Nieren erstellt. Des Weiteren werden für die funktionelle Analyse Zeitpunkte gewählt, zu denen erstmals Kontrastmittel im Nierenbecken (CTT) bzw. im Ureter (RTT) erscheint. Hieraus ergeben sich die zeitlichen Ausscheidungskurven beider Nieren. Die generierbaren Ergebnisparameter sowie deren Definitionen gleichen denen der Auswertungssoftware CHOP-fMRU [siehe Kapitel 2.6.1.3]. Die Beurteilung von CTT und RTT erfolgt in Anlehnung an Grattan-Smith et al. 2008. Die CTT wird im Vergleich mit der Gegenseite als symmetrisch, rascher oder verzögert gewertet. Die RTT wird wie folgt unterteilt: keine Obstruktion bei RTT < 245 s, nicht eindeutig bei RTT 245-290 s, relevante Obstruktion bei RTT > 490 s [Grattan-Smith et al. 2008].

2.7 Entwicklung und Fortschritt

Die Optimierung von Bildqualität und Sequenz-Protokollen der fMRU befindet sich in stetiger Entwicklung. Ein enorm wichtiger Aspekt in der pädiatrischen Radiologie ist die Zeitdauer einer apparativen Untersuchung. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten im MRT müssen Säuglinge und jüngere Kinder zumeist in Sedierung oder Narkose untersucht werden. Doch auch bei älteren Kindern und Jugendlichen können die Angst aufgrund lauter, unvertrauter Geräusche und des Platzmangels im Gerät, das Unvermögen längere Zeit ruhig zu liegen oder das fehlende Verständnis für die Notwendigkeit der Untersuchung zu mangelnder Compliance führen. Aus diesem Grund sollte die Untersuchungszeit bei pädiatrischen Patienten so kurz wie möglich gehalten werden. Durch Bewegungsreduzierung mittels PROPELLER (Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction), Unterdrückung der Signalintensität von sich bewegenden Strukturen, atemabhängiges Auslösen und Artefaktminimierung mittels Verwendung schneller Bildsequenzen konnten die Untersuchungsbedingungen bereits maßgeblich verbessert werden [Schultheiss 2015]. Delgado et al. gaben eine verkürzte Version ihres Sequenzprotokolles heraus, welches eine Untersuchungszeit von 30 min oder weniger erfordert [siehe Kapitel

2.6.1.2]. Es wurden einige Sequenzen ermittelt, die keine zusätzlichen Informationen liefern und die Scan-Zeit der dynamischen Sequenz wurde verkürzt [Delgado et al. 2015]. Die klinische Anwendbarkeit, insbesondere bei Patienten mit Harntraktobstruktion, muss noch weiterführend geprüft werden. Auch das Standardprotokoll des Universitätsklinikums Rouen kommt mit einer Gesamt-Scan-Zeit von etwa 25-30 min aus [siehe Kapitel 2.6.3].

Neben der Untersuchungsdauer der fMRU kann auch das computergestützte Postprocessing zeitaufwendig sein. Je nach Erfahrung des Radiologen nimmt die semiautomatische Auswertung etwa 10 – 20 min in Anspruch, die Bearbeitung von Doppelnierenanlagen dauert entsprechend länger [Stenzel et al. 2013]. Yoruk et al. 2018 gelang es kürzlich, eine vollautomatische ROI-Segmentation für die pädiatrische fMRU zu entwickeln. Mit deren Hilfe ist es möglich, durch automatische Detektion von Nieren bzw. Cortex, Medulla und Nierenbecken, eine präzise GFR-Bestimmung innerhalb von nur 45 s zu erreichen. Die GFR-Ergebnisse waren hierbei nahezu identisch mit denen der manuellen Segmentation [Yoruk et al. 2018].

3 ZIELE DER ARBEIT

Nierenultraschall und ^{99m}Tc -MAG3-Diuresiszintigraphie sind die am häufigsten eingesetzten bzw. Goldstandard-Verfahren in der pädiatrisch-nephrologischen Diagnostik kongenitaler Anomalien von Niere und Harntrakt (CAKUT). Die Sonografie als rein bildgebendes Verfahren lässt keine Aussagen über die Funktionalität der Nieren zu. Die Szintigraphie, die zur Untersuchung von Partialfunktion und Abflussverhältnissen dient, ist nicht geeignet, die morphologischen Verhältnisse der Nieren und des Harntraktes zu erfassen. Als alternative Untersuchungsmethode ohne Strahlenexposition und mit besserer räumlicher Detailauflösung wird derzeit die funktionelle MR-Urografie (fMRU) als kombiniert funktionell-morphologisches Verfahren etabliert.

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Wertigkeit der fMRU in der Beurteilung von CAKUT. Als Referenzmethoden für den Vergleich der Untersuchungsergebnisse dienten die Nierenultraschall bzw. die ^{99m}Tc -MAG3-Diuresiszintigraphie. In einer retrospektiven Analyse wurden Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena (UKJ) mit einer fMRU-Untersuchung in CHOP-Auswertung im zeitlichen Rahmen von Mai 2010 bis April 2015 berücksichtigt.

Mit Hilfe dieser Studie, insbesondere durch den Vergleich mit den Goldstandard-Untersuchungsverfahren, soll die Datenlage zur Validität der funktionellen MR-Urografie erweitert werden.

Zur Prüfung der Wertigkeit der fMRU in der Beurteilung von CAKUT sind somit folgende Teilaspekte zu untersuchen:

- Analyse der morphologischen Genauigkeit der fMRU-Befunde im Vergleich zur Nierenultraschall
- Vergleich der Ergebnisse von fMRU und ^{99m}Tc -MAG3-Diuresiszintigraphie hinsichtlich seitengetrennter Nierenfunktion
- Vergleich der Ergebnisse von fMRU und ^{99m}Tc -MAG3-Diuresiszintigraphie hinsichtlich Harnabfluss bzw. Obstruktion

4 PUBLIZIERTE ORIGINALARBEIT

Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography. Rodigas J, Kirsch H, John U, Seifert P, Winkens T, Stenzel M, Mentzel HJ. American Journal of Roentgenology. 211(1):193-203. 2018.

Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography

Jessica Rodigas¹
 Hanne Kirsch¹
 Ulrike John²
 Philipp Seifert³
 Thomas Winkens³
 Martin Stenzel⁴
 Hans-Joachim Mentzel¹

Keywords: children, congenital anomalies, functional MR urography, radionuclide ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine renal scintigraphy, renal function

doi.org/10.2214/AJR.17.17891

Received December 28, 2016; accepted after revision November 9, 2017.

J. Rodigas and H. Kirsch contributed equally to this work and act as joint first authors.

¹Section of Pediatric Radiology, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Jena, Am Klinikum 1, Jena 07747, Germany. Address correspondence to H. J. Mentzel (hans-joachim.mentzel@med.uni-jena.de).

²Section of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, University Hospital Jena, Jena, Germany.

³Department of Nuclear Medicine, University Hospital Jena, Jena, Germany.

⁴Pediatric Radiology, Kliniken Köln, Köln, Germany.

AJR 2018; 211:193–203

0361–803X/18/2111–193

© American Roentgen Ray Society

OBJECTIVE. The purpose of this study is to compare functional MR urography (MRU) with the results of ultrasound and radionuclide ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine (MAG3) scintigraphy in evaluating morphologic findings, split renal function, and urinary tract obstruction in pediatric patients.

MATERIALS AND METHODS. Pediatric patients with proven congenital anomalies of the kidney and urinary tract were included ($n = 112$). The morphologic findings of MRU were compared with previous diagnostic ultrasound findings. For evaluation of split renal function and urinary tract obstruction, MAG3 scintigraphy was used as a reference standard.

RESULTS. MRU provided detailed morphologic information of the whole urinary tract for all 112 patients. In 94.6% of cases ($n = 106$), diagnostic findings could be verified, and in 5.4% of cases ($n = 6$), more detailed information could be gained. Equivalent split renal function showed good concordance between functional MRU and MAG3 scintigraphy. However, in kidneys with restricted function ($< 35\%$), functional MRU underestimated the remaining renal function, with a mean difference of 6.6% and an SD of 24.4%. For evaluation of relevant urinary tract obstruction, the sensitivity of functional MRU was 100%, specificity was 81.6%, positive predictive value was 70.8%, and negative predictive value was 100%.

CONCLUSION. Regarding split renal function, functional MRU shows a lack of accuracy in comparison with the clinical standard MAG3 scintigraphy, especially in patients with severely diminished function of one kidney. However, functional MRU allows an adequate assessment of urinary tract obstruction and a high-resolution morphologic evaluation of the whole urinary tract. Thus, functional MRU is suitable to add diagnostic value, especially as a complementary examination for complex individual cases in the presurgical state.

Genitourinary tract and kidney imaging is commonly performed in infants and children, particularly in the setting of suspected or known congenital malformations. Such malformations are referred to as congenital anomalies of the kidney and urinary tract and include a wide spectrum of abnormalities, ranging from asymptomatic ectopic kidneys to life-limiting bilateral renal agenesis. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract represent 20–50% of congenital developmental anomalies, occurring in approximately 3–6/1000 live births. They are assessed by sonography and MRI in the prenatal period [1, 2]. Because congenital anomalies of the kidney and urinary tract often include obstruction of the urinary tract [3], which, depending on its severity, can lead to subsequent renal damage, these patients need to be monitored closely regarding split renal

function, because the indication for surgical approach depends on the progression of kidney performance [4].

Renal scintigraphy using the radionuclide ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine (MAG3) is currently the reference standard to determine split renal function and to evaluate obstruction in urinary tracts as a basis for therapeutic decision making. Sonography is required for complementary morphologic imaging.

These conventional imaging methods have some obstacles; sonography is operator dependent and has limitations in the detection of small anatomic structures (e.g., nondilated ureters), and renal scintigraphy uses ionizing radiation (which may result in an estimated effective dose of > 1 mSv) [5] and provides poor anatomic information because of its low spatial and contrast resolution. In recent years, functional MR urography (MRU) has been considered a potential alternative as a

single examination for imaging kidneys and the whole urinary tract because it obtains both morphologic and functional data.

Beginning in the 1990s with animal studies, functional MRU has made significant progress in recent years, with notable improvement and validation of protocols in infants and children [6–10]. Those studies have shown that dynamic contrast-enhanced MRU has advantages in the evaluation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract because it combines both anatomic and functional information in a single examination without using ionizing radiation.

Currently, MRI is predominantly used in pediatrics to assess complex congenital abnormalities of the genitourinary tract, obstruction of the excretory system, and renal tumors [11]. Although comparative functional studies with scintigraphy have shown high concordance of the two methods primarily using complex functional analysis programs for image postprocessing [10, 12–15], limited experience exists in evaluating urinary tract obstruction as well as split renal function in pediatric patients with proven congenital anomalies of the kidney and urinary tract using half-automated postprocessing software created by the Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) [10] for functional MRU.

The aim of this study is to expand the data basis and review our experience with functional MRU in a patient group with complex pathologic abnormalities (e.g., grade II vesicoureteral reflux, megaureter and reflux nephropathy in right and left kidneys, and paraureteral diverticulum) in comparison with the clinical standards of sonography and MAG3 scintigraphy (Table 1).

Materials and Methods

Patient Selection

In this retrospective study, 121 pediatric patients in whom congenital anomalies of the kidney and urinary tract were detected by previous ultrasound or voiding urosonography and who had undergone consecutive functional MRU between May 2010 and April 2015 were selected. In all cases, informed consent was obtained after the procedure was fully explained to the parents and older children. This explorative study was approved by the local ethics commission and the institutional review board of University Hospital Jena.

On review, we excluded nine patients because of significant motion artifacts or incomplete functional MRU examinations, leaving 112 patients aged 1 week to 18 years (mean age, 2.7 years) for analysis (71 male patients and 41 female patients). Duplex

kidneys ($n = 28$), ureteropelvic junction obstruction ($n = 17$), ureterovesical junction obstruction ($n = 14$), subvesical obstruction ($n = 14$), vesicoureteral reflux ($n = 14$), pelvicalyceal dilation ($n = 7$), cystic kidney dysplasia ($n = 2$), and other pathologic abnormalities ($n = 16$) were included (Table 1). Of the 28 patients with duplex kidneys (leading to a total of 67 ureteropelvic units in 34 duplex kidneys), 35 ureteropelvic units showed a normal anatomy. In addition, there were 11 units with pelvicalyceal dilation, one with ureteropelvic junction obstruction, five with ureterovesical junction obstructions, and 15 with vesicoureteral reflux verified by sonography or voiding urosonography.

For comparison of functional MRU and MAG3 scintigraphy, a group of 30 of the 112 patients were selected. These patients had undergone both procedures in an interval of less than 2 months (range, 0–57 days; mean, 2.5 days) with no surgical or medical intervention of their genitourinary disease between (22 male patients and 8 female patients; mean age, 0.6 years; range, 1 week to 16.8 years). The sonography-based diagnoses of these 30 patients are listed in Table 1. This patient cohort showed a high percentage (37%) of kidneys with highly restricted function (< 35%), nephropathic parenchyma, or both.

MR Urography

All functional MRU investigations were performed according to a standard operating procedure of the University Hospital of Jena, mainly based on the CHOP protocol [10]. According to the protocol, children received IV hydration 1 hour before and during the examination using electrolyte infusion (e.g., E148 G1 PÄD electrolyte

infusion, Serumwerk Bernburg; 20 mL/kg of body weight; maximum, 1000 mL) to increase urinary excretion and to dilute contrast media so that artifacts were minimized.

The sedation of infants and younger children was performed with general anesthesia. During the whole examination, ECG and pulse rate were monitored according to local standards for oxygen saturation.

An unblocked transurethral balloon catheter (for all sedated and female patients) or urinary condom (in older male patients) was used and connected to a urine bag to ensure free drainage of the bladder contents during functional MRU and to avoid a delayed micturition causing false pathologic results. Directly before starting the first MRI scans, furosemide was injected IV (1 mL/kg of body weight, up to a maximum of 20 mg) to decrease transit time for excreted contrast media.

