

Verlauf und Prognose von obstruktiven Harnwegserkrankungen, die im Kindesalter  
durch klinische Symptomatik auffällig werden

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Taube, Claudia  
aus Prenzlau

Gießen 2017

Aus der Abteilung Kinderradiologie  
des Zentrums für Radiologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort: Gießen

Ehemaliger Leiter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschleipfer

Tag der Disputation: 23.05.2017

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Die Entwicklung von Nieren und Ureteren	1
1.1.1	Anatomie von Nieren und Ureteren	3
1.2	Die Entwicklung von Harnblase und Urethra	3
1.3	Anlagestörungen des ableitenden Harnsystems	3
1.4	Die Anlagestörungen im Einzelnen	5
1.4.1	Die subpelvine Ureterstenose	5
1.4.2	Die prävesikale Ureterstenose	6
1.4.3	Die infravesikale Urethrastenose	7
1.5	Die Rolle der radiologischen Bildgebung	8
1.6	Erkrankte Kinder jenseits der Neugeborenenperiode	9
<b>2.</b>	<b>Theorie und Fragestellungen</b>	<b>11</b>
2.1	Theorie	11
2.1.1	S1-Leitlinie: Harnwegsinfekt – Bildgebende Diagnostik	11
2.1.2	S1-Leitlinie: Harntransportstörung – Bildgebende Diagnostik	12
2.1.3	Leitlinien der AG f. Pädiatrische Nephrologie, der Dt. Ges. f. Kinderchirurgie und der Dt. Ges. f. Urologie	13
2.1.4	Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis	15
2.1.5	Leitlinie zur Diagnostik der Harntransportstörungen in der Kinderurologie	16
2.1.6	Leitlinien zur Therapie der Harntransportstörungen bei Kindern	17
2.2	Fragestellungen	19
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1	Datenerhebung und Einschlusskriterien	20
3.2	Fallzahlen	21
3.2.1	Ausschlusskriterien und Datenbereinigung	21
3.2.2	Datenselektion nach Vorstellungsanlass	22

3.3	Klinisch auffälliges Untersuchungsgut	23
3.3.1	Variable ‚Art der Bildgebung‘	24
3.3.2	Variable ‚Gesamtheit aller erhaltenen Therapien‘	25
3.3.3	Variable ‚Art der urologischen Intervention‘	26
3.4	Analysemethoden	28
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
4.1	Charakterisierung der Primärfälle des Gesamtkollektivs	29
4.1.1	Befunderhebung und Befundinterpretation	29
4.2	Charakterisierung der Primärfälle des Untersuchungsguts	32
4.2.1	Durchführung von Verlaufskontrollen im Untersuchungsgut	32
4.2.2	Befunderhebung und Befundinterpretation	33
4.3	Gesamtdarstellung	36
4.3.1	Zeitpunkt der Diagnosestellung	36
4.3.2	Allgemeine Charakteristiken	37
4.3.3	Grad der Mittelechospaltung bezogen auf unterschiedliche Altersgruppen	38
4.3.4	Einheitliche Bewertung der diagnostischen Bildgebung	39
4.3.5	Beurteilungskriterien für die Bewertung der Harntransportstörung	43
4.3.6	Erhalt der Nierenfunktion nach diagnostischer Strategie	51
4.3.7	Prognose der Harntransportstörung	56
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1	Gesamtkollektiv und klinisch auffälliges Patientenkollektiv	61
5.1.1	Geschlechterverteilung	62
5.1.2	Auswertung der nieren- und harnwegssonographischen Befunde im Gesamtkollektiv	64
5.2	Charakterisierung des klinisch auffälligen Patientenkollektivs	66
5.3	Transiente Dilatation vs. klinisch signifikante HTS	68
5.4	Rolle der frühzeitigen Diagnosestellung	69
5.5	Einheitliche Bewertung der Bildgebung	70
5.6	Diagnostische und therapeutische, leitliniengerechte Strategie	72

5.6.1	Indikation zur Sonografie im Risikokollektiv	73
5.6.2	Kenngößen der Risikokriterien	73
5.6.3	Folgediagnostik	74
5.6.4	Therapeutische, urologische Intervention	75
5.7	Erhalt der Nierenfunktion und Prognose	77
5.8	Fazit	78
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>Abstract</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>12.</b>	<b>Erklärung zur Dissertation</b>	<b>94</b>
<b>13.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>95</b>
<b>14.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>96</b>

## 1. Einleitung

Angeborene Fehlbildungen des Urogenitaltrakts machen mit einer Prävalenz von 1:650 ein Drittel aller Organfehlbildungen aus [25].

Die Entwicklung der Harnorgane ist eng verknüpft mit der des Genitalsystems. „Beide Systeme entwickeln sich aus einer gemeinsamen mesodermalen Leiste an der hinteren Wand der Bauchhöhle. Die Ausführungsgänge beider Systeme münden ursprünglich gemeinsam in die Kloake. ... Da die Keimdrüse sich direkt medial neben der Urniere entwickelt, wird die von beiden Anlagen gebildete Vorwölbung als Urogenitalleiste bezeichnet“ [24].

Embryogenetisch können sich ein funktionierendes Nierensystem und normale ableitende Harnwege nur bei korrektem Zusammenspiel entwickeln. Bei Störungen dieses Zusammenspiels kommt es regelhaft zu Entwicklungsstörungen beider Systeme. Dies wird in der angloamerikanischen Literatur als „congenital anomalies of kidney and urinary tract“ (CAKUT) bezeichnet [17]. Es wird eine polygenetische Störung in der gemeinsamen embryonalen Entwicklung von Niere und Harntrakt angenommen, die zur Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) führt und im Zusammenhang mit einer obstruktiven Harnwegserkrankung steht. Auslöser für diesen Zustand und im Rahmen dieser Studie relevante Formen sind Ureterabgangsstenose, Uretermündungsstenose und subvesikale Urethralstenose [22].

Bereits 1949 schrieb *Thelen* [26] in „Die Pathologie des Harnleiters im Röntgenbild“, dass die Harnorganerkrankungen regelmäßig in Zusammenhang mit Normveränderungen der Harnleiter auftreten würden, denen dadurch eine größere Bedeutung in der radiologischen Diagnostik zukommen müsse.

### 1.1 Die Entwicklung von Nieren und Ureteren

Die reifen menschlichen Nieren und Harnleiter entstehen aus der dritten Nierenanlage, auch Nachniere genannt. Die Nachniere entsteht im Lumbalbereich aus dem metanephrogenen Blastem, einem Abkömmling des Mesoderms [5].

Aus dem Urnierengang, auch Wolff-Gang, sprosst die epitheliale Ureterknospe in das metanephrogene Blastem ein und bildet die harnableitenden Strukturen [5]. Zu den harnableitenden Strukturen zählen Sammelrohre, Nierenbecken und Nierenkelche. Der Endabschnitt der Ureterknospe erweitert sich zur Anlage des Nierenbeckens mit einer weiteren 2- bis 3- fachen Aufzweigung in die Nierenkelche und führt zum Auswachsen der Sammelrohre. Dies induziert das Wachstum des Tubulusapparates, welches vom metanephrogenen Blastem ausgeht. Zuletzt rotiert die Niere den nach ventral zeigenden Nierenhilus in die mediale Richtung. Die Niere verlagert zudem ihre Position vom Beckenbereich in den Lumbalbereich [24].

Am proximalen Ende des Ureters muss der pyeloureterale Übergang im Sinne der peristaltischen Funktion mit dem Nierenbecken so zusammenwachsen, dass der Harntransport ungestört erfolgen kann. Dieser Prozess beginnt zum Zeitpunkt der Geburt durch interagierende Signalwege zwischen Urothel und pyeloureteralem Mesenchym. Fehlt beispielsweise das zunächst in Mäusen nachgewiesene Protein Calcineurin B1, führt dieser Mangel zu einer Hydronephrose aufgrund einer Dysplasie der glatten Muskulatur am proximalen Ureter [1].

Das Ureterlängenwachstum ist abhängig vom Zusammenspiel zwischen den umgebenden mesenchymalen und ureteralen epithelialen Zellverbänden. Die jeweils reziproke Stimulation miteinander verbundener Signalwege führt zu einem regelhaften Längenwachstum, die Unterbrechung der Signalwege zu einem gestörten Ureterwachstum oder einem fehlangelegten Schichtaufbau der Uretermuskulatur. Beispielsweise führt das Tumorsuppressorgen *Dlgh1* in mutierter Form zu einem bei der Geburt vorliegenden Megaureter und gleichzeitiger Hydronephrose [1].

Am distalen Ureterende muss das Einwachsen des Ureters über eine klappenähnliche Verbindung in die Harnblasenwand erfolgen, ohne dass Urin refluxiv in den Ureter zurückfließen kann. Es wird angenommen, dass die Transposition des Ureters vom ursprünglichen Wolff-Gang in die Blasenwand durch Apoptosevorgänge eingeleitet wird. Dafür scheint von der

Blasenwand ausgehendes Vitamin A verantwortlich zu sein. Zusammenfassend bilden fehlgeleitete Interaktionen zwischen den epithelialen und mesenchymalen Zellverbänden auf Genebene die Ursache für obstruktive Uropathien [1].

#### 1.1.1 Anatomie von Nieren und Ureteren

Der Ureter beginnt an der Stelle, wo das trichterförmige Nierenbecken in den zylinderförmigen Harnleiter übergeht. Das Nierenbecken kann dabei mehrere Formvarianten aufweisen. Die Unterteilung erfolgt in den linearen, den dendritischen und den ampullären Nierenbeckentyp. Der obere Teil des Harnleiters wird durch den pyeloureteralen Schließmuskel über eine verdickte Ringmuskelfaserschicht begrenzt. Der Harnleiter zieht dann in leicht s-förmigem Verlauf auf dem Musculus psoas zum kleinen Becken hinunter, wo der Harnleiter intramural in die Harnblasenwand mündet. Als physiologische Engstellen betrachtet man dabei erstens den Ureterabgang vom Nierenbecken, zweitens die Überkreuzung der Vasa iliaca externa durch den Ureter und drittens den Ureterdurchtritt durch die Harnblasenwand [26].

#### 1.2 Die Entwicklung von Harnblase und Urethra

Die Harnblase entsteht aus dem oberen Anteil des Sinus urogenitalis. Die spätere Mündung der Ureteren entspricht den unteren Abschnitten der Urnierengänge, die in die Blasenwand einbezogen werden. Initial geht der Ureter vom Urnierengang ab, später mündet er getrennt in die Harnblase ein [5].

„Aus dem Beckenanteil des Sinus urogenitalis gehen beim Mann die Pars prostatica und Pars membranacea der Urethra, bei der Frau die Urethra als solche hervor“ [24].

#### 1.3 Anlagestörungen des ableitenden Harnsystems

Die ableitenden Harnwege bilden ein funktionell und pathophysiologisch kommunizierendes Hohlraumssystem mit Speicher- und Transportfunktion für Urin. Der Harntransport von kranial nach kaudal erfolgt durch peris-

taltische Wellen unter kontinuierlicher Abschnürung spindelförmiger Abschnitte der Wandmuskulatur [26].

Die Funktion kann durch die bedarfsgerechte Wandung der ableitenden Harnwege, bestehend aus Urothel, subepitheliale Bindegewebe, der Tunica adventitia und insbesondere der leicht schräg verlaufenden Tunica muscularis, gewährleistet werden [4, 31]. Die Muskelschicht besteht aus der stärkeren äußeren Ringfaserschicht und einer inneren Längsfaserschicht. Die obere Ureterenge wird hauptsächlich durch die äußere Ringfaserschicht, die untere Ureterenge durch die enge Eintrittsstelle in die Blasenwand und dicken Längsmuskelzügen oberhalb der Blase in der Tunica adventitia gebildet [26].

Hauptursache für die Ureterperistaltik ist die Füllung des Nierenbeckens mit Urin, wodurch der peristaltische Harntransport über den Ureter in Richtung Harnleiterostien in der Blase ausgelöst wird. Die Anordnung der glatten Muskulatur führt dazu, dass das harnableitende System nicht in gesamter Länge offen ist, sondern nur abschnittsweise. Durch den Aufbau der Harnleiterostien und den schrägen Eintritt des Ureters in die Blasenwand wird zudem ein Rückstrom des Urins aus der Blase verhindert [26].

Störungen in der Embryogenese des ableitenden Harnsystems sind Ursache für die Entstehung einer kongenitalen, obstruktiven Harnwegserkrankung, die in Form einer partiellen, chronischen und uni- oder bilateralen Obstruktion auftreten kann. Die Gefahr des renalen Funktionsverlusts ist besonders dann gegeben, wenn neben einer Einschränkung der Hydrodynamik der Harnwege auch die Hämodynamik der Niere in Form von „Zellveränderungen im Nephron, Ausbildung einer interstitiellen Fibrose und Zeichen einer Apoptose im Tubulusapparat“ beeinträchtigt sind [22].

Der spontane Verlauf der obstruktiven Uropathie in Richtung Progression ist ein Problem in der Diagnostik und Therapie von dilatativen Harntransportstörungen [3, 13, 18, 19, 22, 27].

Kongenitale Harnwegsobstruktionen werden nach ihrer Lokalisation in subpelvine, prävesikale und urethrale Entleerungsstörungen des Harnsystems

unterteilt. Insbesondere sind neben der Urethra die physiologischen Engstellen des Ureters am Abgang vom Nierenbecken (subpelvine Harnleiterstenose) und an der Einmündung in die Harnblase (prävesikale Harnleiterstenose/primärer Megaureter) betroffen. Sie führen durch Stenosierung des Hohlraumsystems zu sogenannten obstruktiv-dilatativen Harntransportstörungen [4, 14, 17, 26].

Im Mittelpunkt dieser Arbeit liegen rein obstruktiv bedingte Dilatationen der ableitenden Harnwege. Somit wurde der vesikoureterale Reflux als weitere Ursache einer dilatativen Uropathie in der Studie ausgeschlossen. Bei einem primären Reflux liegt die Anlagestörung in einer Fehlposition der Ureterknospe im Bereich des Wolff-Ganges. Das Ureterostium ist lateralisiert und nach proximal verlagert, der submuköse distale Uretertunnel verkürzt und der Verschluss durch die muskuläre Tonusfunktionsstörung insuffizient. Es besteht ein permanenter oder passagerer retrograder Fluss von Blasenurin in den Ureter [4, 17].

Zusammengefasst stellen subpelvine Ureterstenosen, prävesikale Ureterstenosen und infravesikale Urethrastenosen die hier untersuchten möglichen Ursachen einer obstruktiv-dilatativen Harntransportstörung dar.

