

# Prognostische Bedeutung pränataler Befunde bei kongenitalen Anomalien der Nieren und Harnwege

## Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

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

von Sven Schulz  
geboren am 05.03.1972 in Zeulenroda

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. J. Misselwitz, Jena
2. Gutachter: Frau PD Dr. med. C. Kähler, Jena
3. Gutachter: Herr PD Dr. med. R. Beetz, Mainz

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.01.2005

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANOM	Nierenanomalie
APPD	anterior-posteriorer Pyelondiameter
CELE	Ureterocele
HTE	Harntrakterweiterung
HUF	Hufeisenniere
MCKD	multizystische Nierendysplasie
MCU	Miktionscysturethrographie
MU	Megaureter
NA	Nierenagenesie
NBE	Nierenbeckenerweiterung
NDA	Nierendoppelanlage
NDYSP	Nierendysplasie
NDYST	Nierendystopie
NHYPO	Nierenhypoplasie
NZ	Nierenzysten
SVO	subvesikale Obstruktion
UAS	Ureterabgangsstenose
UCN	Ureterocystoneostomie
UFK	Universitätsfrauenklinik
UKK	Universitätskinderklinik
UMS	Uretermündungsstenose
VUR	vesikoureteraler Reflux

# INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
ZUSAMMENFASSUNG	
1. EINLEITUNG	1
1.1 ZIELE PRÄNATALER DIAGNOSTIK	1
1.2 PRÄNATALE SONOGRAPHIE	2
1.3 ANOMALIEN UND SONOGRAPHIE DES FETALEN HARNTRAKTES	2
1.4 EMBRYOLOGIE/PATHOEMBRYOLOGIE DES FETALEN HARNTRAKTES	4
1.5 DIE HARNTRAKTERWEITERUNG	5
1.5.1 URSACHEN UND EINTEILUNG DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN	5
1.5.2 FOLGEN UND RISIKEN DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN	7
1.5.3 DIAGNOSTIK DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN	7
1.5.4 THERAPIE DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN	8
1.6 DER ANTERIOR-POSTERIORE PYELONDIAMETER (APPD)	10
2. ZIELSTELLUNG	13
3. PATIENTEN UND METHODEN	14
3.1 PATIENTEN UND STUDIENDESIGN	14
3.2 SONOGRAPHIE	15
3.2.1 PRÄNATALE SONOGRAPHIE	15
3.2.2 POSTNATALE SONOGRAPHIE	15
3.3 RADIOLOGISCHE MIKTIONSCYSTURETHROGRAPHIE (MCU)	16
3.4 <sup>99m</sup> Tc-MAG 3-DIURESESZINTIGRAPHIE	18
3.5 FESTLEGUNG DER DIAGNOSEN	19

3.6	EINTEILUNG ZUR ANALYSE DES PRÄNATALEN APPD	21
3.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG	23
4.	ERGEBNISSE	24
4.1	DIAGNOSEN	24
4.1.1	PRÄNATALE DIAGNOSEN	24
4.1.1.1	PRÄNATALE HAUPTDIAGNOSEN	24
4.1.1.2	PRÄNATALE DIAGNOSEN DER RENALEN EINHEITEN	25
4.1.2	POSTNATALE DIAGNOSEN	26
4.1.2.1	POSTNATALE HAUPTDIAGNOSEN	26
4.1.2.2	POSTNATALE DIAGNOSEN DER RENALEN EINHEITEN	28
4.1.3	VERGLEICH DER PRÄ- UND POSTNATALEN DIAGNOSEN	30
4.2	DER PRÄNATALE APPD DER POSTNATALEN DIAGNOSEN NORMAL, NBE, UAS UND UMS IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III	35
4.2.1	PATIENTEN UND ZEITRÄUME	35
4.2.2	ANZAHL DER RENALEN EINHEITEN IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III	35
4.2.3	DESKRIPTIVE WERTE DES PRÄNATALEN APPD DER EINZELNEN DIAGNOSEN IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III	36
4.2.4	DER PRÄNATALE APPD DER GRUPPEN „PHYSIOLOGISCH“ UND „KLINISCH RELEVANT“ IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I - III	39
4.2.5	SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DES PRÄNATALEN APPD ZUR UNTERSCHIEDUNG DER GRUPPEN „PHYSIOLOGISCH“ UND „KLINISCH RELEVANT“	40
4.2.6	UNTERSCHIEDUNG DER GRUPPEN „PHYSIOLOGISCH“ UND „KLINISCH RELEVANT“ ANHAND DES PRÄNATALEN APPD-VERLAUFES	45
4.3	KONSERVATIV VERSUS OPERATIV BEHANDELTE PATIENTEN – DER PRÄNATALE APPD IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III	46
4.4	ASSOZIIERTE ANOMALIEN	49

4.5	VUR UND PRÄNATALER MEGAURETER	50
4.5.1	DER VUR - ART UND ANZAHL IM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV	50
4.5.2	KORRELATION DES PRÄNATALEN APPD MIT DEM POSTNATALEM VUR	52
4.5.3	KORRELATION DES PRÄNATALEN MU MIT DER POSTNATALEN DIAGNOSE	53
5.	DISKUSSION	56
5.1	PRÄNATALE UND POSTNATALE DIAGNOSEN IM VERGLEICH	56
5.2	PRÄNATALE HARNTRAKTERWEITERUNGEN - DIE UNTERSCHIEDUNG VON PHYSIOLOGISCHEN UND POSTNATAL KLINISCH RELEVANTEN FÄLLEN ANHAND DES APPD	59
5.3	POSTNATAL KLINISCH RELEVANTE HARNTRAKTERWEITERUNGEN - DIE UNTERSCHIEDUNG KONSERVATIV UND OPERATIV BEHANDELTER RENALER EINHEITEN ANHAND DES PRÄNATALEN APPD	66
5.4	MIT HARNTRAKTANOMALIEN ASSOZIIERTE ANOMALIEN	69
5.5	DER VUR UND DER ERWEITERTE URETER	71
6.	SCHLUSSFOLGERUNG	75
	LITERATUR	77
	DANKSAGUNG	
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	
	LEBENS LAUF	

## ZUSAMMENFASSUNG

Die fetalen Harntraktanomalien als eine der häufigsten fetalen Anomalien treten meist als Erweiterung des Harntraktes (HTE) auf. Sonographisch können bereits pränatal Auffälligkeiten nachgewiesen werden. Für die Harntrakterweiterungen ist nach bisherigen Erkenntnissen die Messung des anterior-posterioren Pyelondiameters (APPD) am aussagekräftigsten. Die Bedeutung des Ausmaßes einer festgestellten Erweiterung für die weitere postnatale Diagnostik und Therapie ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch in Diskussion.

**Ziele:** 1. Der Vergleich der prä- und postnatalen Diagnosen fetaler Harntraktanomalien. 2. Die Klärung der prognostischen Bedeutung verschiedener Werte des APPD hinsichtlich der pränatalen Erkennung postnatal klinisch relevanter HTE sowie der pränatalen Erfassung von Kindern, die postnatal einer operativen Therapie bedürfen. 3. Untersuchung der Korrelation pränataler Befunde mit dem vesikoureteralen Reflux (VUR).

**Patienten und Methoden:** Es wurden die Daten von 196 Kindern, die zwischen dem 01.01.1990 und 31.12.1999 an der Universitätsklinik Jena untersucht wurden, retrospektiv analysiert. Zu jedem Kind lag mindestens ein prä- und ein postnataler Sonographiebefund vor. Die postnatale Diagnose wurde anhand der Untersuchungsergebnisse zum 3. Lebensmonat gestellt. Pränatal fand eine Unterteilung in 3 Gestationsintervalle (18.-25. Schwangerschaftswoche (SSW), 26.-34. SSW und 35.-41. SSW) statt, die separat untersucht wurden. Die Daten von 142 Patienten mit isolierter uni- oder bilateraler Harntrakterweiterung wurden zur Klärung der prognostischen Bedeutung des pränatalen APPD untersucht. Es erfolgte die Einteilung in die Gruppen „Physiologisch“, die keiner weiteren Diagnostik bedürfen, und „Klinisch relevant“ (Ureterabgangs- und Uretermündungsstenose), die weitergehend untersucht werden müssen. Anhand der Daten von 83 Kindern mit durchgeführter Miktionszysturethrographie wurde die Korrelation pränataler Befunde mit dem VUR untersucht.

**Ergebnisse:** Das Spektrum der an der Universitätsklinik Jena diagnostizierten Harntraktanomalien entspricht den Ergebnissen früherer Untersuchungen. Den höchsten

Anteil aller Anomalien hatte prä- und postnatal die Harntrakterweiterung. Die Übereinstimmung von prä- und postnataler Diagnose betrug ca. 55%.

Der pränatale APPD unspezifischer und klinisch relevanter HTE unterschied sich in jedem Gestationsintervall signifikant. Die Cut-off-Werte des APPD von 3 mm vor der 26. SSW und 7 mm nach der 26. SSW hatten eine Sensitivität von 100% zur Erfassung klinisch relevanter HTE. Die Cut-off-Werte des APPD von 6 mm mit einer Sensitivität von 83,3% und einer Spezifität von 69,4% in der 18.-24. SSW, von 8 mm mit 96,3% und 75,7% in der 26.-34. SSW sowie von 10 mm mit 91,2% und 76,8% in der 35.-41. SSW zeigten jeweils das statistisch günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität zur Erkennung postnatal klinisch relevanter HTE. Lag vor der 26. SSW ein APPD  $\geq 3$  mm vor, unterschieden sich die postnatal klinisch relevanten HTE von unspezifischen HTE bei einem APPD nach der 26. SSW  $< 7$  mm signifikant. Der Unterschied des APPD der konservativ und operativ behandelten HTE war in der 35.-41. SSW signifikant, mit dem günstigsten Verhältnis von Spezifität und Sensitivität bei 15mm. 9/10 Kindern mit postnataler HTE und einem pränatalen APPD  $> 19$  mm nach der 35. SSW wurden operiert. Der VUR korrelierte nicht mit dem pränatalen APPD. Bei Kindern mit pränatal erweitertem Ureter lag in 69% der Fälle postnatal eine schwerwiegende Diagnose vor, die zu einer weiteren Diagnostik und Therapie führte.

**Schlussfolgerungen:** Bei der Mehrzahl fetaler Harntraktanomalien zeigt sich pränatal eine Auffälligkeit. Eine pränatale Diagnostik ist somit gerechtfertigt. Um alle klinisch relevanten HTE sicher zu erfassen, ist eine postnatale Diagnostik fetaler Harntrakterweiterungen bei einem APPD  $\geq 3$  mm vor der 26. SSW und  $\geq 7$  mm nach der 26. zu empfehlen. Fälle mit einem APPD  $\geq 3$  mm vor der 26. SSW und  $< 7$  mm nach der 26. SSW benötigen keine postnatale Diagnostik. Bei einem APPD  $\geq 15$  mm nach der 35. SSW besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Indikation zur operativen Therapie. Jedes Kind mit einem während des pränatalen Verlaufs dargestellten erweiterten Ureter, benötigt postnatal eine weiterführende Diagnostik. Die gewonnenen Erkenntnisse können zur differenzierten Beratung der werdenden Eltern und gemeinsamen Planung der weiteren Vorgehensweise bei pränatalen Auffälligkeiten genutzt werden.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 ZIELE PRÄNATALER DIAGNOSTIK

Die pränatale Diagnostik als Teilbereich der Medizin ist ein wesentlicher Bestandteil der Betreuung ratsuchender Schwangerer und des Ungeborenen. Mit ihr sollen morphologische, strukturelle, funktionelle und chromosomale Störungen vor der Geburt erkannt oder ausgeschlossen werden. Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse wird eine optimale Behandlung der Schwangeren und des ungeborenen Kindes ermöglicht. Es sollen Befürchtungen und Sorgen der Schwangeren objektiviert und abgebaut, sowie der Schwangeren Hilfe bei der Entscheidung über die Fortsetzung der Schwangerschaft gegeben werden.

Pränatale Diagnostik hat immer unter dem Bewusstsein des Anlasses, des Zieles und des Risikos der Untersuchung sowie der Grenzen der diagnostischen Möglichkeiten stattzufinden. Es ergeben sich aus den Zielen der Diagnostik Forderungen nach Wissen über Art und Schweregrad der vermuteten Störung, über die Sicherheit des Untersuchungsergebnisses, über Möglichkeiten des therapeutischen Vorgehens bei einem pathologischen Befund sowie resultierendem psychologischen, ethischen und rechtlichen Konfliktpotential bei Vorliegen eines pathologischen Befundes.

Wie in den meisten Bereichen der evidenten Medizin haben sich auch in der Pränataldiagnostik infolge der medizin-technischen Entwicklungen und dem über Jahrzehnte angesammelten medizinischen Wissen die ärztlichen Aufgaben und Möglichkeiten zunehmend ausgeweitet und differenziert.

In der vorliegenden Arbeit werden Zusammenhänge zwischen pränatalen Befunden und postnatalem Verlauf von Erkrankungen des Urogenitaltraktes, insbesondere der pränatalen Harntrakterweiterung, untersucht. Es werden die Schlussfolgerungen hinsichtlich der notwendigen Diagnostik und Therapie dargestellt.

## 1.2 PRÄNATALE SONOGRAPHIE

Mit der erstmaligen Einführung der Ultraschalluntersuchung in die Medizin 1928 (Engel und Schöne 1993) und der konsekutiven Weiterentwicklung bis zum heutigen Stand der Technik mit hochauflösenden Ultraschallsonden und dreidimensionaler Darstellung ist es neben vielen anderen Einsatzgebieten möglich geworden, die Entwicklung des Kindes schon während der Schwangerschaft zu beobachten und zu überwachen.

Nach heutigem Erkenntnisstand ist die nichtinvasive Ultraschalluntersuchung risikolos und oft wiederholbar (Engel und Schöne 1993). Somit darf sie als nahezu optimale Untersuchung zur Verlaufsbeobachtung der Schwangerschaft gelten und gehört folgerichtig zur Routinediagnostik.

Es ist der Technik der Ultraschalluntersuchung jedoch immanent, morphologische und strukturelle Gegebenheiten erfassen zu können, während auf funktionelle, chromosomale und molekulare Störungen nur indirekt geschlossen werden kann, bzw. diese durch weitergehende, zum Teil invasive Untersuchungen eruiert werden müssen. Da die pränatalen Untersuchungsmöglichkeiten eingeschränkt sind und sonographisch pathologische Befunde nur zum Teil postnatal persistieren (am Urogenitaltrakt zu 50%), ist es erforderlich, die Befunde postnatal zu bestätigen (Zöllner und Ringert 2001).

## 1.3 ANOMALIEN UND SONOGRAPHIE DES FETALEN HARNTRAKTES

Untersuchungen ergaben, dass fetale Anomalien insgesamt eine Prävalenz von 2-3% haben (Reddy und Mandell 1998). Das Auftreten kongenitaler fetaler Uropathien wird mit Inzidenzen zwischen 0,25% (Helin und Persson 1986) und 1,4% (Gunn et al. 1995) beschrieben. Sie gehören somit zur Gruppe der häufigsten kongenitalen Fehlbildungen. Zu den Formen urogenitaler Fehlbildungen gehören unter anderem die Harntraktobstruktionen, die zystische Nierenerkrankungen und missgebildete bzw. fehlpositionierte Nieren. Harntraktobstruktionen sind insbesondere die Ureterabgangsstenose (UAS), die Uretermündungsstenose (UMS) und die subvesikale Obstruktion (SVO). Letztere tritt vorwiegend bei männlichen Feten auf und ist dann

durch Urethralklappen bedingt. Die zystischen Nierenerkrankungen treten vorwiegend als multizystische und polyzystische Formen auf und zu den missgebildeten bzw. misspositionierten Nieren gehören z.B. die Nierendoppelanlage, die Nierenagenesie, die Nierendystopie und die Hufeisenniere.

Die Häufigkeit und große Bandbreite der Fehlbildungen des urogenitalen Organsystems erklärt sich vermutlich aus dessen komplizierter embryonaler Entwicklung (siehe 1.4). Erste Ultraschalluntersuchungen des fetalen Harntraktes fanden Ende der 60er Jahre statt (Robinson et al. 1968), und 1970 wurde erstmalig von einer pathologischen Abnormalität berichtet (Garrett et al. 1970).

Bis dahin wurden Kinder mit urogenitalen Fehlbildungen erst postnatal durch das Auftreten von Harnwegsinfektionen, Pyelonephritiden, Urosepsis, Schmerzen, einen palpablen Tumor, Gedeihstörungen oder Hämaturien identifiziert (Reddy und Mandell 1998). In diesem Stadium haben negative Auswirkungen auf die Funktion der Nieren des Patienten oftmals bereits stattgefunden. Mit einer zeitgerechten pränatalen Diagnostik des Urogenitalsystems ist in vielen Fällen mit einer Prognoseverbesserung zu rechnen.

Die Möglichkeit, Fehlbildungen mittels Ultraschall zu diagnostizieren, hängt vom Zeitpunkt der Untersuchung sowie von Art und Ausmaß der Erkrankung ab. Fetale Uropathien können frühestens in der 12. Schwangerschaftswoche diagnostiziert werden (Bronshtein et al. 1990). Während Nierenagenesien und missgebildete Nieren relativ gut erkannt werden können, hängt die Feststellung von Tumoren, Harnblasenanomalien und urogenitalen Fehlbildungen stark von ihrer Ausprägung ab. Zystische Nierenerkrankungen sind anhand der Parenchymbeschaffenheit zu erkennen, oft jedoch ohne die Möglichkeit einer eindeutigen Diagnose. Die Harntrakterweiterungen sind durch messbare Erweiterungen des Nierenbeckens und/oder des Ureters gut feststellbar, die genaue Diagnose ist oftmals auch hier erst postnatal zu stellen.

Auf die fetale Harntrakterweiterung wird unter Punkt 1.5 speziell eingegangen.

#### 1.4 EMBRYOLOGIE/PATHOEMBRYOLOGIE DES FETALEN HARNTRAKTES

Die Entwicklung der Niere beginnt in der 3.-4. SSW mit der Bildung der Vorniere (Pronephros), die sich im weiteren Verlauf wieder zurückbildet. Es folgt die Bildung der Urnieren (Mesonephros). Diese degeneriert ebenfalls bis auf kraniale Anteile, die mit der Gonadenanlage verschmelzen. Aus Verbindungen einzelner, temporärer Tubuli der Vor- und Urnieren entsteht der mesonephrogene Strang (Wolff-Gang), der Anschluss an die Kloake erhält. Auf ihm entwickelt sich später die Ureterknospe. Die Bildung der Nachnieren (Metanephros) als definitive Niere beginnt in der 5. SSW und dauert bis zur 36. SSW. Bei der Entwicklung der Nachnieren stimulieren sich die Ureterknospe und das metanephrogene Gewebe gegenseitig. Die Ureterknospe sprosst aus dem Wolff-Gang und beginnt sich, induziert durch metanephrogenes Gewebe, dichotom zu teilen. Aus ihr entstehen der Harnleiter, das Nierenbecken, die Nierenkelche und die Sammelrohre. Die dichotomen Aufzweigungen der Ureterknospe induzieren ihrerseits im metanephrogenen Blastem die Bildung epithelialer Nierenbläschen, aus denen sich Glomerulus, proximaler und distaler Tubulus sowie die Henle-Schleife entwickeln (Drews 1993).

Mit dem Längenwachstum des Embryos verlagern sich die Nieren passiv nach kranial. Hierbei kann es zu Fehllagerungen wie einer Beckenniere kommen. Vereinigen sich die kaudalen Anteile beider Nieren, so bildet sich die Hufeisenniere aus.

Durch die während der Entwicklung der Nieren auftretende gegenseitige Beeinflussung und Stimulation von Ureterknospe und metanephrogenem Gewebe (Grobstein 1967) kann es bei einem primären Defekt einer der beiden Strukturen zu verschiedenen Fehlbildungen, z.B. Nierendoppelanlage, Nierendysplasie, Nierenagenesie oder zystischen Nierenerkrankungen, kommen. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass es bei gentechnischer Veränderung von Molekülen, die an der Entwicklung der Nieren beteiligt sind, zu charakteristischen Veränderungen kam (Woolf und Winyard 2002). Weitere Studien zeigten, dass es Hinweise für genetisch bedingte Fehlbildungen des Harntraktes, einschließlich der Ureterabgangsstenose, gibt (Woolf und Winyard 2002).

## 1.5 DIE HARNTRAKTERWEITERUNG

Die Harntrakterweiterungen (HTE) haben von den Fehlbildungen des gesamten Urogenitaltraktes die größte Inzidenz (Malone 1996). Sie lassen sich pränatal aufgrund der in der 10.-12. SSW beginnenden Urinproduktion frühestens am Ende des ersten Schwangerschaftstrimesters beobachten (Filipas et al. 2000). Es lassen sich Verläufe mit transientem, stabilem, intermittierendem sowie progredientem Charakter beobachten. Die Inzidenzen der pränatalen Harntrakterweiterungen wurden mit 1,4% (Livera et al. 1989), 2,8% (Johnson et al. 1992) bis zu 7,7% (Gunn et al. 1995) beschrieben. Die Inzidenzen der postnatalen HTE liegen mit 0,17% (Helin und Persson 1986) bis 0,6% (Dejter und Gibbons 1989) deutlich unter den Inzidenzen der fetalen HTE. Eine große Anzahl der pränatal diagnostizierten Harntrakterweiterungen hat dementsprechend transienten Charakter und ist möglicherweise als physiologisch anzusehen.

Eine HTE manifestiert sich in der überwiegenden Zahl der Fälle in Form einer Erweiterung des Nierenbeckens. Das Ausmaß der Nierenbeckenerweiterung wird mit der Distanzmessung des anterior-posterioren Pyelondiameter (APPD) quantitativ erfasst. Er stellt einen einfach zu bestimmenden und sensitiven Parameter der HTE dar. Verschiedene Faktoren beeinflussen, neben dem quantitativen Ausmaß, die Bedeutung des APPD. Liegt bei der kontralateralen Niere einer erweiterten Niere ebenfalls eine HTE, eine andere schwere Nierenerkrankung oder im Extremfall eine Nierenagenesie vor, ist die Überwachung der HTE noch bedeutsamer. Eine Assoziation der HTE mit anderen Anomalien ist ebenfalls gegeben. Extrarenale Manifestationen von Anomalien, die in Verbindung mit einer HTE beobachtet wurden, sind u.a. die kongenitale Hüftluxation, M. Hirschsprung, kardiovaskuläre Anomalien und Neuralrohrdefekte (Romero 1987). Benacerraf und Mitarbeiter berichteten von einer Inzidenz des Down-Syndroms von 3,3% bei Vorliegen einer HTE (Benacerraf et al. 1990).

### 1.5.1 URSACHEN UND EINTEILUNG DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN

Lageanatomisch lassen sich subvesikale HTE und supravesikale HTE unterscheiden (Wilhelm 1995). Die subvesikale Obstruktion (SVO) ist durch das Auftreten einer

Megablase gekennzeichnet und je nach Ausprägung mit Megaureter und Nierenbeckenerweiterung (NBE) bilateral assoziiert. Die SVO tritt sporadisch auf und ist meist durch Urethralklappen bedingt, dann jedoch nur bei männlichen Feten. Weiterhin kann sie Teil einer komplexen Fehlbildung, wie z.B. dem Prune-belly-Syndrom, sein.

Supravesikal gibt es zwei Bereiche des Harntraktes, die für die Manifestation einer Ursache der HTE prädestiniert sind. Dies ist zum Einen der Bereich der Mündung des Ureters in die Harnblase und zum Anderen der Abgang des Ureters aus dem Nierenbecken. Bei der intrinsischen Stenose kommt es aufgrund ungenügender Kanalisation des Ureters, die sich während der Organogenese im vorerst geschlossenen Ureter von der Mitte zu den Enden vollzieht, zur Uretermündungsstenose (UMS) oder zur Ureterabgangsstenose (UAS) (Mahony 1994). Liegt die Stenose im Bereich der Uretermündung, so kommt es je nach Ausprägung zur Erweiterung des Ureters und des Nierenbeckenkelchsystems. Bei einer subpelvinen Stenose kommt es zur Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems.

Als extrinsische Ursache kann jede Kompression der Harntraktstrukturen von außen, wie z.B. kreuzende Gefäße oder Tumoren, zu einer HTE führen.

Eine weitere Ursache der HTE besteht in der Entwicklungsstörung der Wandmuskulatur und neurogenen Läsionen von verschiedenen Anteilen des Harntraktes, besonders des Ureters.

Der submuköse Verlauf des Ureters in der Wand der Harnblase verhindert normalerweise den Rückfluss des Urins in den Ureter. Ist dies aufgrund atypischen Verlaufs des Ureters oder Ektopie der Uretermündung nicht mehr gegeben, so liegt ein vesikoureteraler Reflux (VUR) vor. Dieser stellt sich in der Ultraschalluntersuchung wie die UMS mit einer Erweiterung des Ureters und des Nierenbeckens dar (Riedmüller und Köhl 2000).

Ein großer Teil der HTE manifestiert sich jedoch ohne derzeit fassbare Ursache.

### 1.5.2 FOLGEN UND RISIKEN DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN

Auf die Gesundheit des Individuums bezogen reichen die Folgen einer Harntrakterweiterung von fehlender Beeinträchtigung während des gesamten Lebens über chronische Erkrankungen bis zu lebensbedrohlichen Zuständen.

Organspezifisch kommt es pränatal bei frühzeitig auftretender und hochgradiger Harntrakterweiterung zur urogenitalen Dysplasie der Niere (Filipas et al. 2000). Es gibt Hinweise auf die Möglichkeit einer Involution dysplastischer Nieren, so dass sich das Bild einer Nierenagenese ergibt (Mesrobian et al. 1993). Tritt die HTE im fortgeschrittenen pränatalen Verlauf auf, kann es durch Reduktion des Parenchyms infolge Hypoplasie zu verringerter Nephronanzahl und somit zur Funktionseinschränkung kommen (Sigel 2001). Bei einseitiger Erkrankung der Nieren wird ein extremer Funktionsverlust durch die kontralaterale Niere im Sinne einer Hypertrophie kompensiert. Ist diese kontralaterale Niere vorgeschädigt, bleibt die zu erwartende Hypertrophie aus und es ist durch die Mehrbelastung mit einem vorzeitigem Funktionsverlust der Niere mit HTE zu rechnen (Sigel 2001). Bei beidseitig verminderter Funktion kann pränatal ein Oligohydramnion, mit der Folge der pulmonalen Hypoplasie, entstehen.