Image acquisition was performed with the patient in the supine position using a clinical 1.5-T MRI scanner (Magnetom Symphony or Magnetom Sonata, both from Siemens Healthcare). The scans were performed using either a multichannel body matrix coil in combination with a multichannel spine coil in older children (body weight > 6 kg) or head coil in younger children (body weight ≤ 6 kg). Images were obtained using a combination of static T2-weighted and contrast-enhanced dynamic MRU sequences, according to the CHOP protocol [10].

Gadobutrol (Gadovist, Bayer Vital) served as contrast medium for all patients older than 2 years, whereas gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet) was used for children 2 years old and younger (0.1 mmol/kg of body weight) with a slow constant

TABLE 1: Sonography-Based Diagnosis of the Kidneys and Urinary Tracts in All 112 Pediatric Patients and in a Subgroup of 30 Pediatric Patients Who Had Undergone Both Functional MR Urography and ^{99m}Tc-Mercaptoacetyltryglycine Scintigraphy

Diagnosis	No. of Primary Diagnoses in All 112 Patients	No. of Primary Diagnoses in Subgroup of 30 Patients
No anomaly	0	0
Duplex kidney	28	6
Ureteropelvic junction obstruction	17	7
Ureterovesical junction obstruction	14	4
Subvesical obstruction	14	7
Vesicoureteral reflux	14	3
Cystic kidney	2	0
Pelvicalyceal dilation	7	1
Other	16 ^a	2
Total	112	30

^aIncludes horseshoe kidney ($n = 3$), tuberous sclerosis ($n = 3$), crossed renal dystopia ($n = 2$), complex genitourinary abnormalities ($n = 2$), dysplastic kidneys ($n = 2$), nephroblastoma ($n = 2$), VACTERL (vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheoesophageal fistula or esophageal atresia, renal agenesis and dysplasia, and limb defects) association ($n = 1$), and atrophic kidney after injury ($n = 1$).

MRU of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

Fig. 1—1-year-old boy with left-sided duplex kidney, megaureter, and dilation of upper left moiety.
A, Coronal 3D T2-weighted maximum-intensity-projection (MIP) turbo spin-echo MR image confirms fourth-degree pelvicalyceal dilation of upper left moiety (*asterisk*).
B, Volume-rendered 3D T2-weighted MIP (posterior-oblique view) MR image reveals ectopic urethral ureter orifice (*arrow*) of upper left moiety.



flow of 0.2 mL/s to ensure a linear relationship between signal intensity and contrast media concentration. For licensing reasons, two different contrast media had to be chosen.

A dynamic (55 acquisitions, continuous in the first 5 minutes, 15 minutes total time) T1-weighted FLASH sequence was used for later functional assessment. Before acquisition of the high-resolution postdynamic T1-weighted 3D sequence, the bladder catheter was clamped off for sufficient filling of the urinary bladder. In cases of highly delayed or absent excretion of contrast agent, optional late dynamic se-

quences were acquired. After the final image acquisition, the bladder catheter was removed promptly.

Image Postprocessing

Postprocessing was performed using the half-automated CHOP functional MRU software tool [10] written in Interactive Data Language, which generates 11 different functional quantitative parameters for each kidney and ureteropelvic unit. Although the renal transit time, defined as the time between IV injection of contrast medium and its appearance in the ureter below the level of the lower

pole of the kidney, was required to differentiate unobstructed from obstructed kidneys, the volumetric and Patlak differential renal function (DRF) served to assess split renal function on the basis of the glomerular filtration rate of the contrast medium (Patlak-Rutland method) [16, 17] and the volume of the enhancing renal parenchyma [10, 18].

Renal Scintigraphy

All MAG3 scintigraphy investigations were performed with standard operating procedures of University Hospital Jena in accordance with the

Fig. 2—1-year-old boy with right-sided duplex kidney with dilation of upper and lower right moiety caused by crossing vessel.

A, Arterial phase coronal contrast-enhanced T1-weighted maximum-intensity-projection (MIP) MR image shows aberrant lower-pole artery arising from aorta (*asterisk*).
B, Excretory phase coronal contrast-enhanced T1-weighted MIP MR image shows course of ureters with constriction exactly at height of aberrant lower-pole artery (*arrow*).



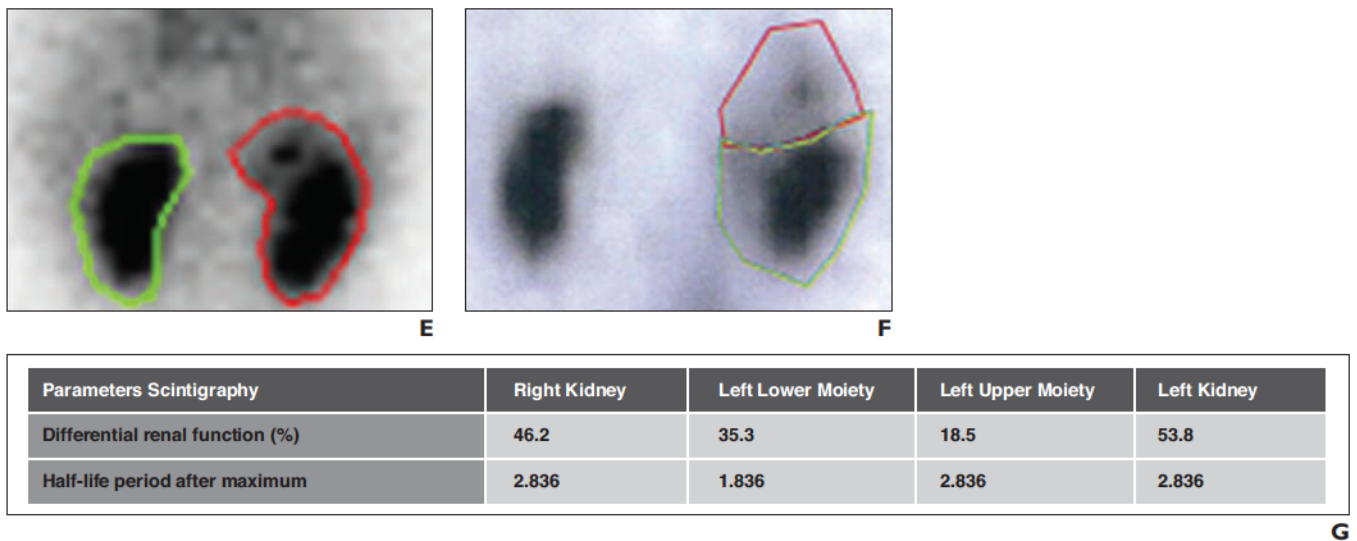
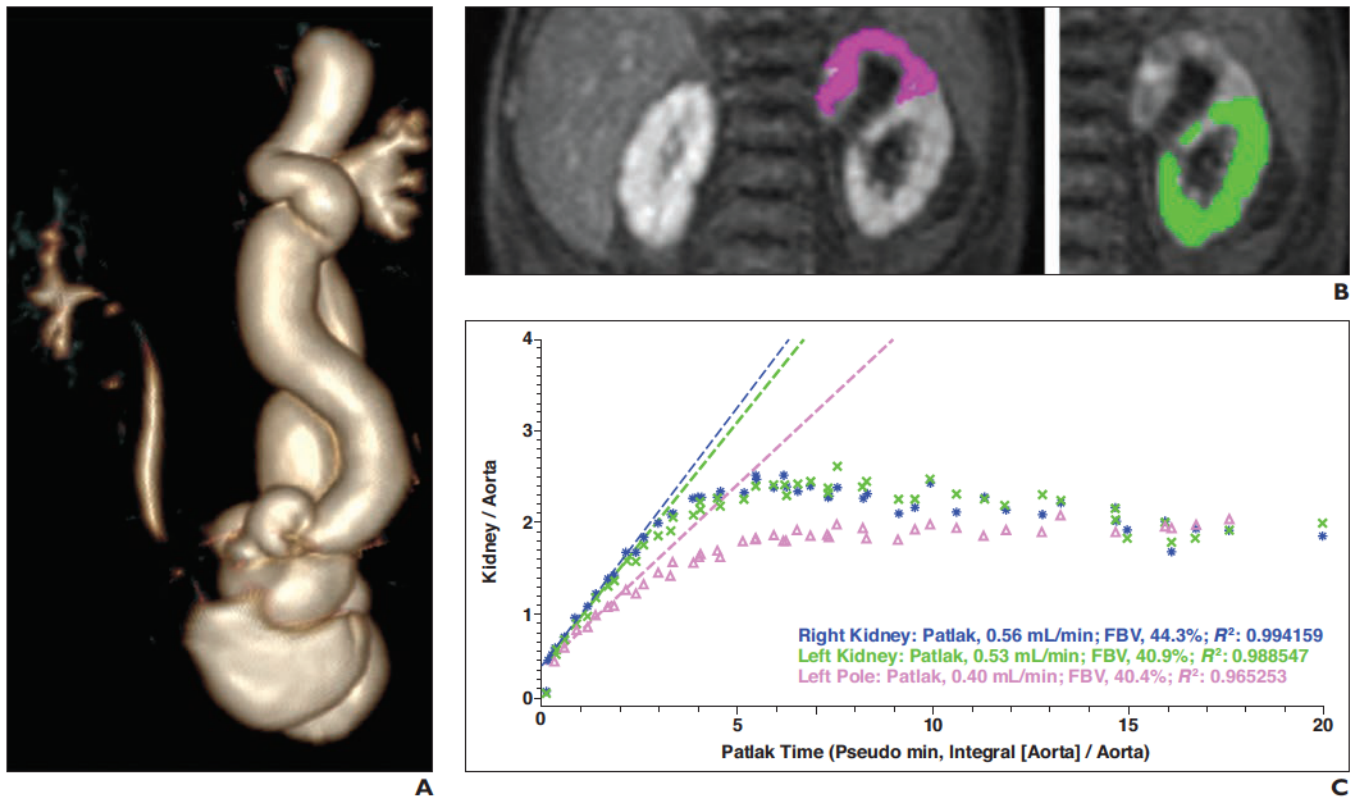


Fig. 3—4-month-old boy with left duplex kidney, ureterovesical junction obstruction, and third-degree pelvicalyceal dilation of upper moiety. **A–D**, Functional MR urography (MRU) was performed. Volume-rendered 3D maximum-intensity-projection image (**A**) was reformatted from coronal contrast-enhanced T1-weighted volumetric interpolated breath-hold examination obtained in excretory phase. Functional MRU images (**B**) show half-automated segmentation of duplex kidney with color overlays for upper (*pink*, *left*) and lower moiety (*green*, *right*). For Patlak curves (**C**), split renal function is automatically calculated out of these plots using linear regression (FBV = fractional blood volume). Relevant parameters of functional MRU calculated for each kidney or moiety are shown (**D**). **E–G**, Patient also underwent ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine scintigraphy. ROIs are shown for right kidney (*green*, **E**) and left kidney (*red*, **E**) and for upper moiety (*red*, **F**) and lower moiety (*green*, **F**) of left-sided duplex kidney. Relevant parameters were calculated for each kidney and moiety (**G**). In this patient, cutaneous ureterostomy was performed of left upper ureter to relieve urinary tract obstruction and secondary ureterocystostomy after 3 months.

guidelines of the German Association of Nuclear Medicine [19] and the recommendations published by the European Association of Nuclear Medicine [20, 21]. Images were acquired with a dual-headed gamma camera system (Symbia S, Siemens Healthcare) with a low-energy high-resolution collimator with an energy calibration of 141 keV for ^{99m}Tc imaging in the posterior view and with the patient in the supine position.

To ensure sufficient hydration, infants and children younger than 3 years old received IV electrolyte infusion 2 hours before examination (20 mL/kg of body weight for the first hour and 10 mL/kg of body weight for the second hour and throughout the examination).

A bladder catheter and sedation with promethazine (Prothazin, Atosil, Desitin, 1 gtt/kg of body weight) was applied as needed. Children older than 3 years were hydrated orally with herbal tea over 30 minutes (20 mL/kg of body weight; maximum, 500 mL) and were instructed to empty their bladder directly before examination.

The dosage of radionuclide MAG3, examination, protocol, and data acquisition were done according to recommendations published by the European Association of Nuclear Medicine [20, 21] and German Association of Nuclear Medicine [19].

The recording of the first 20 minutes started with application of radionuclide, including image sequences of 60 × 1 second for perfusion, 24 × 5 seconds for secretion, and 34 × 30 seconds for excretion (matrix, 64 × 64; zoom, 2.0). After repeated micturition (age-dependent), recording of the second 30 minutes started with the administration of furosemide (infants ≤ 1 year, 1 mg/kg of body weight; children > 1 year, 0.5 mg/kg of body weight; maximum, 40 mg). Image sequences of 15 × 20 seconds and 25 × 60 seconds for excretion under furosemide were acquired with technical parameters as outlined already.

Image Postprocessing

Image postprocessing was performed with proprietary software (Syngo MI Apps, Siemens Healthcare) for renal scintigraphy in a standardized workflow. The time-activity curve displayed radionuclide distribution over examination time and allowed the assessment of a DRF as the percentage of radionuclide uptake for each kidney, as well as the peak time of radionuclide activity of each kidney, half-life period after maximum, and half-life period after furosemide injection. Time-activity curves and the aforementioned parameters were evaluated according to the O'Reilly classification, which defines an obstructive uropathy as O'Reilly type B, with the count rate of the renal collecting system not declining to less than 50% of the peak after 20 minutes [20, 22].