## 1.4 Die Anlagestörungen im Einzelnen

### 1.4.1 Die subpelvine Ureterstenose

Die häufigste Ursache für eine im Kindesalter auftretende Nierenbeckenerweiterung und gleichzeitige Hydronephrose ist eine subpelvine Harnleiterstenose [17, 22]. Die Ursache dafür liegt in 75 % der Fälle an Muskeldefekten an dieser Stelle, zu 25 % unter anderem an einer mangelhaften Rotation der Niere [4]. „Bei intrinsischer Stenose liegt wahrscheinlich eine unvollständige intrauterine Rekanalisation des Harnleiters vor“ [25]. Die Obstruktion verursacht eine Erhöhung des intrapelvinen Drucks und eine Dilatation des Nierenbeckens und der Kelche. Dies kann sonografisch in Form einer Nierenbeckenkelchsystem-Aufweitung dargestellt werden (siehe Abb. 1, S. 6). Erst bei Beeinträchtigung des Paren-

chymsaums mit einer Verschmälerung spricht man von einer Hydronephrose oder auch Wassersackniere [17].



Abb. 1: Rechtsseitig erhebliche Dilatation des NBKS bei subpelviner Stenose und fehlender Darstellbarkeit des proximalen Ureters. Auch der distale Ureter kann nicht erweitert zur Darstellung gebracht werden. Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung Kinderradiologie des Zentrums für Radiologie, Universitätsklinikum Gießen

#### 1.4.2 Die prävesikale Ureterstenose

Neben der Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems ist auch die Erweiterung des Harnleiters möglich. Bildmorphologisches Korrelat ist der Megaureter (siehe Abb. 2, S. 7). Man spricht von einem primären und einem in dieser Studie nicht berücksichtigten sekundärem Megaureter. Dem primären Megaureter liegt eine Verengung des transvesikalen distalen Ureterabschnitts, eine prävesikale Ureterstenose, zugrunde. Eine Kombination mit einer Hydronephrose ist möglich [4, 17]. Auch hier bleibt die sekundäre Rekanalisation des Ureters im distalen Harnleitersegment inkomplett. „Es entsteht ein primär obstruktiver Megaureter, der orthotop mündet“ [25]. Zusätzlich wird in der Literatur ein distales, dynamisches Uretersegment als Ursache genannt und seltener eine echte ureterale Stenose oder Ureterklappen beschrieben [23]. Außerdem

scheint die Mutation von AT2-Rezeptorgenen vom Typ II eine Rolle zu spielen, deren Gene auf dem X-Chromosom liegen und letztlich zu einer fehlgesteuerten Apoptose führen. Die Folge sei eine dezentrale Verschmelzung von Ureterknospe und metanephrogenem Blasen [18].



Abb. 2: Unilateraler Megaureter links bei Uretermündungsstenose links. Miktionzystouretrogramm mit Füllung der Harnblase und Darstellung des kontrastmittelgefüllten dilatierten linken Ureters im Sinne einer Uretermündungsstenose links. Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung Kinderradiologie des Zentrums für Radiologie, Universitätsklinikum Gießen

#### 1.4.3 Die infravesikale Urethralstenose

„Die schwerste Form der Harnwegsobstruktion sind Urethralklappen in der proximalen Harnröhre des Jungen. Je nach Ausmaß der Obstruktion kommt es schon frühembryonal zu erheblicher Aufstauung und entsprechender Parenchymschädigung beider Nieren“ [17].

## 1.5 Die Rolle der radiologischen Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik, insbesondere die Sonografie, ermöglicht die Darstellung der Harntraktanomalien bei Kindern. In der Neonatologie hat die Sonografie an Bedeutung gewonnen und ist die wichtigste nicht invasive Untersuchungsmethode des Urogenitaltrakts [28]. Bei 1 % aller Lebendgeburten werden angeborene Anomalien des Harntrakts diagnostiziert [18, 19, 22]. Durch die mittlerweile verbreitete Anwendung der pränatalen Ultraschalldiagnostik können die meisten Fälle einer CAKUT frühzeitig festgestellt werden [2]. Das postnatale Ultraschallscreening soll zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht entdeckte Harntraktanomalien aufdecken und Komplikationen wie Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Funktionsverlust vermeiden [19, 20].

Innerhalb des prä-/postnatalen sonografischen Screenings sind Hydro-nephrosen und Megaureteren die häufigsten Entitäten der Harntraktanomalie in der diagnostischen Bildgebung. Als ursächlich gelten wiederum vielfach subpelvine Ureterstenosen, prävesikale Ureterstenosen, Urethralklappen und der vesikoureterorenale Reflux [18].

Von entscheidender Bedeutung für den Verlauf und die Prognose der Harntransportstörung sind neben frühzeitiger Diagnosestellung [28] die Beurteilungskriterien für die Bewertung der Harntransportstörung, insbesondere die Bewertung der diagnostischen Bildgebung und die Art der angewandten Therapie [3]. Diesbezüglich spielen die patientenspezifische Symptomatik als auch der interindividuelle Verlauf eine ausschlaggebende Rolle [11].

Die aktuelle S1-Leitlinie Harntransportstörung – Bildgebende Diagnostik der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie berücksichtigt die Patientenspezifität und das daran gebundene diagnostische bildgebende Vorgehen und ermöglicht somit keine universell anwendbaren Richtlinien [11]. Sie lässt außerdem den Entscheid für eine weitere Diagnostik bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode mit einer Dilatation der ableitenden Harnwege offen bzw. legt sich nicht fest.

Innerhalb aktueller kinderurologischer und kinderradiologischer Literatur ergeben sich heterogene Bewertungskriterien für die bildgebende Diagnostik von Harnwegsinfekten und Harntransportstörungen. Nach *Müller-Wiefel* [18], *Beetz et al.* [3] und *Nguyen et al.* [19] herrscht in Abhängigkeit von der radiologischen Bildgebung ein uneinheitliches Konzept für die Indikationsstellung zu konservativem oder operativem interventionellem Vorgehen. Urologische Interventionen beinhalten besonders im Infekt die perkutane Nephrostomie, bei Nierenfunktionsverringerng/-verlust die Hemi-/Nephrektomie und bei einer erhaltungswürdigen Niere die Pyeloplastik nach Anderson-Haynes. Im Weiteren kann interventionell mittels eines Doppel-J-Katheters einer Ureterschienung vorgenommen werden.

Die Therapie von Harntransportstörungen basiert auf Grundlage der Bildgebung, die im Wesentlichen die Unterscheidung zwischen einer Korrekturbedürftigkeit und einer Harnwegs dilatation ohne Nierenfunktionsbeeinträchtigung ermöglichen soll [3]. Trotz sonografischer, radiologischer und nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden ist nach *Beetz et al.* [3] die Unterscheidung nur zu einem gewissen Grad möglich und ganz wesentlich von einer standardisierten Untersuchungsmethode und einheitlichen Bewertungskriterien abhängig.

## 1.6 Erkrankte Kinder jenseits der Neugeborenenperiode

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Kindern jenseits der Neugeborenenperiode. Das übereinstimmende Merkmal, das die Patienten einheitlich charakterisiert, ist die Gemeinsamkeit einer Dilatation der ableitenden Harnwege, sonografisch dargestellt im Zuge der Diagnostik klinischer Symptome der Patienten. Die anerkannte Strategie des sonografischen Screenings der Nieren und Harnwege bei Neugeborenen ließ zu Beginn der Studie vermuten, dass die Anzahl noch nicht diagnostizierter Harntraktanomalien bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode gering sein würde. Ein vergleichbares Vorgehen in beiden Altersgruppen hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Leitlinien wurde angenommen.

Anhand der vorliegenden aktuellen Leitlinien und der bestehenden Literatur wurden bekannte Beurteilungskriterien für die Bewertung der bildgebenden Diagnostik und der damit verbundenen Therapieindikation im Hinblick auf das eigene Patientengut überprüft und charakterisiert.

## 2. Theorie und Fragestellungen

Im Folgenden werden einerseits die 1998 aufgestellten Leitlinien zur Diagnostik der Harntransportstörung in der Kinderurologie [21] und die Leitlinien zur Therapie der Harntransportstörungen bei Kindern [23] als auch die aktuellen Therapieempfehlungen und Konsensbildungen in Bezug auf die Fragestellungen dargestellt. Dabei werden insbesondere die S1-Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie „Harnwegsinfekt – Bildgebende Diagnostik“ [10] und „Harntransportstörung – Bildgebende Diagnostik“ (2013) [11] sowie Ergebnisse der Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie in Kooperation mit dem Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie und mit der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie in der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (2002) [3] und das „Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis“ (2010) [19] berücksichtigt. Anschließend werden die zu untersuchenden Fragestellungen formuliert.

### 2.1 Theorie

#### 2.1.1 064/007 S1-Leitlinie: HWI – Bildgebende Diagnostik [10]

Die S1-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (Stand März 2013) empfiehlt bei Auftreten eines Harnwegsinfekts diesen „durch Gewinnung von Mittelstrahl- oder Blasenpunktions-/Katheterurin zu sichern“ [10]. Besteht bei einem Kind zusätzlich eine unbekanntes Harntraktanatomie, sollte frühzeitig eine Ultraschalluntersuchung mit farbkodierter Dopplersonografie der Nieren und der Blase durchgeführt werden. Insbesondere wird die systematische Erhebung von Volumetrie, Restharnmenge, „Parenchymechogenität und -differenzierbarkeit, Pyelonweite und -wand und Blasenwanddicke“ empfohlen [10].

Die betroffenen Kinder mit unbekannter Harntrakanatomie entsprechen der in dieser Studie untersuchten Patientenkohorte mit zunächst klinischer Symptomatik und unbekannter Harntraktanatomie. Innerhalb der Studiendurchführung konnten anhand der Auswertung

radiologischer Befunde folgende klinische Diagnosen und initiale Symptome zusammengefasst werden:

- spezifische klinische Diagnosen und initiale Symptome: Flankenschmerz, Druckschmerz über der Blase, akuter Harnverhalt, Harninkontinenz, Pyelonephritis, Makrohämaturie, Mikrohämaturie, Proteinurie, Leukozytose im Urin, Pollakisurie, Dysurie, Bakteriurie, Harnträufeln, rezidivierender pathologischer U-Status
- unspezifische klinische Diagnosen und initiale Symptome: Erbrechen, Bauchschmerzen, unklares Abdomen, unklares Fieber, Fieberkrampf, arterielle Hypertonie.

„Bei älteren Kindern sollte nach mehrfachen fieberhaften Harnwegsinfekten über die Durchführung einer Refluxprüfung diskutiert werden“ [10]. Ergibt die durchgeführte Sonografie einen besonderen Befund, sollte je nach Pathologie eine weitere Bildgebung erfolgen. Liegt dahingehend im Ultraschall eine „infektbedingte Parenchymopathie“ vor, wird empfohlen, eine „US-Kontrolle frühzeitig bei Therapieresistenz bzw. sonst nach 4-8 Wochen“ durchzuführen. Gegebenenfalls werden Szintigrafie/MRT oder DMSA diskutiert. Besteht als besonderer Ultraschallbefund der Verdacht auf eine Harntransportstörung wird auf die pädiatrischen Leitlinien zur Harntransportstörung verwiesen (siehe [21, 23]). Bei rezidivierenden Zystitiden werden „US und Funktionsprüfung“ empfohlen [10].

#### 2.1.2 064/006 S1-Leitlinie: HTS – Bildgebende Diagnostik [11]

„Der Verdacht auf eine relevante Harntransportstörung besteht bei einer sonografisch erkennbaren Erweiterung des intrarenalen Nierenbeckenanteils auf über 10 mm ... ohne/mit Übergreifen auf die Kelche und/oder den retrovesikalen Ureter auf über 4 mm. Der diagnostische Ablauf bei Harntransportstörungen wird bei pädiatrischen Patienten wesentlich von der Sonografie bestimmt, wobei der gesamte Harntrakt zu untersuchen ist. Beurteilt werden Nierenbeckenweite,

Kelchkonfiguration, Parenchymechogenität und Parenchymdicke, Nierenvolumen, Ureterweite, Urothel, Blase ... u. Retrovesikalraum. Die Kinder sollten gut hydriert bei möglichst voller Harnblase untersucht werden;... . Ziel ist die Erhaltung oder Normalisierung der Nierenfunktion.“ [11].

Bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode mit einer Dilatation der ableitenden Harnwege sollte die Entscheidung für das weitere diagnostische Vorgehen ebenfalls befundorientiert durchgeführt werden. Eine „Dilatation ohne Parenchymveränderung“ sollte ein Kontroll-US mit eventueller „weiterer Diagnostik abhängig von Klinik und Verlauf“ zur Folge haben. Bei einer „stark pathologisch veränderten Niere“ sollte eine Nierenfunktionsszintigrafie, „alternativ ggf. ein MR-Funktions-Nephrogramm“ folgen. Zusätzlich wird eine „MCU, alternativ die sonographische Refluxprüfung“ empfohlen [11].

2.1.3 Laut den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie, der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie [3] (siehe Abb. 3, S. 14) findet sich „durch intrauterines und neonatales sonografisches Screening“ am häufigsten „das Bild einer isolierten Nierenbeckenkelchdilatation oder eines Megaureters.“ Die Einschätzung der zugrunde liegenden Harnabflussstörung „ist umso präziser, je klarer die Beurteilungskriterien definiert und die Untersuchungsmethoden standardisiert sind.“ Das folgende beschriebene Vorgehen soll Anwendung bei Verdacht auf ureteropelvine Stenosen finden. Bei Verdacht auf einen primären obstruktiven und nicht refluxiven Megaureter wird diagnostisch dasselbe Vorgehen empfohlen, wobei das Ergebnis der Szintigrafie schwieriger zu interpretieren ist, weil eine hohe spontane Rückbildungswahrscheinlichkeit besteht.