Postnatal ist das Risiko einer Infektion, insbesondere einer Pyelonephritis, bei vorhandener Harnabflussstörung deutlich erhöht. Durch auftretende Infektionen können Parenchymnarben entstehen, mit der Folge eines Hypertonus sowie einer Funktionsminderung der Niere. Eine Funktionsminderung kann postnatal aufgrund des pränatalen Verlaufs bereits vorhanden sein. Schreitet eine Funktionsminderung beidseitig fort, kommt es zur terminalen Niereninsuffizienz.

### 1.5.3 DIAGNOSTIK DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN

Hauptinstrument sowohl der prä- als auch der postnatalen Diagnostik ist die Sonographie.

In der pränatalen Untersuchung stellen sich die Nieren, die frühestens ab der 9. SSW sichtbar sind (Pilu und Nicolaidis 1999), im Longitudinalschnitt als elliptoide

Strukturen und im Transversalschnitt als rundliche Figuren beiderseits der Wirbelsäule dar. Echogenität und Größe der Nieren ändern sich in physiologischer Weise im Verlauf der Schwangerschaft. Die Harnblase lässt sich zum Ende des ersten Trimesters darstellen. Die Menge der Amnionflüssigkeit gibt, unter Beachtung anderer Einflüsse, Hinweise auf mögliche Funktionseinschränkungen der Nieren.

Seit einiger Zeit wird versucht, eine genauere Aussage über die Nierenfunktion durch Bestimmung der Elektrolyte und Mikroglobuline aus perkutan entnommenen Amnionharn treffen zu können (Wilhelm 1995).

Postnatal wird die Sonographie als basisdiagnostische Untersuchung eingesetzt. Die Nieren erscheinen im Ultraschallbild elliptisch im Longitudinalschnitt und rundlich bis oval im Transversalschnitt. Das Nierenbecken-Kelchsystem bildet zusammen mit den Gefäßen das Mittelecho, welches sich im Längsschnitt als langgestrecktes echointensives Band und im Querschnitt als anteromedial gelegenes Oval nachweisen lässt. Umgeben wird das Mittelecho von dem echoarmen Parenchymsaum.

Für den unteren Harntrakt (Blase und Urethra) hat nach der Sonographie die Miktionscysturothographie (MCU) die größte Bedeutung. Mit ihr können sowohl morphologische als auch funktionelle Aussagen getroffen werden. Im Bereich des oberen Harntraktes wird zur Beurteilung der Funktion der Nieren und des Harnabflusses die Isotopennephrographie verwendet. Die Mercapto-Acetyl-3-Guanidin (MAG-3)-Diuresiszintigraphie gilt zur Zeit als die beste Methode um die Abflussverhältnisse des oberen Harntraktes zu beurteilen und somit eine obstruktive Uropathie festzustellen (Beetz et al. 2001). Gleichzeitig dient diese Untersuchung der seitengetrennten Funktionsbeurteilung.

#### 1.5.4 THERAPIE DER HARNTRAKTERWEITERUNGEN

Pränatal sind die Therapiemöglichkeiten stark eingeschränkt. Bei einigen schweren Fällen wurde versucht, eine intrauterine Punktion des erweiterten Nierenbeckens oder der Harnblase bzw. die Implantation eines Shunts durchzuführen. Aufgrund der hohen Komplikationsrate, in einer Untersuchung von 57 Fällen betrug sie 44% (Elder et al.

1987), und der bisher nicht bestimmten Effektivität (Malone 1996) ist diese Therapie zur Zeit nicht akzeptiert. Im Regelfall erfolgt eine periodische Überwachung.

Postnatal ist die Therapie je nach Ursache und Ausmaß der Störung unterschiedlich. Die Möglichkeit einer konservativen Therapie besteht in einer antibiotischen Infektionsprophylaxe. Diese ist bei allen Formen der Obstruktion anzustreben (Beetz et al. 2001). Im weiteren wird der Verlauf mit den gegebenen Untersuchungsmöglichkeiten überwacht.

Eine operative Therapie ist bei einer Obstruktion bzw. bei einem vesikoureteralen Reflux möglich. Es besteht jedoch die Frage, wann eine operative Therapie indiziert ist. Für die UAS wurde in den 80er Jahren eine frühzeitige und sofortige operative Intervention bei pränataler Harntrakterweiterung propagiert. Diese Ansicht hat sich zunehmend gewandelt. Aufgrund ihrer Untersuchungen kamen Ransley und Kollegen erstmals zu dem Ergebnis, dass eine frühzeitige Operationsindikation bei Kindern mit pränatal diagnostizierter einseitiger Harntrakterweiterung nicht besteht, und stattdessen eine manifeste Obstruktion nachgewiesen werden sollte (Ransley et al. 1990). Als wesentliche Kriterien zur Beurteilung einer manifesten und somit therapiebedürftigen Obstruktion werden heute das Ausmaß der festgestellten Nierenbeckenkelchdilatation, der Nuklidabfluss im Diureseszintigramm und die seitengetrennte Nierenfunktion bestimmt (Beetz et al. 2001). Es bestehen unterschiedliche Auffassungen, wie diese Kriterien zur Definition einer bestehenden Obstruktion genutzt werden. Dhillon kam aufgrund einer Studie zu dem Schluss, dass der anterior-posteriore Pyelondiameter (APPD) der aussagekräftigste Parameter zur Operationsentscheidung ist (Dhillon 1998). Von anderen Autoren wird die Auffassung vertreten, dass die Obstruktion mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei bestehender Harntrakterweiterung definiert ist (Koff und Campbell 1994). Dem steht die Meinung gegenüber, dass eine Obstruktion bereits bei pathologischem Nuklidabfluss im Diureseszintigramm und normaler Nierenfunktion gegeben ist (Peters 1995). Diese sollte operativ therapiert werden, um das funktionelle Potential einer sich entwickelnden Niere nicht zu begrenzen. Unter Beachtung dieses Gesichtspunkts wurde die therapiebedürftige Obstruktion an der Universitäts Kinder- und Jugendklinik (UKK) Jena außer durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion ebenfalls durch einen wiederholt pathologischen Nuklidabfluss bei

noch normaler Partialfunktion im Diuresiszintigramm definiert. Neben diesen Hauptkriterien sind in die Therapieentscheidung weitere Faktoren wie z.B. das Alter des Kindes, die Dynamik der Untersuchungsergebnisse in Verlaufskontrollen, das Vorhandensein weiterer Fehlbildungen oder aufgetretene Infektionen mit einzubeziehen.

Die Obstruktion im Bereich des Ureterabgangs wird operativ mit der Nierenbeckenplastik therapiert. Hier hat sich die Technik nach Anderson-Hynes als Standardtechnik durchgesetzt (Schönberger und Gremse 1993). Als vorläufige Druckentlastung kann eine perkutane Nephrostomie oder eine Pyelocutaneostomie angelegt werden.

Liegt die Ursache der Obstruktion im Bereich der Uretermündung wird als operative Maßnahme eine Ureterocystoneostomie (UCN) durchgeführt, dies entweder nach temporärer Ureterocutaneostomie oder durch UCN in einer einzeitigen Operation.

Bei SVO kommt operativ der frühzeitigen, dauerhaften Druckentlastung vorrangige Bedeutung zu (Sigel 2001). Dies kann zeitweilig über einen suprapubischen Verweilkatheter erfolgen. Als kausale Behandlung wird die Abflußbehinderung bei Vorliegen von Harnröhrenklappen durch eine Klappenresektion beseitigt.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt bei stark verminderter (< 15%) oder fehlender Funktion die Nephrektomie dar. Als Ultima Ratio verbleiben bei beidseitigem Nierenversagen die Dialyse und die Nierentransplantation.

## 1.6 DER ANTERIOR-POSTERIORE PYELONDIAMETER (APPD)

Die optimale Strategie für das postnatale Management einer obstruktiven Harntrakterweiterung ist noch in Diskussion. Die Voraussetzung zur Planung einer Strategie besteht jedoch eindeutig in einer frühzeitigen und genauen Diagnose der Erkrankung. Das erste Zeichen einer Harntraktobstruktion ist eine pränatale Nierenbeckenerweiterung, die mit dem anterior-posterioren Pyelondiameter (APPD) als einfach zu bestimmenden und sensitiven Parameter erfasst wird.

Unschärf und viel diskutiert ist die prognostische Signifikanz des pränatal gemessenen APPD für das Auftreten einer postnatalen Nierenerkrankung und somit für das prä- und

postnatale Vorgehen bei minimaler HTE. Wie schon unter 1.5 angeführt, sind viele Fälle pränataler Harntrakterweiterungen transienter Natur und bedürfen keiner Intervention. Ein weiterer Anteil der persistierenden HTE bildet sich postnatal spontan zurück und hat ebenfalls keine klinische Relevanz. Grignon beurteilt den pränatalen APPD unter 10 mm als physiologisch und keiner weiteren Diagnostik bedürftig (Grignon et al. 1986). Thomas plädiert ebenso für einen restriktiven Einsatz pränataler Diagnostik unter dem Gesichtspunkt, dass nur wenige Kinder mit Erkrankung nicht erfasst werden und durch die geringere Anzahl an Untersuchungen die Verunsicherungen der Eltern verringert wird, sowie Kosten im Gesundheitssystem gesenkt werden (Thomas et al. 1994). Andere Studien schlagen vor, weitere Diagnostik bei einem APPD  $\geq 4$  mm bis zur 33. Schwangerschaftswoche (SSW) und  $\geq 7$  mm ab der 33. SSW anzustreben (Corteville et al. 1991, Adra et al. 1995). Wiederum andere Autoren plädieren aufgrund ihrer Studien dafür, unabhängig vom Zeitpunkt der pränatalen Messung, bei einem APPD  $> 4$  mm postnatal antibiotische Prophylaxe und intensive Diagnostik zu beginnen (Dudley et al. 1997, Ouzounian et al. 1996, Jaswon et al. 1999). Wilson und Mitarbeiter schlagen eine wiederholte Sonographie zwischen der 30.-40. SSW vor, bei einem APPD  $> 5$  mm vor der 28. SSW und eine postnatale Diagnostik bei persistierender HTE (Wilson et al. 1997). Verschiedene Autoren fordern das Vorhandensein weiterer Merkmale, z.B. Kelchdilatation oder Megaureter als Voraussetzung für weitere Diagnostik (Harding et al. 1999, Broadley et al. 1999). Es zeigt sich also ein weitgefächertes Spektrum an Meinungen und Positionen über die Bedeutungen und Konsequenzen von pränatal gemessenen APPD.

Ausgehend von dem in der UKK Jena angewandten, postnatalen Diagnostik- und Therapieschema werden in der vorliegenden Arbeit entsprechend den unter 1.1 genannten allgemeinen Zielen der Pränataldiagnostik Aussagen zur prognostischen Bedeutung des pränatalen APPD getroffen. Diese beziehen sich einerseits auf die Möglichkeit der Differenzierung von Patienten mit pränataler Harntrakterweiterung die keine weitere Diagnostik benötigen, von Patienten mit pränataler Harntrakterweiterung bei denen weitere Diagnostik erforderlich ist. Andererseits beziehen sich die Aussagen auf die Möglichkeit der Differenzierung von Patienten mit postnatal konservativer Behandlung von Patienten mit postnatal operativer Behandlung. Weiterhin werden die

Übereinstimmung der prä- und postnatalen Diagnosen untersucht, die Assoziation von Erkrankungen des Harntraktes mit Fehlbildungen anderer Organe und die Bedeutung eines pränatal festgestellten erweiterten Ureters. Mit Hilfe der Ergebnisse soll eine effektivere Diagnostik und Therapie sowie eine genauere Beratung der werdenden Eltern in einem perinatalen Konsil möglich sein.

## ZIELSTELLUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden folgende Fragestellungen anhand der retrospektiv ermittelten Daten von 196 Kindern untersucht.

- Analyse des Auftretens der verschiedenen Harntraktanomalien prä- und postnatal und Untersuchung der Übereinstimmung von prä- und postnataler Diagnose.
- Ermittlung der prognostischen Bedeutung des in der Fetalzeit gemessenen anterior-posterioren Pyelondiameters (APPD) hinsichtlich der Unterscheidung von Patienten mit postnatal diagnostizierter Ureterabgangs- bzw. Uretermündungsstenose und Patienten mit leichter bzw. nicht vorhandener Pyelonerweiterung.
- Ermittlung der prognostischen Bedeutung des in der Fetalzeit gemessenen anterior-posterioren Pyelondiameters (APPD) hinsichtlich der Unterscheidung von postnatal operativ und konservativ behandelten Patienten mit Ureterabgangs- bzw. Uretermündungsstenose.
- Analyse der aufgetretenen vesikoureteralen Refluxes, der pränatal diagnostizierten Megaureteren und Untersuchung hinsichtlich vorhandenen Zusammenhängen.
- Analyse der Assoziation der renalen Diagnosen mit dem Auftreten von Anomalien anderer Organe bzw. Organsysteme.
- Konsequenzen aus den Ergebnissen für die prä- und postnatale Diagnostik, das prä-, peri- und postnatale Management, einschließlich der Beratung der Schwangeren, und eine mögliche Intervention.

## 3 PATIENTEN UND METHODEN

### 3.1 PATIENTEN UND STUDIENDESIGN

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 196 Patienten, geboren zwischen dem 01.01.1990 und dem 31.12.1999, erfasst. Die Geschlechtsverteilung betrug männlich : weiblich = 134 (68,4%) : 62 (31,6%). Es wurden prä- und postnatal insgesamt 1003 Sonographieuntersuchungen durchgeführt, mit einem Durchschnitt von 5,27 Sonographieuntersuchungen/Patient. Es liegt zu jedem Patient mindestens ein prä- und ein postnataler Sonographiebefund des Harntraktes vor.

Pränatal erfolgte ein fetales Screening durch den behandelnden Gynäkologen. Bei vorliegendem Verdacht auf eine Nierenanomalie beim Feten wurden die Schwangeren zur sonographischen Feindiagnostik in die Universitäts-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Jena (UFK Jena) überwiesen. Datenquelle der pränatalen Befunde waren die Befunde der Anomaliediagnostik und die Sonographiebilder, die im Rahmen der Feindiagnostik an der UFK Jena im Zeitraum 1989-1999 und in der Ambulanz von Dr. Eichhorn und Frau Dr. Martin in Weimar im Zeitraum 1995-1999 erhoben wurden. Die pränatalen Befunde von 191 Patienten stammten aus der UFK Jena, die der verbleibenden 5 Patienten aus der Ambulanz Dr. Eichhorn/Dr. Martin. Es fanden 362 Sonographieuntersuchungen statt mit durchschnittlich 1,85 Untersuchungen/Patient. Postnatal wurden die Patienten aufgrund der pränatal festgestellten Nierenanomalie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Jena (UKK Jena) weiterbehandelt. Die postnatalen Daten entstammten ausschließlich den Krankenakten und sonographischen Untersuchungen der UKK Jena. Die Anzahl der postnatalen Sonographieuntersuchungen betrug 641, mit einem Durchschnitt von 3,27 Untersuchungen/Patient. Bei entsprechendem Befund wurde weitere nephrologische Diagnostik angeschlossen, so dass bis zum 3. Lebensmonat eine Diagnose vorlag. Der Beobachtungszeitraum umfasste 0,01-109 Monate, mit einem Median von 3,48 Monaten und einem Mittelwert von 11,9 Monaten.

## 3.2 SONOGRAPHIE

### 3.2.1 PRÄNATALE SONOGRAPHIE

Die pränatalen Untersuchungen wurden zwischen der 18. SSW und 42. SSW durchgeführt. Die Nieren wurden hinsichtlich Echogenität, Größe, Lage und vorhandener Strukturanomalien beurteilt, die Harnblase hinsichtlich Füllungszustand und Wanddicke.

Bis 1994 wurde bei Auffälligkeiten jede 2. Woche eine Folgeuntersuchung durchgeführt, ab 1994 im Regelfall im Abstand von 4 Wochen. Ausnahmen waren schwere Veränderungen, die einer engeren Überwachung bedurften.

Während des Zeitraums vom 01.01.1990-31.12.1999 waren in der UFK insgesamt 4 Ärzte als Untersucher beteiligt. Als Untersuchungsgerät diente ein Toshiba SSA 270 A mit einem transabdominalen 3,5 MHz-Schallkopf.

Es wurden maximal 3 Untersuchungen entsprechend 3 Gestationsintervallen (Punkt 3.9) je Patient ausgewertet. Zu jeder Untersuchung wurden das errechnete und biologische Alter des Feten, die Nierenmaße (Länge, Breite, Tiefe), der anterior-posteriore Pyelondurchmesser (APPD), die Parenchymbeschaffenheit, vorhandene Ureterdilatationen, die Harnblasenfüllung, die Fruchtwassermenge und assoziierte Anomalien erfasst. Es wurden durchgeführte Chromosomenanalysen, sowie perinatale Konsilien vermerkt. An den perinatalen Konsilien nahmen die Eltern, ein Pränataldiagnostiker, ein Neonatologe, ein Kinderurologe und ein Kindernephrologe teil.

### 3.2.2 POSTNATALE SONOGRAPHIE

Postnatal wurden die Kinder mit einem Gerät der Marke Acuson XP 128/10 und Schallköpfen von 5 oder 7 MHz untersucht. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes waren 2 Untersucher beteiligt. Die Untersuchung erfolgte in Bauch- bzw. Rückenlage des Kindes.

Zu jedem Kind wurden die Sonographiebefunde am Ende der ersten Lebenswoche, zum

Zeitpunkt des 1. Monats, des 3. Monats und des 12. Monats sowie der letzten durchgeführten Untersuchung erfasst, von denen insbesondere die Befunde des 3. Lebensmonats für die Diagnosestellung entscheidend waren. Jeder Befund beinhaltete die Ermittlung bzw. Beurteilung von Zeitpunkt der Untersuchung, Gewicht und Körperlänge des Patienten, den Nierenmaßen (Länge, Breite, Tiefe), des APPD, der Parenchymbeschaffenheit, vorhandenen Ureterdilatationen, vorhandenen Ureterocelen und Harnblasenanomalien. Das Nierenbecken ist im Normalfall maximal bis 2 mm weit. Lag eine Erweiterung vor, so wurde diese im anterior-posterioren Pyelondurchmesser (APPD) in mm vermessen, sowie vorhandene Kelcherweiterungen beurteilt.

Die Gradeinteilung der Erweiterung erfolgte an der UKK in Anlehnung an die vorgeschlagene Klassifikation der Society for Fetal Urology (Fernbach et al. 1993). Zusätzlich zur vorgeschlagenen Einteilung wurde zwischen Grad II a und II b unterschieden (Tab. 3.1).

Tab. 3.1 Postnatale Gradeinteilung der APPD - Erweiterung in Anlehnung an die Klassifikation der Society for Fetal Urology (Fernbach et al. 1993)

	<i>MERKMAL</i>	<i>APPD</i>
Grad 0	keine Kelchdilatation	< 3 mm
Grad I	keine Kelchdilatation	≤ 5 mm
Grad II a	keine Kelchdilatation	> 5 mm
Grad II b	Kelchdilatation jedoch nicht alle dilatiert	> 5 mm
Grad III	alle Kelche dilatiert mit leichter Parenchymverschmälerung	> 5 mm
Grad IV	Kelchdilatation mit erheblicher Parenchymverschmälerung	> 5 mm

### 3.3 RADIOLOGISCHE MIKTIONSCYSTURETHROGRAPHIE (MCU)

Mit der Miktionscysturethrographie wird ein vesikoureteraler Reflux nachgewiesen und beurteilt, die Harnblase hinsichtlich Wandstruktur, Lumen und Entleerung beurteilt, sowie die Urethra dargestellt.

Die Indikation zur MCU besteht an der UKK Jena bei einer Nierenbeckenerweiterung Grad III oder IV, bei einem dilatierten Ureter, bei Verdacht auf VUR und bei Jungen mit bilateraler Nierenbeckenkelcherweiterung zum Ausschluss einer SVO.

Die Untersuchung erfolgte durch Injektion des wasserlöslichen Kontrastmittelgemischs (2/3 0,9%ige NaCl-Lösung und 1/3 Kontrastmittel) über einen Urethalkatheter bei Mädchen und über eine suprapubische Blasenpunktion bei Jungen. Bei urethraler Katheterisierung wurde die Harnblase nach Entleerung des Urins mit KM-Gemisch gefüllt. Im Falle der suprapubischen Punktion erfolgte die Injektion von 20ml KM-Gemisch nach vorherigem Abpunktieren derselben Menge sterilen Urins. Als Kontrastmittel wurde Peritrac<sup>®</sup> 300 verwendet. Die Röntgenaufnahmen fanden während der Füllungsphase der Blase und während der anschließenden Miktion statt. Die Graduierung des vesikoureteralen Refluxes erfolgte nach der Internationalen Klassifikation der Reflux Study Group in 5 Schweregrade (Lebowitz et al. 1985), dargestellt in Tabelle 3.2.

Tab. 3.2 Klassifikation des vesikoureteralen Refluxes nach der International Reflux Study Group (Lebowitz et al. 1985)

---

Grad I:	Reflux erreicht das Nierenbecken nicht, unterschiedliche Dilatation des Ureters
Grad II:	Reflux erreicht das Nierenbecken, keine Dilatation des Hohlraumsystems, Fornices normal geformt
Grad III:	leichte oder mäßige Dilatation des Ureters mit oder ohne Kinking und/oder leichte oder mäßige Erweiterung des Hohlraumsystems, Fornices normal oder nur leicht verplumpt
Grad IV:	mäßige Erweiterung des Ureters mit oder ohne Kinking, mäßige Erweiterung des Hohlraumsystems, Fornices verplumpt, Impressionen der Papillen noch sichtbar
Grad V:	starke Erweiterung des Ureters mit Kinking, starke Erweiterung des Hohlraumsystems, papilläre Impressionen in der Mehrzahl der Kelche nicht mehr sichtbar

---

### 3.4 <sup>99m</sup>Tc-MAG 3-DIURESESZINTIGRAPHIE

Diese nuklearmedizinische Untersuchung anhand des mit <sup>99m</sup>Technetium markierten Radionukleotids Mercapto-Acetyl-III-Glycin ermöglicht die bildliche Darstellung des Harntraktes und die Beurteilung der Harnabflussverhältnisse (Zöllner und Ringert 2001).

Die Indikation zur Durchführung der Untersuchung war bei einer Nierenbeckenkelcherweiterung Grad III oder IV gegeben.

Die Gabe des Radionukleotids erfolgte i.v. bei dem durch standardisierte Flüssigkeitsgabe gut hydrierten Kind. Die Aktivitätskonzentration in den Nieren, den Ureteren und der Harnblase wurde von der Injektion beginnend über einen Zeitraum bis zu 150 Minuten registriert. 20 Minuten nach Applikation des Radiopharmakons erfolgte erstmals die Gabe einer an das Körpergewicht angepassten Dosis Furosemid. Nach weiteren 30 Minuten erfolgte eine zweite Gabe. Ausgewertet wurden die am Beginn der Sekretionsphase bestimmte Partialfunktion der Nieren sowie der Kurvenverlauf des Nuklidabflusses mit Bestimmung der Halbwertszeit nach Furosemidgabe. Ein Kurvenverlauf entsprechend Abb. 3.1A schließt eine Harntransportstörung sicher aus. Abb. 3.1B entspricht dem Befund einer szintigraphisch relevanten Harnabflussstörung. Die in Abb. 3.1C dargestellte Kurve findet sich bei szintigraphisch nichtrelevanter Harnabflussstörung. Abb. 3.1D stellt einen uneindeutigen Befund dar. Hinsichtlich der Partialfunktion galt die seitenvergleichende Funktionseinschränkung einer Niere < 43% als pathologisch.

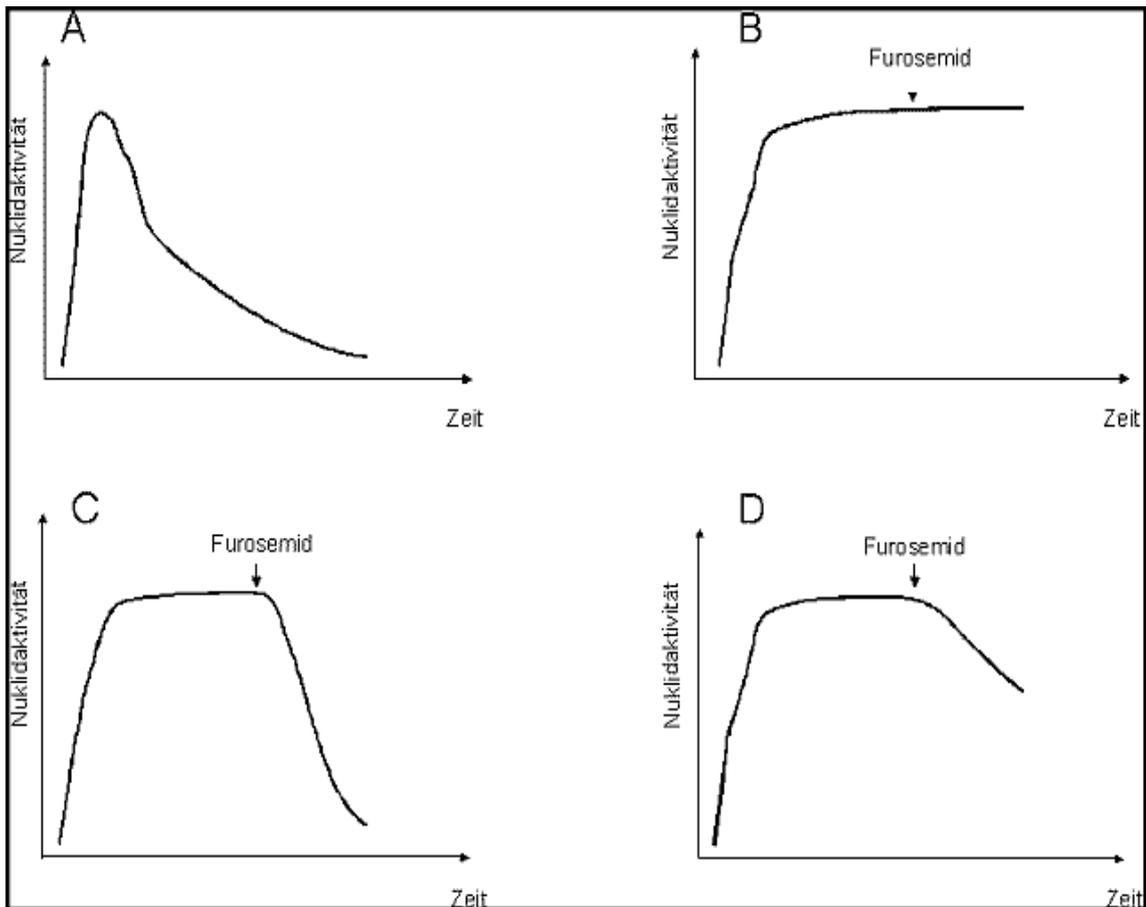


Abb. 3.1 Kurvenverlauf der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG 3-Diureseszintigraphie nach O'Reilly (O'Reilly 1986): A) sofortige Elimination des Isotops innerhalb 20 min nach Applikation, Ausschluss einer Harntransportstörung B) Anstieg der Nuklidaktivität unbeeinflusst von der Furosemidapplikation, szintigraphisch relevante Harnabflussstörung C) Elimination des Isotops nach Furosemidgabe, szintigraphisch nicht relevante Harnabflussstörung D) mäßiger Abfluss des Isotops nach Furosemidgabe, uneindeutiger Befund

### 3.5 FESTLEGUNG DER DIAGNOSEN

Für jedes Kind wurden Diagnosen für den pränatalen und für den postnatalen Zeitraum gestellt.