TABLE 2: Comparison of Functional MR Urography (MRU) and ^{99m}Tc-Mercaptoacetyltriglycine (MAG3) Scintigraphy for Analysis of Urinary Tract Obstruction in 30 Patients

Functional MRU Renal Transit Time (min)	MAG3 Scintigraphy Half-Life Period After Furosemide Injection (min)		Total
	< 20	≥ 20	
< 8	31	0	31
≥ 8	7	17	24
Total	38	17	55

Note—Data are number of ureteropelvic units. The 30 patients had a total of 55 ureteropelvic units according to the applied cutoff values of renal transit time ≥ 8 minutes and furosemide half-life ≥ 20 minutes for an obstructive urinary unit.

Statistical Evaluation

Regarding the accuracy of morphologic findings with static MRU, diagnoses according to previous ultrasound examinations and contrast-enhanced voiding urosonography served as the standard of reference. Descriptive statistical analysis was performed using Excel (version 2010, Microsoft). Explorative statistical analysis was performed using SPSS (version 22, IBM).

For the assessment of urinary tract obstruction and split renal function of both kidneys, the results of functional MRU were correlated to the reference standard of MAG3 scintigraphy. On the assumption that the right and left kidneys add up to 100% of renal function, difference values were generated: difference 1 = right – left volumetric and Patlak DRF for functional MRU, and difference 2 = right – left split renal function for MAG3 scintigraphy. Correlation of difference 1 and difference 2 was tested using Bland-Altman plots, editing the difference values as follows: mean = (difference 1 + difference 2) / 2 for axis of abscissae, and difference = difference 1 – difference 2 for axis of ordinates. An absolute deviation of less than or equal to 5% between volumetric and Patlak DRF and DRF was rated as concordant.

For the assessment of urinary tract obstruction, a fourfold table with renal transit time and half-life after furosemide was generated to analyze sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values. The applied cutoff values for an obstructive urinary unit were renal transit time greater than or equal to 8 minutes and half-life after furosemide greater than or equal to 20 minutes.

Results

Morphologic Information

MRU accurately provided morphologic information for the whole urinary tract in all 112 patients. In 94.6% of cases (n = 106), clinical findings could be verified, so that for concordant diagnoses, a similar degree of dilation of the collecting system could be proven. In 5.4% of cases (n = 6), information in

addition to the previous ultrasound-based diagnosis was gained because of the superior spatial resolution of functional MRU, which is also free from superpositions. For example in a 1-year-old boy, the reason for his highly dilated collecting system and mega-ureter was found in an ectopic urethral entrance of the ureter, leading to appropriate surgical treatment (Fig. 1). In two patients, a previously unknown duplex kidney was detected, whereas for two more patients with a tentative diagnosis of duplex kidney, this was not confirmed with MRU. The most surprising finding was a crossed renal dystopia in a 2-year-old boy with a tentative diagnosis of kidney agenesis associated with opposite duplex kidney. Furthermore, MRU could identify a crossing vessel as the cause of ureteropelvic junction obstruction in a 1-year-old boy, leading to a decision for surgery (Fig. 2).

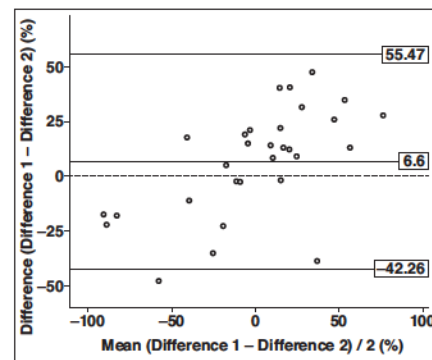


Fig. 4—Bland-Altman plot with corresponding descriptive statistics for correlation of split renal function determined by functional MR urography (MRU) and ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine (MAG3) scintigraphy in 30 pediatric patients (circles). Mean difference was 6.6%, with SD of 24.4%. Limits of agreement of 2 SD were -42.26% and 55.47%. Difference 1 is right minus left volumetric and Patlak differential renal function (DRF) for functional MRU. Difference 2 is right minus left DRF for MAG3 scintigraphy.

Calculation of Split Renal Function

The quality of signal intensity–time curves in functional MRU was sufficient to determine split renal functions in all examined patients, including separate evaluation of both moieties in duplex kidneys. Because MAG3 scintigraphy failed to detect duplicated collecting systems in three of eight kidneys, for

statistical evaluation, we only analyzed the differential function of the right and left kidneys as a separate statistical comparison of split renal function, and analysis of urinary tract obstruction in moieties was not considered appropriate. The five remaining kidneys with duplicated collecting systems seen at both functional MRU and MAG3 scintigra-

phy showed similar concordance rates regarding the differential function of the upper and lower poles, as well as the statistically evaluated right and left kidney functions (Fig. 3).

For evaluation of split renal function of right and left kidneys, the calculated difference values of DRF (MAG3 scintigraphy) and volumetric and Patlak DRF (functional

TABLE 3: High-Grade Pathologic Abnormalities, Including All Diagnoses of the 30 Patients Who Had Undergone Both Functional MR Urography and ^{99m}Tc-Mercaptoacetyltriglycine Scintigraphy

Patient No.	Diagnoses
1	Ureterovesical junction obstruction, fourth-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right and left kidney, third-degree chronic renal failure, recurrent pyelonephritis
2	Left duplex kidney, ureterovesical junction obstruction, third-degree pelvicalyceal dilation, and megaureter in left upper moiety
3	Corrected subvesical obstruction, third-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right and left kidney, paraureteral diverticulum
4	Left duplex kidney, ureterovesical junction obstruction, fourth-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in left upper moiety
5	Fourth-degree vesicoureteral reflux in right kidney
6	Ureterovesical junction obstruction, fourth-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right and left kidney, dysplastic right kidney according to ureterocele, first-degree vesicoureteral reflux in left kidney
7	Ureteropelvic junction obstruction and second-degree pelvicalyceal dilation in right kidney
8	Corrected subvesical obstruction, ureterovesical junction obstruction, second-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right and left kidney, chronic renal failure
9	Ureteropelvic junction obstruction and fourth-degree pelvicalyceal dilation in left kidney, dysplastic right kidney, corrected neonatal renal failure
10	Subvesical obstruction, third-degree pelvicalyceal dilation, and first-degree vesicoureteral reflux in right and left kidney, Hutch diverticulum, third-degree chronic renal failure, renal hypertension
11	Ureteropelvic junction obstruction and second-degree pelvicalyceal dilation in left kidney, dysplastic right kidney
12	Left duplex kidney, third-degree vesicoureteral reflux in left upper moiety, fourth-degree vesicoureteral reflux and third-degree pelvicalyceal dilation in left lower moiety, second-degree vesicoureteral reflux and second-degree pelvicalyceal dilation in right kidney
13	Right and left duplex kidney, fourth-degree pelvicalyceal dilation in left upper moiety, fourth-degree vesicoureteral reflux, and fourth-degree pelvicalyceal dilation in left lower moiety according to ureterocele
14	Corrected fourth-degree vesicoureteral reflux in right and left kidney, second-degree pelvicalyceal dilation, megaureter and reflux nephropathy in right and left kidney, chronic renal failure, recurrent pyelonephritis
15	Left duplex kidney, fourth-degree pelvicalyceal dilation in left lower moiety
16	Ureterovesical junction obstruction, fourth-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in left kidney
17	Corrected subvesical obstruction, fourth-degree pelvicalyceal dilation and reflux nephropathy in right and left kidney, chronic renal failure
18	Ureteropelvic junction obstruction and third-degree pelvicalyceal dilation in left kidney
19	Corrected subvesical obstruction, second-degree vesicoureteral reflux, megaureter and reflux nephropathy in right and left kidney, paraureteral diverticulum, third-degree chronic renal failure
20	Fourth-degree vesicoureteral reflux, second-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right and left kidney
21	Corrected subvesical obstruction, ureterovesical junction obstruction, third-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right and left kidney
22	Corrected subvesical obstruction, third-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right and left dysplastic kidney, chronic renal failure, intrauterine rupture of bladder
23	Second-degree pelvicalyceal dilation in right kidney
24	Ureteropelvic junction obstruction and third-degree pelvicalyceal dilation in right kidney
25	Horseshoe kidney, first-degree pelvicalyceal dilation in right and left moiety, recurrent nephrolithiasis
26	Ureterovesical junction obstruction, third-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in right kidney
27	Ureteropelvic junction obstruction and fourth-degree pelvicalyceal dilation in right kidney
28	Ureteropelvic junction obstruction and fourth-degree pelvicalyceal dilation in right kidney
29	Nephroblastoma in right (enucleation) and left kidney
30	Right and left duplex kidney, ureterovesical junction obstruction, fourth-degree pelvicalyceal dilation and megaureter in left upper moiety

MRU of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

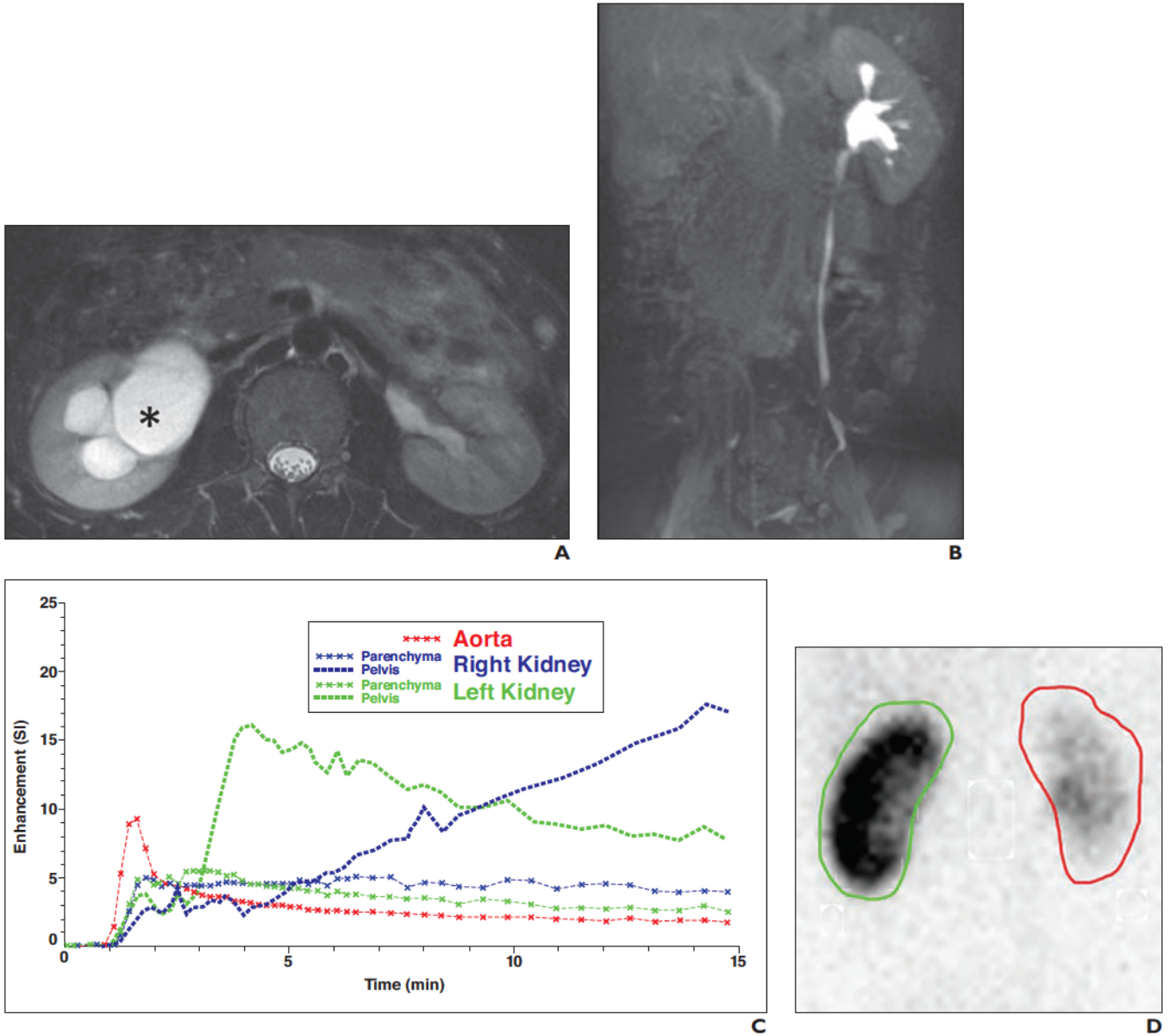
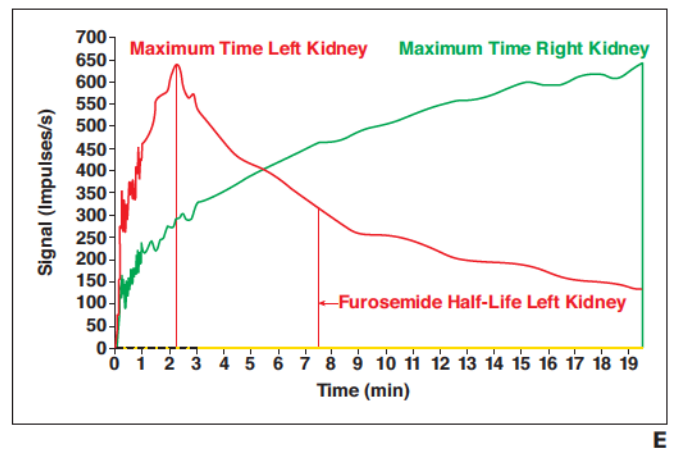


Fig. 5—16-year-old boy with right-sided ureterovesical junction obstruction. **A**, Axial high-spatial-resolution T2-weighted fat-saturated turbo spin-echo MR image shows third-degree pelvicalyceal dilation of right kidney (*asterisk*). **B**, Coronal dynamic contrast-enhanced T1-weighted maximum-intensity-projection image of excretory phase (12 minutes after contrast medium application) reveals delayed transport of contrast medium into dilated collecting system and ureter on right side. Note depiction of entire normal left side with timely excretion of contrast medium. **C**, Time-signal intensity (SI) curves from kidneys and abdominal aorta obtained from dynamic T1-weighted contrast-enhanced MR urograms. Right renal curve shows delayed pelvicalyceal peak enhancement (renal transit time > 8 minutes) and no loss of SI within recorded 15 minutes, indicating obstructive urinary tract. **D**, ROIs are shown for right (*green*) and left kidney (*red*) on ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine scintigraphy image obtained at 12 minutes after nuclide injection. **E**, Time-activity curve of renal scintigraphy shows no decrease after furosemide application in right kidney, resulting in O’Reilly type B curve. Because right kidney was judged as relevant obstruction with both modalities, Anderson-Hynes pyeloplasty was performed 2 days after functional MR urography to relieve urinary tract obstruction and preserve renal function.