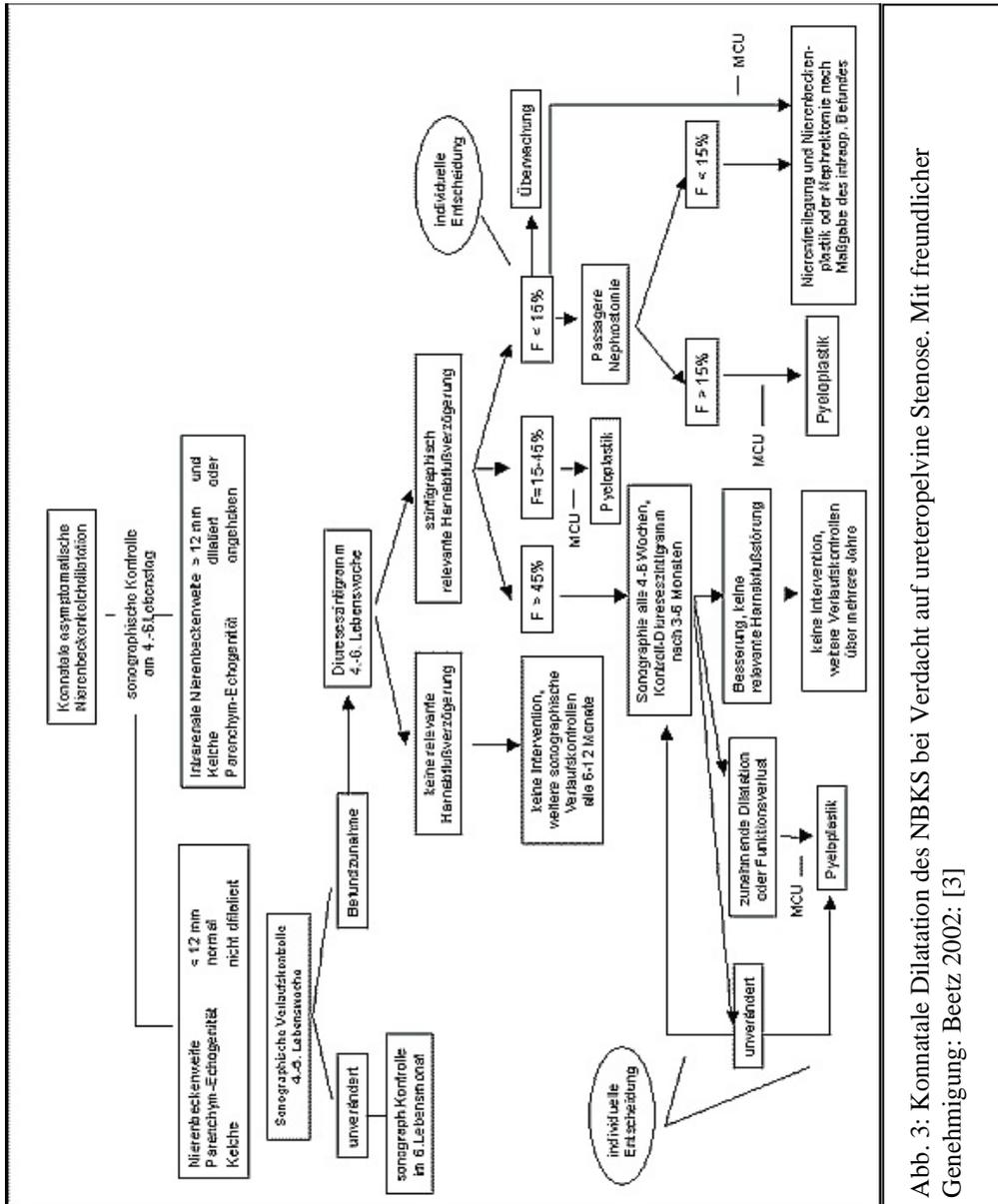


Abb. 3: Konnatale Dilatation des NBKS bei Verdacht auf ureteropelvine Stenose. Mit freundlicher Genehmigung: Beetz 2002: [3]

Ist bei regelmäßigen, sonografischen Kontrollen keine Zunahme der Dilatation erkennbar und die Nierenfunktion konstant, soll von einer operativen Korrektur abgesehen werden. Sollte bei einem Jungen sonografisch der Verdacht auf eine Urethralklappe bestehen, ist hier unverzüglich ein MCU durchzuführen [3].

„Die wesentlichen Beurteilungskriterien für die Einschätzung der Harntransportstörung sind die Nierenbeckenkelchdilatation mit ihrer zeitlichen Dynamik bei sonographischen Verlaufskontrollen, der Nuklidabfluß im Diureseszintigramm und die seitengetrennte Nierenfunktion. Oft lassen sich relevante Harnabflußbehinderungen mit Hilfe dieser Parameter ausschließen, sodass sich eine operative Korrektur in diesen Fällen zugunsten weiterer Verlaufskontrollen erübrigt. Obwohl für eine relevante Harnabflußbehinderung heute szintigrafisch weitgehend verbindliche Kriterien existieren, ist deren prognostische Bedeutung für die Nierenfunktion umstritten. Strategien, die eine Operation allein bei nachweislicher Funktionseinbuße der betroffenen Niere in szintigrafischen Follow-up-Untersuchungen vorsehen, haben sich nicht durchgesetzt. Therapeutische Konzepte sollten das Ziel verfolgen, unter den heute im Screening entdeckten Harnwegsdilatationen die Fälle mit einer Obstruktion frühzeitig zu erkennen und operativ zu korrigieren, bevor es zu einer dauerhaften Nierenfunktionseinschränkung kommt. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion bei der Ausgangsuntersuchung und die Persistenz einer szintigrafisch relevanten Harnabflußbehinderung bei Verlaufskontrollen stellen wesentliche Operationsindikationen dar“ [3].

2.1.4 Nach *Nguyen et al.* [19] ist für die Diagnostik- und Behandlungsstrategie ebenso eine individuelle Herangehensweise entscheidend. Im Rahmen einer Zusammenfassung aktueller Studien wird zudem der zeitliche Kontrollrahmen nach Diagnose einer kongenitalen Hydronephrose als unklar beschrieben. Bezüglich der Fragestellung nach einer spät diagnostizierten Harnwegsdilatation oder der hier beschriebenen Verschlechterung einer kongenitalen Hydroneph-

rose ist prinzipiell von einem höheren Schweregrad der Hydronephrose auszugehen, wobei außerdem eine Zunahme der Symptome zu verzeichnen ist. Aus diesem Grund wird eine konsequente Langzeitbeobachtung von bislang nicht definierter Dauer empfohlen. Laut Inhalt dieser Studie gibt es momentan keine aussagekräftigen Parameter zur Charakterisierung progressiver, nierenparenchymschädigender Hydronephrosen. Dadurch nimmt auch die zeitliche Dynamik bei radiologischen Verlaufskontrollen einen wichtigen Stellenwert ein. Die Wahrscheinlichkeit einer späten Verschlechterung oder rekurrenten Hydronephrose liegt bei 1-5 % [19].

#### 2.1.5 Leitlinie zur Diagnostik der Harntransportstörungen in der Kinderurologie [21]

Im Fokus der Leitlinien steht ein flexibler Untersuchungsplan als Voraussetzung für die Therapieplanung. Der alleinige erste Untersuchungsbefund sollte nicht Basis für die Art der Therapie sein. Die Therapiemöglichkeiten sind Kontrollultraschall, weitere sonografische radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden und die radiologische Intervention [21].

Im Ultraschall werden „Ektasie (a.-p. Durchmesser des Nierenbeckens, Kelchektasie), Nierengröße, Dicke des Parenchyms, kortikales Echomuster, Weite des Ureters, Blasenwanddicke sowie Restharn beurteilt“. Nach diesen Leitlinien bietet ein Nierenbeckendurchmesser  $> 15$  mm eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine korrekturbedürftige Obstruktion [21].

Liegt eine pränatal diagnostizierte ein- oder beidseitige Harntraktdilatation vor, sollte am 1. Lebenstag ein Ultraschall von Nieren und Blase obligatorisch sein. Besteht nach der ersten Lebenswoche ein Normalbefund, sollte noch ein einmaliger Kontrollultraschall im 2. Monat durchgeführt werden. Je nach Ausmaß einer bestehenden Nierenbeckenaufweitung am 3.-5. Lebenstag sollte dann bei einem Nierenbeckendurchmesser  $< 10$  mm ein weiterer Ultraschall in der

4. Woche erfolgen. Sollte dieser Nierenbeckendurchmesser mit  $> 15$  mm messbar sein, erfolgt bis zum Szintigrafietermin ein wöchentlicher Ultraschall. In der 4.-6. Woche kann eine Diurese-Renografie mit MAG3 zum „Nachweis einer Harnabflussstörung der oberen Harnwege“ durchgeführt werden [21].

Eine MCU wird bei dem Verdacht auf eine Urethralklappe am 1.-5. Lebenstag angeraten, bei Verdacht auf einen Reflux sollte die MCU in der 2.-3. Woche erfolgen [21].

Sollte die Nierenfunktion bzw. die Nierenfunktionsabnahme auf  $< 40$  % sinken, ist eine Intervention unumgänglich. Eine Nierenfunktion  $< 15$  % bedingt eine perkutane Nephrostomie mit anschließender Rekonstruktion. Sollte daraufhin keine Erholung der Nierenfunktion erkennbar sein, ist die Indikation für eine Nephrektomie gegeben. Liegt die Nierenfunktion zwischen 15-40 % sollte eine Rekonstruktion geplant werden. Bei der Nierenfunktion  $> 40$  % spielt wiederum das Ausmaß des Nierenbeckendurchmessers eine entscheidende Rolle. Ein Nierenbeckendurchmesser von  $< 15$  mm sollte alle 3 Monate im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung und alle 6 Monate durch eine Diurese-Renografie kontrolliert werden. Einen Nierenbeckendurchmesser von  $> 15$  mm gilt es alle 4 Wochen per Ultraschall und alle 3 Monate per Diurese-Renografie zu beobachten [21].

#### 2.1.6 Leitlinien zur Therapie der Harntransportstörungen bei Kindern [23]

Nach *Ringert* et al. [23] gilt es, eine symptomatische Nierenbeckenabgangsstenose operativ zu behandeln, während eine asymptomatische, einseitige Nierenbeckenabgangsstenose eine Indikation für Verlaufskontrollen bietet. Eine Nephrektomie ist indiziert, wenn sich die betroffene Niere in ihrer Funktion von weniger als 10 % im Verlauf von 3-6 Monaten nicht verbessert und eine zusätzliche Symptomatik entwickelt. Eine Pyeloplastik sollte in Erwägung gezogen werden, wenn sich eine Nierenfunktion von  $< 40$  % zeigt. Eine Nierenfunktion von  $> 40$  % bietet nur dann einen Anhaltspunkt für

eine operative Intervention, wenn die Partialfunktion um mehr als 10 % sinkt oder eine neu aufgetretene Symptomatik hinzukommt. „Sonografische Kontrollen sollten in 4-wöchentlichen Abständen erfolgen, eine Wiederholung der Nierenfunktionsszintigrafie spätestens nach einem Jahr“. Die Indikation zur Operation eines obstruktiven Megaureters wird gemäß den Indikationsempfehlungen bei einer Nierenbecken-abgangsstenose gestellt. Eine großzügige Operationsindikation wird nicht mehr als zeitgemäß angesehen. Aufgrund eines vergleichbaren Behandlungserfolgs bei konservativem Vorgehen und einer spontanen Remissionsrate von 85 % scheint dieses Vorgehen laut dieser Studie nicht mehr angemessen [23].

## 2.2 Fragestellungen

Folgende Fragestellungen wurden in der Studie untersucht:

1. Welches durchschnittliche Alter wiesen die Patienten bei der ersten Vorstellung mit Verdacht auf eine noch nicht diagnostizierte dilatative Harntransportstörung auf?
2. Hatte der Zeitpunkt der Diagnose (Neugeborenencreening vs. jenseits der Neugeborenenperiode) einen Einfluss auf das Procedere und die Prognose der dilatativen Harntransportstörung?
3. Ab welchem Grad einer Nierenbeckenkelchsystem-Aufweitung ist diese innerhalb der ersten sonografischen Untersuchung als kontrollbedürftig oder sicher pathologisch einzustufen und ab welchem Grad ist diese Einstufung tatsächlich erfolgt?
4. Wurden die Ergebnisse der diagnostischen Bildgebung einheitlich und leitliniengerecht bewertet?
5. Welches Therapiekonzept wurde anhand der bildgebenden Befunde gewählt?
6. Welche Prognose hatten die dilatativen Harntransportstörungen insgesamt, die im Kindesalter durch klinische Symptomatik auffällig wurden?

### **3. Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 18.175 radiologischen Befunden, die vom 1.1.1997 bis 1.1.2009 in der Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen erhoben wurden. Zusammenfassend wurden überwiegend Befunde aus Ultraschalluntersuchungen der Nieren und der ableitenden Harnwege ausgewertet. Neben dem immer erhobenen initialen sonografischen Befund wurden weitere bildgebende Verfahren in Form von sonografischen Refluxprüfungen, Miktionszysturographien, i.v. Pyelografien und Nierenzintigrafien angewandt und ausgewertet.

Auf der Grundlage der Untersuchungsbefunde erfolgte eine hypothesen-geleitete Sichtung und Auswertung vorhandener Befunde aus der bildgebenden Diagnostik und Therapie im Rahmen einer Langzeitbeobachtung über mindestens 6 Monate und maximal 12 Jahre. In Bezug auf die aktuellen Leitlinien wurde die Hypothesenbildung am Datensatz überprüft, um diese empirisch zu validieren und eventuelle Anpassungsvorschläge zu formulieren.

Dem Studienvorhaben, einschließlich Studiendesign und Datenanalyse, wurde von der Ethik-Kommission (AZ.: 50/10) der Justus-Liebig-Universität Gießen zugestimmt.

#### **3.1 Datenerhebung und Einschlusskriterien**

Zunächst erfolgte die Selektion aller radiologischen Befunde aus dem Zeitraum vom 1.1.1997 bis 1.1.2009, die in der Abteilung für Kinderradiologie Gießen erhoben wurden. Auf der Grundlage vorgegebener Suchbegriffe wurde die Datenrekrutierung durchgeführt. Es wurden Suchbegriffe gewählt, die geeignet sind, eine dilatative Uropathie zu detektieren, die also Ursache einer obstruktiv-dilatativen Harntransportstörung sein können und/oder eine Aussage über die Lokalisation der dilatativen Uropathie geben.

Die Suchbegriffe definieren die Eigenschaften in den Befunden der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, und bilden somit die primären Einschlusskriterien.

Die Datenrekrutierung erfolgte anhand einer Volltextrecherche im EDV-System der Abteilung Kinderradiologie im radiologischen Informationssystem RIS der Firma Medos. Die mithilfe der Einschlusskriterien erhobenen Informationen wurden entnommen und in eine SPSS®Datenbank der Firma SPSS Inc. übertragen. Es handelte sich dabei um die deutsche Programmversion SPSS 14.0.

Die Eingabe fand zunächst über die Erstellung einer Eingabemaske und anschließender Kodierung und Anonymisierung der Daten statt. Daraufhin konnte eine spätere statistische Auswertung erfolgen. Das Ziel war, innerhalb der einzelnen radiologischen Befunde, einen patientenspezifischen Verlauf mit aufeinanderfolgenden Untersuchungszeitpunkten im Langzeitverlauf darzustellen. Dementsprechend wurden im zweiten Schritt der Datenrecherche sowohl der klinische Verlauf der einzelnen Patienten als auch weitere bildgebende Verfahren zu unterschiedlichen Zeitpunkten und die daraus folgende Therapie dokumentiert. Auf dieser Grundlage war eine möglichst genaue und vollständige Datenerhebung gewährleistet.

Die radiologischen Befunde sind durch die Untersucher systematisch und unabhängig von einer Pathologie der Nieren- und/oder Harntraktmorphologie im Befund vermerkt worden. Im Rahmen dieser Studie wurden nur jene Befundinformationen entnommen und in eine Datenbank übertragen, die als von der Norm abweichende Parameter beschrieben worden sind. Der Inhalt der radiologisch auffälligen Befunde wurde dem Datenmaterial wortwörtlich entnommen und tabellarisch dargestellt (siehe Anhang, Tabellen 5 und 6, S. 85).