Die pränatalen Diagnosen wurden für jeden Patient anhand der durchgeführten Sonographieuntersuchung gestellt. Eine Nierenbeckenerweiterung (NBE) wurde nach den Kriterien der UFK Jena definiert: APPD > 4 mm bis zur 20. SSW, APPD > 5 mm bis zur 30. SSW und APPD > 7 mm bis zur Geburt. Ein flüssigkeitsgefüllter Ureter

wurde als Megaureter definiert. Die Diagnose NZ = Nierenzysten beinhaltete bis zu 3 isolierte Einzelzysten. Lagen mehr als 3 Einzelzysten vor, wurde die Diagnose MCKD gestellt.

Die postnatalen Diagnosen ergaben sich aus den Ergebnissen der durchgeführten Diagnostik bis zum 3. Lebensmonat. Diese beinhaltete in jedem Fall die Sonographieuntersuchung und bei vorliegender Indikation (siehe 3.3) zusätzlich eine MCU.

Renale Einheiten (bestehend aus Niere mit dazugehörigem Ureter) ohne NBE, ohne Megaureter und ohne weitere Auffälligkeit erhielten die Diagnose Normal.

Renale Einheiten mit einer Nierenbeckenerweiterung Grad I bis Grad II b (siehe Tab. 3.1) ohne Megaureter entsprachen der Diagnose NBE, renale Einheiten mit einer Nierenbeckenerweiterung Grad III bis IV ohne Megaureter entsprachen der Diagnose UAS = Ureterabgangsstenose. Renale Einheiten mit Megaureter und NBE entsprachen der Diagnose UMS = Uretermündungsstenose, sofern ein vesikoureteraler Reflux (VUR) ausgeschlossen worden war.

Ein solitärer Megaureter (MU), ohne Dilatation des Nierenbeckens, wurde postnatal als separate Diagnose erfasst, ebenfalls unter Ausschluss eines Refluxes.

Der vesikoureterale Reflux wurde als separate Einheit erfasst.

Jeweils prä- und postnatal erfolgte eine Unterscheidung zwischen der patientenbezogenen „Hauptdiagnose“ und der auf die Niere mit dazugehörigem Ureter bezogenen „Diagnose der renalen Einheit“.

Die Hauptdiagnose entspricht bei Patienten mit bilateral auffälligem Nierenbefund der Diagnose mit stärkerer Potenz zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Als „gravierend“ wurde eine Diagnose mit starker Potenz zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingestuft. Dem entsprachen die Diagnosen SVO, VUR, UAS, UMS, NDA, NDYSP, ANOM, HUF, MCKD, NA und NHYPO.

Die Untersuchung zur Übereinstimmung von prä- und postnataler Diagnose erfolgte an den Diagnosen der renalen Einheiten. Pränatal wurde für jeden Fetus eine Erstdiagnose, für den Zeitraum vor der 28. SSW, und eine Abschlussdiagnose, für den Zeitraum nach der 28. SSW, festgelegt. Bezugsdiagnose war die postnatale Diagnose im 3. Lebensmonat.

### 3.6 EINTEILUNG ZUR ANALYSE DES PRÄNATALEN APPD

In die Untersuchung zum Aussagewert des pränatalen APPD wurden nur die renalen Einheiten mit den postnatalen Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS einbezogen. Patienten mit ipsi- oder kontralateral anderer Diagnose waren von der Untersuchung ausgeschlossen. Entsprechend dem Diagnostik- und Therapieschema der UKK Jena, bei dem ab einer sonomorphologischen Nierenbeckenerweiterung Grad III weiterführende Funktionsdiagnostik durchgeführt wird, wurde eine Gruppe „Physiologisch“, renale Einheiten mit den Diagnosen Normal und NBE beinhaltend, und eine Gruppe „Klinisch relevant“, renale Einheiten mit den Diagnosen UAS und UMS beinhaltend, gebildet. Die einzelnen Diagnosen sowie die Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ wurden hinsichtlich ihrer Unterscheidbarkeit anhand des pränatal gemessenen APPD untersucht.

Die Patienten der Gruppe „Physiologisch“ wurden ausschließlich konservativ behandelt, die Therapie der Patienten der Gruppe „Klinisch relevant“ -konservativ versus operativ richtete sich nach den Ergebnissen der weiteren Untersuchungen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphie und MCU. Eine Indikation zur Operation war bei einer Halbwertszeit des Nuklidabflusses  $> 20$  Minuten nach Furosemidgabe und einer Partialfunktion  $< 43\%$  im MAG3-Szintigramm bzw. bei einer wiederholten Halbwertszeit des Nuklidabflusses  $> 20$  Minuten nach Furosemidgabe gegeben. Bei aufgetretener Infektion des Harntraktes wurde ebenfalls die Indikation zur OP gestellt. Die renalen Einheiten der Gruppe „Klinisch relevant“ wurden auf ihre Unterscheidbarkeit bezüglich konservativer bzw. operativer Therapie anhand des pränatal gemessenen APPD untersucht. In Abbildung 3.2 ist das angewandte Untersuchungsschema der UKK Jena und die Einteilung der Gruppen graphisch dargestellt.

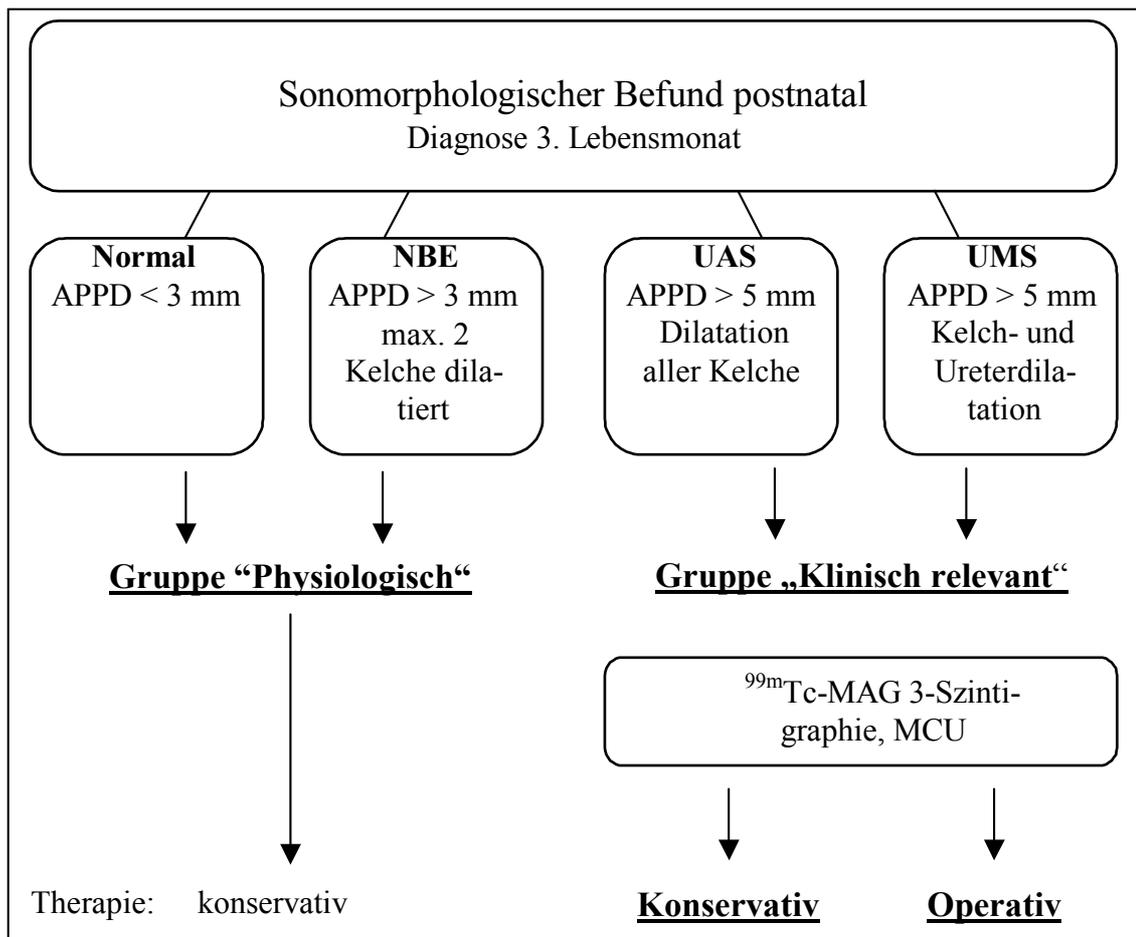


Abb. 3.2 Untersuchungsschema der UKK Jena für die renalen Einheiten mit den Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS und deren Einteilung in die Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ nach sonomorphologischem Befund, sowie „Konservativ“ und „Operativ“ nach weiterführender Diagnostik für die Auswertung des pränatalen APPD

Um eine prädiktive Aussage des APPD für verschiedene pränatale Zeiträume treffen zu können wurden die pränatalen Befunde der Patienten 3 Gestationsintervallen, im weiteren mit GI I, GI II und GI III bezeichnet, zugeordnet. Der Zeitraum für GI I umfasste die Schwangerschaftswochen 18+0 – 25+6, für GI II die SSW 26+0 – 34+6 und für GI III den Zeitraum von der 35. SSW bis zur Geburt.

Im Idealfall hatte ein Fetus in jedem GI einen Befund. Es lag jedoch bei einem Teil der Fälle nicht in jedem Gestationsintervall ein pränataler Befund vor.

### 3.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die univariate Statistik zur Beschreibung des pränatalen APPD wurden Median und Variationsbreite verwendet.

Die graphische Umsetzung der Ordnungsstatistiken der APPD-Werte erfolgte mit Boxplots. In diesen sind die Kästen durch die 25. und 75. Perzentile begrenzt und der Median durch einen Querstrich innerhalb des Kastens gekennzeichnet. Der Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile entspricht dem Interquartilsabstand, in diesem Bereich liegen entsprechend 50% aller Werte. Die Variationsbreite gibt die Spanne zwischen kleinsten und größten gemessenen Wert wieder. Der Bereich der inneren Eingrenzung entspricht dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes über der 75. bzw. unter der 25. Perzentile. Dieser Bereich ist durch Whiskers eingegrenzt. Werte außerhalb der inneren Eingrenzung sind mit „\*“ gekennzeichnet und liegen bis zu einem Bereich des 3fachen der Interquartilsabstandes über der 75. bzw. unterhalb der 25. Perzentile. Werte die außerhalb dieses Bereiches liegen sind mit „°“ gekennzeichnet.

Die Normalverteilung nach Gauß ist mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes überprüft worden. Vor der Prüfung des Unterschiedes des APPD zwischen den einzelnen Diagnosen wurde die Rangverteilung mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ermittelt. Zur Prüfung von Unterschieden der einzelnen Diagnosen, der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“, der konservativ und operativ behandelten Einheiten sowie der refluxiven und nichtrefluxiven Einheiten wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Signifikanz lag bei  $p \leq 0,05$  vor.

Die Ermittlung des statistischen Cut-off-Wertes der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ erfolgte anhand des Schnittpunktes der Summenhäufigkeitsverteilung (Herrmann 1991).

Die Parameter Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Bewertung der verschiedenen Cut-off-Werte wurden über Standard 2 x 2 Tafel bestimmt. Das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität ist anhand von ROC-Kurven graphisch dargestellt.

Die statistische Auswertung des Verlaufs des pränatalen APPD wurde mit Hilfe des  $\chi^2$ -Vierfeldertestes mit Kontinuitätskorrektur durchgeführt.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 DIAGNOSEN

#### 4.1.1 PRÄNATALE DIAGNOSEN

##### 4.1.1.1 PRÄNATALE HAUPTDIAGNOSEN

Bei den anhand der letzten pränatalen Untersuchung gestellten Hauptdiagnosen trat die Nierenbeckenerweiterung (NBE) bei 113 von insgesamt 196 Feten (57,7%) auf. Die Diagnose Megoureter (MU) trat bei 27 (13,8%) Feten auf. Die dritthäufigste abnormale Diagnose war die multizystische Nierendysplasie (MCKD) mit einem Auftreten bei 15 (7,7%) der Feten. Die Diagnose Nierenzysten (NZ) trat bei 7 (3,6%) Feten auf.

16 (8,2%) der Feten hatten in der letzten Untersuchung vor der Geburt einen Normalbefund und waren nur im Verlauf der Schwangerschaft auffällig.

Die pränatalen Diagnosen der Patienten und ihre Anzahl sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tab. 4.1 Art und Häufigkeit der pränatalen Hauptdiagnosen (mit prozentualem Anteil an der Gesamtanzahl der Patienten). Die jeweilige Anzahl an Patienten mit beidseitigem Auftreten der Diagnose ist in Klammern angegeben.

<i>Diagnosen</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
Normal	16 (16)	8,2
NBE	113 (57)	57,7
MU	27 (5)	13,8
MCKD	15 (-)	7,7
NA	3 (-)	1,5
SVO	3 (3)	1,5
DA	4 (-)	2,0
NDYST	1 (-)	0,5
NZ	7 (3)	3,6
NDYSP	5 (-)	2,6
HUF	1 (1)	0,5
NHYPO	1 (-)	0,5
<i>Summe</i>	<i>196</i>	<i>100,0</i>

Bei 95 Feten lag ein unilateral auffälliger Befund vor. Ein beidseitiger Befund lag bei 85 Feten vor. Die Diagnosen SVO und Hufeisenniere (HUF) betreffen grundsätzlich beide Seiten. Beidseitig unterschiedliche Diagnosen lagen bei 16 Patienten vor, die sich wie folgt ergeben: 6 Patienten mit MU, 4 mit MCKD, je ein Patient mit NA und NZ sowie 2 Patienten mit NDYSP hatten kontralateral eine NBE vorliegen. Bei jeweils einem Patient mit der Diagnose NA und NDA lag kontralateral ein MU vor.

#### 4.1.1.2 PRÄNATALE DIAGNOSEN DER RENALEN EINHEITEN

Die Auswertung der Diagnosen für die renalen Einheiten zur letzten Untersuchung vor der Geburt zeigte eine Prävalenz der NBE mit  $n = 184$  (46,9% aller renalen Einheiten). Die Diagnose MU trat bei  $n = 34$  (8,7%) auf und die Diagnose MCKD bei  $n = 15$  (3,8%). Die Anzahl der weiteren Diagnosen lag jeweils unter 3%. Die Anzahl der renalen Einheiten ohne sonographische Auffälligkeit betrug  $n = 127$  (32,4%). Die Verteilung der renalen Einheiten auf alle gestellten Diagnosen ist in der Tabelle 4.2 dargestellt.

Von den 392 renalen Einheiten wiesen 11 mehrere Diagnosen gleichzeitig auf. Eine zusätzliche NBE lag bei 2 renalen Einheiten mit der Diagnose NDA, 4 mit NZ, 2 mit NDYSP und einer renalen Einheit mit HUF vor. Bei einer renalen Einheit mit MU wurde zusätzlich eine Ureterocele diagnostiziert und eine renale Einheit mit NDYSP lag dystop. Die zusätzlichen Diagnosen NBE, Cele und NDYST wurden in Tab. 4.2 nicht gewertet.

Tab. 4.2 Häufigkeit der pränatal vor der Geburt gestellten Diagnosen (mit prozentualem Anteil), bezogen auf die renalen Einheiten.

<i>Diagnose</i>	<i>Anzahl (%) gesamt</i>
Normal	127 (32,4)
NBE	184 (46,9)
MU	34 (8,7)
MCKD	15 (3,8)
NZ	10 (2,6)
SVO	6 (1,5)
NDYSP	5 (1,3)
NDA	4 (1,0)
NA	3 (0,8)
HUF	2 (0,5)
NDYST	1 (0,25)
NHYPO	1 (0,25)
<i>Summe</i>	<i>392 (100,0)</i>

#### 4.1.2 POSTNATALE DIAGNOSEN

##### 4.1.2.1 POSTNATALE HAUPTDIAGNOSEN

Die Analyse der postnatalen Hauptdiagnosen der 196 Patienten, gestellt am Ende des 3. Lebensmonats, zeigte als häufigste Diagnose die NBE mit  $n = 61$  (31,1% aller Patienten). Die Diagnose UAS trat bei  $n = 30$  (15,3%) Patienten auf. Die Diagnosen UMS und MCKD hatten jeweils eine Häufigkeit von  $n = 17$  (8,7%) und die Diagnose NDA trat bei  $n = 10$  (5,1%) Patienten auf. Alle weiteren Diagnosen traten mit Häufigkeiten unter 5% auf (Tab 4.3). Ein Normalbefund lag bei  $n = 38$  (19,4%) der Patienten vor.

Tab. 4.3 Anzahl der postnatal am Ende des 3. Lebensmonats gestellten Hauptdiagnosen der 196 Patienten mit prozentualer Verteilung. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Patienten mit bilateral gleicher Diagnose an.

<i>Diagnosen</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>%</i>
Normal	38 (38)	19,4
NBE	61 (24)	31,1
UAS	30 (-)	15,3
UMS	17 (3)	8,7
MCKD	17 (-)	8,7
NDA	10 (2)	5,1
NA	6 (-)	3,1
VUR	3 (3)	1,5
NDYST	3 (-)	1,5
SVO	3 (3)	1,5
NDYSP	2 (-)	1,0
NZ	2 (1)	1,0
ADPKD	1 (1)	0,5
HUF	1 (1)	0,5
NHYPO	1 (-)	0,5
ANOM	1 (-)	0,5
<i>Summe</i>	<i>196</i>	<i>100,0</i>

Bei 87 Patienten lag der Befund als einseitige Diagnose mit kontralateral normaler Niere vor.

71 der 196 Patienten hatten beidseitig eine anormale Diagnose, davon 38 mit bilateral gleicher Diagnose, und 33 Patienten mit bilateral unterschiedlicher Diagnose. Art und Häufigkeit der Diagnosen mit bilateral gleichem Auftreten sind in Tabelle 4.3 in Klammern angegeben.

Bei den 33 Patienten mit bilateral unterschiedlichen Diagnosen, traten diese in folgenden Kombinationen auf: 13 x UAS+NBE, 3 x MCKD+NBE, 3 x MCKD+VUR, 3 x MCKD+UAS und je 1 x UMS + NBE, UMS + VUR, MCKD + UMS, MCKD + DA, NA + NBE, NA + UAS, NDA + NBE, NDYST + VUR, NDYST + UAS, NDYSP + NZ, ANOM + VUR.

#### 4.1.2.2 POSTNATALE DIAGNOSEN DER RENALEN EINHEITEN

Von den postnatal zum 3. Lebensmonat gestellten 392 Diagnosen der renalen Einheiten lag bei 163 (41,6% aller renalen Einheiten) ein normaler Befund vor. Bei den renalen Einheiten mit abnormaler Diagnose zeigte die Diagnose NBE mit  $n = 105$  (26,3% aller postnatalen Diagnosen) die größte Häufigkeit aller gestellten Diagnosen. Die Diagnose UAS trat postnatal mit der zweithäufigsten Anzahl von  $n = 35$  (8,9% der Diagnosen) auf. Die Diagnose UMS wurde bei 25 (5,4%) renalen Einheiten gestellt. Es folgten die Diagnosen MCKD mit  $n = 17$  (4,4%) und NDA mit  $n = 13$  (3,3%). Bei 12 (3,1%) renalen Einheiten wurde die Diagnose VUR gestellt. Die Anzahl der renalen Einheiten mit den weiteren Diagnosen lag jeweils unter 10 (3%). Die Darstellung aller gestellten Diagnosen mit Seitenverteilung und prozentualer Verteilung erfolgt in Tabelle 4.4.

Die Seitenverteilung für die Diagnosen NBE, UAS und UMS zeigte insgesamt eine Tendenz zur linken Seite. Mit einer prozentualen Verteilung li : re von 69,5% : 30,5% ( $p = 0,03$ ) stellte sich diese Tendenz bei der UAS am stärksten dar. Weniger deutlich war die Tendenz bei den Diagnosen UMS (60,0% : 40,0%) und NBE (54,3% : 45,7%). Auffällig war (bei kleiner Anzahl  $n = 6$ ) das deutlich vermehrte Auftreten auf der linken Seite der Diagnose NA (83,3% : 16,7%).

Männliche Patienten waren bei den Diagnosen mit einer Anzahl  $n \geq 10$  stets häufiger betroffen. Am deutlichsten zeigte sich dies bei der UAS (80,5% : 19,5%), der NBE (74,3% : 25,7%) und der UMS (66,7% : 33,3%). Eine leichtere Tendenz zeigte sich bei dem VUR mit einer Verteilung von 58,8% : 41,2%. Nahezu gleich war die Geschlechtsverteilung bei den Diagnosen NDA (53,8% : 46,2%) und MCKD (52,9% : 47,1%).

Bei 18 der renalen Einheiten lag zu der in Tabelle 4.4 angegebenen Diagnose ein weiterer Befund vor. Dies waren: 3 x UMS + Cele, 2 x NDA + UMS + Cele, 1 x NDA + MU, 2 x NDA + VUR, 1 x NDA + VUR + Cele, 1 x NDYST + UAS, 4 x SVO + VUR, 2 x SVO + UMS, 2 x NZ + NBE. Diese zusätzlichen Diagnosen wurden in Tab. 4.4 nicht berücksichtigt.

Tabelle 4.4 Seitenverteilung und Gesamtanzahl der postnatal zum 3. Lebensmonat gestellten Diagnosen für die renalen Einheiten mit prozentualer Verteilung der Gesamtanzahl. In Klammern die prozentuale Seitenverteilung für die Diagnosen NBE, UAS und UMS.

<i>Diagnose</i>	<i>Anzahl (%) links</i>	<i>Anzahl (%) rechts</i>	<i>Anzahl (%) gesamt</i>
Normal	66	97	163 (41,6)
NBE	57 (54,3)	46 (45,7)	103 (26,3)
UAS	24 (69,5)	11 (30,5)	35 (8,9)
UMS	12 (60,0)	9 (40,0)	21 (5,4)
MCKD	8	9	17 (4,4)
NDA	7	6	13 (3,3)
VUR	6	6	12 (3,1)
NA	5	1	6 (1,5)
SVO	3	3	6 (1,5)
NZ	2	2	4 (1,0)
NDYST	2	2	4 (1,0)
ADPKD	1	1	2 (0,5)
NDYSP	1	1	2 (0,5)
HUF	1	1	2 (0,5)
NHYPO	0	1	1 (0,25)
ANOM	1	0	1 (0,25)
Summe	196	196	392

#### 4.1.3 VERGLEICH DER PRÄ- UND POSTNATALEN DIAGNOSEN

Der Vergleich hinsichtlich Übereinstimmung der Diagnosen der renalen Einheiten bezog sich auf alle gestellten Diagnosen, einschließlich der zusätzlichen Diagnosen einiger renaler Einheiten.

Es zeigte sich eine Gesamtübereinstimmung von 55,9% der postnatalen Diagnosen mit den pränatalen Abschlussdiagnosen. Mit den pränatalen Erstdiagnosen stimmten die postnatalen Diagnosen bei 54,0% der renalen Einheiten überein. Die Übereinstimmung ist in Abb. 4.1 graphisch dargestellt. Der Vergleich der Diagnosen mit einer postnatalen Häufigkeit  $n \geq 10$  zeigt eine Übereinstimmung von 59,3% zwischen postnataler Diagnose und pränataler Erstdiagnose und 62,4% zwischen postnataler Diagnose und pränataler Abschlussdiagnose.