MRU) showed a mean difference of 6.6% with an SD of 24.4% (limits of agreement of 2 SD, -42.26% to 55.47%; maximum difference, 47.5%; minimum difference, -47.8%). Figure 4 shows the corresponding Bland-Altman plot. Therefore, functional MRU evaluation revealed about 6.6% higher differences between right and left split renal function than did MAG3 scintigraphy. Although split renal functional values around 50% of each kidney had an excellent correlation to the reference standard MAG3 scintigraphy, the restriction of one kidney to less than 35% of split renal function led to clearly higher difference values in functional MRU, causing an increased curve progression in the Bland-Altman plot (Fig. 4). This systematic deviation implies that functional MRU overestimates restriction of split renal function in comparison with MAG3 scintigraphy.

Assessment of Urinary Tract Obstruction

Because of the lack of determination of three duplex kidneys by MAG3 scintigraphy, as mentioned already, statements regarding obstruction of duplex kidneys can be made for only five duplex kidneys. Of these five duplex kidneys that were correctly identified as duplex kidneys with MAG3 scintigraphy, two ureteropelvic units showed an obstruction. For statistical analyses of obstruction, we consequently evaluated each kidney as one ureteropelvic unit regardless of the number of collecting systems. We defined relevant obstruction in functional MRU if at least one renal moiety showed renal transit time longer than 8 minutes. In five of 60 ureteropelvic units, an assessment of ureteral obstruction was not feasible because of deficient kidney perfusion (three cases with no assessment in both MAG3 scintigraphy and functional MRU) or low split renal function (no assessment in MAG3 scintigraphy in two cases).

For functional MRU, the remaining 55 ureteropelvic units of the selected 30 patients showed 31 true-negative findings, zero false-negatives, seven false-positives, and 17 true-positives (Fig. 5 and Table 2), resulting in a sensitivity of 100% (95% CI, 81–100%), specificity of 81.6% (95% CI, 69–94%), positive predictive value of 70.8%, and negative predictive value of 100%. Interestingly, even though all seven false-positive cases showed a curve progression O'Reilly type C (i.e., elimination of radionuclide immediately after furosemide injection [22]) at scintigraphy, three of these seven false-positive functional MRU findings led to a decision for sur-

gery (two ureterocystoneostomies and one pyeloplasty) based on morphologic findings at functional MRU and clinical course. Because, in all these cases, no follow-up functional MRU or MAG3 scintigraphy has been performed, the course of obstruction could not be evaluated after surgical intervention. However, all three patients showed a complete or nearly complete (grade I) decrease of pelvicalyceal dilation verified by sonography 2, 3, and 10 months after surgery (Table 3).

Discussion

The current study revealed the superiority of MRU in morphologic evaluation of the urinary tract in comparison with the clinical standard of sonography, especially in the assessment of complex renal or urinary tract anatomy. In accordance with studies by Parikh et al. [23], Pavicevic et al. [24], and Weiss et al. [25], MRU identified a crossing vessel as cause of external obstruction of the ureteropelvic junction in one patient. Furthermore, the finding of an ectopic ureter causing a highly dilated and elongated collecting system proved the advantage of MRU in high-resolution depiction of the whole urinary tract [26]. In addition, the findings of this study were able to show the advantages of MRU in the detection and particularly demarcation of duplex kidneys, confirming the results of Adeb et al. [27]. Although our observations showed similar results of MRU and sonography in terms of the ability to characterize the degree of pelvicalyceal dilation [28, 29], minimal deviation in the level of dilation is likely to be based on preparative hydration of children and injection of furosemide for MRU. In contrast, sonography is usually performed without standardized hydration or furosemide administration. Nevertheless, this was performed in all functional MRU examinations for comparability with MAG3 scintigraphy, and previous hydration and diuretic administration are known to improve image quality and significantly reduce artifacts [30]. Overall, in concordance with several previous studies mentioned already, it was possible to confirm, specify, or both confirm and specify the congenital anomalies by adding morphologic information, which led to relevant changes in the therapeutic concept with corresponding improvement of surgical planning.

In evaluation of split renal function, a statistical discordance between functional MRU and MAG3 scintigraphy was identified. Lower functional values of affected kidneys caused

the higher difference values (difference 1, right minus left volumetric and Patlak DRF) in functional MRU and potentially could be traced back to the CHOP software [10], showing a lack of accuracy in detection and segmentation of nephropathic parenchyma in our cases. This finding, which is in contrast to former studies [12, 15, 28, 31, 32], may be due to the use of differential postprocessing software, which used distinct calculation methods based on the decline of the third segment of renograms generated from singular parenchymal ROIs, rather than evaluating the whole kidney parenchyma, as done in our case. A further aspect could be that, in comparison with these former studies, we evaluated a study group with numerous different complex pathologic findings of the urinary tract. Former studies have equally evaluated larger deviations between functional MRU and renal scintigraphy regarding split renal function in cases with significant parenchymal loss or massive dilation of the collecting system [12, 32], whereas, for example, the research study of Hadjidekov et al. [33] showed confirmatory results of functional MRU and scintigraphy in terms of volumetric DRF in a patient cohort with mainly symmetric renal function (range of volumetric DRF, 35–65%). In a large meta-analysis, the accuracy of functional MRU in moderately dilated kidneys was shown; however, in severely dilated kidneys, functional MRU failed to give correct results [34]. In addition, the revealed systematic overestimated restriction of split renal function in comparison with MAG3 scintigraphy could be caused by the well-known different pathways of tracer or contrast material elimination, resulting in predominantly tubular excretion of MAG3 (89%) [35], whereas gadolinium-based agents are filtered by the glomerulus with a lack of tubular secretion or reabsorption, resulting in glomerular filtration rate-dependent concentrations of gadolinium-based contrast media [10, 19, 36, 37]. Because acute severe obstruction has been shown to compromise glomerular filtration much more than tubular excretion [37, 38], the large difference of split renal function between functional MRU and MAG3 scintigraphy may be attributed to the inferior sensitivity of scintigraphy in acute obstruction. Furthermore, the different protocols regarding hydration and application of furosemide for functional MRU and MAG3 scintigraphy may have caused the deviation of split renal function with both methods. Overall, the reason for the revealed overestimation of restriction of split renal function in functional

MRU of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

MRU in the setting of severely diminished renal function remains unclear up to now. However, as shown here, it is most likely to be multifactorial and mainly explained by the underlying methodologic differences between functional MRU and MAG3 scintigraphy.

With an evaluated sensitivity of 100%, we were able to confirm the results of previous studies showing that functional MRU does not miss obstructions [10, 12, 22, 31]. In concordance with some previous studies (15%) [39], our study showed a higher percentage of urinary tracts that were not assessable for evaluation of obstruction at MAG3 scintigraphy, with 8% (5/60) versus only 5% (3/60) at functional MRU, implicating that functional MRU may be less susceptible to deficient kidney perfusion; to our knowledge, this finding has not been investigated so far and needs confirmation in further studies to be validated. With the seven evaluated false-positive ureteropelvic units causing a specificity of functional MRU of 81.6%, the current analysis shows results similar to those of previous studies implicating a slight overestimation of the degree of obstruction with functional MRU (91–100%; for an overview, see [15]). Because three of the seven patients with false-positive findings still underwent surgery because of the further functional and morphologic findings, it is also possible to assume that functional MRU has a higher sensitivity in detecting obstructions rather than overestimating urinary tract obstruction. Whether this allows the presumption that functional MRU is superior to the clinical standard MAG3 scintigraphy, by providing the possibility of an earlier surgical approach to prevent the insidious progress of parenchymal damage in obstructed urinary tracts, or this overestimation of obstruction would lead to unnecessary surgical intervention is uncertain at this point and will require continued follow-up studies. Another reason that may have caused the systematic overestimation of obstruction might be the chosen cutoff of renal transit time at 8 minutes to differentiate normal from obstructed kidneys. This was selected on the basis of the CHOP protocol [10] and in reference to the studies of Grattan-Smith et al. [8] and Jones et al. [29], which defined an obstructed urinary tract as one with a renal transit time greater than 490 seconds and greater than 480 seconds, respectively. These limits were defined arbitrarily by the authors with necessary confirmation of the proposed cutoff values for renal transit time still pending. Furthermore, in general, the reliability of renal transit time

measurements may be limited because of supine positioning of the patients, which leads to an anterior position of the ureteropelvic junction and causes false-positive results for obstruction. It has been reported that the supine position has negative effects on renal transit time, especially in capacious unobstructed renal collecting systems or nondependent anteriorly positioned ureteropelvic junctions caused by the deposition of gadolinium contrast medium in the dependent part of the pelvicalyces because of its higher specific gravity compared with urine [40]. These factors may have caused a delayed excretion of contrast agent in the ureter, resulting in a decelerated renal transit time. Regardless of these reports, we chose the supine position to comply with the requirements of the CHOP protocol [10], for better comparability with MAG3 scintigraphy, for easier management of the airway for sedation and anesthesia, and because common cutoff values for renal transit time were obtained with patients in the supine position. Nevertheless, performing functional MRU with the patient in the prone position and acquiring new cutoff values for renal transit time should be considered if the main purpose of the examination is the evaluation of obstruction. In conclusion, we were able to prove a very high sensitivity of functional MRU in the detection of obstructive urinary tracts with possible overestimation of obstruction, which may be due to methodologic differences with MAG3 scintigraphy and, in our cases, often led to earlier surgical approach.

Despite the aforementioned advantages of functional MRU, it is important to note that this technique also has several limitations. Dynamic MRU has a high vulnerability to motion artifacts and requires sedation or anesthesia for all patients younger than 5 years and for some older children, depending on their maturity. Similarly to renal scintigraphy, patient preparation is elaborate and partly invasive because of the need for IV access and the application of a bladder catheter to avoid false pathologic results, which potentially increases the occurrence of infections. Furthermore, patient preparation and examination are time consuming, especially because of the long scan times of current functional MRU protocols [41, 42]; this limitation is likely to be solved contemporaneously, with many study groups working on an optimized functional MRU protocol. A recent retrospective review by Delgado et al. [40] is proposing an optimized pediatric protocol with a sequence acquisition time of 20–30

minutes, versus 30–40 minutes. Still, further studies are needed to confirm whether this shortened protocol is sufficient in clinical practice. Postprocessing requires dedicated software, and the segmentation of the cortex and medulla can be time consuming with a potential lack of accuracy in children with highly pathologic kidney parenchyma.

Our study had some limitations. First, our sample size is relatively small for the purpose of evaluating functional data, and larger studies are required to confirm the recent findings. Second, morphologic evaluation by MRU lacks a reference standard because surgery was not performed in all patients, and sonography is known to have limitations in the detection of small anatomic structures, especially in the lower urinary tract. Third, because 2 months were allowed between functional MRU and MAG3 scintigraphy, this might have influenced the results (e.g., as in progression of obstruction). In further prospective studies, this interval should be diminished to reduce the possibility of changes in disease between the examinations. Another limitation was that, in the present study, image interpretation was performed in consensus by two radiologists who were experienced in pediatric urology and functional MRU; blind readings were not performed. Nevertheless, this should not have considerably affected the results because recent studies have shown that functional MRU analysis using the CHOP functional MRU software [10] is reproducible without relevant intra- and interobserver variability rates [43]. Functional MRU and MAG3 scintigraphy studies were not reevaluated, which also could be a disadvantage of this study.

Overall, functional MRU proved to be a feasible method in the evaluation of urinary tract pathologic abnormalities in children and infants because it provides excellent anatomic information about the entire urinary tract with superior spatial and contrast resolution and allows the accurate exclusion of urinary tract obstruction without the use of ionizing radiation. Although our results are in concordance with the literature and implicate a slightly higher sensitivity of functional MRU regarding the evaluation of obstruction, the detected lack of accuracy regarding split renal function, especially in poorly functioning renal systems, remains unclear at this point. Currently, there are few data comparing renal scintigraphy with functional MRU, so larger scale studies are needed to validate the findings. Furthermore, a continued effort to improve and possibly adjust MRI protocols and

image postprocessing is unavoidable to define its role in the evaluation of functional data, because functional MRU has shown the potential to become the primary imaging modality in evaluation of the kidney and urinary tract in pediatric patients with suspected or known complex congenital anomalies of the kidney and urinary tract. As far as we can tell, it is unlikely that functional MRU will replace nuclear examinations in the evaluation of urinary tract disorders in the near future because of limited comparability of the determined values resulting from the fundamental methodologic differences between both methods and the known current limitations of functional MRU. Thus, functional MRU has substantial diagnostic value as a complementary examination for complex individual cases, especially before surgery, but cannot fully replace MAG3 scintigraphy or sonography as the standard procedure for primary functional and morphologic evaluation.