## 3.2 Fallzahlen

### 3.2.1 Ausschlusskriterien und Datenbereinigung

Ausgehend von dem Datensatz mit 18.175 Befunden wurden Fälle nach folgenden Kriterien ausgeschlossen:

- ein- oder beidseitiger vesikoureteraler Reflux ohne gleichzeitige Obstruktion

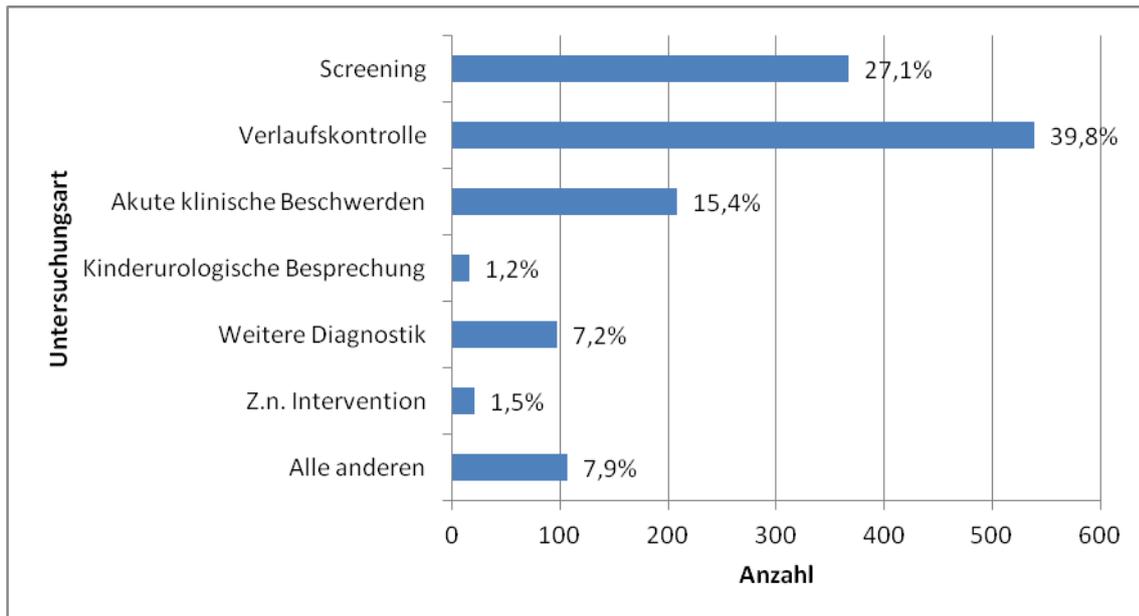
- alle Formen der sekundären Obstruktion bedingt durch Urolithiasis, ein Tumorgeschehen oder im Rahmen einer ausgeprägten Obstipation
- eine retrospektiv nicht auswertbare Datenlage.

Die Datenbereinigung ergab nach Anwendung der Ausschlusskriterien eine selektierte Fallzahl von 2808 radiologischen Befunden. Diese Befunde wurden patientenorientiert geordnet und nach Primärfällen mit den dazugehörigen Folgeuntersuchungen aufgelistet.

Die Neuordnung der radiologischen Befunde ergab eine Gesamtzahl von 1355 Primärfällen, die sich innerhalb des Zeitraums vom 1.1.1997 bis 1.1.2009 mit entsprechenden radiologischen Einschlusskriterien in der Abteilung für Kinderradiologie am Universitätsklinikum Gießen vorstellten.

### 3.2.2 Datenselektion nach Vorstellungsanlass

Auf der Grundlage der 1355 Patienten erfolgte anschließend eine Auflistung der Patienten nach der jeweiligen Indikation für die bildgebende Diagnostik in der Abteilung für Kinderradiologie in Gießen. Es wurde also eine Trennung entsprechend des Untersuchungsanlasses vorgenommen (siehe Abb. 4, S. 23). Im Rahmen der genannten Fragestellungen war besonders die Patientenkohorte relevant, die aufgrund von klinischen Symptomen der radiologischen Untersuchung unterzogen worden war.



**Abb. 4: Indikationen zur Bildgebung im Gesamtkollektiv (n = 1355)**

Die Definition der Untersuchungsarten ist in Tabelle 7 (siehe Anhang, S. 86) aufgeführt.

Hinsichtlich der zentralen Fragestellung dieser Studie nach Verlauf und Prognose von dilatativen Harntransportstörungen, die im Kindesalter durch klinische Symptomatik auffällig wurden, beziehen sich die Angaben und empirisch ermittelten Ergebnisse auf die Patienten, die der Gruppe ‚Akute klinische Beschwerden‘ angehören.

Die sonografisch dargestellten Dilatationen der Nieren und ableitenden Harnwege im Zuge von Screeninguntersuchungen bei Neugeborenen werden im Rahmen einer weiteren Doktorarbeit mit dem Titel „Harntransportstörungen bei Kindern. Eine retrospektive Studie zum Nutzen der Screeninguntersuchungen in den Jahren 1997-2009 am Universitätsklinikum Gießen“ von Angela Lamberty retrospektiv ausgewertet.

### 3.3 Klinisch auffälliges Untersuchungsgut

Im Rahmen der Datenselektion entstand ein hochselektiertes Patientenkollektiv mit 208 klinisch auffällig gewordenen, radiologisch untersuchten Kindern mit einer Dilatation des Nieren- und Harnwegssystems.

Mithilfe der Diagnostik von angeborenen Fehlbildungen in der Kinder-radiologie wird eine frühzeitige Diagnose von Fehlbildungen der Harnwege ermöglicht, die eine Voraussetzung für die Vermeidung von Folgeerkrankungen darstellt. Aufgrund der daher anerkannten Strategie des sonografischen Screenings der Nieren und Harnwege bei Neugeborenen und der Reduktion der Ausgangsfallzahl von 1355 Patienten auf 208 klinisch auffällige Kinder wurde eine präzisere Kodierung des Informationsgehalts der radiologischen Befunde ermöglicht. Durch die sich anschließende Neubildung von Variablen konnten die Daten hinsichtlich der zentralen Fragestellung weiter aufbereitet und der Datensatz analysiefähig vorbereitet werden [7]. Dazu wurden die im Folgenden definierten Variablen den bisherigen hinzugefügt:

- Art der Bildgebung
- Art der urologischen Intervention
- Gesamtheit aller erhaltenen Therapien
- Befund am Therapieende
- Erhalt der Nierenfunktion
- Therapieabbruch
- Normalisierung im Verlauf.

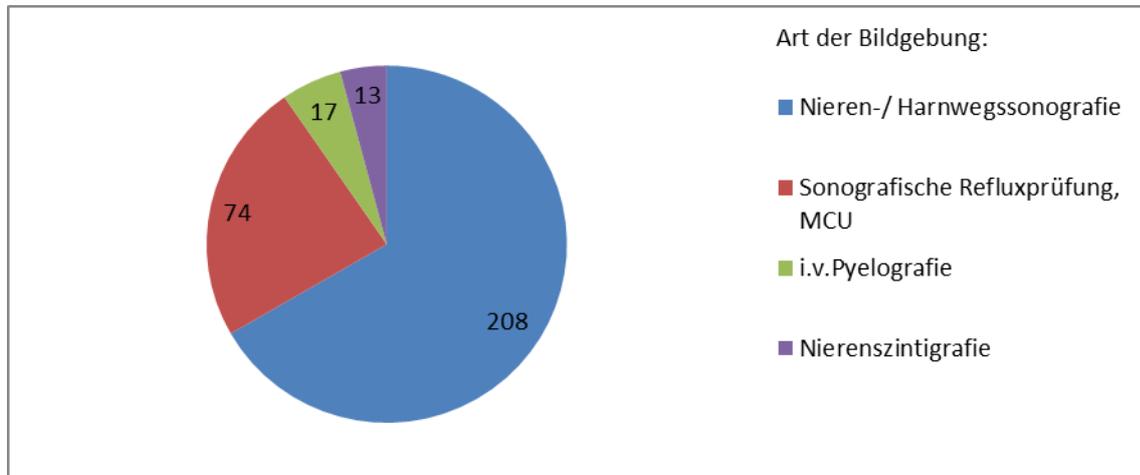
Die exakte Definition und der Inhalt der Variablen ist in Tabelle 8 (siehe Anhang, S. 88) aufgeführt. Im Folgenden sollen einige der Variablen in ihrer Zusammensetzung erläutert werden.

### 3.3.1 Variable ‚Art der Bildgebung‘

Die Bildgebung bietet eine Grundlage für die Therapie von Harntransportstörungen, die erstrebenswerterweise die Unterscheidung zwischen einer Korrekturbedürftigkeit und einer Harnwegsdilatation ohne Funktionsbeeinträchtigung der Niere ermöglichen soll [3].

Die Basisdiagnostik erfolgte als gezielte Nieren-/Harnwegssonografie und/oder im Rahmen einer Abdomensonografie. Bei allen Pa-

tienten des Risikokollektivs wurde eine Nieren-/Harnwegssonografie durchgeführt (siehe Abb. 5).



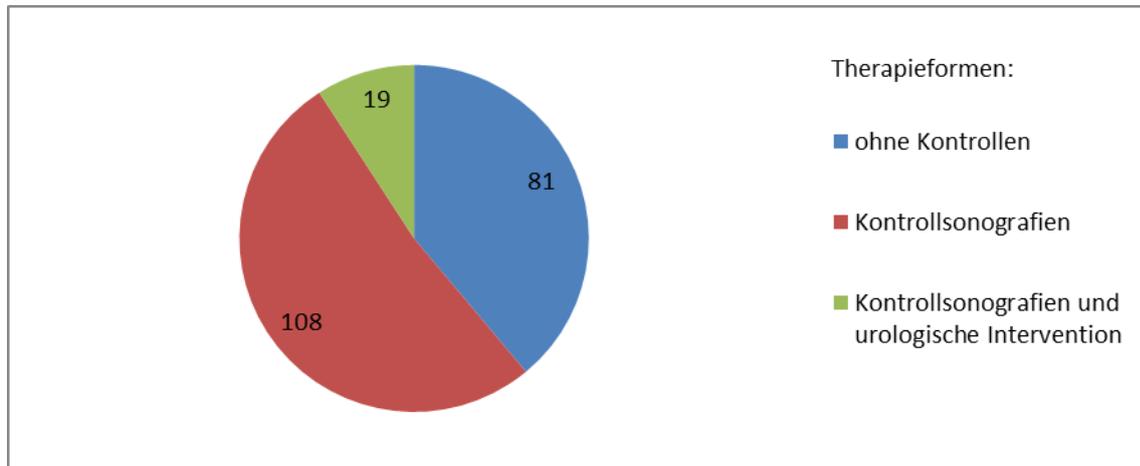
**Abb. 5: Art der Bildgebung (n = 208, Mehrfachnennungen)**

Teilweise wurden sonografische Refluxprüfungen/MCU's als notwendig erachtet. Ein MCU lässt Aussagen über subvesikale Obstruktionen oder das Vorkommen eines VUR zu [25]. Invasivere Untersuchungen wie i.v. Pyelografien und Nierenzintigrafien wurden zusätzlich durchgeführt. Nach *Müller-Wiefel* [18] wird zur „Bestimmung der Abflussverhältnisse unter Spontan- und Furosemidbedingungen, zum anderen der seitengetrenten Beurteilung der Partialfunktion“ die Nierenzintigrafie bzw. Isotopennephrographie mit MAG3 durchgeführt. Ein i.v. Urogramm ist nach *Müller-Wiefel* [18] nur noch präoperativ oder in Ausnahmefällen anzuordnen.

### 3.3.2 Variable ‚Gesamtheit aller erhaltenen Therapien‘

Die Variable wird durch die Therapien definiert, die ein Patient mit einer Dilatation des Harntrakts während des gesamten Beobachtungszeitraums erhalten hat. Dazu zählen eine ausbleibende Verlaufskontrolle, die ausschließliche Verlaufsbeobachtung oder eine zusätzlich notwendige urologische Intervention mit dem Ziel einer Passagewiederherstellung und/oder operativen Korrektur. Jeder Patient konnte nach Beurteilung der sonografischen Befunderhebung einer

dieser Gruppen zugeordnet werden und das eingeschlagene Gesamttherapiekonzept wurde so dokumentiert (siehe Abb. 6).



**Abb. 6: Gesamtheit aller erhaltenen Therapien (n = 208)**

Neben der nächsten Gruppe der unter Verlaufsbeobachtung stehenden Patienten musste in einigen wenigen Fällen von der konservativen beobachtenden Therapie auf die operative ausgewichen werden.

### 3.3.3 Variable ‚Art der urologischen Intervention‘

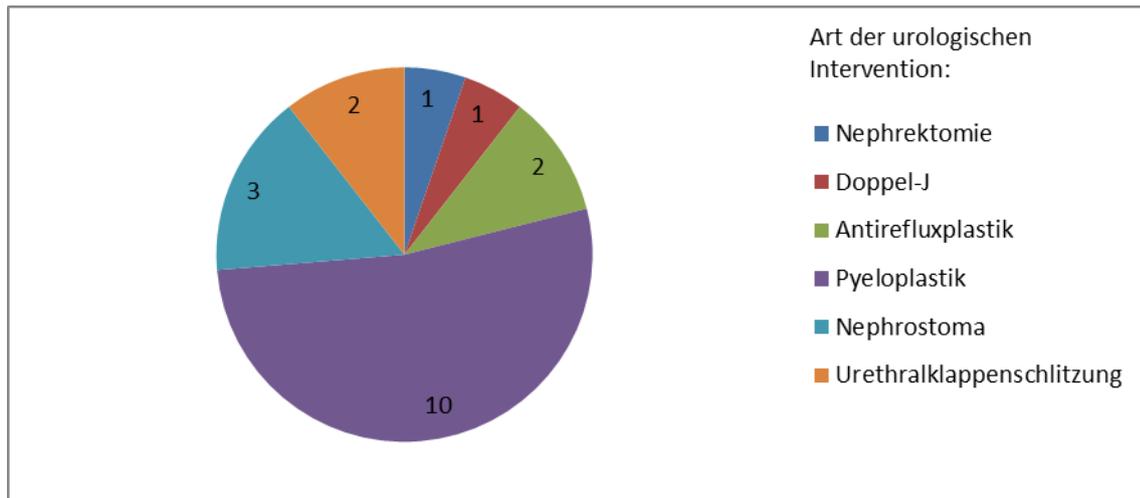
Diese Variable repräsentiert die Möglichkeiten einer operativen Korrektur im Fall einer Akuttherapie (Nephrostoma), einer Rekonstruktion (Pyeloplastik) oder einer nicht zu erhaltenden Niere (Nephrektomie) (siehe Abb. 7, S. 27).