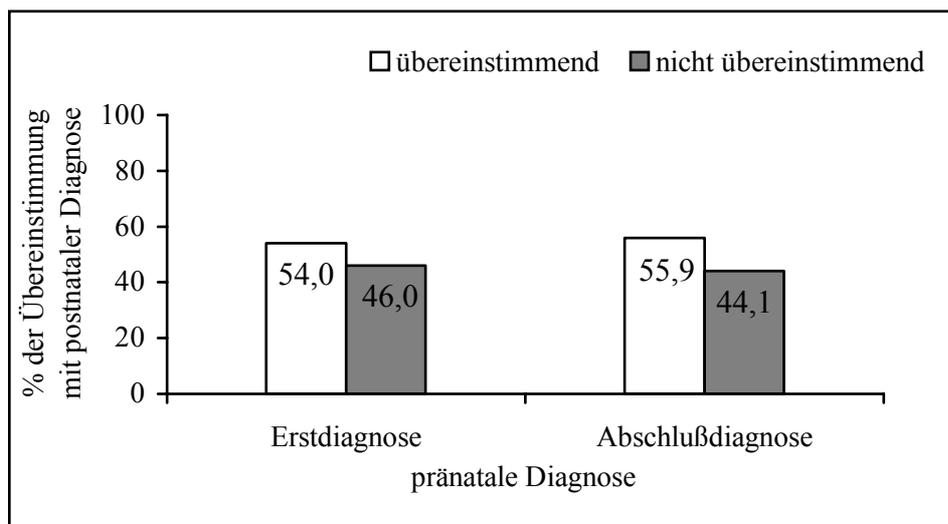


Abb. 4.1 Prozentuale Übereinstimmung der postnatalen Diagnosen der renalen Einheiten mit den pränatalen Erst- bzw. Abschlussdiagnosen

Die Diagnose NBE wurde bei 72,4% ( $n = 76$ ) der Abschlussdiagnosen und bei 70,5% ( $n = 43$ ) der Erstdiagnosen pränatal richtig gestellt. Bei den nicht übereinstimmenden Befunden zeigte sich pränatal ein normaler Befund bzw. eine NBE mit MU.

Die Diagnose UAS ist pränatal nicht zu stellen. Davon ausgehend, dass die NBE als übereinstimmende Diagnose anzusehen ist, wurde die UAS bei 80,5% ( $n = 29$ ) der

Abschlussdiagnosen und 87% (n = 20) der Erstdiagnosen pränatal richtig erkannt. Bei den nicht übereinstimmenden Diagnosen traten Normal, HUF, MCKD und NBE mit MU auf.

Die Diagnose UMS ist ebenfalls pränatal nicht zu stellen. Wird eine NBE mit erweitertem Ureter als übereinstimmende Diagnose angenommen, so stimmten die Diagnosen bei 36% (n = 9) der pränatalen Abschlussdiagnosen und 35,7% (n = 5) der pränatalen Erstdiagnosen mit den postnatalen Diagnosen überein. Die pränatalen Diagnosen bei den nicht übereinstimmenden Einheiten waren Normal, NBE und NDA. Die Diagnose MCKD stimmte bei 76,5% (n = 13) der pränatalen Abschlussdiagnosen und 53,8% (n = 7) der pränatalen Erstdiagnosen mit der postnatalen Diagnose überein. Die pränatalen Befunde bei den nicht übereinstimmenden renalen Einheiten waren: NBE, NZ, NDYSP und NDA.

Die Diagnose NDA stimmte bei 23,1% (n = 3) der pränatalen Abschlussdiagnosen und bei 33,3% (n = 3) der pränatalen Erstdiagnosen mit den postnatalen Diagnosen überein. Die pränatalen Befunde bei den nicht übereinstimmenden renalen Einheiten waren: Normal, NBE, MCKD, NDYSP und NBE mit erweitertem Ureter.

Die Diagnose NA stimmte bei 3 von 6 renalen Einheiten der pränatalen Abschlussdiagnosen und bei 1 von 3 renalen Einheiten der pränatalen Erstdiagnosen mit der postnatalen Diagnose überein. Als nicht übereinstimmende Diagnosen wurden MCKD, NDYSP und NHYP gefunden.

Von den 3 Patienten mit SVO lag bei einem eine pränatale Erstdiagnose vor, bei diesem stimmte die Diagnose überein. Bei den pränatalen Abschlussdiagnosen stimmte die Diagnose bei einem Patient, somit bei 2 renalen Einheiten, überein. Bei den nicht übereinstimmenden Diagnosen zeigte sich jeweils eine NBE mit MU.

Die Diagnose VUR wurde weder bei den pränatalen Erstdiagnosen, noch bei den Abschlussdiagnosen gestellt. Es traten stattdessen pränatal folgende Diagnosen auf: Normal, NBE, MCKD, SVO und NBE mit erweitertem Ureter.

Von den renalen Einheiten mit der postnatalen Diagnose Normal hatten 57,7% (n = 94) bei den pränatalen Abschlussdiagnosen und 53,2% (n = 58) bei den pränatalen Erstdiagnosen ebenfalls die Diagnose Normal. Bei den renalen Einheiten mit pränatal abnormalem Befund wurde in der überwiegenden Anzahl (n = 55 bei den

Abschlussdiagnosen und n = 47 bei den Erstdiagnosen) eine NBE diagnostiziert. Weitere Diagnosen waren NBE mit erweitertem Ureter, SVO, NDA und NZ.

Die prozentuale Übereinstimmung der Diagnosen mit einer postnatalen Anzahl  $n \geq 10$  ist in Abbildung 4.2 dargestellt. Die Übersicht jeder einzelnen postnatal gestellten Diagnose der renalen Einheit mit Anzahl der übereinstimmenden pränatalen Erst- bzw. Abschlussdiagnosen sowie Anzahl und Art der nicht übereinstimmenden pränatalen Erst- bzw. Abschlussdiagnosen erfolgt in Tabelle 4.5. Die Diskrepanz der Anzahl der renalen Einheiten verschiedener Diagnosen (z.B. UAS) zwischen Tab. 4.4 und Tab. 4.5 ergibt sich durch den Einschluss der bei einigen renalen Einheiten zusätzlich vorliegenden Diagnosen in die Untersuchung zur Übereinstimmung der Diagnosen.

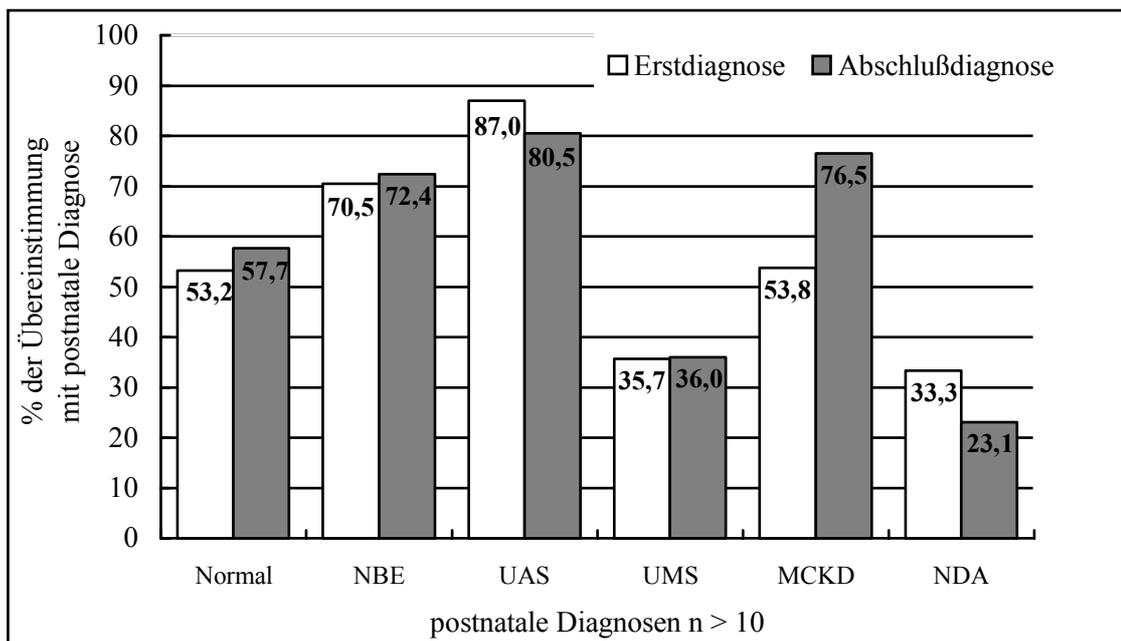


Abb. 4.2 Prozentuale Übereinstimmung der pränatalen Erst- und Abschlussdiagnose der Diagnosen der renalen Einheiten (Anzahl  $\geq 10$ ) mit der postnatalen Diagnose

Tab. 4.5 Die postnatalen Diagnosen mit Anzahl der übereinstimmenden pränatalen Erst- bzw. Abschlussdiagnosen sowie Art und Anzahl der nicht übereinstimmenden pränatalen Erst- bzw. Abschlussdiagnosen. Eine pränatale Abschlussdiagnose lag zu allen, eine pränatale Erstdiagnose nur zu einem Teil der renalen Einheiten vor .

Diagnose der renalen Einheiten zum 3. Lebensmonat	Pränatale Erstdiagnose				Pränatale Abschlussdiagnose			
	Übereinstimmend, Anzahl n	Nicht übereinstimmend		Übereinstimmend, Anzahl n	Nicht übereinstimmend			
		Anzahl n	Art/Anzahl		Anzahl n	Art/Anzahl		
Normal n=163	58	51	NBE	47	94	69	NBE	55
			UMS	3			UMS	6
			NZ	1			SVO	2
							NDA	1
							NZ	5
NBE n=105	43	18	Normal	16	76	29	Normal	23
			UMS	2			UMS	6
UAS n=36	20	3	Normal	1	29	7	UMS	6
			UMS	1			HUF	1
			MCKD	1				
UMS n=25	5	9	Normal	2	9	16	NBE	15
			NBE	7			NBE+NDA	1
MCKD n=17	7	6	NBE	3	13	4	NBE	1
			NZ	1			UMS	1
			NBE+NDYSP	1			NBE+NDYSP	1
			NBE+NDA	1			NBE+NZ	1
NA n=6	1	2	NDYSP	1	3	3	MCKD	1
			NHYP	1			NDYSP	1
							NBE+NDYSP	1
SVO n=6	2	2	UMS	2	2	4	UMS	4
NDA n=13	3	6	Normal	2	3	10	Normal	3
			NBE	2			NBE	4
			UMS	1			UMS	1
			MCKD	1			MCKD	1
							NDYSP+NDYST	1
NDYST n=4	0	4	Normal	2	1	3	Normal	1
			MCKD	1			HUF	1
			NA	1			NHYP	1

Diagnose der renalen Einheiten zum 3. Lebensmonat	Pränatale Erstdiagnose				Pränatale Abschlussdiagnose			
	Übereinstimmend, Anzahl n	Nicht übereinstimmend		Übereinstimmend, Anzahl n	Nicht übereinstimmend			
		Anzahl n	Art/Anzahl		Anzahl n	Art/Anzahl		
NZ n=5	0	2	Normal	2	1	4	Normal	1
							NBE	3
VUR n=19	0	10	Normal	2	0	19	Normal	5
			NBE	3			NBE	4
			UMS	2			UMS	5
			MCKD	1			MCKD	1
			SVO	2			SVO	1
							NBE+DA	1
ADPKD n=2	0	0			0	2	NBE+NZ	2
NDYSP n=3	0	1	UMS	1	0	3	NBE	1
							MCKD	1
							Cele	1
HUF n=2	0	2	NBE	2	0	2	Normal	1
							UMS+Cele	1
ANOM n=1	0	0			0	1	Cele	1
NHYP n=1	0	0			0	1	NBE	1
MU n=2	1	1	NBE	1	1	1	MCKD	1
Cele n=7	1	3	Normal	1	1	6	NBE	5
			NBE	1			NBE+NDA	1
			UMS	1				

## 4.2 DER PRÄNATALE APPD DER POSTNATALEN DIAGNOSEN NORMAL, NBE, UAS UND UMS IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III

### 4.2.1 PATIENTEN UND ZEITRÄUME

In die Analyse des erweiterten APPD sind  $n = 142$  Patienten ( $m : w = 101 : 41$ ) eingeschlossen. Entsprechend den Einschlusskriterien (siehe 3.6) wurden ausschließlich Patienten mit den Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS untersucht. Von jedem Patient wurden beide Nieren in die Analyse einbezogen, somit resultiert die doppelte Anzahl an renalen Einheiten  $n = 284$ . Die Auswertung des APPD erfolgte für die Gestationsintervalle GI I-III. Der Median des Alters der Feten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug in GI I = 20,5 SSW, in GI II = 30,55 SSW und in GI III = 37,5 SSW. Tabelle 4.6 zeigt die Gestationsintervalle mit der jeweiligen Anzahl an untersuchten renalen Einheiten sowie Median, Minimum, Maximum des Untersuchungszeitpunktes.

Tab. 4.6 Anzahl an renalen Einheiten mit Median, Min., Max. des Untersuchungszeitpunktes (in SSW) für die Auswertung des APPD in den GI I – III

	<i>GI I</i>	<i>GI II</i>	<i>GI III</i>
Anzahl n	152	180	194
SSW Median	20,5	30,55	37,3
SSW Minimum	18,0	26,1	35,0
SSW Maximum	25,6	34,6	41,4

### 4.2.2 ANZAHL DER RENALEN EINHEITEN IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III

In die Untersuchung waren  $n = 140$  (49,3% aller Diagnosen) renale Einheiten mit der Diagnose Normal,  $n = 98$  (34,5%) mit der Diagnose NBE,  $n = 30$  (10,6%) mit der Diagnose UAS und  $n = 16$  (5,6%) mit der Diagnose UMS eingeschlossen.

Die Anzahl der renalen Einheiten der verschiedenen Diagnosen in den jeweiligen Gestationsintervallen ist in Tabelle Tab. 4.7 dargestellt.

Tab 4.7 Anzahl der renalen Einheiten mit den postnatalen Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS in den Gestationsintervallen I-III und die jeweilige Gesamtanzahl untersuchten renalen Einheiten

	<i>Normal</i>	<i>NBE</i>	<i>UAS</i>	<i>UMS</i>	$\Sigma$
GI I	85	49	13	5	152
GI II	92	61	18	9	180
GI III	90	70	22	12	194
Gesamtanzahl	140	98	30	16	284

#### 4.2.3 DESKRIPTIVE WERTE DES PRÄNATALEN APPD DER EINZELNEN DIAGNOSEN IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III

Der APPD der renalen Einheiten mit den postnatalen Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS wurde hinsichtlich seiner statistischen Kennwerte und einer möglichen signifikanten Unterscheidung zwischen den einzelnen Diagnosen untersucht.

Die statistischen Kennwerte für den APPD der Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS für die Gestationsintervalle I – III sind in Abbildung 4.3 dargestellt. Die einzelnen Werte sind Tabelle 4.8 zu entnehmen.

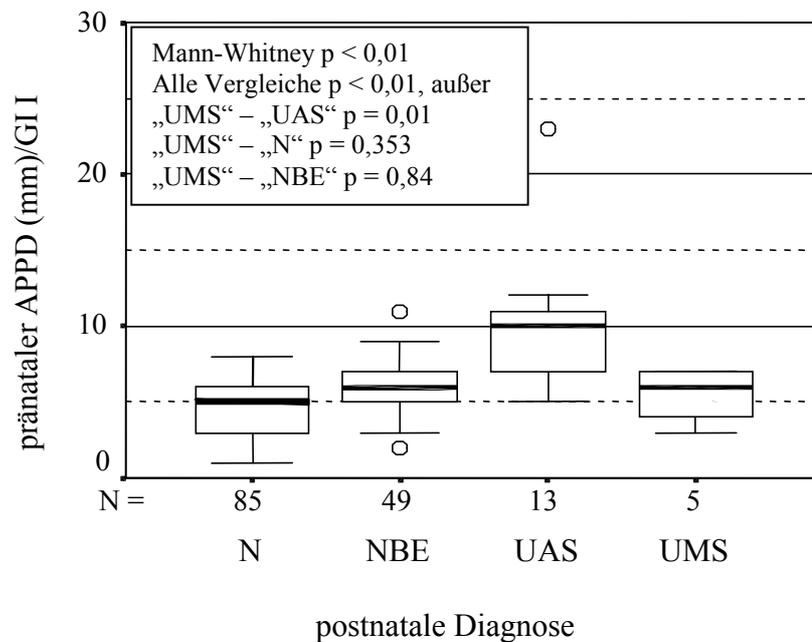
Der Median (10,0 mm) und die Variationsbreite (18,0 mm) bei UAS war in GI I gegenüber den anderen Diagnosen erhöht. In GI II lagen die Mediane von UAS (14,5 mm) und UMS (12,0 mm) deutlich höher als bei den Einheiten mit den Diagnosen Normal und NBE. In GI III zeigte sich wiederum der höchste Median bei der UAS (18,0 mm). Eine signifikante Unterscheidung anhand des APPD war in GI I zwischen der Diagnose UAS und den anderen Diagnosen möglich, gegenüber Normal und NBE jeweils mit  $p < 0,01$ , gegenüber UMS mit  $p = 0,01$ . Die Diagnose NBE unterschied sich signifikant von der Diagnose Normal ( $p < 0,01$ ). Die Diagnose UMS unterschied sich nicht signifikant von den Diagnosen Normal und NBE.

In GI II konnte ein signifikanter Unterschied des APPD ( $p < 0,01$ ) zwischen allen Diagnosen, außer zwischen UMS und UAS, ermittelt werden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen allen Diagnosen lag in GI III vor, mit  $p = 0,028$  zwischen UAS und UMS und  $p < 0,01$  zwischen den verbleibenden Diagnosen.

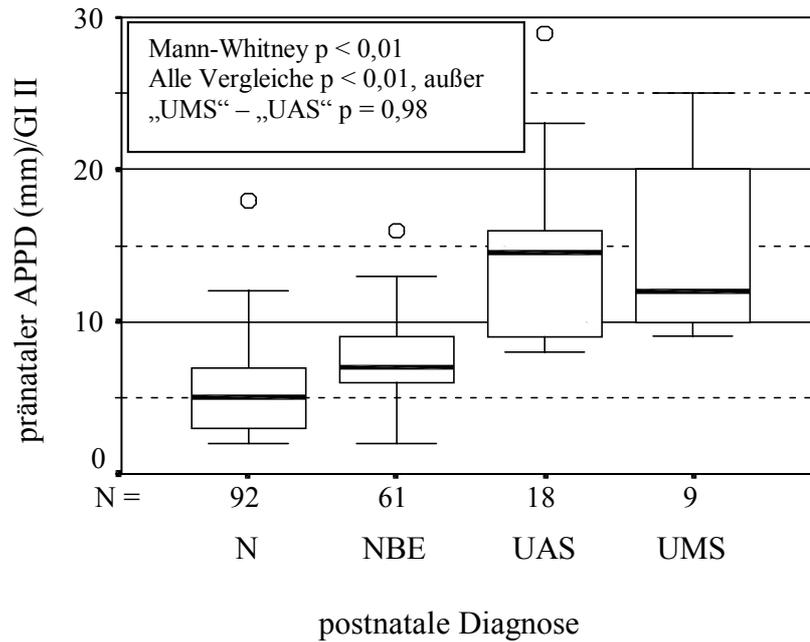
Tab. 4.8 Median und Variationsbreite (VB) des pränatalen APPD der postnatalen Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS in GI I-III

	<i>GI I</i>		<i>GI II</i>		<i>GI III</i>	
	Median (mm)	VB (mm)	Median (mm)	VB (mm)	Median (mm)	VB (mm)
Normal	5,0	7,0	5,0	16,0	5,0	13,0
NBE	6,0	9,0	7,0	14,0	9,0	15,0
UAS	10,0	18,0	14,5	21,0	18,0	29,0
UMS	6,0	4,0	12,0	16,0	14,0	10,0

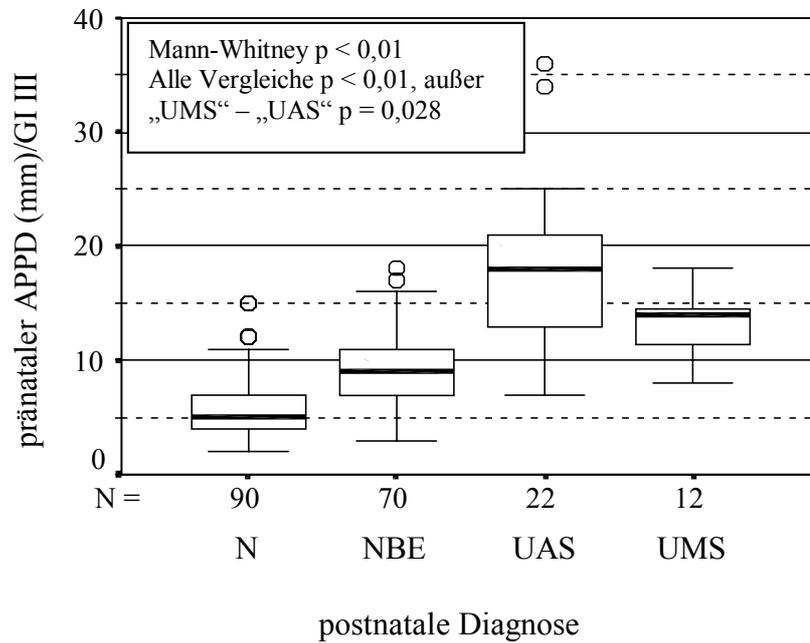


a)

Abb. 4.3 Merkmalsausprägungen des pränatalen APPD der renalen Einheiten mit den postnatalen Diagnosen Normal, NBE, UMS und UAS mit Median, Variationsbreite, 25. und 75. Perzentile und innerer Eingrenzung in GI I (a), GI II (b) und GI III (c)



b)



c)

Abb. 4.3 Merkmalsausprägungen des pränatalen APPD der renalen Einheiten mit den postnatalen Diagnosen Normal, NBE, UMS und UAS mit Median, Variationsbreite, 25. und 75. Perzentile und innerer Eingrenzung in GI I (a), GI II (b) und GI III (c)

#### 4.2.4 DER PRÄNATALE APPD DER GRUPPEN „PHYSIOLOGISCH“ UND „KLINISCH RELEVANT“ IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I - III

Um die Aussagekraft des pränatalen APPD hinsichtlich der relevanten postnatalen Dilatationen zu prüfen, wurden auf Basis der postnatalen Diagnosen der renalen Einheiten die Gruppen „Physiologisch“, die Diagnosen Normal und NBE beinhaltend, und „Klinisch relevant“, die Diagnosen UAS und UMS beinhaltend, verglichen. In Tabelle 4.9 und Abbildung 4.4 sind die pränatalen APPD beider Gruppen mit den statistischen Kenngrößen für die Gestationsintervalle I – III dargestellt.

Der pränatale APPD beider Gruppen war in jedem Gestationsintervall signifikant unterschiedlich.

Tab 4.9 Median, Variationsbreite (VB) des pränatalen APPD der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI I - III

<i>Gruppe</i>	<i>GI I</i>		<i>GI II</i>		<i>GI III</i>	
	Median (mm)	VB (mm)	Median (mm)	VB (mm)	Median (mm)	VB (mm)
Physiologisch	5,0	10,0	6,0	16,0	7,0	16,0
Klinisch relevant	7,5	20,0	13,0	21,0	14,5	29,0

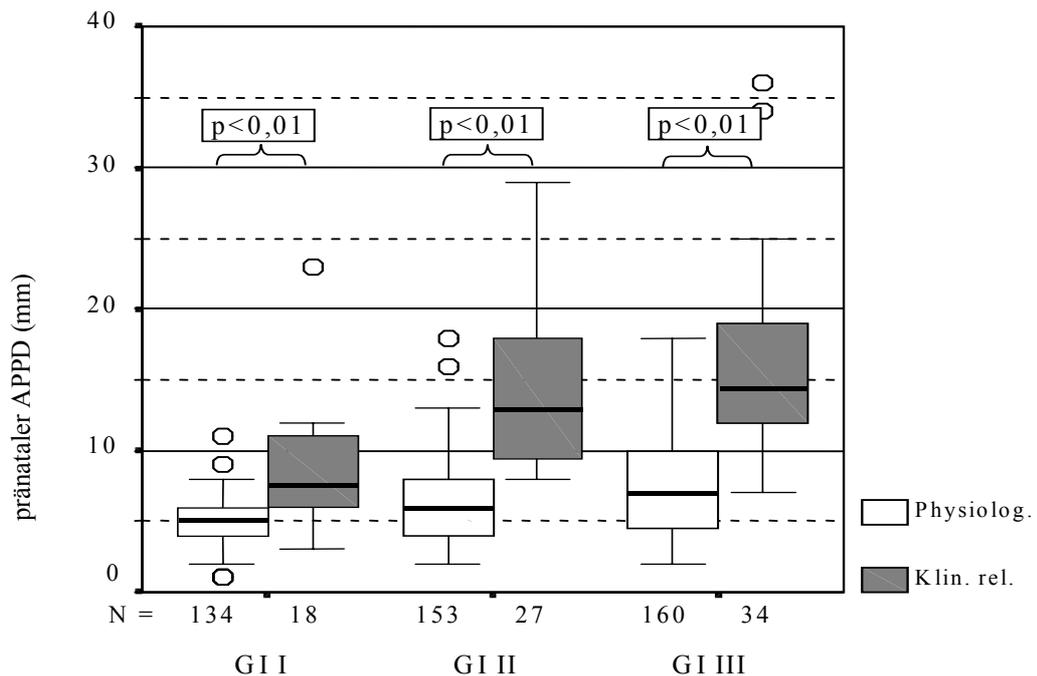


Abb. 4.4 Boxplotdarstellung der statistischen Kenngrößen des pränatalen APPD der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI I, GI II und GI III. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind angegeben.

#### 4.2.5 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DES PRÄNATALEN APPD ZUR UNTERSCHIEDUNG DER GRUPPEN „PHYSIOLOGISCH“ UND „KLINISCH RELEVANT“

Sensitivität und Spezifität der pränatalen APPD-Werte von 3-11 mm wurden für die Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ ermittelt. Die Untersuchung ergab, dass in **GI I** ein pränataler APPD von **6 mm** die statistisch günstigste Kombination von Sensitivität und Spezifität aufwies. Die Sensitivität des APPD von 6 mm betrug 83,3% und die Spezifität bei 69,4%. Der positive Vorhersagewert lag bei 26,8%, der negative Vorhersagewert 96,9% (siehe Tab. 4.10).

Bei einem Cut-off-Wert von 3 mm konnte eine Sensitivität von 100% ermittelt werden, mit einer Spezifität von 11,9%. Ab einem APPD von 8 mm lag die Sensitivität unter 50%. Die Spezifität betrug bei einem APPD größer 11 mm 100%.