References

1. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:163-167
2. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol* 2012; 2012:909083
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:363-373 [Erratum in *Pediatr Nephrol* 2012; 27:507]
4. Peters CA. Urinary tract obstruction in children. *J Urol* 1995; 154:1874-1883; discussion, 1883-1884
5. Smith T, Gordon I, Kelly JP. Comparison of radiation dose from intravenous urography and 99Tcm DMSA scintigraphy in children. *Br J Radiol* 1998; 71:314-319
6. Rohrschneider WK, Hoffend J, Becker K, et al. Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. Part I. Evaluation of the normal status in an animal model. *Pediatr Radiol* 2000; 30:511-522
7. Rohrschneider WK, Becker K, Hoffend J, et al. Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. Part II. Findings in experimentally induced ureteric stenosis. *Pediatr Radiol* 2000; 30:523-532
8. Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. MR urography in children: how we do it. *Pediatr Radiol* 2008; 38(suppl 1):S3-S17
9. Vivier PH, Blondiaux E, Dolores M, et al. Functional MR urography in children [in French]. *J Radiol* 2009; 90:11-19
10. Khrichenko D, Darge K. Functional analysis in MR urography made simple. *Pediatr Radiol* 2010; 40:182-199
11. Vegar-Zubovic S, Krstic S, Lincender L. Magnetic resonance urography in children: when and why? *Radiol Oncol* 2011; 45:174-179
12. Reither M, Tuerkay S. Functional-anatomic evaluation of dilated uropathies in children using combined MR-nephrography and MR-urography compared to renal scintigraphy. *Rofo* 2004; 176:203-214
13. Vivier PH, Dolores M, Taylor M, Elbaz F, Liard A, Dacher JN. MR urography in children. Part 1. How we do the F0 technique. *Pediatr Radiol* 2010; 40:732-738
14. Vivier PH, Dolores M, Taylor M, Dacher JN. MR urography in children. Part 2. How to use ImageJ MR urography processing software. *Pediatr Radiol* 2010; 40:739-746
15. Boss A, Martirosian P, Fuchs J, et al. Dynamic MR urography in children with uropathic disease with a combined 2D and 3D acquisition protocol: comparison with MAG3 scintigraphy. *Br J Radiol* 2014; 87:20140426
16. Rutland MD. A single injection technique for subtraction of blood background in ¹³¹I-hippuran renograms. *Br J Radiol* 1979; 52:134-137
17. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3:1-7
18. Jones RA, Schmotzer B, Little SB, Grattan-Smith JD. MRU postprocessing. *Pediatr Radiol* 2008; 38(suppl 1):18
19. Hahn K, Pfluger T, Franzius C. Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen. AWMF Online website. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-0421_S1_Nierenfunktionsszintigraphie_mit_und_ohne_Furosemidbelastung_04-2013.pdf. Published 2013. Accessed February 27, 2018
20. Gordon I, Piepsz A, Sixt R; Auspices of Paediatric Committee of European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1175-1188
21. Lassmann M, Treves ST. Pediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM Paediatric Dosage Card (version 1.5.2008) and the 2010 North American Consensus guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:1636
22. Boss A, Schaefer JF, Martirosian P, et al. Dynamic magnetic resonance nephrography and urography of uropathies in children [in German]. *Rofo* 2007; 179:832-840
23. Parikh KR, Hammer MR, Kraft KH, Ivancic V, Smith EA, Dillman JR. Pediatric ureteropelvic junction obstruction: can magnetic resonance urography identify crossing vessels? *Pediatr Radiol* 2015; 45:1788-1795
24. Pavicevic PK, Saranovic DZ, Mandic MJ, et al. Efficacy of magnetic resonance urography in detecting crossing renal vessels in children with ureteropelvic junction obstruction. *Ann Ital Chir* 2015; 86:443-449
25. Weiss DA, Kadakia S, Kurzweil R, Srinivasan AK, Darge K, Shukla AR. Detection of crossing vessels in pediatric ureteropelvic junction obstruction: clinical patterns and imaging findings. *J Pediatr Urol* 2015; 11:173.e1-173.e5
26. Figueroa VH, Chavhan GB, Oudjhane K, Farhat W. Utility of MR urography in children suspected of having ectopic ureter. *Pediatr Radiol* 2014; 44:956-962
27. Adeb M, Darge K, Dillman JR, Carr M, Epelman M. Magnetic resonance urography in evaluation of duplicated renal collecting systems. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; 21:717-730
28. McDaniel BB, Jones RA, Scherz H, Kirsch AJ, Little SB, Grattan-Smith JD. Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis. Part 2. Anatomic and functional assessment of ureteropelvic junction obstruction. *AJR* 2005; 185:1608-1614
29. Jones RA, Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Grattan-Smith JD. Renal transit time with MR urography in children. *Radiology* 2004; 233:41-50
30. Ergen FB, Hussain HK, Carlos RC, et al. 3D excretory MR urography: improved image quality with intravenous saline and diuretic administration. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25:783-789
31. Rohrschneider WK, Haufe S, Wiesel M, et al. Functional and morphologic evaluation of congenital urinary tract dilation by using combined static-dynamic MR urography: findings in kidneys with a single collecting system. *Radiology* 2002; 224:683-694
32. Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Jones RA, Grattan-Smith JD. A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. *J Urol* 2003; 170:1330-1334
33. Hadjidekov G, Hadjidekov S, Tonchev Z, et al. Assessing renal function in children with hydronephrosis: additional feature of MR urography. *Radiol Oncol* 2011; 45:248-258
34. Claudon M, Durand E, Grenier N, et al; MR Urography Study Group. Chronic urinary obstruction: evaluation of dynamic contrast-enhanced MR

MRU of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract

- urography for measurement of split renal function. *Radiology* 2014; 273:801–812
35. Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kälble T, Parekh N, Georgi P. Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG3 in humans. *J Nucl Med* 1990; 31:1285–1293
36. Sedlak-Vadoc V, Basić M, Kaludjerski S, et al. The effect of radiopharmaceutical choice on the assessment of the relative renal function in upper urinary tract obstruction. *Eur J Nucl Med* 1988; 14:32–36
37. Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984; 16:167–172
38. Eskild-Jensen A, Thomsen K, Rungø C, et al. Glomerular and tubular function during AT1 receptor blockade in pigs with neonatal induced partial ureteropelvic obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F921–F929
39. O'Reilly PH. Diuresis renography: recent advances and recommended protocols. *Br J Urol* 1992; 69:113–120
40. Delgado J, Bedoya MA, Adeb M, et al. Optimizing functional MR urography: prime time for a 30-minutes-or-less fMRU. *Pediatr Radiol* 2015; 45:1333–1343
41. Dickerson EC, Dillman JR, Smith EA, Di Pietro MA, Lebowitz RL, Darge K. Pediatric MR urography: indications, techniques, and approach to review. *RadioGraphics* 2015; 35:1208–1230
42. Dillman JR, Trout AT, Smith EA. MR urography in children and adolescents: techniques and clinical applications. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41:1007–1019
43. Khrichenko D, Saul D, Adeb M, et al. Intra- and inter-observer variability of functional MR urography (fMRU) assessment in children. *Pediatr Radiol* 2016; 46:666–673

FOR YOUR INFORMATION

With *AJR* Collections, you will have access to current, topical content compilations that are easily accessible at www.ajronline.org. Each collection contains content published in the *AJR*, grouped by topic, modality, article type, and/or subspecialty personalizing the collection for you.

5 DISKUSSION

In oben aufgeführter Originalarbeit “Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography“ werden mit Morphologie, seitengetrennter Nierenfunktion und Harnabfluss bzw. Obstruktion drei verschiedene Aspekte der Vergleichbarkeit der fMRU mit den Goldstandard-Verfahren ^{99m}Tc-MAG3-Diureseszintigrafie und Nierensonografie an Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ untersucht.

5.1 Morphologie

Zum Vergleich der morphologischen bzw. (patho-) anatomischen Verhältnisse von Nieren und Harntrakt wurden die Vordiagnosen aller 112 eingeschlossenen Patienten, welche sonografisch und bei Bedarf mittels MCU / MUS beschrieben wurden, aufgelistet und denen der fMRU gegenübergestellt (Microsoft Excel 2010). Verglichen wurden sowohl die Befunde jeder einzelnen Niere bzw. UPE als auch die Hauptdiagnosen der Patienten, welche die Autoren bei beidseitiger Pathologie in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung festlegten. Bspw. erhielt ein Patient mit linksseitiger HTS I° und rechtsseitiger HTS III° bei UAS die Hauptdiagnose UAS rechts. Bei einseitiger Pathologie entsprach die Hauptdiagnose des Patienten derer der betroffenen Niere. Diese detaillierte Betrachtung ermöglichte den unmittelbaren Vergleich der erhobenen Diagnosen sowie positive Aussagen über die morphologische Präzision der fMRU. Deren Befunde stimmten bei 95 % der Patienten (n=106) mit den Vordiagnosen überein. Bedingt durch die überlegene räumliche Auflösung und Kontrastbildung des speziellen MRT-Verfahrens konnten die morphologischen Verhältnisse aller Patienten hervorragend dargestellt werden, ohne bedeutende Details zu übersehen. In den übrigen sechs Fällen konnte mit Hilfe der fMRU-Untersuchung sogar eine Spezifizierung der Patientendiagnose erreicht werden. Da bei zwei Patienten bisher unbekannte DA detektiert wurden, drei ungewisse V.a. DA sicher ausgeschlossen und alle übrigen aus Vordiagnosen bekannten DA bestätigt werden konnten, ist vor allem in diesem Punkt von einer diagnostischen Überlegenheit der fMRU auszugehen, die in der Literatur bestätigt wird [Avni et al. 2001, Riccabona et al. 2002, Adeb et al. 2013]. Auch der MR-urografisch diagnostizierte Grad der HTS (I-IV°) zeigt große Übereinstimmung zu den sonografischen Vorbefunden. Geringe Abweichungen nach oben in einer fMRU-

Untersuchung sind möglich und durch die Patientenvorbereitung mit verstärkter Hydrierung und Furosemid-Gabe bedingt [siehe Arbeitsanweisung des UKJ für „MR-Urographie nach CHOP-Protokoll“ im Anhang], was auch in der anschließenden schriftlichen Befundstellung Beachtung findet. Des Weiteren wird mit Hilfe der fMRU eine exakte Beschreibung des Ureterverlaufes ermöglicht, sodass eine gekreuzte renale Dystopie sowie ein ektop in der Urethra mündender Megaureter, der eine Operationsindikation darstellte, als Neudiagnosen aufgedeckt werden konnten. Nicht zuletzt ist die Identifizierung von kreuzenden Gefäßen als Ursache für eine UAS mit Hilfe der fMRU von großer Bedeutung [Parikh et al. 2015, Pavicevic et al. 2015, Weiss et al. 2015], was in einem weiteren Patientenfall die Diagnose ergänzte und zu einer Operationsentscheidung führte.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen insgesamt eine leichte Überlegenheit der fMRU gegenüber der Nierensonografie in der morphologischen Diagnostik, insbesondere bei komplexen Pathologien sowie irregulären Ureter- und Gefäßverläufen.

5.2 Seitengetrennte Nierenfunktion

Um die seitengetrennte Nierenfunktion zu vergleichen, musste seitens der fMRU einer der drei möglichen Ergebnisparameter vDRF, pDRF oder vpDRF gewählt werden. Da pDRF nur die GFR-basierten Patlak-Zahlen, d.h. die Nierenfunktion pro Parenchymeinheit darstellt, ohne das Gesamtvolumen miteinzubeziehen [Khricenko und Darge 2010], ist dieser Wert nicht mit der szintigrafischen Partialfunktion (PF) vergleichbar. Furth et al. und Genseke et al. nutzten vDRF in Vergleichsstudien mit geringem Patientenkollektiv, wodurch größtenteils konkordante Ergebnisse erzielt werden konnten [Furth et al. 2012, Genseke et al. 2017]. Ein mittels vDRF-Werten generierter Bland-Altman-Plot zeigte tatsächlich ebenfalls eine etwas bessere Übereinstimmung zur PF. Jedoch spiegelt auch vDRF nicht den prozentualen Anteil an der Gesamtnierenfunktion wieder, sondern gibt nur den Anteil des funktionsfähigen Parenchymvolumens einer Niere an, sodass die Autoren in Kooperation mit D. Khricenko (Children's Hospital of Philadelphia) entschieden, ausschließlich vpDRF als Vergleichsparameter zu verwenden. Der Vorteil besteht darin, dass dieser Wert sowohl das Parenchymvolumen als auch die Patlak-Zahlen mit einberechnet und somit den Funktionsanteil einer Niere an der Gesamtnierenfunktion darstellt [Khricenko und Darge 2010, Darge und Khricenko 2011]. Dies ermöglicht die beste Vergleichbarkeit mit der PF.

Die Gesamtfunktion beider Nieren beträgt immer 100 %. Um den Vergleich nicht zwischen vier Werten (vpDRF rechte Niere, vpDRF linke Niere, PF rechte Niere, PF linke Niere) zu

ziehen und so eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wurden zwei entsprechende Differenzwerte gebildet. Zum statistischen Vergleich zweier Methoden eignet sich die Darstellung mittels Bland-Altman-Plot, welcher aus den beiden Werten Diff1 (vpDRF rechts minus vpDRF links) und Diff2 (PF rechts minus PF links) der 30 eingeschlossenen Patienten generiert wurde (IBM SPSS 22). Aus den Ergebnissen des Bland-Altman-Plots, d.h. einem Mittelwert von 6,6 %, einer Standardabweichung von 24,43 % und der ungleichmäßigen Verteilung der Werte innerhalb des Punktdiagrammes, schlossen die Autoren auf eine statistisch schlechte Übereinstimmung der beiden Methoden in Bezug auf die seitengetrennte Nierenfunktion. Diese Aussage ist jedoch relativ zu sehen, da große Abweichungen insbesondere durch funktionsgeminderte Nieren bedingt sind. Das Bland-Altman-Diagramm verdeutlicht, dass Funktionswerte um 50 % eine hohe Konkordanz zwischen vpDRF und PF aufweisen. Bei starker Restriktion einer Niere (<35 %) jedoch tendiert die fMRU zu deutlich niedrigeren Werten als die Szintigrafie, d.h. die Funktionseinschränkung wird eventuell überschätzt. Eine gute Übereinstimmung bei etwa seitengleichen Funktionswerten beschrieben auch Hadjidekov et al. 2011 [Hadjidekov et al. 2011]. Um diesen Sachverhalt zu bestätigen, sind weitere Vergleichsstudien, v.a. mit größerem Stichprobenumfang, erforderlich.