Prinzipiell ist die operative Therapie „offen-chirurgisch, laparoskopisch bzw. bei subvesikalen Obstruktionen endos-kopisch“ [22].

Die Pyeloplastik ist die Behandlungsform der Wahl bei „urographisch und isotopenephrographisch signifikanter subpelviner Ureterstenose“. Nach Resektion der Stenose werden zur Kontinuitätswiederherstellung Harnleiter und tiefster Punkt des Pyelons reanastomosiert [25].

Die Nephrostomie findet Anwendung bei hoch fieberhaftem, septischem Patienten „zur sicheren Gewährleistung des Harnabflusses“ [25].

Ein Doppel-J-Katheter wird therapeutisch zur Sicherstellung des Urintransports über den Harnleiter eingesetzt, hierbei erfolgt eine temporäre Urindrainage vom Nierenbecken in die Harnblase [25].



**Abb. 7: Art der urologischen Intervention (n = 19)**

Eine Nephrektomie gilt als Ultima ratio. Sie ist indiziert, wenn sich die betroffene Niere in ihrer Funktion von weniger als 10 % im Verlauf von 3-6 Monaten nicht verbessert und eine zusätzliche Symptomatik entwickelt [23].

Die Antirefluxplastik (n. Cohen, n. Lich-Gregoir) findet eine Anwendung in der operativen Therapie eines vesikoureteralen Refluxes [25]. Im hiesigen Patientenkollektiv wurden Antirefluxplastiken durchgeführt, obwohl Patienten mit VUR im Rahmen der Ausschlusskriterien eliminiert wurden. Im Nachhinein lässt sich nicht mehr beurteilen, warum diese urologische Therapieform eine Anwendung fand. Möglicherweise wurde im Rahmen der Initialdiagnostik eine falsche Diagnose gestellt oder man entschied im Verlauf der Erkrankung anders als vorgesehen, sodass die Durchführung einer Refluxplastik erforderlich war. Eine weitere mögliche Ursache

für ein refluxives Entstehen könnte außerdem eine Infektion im Rahmen einer subpelvinen Stenose gewesen sein.

### 3.4 Analysemethoden

Für die Auswertung des retrospektiv erhobenen Datenmaterials wurden die Daten zunächst in eine SPSS® Datenbank der Firma SPSS Inc. übertragen. Die mithilfe der Einschlusskriterien erhobenen Informationen wurden über die Erstellung einer Eingabemaske und folgender Kodierung anonymisiert umformuliert. Die Eingabemaske wurde anhand der erfolgten Datendefinitionen und über die Zuweisung von Variablen erstellt.

Um die Dokumentation des Langzeitverlaufs einer Patientenhistorie zu ermöglichen und für weitere Datenrecherchen aufrufen zu können, erhielt jeder Patient im Rahmen der Anonymisierung eine persönliche Kennziffer. Anschließend folgte die Sortierung, Selektion und Rekodierung der Daten. In die Auswertung eingegangen sind sowohl quantitative als auch qualitative Merkmale. Die Validität der qualitativen Merkmale ist von den jeweiligen sorgfältig dokumentierten radiologischen Befunden der Ärzte abhängig. Quantitative Merkmale sind das Alter des Patienten, die Anzahl der Untersuchungen und die erhobenen Messparameter in der radiologischen Bildgebung.

Mithilfe univariater Analysen wurden Mittelwert, das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum ermittelt. Vor dem Hintergrund der Fragestellung und mit dem Ziel, eventuelle Korrelationen zu ermitteln, wurden im Rahmen der explorativen Datenanalyse neben deskriptiven Häufigkeitsverteilungen ebenso bivariate Analysen mithilfe von Kreuztabellen und Effektschätzern durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Primärfälle des Gesamtkollektivs (n = 1355)

Innerhalb des Zeitraums von 12 Jahren wurden mithilfe der Einschlusskriterien 18.175 radiologische Befunde rekrutiert. Die Datenbereinigung und Anwendung der Ausschlusskriterien ergab letztlich 2808 relevante radiologische Befunde. Dieser Umfang entspricht 7 % der Ausgangsfallzahl. Die patientenorientierte Neuauflistung der radiologischen Befunde ergab das näher zu analysierende Gesamtkollektiv mit 1355 Patienten.

Kinder mit akuter klinischer Symptomatik werden entsprechend ihrer Relevanz in dieser Studie unter Abschnitt 4.2 genauer charakterisiert.

#### 4.1.1 Befunderhebung und Befundinterpretation

61 % aller untersuchten 1355 Patienten waren männlich und 39 % weiblichen Geschlechts.

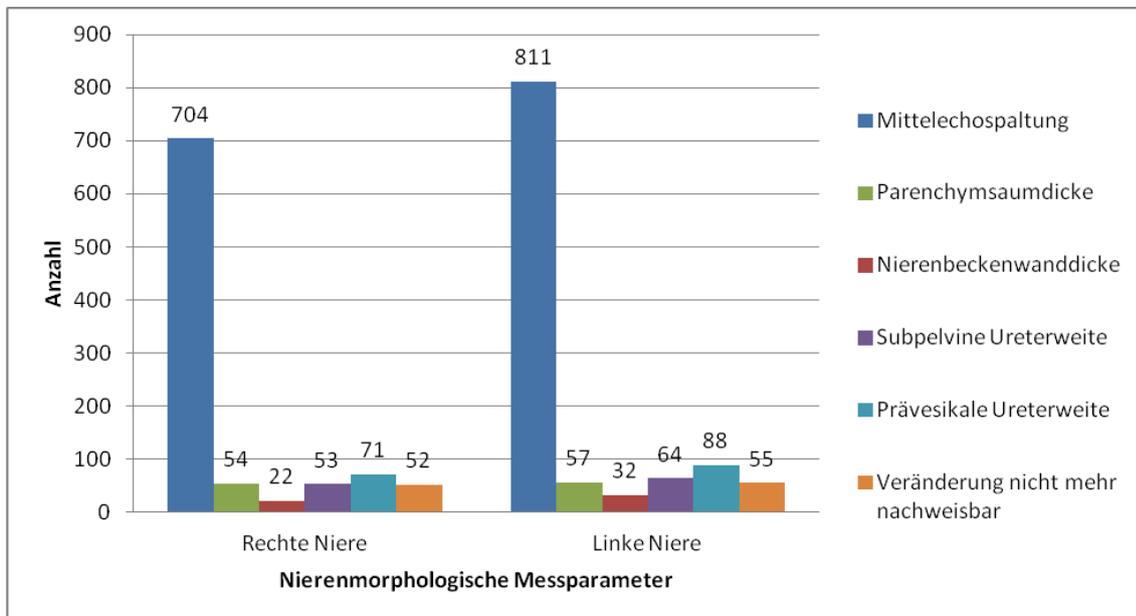
In den radiologischen Befunden des Gesamtkollektivs wurden folgende Bewertungskriterien des Nieren- und Harnwegssystems durch die Untersucher erhoben und als auffällig beschrieben:

- verkleinerte Parenchymsaumdicke
- Nierenbeckenkelchsystem-Aufweitung/  
Mittlechospaltung
- verdickte Pyelonwand
- erweiterter subpelviner und/oder prävesikaler Ureter.

Dazu sei der Begriff Mittlecho und die damit verbundene Mittlechospaltung erklärt, der auf die Anfänge der Ultraschalldiagnostik zurückgeht: Bei der A-Mode-Sonographie des Schädels entstand durch die Reflexion an der Falx cerebri ein kräftiges Echo, das sogenannte Mittlecho. Mit Beginn der B-Bildsonographie zeigte sich die Niere ebenfalls mit einem kräftigen Reflex im echofreien Nierenparenchym und wurde in Analogie dazu ebenfalls Mittlecho genannt. Mit dem heute verfügbaren gravierend verbesserten Auflö-

sungsvermögen der Nierensonographie wissen wir, dass dieses „Mittlecho“ dem Sinus renalis entspricht, in dem die einzelnen Kompartimente wie NBKS, Gefäße und Bindegewebe gut voneinander unterschieden werden können [29, 30]. Der Begriff Mittlechospaltung (ME-Spaltung) hat sich als abgrenzbare Erweiterung des NBKS trotzdem bis heute erhalten.

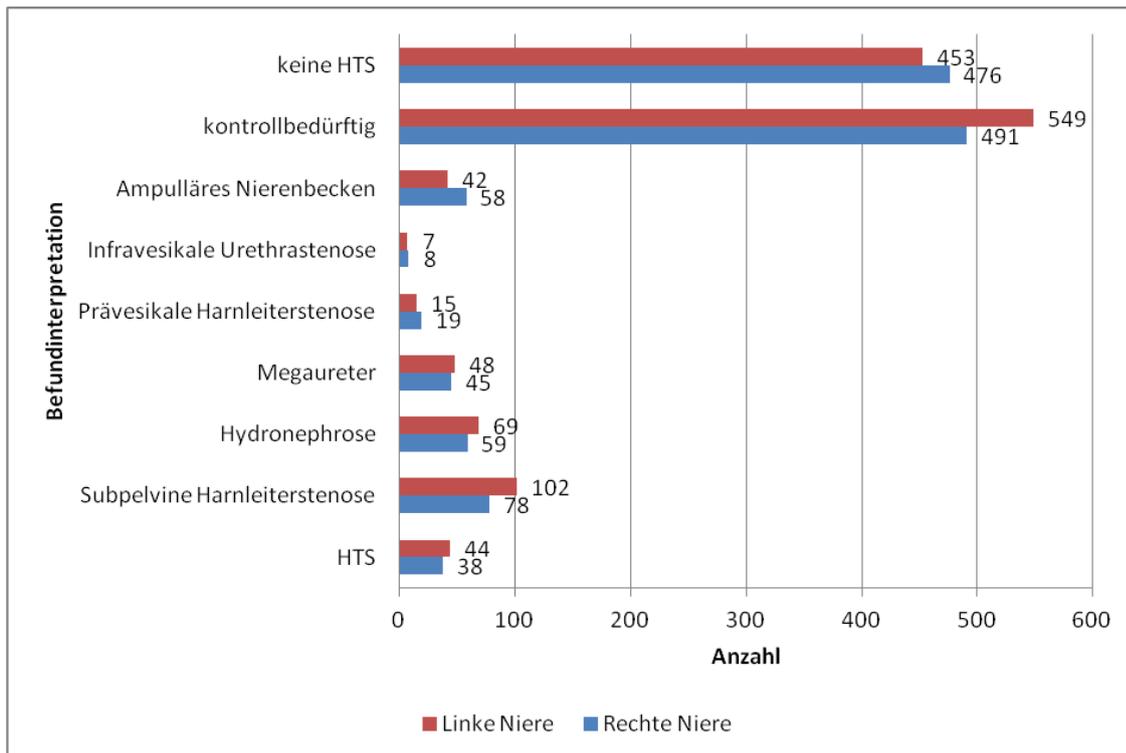
Mit einer Fallzahl von 1515 war die Mittlechospaltung der häufigste dokumentierte Befund. Insgesamt war die linke Niere mit 54 % geringfügig häufiger betroffen. Die Verteilung der restlichen nierenmorphologischen Messparameter zeigte sich in ähnlicher Häufigkeit (siehe Abb. 8).



**Abb. 8: Anzahl der erhobenen nierenmorphologischen Messparameter (n = 1355, Mehrfachnennungen)**

Es bleibt festzuhalten, dass das übereinstimmende Merkmal, das das Patientengut einheitlich charakterisiert, die Gemeinsamkeit einer Dilatation der ableitenden Harnwege ist und in einigen Fällen sonografisch zusätzlich andere auffällige Messparameter hinzukamen.

Auf der Basis der erhobenen Messparameter erfolgte die Befundinterpretation durch den Untersucher (siehe Abb. 9).



**Abb. 9: Anzahl der Befundinterpretationen (n = 1355, Mehrfachnennungen)**

Mit dem Ziel der Beobachtung von auffälligen Strukturen und deren möglicherweise funktions- und/oder parenchymschädigenden Potenzial wurden die meisten der auffälligen sonomorphologischen Befunde vom Untersucher als ‚kontrollbedürftig‘ eingestuft, ohne dabei die NBKS-Aufweitung direkt zu werten. 40 % aller Befundinterpretationen wurden derartig aufgeführt. In 35 % der Fälle wurde die Diagnose einer möglichen Harntransportstörung nicht im Zusammenhang mit der beschriebenen Harntraktauffälligkeit gestellt.

Ein ampulläres Nierenbecken ist eine Formvariante und wurde in 4 % aller Befundinterpretationen initial als mögliche Ursache angegeben.

Hydronephrosen und Megaureteren sind bekanntermaßen die häufigsten bildmorphologischen Korrelate angeborener Harntraktanomalien in der diagnostischen Bildgebung. Die radiologischen Befunde enthielten dahingehend 450 Befundinterpretationen dieser Art und beschrieben somit 17 % aller Befundinterpretationen des Gesamtkollektivs.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die erhobenen Morphologieauffälligkeiten demnach zum größten Teil initial vom Untersucher entweder als kontrollbedürftig oder gar nicht erst als Harntransportstörung gewertet wurden.

#### 4.2 Charakterisierung der Primärfälle des Untersuchungsguts (n = 208)

60 % der 208 klinisch auffälligen Primärfälle waren weiblichen Geschlechts. 84 der 208 Patienten waren männlich. Hier lag im Gegensatz zur Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv eine weibliche Dominanz bei symptomatischen Harnwegsdilatationen vor.