Abbildung 4.5 stellt die ROC-Kurve von Sensitivität und 1-Spezifität der einzelnen Cut-off-Werte des pränatalen APPD dar.

Tab. 4.10 Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert der pränatalen APPD von 3mm bis 11mm für die Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI I. Hervorgehoben ist der APPD mit dem günstigsten Verhältnis von Spezifität und Sensitivität.

<i>APPD</i> (mm)	<i>Sensitivität</i> (%)	<i>Spezifität</i> (%)	<i>pos. Vorher- sagewert (%)</i>	<i>neg. Vorher- sagewert (%)</i>
3	100,0	11,9	13,2	100,0
4	94,4	22,4	14,0	96,8
5	83,3	47,0	17,4	95,4
<b>6</b>	<b>83,3</b>	<b>69,4</b>	<b>26,8</b>	<b>96,9</b>
7	66,7	92,5	54,5	95,4
8	44,4	97,0	66,7	92,9
9	38,9	99,2	87,5	92,4
10	38,9	99,2	87,5	92,4
11	27,8	99,2	83,3	91,1

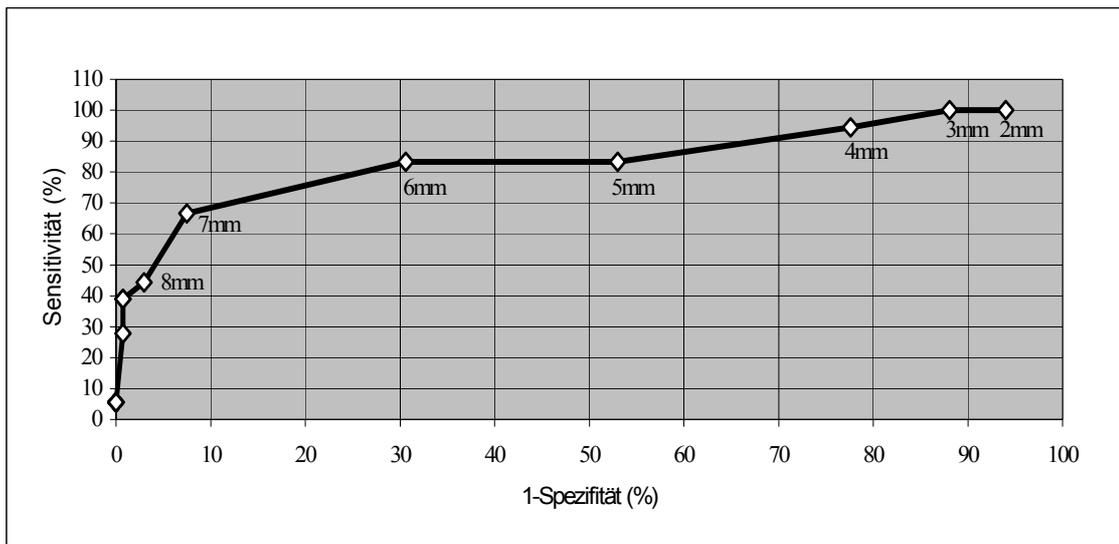


Abb. 4.5 ROC - Kurve von Sensitivität/1-Spezifität des pränatalen APPD zur Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI I. Bei einem APPD > 3 mm sinkt die Sensitivität. Die Spezifität steigt mit zunehmendem APPD.

In **GI II** konnte der pränatale APPD von **8 mm** als statistisch günstigster Wert zur Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ nachgewiesen werden. Die Sensitivität betrug bei 8 mm 96,3% und die Spezifität 75,7%, bei einem positiven Vorhersagewert von 40,6% und einem negativen Vorhersagewert von 99,1%. Die Werte für Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert sind in Tabelle 4.11 für die APPD von 7 mm bis 14 mm aufgelistet.

Bis zu einem APPD von 7 mm betrug die Sensitivität 100%. Mit steigendem APPD abnehmend lag sie ab 14 mm unter 50%. Die Spezifität stieg von 62,1% bei 7 mm auf 98,7% bei 14 mm.

Abbildung 4.6 stellt die ROC - Kurve von Sensitivität und 1-Spezifität der einzelnen Cut-off-Werte des pränatalen APPD dar.

Tab. 4.11 Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert der pränatalen APPD von 7 mm - 14 mm zur Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI II. Hervorgehoben der APPD mit dem günstigsten Verhältnis von Spezifität und Sensitivität.

<i>APPD (mm)</i>	<i>Sensitivität (%)</i>	<i>Spezifität (%)</i>	<i>pos. Vorher- sagewert (%)</i>	<i>neg. Vorhe- rsagewert (%)</i>
7	100,0	62,1	31,7	100,0
<b>8</b>	<b>96,3</b>	<b>75,7</b>	<b>40,6</b>	<b>99,1</b>
9	85,2	82,3	46,0	96,9
10	70,4	89,5	54,3	94,8
11	66,7	91,5	58,1	93,9
12	62,9	94,8	68,0	93,5
13	59,3	97,4	80,0	93,1
14	48,1	98,7	86,7	91,5

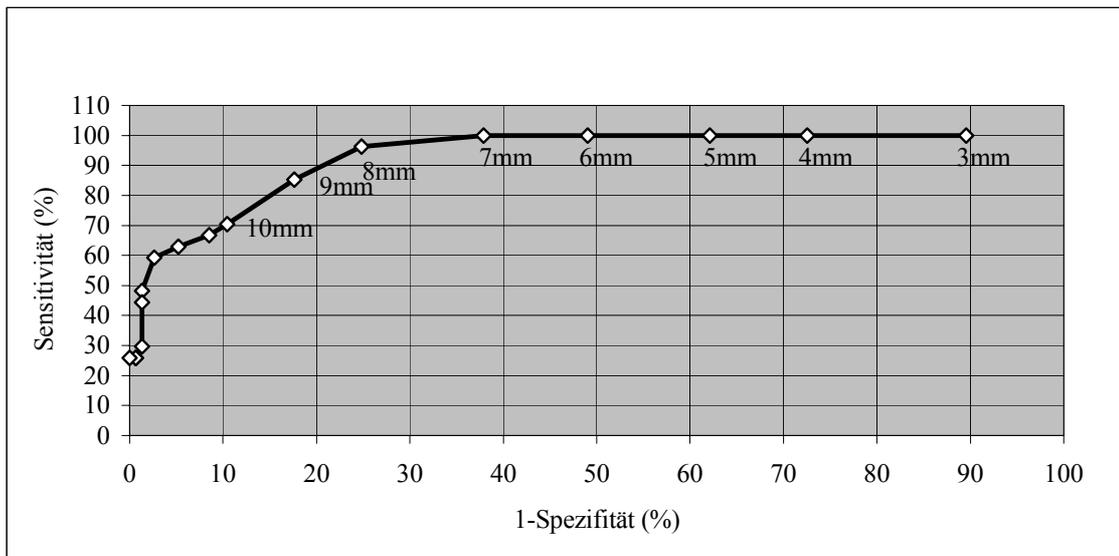


Abb.4.6 ROC - Kurve von Sensitivität/1-Spezifität des pränatalen APPD zur Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI II. Bei einem APPD > 7 mm sinkt die Sensitivität. Die Spezifität steigt mit zunehmendem APPD.

Für das **GI III** wurde ein pränataler APPD von **10 mm** als statistisch günstigster Wert ermittelt. Die Sensitivität betrug bei diesem APPD 91,2% und die Spezifität 76,8%. Der positive Vorhersagewert lag bei 45,6% und der negative Vorhersagewert bei 97,6%.

Eine Sensitivität von 100% konnte bis zu einem APPD von 7 mm ermittelt werden. Sie lag ab einem APPD von 15 mm unter 50%.

Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert sind in Tabelle 4.12 für die Cut-off-Werte von 6 mm bis 14 mm aufgelistet.

Abbildung 4.7 stellt die ROC - Kurve von Sensitivität und 1-Spezifität der einzelnen Cut-off-Werte des pränatalen APPD dar.

Tab. 4.12 Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert der pränatalen APPD von 7 mm - 15 mm zur Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI III. Hervorgehoben der APPD mit dem günstigsten Verhältnis von Spezifität und Sensitivität.

<i>APPD</i> (mm)	<i>Sensitivität</i> (%)	<i>Spezifität</i> (%)	<i>pos. Vorher- sagewert (%)</i>	<i>neg. Vorher- sagewert (%)</i>
7	100,0	47,5	28,8	100,0
8	97,1	55,0	31,4	98,9
9	91,2	65,0	35,6	97,2
<b>10</b>	<b>91,2</b>	<b>76,9</b>	<b>45,6</b>	<b>97,6</b>
11	88,2	81,9	50,8	97,0
12	79,4	89,4	61,4	95,3
13	73,5	93,7	71,4	94,3
14	58,8	95,0	71,4	91,6
15	47,1	96,2	72,7	89,5

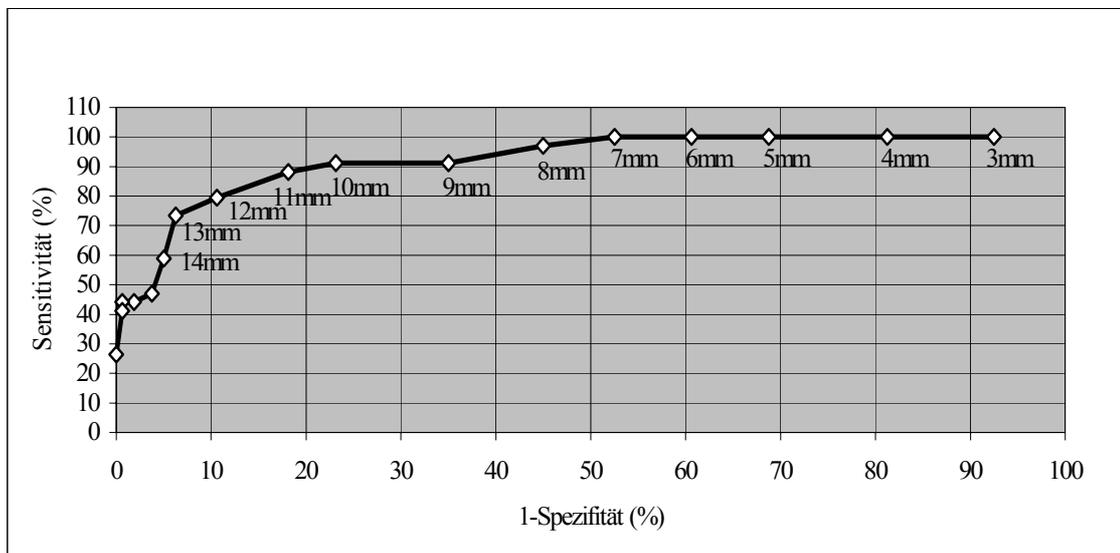


Abb.4.7 ROC - Kurve von Sensitivität/1-Spezifität des pränatalen APPD zur Unterscheidung der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ in GI III. Bei einem APPD > 7 mm sinkt die Sensitivität. Die Spezifität steigt mit zunehmendem APPD.

#### 4.2.6 UNTERSCHIEDUNG DER GRUPPEN „PHYSIOLOGISCH“ UND „KLINISCH RELEVANT“ ANHAND DES PRÄNATALEN APPD - VERLAUFES

Ausgehend von den ermittelten APPD-Werten in den einzelnen Gestationsintervallen wurde geprüft, ob sich die Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ anhand des pränatalen Verlaufs des APPD unterscheiden.

Es waren 55 renale Einheiten mit einem APPD > 3mm vor der 26. SSW an der Untersuchung beteiligt. 43 (78,2%) renale Einheiten entsprachen der Gruppe „Physiologisch“ und 12 (21,8%) renale Einheiten der Gruppe „Klinisch relevant“. Von den 43 renalen Einheiten der Gruppe „Physiologisch“ hatten 23 Einheiten einen APPD < 7 mm nach der 26. SSW und 20 Einheiten einen APPD > 7 mm nach der 26. SSW. Alle renalen Einheiten der Gruppe „Klinisch relevant“ hatten nach der 26. SSW einen APPD > 7 mm. Die Verteilung der renalen Einheiten ist in Tabelle 4.13 dargestellt.

Es konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ) zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden wenn der APPD vor der 26. SSW > 3 mm ist und nach der 26. SSW < 7 mm ist.

Tab. 4.13 Anzahl und Verteilung der renalen Einheiten mit einem APPD > 3 mm vor der 26. SSW der Gruppen „Physiologisch“ und „Klinisch relevant“ und einem APPD > 7 mm bzw. < 7 mm nach der 26. SSW

	<i>APPD &lt; 7 mm</i>	<i>APPD &gt; 7 mm</i>	<i>Gesamt</i>
„Physiologisch“	23 (53,5%)	20 (46,5%)	43 (100%)
„Klinisch relevant“	0 (0%)	12 (100%)	12 (100%)
Gesamt	23	32	55 (100%)

### 4.3 KONSERVATIV VERSUS OPERATIV BEHANDELTE PATIENTEN – DER PRÄNATALE APPD IN DEN GESTATIONSINTERVALLEN I-III

In die Auswertung des pränatalen APPD hinsichtlich der erfolgten postnatalen, konservativen oder operativen Therapie wurden insgesamt 46 renale Einheiten mit der Diagnose UAS bzw. UMS einbezogen. Von ihnen wurden 24 operativ und 22 konservativ behandelt. Aufgrund fehlender Untersuchungen beinhaltete die Auswertung  $n = 18$  renale Einheiten in GI I,  $n = 27$  in GI II und  $n = 34$  in GI III (siehe Tabelle 4.14). In Tabelle 4.15 sind der Median und die Variationsbreite des pränatalen APPD der konservativ und operativ behandelten Einheiten für jedes Gestationsintervall dargestellt.

Tab 4.14 Anzahl  $n$  der operativ und konservativ behandelten renalen Einheiten mit den Diagnosen UAS und UMS in den Gestationsintervallen G I-III

	GI I			GI II			GI III		
	Konserv.	Operiert	$\Sigma$	Konserv.	Operiert	$\Sigma$	Konserv.	Operiert	$\Sigma$
UAS	4	9	13	8	10	18	8	14	22
UMS	3	2	5	4	5	9	8	4	12
$\Sigma$	7	11	18	12	15	27	16	18	34

Tab 4.15 Median (Med), Variationsbreite (VB), Minimum (Min) und Maximum (Max) des pränatalen APPD der konservativ / operativ behandelten renalen Einheiten in GI I - GI III

Behandlung	GI I				GI II				GI III			
	Med	VB	Min	Max	Med	VB	Min	Max	Med	VB	Min	Max
Konservativ	7,0	8,0	3,0	11,0	12,5	12,0	8,0	20,0	13,5	14,0	7,0	21,0
Operativ	9,0	18,0	5,0	23,0	15,0	21,0	8,0	29,0	18,5	25,0	11,0	36,0

Die statistischen Kenngrößen des APPD sind in Abbildung 4.8 für die konservativ und operativ behandelten Einheiten für jedes Gestationsintervall anhand von Boxplots dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem pränatalen APPD beider Gruppen bestand in GI III ( $p < 0,01$ ). In GI und G II bestand kein signifikanter Unterschied.

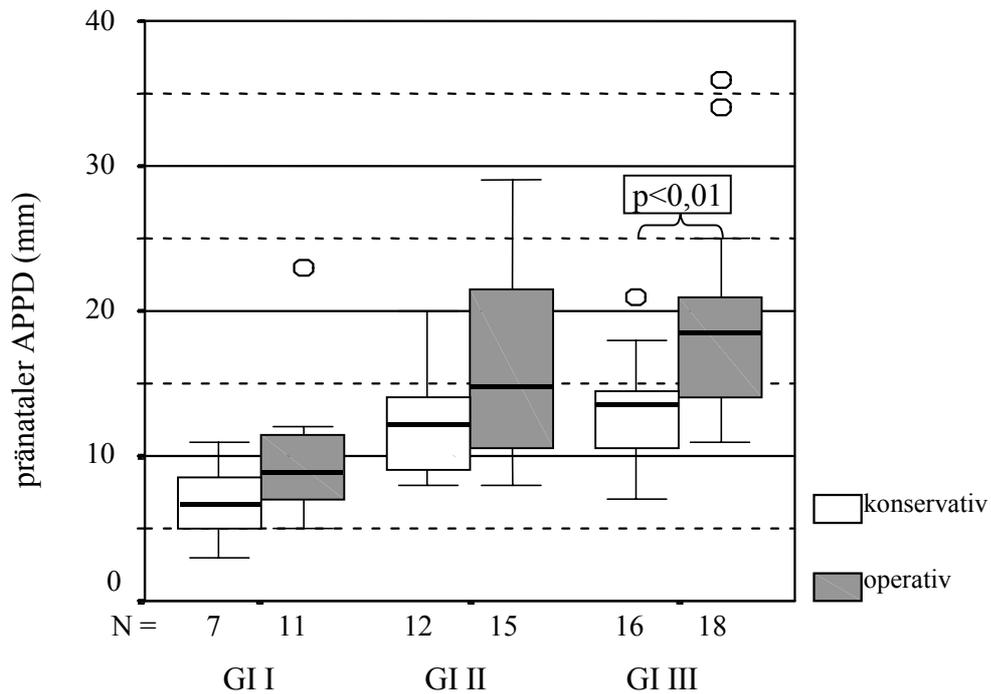


Abb. 4.8 Boxplotdarstellung der statistischen Kenngrößen des pränatalen APPD der konservativ und operativ behandelten Einheiten in GI I, GI II und GI III. In GI III unterschieden sich die konservativ und operativ behandelten Einheiten signifikant.

Zur Unterscheidung der konservativ von den operativ behandelten renalen Einheiten anhand des pränatalen APPD in GI III wurden Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert verschiedener Cut-off-Werte ermittelt. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 4.16 wiedergegeben. Der statistisch günstigste Cut-off-Wert lag bei einem pränatalen APPD von **15 mm** mit einer Sensitivität von 72,2% und einer Spezifität von 75,0%. Eine Sensitivität von 100% lag bei einem Cut-off-Wert von 11 mm vor. Eine Spezifität von 100% erfordert einen Cut-off-Wert von 22 mm.

Abbildung 4.9 stellt die ROC-Kurve von Sensitivität und 1-Spezifität der Cut-off-Werte von 11 mm bis 17 mm des pränatalen APPD dar.

Tab. 4.16 Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert der pränatalen APPD von 13 mm bis 22 mm für die Unterscheidung der konservativ und operativ behandelten renalen Einheiten in GI III. Hervorgehoben ist der APPD mit dem günstigsten Verhältnis von Sensitivität und Spezifität.

<i>APPD (mm)</i>	<i>Sensitivität(%)</i>	<i>Spezifität(%)</i>	<i>pos. Vorhersagewert (%)</i>	<i>neg. Vorhersagewert (%)</i>
13	83,3	37,5	60,0	66,7
14	83,3	50,0	65,2	72,7
<b>15</b>	<b>72,2</b>	<b>75,0</b>	<b>76,5</b>	<b>70,6</b>
16	66,7	80,0	80,0	66,7
17	66,7	80,0	80,0	66,7
18	61,1	80,0	78,6	63,2
19	50,0	93,7	90,0	62,5
20	33,3	93,7	85,7	55,6
21	27,8	93,7	83,3	53,6
22	22,2	100,0	100,0	53,3

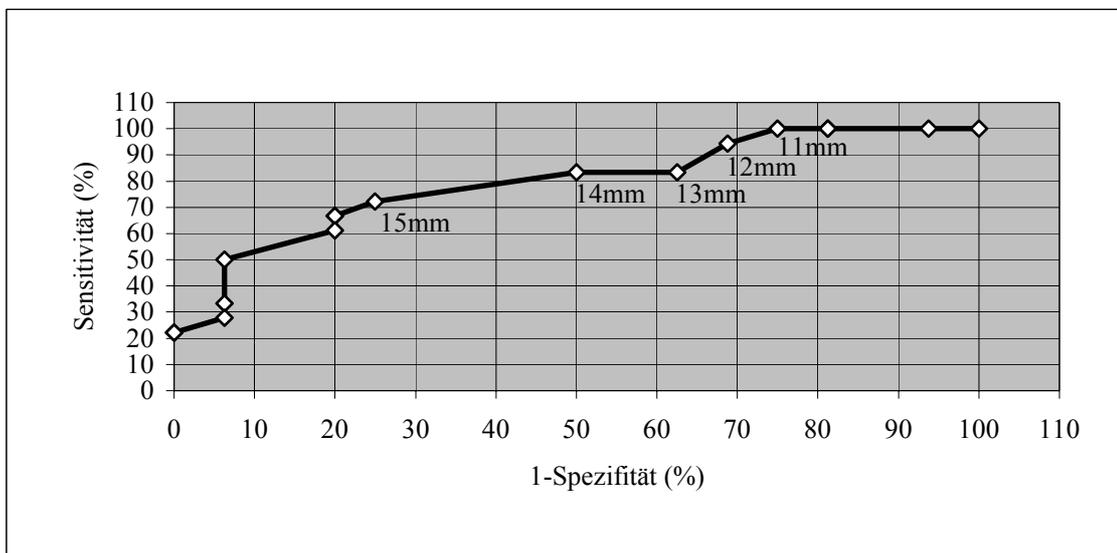


Abb. 4.9 ROC-Kurve von Sensitivität/1-Spezifität der pränatalen APPD-Werte zur Unterscheidung der konservativ und operativ behandelten renalen Einheiten in GI III. Bei einem APPD > 11 mm sinkt die Sensitivität. Die Spezifität steigt mit zunehmendem APPD.

#### 4.4 ASSOZIIERTE ANOMALIEN

Zusätzlich zu den Veränderungen des Harntraktes wurden bei 22 (11,2%) der 196 untersuchten Kinder weitere Anomalien festgestellt. 17 der Patienten waren männlich. Eine Häufung trat bei Fehlbildungen der Genitalorgane (7 Patienten) und bei kardialen Fehlbildungen (5 Patienten) auf. Die 22 Patienten sind mit ihren postnatalen Hauptdiagnosen und den assoziierten Anomalien in Tabelle 4.17 dargestellt.

Tab. 4.17 Veränderungen des Harntraktes und assoziierte Anomalien bei 22 Patienten

<i>Postnatale Hauptdiagnose</i>	<i>assoziierte Anomalie</i>
ANOM	persistierender Urachus
UMS	atrialer Septumdefekt, Hüftdysplasie bds.
UMS	Hydrocele testis
UMS	Trisomie 21, atrioventrikulärer Septumdefekt
VUR	Duodenalatresie, intracerebrale Zyste, multiple Dysmorphiezeichen
Normal	Cataracta congenita
Normal	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, kraniofasziale Dysmorphien
NA	hypertrophe Kardiomyopathie
NA	Kryptorchismus
NA	Sprengelsche Deformität
MCKD	Hydrocele testis
MCKD	Kryptorchismus links, Pendelhoden rechts
NBE	Hydrocele testis
NBE	Hydrocephalus int., Cataracta congenita
NBE	Hypospadia, Meatusstenose
NBE	Macrocephalus
UAS	Hypospadia, Penisschaftdeviation
UAS	konnatale Hypothyreose
UAS	Situs inversus abdominalis, Hepatomegalie
UAS	ventrikulärer Septumdefekt
NDA	Kardiaachalasie
SVO	ventrikulärer Septumdefekt

## 4.5 VUR UND PRÄNATALER MEGAURETER

### 4.5.1 DER VUR – ART UND ANZAHL IM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV

Eine Miktionscysturothographie (MCU) zum Nachweis eines vesikoureteralen Refluxes (VUR) wurde bei 83 (42,3%) von 196 Kindern durchgeführt. Nach Ausschluss der Diagnosen MCKD und NA konnten 146 renale Einheiten in die Analyse einbezogen werden.

Ein vesikoureteraler Reflux wurde bei 13 (15,7% der untersuchten Kinder) Kindern diagnostiziert, davon 8 (61,5%) männlich und 5 (38,5%) weiblich. Bei 6 (46,1%) Kindern lag der Reflux bilateral vor, bei 7 Kindern unilateral.

Ein primärer Reflux lag bei 15 Einheiten vor, 3 dieser Einheiten waren mit einer Nierendoppelanlage verbunden. Bei den verbleibenden 4 Einheiten lag ein sekundärer Reflux, infolge einer subvesikalen Obstruktion, vor.

Jeweils 5 refluxive Einheiten hatten einen Reflux III., IV. oder V. Grades. Bei 3 Einheiten fand sich ein Reflux II. Grades und eine Einheit hatte einen Reflux I. Grades (Abbildung 4.10).

Bei 4 von 15 renalen Einheiten mit einem primären Reflux konnte ein pränatal erweiterter Ureter nachgewiesen werden. Von den 4 Einheiten mit sekundärem Reflux präsentierten 3 einen pränatal erweiterten Ureter. Somit konnte bei 7 von 19 refluxiven Einheiten pränatal ein erweiterter Ureter nachgewiesen werden. Abbildung 4.11 stellt die 15 primär und 4 sekundär refluxiven Einheiten hinsichtlich eines pränatal vorhandenen Megaureters dar.