Ein wichtiger möglicher Grund für die Unterschätzung der Nierenfunktion seitens der fMRU könnte die eingeschränkte Erkennung funktionsgeminderten, nephropatischen Parenchyms durch die CHOP-fMRU-Software sein. Geschädigtes Nierenparenchym zeigt keine homogene Signalverteilung, was das Postprocessing und folglich die Ergebnisse negativ beeinflusst haben könnte, insbesondere da die Kohorte zahlreiche Patienten mit hochpathologischen Befunden enthält. Des Weiteren bestehen zwischen fMRU und MAG3-Nierenszintigrafie grundsätzliche methodische Unterschiede. Diese betreffen neben den Differenzen im Untersuchungsprotokoll bezüglich Hydrierung und Zeitpunkt der Furosemid-Gabe [siehe Arbeitsanweisungen des UKJ für „MR-Urographie nach CHOP-Protokoll“ und „^{99m}Tc-MAG3-Diureseszintigraphie“ im Anhang] und den unterschiedlichen Ausscheidungsmechanismen von Tracer (tubulär) [Bubeck et al. 1990] bzw. Kontrastmittel (glomerulär) [Weinmann et al. 1984, Khrichenko und Darge 2010] auch das Postprocessing. Während mit Hilfe von CHOP-fMRU das Nierenparenchym unabhängig vom Nierenbeckenkelchsystem präzise separiert werden kann, umfasst eine ROI in der szintigrafischen Auswertung Parenchym und Hohlraumssystem als eine Einheit. Diese Differenzen könnten zu beschriebenen Diskordanzen sowohl in der Beurteilung der seitengetretenen Nierenfunktion als auch der Obstruktion geführt haben. Dennoch bleibt die

teilweise fehlerhafte Einschätzung der Nierenfunktion seitens der fMRU zu diesem Zeitpunkt weiter ungeklärt, zumal Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen – hier jedoch fand die Auswertung nicht mittels CHOP-fMRU statt – eine größere Konkordanz der Werte aufwiesen [Rohrschneider et al. 2002, Reither und Tuerkay 2004, Boss et al. 2014].

Doppelnierenanlagen gingen als Gesamtnieren in die Auswertung ein. Die seitengetrennte Funktion einer DA setzte sich demnach aus prozentualem Anteil von oberer und unterer Anlage zusammen. Die einzelnen Doppelniereneinheiten wurden aufgrund des geringen Kollektivs (acht DA bei sechs von 30 Patienten) und der mangelnden Detektion von DA seitens der Szintigrafie (übersah drei von acht DA) keinem statistischen als vielmehr einem deskriptiven Vergleich unterzogen, wobei fMRU und Szintigrafie in Aussagen über Funktion und Obstruktion in DA weitgehend übereinstimmten. Allerdings zeigt dieser Umstand erneut die deutliche morphologische Überlegenheit der fMRU – alle acht DA konnten erkannt und separat nach oberer und unterer UPE ausgewertet werden – und bietet einen diagnostischen Vorteil gegenüber der Szintigrafie [Adeb et al. 2013].

5.3 Obstruktion

Im statistischen Vergleich der Abflussverhältnisse von fMRU und dem Goldstandard-Verfahren ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie wurden Sensitivität, Spezifität, positiver (PPV) sowie negativer prädiktiver Wert (NPV) in der Detektion von relevanten Harntraktobstruktionen ermittelt. Um diese Ergebnisparameter zu berechnen, wurde eine Vierfeldertafel generiert (IBM SPSS 22), die folgende Werte enthält: $\text{RTT} < 8 \text{ min}$ bzw. $\geq 8 \text{ min}$ für fMRU und $t_{1/2} \text{ n. Lasix}^{\text{®}} < 20 \text{ min}$ bzw. $\geq 20 \text{ min}$ für die Szintigrafie. Für einen exakten Vergleich wurden jeweils beide Nieren der 30 eingeschlossenen Patienten einzeln betrachtet. Dies führte zu einem Untersuchungskollektiv von 60 UPE. Aufgrund mangelnder Organfunktion oder Gewebepfusion ließ die fMRU in nur drei von 60 Fällen keine Auswertung zu, während die Szintigrafie fünf nicht auswertbare UPE aufwies. Eventuell lässt sich aus dieser Tatsache schließen, dass die fMRU bezüglich Obstruktionsdiagnostik im Vergleich zur Szintigrafie weniger störanfällig für eine verminderte Gewebepfusion ist. Durch die geringe Fallzahl lässt sich hieraus allerdings keine allgemeingültige Aussage treffen. Dieser Sachverhalt sollte jedoch Anreiz für weitere entsprechende Untersuchungen geben. Insgesamt konnten somit die Ergebnisse von 55 von 60 UPE für den statistischen Vergleich mittels Vierfeldertafel verwendet werden. Die Diagnose der Szintigrafie wurde hierbei als Grundwahrheit angenommen. Sie ergab 17x "Obstruktion" (positiv) und 38x

„keine Obstruktion“ (negativ). Somit zeigte die fMRU 31 richtig negative, 17 richtig positive, sieben falsch positive und keine falsch negativen Ergebnisse, was zu einem PPV und NPV von 70,8 % bzw. 100 % führte. Durch das Fehlen falsch negativer Diagnosen berechnete sich eine Sensitivität der fMRU von 100 % (95% KI [0,81-1,0]). Wie in vorangegangenen Studien [Rohrschneider et al. 2002, Reither und Tuerkay 2004, Boss et al. 2007] übersah die fMRU auch hier keine der szintigrafisch diagnostizierten Harntraktobstruktionen. Der Ausschluss einer relevanten Obstruktion mit Hilfe der fMRU ist somit sicher möglich. Eine Spezifität der fMRU von 81,6 % (95% KI [0,69-0,94]) ergab sich durch sieben falsch positive Ergebnisse. Dieser Wert führt zu der Annahme einer Überschätzung der Obstruktion seitens der fMRU, ohne dass die entsprechenden UPE einer bestimmten Gruppe zugeordnet werden konnten, wie bspw. große Differenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten oder geringes Alter der Patienten.

Eine wahrscheinliche Ursache stellen die Abweichungen zwischen den Untersuchungsprotokollen dar [siehe Arbeitsanweisungen des UKJ für „MR-Urographie nach CHOP-Protokoll“ und „^{99m}Tc-MAG3-Diureseszintigraphie“ im Anhang]. Während die Furosemid-Gabe bei der Szintigrafie erst auf die zweite Untersuchungshälfte fällt (F+20-Methode, d.h. Furosemid-Gabe 20 min nach Tracer-Applikation), was zunächst eine normale Ausscheidung gewährt, erhalten fMRU-Patienten Furosemid bereits direkt vor Untersuchungsbeginn (F-15-Methode). Die verstärkte Urinausscheidung könnte den vorbelasteten Harnabflusstrakt überbeanspruchen und die Diagnose „Obstruktion“ wahrscheinlicher machen. Ein weiterer möglicher Faktor ist die Verwendung des Cut-off-Wertes von 8 min für die RTT (Renal Transit Time / Nierentransitzeit – Zeit bis zur Kontrastmittelausscheidung in den Ureter) in Anlehnung an Grattan-Smith et al. 2008, der auch in das CHOP-fMRU-Protokoll integriert wurde [Grattan-Smith et al. 2008, Khrichenko und Darge 2010]. Eine erlaubte Zeitspanne von 480 s ist bisher willkürlich festgelegt und womöglich ein zu strenger Ansatz, der eine Überschätzung der Obstruktion bedingen könnte. Ein allgemeingültiger RTT-Cut-off-Wert muss demnach zukünftig noch ermittelt und festgelegt werden. Dies gilt besonders für die Untersuchung der Patienten in Rückenlage, was eine bessere Vergleichbarkeit zur Nierenzintigrafie gewährt. Da gadoliniumhaltige nierengängige Kontrastmittel ein höheres spezifisches Gewicht aufweisen als Urin [Delgado et al. 2015], ist die Ausscheidung aus (hochgradig) dilatierten Nierenbeckenkelchsystemen in den höher liegenden Ureter in Rückenlage zusätzlich erschwert und somit verzögert. Vermutlich empfiehlt es sich, für die Untersuchung in Rücken- oder Bauchlage unterschiedliche RTT-Cut-off-Werte anzusetzen, um den pathoanatomischen Verhältnissen

der CAKUT-Patienten gerecht zu werden. Nennenswert ist außerdem, dass bei allen sieben falsch positiven Ergebnissen der fMRU (3x UMS, 2x UAS, 2x alleinige HTS) ein szintigrafischer Kurvenverlauf Typ C nach O'Reilly vorlag, d.h. die Tracerausscheidung begann auch hier erst nach Furosemid-Gabe [Dötsch und Weber 2017]. Des Weiteren ergab sich in drei von sieben Fällen im Zusammenhang mit dem klinischen Hintergrund der Patienten die Notwendigkeit einer Operationsentscheidung. Eine Anderson-Hynes-Pyeloplastik und zwei Ureterocystoneostomien führten laut sonografischer Verlaufskontrolle zu einem Rückgang der Harntraktdilatation (2x vollständiger Rückgang, 1x HTS I° als Restbefund), allerdings ohne weitere funktionelle Obstruktionsdiagnostik mittels fMRU oder Szintigrafie im Verlauf.

Insgesamt lässt sich aus den dargestellten Sachverhalten schließen, dass nicht von einer Überschätzung der Obstruktion mittels fMRU auszugehen ist. Vielmehr sollten die beschriebenen Abweichungen auf die methodischen Differenzen der Verfahren und das, sowohl in Untersuchungsablauf als auch Auswertung, noch weiter zu entwickelnde Protokoll zurückzuführen sein. Ob die fMRU durch eventuell falsch positiv diagnostizierte Harnabflussstörungen zu unnötigen bzw. zu aktuellem Zeitpunkt für den Patienten überflüssigen Operationen führt, oder aber die Sensitivität der fMRU als überlegen einzuschätzen ist, bleibt vorerst unklar und gilt es noch weitergehend zu erforschen.

Doppelnierenanlagen gingen aus oben genannten Gründen auch hier als Gesamtnieren in die Auswertung ein. Sobald eine der beiden Doppelniereneinheiten eine $RTT \geq 8$ min bzw. $t_{1/2}$ n. Lasix[®] ≥ 20 min aufwies, wurde die gesamte DA als obstruktiv klassifiziert. Im deskriptiven Vergleich der Methoden zeigten vier der fünf auswertbaren DA – präziser neun der zehn UPE – übereinstimmende Abflussverhältnisse. Die fMRU übersah keine obstruktive UPE, und nur eine dilatierte obere Nierenanlage bei UMS wurde falsch positiv bewertet. Hier lag jedoch ebenfalls ein Kurvenverlauf Typ C nach O'Reilly vor [Dötsch und Weber 2017]. Somit ermöglicht die fMRU auch bei DA eine adäquate Beurteilung der Abflussverhältnisse und kann eine Obstruktion sicher ausschließen.

5.4 Generelle Aspekte

Bei (pädiatrischen) Patienten mit pathologischen nephrologischen Befunden besteht häufig die Notwendigkeit einer Funktionsanalyse, um adäquate Therapieentscheidungen treffen und drastische Krankheitsverläufe abwenden zu können. Zu diesen Zwecken stellt die funktionelle MR-Urografie eine geeignete Option dar, da sie die hochauflösende bildmorphologische Diagnostik der Nieren und des gesamten Harntraktes mit einer adäquaten Funktionsanalyse vereint. Das Verfahren ist weitgehend wenig belastend, reproduzierbar und zeigt eine geringe Intra- sowie Interobserver-Variabilität [Khrichenko et al. 2016]. Einen enormen Vorteil gegenüber der ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie bietet die Strahlungsfreiheit der Methode.

Nichtsdestotrotz dürfen die Nachteile und Risiken dieses speziellen uroradiologischen Verfahrens nicht ungenannt bleiben. Durch den technischen und personellen Aufwand, vor allem durch lange Untersuchungsdauer und zeitintensives Postprocessing, ist die fMRU bisher nur in wenigen spezialisierten Zentren Deutschlands verfügbar. Entsprechend gering ist die allgemeine Erfahrung in der Anwendung der Methode einzuschätzen. Des Weiteren birgt die Anlage eines Harnblasenkatheters – je nach Zentrum –, um den Urinabfluss zu ermöglichen und so das Auftreten falsch positiver Obstruktions-Ergebnisse durch steigenden Druck in der Harnblase zu minimieren, ein potentiell Infektionsrisiko. Wie andere magnetresonanztomografische Untersuchungen ist auch die fMRU, insbesondere durch ihre Zeitintensität, sehr störanfällig für Bewegungsartefakte, welche nicht nur die morphologische Diagnosestellung sondern vor allem das computergestützte Postprocessing behindern können. Aus diesem Grund werden Kleinkinder und jüngere Kinder < 6 bzw. < 7 Jahre in einigen Zentren in Vollnarkose oder Sedierung und unter Einsatz von Beatmung untersucht. In Anlehnung an Delgado et al. 2015 ist somit die Entwicklung eines zeitlich verkürzten Untersuchungsprotokolls eine entscheidende Aufgabe für die weitere Etablierung der fMRU [Delgado et al. 2015].

Mit Hilfe der erworbenen Ergebnisse konnte die Datenlage zur Validität der fMRU in gewissem Maße erweitert werden. Dennoch müssen sich künftig nachfolgende Studien zur Klärung der offengebliebenen Sachverhalte sowie zur weiteren Verbesserung der statistischen Signifikanz im Vergleich der beiden funktionsanalytischen Methoden fMRU und ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie anschließen.