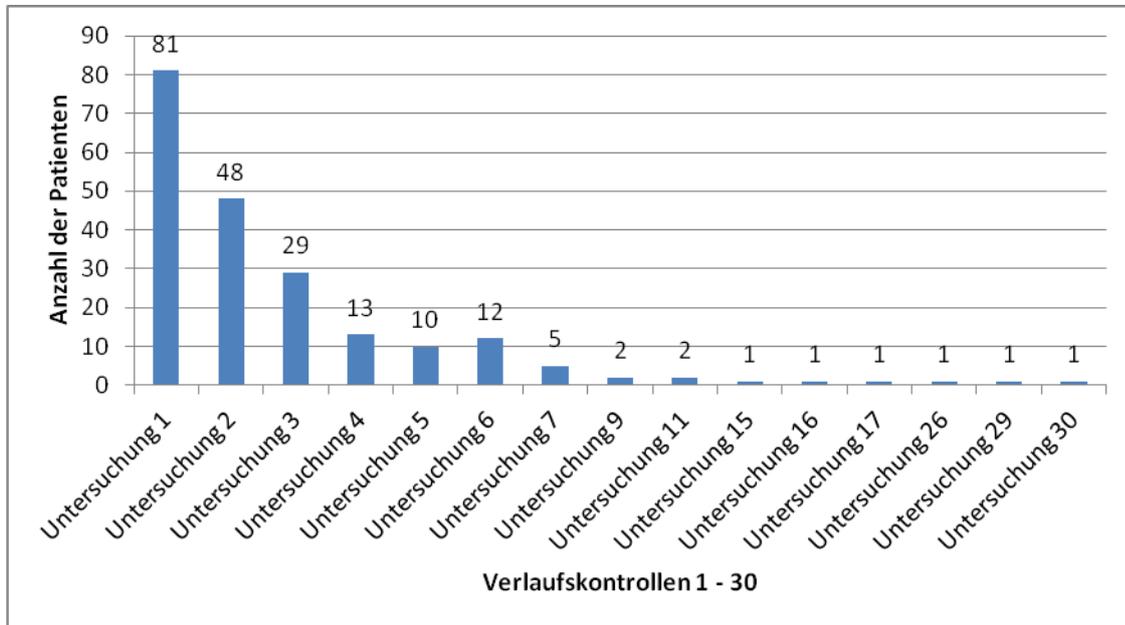
##### 4.2.1 Durchführung von Verlaufskontrollen im Untersuchungsgut

Die Verlaufsbeobachtung ist eine Voraussetzung für die Einschätzung einer Harntransportstörung, um die Nierenbeckenkelchdilatation in ihrer zeitlichen Dynamik darstellen zu können [3]. Die durch klinische Symptomatik auffällig gewordene Harntraktanomalie eines Patienten führte je nach Beurteilung zu einer unterschiedlich hohen Zahl von Folgeuntersuchungen bei den Patienten. Diese wurden daraufhin als Folgeuntersuchungen der jeweiligen Primärfälle dokumentiert. Die Untersuchungsanzahl eines einzelnen Patienten reichte von minimal 1 Untersuchung bis zu maximal 30 Untersuchungen. Im Durchschnitt fanden je Patient 3 Verlaufskontrollen statt (siehe Abb. 10, S. 33).

81 der 208 Patienten erhielten lediglich 1 Untersuchung. Dies entspricht 40 % aller Patienten und ist darauf zurückzuführen, dass trotz empfohlener, jedoch fehlender Wiedervorstellung die Patienten nicht erneut kontrolliert werden konnten oder zum anderen die Nieren- und Harnwegsdilatation als nicht kontrollbedürftig eingestuft wurde (siehe Abb. 20, S.52).

Von den 208 haben 158 Patienten insgesamt 3 aufeinanderfolgende bildgebende Untersuchungen in der Kinderradiologie erhalten, dies entspricht 76 % aller Gesamtuntersuchungen. Nur insgesamt

3 % der Patienten haben mehr als 12 Untersuchungen erhalten. Eine höhere Zahl von Folgeuntersuchungen war dabei Hinweis auf einen komplikationsreichen Verlauf und eine durchgeführte urologische Intervention.

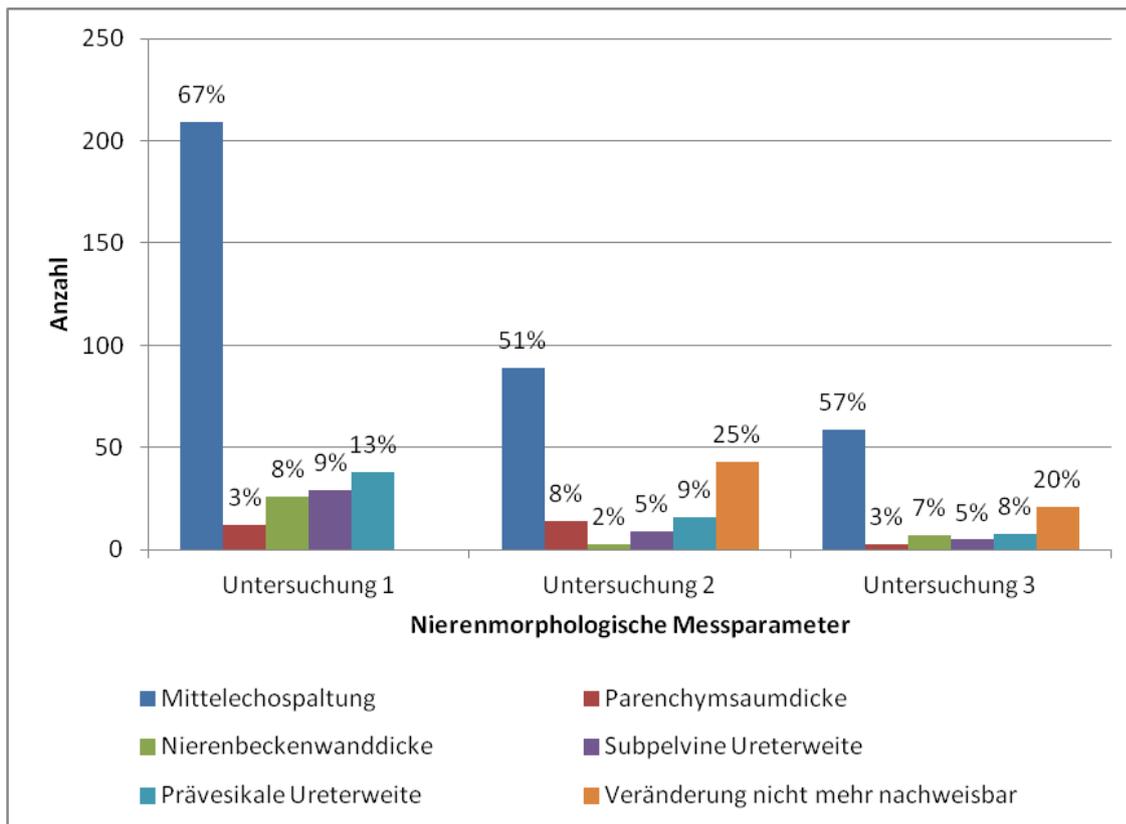


**Abb. 10: Anzahl der durchgeführten radiologischen Untersuchungen (n = 208)**

#### 4.2.2 Befunderhebung und Befundinterpretation

Wie beschrieben wurden 158 der symptomatischen Patienten sonografisch bis zu 3 mal untersucht. Aufgrund ihres Anteils von 76 % an der Gesamtzahl aller Untersuchungen sollten innerhalb dieser Zeiträume gestellte Befunderhebungen und Befundinterpretationen zusammengefasst und als repräsentativ für alle Untersuchungszeitpunkte angenommen werden (siehe Abb. 11, S. 34; Abb. 12, S. 35).

In allen der ersten 3 repräsentativen Untersuchungen war die NBKS-Aufweitung mit einem Mittelwert von 59 % der am häufigsten dokumentierte nierenmorphologische Messparameter. Teilweise waren bei einem Patienten mehrere nierenmorphologische Messparameter vom Untersucher als auffällig beschrieben worden, sodass diese im Befund in Kombination angegeben wurden. Eine Gesamtzahl von 591 Nieren- und Harnwegsmorphologien wurde zu 3 Untersuchungszeitpunkten dokumentiert (siehe Abb. 11, S. 34).



### Rechte und linke Niere der Untersuchung 1-3

**Abb. 11: Anzahl der erhobenen nierenmorphologischen Messparameter (n = 208, Mehrfachnennungen)**

Zu allen Untersuchungszeitpunkten war die NBKS-Aufweitung in mehr als der Hälfte aller radiologischen Befunde als auffällig beschrieben worden. Die NBKS-Aufweitung soll daher bei Beantwortung der folgenden gestellten Studienfragen eine zentrale Rolle spielen und als häufigster Kombinationspartner eine Aufspaltung der vielfachen Kombinationsvariationen von Morphologiebefunden ermöglichen.

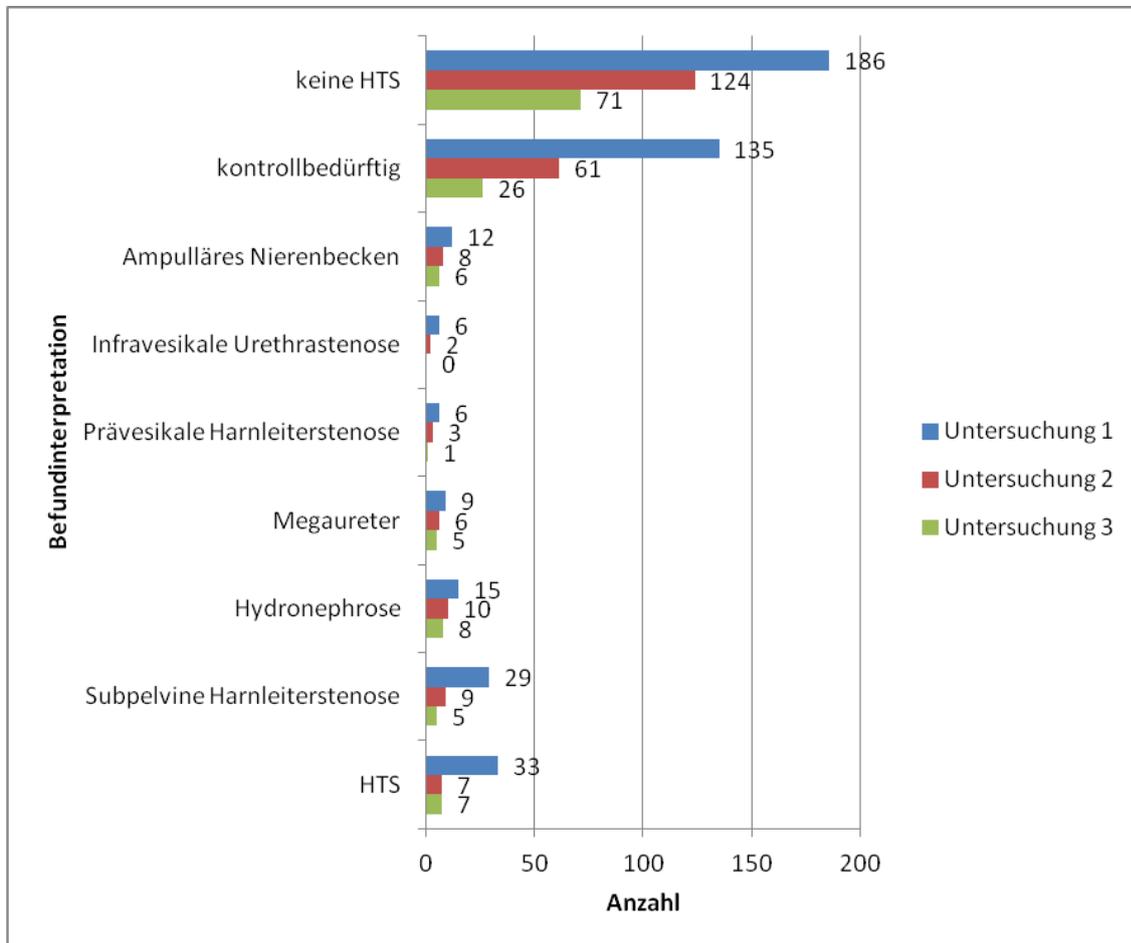
Die Anzahl und Verteilung der erhobenen nierenmorphologischen Messparameter des Untersuchungsgutes (n = 208) stimmte mit der im Gesamtkollektiv (n = 1355) überein (siehe Abb. 8, S.30).

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 und 3 machte die ‚nicht mehr nachweisbare Veränderung‘ jeweils 25 % der Gesamtbefunde aus.

Die Verteilung der verbliebenen auffälligen Messparameter war zu den ersten 3 Zeitpunkten annähernd identisch und bewegte sich im

Bereich von 2-13 %. Der erhöhte prävesikale Ureterdurchmesser spiegelte nach der NBKS-Aufweitung mit durchschnittlich 10 % den häufigsten auffälligen Befund wider. Eine erhöhte Nierenbeckenwandweite spielte im Patientenkollektiv von 208 Patienten (8 %) aufgrund der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik im Gegensatz zum Gesamtkollektiv von 1355 Patienten (3 %) eine größere Rolle.

Insgesamt 790 Befundinterpretationen konnten den radiologischen Befunden aus den ersten 3 Untersuchungen entnommen werden (siehe Abb. 12).



**Rechte und linke Niere der Untersuchungen 1-3**

**Abb. 12: Anzahl der Befundinterpretationen (n = 208, Mehrfachnennungen)**

Mit 48 % wurde annähernd die Hälfte aller dokumentierten auffälligen Messparameter nicht als Harntransportstörung eingestuft. Auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv erhielten Patienten mit

auffällig bewerteter Nierenmorphologie am häufigsten die Empfehlung zur Verlaufsbeobachtung. Die Verlaufskontrolle soll auch hier die Möglichkeit bieten, eine Progression oder Regression der Harntraktanomalie aufzudecken [19].

Auffällig war, dass unter den symptomatischen Patienten Diagnosen wie Hydronephrose, Megaureter und deren ursächliche Ureterstenosen und Urethralklappen mit 28 % aller Befundinterpretationen häufiger auftraten als im Gesamtkollektiv mit 17 %.

#### 4.3 Gesamtdarstellung

15,4 % der 1355 Patienten stellten sich initial mit klinischer Symptomatik vor. Dementsprechend hatte sich ein hochselektiertes Patientenkollektiv von 208 Patienten herauskristallisiert, das im Rahmen erster klinischer Beschwerden und folgender bildgebender Diagnostik auffällig geworden war. Im Folgenden sollen die verfassten Fragestellungen anhand dieses eindeutig definierten Patientenkollektivs in Bezug auf den Informationsgehalt der radiologischen Befunde untersucht werden.

##### 4.3.1 Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung im prä-/postnatalen Ultraschallscreening

Zu Beginn sollte der Fokus auf der Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung von Harntraktanomalien im prä-/postnatalen Ultraschallscreening liegen, um das vorliegende Patientengut ausreichend charakterisieren zu können und die Spezifität dieser Gruppe zu verdeutlichen. Spielte also der Zeitpunkt der Diagnosestellung für den Verlauf der Harntraktanomalie hinsichtlich einer erfolgten urologischen Intervention eine Rolle? (siehe Tabelle 1, S. 37)

Die Wahrscheinlichkeit, interventionell behandelt werden zu müssen, war laut Odds Ratio in der Gruppe der klinisch auffällig gewordenen Patienten 4 mal so hoch wie in den anderen Gruppen der primären Einschlusskriterien. Es resultierte dementsprechend ein höhe-

res Risiko für einen insgesamt ungünstigeren Verlauf in der Gruppe der nicht im Screening entdeckten Kinder.