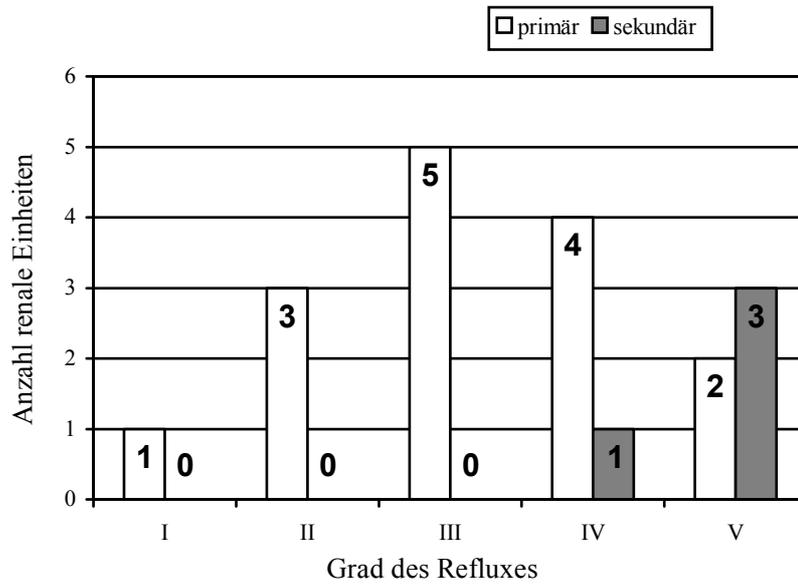


Abb. 4.10 Verteilung der refluxiven Einheiten auf die Refluxgrade I - V, mit Unterscheidung von primär und sekundär refluxiven Einheiten

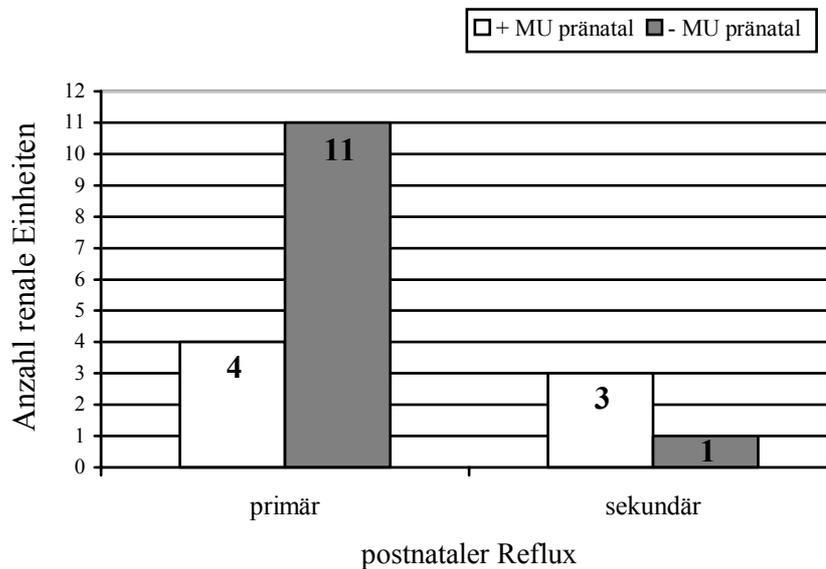


Abb. 4.11 Anzahl der primär und sekundär refluxiven Einheiten mit (+ MU pränatal) und ohne (- MU pränatal) pränatal beobachtetem Megaureter

#### 4.5.2 KORRELATION DES PRÄNATALEN APPD MIT DEM POSTNATALEM VUR

In die Untersuchung zur Korrelation des pränatalen APPD mit dem VUR wurden 146 renale Einheiten mit den letzten pränatal erfassten APPD einbezogen. Somit waren 19 (13%) refluxive Einheiten und 127 (82%) nichtrefluxive Einheiten an der Untersuchung beteiligt.

Der Mittelwert des Untersuchungszeitraumes war 35,6 SSW mit minimal 19,6 SSW und maximal 41,4 SSW.

Der Median des APPD der refluxiven Einheiten betrug 8,4 mm mit einem Minimalwert von 3,2 mm und einem Maximalwert von 18,0 mm. Der Median der nichtrefluxiven Einheiten betrug 8,5 mm mit einem Minimalwert von 1,9 mm und einem Maximalwert von 38,0 mm (Tab. 4.18).

Ein signifikanter Unterschied des pränatalen APPD zwischen den refluxiven und nichtrefluxiven renalen Einheiten war nicht nachzuweisen ( $p = 0,719$ ).

In Abb. 4.12 sind die statistischen Kennwerte für den pränatalen APPD der refluxiven und nichtrefluxiven Einheiten anhand von Boxplots dargestellt.

Tab 4.18 Median (Med), Variationsbreite (VB), Minimum (Min) und Maximum (Max) des pränatalen APPD der refluxiven/nichtrefluxiven renalen Einheiten

<i>Renale Einheit</i>	<i>Pränataler APPD in mm</i>			
	Med	VB	Min	Max
nichtrefluxiv	8,5	36,1	1,9	38,0
refluxiv	8,4	14,8	3,2	18,0

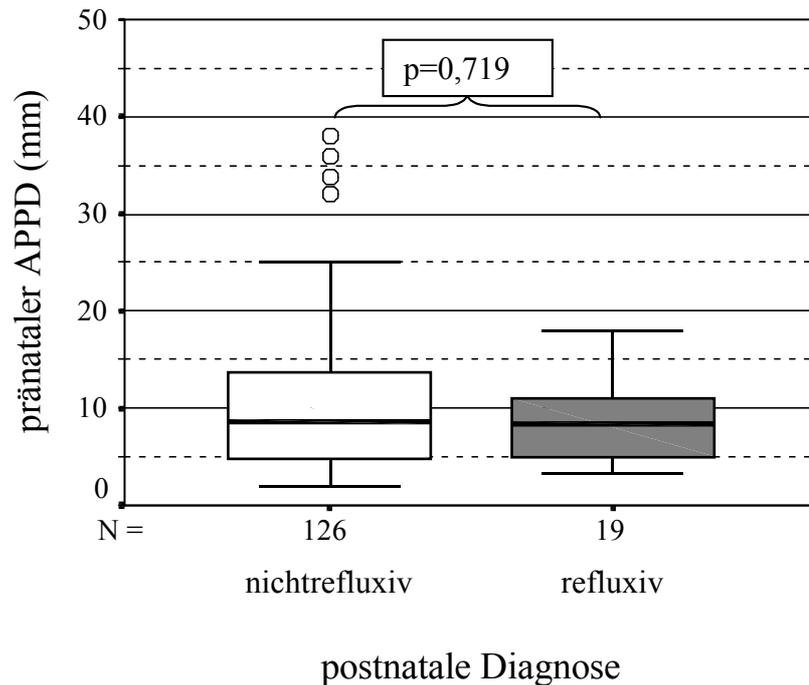


Abb. 4.12 Merkmalsausprägungen des pränatalen APPD der postnatal refluxiven/nichtrefluxiven renalen Einheiten mit Median, Variationsbreite, 25. und 75. Perzentile und innerer Eingrenzung

#### 4.5.3 KORRELATION DES PRÄNATALEN MU MIT DER POSTNATALEN DIAGNOSE

In der Untersuchung der pränatal beobachteten dilatierten Ureteren wiesen von 369 renalen Einheiten 42 renale Einheiten einen dilatierten Ureter während der Schwangerschaft auf. Bei 29 (69%) dieser Einheiten ergab der postnatale Befund eine gravierende Diagnose (Definition siehe 3.5). 13 der 42 Einheiten hatten postnatal einen leichten Befund, entsprechend der Diagnose Normal bzw. NBE. Ausgeschlossen waren Einheiten mit der Diagnose MCKD und NA.

In GI I wurden 5 dilatierte Ureteren beobachtet, jede dieser 5 renalen Einheiten hatte postnatal eine gravierende Diagnose. In GI II wurden 21 dilatierte Ureteren beobachtet, von diesen hatten 16 (76,2%) postnatal eine gravierende Diagnose. In GI III konnten ebenfalls 21 dilatierte Ureteren beobachtet werden, 11 (52,4%) dieser Einheiten hatten postnatal eine gravierende Diagnose.

9 Einheiten mit pränatal beobachtetem MU (davon 7 mit leichter postnataler Diagnose Normal bzw. NBE) wurden nicht mit einem MCU untersucht. Bei diesen Einheiten konnte ein Reflux nicht ausgeschlossen werden.

Die einzelnen Gestationsintervalle mit der jeweiligen Anzahl an renalen Einheiten, unterteilt in leichte und gravierende Diagnose, bei denen ein MU beobachtet worden ist, sind in Abbildung 4.13 dargestellt.

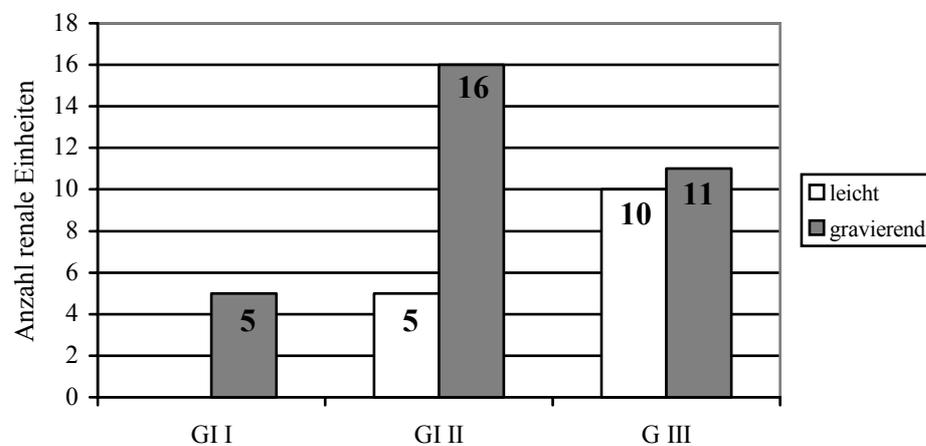


Abb. 4.13 Die Gestationsintervalle I-III mit der jeweiligen Anzahl an renalen Einheiten mit pränatal beobachtetem MU, sowie Unterscheidung der Einheiten mit postnatal leichter bzw. gravierender Diagnose

Die 29 renalen Einheiten mit pränatal erweitertem Ureter und postnatal gravierender Diagnose sind in Tabelle 4.19 dargestellt. Die einzelnen Gestationsintervalle mit den beobachteten Ureteren sind in der Tabelle enthalten.

Tab. 4.19 Übersicht der 29 renalen Einheiten mit pränatal erweitertem Ureter in mindestens einem Gestationsintervall und postnatal gravierender Diagnose. Fehlende Befunde sind mit (-) dargestellt.

<i>GI I</i>	<i>GI II</i>	<i>GI III</i>	<i>postnatale Diagnose</i>
-	-	MU	VUR
Kein MU	Kein MU	MU	VUR
-	MU	MU	SVO+VUR
-	MU	MU	SVO+VUR
-	MU	MU	SVO+UMS
MU	MU	-	SVO
MU	MU	-	SVO
Kein MU	MU	-	HUF
-	MU	MU	UMS
MU	MU	-	UMS
-	MU	-	UMS
-	MU	-	UMS
-	-	MU	UMS
-	-	MU	UMS
-	Kein MU	MU	UMS
Kein MU	MU	Kein MU	UMS+Cele
MU	Kein MU	-	NDA+UMS+Cele
-	MU	Kein MU	NDA+Cele+VUR
-	MU	Kein MU	NDA+VUR
Kein MU	Kein MU	MU	NDA+ MU
Kein MU	MU	Kein MU	UAS
-	MU	Kein MU	UAS
-	Kein MU	MU	UAS
Kein MU	-	MU	UAS
Kein MU	Kein MU	MU	UAS
-	-	MU	UAS
-	-	MU	UAS
-	-	MU	UAS
MU	MU	Kein MU	NDYSP+MU

## 5. DISKUSSION

### 5.1 PRÄNATALE UND POSTNATALE DIAGNOSEN IM VERGLEICH

Die pränatale Sonographie hat sich als Standarddiagnostik zur Beurteilung der Entwicklung des Kindes im Mutterleib etabliert und gehört zu den Routineuntersuchungen bei der Begleitung von Mutter und Kind während der Schwangerschaft. Ein breites Spektrum an möglichen Anomalien des Harntraktes ist bereits pränatal zu diagnostizieren. Aufgrund der Weiterentwicklung der Organe des Harntraktes und der postnatal erweiterten Untersuchungsmöglichkeiten ist eine genaue Diagnose meist erst postnatal zu stellen und es können Differenzen zwischen prä- und postnataler Diagnose einer Anomalie auftreten.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine prozentuale Übereinstimmungen der pränatalen Diagnosen vor der 28. SSW mit den postnatal gesicherten Diagnosen von 54,0%, bezogen auf die renalen Einheiten, ermittelt. Zwischen den abschließenden pränatalen Diagnosen und den postnatal gesicherten Diagnosen betrug die Übereinstimmung 55,9%. Diese Prozentsätze der Übereinstimmung sind nicht sehr hoch und es gibt keinen wesentlichen Unterschied der Übereinstimmungsrate von pränataler Erstdiagnose und pränataler Abschlussdiagnose mit der postnatalen Diagnose. Für diese Tatsachen sind mehrere Gründe in Betracht zu ziehen.

Ein Grund ist das oftmals nur temporäre Erscheinen pränataler Befunde. In einer Analyse von Daten mehrerer Kliniken in England waren 55,4% der pränatalen Harntrakterweiterungen postnatal nicht mehr vorhanden (Scott und Renwick 1999). In unserer Untersuchung hatten 42% der renalen Einheiten mit auffälliger pränataler Abschlussdiagnose und 50,5% der renalen Einheiten mit auffälliger pränataler Erstdiagnose einen normalen postnatalen Befund. Den weitaus größten Anteil an den pränatal auffälligen Befunden hatten die Nierenbeckenerweiterungen. Eine Rolle spielt hier möglicherweise die physiologische Polyurie im 3. Trimenon. Während die glomeruläre Filtrationsrate von  $6\text{ml}/\text{min}/1,73^2$  in der 28. SSW auf  $25\text{ml}/\text{min}/1,73^2$  zum Ende der Schwangerschaft ansteigt (Cendron et al. 1996), nimmt die Größe der Nieren lediglich um 15-25% zu (Gunn et al. 1995). Dies kann zu einer temporären

Harntrakterweiterung führen. Die hohe Anzahl an pränatalen Harntrakterweiterungen vor der 28. SSW mit postnatal normalem Befund lässt sich somit allerdings nicht erklären.

Ein weiterer Grund sind die pränatal eingeschränkten Untersuchungsmöglichkeiten, die im wesentlichen auf die Sonographie beschränkt sind. Dies erschwert eine genaue Diagnosestellung, wie es an den Beispielen des vesikoureteralen Refluxes (VUR) und der Obstruktion deutlich wird: Der VUR kann sich pränatal durch einen erweiterten Ureter bzw. ein erweitertes Nierenbecken zeigen, ist jedoch nicht zuverlässig diagnostizierbar (Persutte et al. 1997). Die entscheidende Untersuchung bei Verdacht auf einen VUR ist die Miktionscysturethrographie (MCU) (Beetz et al. 2001). Diese Untersuchung ist pränatal nicht durchführbar. Eine echte Obstruktion (UAS oder UMS) lässt sich ebenfalls erst postnatal durch eine szintigraphisch definierte Abflussbehinderung diagnostizieren. Die pränatalen Zeichen sind bei diesen Erkrankungen die NBE und der erweiterte Ureter. Die in dieser Arbeit gefundenen hohen Übereinstimmungswerte der prä- und postnatalen Diagnose von 87% resp. 80,5% bei der UAS beruhen darauf, dass eine pränatale NBE bei postnataler UAS als übereinstimmende Diagnose gewertet wurde. Somit lässt sich die UAS pränatal zwar nicht diagnostizieren, jedoch liegt in den meisten Fällen pränatal bereits eine Auffälligkeit als Harntrakterweiterung vor.

Die Niere befindet sich in einer fortschreitenden physiologischen und gegebenenfalls auch pathophysiologischen Entwicklung. Somit treten diagnostische Zeichen einer möglichen Erkrankung erst im späten pränatalen oder im postnatalen Verlauf auf. Dies ist ein weiterer Grund für den niedrigen Prozentsatz an Übereinstimmung von prä- und postnataler Diagnose. Am Beispiel der Diagnose Nierenagenesie (NA) wird deutlich, wie sich die Diagnose im Verlauf der pathophysiologischen Entwicklung ändern kann. Bei 3 renalen Einheiten mit postnataler NA wurde pränatal eine dysplastische bzw. multizystische Nierenerkrankung diagnostiziert. Diese Möglichkeit der Involution von multizystischen Nieren ist bekannt. Die ersten Fälle einer Involution in utero wurden von Mesrobian und Mitarbeitern beschrieben (Mesrobian et al. 1993). Kessler und Mitarbeiter ermittelten in einer Arbeit eine durchschnittliche Involutionsrate von 49,7% in der Zusammenfassung mehrerer früherer Arbeiten und eine Rate von 73,6% in ihren

eigenen Daten (Kessler et al. 1998). Letztere bezogen sich jedoch auf die postnatale Involution. An dem Beispiel der Nierenagenesie wird deutlich, dass sich die Diagnose einer renalen Einheit aufgrund der pathophysiologischen Entwicklung ändern kann. Die bessere Erkennung der Diagnose einer multizystischen Nierenerkrankung (MCKD) von 76,5% bei den pränatalen Abschlussdiagnosen gegenüber 54% bei den pränatalen Erstdiagnosen könnte ebenfalls mit einer fortgeschrittenen Pathogenese in Zusammenhang stehen. Durch ein vermehrtes Auftreten, sowie einer Vergrößerung der bestehenden Zysten im Parenchym ist eine bessere sonographische Erkennung möglich. Die Diagnose einer Nierendoppelanlage (NDA) wurde nur bei 33,3% der pränatalen Erstdiagnosen und 23,1% der Abschlussdiagnosen richtig gestellt. Diese Werte liegen im Bereich des Wertes von 19%, den Abuhamad und Mitarbeiter in einer Zusammenfassung von 4 anderen Arbeiten ermittelten (Abuhamad et al. 1996). Ein weiterer Einfluss auf die pränatale Diagnostik von Anomalien liegt in der Erfahrung der Untersucher (Elder 1997). Das Ausmaß dieser Einflüsse ist nur durch eine vergleichende Untersuchung zwischen mehreren Untersuchern festzustellen. Infolge der angeführten Gesichtspunkte ist eine vollständige Übereinstimmung aller prä- und postnatalen Diagnosen nicht möglich. Für die einzelnen Diagnosen bestehen unterschiedliche Potentiale in der pränatalen Erkennung. Es bleibt die Antwort auf die Frage offen, wie weit sich die pränatale Diagnose in der Genauigkeit an die postnatale Diagnose annähern kann. Bei der Mehrzahl der postnatal abnormalen Diagnosen ist pränatal zumindest ein auffälliger Befund vorhanden, der die Aufmerksamkeit des Untersuchers auf sich zieht.

#### Zusammenfassung

Die Übereinstimmung von postnataler Diagnose und pränataler Diagnose betrug in dieser Arbeit ca. 55%, ohne Unterschied zwischen den vor der 28. SSW und nach der 28. SSW gestellten Diagnosen. Die pränatalen Diagnosen können nicht vollständig mit den postnatalen Diagnosen übereinstimmen, da ein Teil der Befunde nur temporär auftritt, die Untersuchungsmöglichkeiten pränatal eingeschränkt sind und der Harntrakt sich in ständiger physiologischer und gegebenenfalls pathophysiologischer Entwicklung befindet. Bei der Mehrzahl der postnatal auffälligen renalen Einheiten zeigt sich jedoch

pränatal eine sonographische Auffälligkeit, insbesondere bei den Diagnosen mit erhöhtem Risiko einer Funktionsminderung der Niere.

## 5.2 PRÄNATALE HARNTRAKTERWEITERUNGEN – DIE UNTERSCHIEDUNG VON PHYSIOLOGISCHEN UND POSTNATAL KLINISCH RELEVANTEN FÄLLEN ANHAND DES APPD

Mit fortschreitendem Einsatz der Sonographie in der pränatalen Diagnostik und der Verbesserung der technischen Ausrüstung hat sich die Zahl der beobachteten Harntrakterweiterungen beständig erhöht. Insbesondere die Nierenbeckenerweiterung wird pränatal mit einer Häufigkeit bis zu 1,4% aller Feten beobachtet (Livera et al. 1989). Die technische Messbarkeit einer Erweiterung beträgt 1mm (Arger et al. 1985), meist ist die Nierenbeckenerweiterung jedoch erst ab 2mm darstellbar (Chudleigh 2001). Es besteht hier das Ziel, die Aussagekraft einer Untersuchung hinsichtlich der zu erwartenden Diagnosen, mit den jeweiligen diagnostischen und therapeutischen Folgen, so weit wie möglich zu erhöhen. Somit können Folgeuntersuchungen vermieden werden, die langdauernd, kostenintensiv und nutzlos sein können sowie eine unnötige Beunruhigung der werdenden Eltern hervorrufen.

Nach Langer ist eine Nierenbeckenerweiterung pränatal grundsätzlich als Zeichen einer Obstruktion des Harntraktes (hauptsächlich im Bereich des Ureterabgangs, der Uretermündung und der Urethra) oder eines vesikoureteralen Refluxes anzusehen (Langer 2000). Jedoch ist ebenso bekannt, dass ein beachtlicher Teil der pränatal messbaren Erweiterungen des Nierenbeckens zur Geburt bzw. nach dem 1. Lebensjahr nicht mehr nachweisbar sind. So fanden Mandell und Mitarbeiter, dass von 154 pränatalen diagnostizierten Harntrakterweiterungen 33% bereits pränatal und 24% nach dem ersten Lebensjahr nicht mehr nachweisbar waren (Mandell et al. 1991). Diese transienten Harntrakterweiterungen werden als „physiologisch“ bezeichnet (Blyth et al. 1993).

Ein spezielles Ziel pränataler Diagnostik ist die Unterscheidung der Fälle mit „physiologischer“ Harntrakterweiterung von den Fällen mit einer klinisch relevanten

Harntrakterweiterung, die einer intensiven Überwachung und eventuellen Therapie bedürfen. Obwohl die pränatale Harntrakterweiterung, insbesondere die Nierenbeckenerweiterung, seit langem untersucht wird, bleibt sie bis heute eine Herausforderung für das pränatale und postnatale Management.

Die Größe eines erweiterten Nierenbeckens definiert sich über die Länge des Nierenbeckens, den transversalen Diameter und den „anterior–posterioren Pyelondiameter“ (APPD). Der APPD ist von diesen Größen der aussagekräftigste Parameter (Corteville et al. 1991). Es gab verschiedene Versuche die Aussagekraft des APPD in Bezug auf eine Harntrakterweiterung durch Kombination mit anderen Merkmalen zu erhöhen, z.B. mit der Kelchdilatation (Corteville et al. 1991), als APPD-Kidney-Ratio (Corteville et al. 1991, Cost et al. 1996) oder in Verbindung mit dem Verhältnis von Nierenumfang zu Bauchumfang (Grannum et al. 1985). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Aussagekraft des APPD durch eine Kombination mit diesen Parametern nicht erhöht wird und der APPD der einfachste und sensitivste Parameter für eine postnatal klinisch relevante Harntrakterweiterung ist (Corteville et al. 1991, Dhillon 1998).

Bei dem Vergleich von Untersuchungen zum APPD sind verschiedene Einflussfaktoren vorhanden, die in der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Der Zeitpunkt der Untersuchung spielt eine wesentliche Rolle in der Beurteilung des APPD, da sich Größe und Funktion der Nieren während der Schwangerschaft ändern. Die Population, auf die sich eine Untersuchung bezieht, hat ebenfalls Bedeutung. Es sind unterschiedliche Ergebnisse bei den Untersuchungen zwischen selektierten und nichtselektierten Populationen zu erwarten. Die Definitionen der Krankheitsbilder können sich bei verschiedenen Studien ebenfalls unterscheiden.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass der sonographische Befund von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden kann. In einer von Persutte und Mitarbeitern durchgeführten Studie fand sich eine Änderung des APPD bei 70% der untersuchten renalen Einheiten innerhalb von 2h (Persutte et al. 2000). Petrikowsky und Mitarbeiter verweisen auf den Einfluss der Blasenfüllung während der Untersuchung. In ihrer Studie unterschied sich der APPD bei 53% der renalen Einheiten zwischen den Messungen bei gefüllter und geleerter Harnblase (Petrikowsky et al. 1995). In einer

Untersuchung von Hoddick und Mitarbeitern wurde nachgewiesen, dass die Hydratation der Mutter keinen Einfluss auf die fetale Nierenbeckenerweiterung hat (Hoddick et al. 1985).

Wenig zu beeinflussen sind Unterschiede im sonographischen Equipment und in der Erfahrung der Untersucher.

Aus den dargelegten Gesichtspunkten wird die Schwierigkeit verständlich, gültige und allgemein akzeptable Richtlinien für den Umgang mit der pränatalen Harntrakterweiterung zu formulieren. Die Meinungen über die Bedeutung des APPD sind auch nach zahlreichen Untersuchungen kontrovers. Grignon und Mitarbeiter postulierten in ihrer Studie, dass ein APPD < 10 mm als normal anzusehen ist (Grignon et al. 1986). Johnson und Mitarbeiter fanden in ihrer Studie, dass von 50 renalen Einheiten mit einem APPD  $\leq$  15 mm während der Schwangerschaft postnatal keine eine Obstruktion aufwies (Johnson et al. 1992). Benacerraf und Mitarbeiter ermittelten in ihrer Untersuchung mit 210 renalen Einheiten, dass bei einem APPD  $\geq$  4 mm von der 15. bis zur 20. Schwangerschaftswoche (SSW),  $\geq$  5 mm von der 20. bis zur 30. SSW und  $\geq$  7 mm von der 30. SSW bis zur Geburt weitergehende Diagnostik notwendig ist (Benacerraf et al. 1990). Corteville und Mitarbeiter schlugen vor, bei einem APPD  $\geq$  4 mm vor der 33. SSW und einem APPD  $\geq$  7 mm nach der 33. SSW postnatale Diagnostik durchzuführen (Corteville et al. 1991). Die Anzahl der renalen Einheiten betrug in dieser Studie 127. Wickstrom und Mitarbeiter fanden die gleichen Werte in ihrer Studie (Wickstrom et al. 1996). In einer Untersuchung an 737 renalen Einheiten fand Chudleigh, dass ein APPD von 5-10 mm zwischen der 16. und 26. SSW von Bedeutung ist (Chudleigh 2001).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden anhand von retrospektiv ermittelten Daten aus einem Tertiärzentrum über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren ermittelt. Bei den pränatal durchgeführten Untersuchungen wurde hinsichtlich der Hydratation der Mutter eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz vorausgesetzt.