5.5 Limitationen

Das Studiendesign einer retrospektiven Analyse als nicht-interventionelle Studie beinhaltet ausschließlich die Bewertung erhobener Daten. Vorhandene Untersuchungsergebnisse gingen somit als Originaldaten in die Auswertung ein. Insbesondere das geringe Patientenkollektiv stellt eine Limitation dieser Studie dar. Eingeschlossen wurden nahezu nur Patienten mit hochpathologischen Befunden, sodass sich der Verfahrensvergleich kaum auf Normalbefunde oder nicht bis gering funktionsgeminderte Nieren bezieht. Die Repräsentativität der Ergebnisse dieser Untersuchung ist deshalb womöglich nicht gegeben. Des Weiteren gab es keine Standardisierung der Differenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Es wurde ein Limit von 57 Tagen festgelegt. Dieses Zeitintervall könnte die Ergebnisse negativ beeinflusst haben, da markante Veränderungen der seitengetrenten Nierenfunktion und der Abflussverhältnisse durch eine Progression der Erkrankung sowie durch physiologische Reifungsprozesse insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern möglich sind. Für eine bessere Vergleichbarkeit und allgemeingültige Relevanz sollte für folgende prospektive Studien ein deutlich größerer Stichprobenumfang sowie die Verkürzung des Untersuchungsintervalls angestrebt werden. Weitere methodische sowie softwarebedingte Limitationen werden in den Kapiteln 5.2 und 5.4 diskutiert.

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Mit der funktionellen MR-Urografie ist in den letzten Jahren ein vielversprechendes Untersuchungsverfahren für die kombinierte morphologische und funktionelle Beurteilung komplexer Anomalien von Niere und Harntrakt bei pädiatrischen Patienten entstanden. Ein bedeutender Vorteil ist die Strahlungsfreiheit der Untersuchungsmethode.

Obwohl fMRU und ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie ähnliche funktionelle Parameter untersuchen, ist ein unmittelbarer statistischer Vergleich der ermittelten Werte nur begrenzt möglich, da methodisch grundlegende Unterschiede bestehen. Dennoch erlaubt die fMRU eine adäquate Beurteilung von Funktion und Obstruktion. In der morphologischen Beurteilung ist sie sowohl der Sonografie als auch der Szintigrafie überlegen.

Um die Datenlage zu verbessern und die Etablierung dieser Methode voranzutreiben, sollten sich in Zukunft weitere Studien zur fMRU selbst, aber auch zum Vergleich mit der ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie anschließen. Hierbei ist auf einen ausreichend hohen Stichprobenumfang sowie auf eine möglichst geringe Differenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten zu achten. Vor allem die Weiterentwicklung bzw. Optimierung des Untersuchungsprotokolls und einer einheitlichen Postprocessing-Software ist von Bedeutung, denn ein großer Nachteil der fMRU bleibt nach wie vor die Zeitintensität des Verfahrens. Somit sollte weiter an einem allgemeingültigen, zeitlich verkürzten Protokoll gearbeitet werden, um die Untersuchungsdauer für pädiatrische Patienten zu minimieren bzw. eine narkosefreie Untersuchung zu ermöglichen. Auch die Festlegung eines geeigneten RTT-Cutoff-Wertes, sowohl für Rücken- als auch für Bauchlage, muss weiter verfolgt werden. Dies ist die Voraussetzung für eine korrekte Beurteilung der Obstruktion, wovon letztlich die Therapie- bzw. Operationsentscheidung eines Patienten abhängt. Diese Verbesserung von Ablauf und Auswertung des Verfahrens könnte dessen Einsetzbarkeit bei (Klein-) Kindern und Jugendlichen mit CAKUT erhöhen.

Wie in der durchgeführten Studie gezeigt werden konnte, besitzt die funktionelle MR-Urografie großes Potential als komplementäre Untersuchungsmethode in der pädiatrischen Diagnostik. Sie wird die Goldstandard-Verfahren ^{99m}Tc -MAG3-Diureseszintigrafie und Sonografie in naher Zukunft zwar nicht ersetzen können, sollte jedoch perspektivisch vor allem in der Diagnostik komplexer kongenitaler Harntraktanomalien, bei uneindeutigen Sonografiebefunden und in der präoperativen Planung in spezialisierten Zentren vermehrt eingesetzt werden.

7 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

Adeb M, Darge K, Dillman JR, Carr M, Epelman M. 2013. Magnetic resonance urography in evaluation of duplicated renal collecting systems. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 21(4):717-730.

Analyze Direct, Inc.. o.J.. Analyze. URL: <https://analyzedirect.com/>, letzter Aufruf: 03.06.2018.

Avni FE, Bali MA, Regnault M, Damry N, Degroot F, Metens T, Matos C. 2002. MR urography in children. *Eur J Radiol*, 43(2):154–166.

Avni FE, Nicaise N, Hall M, Janssens F, Collier F, Matos C, Metens T. 2001. The role of MR imaging for the assessment of complicated duplex kidneys in children: preliminary report. *Pediatr Radiol*, 31(4):215–223.

Beetz R, Bökenkamp A, Brandis M, Hoyer P, John U, Kemper MJ, Kirschstein M, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, Müller-Wiefel DE, Rascher W, Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) in Kooperation mit dem Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie und mit der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie in der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. 2001. Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege. *Urologe A*, 40(6):495-509.

Benz-Bohm G, Hrsg. 2005. Referenz-Reihe Radiologie – Kinderradiologie. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 237-239.

Boss A, Martirosian P, Fuchs J, Obermayer F, Tsiflikas I, Schick F, Schäfer JF. 2014. Dynamic MR urography in children with uropathic disease with a combined 2D and 3D acquisition protocol – comparison with MAG3 scintigraphy. *Br J Radiol*, 87(1044):20140426.

Boss A, Schaefer JF, Martirosian P, Hacker HW, Darge K, Claussen CD, Küper K, Schick F, Schlemmer HP. 2006. Contrast-enhanced dynamic MR nephrography using the TurboFLASH navigator-gating technique in children. *Eur Radiol*, 16(7):1509-1518.

Boss A, Schaefer JF, Martirosian P, Obermayr F, Fuchs J, Claussen CD, Schick F, Schlemmer HP. 2007. Dynamic magnetic resonance nephrography and urography of uropathies in children. *Rofo*, 179(8):832-840.

Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kälble T, Parekh N, Georgi P. 1990. Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG3 in humans. *J Nucl Med*, 31(8):1285-1293.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. 2018. Rote-Hand-Brief zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln: Aktualisierte Empfehlung zur Anwendung. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-gadolinium.html>, letzter Aufruf: 22.11.2018.

Chan SS, Ntoulia A, Khrichenko D, Back SJ, Tasian GE, Dillman JR, Darge K. 2017. Role of magnetic resonance urography in pediatric renal fusion anomalies. *Pediatr Radiol*, 47(13):1707-1720.

CHU Hôpitaux de Rouen. 2003. MR Urography. URL: <http://www-sante.univ-rouen.fr/MRUrography/accueil.htm>, letzter Aufruf: 27.05.2018.

Claudon M, Durand E, Grenier N, Prigent A, Balvay D, Chaumet-Riffaud P, Chaumoitre K, Cuenod CA, Filipovic M, Galloy MA, Lemaitre L, Mandry D, Micard E, Pasquier C, Sebag GH, Soudant M, Vuissoz PA, Guillemin F; DCE MR Urography Study Group. 2014. Chronic urinary obstruction: evaluation of dynamic contrast-enhanced MR urography for measurement of split renal function. *Radiology*, 273(3):801-812.

Dacher JN (27.11.2018). Betreff: MR urography in children. [persönliche Mitteilung]. <Jean-Nicolas.Dacher@chu-rouen.fr>.

Darge K, Higgins M, Hwang TJ, Delgado J, Shukla A, Bellah R. 2013. Magnetic resonance and computed tomography in pediatric urology: an imaging overview for current and future daily practice. *Radiol Clin North Am*, 51(4):583-598.

Darge K, Khrichenko D. 2011. MR-UROGRAPHIE [MRU]: umfassende morphologische und funktionelle Beurteilung des kindlichen Harntraktes. *kind&radiologie*, 27(1):25-30.

Delgado J, Bedoya MA, Adeb M, Carson RH, Johnson AM, Khrichenko D, Canning DA, Darge K. 2015. Optimizing functional MR urography: prime time for a 30-minutes-or-less fMRU. *Pediatr Radiol*, 45(9):1333-1343.

Dötsch J, Weber LT, Hrsg. 2017. *Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Erste Aufl. Berlin: Springer Verlag, 19-21.

Ehammer T, Riccabona M, Maier E. 2011. High resolution MR for evaluation of lower urogenital tract malformations in infants and children: Feasibility and preliminary experiences. *Eur J Radiol*, 78(3):388-393.

Fritz GA, Riccabona M, Bohdal G, Quehenberger F. 2003. Accuracy of renal volume assessment in children by three-dimensional sonography. *Rofo*, 175(4):540-546.

Furth C, Genseke P, Amthauer H, Neumann G, Krause H, Seidensticker M, Wiemann D, Reißmann A, Liehr UB, Ruf J. 2012. Evaluation of functional MR-urography in complex obstructive uropathy of infants: comparison to the conventional diagnostic algorithm--a pilot study. *Klin Padiatr*, 224(5):296-302.

Genseke P, Rogasch JM, Steffen IG, Neumann G, Apostolova I, Ruf J, Reißmann A, Wiemann D, Liehr UB, Schostak M, Amthauer H, Furth C. 2017. Detection of obstructive uropathy and assessment of differential renal function using two functional magnetic resonance urography tools – A comparison with diuretic renal scintigraphy in infants and children. *Nuklearmedizin*, 56(1):39-46.

Grattan-Smith JD, Jones RA. 2006. MR urography in children. *Pediatr Radiol*, 36(11):1119–1132.

Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. 2008. MR urography in children: how we do it. *Pediatr Radiol*, 38(Suppl1):3-17.

Grattan-Smith JD, Perez-Bayfield MR, Jones RA, Little S, Broecker B, Smith EA, Scherz HC, Kirsch AJ. 2003. MR imaging of kidneys: functional evaluation using F-15 perfusion imaging. *Pediatr Radiol*, 33(5):293-304.

Grobner T. 2006. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*, 21(4):1104-1108.

Hadjidekov G, Hadjidekov S, Tonchev Z, Bakalova R, Aoki I. 2011. Assessing renal function in children with hydronephrosis – additional feature of MR urography. *Radiol Oncol*, 45(4):248-258.

Jones RA (17.12.2018). Betreff: MR urography. [persönliche Mitteilung]. <richard.jones@choa.org>.

Jones RA, Easley K, Little SB, Scherz H, Kirsch AJ, Grattan-Smith JD. 2005. Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: part 1, functional assessment. *Am J Roentgenol*, 185(6):1598–1607.

Jones RA, Grattan-Smith JD, Little S. 2011. Pediatric magnetic resonance urography. *J Magn Reson Imaging*, 33(3):510-526.

Jones RA, Schmotzer B, Little SB, Grattan-Smith JD. 2008. MRU post-processing. *Pediatr Radiol*, 38(Suppl1):18-27.

Khrichenko D. o.J.. CHOP-fMRU. URL: <https://www.chop-fmru.com/>, letzter Aufruf: 21.04.2018.

Khrichenko D (28.11.2018). Betreff: MR urography. [persönliche Mitteilung]. <KHRICHENKO@email.chop.edu>.

Khrichenko D, Darge K. 2010. Functional analysis in MR urography made simple. *Pediatr Radiol*, 40(2):182-199.

Khrichenko D, Saul D, Adeb M, Jaimes C, Betts KN, Barron SM, Edgar JC, Lambert SM, Casale P, Darge K. 2016. Intra- and inter-observer variability of functional MR urography (fMRU) assessmen in children. *Pediatr Radiol*, 46(5):666-673.

Kirsch H, Mentzel HJ. 2018. Nierenfunktionsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie. *Radiologe*, 58(10):914-924.

Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. 2007. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology*, 242(3):647-649.

Martin DR. 2008. Nephrogenic systemic fibrosis. *Pediatr Radiol*, 38(1):125-129.

McDaniel B, Jones RA, Scherz H, Kirsch AJ, Little SB, Grattan-Smith JD. 2005. Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: part 2, anatomic and functional assessment of ureteropelvic junction obstruction. *Am J Roentgenol*, 185(6):1608–1614.

National Institutes of Health. o.J.. Image J – Image Processing and Analysis in Java. URL: <https://imagej.nih.gov/ij/>, letzter Aufruf: 27.05.2018.

Parikh KR, Hammer MR, Kraft KH, Ivancic V, Smith EA, Dillman JR. 2015. Pediatric ureteropelvic junction obstruction: can magnetic resonance urography identify crossing vessels? *Pediatr Radiol*, 45(12):1788-1795.

Pavicevic PK, Saranovic DZ, Mandic MJ, Vukadinovic VM, Djordjevic MLj, Radojicic ZI, Petronic I, Cirovic D, Nikolic D. 2015. Efficacy of Magnetic Resonance urography in detecting crossing renal vessels in children with ureteropelvic junction obstruction. *Ann Ital Chir*, 86:443-449.

Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefler K, Spranger J. 2002. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet*, 266(3):163-167.

Radbruch A, Weberling L, Kieslich P, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, Heiland S, Wick W, Schlemmer H, Bendzus M. 2015. Gadolinium Retention in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus Is Dependent on the Class of Contrast Agent. *Radiology*, 275(3):783-791.

Reither M, Tuerkay S. 2004. Functional-anatomic evaluation of dilated uropathies in children using combined MR-nephrography and MR-urography compared to renal scintigraphy. *Rofo*, 176(2): 203-214.

Riccabona M (05.12.2018). Betreff: fMRU. [persönliche Mitteilung]. <michael.riccabona@klinikum-graz.at>.