**Tabelle 1: Urologische Interventionen in der Gruppe der ‚Akuten klinischen Beschwerden‘ (n = 208) im Vergleich mit allen Anderen**

Urologische Intervention	Klinisch auffällige Kinder N = 208 (%)	Alle anderen Kinder N = 1147 (%)	Gesamt N = 1355 (%)
Ja	19 (9.13)	28 (2.44)	47 (3.47)
Nein	189 (90.87)	1119 (97.56)	1308 (96.35)

Die frühzeitige Diagnosestellung hat demnach einen hohen Stellenwert in der Behandlung angeborener Harntraktanomalien. Es bleibt nun festzustellen, ob innerhalb des untersuchten Patientenguts trotz höherem Risiko zufriedenstellende Therapieergebnisse erzielt werden konnten. Außerdem sollte zusätzlich zur Relevanz des prä-/postnatalen Ultraschallscreenings die Frage beantwortet werden, inwieweit auch innerhalb dieser Studie Verlauf und Prognose einer Harntraktanomalie von Diagnose- und Therapieparametern abhängig waren. Zusammengefasst zählten dazu die Bewertung der diagnostischen Bildgebung, die Beurteilungskriterien für die Bewertung einer Harntransportstörung und die Entscheidung für die jeweilige Therapieform in Abhängigkeit von den bildgebenden Verfahren und Beurteilungskriterien.

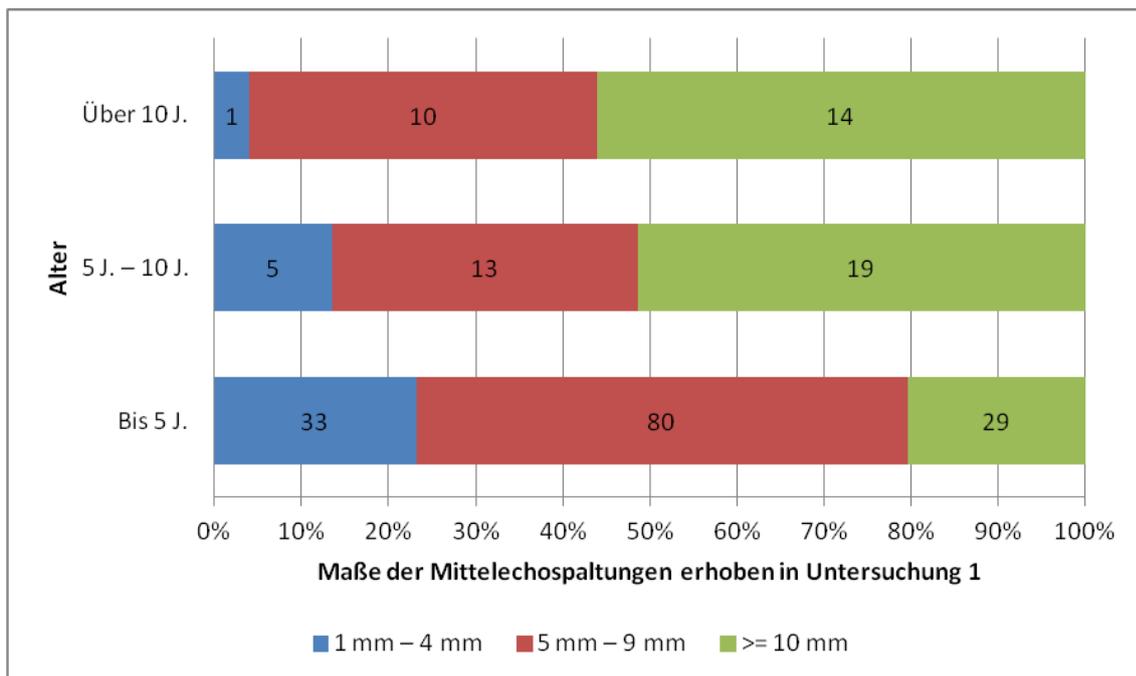
#### 4.3.2 Allgemeine Charakteristiken

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der ersten Untersuchung mit Verdacht auf eine Harntransportstörung aufgrund einer klinischen Symptomatik betrug 4 Jahre und 8 Monate. Ein Patient dieses Kollektivs erhielt minimal 1 bis maximal 30 Untersuchungen. Im Durchschnitt fanden je Patient 3 Untersuchungen statt. Es lag eine

hohe Streubreite der Daten vor, die auf die unterschiedliche Menge der durchgeführten Untersuchungen je Patient zurückzuführen war.

#### 4.3.3 Einfluss des Patientenalters auf die Höhe der erhobenen NBKS-Aufweitungen in der sonografischen Basisdiagnostik innerhalb der ersten Untersuchung

Im Folgenden wurden die Altersgruppen in ihrer quantitativen Ausprägung dargestellt (siehe Abb. 13).



#### Rechte und linke Niere der Untersuchung 1

#### Abb. 13: NBKS-Aufweitungen in Bezug auf unterschiedliche Altersgruppen

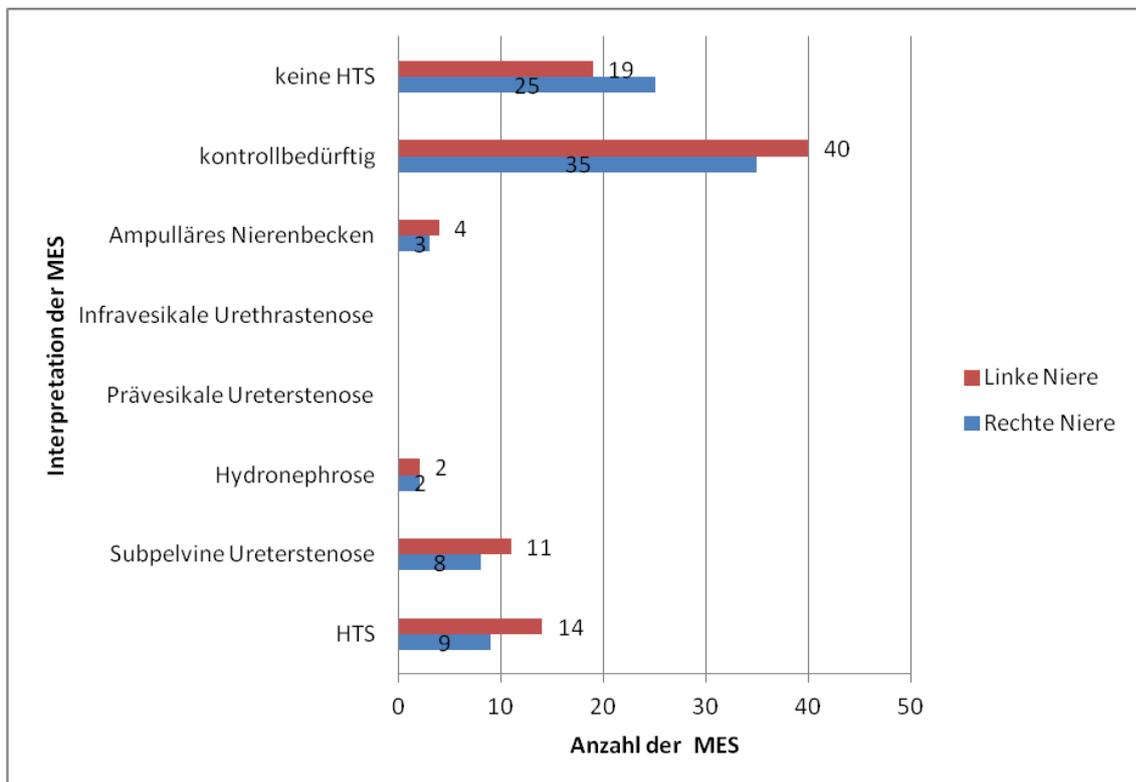
Die größte Gruppe stellten die unter 5-jährigen Patienten dar, wobei 23 % dieser Kinder die Werte mit den kleinsten NBKS-Aufweitungen von 1-4 mm ausmachten. Bei den über 10-jährigen machte diese Gruppe nur noch 4 % der Fälle aus. Im Gegensatz dazu, stellten sich 56 % der über 10-jährigen mit Größen  $\geq 10$  mm dar. Diese waren bei den unter 5-jährigen zu nur 20 % vertreten.

In Bezug auf die Fragestellung stellte sich bei älter werdenden Kindern eine immer geringere Anzahl an kleinen Maßangaben ein.

#### 4.3.4 Einheitliche Bewertung der diagnostischen Bildgebung durch die Untersucher

Hier kam die zentrale Rolle der NBKS-Aufweitung als häufigster beschriebener Morphologiebefund zum Tragen. Diesbezüglich galt es, gemäß dem Wunsch einer einheitlichen Bewertung der diagnostischen Bildgebung, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem morphologischen Befund und vom Untersucher getroffener Befundinterpretation darzustellen. Zunächst sollte folgende Frage beantwortet werden.

##### 4.3.4.1 Wie wurde der Befund einer NBKS-Aufweitung in diesem Patientenkollektiv interpretiert?



**Rechte und linke Niere der Untersuchung 1**

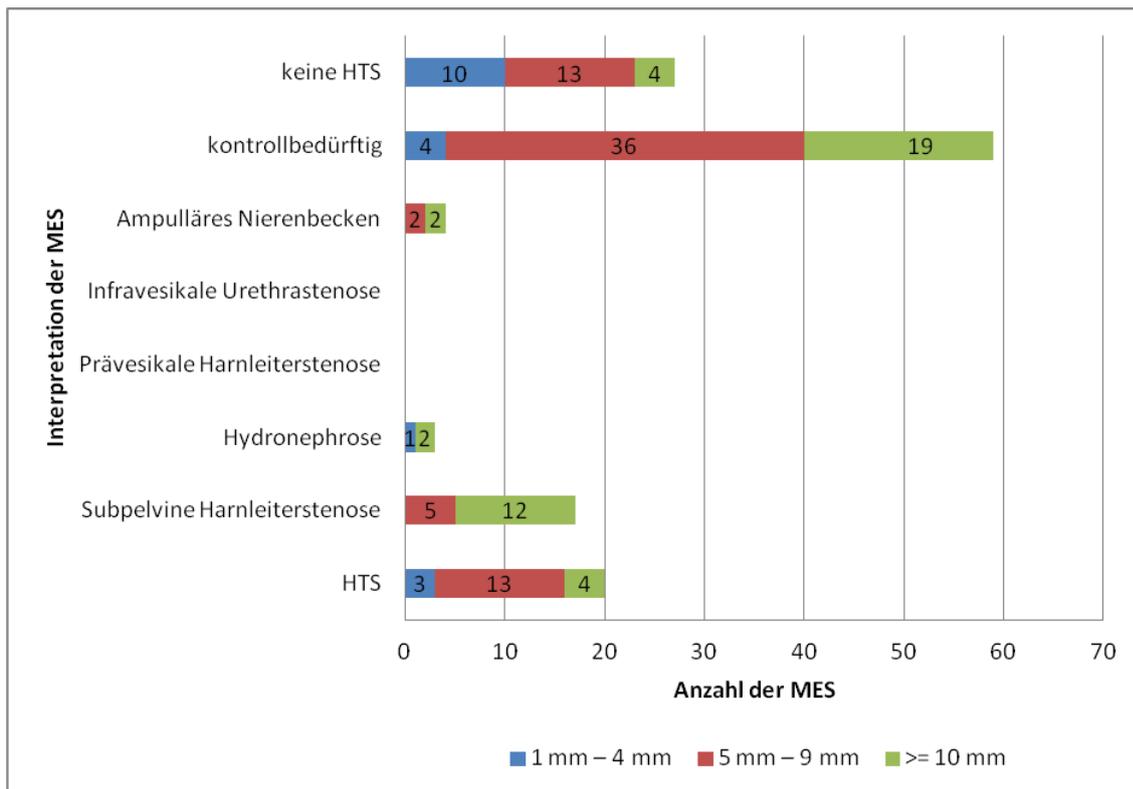
**Abb. 14: Befundinterpretation einer Aufweitung des NBKS**

Als häufigster nierenspezifischer Messparameter wurde die NBKS-Aufweitung in den meisten Fällen vom Untersucher als kontrollbedürftig eingestuft. Die Verteilung der Befundinterpretationen einer NBKS-Aufweitung war für die linke und rechte

Niere annähernd identisch, wobei die linke Niere insgesamt häufiger betroffen war. In 26 % der Fälle hatte der Untersucher die NBKS-Aufweitung nicht als Harntransportstörung eingestuft, wohingegen eine Harntransportstörung als deren mögliche Ursache in 13 % der Fälle beschrieben wurde.

Trotz der jeweils alleinigen sonografischen Auffälligkeit einer Mittelechospaltung sind vom Untersucher diesbezüglich nicht einheitliche Beurteilungen getroffen worden. Im Folgenden sollte geklärt werden, ob sich ein Bezug zwischen dem Grad der NBKS-Aufweitung und der vom Untersucher getroffenen Interpretation herstellen ließe.

#### 4.3.4.2 Wie wurde der Grad einer NBKS-Aufweitung durch den Untersucher bewertet?



#### Rechte und linke Niere der Untersuchung 1

**Abb. 15: Befundinterpretation einer Aufweitung des NBKS kombiniert mit dem Grad der Mittelechospaltung**

In der aktuellen Literatur wird angegeben, dass eine intrarenale Nierenbeckenweite von über 15 mm eine höhergradige NBKS-Aufweitung widerspiegelt, die ab 4-5 mm als abnormal gilt [19, 21]. Im Verlauf sollte diese Auffälligkeit außerdem in ihrer zeitlichen Dynamik kontrolliert werden.

Im eigenen Patientengut wurde eine NBKS-Aufweitung  $\geq 10$  mm in 15 % der Fälle nicht als ursächlich für eine Harntransportstörung gesehen, ohne dass im Anschluss eine Verlaufskontrolle geplant wurde. Demnach ist diese Befundinterpretation fälschlicherweise vom Untersucher getroffen worden und konnte im Nachhinein nicht mehr nachvollzogen werden. Möglicherweise handelte es sich um ein ampulläres Nierenbecken, das nicht im Befund vermerkt worden war.

Ebenso herrschte bei einer NBKS-Aufweitung von 5-9 mm Unsicherheit in Bezug auf deren Kontrollbedürftigkeit, in 13 von 27 Fällen weder als Harntransportstörung eingestuft noch eine Verlaufskontrolle geplant wurde. Dies hätte im Zuge aktueller Richtlinien erfolgen sollen.

Innerhalb der Befundinterpretation ließ sich weiterhin beobachten, dass NBKS-Aufweitungen ab 5 mm jeweils den größten Anteil ausmachten. In dem Größenbereich ab 5 mm wurden 78 % der Fälle als kontrollbedürftig oder als Ursache einer Harntransportstörung eingestuft.