Ausgehend von den postnatal gesicherten Diagnosen Normal, NBE, UAS und UMS wurde der pränatale APPD ausgewertet. Die Diagnosen subvesikale Obstruktion (SVO), vesikoureteraler Reflux (VUR) und Nierendoppelanlage (NDA), können ebenfalls eine Nierenbeckenerweiterung als Merkmal zeigen, wurden jedoch nicht in die

Untersuchung einbezogen. Für den VUR erfolgte eine separate Untersuchung. Die Nierendoppelanlage wurde als strukturelle Anomalie aus der Untersuchung ausgeschlossen. Die SVO wurde aufgrund fehlender Unabhängigkeit der renalen Einheiten nicht in die Untersuchung einbezogen. Die Einteilung des pränatalen Zeitraums in 3 Untersuchungsintervalle erfolgte, um genauere Aussagen über den pränatalen APPD für verschiedene Zeitpunkte der Schwangerschaft zu ermöglichen.

In den Untersuchungen für den Zeitraum der **18. bis 26. SSW** konnte gezeigt werden, dass sich der Median des pränatalen APPD der für die postnatale Weiterbetreuung relevanten Diagnosen UMS und UAS von den klinisch nicht relevanten Diagnosen Normal und NBE signifikant unterscheidet. Die Analyse mittels ROC-Kurve ergab das statistisch günstigste Verhältnis zur Unterscheidung der unspezifischen von den klinisch relevanten Harntrakterweiterungen für den Cut-off-Wert von **6 mm**, mit einer Sensitivität von 83,3%, einer Spezifität von 69,4% und einem positiven Vorhersagewert von 26,8%. Bei einer Sensitivität von 100% liegt der Cut-off-Wert bei **3 mm**, mit einer Spezifität von 11,9%.

Der in dieser Arbeit statistisch ermittelte Cut-off-Wert von 6 mm liegt höher als die Werte älterer Studien, in denen ein Cut-off-Wert von 4 mm gefordert wird (Corteville et al. 1991, Morin et al. 1996). In weiteren Studien wurden Werte von 5-10 mm von der 16. bis zur 26. SSW (Chudleigh 2001) bzw. von 4-6 mm von der 18.-23. SSW angegeben (Sairam et al. 2001). Mandell und Mitarbeiter, deren Arbeit sich auf Daten aus einem Tertiärzentrum bezieht, ermittelten für den Zeitraum zwischen der 15. und 20. SSW bei einem cut-off von 5 mm eine Sensitivität von 100% (Mandell et al. 1991). Von besonderem Interesse ist in unserer Arbeit die Tatsache, dass sich in der Untersuchung der einzelnen Diagnosen lediglich der APPD der UAS signifikant von den anderen Diagnosen unterschied. Der Median des APPD der UAS lag mit 10 mm deutlich höher als der APPD der anderen Diagnosen. Der Wert der 25. Perzentile befindet sich mit 7 mm auf gleichem Niveau wie der Wert der 75. Perzentile des APPD der NBE und UMS. Somit hat der APPD der UAS den entscheidenden Anteil an der Unterscheidung von unspezifischen und klinisch relevanten Harntrakterweiterungen, und der Untersucher sollte bei einem APPD > 6 mm in diesem Zeitraum vorrangig an

eine postnatale UAS denken. Die UMS lässt sich in diesem Zeitraum nicht durch den APPD als einzigem Merkmal von den Diagnosen Normal und NBE unterscheiden.

Im Zeitraum zwischen der **26. und 34. SSW** unterschied sich der Median des pränatalen APPD zwischen den unspezifischen und postnatal klinisch relevanten Harntrakterweiterungen signifikant voneinander. Eine Sensitivität von 100% wird nach den Ergebnissen unserer Studie bei einem Cut-off-Wert von **7 mm** erreicht. Der Cut-off-Wert von **8 mm** erwies sich in der ROC-Analyse mit einer Sensitivität von 96,3% und einer Spezifität von 75,2% als statistisch am günstigsten. Der positive Vorhersagewert beträgt 40,6%. Adra und Mitarbeiter empfahlen aufgrund ihrer Untersuchungen ebenfalls einen Cut-off-Wert von 8 mm, jedoch für den Zeitraum von der 28. SSW bis zur Geburt (Adra et al. 1995). Ein cut-off von 8 mm fand sich ebenso bei Mandell und Mitarbeitern, allerdings deckt sich der Zeitraum der Gültigkeit nur teilweise mit unserem, da er für die 20. bis 30. SSW gefordert wird (Mandell et al. 1991). Kent und Mitarbeiter postulierten für den Zeitraum zwischen der 27. und 34. SSW ebenfalls einen Cut-off-Wert von 7 mm, mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 70% (Kent et al. 2000). Der Vergleich mit anderen Werten aus der Literatur ist aufgrund unterschiedlicher Zeiträume eingeschränkt. Es ist jedoch festzustellen, dass ein Cut-off-Wert von 7 mm deutlich über den geforderten Werten aus verschiedenen Studien mit 4 mm vor der 33. SSW (Corteville et al. 1991, Wickstrom et al. 1996) bzw. 5 mm bis zur 30. SSW (Benacerraf et al. 1990) liegt.

Die Untersuchung des APPD der einzelnen Diagnosen für den Zeitraum der 26.-34. SSW erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen allen Diagnosen, außer zwischen der UMS und der UAS. Es lassen sich entsprechend diese beiden Diagnosen nicht durch den APPD allein unterscheiden. Auffällig ist im Vergleich zum ersten Zeitraum die deutliche Zunahme der Variationsbreite des APPD bei der UMS. Diese Zunahme ist im 3. Zeitraum wieder rückläufig. Dies könnte ein Hinweis auf wichtige Vorgänge in der Genese der UMS in diesem Zeitraum sein, bei der die Erweiterung des Ureters als Pufferwirkung eine Erweiterung des Nierenbeckens dämpfen und verzögern kann (Sigel 2001). Um so wichtiger ist die Erkennung eines erweiterten Ureters in der Ultraschalluntersuchung, um eine möglichst genaue pränatale

Diagnose stellen zu können (siehe 5.5).

Für den Zeitraum von der **35. SSW bis zur 42. SSW** konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied des Medianes des pränatalen APPD zwischen den unspezifischen und postnatal klinisch relevanten Harntrakterweiterungen festgestellt werden. Zur Erfassung aller klinisch relevanten Fälle, entsprechend einer Sensitivität von 100% ist ein Cut-off-Wert von **7 mm** erforderlich. Die Spezifität beträgt dann 47,5%. In der ROC-Kurve erwies sich ein cut-off von **10 mm** als das statistisch günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung postnatal klinisch relevanter und unspezifischer Diagnosen. Die Sensitivität beträgt hier 91,2%, bei einer Spezifität von 76,9% und einem positiven Vorhersagewert von 45,6%. Langer und Mitarbeiter fanden in ihrer Arbeit einen Cut-off-Wert von 10 mm, jedoch für den Zeitraum 28. SSW bis zur Geburt (Langer et al. 1996). Benacerraf und Mitarbeitern forderten einen Cut-off-Wert von 7 mm zwischen der 30. und 40. SSW (Benacerraf et al. 1990). Ähnlich verhält es sich bei Corteville und Wickstrom mit einem Cut-off-Wert von 7 mm, allerdings erst ab der 33. SSW (Corteville et al. 1991, Wickstrom et al. 1996).

Die einzelnen Diagnosen unterschieden sich in diesem Zeitraum alle anhand ihres APPD voneinander. Den höchsten Median zeigte, wie in den anderen beiden Zeiträumen, die UAS. Da bei keiner anderen Diagnose ein APPD größer als der Median der UAS gemessen wurde, könnten Werte des APPD über 18mm in diesem Zeitraum auf eine UAS hinweisen. Es ist aber zu beachten, dass in der vorliegenden Untersuchung eine geringere Anzahl an renalen Einheiten mit der Diagnose UMS beteiligt waren, sowie renale Einheiten mit der Diagnose SVO nicht berücksichtigt wurden.

Entsprechend den oben genannten Ergebnissen wäre zur Erfassung aller klinisch relevanten Uretermündungs- und Ureterabgangsstenosen eine weitere Diagnostik bei einem vor der 26. SSW gemessenen APPD  $\geq 3$  mm sowie einem nach der 26. SSW gemessenen APPD  $\geq 7$  mm erforderlich. Ausgehend von diesen Werten konnte in der Untersuchung zum pränatalen Verlauf gezeigt werden, dass bei renalen Einheiten mit einem APPD  $\geq 3$  mm vor der 26. SSW und einem APPD  $< 7$  mm nach der 26. SSW

keine weitere Diagnostik notwendig ist, da postnatal kein klinisch relevanter Befund vorlag. Bei allen 12 in die Untersuchung einbezogenen renalen Einheiten mit postnatal klinisch relevanter Diagnose und einem APPD  $\geq 3$  mm vor der 26. SSW lag nach der 26. SSW ein APPD  $\geq 7$  mm vor. Die Einheiten mit postnatal klinisch relevantem Befund unterschieden sich anhand dieses Merkmals hochsignifikant von den Einheiten mit postnatal unspezifischem Befund.

Die ermittelten APPD-Werte stellen die Basis des prä- und postnatalen Managements einer Harntrakterweiterung dar. Unter Berücksichtigung von vorhandener Nierenbeckenerweiterung, Nierenkelcherweiterung und/oder Ureterdilatation sowie dem Verhalten der Erweiterung in der Verlaufsbeobachtung kann das weitere Vorgehen geplant werden.

Jede Entdeckung einer fetalen Auffälligkeit löst bei den werdenden Eltern Stress und Ängste aus (Marteau et al. 1992). In Bezug auf die Ängste der Eltern empfehlen z.B. Thomas und Mitarbeiter, pränatale Harntrakterweiterungen  $< 15$  mm nicht mehr als Auffälligkeit zu werten (Thomas et al. 1994). Es besteht jedoch die Möglichkeit einer adäquaten Beratung der Eltern, mit der Ängste wesentlich minimiert werden können (Harding et al. 1999). Unter diesem Gesichtspunkt kann empfohlen werden, bei einem pränatalen APPD mit 100% Sensitivität (APPD  $\geq 3$  mm von der 18. –26. SSW und APPD  $\geq 7$  mm ab der 26. SSW bis zur Geburt) zur Erkennung postnatal klinisch relevanter Harntrakterweiterungen eine postnatale sonographische Kontrolluntersuchung durchzuführen. Anhand der vorliegenden Daten können die werdenden Eltern differenziert über Prognose des Befundes sowie das Vorgehen und die Ziele bei der Behandlung des Befundes informiert werden. Die negative Seite dieser hohen Sicherheitsforderung sind die entstehenden Kosten.

#### Zusammenfassung

Die pränatale Nierenbeckenerweiterung wird am aussagekräftigsten mit dem anterior-posterioren Pyelondiameter (APPD) erfasst. In dieser Arbeit wurden für verschiedene Zeiträume Schwellenwerte des pränatalen APPD ermittelt, mit denen eine Vorhersage postnatal klinisch relevanter Harntrakterweiterungen getroffen werden kann. Für den Zeitraum der 18. bis 26. SSW hat ein APPD von 6 mm das beste Verhältnis von

Spezifität und Sensitivität, für den Zeitraum der 26. bis 34. SSW ein APPD von 8 mm und von der 35. SSW bis zur Geburt ein APPD von 10 mm. Um alle renale Einheiten mit einer postnatal klinisch relevanten Harntrakterweiterung zu erfassen, ist bei einem APPD  $\geq 3$  mm von der 18.–26. SSW und ein APPD  $\geq 7$  mm von der 26. SSW bis zur Geburt eine Kontrollsonographie zu empfehlen. Liegt vor der 26. SSW ein APPD  $\geq 3$  mm vor und beträgt der APPD nach der 26. SSW  $< 7$  mm, ist keine weitere Diagnostik erforderlich. Unter Berücksichtigung dieser Werte können in pränatalen Konsilen Diagnostik- und Behandlungsstrategien festgelegt werden und Eltern über mögliche Konsequenzen einer pränatalen Nierenbeckenerweiterung informiert werden.

### 5.3 POSTNATAL KLINISCH RELEVANTE HARNTRAKTERWEITERUNGEN - DIE UNTERSCHIEDUNG KONSERVATIV UND OPERATIV BEHANDELTEN RENALER EINHEITEN ANHAND DES PRÄNATALEN APPD

Obstruktionen des Harntraktes im Sinne eines echten Abflusshindernisses, deren häufigste Ursachen die UAS und UMS sind (Peters 1995), treten mit einer Häufigkeit von 87% aller Harntraktanomalien auf (Sohn und Tercanli 2003). Ein Harnabflusshindernis hat bei genügend starker Ausprägung eine Reduktion des Parenchyms zur Folge. Die bestehende Obstruktion wirkt mit zunehmendem anatomischen Abstand zum Parenchym zeitlich verzögert, da Strukturen wie der Ureter oder die Blase als temporärer Puffer wirken. Während eine Obstruktion, die vor bzw. zu Beginn der Nephrogenese einsetzt, zur dysplastischen Reduktion des Nierengewebes führt, kann eine später einsetzende Obstruktion eine Nierenbeckenkelcherweiterung mit der möglichen Folge einer Parenchymschädigung und damit verbundener Minderung der Nierenfunktion verursachen (Beetz et al. 2000).

Postnatal ist ein Nachweis und eine Definition der Obstruktion mit Hilfe verschiedener Untersuchungen möglich. Ist eine Obstruktion nachgewiesen, kann eine operative Therapie zur Beseitigung eines Abflusshindernisses und zur Minderung des intrakavitären Druckes erfolgen. Die Beurteilungskriterien zur Einschätzung einer Harntransportstörung sind im wesentlichen der APPD, der Nuklidabfluss im

Diureseszintigramm sowie die seitengetrennte Nierenfunktion (Beetz et al. 2001).

Pränatal kann eine Obstruktion anhand einer Harntrakterweiterung vermutet werden (Peters 1995). Es ist sinnvoll, bei Verdacht auf eine obstruktive Harntrakterweiterung in der pränatalen Sonographie schon frühzeitig das postnatale Vorgehen in einem Konsilium zu erörtern. Dies ist umso wichtiger, da tierexperimentelle Untersuchungen Hinweise auf eine ausgeprägte Alteration des Nierengewebes durch obstruktive Harntrakterweiterungen in der Neonatalzeit zeigten (Chevalier 1996, Chevalier 1995).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die sich auf die UAS und UMS als Ursache einer Obstruktion beziehen, zeigen, dass statistisch eine signifikante Unterscheidung der operativ behandelten renalen Einheiten von den konservativ behandelten Einheiten anhand des pränatalen APPD von der 35. SSW bis zur Geburt möglich ist. Zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft ist dies nicht möglich. Ein Grund für diese Tatsache könnte die in der 36. SSW abgeschlossene Nephrogenese sein. Mit zunehmender Nephronenzahl steigt die produzierte Urinmenge und in deren Folge kann es zu einem Druckanstieg in den ableitenden Harnwegen kommen (Beetz et al. 2000).

Die Dynamik des APPD im Verlauf der Schwangerschaft gibt aber bereits erste Hinweise für eine mögliche Progedienz (Beetz et al. 2000). Das Risiko hinsichtlich der Notwendigkeit einer Operation ist erhöht bei einem APPD > 20 mm vor der 20. SSW und bei starkem Anstieg des APPD zwischen dem 1. und letzten Trimester der Schwangerschaft (Dhillon 1998).

Von der **35. SSW bis zur Geburt** hat ein APPD von **15 mm** als Cut-off-Wert zur Unterscheidung postnatal operativer bzw. konservativer Therapie statistisch das günstigste Verhältnis von Sensitivität (72,2%) und Spezifität (75,0%). Von 17 renalen Einheiten mit einem APPD  $\geq$  15 mm wurden lediglich 4 konservativ behandelt. Einschränkend wirkt hier die Tatsache, dass in die Auswertung nur Einheiten mit den Diagnosen UMS und UAS einbezogen wurden. Von den in unserer gesamten Studie vorhandenen Einheiten mit den postnatalen Diagnosen Normal bzw. NBE hatten 6 Einheiten ebenfalls einen pränatalen APPD zwischen 15 mm und 18 mm. Legt man einen Cut-off-Wert von 19 mm fest, so wurden von 9 von 10 renalen Einheiten mit einem pränatalen APPD  $\geq$  19 mm operativ behandelt. Entsprechend diesen Werten können die werdenden Eltern in einem beratenden Gespräch darauf vorbereitet werden,

dass bei einem APPD  $\geq 15$  mm nach der 35. SSW zumindest eine intensive postnatale Diagnostik erfolgen sollte und dass bei einem APPD  $\geq 19$  mm nach der 35. SSW mit hoher Wahrscheinlichkeit eine operative Therapie nötig ist. Letzteres ist mit den Untersuchungen von Gotoh und Mitarbeitern vereinbar, in deren Ergebnis bei einem APPD  $\geq 20$  mm ab der 30. SSW eine Operation wahrscheinlich ist (Gotoh et al. 1998). Eine Kontroverse besteht bei den Kriterien zur Operationsindikation. Die Sonographie reicht zur Beurteilung einer Obstruktion nicht aus, gibt aber entscheidende Hinweise für die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen. Als wichtigste Untersuchung gilt derzeit die Diureseszintigraphie. Gordon und Mitarbeiter ermittelten in einer Untersuchung von 70 Säuglingen mit unilateraler Ureterabgangsstenose einen Funktionsanteil von 43% einer Niere als Grenze zwischen normaler und eingeschränkter Funktion (Gordon et al. 1991). Sigel gibt bei unilateraler UAS einen Funktionsanteil unter 35% als OP-Indikation an (Sigel 2001). Entsprechend der Auffassung dass eine Obstruktion mit Verschlechterung der Nierenfunktion bei bestehender Harntrakterweiterung definiert ist (Koff und Campbell 1994) wird in einigen Kliniken erst bei einer Verschlechterung der Funktion operativ eingegriffen. Gemeinsam ist bei den genannten Autoren, dass die Operationsindikation lediglich vom Ultraschallbefund und vom Funktionsanteil der Niere im Diureseszintigramm abhängt. Der Nuklidabfluss wird nicht berücksichtigt.

In der Universitätsklinik Jena, auf deren Daten diese Arbeit beruht, besteht eine Operationsindikation bei einem Funktionsanteil der Niere unter 43%. Bleibt eine Obstruktion unkorrigiert, führt dies zur Begrenzung des funktionellen Potentials einer Niere (Peters 1995). Somit wurde unter der Annahme, dass ein verminderter Nuklidabfluss im Diureseszintigramm einer Obstruktion entspricht, eine Operationsindikation auch bei einem wiederholt verminderten Nuklidabfluss mit  $T_{1/2} > 20$ min und gleichzeitiger Partialfunktion  $> 43\%$  gestellt. Eine aufgetretene Infektion des Harntraktes bei bestehender UAS bzw. UMS war ebenfalls eine Operationsindikation. Die Entscheidung zur Operation ist neben den Ergebnissen von Sonographie und Diureseszintigraphie von weiteren Gegebenheiten abhängig. Diese Einflussfaktoren sind unter anderem der Zustand der kontralateralen Niere, das Alter des Kindes, die Compliance von Eltern und Kind und das Vorhandensein weiterer Fehlbildungen inner-

und außerhalb des Harntraktes (Beetz et al. 2001).

Der pränatale APPD kann als alleiniger Parameter keine vollständige Sicherheit in der Unterscheidung von operativ und konservativ zu behandelnden renalen Einheiten geben. Er ist jedoch ein Prädiktor, der wichtige Hinweise für das postnatale Management gibt. Es ist zu hoffen, dass seine Aussagekraft im Zusammenspiel mit weiteren Parametern, z.B. dem mit der Doppler-Sonographie gemessenen Resistance-Index der Nierenarterien oder dem Magnetic Resonance Imaging, erhöht werden kann (Peters 1995).

#### Zusammenfassung

Die frühzeitige Erkennung einer möglichen Obstruktion des Harntraktes ist für die weitere Diagnostik- und Therapieplanung wichtig. Zur Beseitigung eines Abflusshindernisses ist bei Patienten mit Obstruktion des Harntraktes eine operative Therapie zu erwägen. Die Untersuchung der vorliegenden Daten ergab, dass die Unterscheidung von operativ und konservativ behandelten renalen Einheiten anhand des pränatalen APPD ab der 35. SSW statistisch möglich ist. Ein Cut-off-Wert von 15 mm hat statistisch das günstigste Verhältnis von Sensitivität (72,2%) und Spezifität (75,0%) zur Unterscheidung beider Gruppen. Bei einem pränatalem APPD  $\geq 19$  mm liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine operative Therapie vor. Diese Erkenntnisse können in die Beratungen von Geburtshelfern, Pädiatern und Urologen einbezogen werden und die werdenden Eltern über Vorgehen und Ziele bei der Behandlung der Erkrankung informiert werden.

#### 5.4 MIT HARNTRAKTANOMALIEN ASSOZIIERTE ANOMALIEN

Mit urogenitalen Fehlbildungen sind verschiedene Anomalien mit unterschiedlichen Inzidenzen assoziiert. Die assoziierten Anomalien treten als chromosomale Störungen oder als Fehlbildungen einzelner Organe bzw. Organsysteme auf.

Chromosomale Anomalien können durch zytogenetische Untersuchungen bestätigt bzw. ausgeschlossen werden. Bei welchem Verdachtsmoment ist eine solche Untersuchung

durchzuführen? Von Benacerraf und Mitarbeitern wurde für die Trisomie 21 bei vorliegendem Befund einer fetalen Nierenbeckenerweiterung eine Häufigkeit von 3,3% ermittelt (Benacerraf et al., 1990). Ein erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 bei fetaler Nierenbeckenerweiterung fanden auch Corteville und Mitarbeiter, plädierten jedoch dafür, eine Amniozentese nur bei gleichzeitigem Auftreten weiterer Risikofaktoren, z.B. erhöhtes Alter der Mutter oder erniedrigtes AFP, durchzuführen (Corteville et al. 1991). Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurde bei einem Kind eine Trisomie 21 festgestellt. Der urogenitale Befund des Kindes mit Trisomie 21 bestand in einer UMS. Die Bestimmung der Inzidenz der Trisomie 21 ist in dieser Arbeit nicht möglich, da Feten, die pränatal unter der Verdachtsdiagnose Trisomie 21 geführt wurden, nicht in die Arbeit einbezogen wurden. Weitere chromosomale Fehlbildungen wurden bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht festgestellt.

Die nichtchromosomalen, assoziierten Fehlbildungen werden insbesondere für das kardiovaskuläre System, das ZNS und den Verdauungstrakt beschrieben (Romero et al. 1987) und können potentiell in jedem Organ auftreten.

Bei den assoziierten Anomalien dieser Untersuchung traten kardiale Anomalien und Anomalien der männlichen Genitalorgane gehäuft auf.

Das Auftreten kardiovaskulärer Anomalien bei einer UAS oder SVO ist bekannt (Romero et al. 1987). Bei den hier untersuchten Patienten wurde ein ventrikulärer Septumdefekt bei jeweils einem Kind mit UAS und SVO festgestellt. Ein atrialer Septumdefekt zeigte sich bei einem Kind mit UMS sowie eine hypertrophe Kardiomyopathie bei einem Kind mit NA.

Die bei einem Kind mit beidseitigem Reflux beobachteten Anomalien Duodenalatresie, intracerebrale Zyste und multiple Dysmorphiezeichen zeigten Übereinstimmungen mit einer Fallbeschreibung eines männlichen Feten mit congenitaler Megablase und anorektalen Fehlbildungen (Chen et al. 1998).

Eine Kombination von urogenitaler Fehlbildung und Situs inversus, in dieser Untersuchung bei einem Kind mit UAS vorliegend, wurde ebenfalls in der Literatur beschrieben. Bei einer Fallbeschreibung lag eine bilaterale Nierendysplasie mit einem Situs inversus vor (Hiraoka et al. 1988), bei einer zweiten Fallbeschreibung war der Situs inversus mit ektop liegenden Nieren verbunden (Koyluoglu und Percin 1999). In

der vorliegenden Arbeit war eine UAS mit einem Situs inversus assoziiert.

Eine Inzidenz für die aufgetretenen assoziierten Anomalien ist mit den vorhandenen Daten nicht zu ermitteln. Es wäre dazu eine prospektive Studie mit ausreichender Fallzahl und genau definierten Untersuchungskriterien nötig.

#### Zusammenfassung

Mit Harntraktanomalien können Fehlbildungen von einzelnen Organen und Organsystemen sowie chromosomale Anomalien assoziiert sein. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Trisomie 21 bei einem Kind mit UMS diagnostiziert. Es traten verschiedene nichtchromosomale Fehlbildungen auf mit einem Überwiegen kardialer und genitaler Fehlbildungen. Aufgrund der hohen Anzahl assoziierter Anomalien bei 11,2% aller an der Untersuchung beteiligten Kinder sollte bei dem Vorliegen einer urogenitalen Fehlbildung ein pränataler Fehlbildungsausschluss einschließlich Herzechokardiographie erfolgen.

#### 5.5 DER VUR UND DER ERWEITERTE URETER

Bei 10-15% der Kinder mit einer pränatalen Harntrakterweiterung wird postnatal ein VUR als Ursache gefunden (Tibballs und De Bruyn 1996, Anderson und Rickwood 1991). Die hier ermittelte Häufigkeit eines VUR von 15,7% der untersuchten Kinder, bei selektiver MCU-Indikation, ordnet sich im oberen Bereich ein. Die Folgen einer großzügigeren Indikation zur MCU sind eine Abnahme des prozentualen Anteils gefundener Refluxe, bezogen auf die Anzahl der untersuchten Kinder und eine prozentual häufigere Detektion von Mädchen mit VUR sowie von leichtgradigen (Grad I-III) Refluxen (McIlroy et al. 2000, Anderson et al. 1997). Einem großzügigen Einsatz der MCU, wie er von einigen Autoren gefordert wird (McIlroy et al. 2000, Anderson et al. 1997) stehen jedoch die Risiken der invasiven Untersuchung gegenüber, sowie die Tatsache, dass insbesondere bei leichtgradigen Refluxen eine hohe Tendenz zur spontanen Rückbildung besteht (Tibballs und De Bruyn 1996).