Riccabona M, Avni FE, Dacher JN, Damasio MB, Darge K, Lobo ML, Ording-Müller LS, Papadopoulou F, Willi U; ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric working group. 2010. ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric working group: imaging and procedural recommendations in paediatric uroradiology, part III. Minutes of the ESPR uroradiology task force minisymposium on intravenous urography, uro-CT and MR-urography in childhood. *Pediatr Radiol*, 40(7):1315-1320.

Riccabona M, Simbrunner J, Ring E, Ruppert-Kohlmayr A, Ebner F, Fotter R. 2002. Feasibility of MR urography in neonates and infants with anomalies of the upper urinary tract. *Eur Radiol*, 12(6):1442–1450.

Rohrschneider WK, Haufe S, Wiesel M, Tönshoff B, Wunsch R, Darge K, Clorius JH, Tröger J. 2002. Functional and morphologic evaluation of congenital urinary tract dilatation by using combined static-dynamic MR urography: findings in kidneys with a single collecting system. *Radiology*, 224(3):683-694.

Rohrschneider WK, Hoffend J, Becker K, Darge K, Wunsch R, Clorius JH, Kooijman H, Tröger J. 2001. Static-dynamic MR urography – Comparison with excretory urography and scintigraphy in experimentally-induced urinary tract obstruction. *Radiologe*, 41(2):154-167.

Schultheiss H. 2014. KiRaG-fMRU. URL: <https://kirag-fmru.lima-city.de/>, letzter Aufruf: 02.05.2018.

Schultheiss H. 2015. Validierung eines neuen Quantifizierungstools für die MR-Urographie unter besonderer Berücksichtigung von Doppelnieren [Diplomarbeit]. Graz: Medizinische Universität.

Stenzel M, Darge K, John U, Mentzel HJ. 2013. Funktionelle MR-Urografie (fMRU) bei Kindern und Jugendlichen – Indikationen, Techniken und Anforderungen. *Radiologie up2date*, 13(1):75-94.

Thomsen HS, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). 2007. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol*, 17(10):2692-2696.

Vivier PH, Dolores M, Taylor M, Dacher JN. 2010b. MR urography in children – Part 2: how to use ImageJ MR urography processing software. *Pediatr Radiol*, 40(5):739-746.

Vivier PH, Dolores M, Taylor M, Elbaz F, Liard A, Dacher JN. 2010a. MR urography in children – Part 1: how we do the F0 technique. *Pediatr Radiol*, 40(5):732-738.

Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. 1984. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR*, 16(2):167-172.

Weiss DA, Kadakia S, Kurzweil R, Srinivasan AK, Darge K, Shukla AR. 2015. Detection of crossing vessels in pediatric ureteropelvic junction obstruction: Clinical patterns and imaging findings. *J Pediatr Urol*, 11(4):173.

Yoruk U, Hargreaves BA, Vasanawala SS. 2018. Automatic renal segmentation for MR urography using 3D-GrabCut and random forests. *Magn Reson Med*, 79(3):1696-1707.

Yosypiv IV. 2012. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol*, 2012: Article ID 909083, 10 Seiten.

8 ANHANG

8.1 CHOP-Sequenz-Protokoll für funktionelle MR-Urografien

A. SCOUT

1. **Localizer: 2D FLASH – axial, sagittal, coronal**
[Scout_3_Localizer]
2. **T2 HASTE sagittal**
[t2_haste_sag]

B. PRE-CONTRAST SEQUENCES

1. **T2 – 2D TSE fat saturation – axial high resolution**
[t2_tse_fs_tr_hr-kidneys]
2. **T1 - 2D GRE – coronal**
[t1_fl2d_cor]
3. **T2 - 2D TSE fat saturation – coronal**
[t2_tse_fs_cor]
4. **T2 - 3D TSE fat saturation – coronal with respiratory triggering [3D UROGRAM]**
[t2_tse3d_rst_cor_nav]
5. **T1 - SINGLE - 3D GRE - fat saturation – coronal [<10 sec]**
[DYN 3D VIBE] – (*pre-Gad single test sequence*)

C. POST – CONTRAST SEQUENCES

1. **T1 - DYNAMIC - 3D GRE - fat saturation – coronal [15minutes]**
[DYNAMIC VIBE]
2. **T1 - 3D GRE - fat saturation – sagittal high resolution**
[Vibe sag 3D high-resolution]
3. **T1 - SINGLE - 3D GRE - fat saturation – coronal [<10 sec]**
[DYN 3D VIBE]

D. DELAYED POST-CONTRAST SEQUENCES

If one or both ureters not yet contrasted and:

- a. no urine-contrast level is visible on the last sagittal plane
 - repeat sequence [C.3] 5 minutes after the last sequence
[T1 - SINGLE - 3D GRE - fat saturation – coronal]
 - If one or both ureters are still not visible, repeat sequence [C.3] 5 minutes after the last sequence
[T1 - SINGLE - 3D GRE - fat saturation – coronal]
- b. urine-contrast levels are visible on the last sagittal plane
 - turn the patient to PRONE POSITION
 - **Localizer: 2D FLASH – axial** [Scout_3_Localizer]
 - **Localizer: 2D FLASH – coronal** [Scout_3_Localizer]
 - repeat sequence [C.3] after completing the localizer
[T1 - SINGLE - 3D GRE - fat saturation – coronal]
 - If one or both ureters are still not visible, repeat sequence [C.3] 5 minutes after the last sequence
[T1 - SINGLE - 3D GRE - fat saturation – coronal]

[Quelle: <http://www.chop-fmru.com>]

8.2 Arbeitsanweisung „MR-Urographie nach CHOP-Protokoll“ des UKJ

1. Indikationen	
	<ul style="list-style-type: none"> - angeborene Harntransportstörungen - angeborene Nierenfehlanlage, urogenitale Fehlbildungen - Lageanomalien - zystische Nierenerkrankungen - Abklärung von Nierenfunktionsstörungen
2. Kontraindikationen	
	<ul style="list-style-type: none"> - relativ: Neugeborenes - relativ: bekannte Allergie gegen gadoliniumhaltige KM - GFR < 30 ml/min → strenge Indikationsstellung - allgemeine Kontraindikationen (z. B. Pacemaker)
3. Vorbereitung	
Untersuchungen in Narkose	<ul style="list-style-type: none"> - Nüchternprotokoll nach Vorgaben der Anästhesie - bei fehlenden Voruntersuchungen bzw. fehlenden anamnestischen Informationen Sonographie des Harnwegssystems zur Beurteilung HTS/Dilatation (siehe nächsten Unterpunkt) - bei hochgradiger HTS und/oder Funktionsstörung Anästhesisten/-in informieren, dass Untersuchung in Rücken- und Bauchlage wahrscheinlich notwendig wird - in K2K 20 ml/kg KG kristalloide Lösung (E148 G1), maximal 1000 ml i.v. über 60 Minuten direkt vor Lasixgabe - Harnblasenkatheter, wenn nicht liegend, nach Einleitung der Narkose legen - Kathetergröße: Säugling, Kleinkind: 6 Ch, > 6 Jahre 8 Ch - Katheter nicht blocken - Furosemid i.v. 1mg/kg KG, Maximaldosis 20 mg direkt vor Untersuchungsbeginn im Scanner
Untersuchungen ohne Narkose	<ul style="list-style-type: none"> - Flexüle auf der Station legen (lassen) - in K2K 20 ml/kg KG kristalloide Lösung (E148 G1), maximal 1000 ml i.v. über 60 Minuten direkt vor Lasixgabe - Harnblasenkatheter legen – ggf. auf der Station legen lassen (nach Absprache) - Kathetergröße: 8 Ch - Katheter nicht blocken - Furosemid i.v. 1mg/kg KG, Maximaldosis 20 mg, direkt vor Untersuchungsbeginn
4. Durchführung	
	<ul style="list-style-type: none"> - Lagerung: Rückenlage, Arme neben den Kopf - Kopfspule (Säuglinge < 6 kg), Bodyspule bei Kindern > 6 kg - Sequenzen nach CHOP-Protokoll - KM-Dynamik nach Gadovist (ab 7 Jahren, 0,1 ml/kg KG) oder Dotarem (0,2 ml/kg KG) mit einem flow von 0,2 ml/sec von Hand (Säuglinge und

	<p>Kleinkinder) oder maschinell (ab 6 Jahren)</p> <ul style="list-style-type: none"> - vor der high-resolution-Sequenz Harnblasenkatheter abklemmen - bei fehlender Ausscheidung in den/die Ureter/en Spätsequenzen in Bauchlage durchführen - Harnblasenkatheter, ggf. Flexüle nach MRT-Untersuchung entfernen (lassen) - Dynamische Sequenzen (ohne MIP, ohne Spätsequenzen) auf CD brennen, zur Auswertung - Auswertung der funktionellen Daten über CHOP-fMRU (IDL)
5. Beurteilung	
	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Befund</u> - Morphologie: Lage, Größe, Konfiguration, Parenchym der Nieren; Weite NBKS, Ureteren; Größe, Konfiguration der Harnblase; Nierenarterien - Dynamik: seitengetrennte/s Enhancement, Ausscheidung in NBKS, Ureteren und Harnblase - Funktion: Kalyxtransitzeit, Nierentransitzeit, time-to-peak, Parenchymvolumen, Nierenfunktion nach Patlak, Volumen und Patlak+Volumen - <u>Beurteilung</u> - Zusammenfassen der Ergebnisse; rechte/r und linke/r Niere/Ureter getrennt, Harnblase - ggf. Empfehlung Kontrolle, anderweitige Bildgebung
6. Auf Station	<p>Für drei Tage, nach Blasenkatheeter: Infektionsprophylaxe: Kinder bis 6. Lebensmonat: Cephalosporin 10 mg/kg bzw. Cefexim 4 mg/kg KG</p> <p>Nach dem 6. LM: Cotrim 2 mg/kg/d in 2 ED oder Nitrofurantoin 2 mg/kg /d in 2 ED</p>

[Quelle: Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stand 09.03.2017]

8.3 Arbeitsanweisung „^{99m}Tc-MAG 3-Diureseszintigraphie“ des UKJ

1. Vorbereitung	
Säuglinge und Kinder bis 3 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> - Normale Nahrung und Infusion mit EL 77, Beginn 2 h vor Untersuchung – 1. Stunde 20 ml/kg, ab 2. Stunde bis Untersuchungsende 10 ml/kg - Blasenkatheter legen, 1 h vorher bei VUR, neurogener Blase, kaudal dystoper Niere - bei Bedarf sedieren, ½ bis 1 h vor Untersuchung mit Prothazin 1 Tr./kg
> 3 Jahre alt	<ul style="list-style-type: none"> - Hydratation durch Teegabe 30 min vor Untersuchung (20 ml/kg KG, max. 500 ml) - Blase vor Untersuchung entleeren
2. Durchführung	
	<ul style="list-style-type: none"> - Lagerung: Rückenlage - ^{99m}Tc-MAG 3 i.v. - i.v.-Zugang offen halten - 1. Studie: nativ, 20 min, danach größere Kinder Blase entleeren lassen - 2. Studie: Furesis i.v., Säuglinge 1,0 mg/kg, > 1 Jahr 0,5 mg/kg, max. 40 mg und weitere 30 min ableiten (mindestens 20‘) - ROI immer über gesamte Niere
3. Beurteilung	
	<ul style="list-style-type: none"> - subjektive Beurteilung der Nephrogrammkurve hinsichtlich Funktion und Harnabfluß (Typ A – D nach O’Reilly) - subjektive Beurteilung der szintigraphischen Bilder - Speicheranteile (uptake) in Prozent, linke und rechte Niere (Aktivitätskurve zwischen 60“ und 100“ zu Grunde gelegt) - Abfall der Kurve ab Furesisgabe Angabe als T ½ (Zeit bis Aktivitätsabfall auf 50%) T ½ < 10 min = Normalbefund, keine Obstruktion T ½ 10 – 20 min = fragliche Obstruktion (nicht eindeutiger Befund) T ½ > 20 min = relevante Harnabflussstörung (Obstruktion) - Cave Fehlbeurteilungen: unreife Nierenfunktion ungenügende Hydratation (immer gesunde Gegenseite vergleichen!)

[Quelle: Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stand 19.01.2016]

8.4 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Halbautomatische Segmentation von Aorta und Nieren beidseits mittels CHOP-fMRU-Software.....	19
Abbildung 2: Signalintensitätskurven (oben) und Patlak-Plots (unten) der CHOP-fMRU-Software.....	20
Abbildung 3: Ausscheidungskurven (oben) und Ergebnisparameter (unten) der CHOP-fMRU-Software.....	21

8.5 Lebenslauf

8.6 Danksagung

Mein großer Dank gilt:

meiner Doktormutter Fr. PD Dr. John, die mir nicht nur fachlich, sondern auch mental stets eine große Hilfe war, für die ausdauernde Unterstützung und Ermutigung,

meinem Doktorvater Prof. Dr. Mentzel für die freundliche Bereitstellung des Dissertationsthemas und die ausdauernde Unterstützung,

meiner radiologischen Betreuerin Fr. Dr. Kirsch für ausführliche Erklärungen, zeitaufwendige Recherchen und die gute Zusammenarbeit bei der Erstellung des Papers,

Dr. Leistritz für die ausführliche statistische Beratung,

PD Dr. Freesmeyer und Dr. Seifert für die Hilfe bei Fragestellungen zur Szintigrafie,

dem gesamten Team der Nephrologischen Ambulanz und Kinderdialyse und den Kollegen der Kinderradiologie für die zeitaufwendige Hilfe bei der Aktensuche und Analyse der Bilddaten,

und nicht zuletzt meiner lieben Familie und Katharina Schröder, die immer hinter mir stehen.

8.7 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Fr. PD Dr. John, Prof. Dr. Mentzel, Fr. Dr. Kirsch, PD Dr. Freesmeyer und Dr. Leistritz,

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 15.09.2019

Jessica Martha Rodigas