Für den VUR als nichtobstruktive Ursache von Harntrakterweiterungen konnte in

früheren Untersuchungen gezeigt werden, dass der pränatale APPD eine geringe Vorhersagekraft besitzt. Walsh und Dubbins fanden einen positiven Vorhersagewert von lediglich 17% bei einem Cut-off-Wert von 5 mm (Walsh und Dubbins 1996). Anderson und Mitarbeiter ermittelten in ihrer Untersuchung mit 13% einen ähnlich niedrigen Vorhersagewert bei einem Cut-off-Wert von 4 mm (Anderson et al. 1997). In der vorliegenden Arbeit konnte in Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen nachgewiesen werden, dass die pränatale Harntrakterweiterung nicht mit dem VUR korreliert. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den pränatalen APPD der Einheiten mit VUR und ohne VUR.

Der größere Anteil männlicher Kinder in der vorliegenden Untersuchung entspricht den Ergebnissen früherer Untersuchungen. Das Verhältnis von 61,5% : 38,5% ist jedoch nicht so stark ausgeprägt wie das von Elder in einer Zusammenfassung mehrerer Arbeiten ermittelte Verhältnis von 83% : 17% (Elder 1992). Bei Anderson und Mitarbeitern fand sich ein Verhältnis von 4 : 1 zugunsten männlicher Kinder bei einem pränatalen Cut-off-Wert von 10 mm (Anderson et al. 1997). Dieses Verhältnis verschob sich bei einem Cut-off-Wert von 4 mm auf 3 : 4.

Ein bilaterales Auftreten des Refluxes bei 46,1% der von uns untersuchten Kinder reiht sich ebenfalls in die Ergebnisse früherer Untersuchungen ein. McIlroy und Mitarbeiter fanden in ihrer Arbeit bei 53,6% von 69 Kindern einen bilateralen Reflux (McIlroy et al. 2000). In einer Untersuchung von 155 Kindern mit VUR fanden Yeung und Mitarbeiter bei 47,7% ein bilaterales Auftreten (Yeung et al. 1997).

Es gibt in der Literatur wenig Angaben zur Korrelation zwischen einem pränatal beobachteten, erweiterten Ureter und der postnatalen Diagnose. Die Ergebnisse dieser Arbeit begründen eine weitergehende postnatale Diagnostik bei einem pränatal beobachteten Megaureter. Von 42 renalen Einheiten mit pränatalem Megaureter wurde bei 29 Einheiten postnatal eine gravierende Diagnose gestellt. Somit hatten 69% der renalen Einheiten mit pränatalem Megaureter eine Diagnose, mit der ein erhöhtes Risiko einer Funktionsminderung der Niere verbunden ist und weitergehend untersucht werden sollte. Unter den Diagnosen waren sowohl Ureterabgangs- und mündungsstenosen, vesikoureterale Refluxes und subvesikale Obstruktionen, als auch

Nierendoppelanlagen, Hufeisennieren und Nierendysplasien. Nicht eindeutig ist die Situation bei 7 Einheiten mit der postnatalen Diagnose Normal bzw. NBE, da kein MCU durchgeführt wurde und somit ein Reflux nicht auszuschließen ist.

Eine Korrelation von 100% zwischen dem pränatalen MU und postnatal gravierender Diagnose zeigte sich für den Zeitraum der 18. bis 25. SSW. Es wurden in diesem Zeitraum 5 erweiterte Ureteren beobachtet, jede hatte postnatal eine gravierende Diagnose. 76,2% der 21 im Zeitraum zwischen der 26. und 34. SSW und 52,4 % der 21 nach der 35. SSW beobachteten Einheiten mit einem erweiterten Ureter hatten postnatal eine gravierende Diagnose. Die prozentuale Abnahme der mit einer gravierenden Diagnose korrelierenden erweiterten Ureteren zwischen dem ersten und zweiten Zeitraum könnte mit der unterschiedlichen Anzahl der beobachteten Ureteren in Zusammenhang stehen. Möglicherweise spielen jedoch Anpassungsvorgänge der Ureteren durch Hypertrophie der glatten Muskulatur eine Rolle. Andererseits können transiente Erweiterungen durch die gegenüber der postnatalen Urinproduktion 4-6 fach erhöhten Produktion der Feten bedingt sein (Wese et al. 1997).

Eine pränatale Einteilung der erweiterten Ureteren entsprechend den Begriffsdefinitionen der APN-Konsensusgruppe - primär-sekundär/refluxiv-nichtrefluxiv/obstruktiv-nichtobstruktiv - (Beetz et al. 2001) ist aufgrund der eingeschränkten Untersuchungsmöglichkeiten nicht möglich. Jedoch sollte ein pränatal erweiterter Ureter Anlass einer frühzeitigen, und den gegebenen Umständen und Ergebnissen angepassten, intensiven postnatalen Untersuchung sein, insbesondere je zeitiger dieser in der Schwangerschaft beobachtet wurde.

### Zusammenfassung

Der VUR trat bei 15,7% von 83 mit einem MCU untersuchten Kindern auf, bei restriktiver Indikationsstellung. Das Überwiegen männlicher Kinder sowie die prozentuale Häufigkeit von Kindern mit bilateralem Reflux entspricht den Ergebnissen früherer Untersuchungen. Das Auftreten des VUR korreliert nicht mit dem pränatalen APPD.

Bei 69% der renalen Einheiten mit pränatalem Megaureter wurde postnatal eine Diagnose mit erhöhtem Risiko einer Funktionsminderung der Niere gefunden. Es ist

demzufolge eine weitergehende Diagnostik bei jedem Kind mit pränatal diagnostiziertem Megaureter zu empfehlen.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNG

Bei einer Vielzahl von Anomalien des Harntraktes besteht bereits pränatal die Möglichkeit, Auffälligkeiten in der sonographischen Untersuchung zu finden. Die exakte Diagnosestellung ist pränatal aufgrund eingeschränkter Untersuchungsmöglichkeiten und fortschreitender physiologischer bzw. pathophysiologischer Entwicklung des Harntraktes eingeschränkt. Die genaue Übereinstimmung von pränataler und postnataler Diagnose beträgt nur ca. 55%. Bei der Mehrzahl der postnatal auffälligen renalen Einheiten zeigt sich jedoch pränatal eine sonographische Auffälligkeit und eine pränatale Untersuchung ist gerechtfertigt. Wichtig ist die Unterscheidung unspezifischer und klinisch relevanter Auffälligkeiten.

Die in dieser Untersuchung ermittelten Cut-off-Werte des pränatalen APPD von 3 mm bis zur 26. SSW und 7 mm ab der 26. SSW zur Unterscheidung unspezifischer Harntrakterweiterungen von Ureterabgangs- und Uretermündungsstenosen stimmen teilweise mit den Angaben in der Literatur überein. Sie werden unter dem konservativen Ansatz empfohlen, dass eine sonographische Kontrolluntersuchung keine relevante Belastung für Patient oder Gesundheitssystem darstellt und ausgehend von diesen Werten alle Patienten mit klinisch relevanter Diagnose erfasst werden. Im Gegensatz zum bisherigen Schema an der Universitätsfrauenklinik Jena ist ein APPD  $\geq 7$  mm nicht mehr ab der 33. SSW sondern schon ab der 26. SSW kontrollbedürftig. In der Zeit bis zur 26. SSW ist ein APPD  $\geq 3$  mm anstatt bisher 4 mm relevant. Bisher nicht beschrieben ist die Erkenntnis, dass bei Kindern mit einem APPD  $\geq 3$  mm vor der 26. SSW und  $< 7$  mm nach der 26. SSW keine weitere Diagnostik notwendig ist. Hiermit besteht die neue Möglichkeit, Patienten anhand des pränatalen Verlaufs des APPD zu selektieren.

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse können in pränatalen Konsilen Diagnostik- und Behandlungsstrategien festgelegt werden und Eltern über mögliche Konsequenzen einer pränatalen Nierenbeckenerweiterung informiert werden.

Die frühzeitige Erkennung einer möglichen Obstruktion des Harntraktes ist für die weitere Diagnostik- und Therapieplanung wichtig. Die Untersuchung der vorliegenden Daten ergab, dass sich operativ und konservativ behandelte renalen Einheiten anhand des pränatalen APPD nach der 35. SSW statistisch signifikant unterscheiden. Ein Cut-off-Wert von 15 mm hat das günstigste Verhältnis von Spezifität und Sensitivität zur Unterscheidung beider Gruppen. Die definitive Entscheidung zur Operation wird erst anhand der postnatalen Untersuchungsergebnisse getroffen. Wichtig ist die Tatsache, dass bei einem APPD  $\geq 15$  mm nach der 35. SSW eine hohe Wahrscheinlichkeit und bei einem pränatalem APPD  $\geq 19$  mm eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für eine operative Therapie vorliegt. Diese Erkenntnisse können in die Beratungen der werdenden Eltern durch Geburtshelfer, Pädiater und Urologen einbezogen werden und die Eltern über Vorgehen und Ziele bei der Behandlung der Erkrankung besser informiert werden.

Die Häufigkeit des Auftretens eines VUR, das Überwiegen männlicher Kinder mit VUR und die Häufigkeit bilateraler Refluxes in dieser Arbeit stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. Die MCU wird an der Universitätskinderklinik Jena mit restriktiver Indikationsstellung unter der Prämisse durchgeführt, dass bei großzügigerer Indikationsstellung eine invasive Diagnostik häufiger durchgeführt wird, der prozentuale Anteil an diagnostizierten Refluxen jedoch immer geringer wird.

Es konnte in dieser Arbeit bestätigt werden, dass der VUR nicht mit dem pränatalen APPD korreliert.

In der Untersuchung zum pränatalen Megaureter konnte gezeigt werden, dass bei 69% der renalen Einheiten mit pränatalem Megaureter postnatal eine Diagnose mit erhöhtem Risiko einer Funktionsminderung der Niere vorliegt. Der Zeitpunkt der Diagnose des Megaureters war irrelevant. Schlussfolgernd ist bei jedem Kind mit pränatal diagnostiziertem Megaureter weitergehende Diagnostik zu empfehlen.

## LITERATURVERZEICHNIS

**Abuhamad** AZ, Horton CE, Jr., Horton SH und Evans AT (1996) Renal duplication anomalies in the fetus: clues for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:174-7.

**Adra** AM, Mejides AA, Dennaoui MS und Beydoun SN (1995) Fetal pyelectasis: is it always "physiologic"? *Am J Obstet Gynecol* 173:1263-6.

**Anderson** NG, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM und Wells JE (1997) Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 11:610-6.

**Anderson** PAM und **Rickwood** AMK (1991) Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Brit J Urol* 67:267-271.

**Arger** PH, Coleman BG, Mintz MC, Snyder HP, Cardamese T, Arenson RL, Gabbe SG and Aquino L (1985) Routine fetal genitourinary tract screening. *Radiology* 156:485-9.

**Beetz** R, Bokenkamp A, Brandis M, Hoyer P, John U, Kemper MJ, Kirschstein M, Kuwertz-Broking E, Misselwitz J, Muller-Wiefel DE und Rascher W (2001) Diagnosis of congenital dilatation of the urinary tract. Consensus Group of the Pediatric Nephrology Working Society in cooperation with the Pediatric Urology Working Group of the German Society of Urology and with the Pediatric Urology Working Society in the Germany Society of Pediatric Surgery. *Urologe A* 40(6):495-509.

**Beetz** R, Fisch M und Hohenfellner R: Ureteropelvine Stenose. In: *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Thüroff JW und Schulte-Wissermann H (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2000) S. 168-173.

**Benacerraf** BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL und Frigoletto FD, Jr. (1990) Fetal

pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 76:58-60.

**Blyth B**, Snyder HM und Duckett JW (1993) Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J Urol* 149:693-8.

**Broadley P**, McHugo J, Morgan I, Whittle MJ und Kilby MD (1999) The 4 year outcome following the demonstration of bilateral renal pelvic dilatation on pre-natal renal ultrasound. *Br J Radiol* 72:265-70.

**Bronshtein M**, Yoffe N, Brandes JM und Blumenfeld Z (1990) First and early second-trimester diagnosis of fetal urinary tract anomalies using transvaginal sonography. *Prenat Diagn* 10:653-66.

**Cendron M**, Elder JS und Duckett JW: Perinatal Urology. In: Adult and pediatric urology. Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS und Duckett JW (Hrsg.) Mosby-Year Book, St. Louis (1996) S. 2075

**Chen CP**, Wang W, Lin SP, Sheu JC und Tsai JD (1998) Perinatal findings in a male fetus with congenital megacystis and anorectal malformations. *Fetal Diagn Ther* 13(6):348-51.

**Chevalier RL** (1996) Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction. *J Amer Soc Nephrol* 7 :1098-1105.

**Chevalier RL** (1995) Effects of ureteral obstruction on renal growth. *Semin Nephrol* 15:353-360.

**Chudleigh T** (2001) Mild pyelectasis. *Prenat Diagn* 21:936-41.

**Corteville JE**, Gray DL und Crane JP (1991) Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome [see comments]. *Am J Obstet*

Gynecol 165:384-8.

**Cost GA**, Merguerian PA, Cheerasam SP und Shortliffe LM (1996) Sonographic renal parenchymal and pelvicaliceal areas: new quantitative parameters for renal sonographic followup. J Urol 156:725-9.

**Dejter SW Jr.** und **Gibbons MD** (1989) The fate of infant kidneys with fetal hydronephrosis but initially normal postnatal sonography. J Urol 1989 Aug;142(2 Pt 2):661-2; discussion 667-8.

**Dhillon HK** (1998) Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. Br J Urol 81 Suppl 2:39-44.

**Drews U**: Taschenatlas der Embryologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1993) S. 324-333.

**Dudley JA**, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD und Tizard EJ (1997) Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 76:F31-4.

**Elder JS** (1997) Antenatal hydronephrosis. Pediatric Urology 5:1299-1321.

**Elder JS** (1992) Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. J Urol 148:1750-4.

**Elder JS**, Duckett JW, Jr. und Snyder HM (1987) Intervention for fetal obstructive uropathy: has it been effective? Lancet 2:1007-10.

**Engel DBR** und **Schöne D**: Atlas der Kindernephrourologie. Akademie Verlag, Berlin (1993) S. 41-46.

**Fernbach** SK, Maizels M und Conway JJ (1993) Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 23:478-80.

**Filipas** D, Fichtner J und Fisch M: Pathophysiologie des oberen Harntraktes. In: *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Thüroff JW und Schulte-Wissermann H (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2000) S. 168-173.

**Garrett** WJ, Grunwald G und Robinson DE (1970) Prenatal diagnosis of fetal polycystic kidney by ultrasound. *Aust NZ J Obstet Gynae* 10:7-9.

**Gordon** I, Dhillon HK and Peters AM (1991) Antenatal diagnosis of renal pelvic dilatation – the natural history of conservative management. *Pediatr. Radiol.* 21:272-273.

**Gotoh** H, Masuzaki H, Fukuda H, Yoshimura S und Ishimura T (1998) Detection and assessment of pyelectasis in the fetus: relationship to postnatal renal function. *Obstet Gynecol* 171: 479-486.

**Grannum** P, Bracken M, Silverman R und Hobbins JC (1985) Assessment of fetal kidney size in normal gestation by comparison of ratio of kidney circumference to abdominal circumference. *Am J Obstet Gynecol* 136:249-54.

**Grignon** A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H und Leblond R (1986) Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 160:645-7.

**Grobstein** C (1967) Mechanisms of organotypic tissue interaction. *Natl Cancer Inst Monogr* 26:279-299.

**Gunn** TR, Mora JD und Pease P (1995) Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am*

J Obstet Gynecol 172:479-86.

**Harding** LJ, Malone PS und Wellesley DG (1999) Antenatal minimal hydronephrosis: is its follow-up an unnecessary cause of concern? Prenat Diagn 19:701-5.

**Helin** I und **Persson** PH (1986) Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. Pediatrics 78:879-883.

**Herrmann** W (1991) Grenzwerte in der Labordiagnostik. Was sind die denn wert? Therapiewoche 41,35:2184-2192.

**Hiraoka** K, Haratake J, Horie A und Miyagawa T (1988) Bilateral renal dysplasia, pancreatic fibrosis, intrahepatic biliary dysgenesis, and situs inversus totalis in a boy. Hum Pathol 19(7):871-3.

**Hoddick** WK, Filly RA, Mahony BS und Callen PW (1985) Minimal fetal renal pyelectasis. J Ultrasound Med 4:85-9.

**Jaswon** MS, Dibble L, Puri S, Davis J, Young J, Dave R und Morgan H (1999) Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Mar;80(2):F135-8.

**Johnson** CE, Elder JS, Judge NE, Adeeb FN, Grisoni ER und Fattlar DC (1992) The accuracy of antenatal ultrasonography in identifying renal abnormalities. Am J Dis Child 146:1181-4.

**Kent** A, Cox D, Downey P und James SL (2000) A study of mild fetal pyelectasia - outcome and proposed strategy of management. Prenat Diagn 20:206-9.

**Kessler** OJ, Ziv N, Livne PM und Merlob P (1998) Involution rate of multicystic renal dysplasia. Pediatrics 102:E73.

**Koff SA und Campbell KD** (1994) The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidney. *J Urol* 152 (2 Pt 2):593-5.

**Koyluoglu G und Percin FF** (1999) An infant with situs inversus totalis, branchial cleft cyst and ectopic kidney: a new combination? *Clin Dysmorphol* 8(3):233-4.

**Langer B** (2000) Fetal pyelectasis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:1-5.

**Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM und Tamminen-Mobius TE** (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 15(2):105-9.

**Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA und Hawnaur JM** (1989) Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *Brit Med J* 298:1421.

**Mahony BS**: Ultrasound Evaluation of the Fetal Genitourinary System. In: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Callen PW (Hrsg.) W. B. Saunders Company, Philadelphia (1994) S. 389-419.

**Malone PS** (1996) Antenatal diagnosis of renal tract anomalies: has it increased the sum of human happiness? *J R Soc Med* 89:155P-8P.

**Mandell J, Blyth BR, Peters CA, Retik AB, Estroff JA und Benacerraf BR** (1991) Structural genitourinary defects detected in utero. *Radiology* 178:193-6.

**Marra G, Barbieri G, Moiolic, Assael BM, Grumieri G and Caccamo ML** (1994) Mild fetal hydronephrosis indicating vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 70:F147-50.

**Marteau** TM, Slack J, Kidd J und Shaw RW (1992) Presenting a routine screening test in antenatal care: practice observed. *Public Health* 106:205-214.

**McIlroy** PJ, Abbott GD, Anderson NG, Turner JG, Mogridge N und Wells JE (2000) Outcome of primary vesicoureteric reflux detected following fetal renal pelvic dilatation. *J Paediatr Child Health* 36:569-73.

**Mesrobian** HG, Rushton HG und Bulas D (1993) Unilateral renal agenesis may result from in utero regression of multicystic renal dysplasia. *J Urol* 150 (2 PT 2):793-4.

**Morin** L, Cendron M, Crombleholme TM, Garmel SH, Klauber GT und D'Alton ME (1996) Minimal hydronephrosis in the fetus: clinical significance and implications for management. *J Urol* 155:2047-9.

**O'Reilly** P (1986) Diuresis renography 8 years later: an update. *J Urol* 136: 993-999.

**Ouzounian** JG, Castro MA, Fresquez M, al-Sulyman OM und Kovacs BW (1996) Prognostic significance of antenatally detected fetal pyelectasis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:424-8.

**Persutte** WH, Hussey M, Chyu J und Hobbins JC (2000) Striking findings concerning the variability in the measurement of the fetal renal collecting system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15:186-90.

**Persutte** WH, Koyle M, Lenke RR, Klas J, Ryan C und Hobbins JC (1997) Mild pyelectasis ascertained with prenatal ultrasonography is pediatrically significant [see comments]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:12-8.

**Peters** CA (1995) Urinary tract obstruction in children. *J Urol* 154:1874-83; discussion 1883-4.

**Petrikovsky** BM, Cuomo MI, Schneider EP, Wyse LJ, Cohen HL und Lesser M (1995) Isolated fetal hydronephrosis: beware the effect of bladder filling. *Prenat Diagn* 15:827-9.

**Pilu** G und **Nicolaides** KH: Diagnosis of fetal abnormalities: The 18-23-week scan. The Parthenon Publishing Group, New York, London (1999) S. 77-84.

**Ransley** PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ und Barratt TM (1990) The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 144:584-7; discussion 593-4.

**Reddy** PP und **Mandell** J (1998) Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am* 25:171-80.

**Riedmüller** H und **Köhl** U: Vesikoureteraler Reflux. In: *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Thüroff JW und Schulte-Wissermann H (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2000) S. 276-292.

**Robinson** DE, Garrett WJ und Kossoff J (1968) Fetal anatomy displayed by ultrasound. *Invest Radiol* 3:508-12.

**Romero** R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A und Hobbins JC: Prenatal Diagnosis of congenital Anomalies. Appleton & Lange, Norwalk (1987) S. 255-299.

**Sairam** S, Al-Habib A, Sasson S und Thilaganathan B (2001) Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17:191-6.

**Schönberger** B und **Gremcke** D: Urodynamik und Harntransportstörung. In: *Atlas der Kindernephrourologie*. Engel DBR und Schöne D (Hrsg.) Akademie Verlag GmbH, Berlin (1993) S.167-200.

**Scott JE und Renwick M** (1999) Screening for fetal urological abnormalities: how effective? *BJU Int* 84:693-700.

**Sigel A:** Harnobstruktion des Kindesalters. In: *Kinderurologie*. Sigel A und Ringert RH (Hrsg.) Springer Verlag, Berlin u.a. (2001) S. 118-171.

**Sohn C und Tercanli S:** *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2003) S. 245-277

**Thomas DF, Madden NP, Irving HC, Arthur RJ und Smith SE** (1994) Mild dilatation of the fetal kidney: a follow-up study. *Br J Urol* 74:236-9.

**Tibballs JM und De Bruyn R** (1996) Primary vesicoureteric reflux--how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child* 75:444-7.

**Walsh G und Dubbins PA** (1996) Antenatal renal pelvis dilatation: a predictor of vesicoureteral reflux? *AJR Am J Roentgenol* 167:897-900

**Wese FX, Feyaerts A, Laassou K, Clapuyt P, St-Martin C, Veykemans F, Opsomer RJ, Lorge F, De Groote P und Van Cangh PJ** (1997) Megaureter in childhood: conservative or surgical management? *Acta Urol Belg* 65:49-55.

**Wickstrom EA, Thangavelu M, Parilla BV, Tamura RK und Sabbagha RE** (1996) A prospective study of the association between isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormality. *Obstet Gynecol* 88:379-82.

**Wilhelm C:** Urogenitaltrakt, Fruchtwasser. In: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Sohn C und Holzgreffe W (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1995) S. 282-304.

**Wilson** RD, Lynch S und Lessoway VA (1997) Fetal pyelectasis: comparison of postnatal renal pathology with unilateral and bilateral pyelectasis. *Prenat Diagn* 17:451-5.

**Wolf** AS und **Winyard** PJD (2002) Molecular mechanisms of human embryogenesis: Developmental pathogenesis of renal tract malformations. *Pediatr Dev Pathol* 5(2):108-29.

**Yeung** CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG und Ransley PG (1997) The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol* 80:319-27.

**Zöllner** G und **Ringert** RH: Wertung der Methoden kinderurologischer Diagnostik. In: *Kinderurologie*. Sigel A. und Ringert R.-H. (Hrsg.) Springer, Berlin u.a. (2001) S. 43-48.

## DANKSAGUNG

Bei der Anfertigung dieser Arbeit wurde ich durch zahlreiche Personen unterstützt. Allen Personen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beitrugen, gilt mein herzlichster Dank.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. J. Misselwitz für die Überlassung des Themas der Arbeit sowie die wissenschaftliche Beratung, insbesondere in der Endphase.

In Fr. Dr. U. John sowie Fr. PD Dr. C. Kähler fand ich zwei jederzeit ansprechbare Betreuerinnen, die mir in unzähligen fachlichen und vielen organisatorischen Fragen überaus hilfreich zur Seite standen. Insbesondere mit ihrer Hilfe nahm die Arbeit zunehmend Gestalt an. Für die aufgebrauchte Energie, Zeit und Geduld danke ich beiden in besonderem Maße.

Herr Dr. rer. nat. W. Michels fand immer kurzfristig die Zeit und Bereitschaft, sich in die statistischen Aufgaben dieser Arbeit einzudenken und mir mit fundierten Ratschlägen weiterzuhelfen. Dafür danke ich ihm herzlich.

Schwester Gretel von der Geburtshilfe danke ich stellvertretend für die Mitarbeiter der FSU Jena, die mir Türen geöffnet, Unterlagen beschafft bzw. anderweitig geholfen haben.

Der Praxis Dr. Eichhorn/Dr. Martin in Weimar gilt mein Dank für die Möglichkeit zur Einbeziehung ihrer Daten in die Arbeit.

Meinen Eltern und Freunden danke ich für jegliche materielle und geistige Unterstützung.

Dörte danke ich für ihre erfahrene Hilfe und die Motivation bei der Fertigstellung der Arbeit, für aufmunternde Worte zum rechten Zeitpunkt sowie für ihre geduldige und liebevolle Unterstützung in jeder anderen Hinsicht.

## EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich,

dass mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena 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: Prof. Dr. med. J. Misselwitz, Prof. Dr. med. H.-J. Seewald, Fr. Dr. med. U. John, Fr. PD Dr. med. C. Kähler, Dr. rer. nat. W. Michels,

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.

Bremen, 25. März 2004

Sven Schulz

# LEBENS LAUF

Sven Schulz

geb. am 05.03.1972 in Zeulenroda

1978-1988	Wilhelm-Pieck-Oberschule Zeulenroda
1988	Abschluss 10. Klasse
1988-1991	Ausbildung zum BMSR-Techniker; Wohnungsbaukombinat Gera
1991	Abschluss als Facharbeiter für BMSR-Technik
1991-1992	Tätigkeit als Elektriker; Fa. Benker, Gefrees
1993-1995	Zivildienst Arbeiterwohlfahrt Zeulenroda
1992-1995	Volkshochschule Zeulenroda
1995	Abitur
1995-2002	Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
2002	3. Staatsexamen
2002-2003	Arzt im Praktikum Chirurgische Klinik St.-Joseph-Stift Bremen
2003-2004	Arzt im Praktikum Innere Medizin St.-Joseph-Stift Bremen

25. März 2004

Sven Schulz