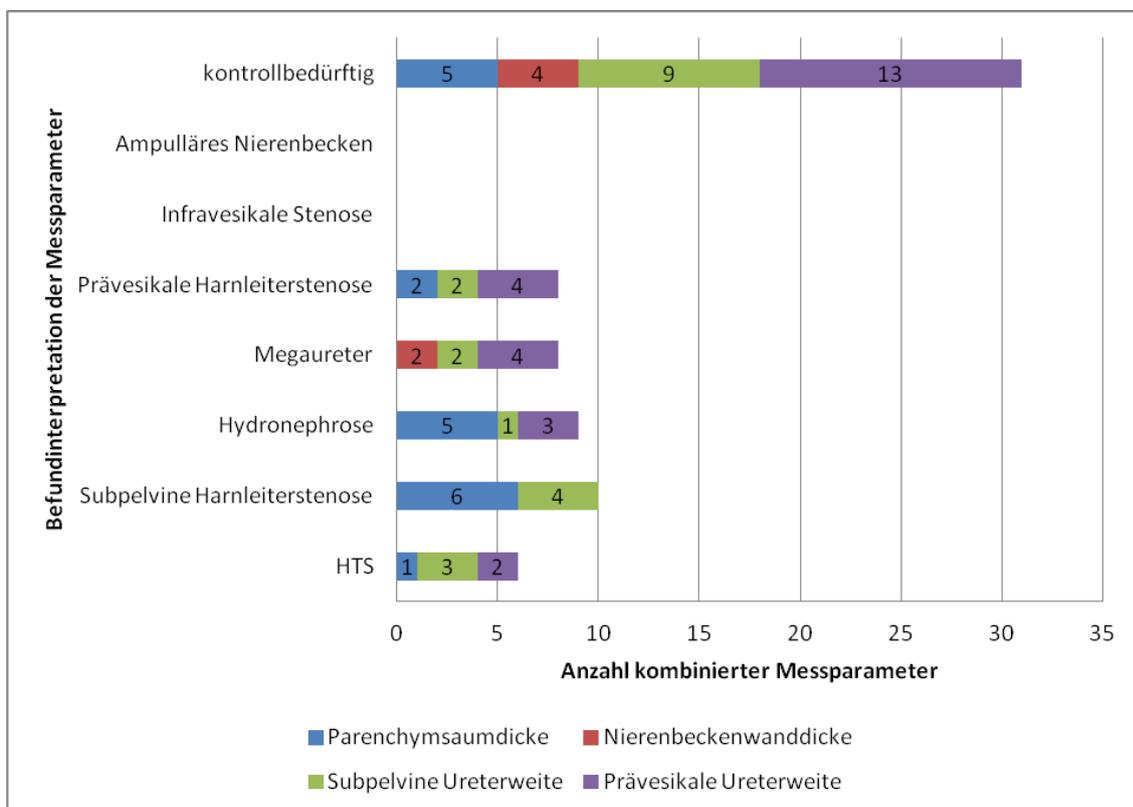
Die kleinsten gemessenen NBKS-Aufweitungen von 1-4 mm führten in der Mehrheit der Fälle zur Beurteilung einer nicht bestehenden Harntransportstörung. Dennoch ist auch hier zu hinterfragen, warum diese Maße in 4 Fällen zur Annahme einer Harntransportstörung oder Hydronephrose geführt haben.

Abschließend ließ sich feststellen, dass die zusätzlichen Maße der erhobenen NBKS-Aufweitungen zu keiner einheitlichen Bewertung durch unterschiedliche Untersucher geführt haben. Es

zeigte sich allerdings ein Trend dahingehend, dass die NBKS-Aufweitung ab einer Größe von 5 mm in der Sonografie am häufigsten als allgemein auffällig gesehen wurde.

#### 4.3.4.3 Ermöglichte die Erhebung mehrerer normwidriger Messparameter zusätzlich zur NBKS-Aufweitung eine einheitliche Bewertung der radiologischen Befunde?

Der Untersucher interpretierte den radiologischen Befund anhand der auffälligen NBKS-Aufweitung und bis zu 2 weiteren zusätzlichen Morphologieauffälligkeiten in der Bildgebung.



#### Rechte und linke Niere der Untersuchung 1

**Abb. 16: Befundinterpretation mehrerer, auffälliger Messparameter (Mehrfachnennungen)**

Auch hier war die Patientengruppe der Kontrollbedürftigen mit 31 von 72 Befundinterpretationen die größte Gruppe. Mit nur noch 6 Fällen erfolgte die allgemein gefasste Beurteilung ‚Harntransportstörung‘ jedoch am seltensten. Infolgedessen wurden dafür aber häufiger konkrete Verdachtsdiagnosen

vom Untersucher gestellt. Genannt wurden prävesikale Harnleiterstenose und Megaureter, subpelvine Harnleiterstenose und Hydronephrose.

Hydronephrosen und subpelvine Harnleiterstenosen wurden häufig als Diagnose genannt, sobald radiologisch ein verschmälertes Parenchymsaum zu verzeichnen war.

Megaureteren und prävesikale Harnleiterstenosen wurden als ursächlich für eine pathologische, prävesikale Ureterweite angenommen.

Innerhalb der radiologischen Befunde mit mehreren auffälligen, normwidrigen Messparametern wurde die Beurteilung ‚keine Harntransportstörung‘ nicht mehr durch die Untersucher getroffen.

Je mehr Risikofaktoren, also normwidrige Bewertungskriterien vorhanden waren, umso wahrscheinlicher war auch die einheitliche Entscheidung zu einer bestehenden oder auszuschließenden Harntransportstörung durch die Untersucher. Die systematische Erhebung von Risikokriterien und die Kenntnis über deren Normwerte ermöglichte bei Pathologien zudem häufiger die Stellung einer konkreten Diagnose.

#### 4.3.5 Beurteilungskriterien für die Bewertung der HTS

4.3.5.1 Für welches Therapiekonzept hat man sich auf Grundlage der ersten sonografischen Bildgebung und weiterer Folgediagnostik entschieden?

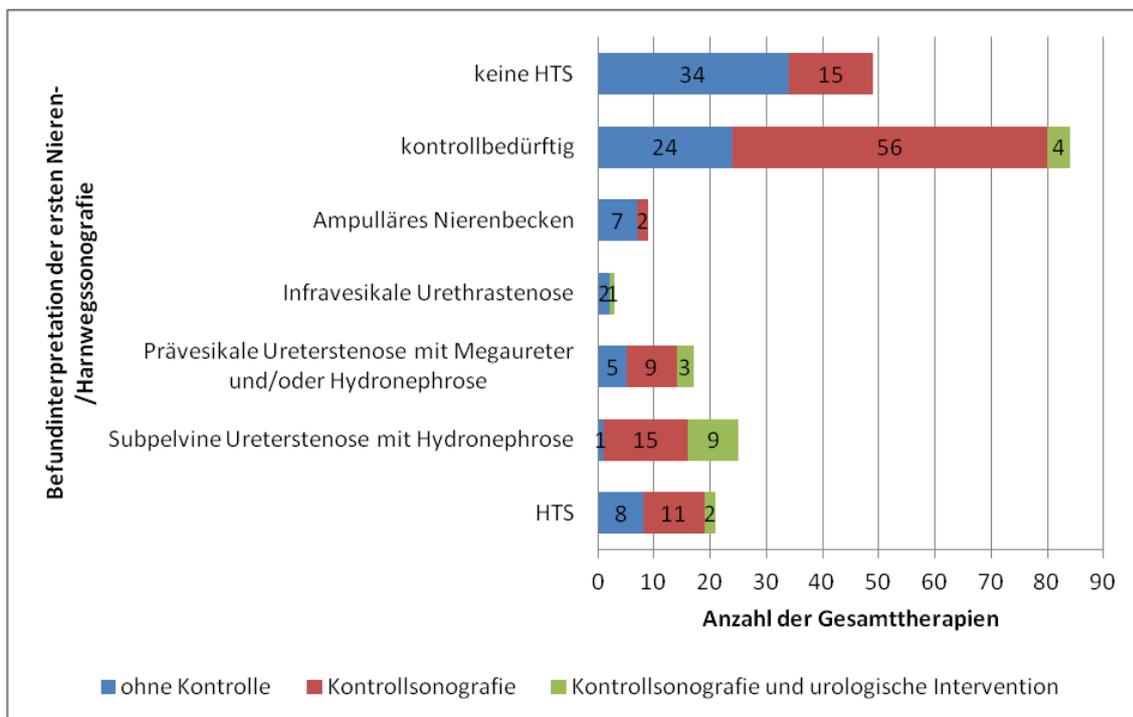
Die angewandten Therapiekonzepte sollten im Verlauf durch 3 neuformulierte Gruppen dargestellt werden:

- Patienten ohne Kontrolle
- ausschließlich kontrollsonografierte Patienten
- Patienten, die eine urologische Intervention erhielten.

Jeder Patient konnte nach Beurteilung der radiologischen Befunderhebung einer dieser Gruppen zugeordnet werden. Das angewendete Gesamtkonzept innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurde auf diese Weise dokumentiert.

Für die grafische Darstellung wurden jetzt die morphologischen Korrelate einer Hydronephrose und eines Megaureters mit den Diagnosen einer subpelvinen und/oder prävesikalen Ureterstenose kombiniert dargestellt (siehe Abb. 17).

Bei 108 von 208 Befundinterpretationen, d.h. bei 52 % aller Beurteilungen wurden Verlaufskontrollen durchgeführt.



### Rechte und linke Niere der Untersuchung 1

**Abb. 17: Gesamttherapie basierend auf erstem sonomorphologischem Befund**

68 % der interventionell behandelten Patienten erhielten aufgrund ihrer bereits im Rahmen der ersten Untersuchung gestellten Diagnose eine urologische Intervention. Zu den konkret genannten Diagnosen zählten wiederum eine subpelvine Ureterstenose, eine prävesikale Ureterstenose oder eine infravesikale Urethralstenose.

6 der interventionell behandelten Kinder wurden zunächst als allgemein auffällig in den Befunden vermerkt und als kontrollbedürftig oder mit Verdacht auf Harntransportstörung eingestuft. Auffällig war, dass alle der insgesamt 19 interventionell behandelten Patienten bereits während der ersten Untersuchung als morphologisch auffällig eingestuft werden konnten. Dies sprach für die Beurteilungskriterien, die innerhalb der sonografischen Bildgebung das erhöhte Risiko der jeweiligen Harntransportstörung bewerten sollten.

Ausbleibende sonografische Kontrollen fanden sich innerhalb aller Befundinterpretationen in insgesamt 81 Fällen. Diese Anzahl entsprach einem hohen Anteil von nicht durchgeführten Verlaufsbeobachtungen, wobei dies zu einem kleinen Teil auf eine ausbleibende Wiedervorstellung der Patienten zurückzuführen war. Patienten, die als morphologisch unauffällig eingestuft wurden, und solche mit einem ampullären Nierenbecken ohne Krankheitsgehalt wurden im Verlauf ebenfalls nicht mehr kontrolliert. Dies traf in 41 von 81 Fällen zu. Die Abbruchrate innerhalb des Patientenkollektivs lag bei 20 %.

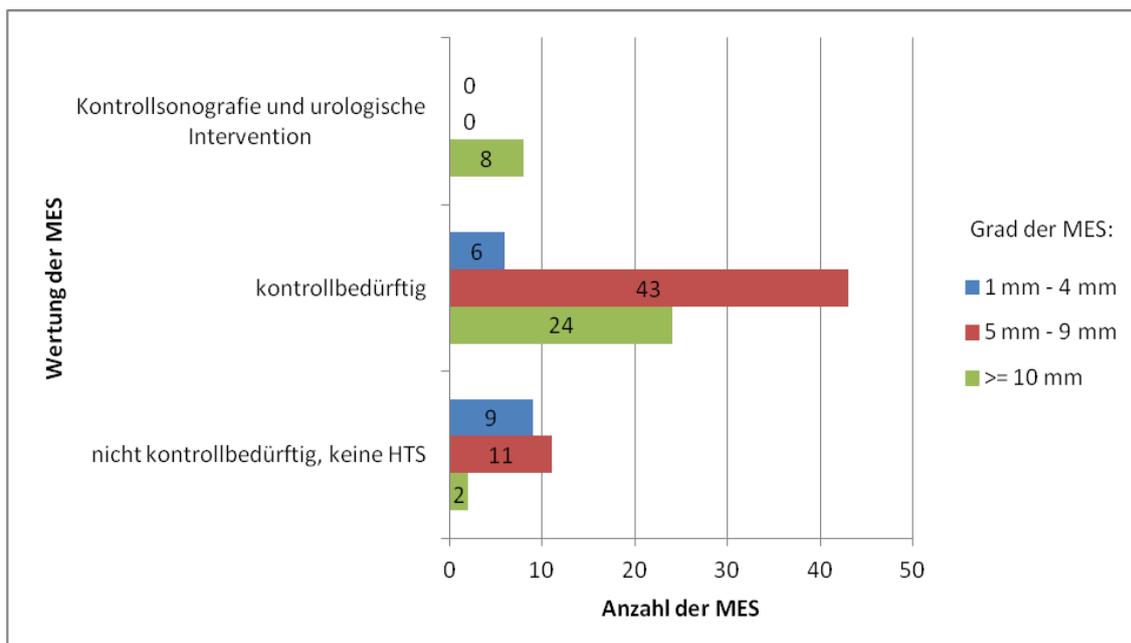
Zusammenfassend beinhaltet dieses Diagramm die Information, dass eine beobachtende Haltung mit Kontrollen auch im eigenen Patientengut nach durchgeführter erster sonografischer Basisuntersuchung eine wichtige erste Möglichkeit zur späteren Beurteilung und Einstufung einer möglichen Harntransportstörung war. Zu urologischen Interventionen kam es im Vergleich seltener und zu 68 % auch nur dann, wenn bereits initial eine Erkrankung mit bekanntem funktions- und/oder parenchymschädigendem Potenzial diagnostiziert wurde.

Die bei der ersten Untersuchung entdeckte subpelvine Ureterstenose wurde in 38 % der Fälle für korrekturbedürftig befunden und interventionell therapiert, in 62 % der Fälle konservativ

behandelt. Die infravesikale Urethralstenose wurde zu 100 % operativ behandelt. Eine prävesikale Ureterstenose wurde in 75 % der Fälle im Verlauf beobachtet und musste nur in 25 % urologisch interventionell behandelt werden.

4.3.5.2 Im Folgenden sollte das Konzept für die Indikation zu konservativem und operativem Vorgehen genauer überprüft werden. War diesbezüglich zunächst der Grad der NBKS-Aufweitung ein möglicher Anhaltspunkt für den weiteren Verlauf der Harntransportstörung? Ermöglichte die Bildgebung die Unterscheidung zwischen Korrekturbedürftigkeit und Harnwegsdilatation ohne Funktionseinschränkung?

Ab welchem Grad einer NBKS-Aufweitung wurde diese innerhalb der ersten sonografischen Untersuchung als kontrollbedürftig oder sicher pathologisch angesehen?



**Rechte und linke Niere der Untersuchung 1**

**Abb. 18: Grad der NBKS-Aufweitung und dessen Wertung**

Die Gradeinteilung der NBKS-Aufweitung in 3 Gruppen stütze sich auf eine leitliniengerechte Vorgehensweise [3, 10, 11, 19, 21, 23]. Ab der Größe von 5 mm wurde die NBKS-

Aufweitung in 92 % der Fälle als kontrollbedürftig eingestuft, in nur 6 von 73 Fällen lieferte eine NBKS-Aufweitung kleiner als 4 mm den Anlass zur Empfehlung einer Verlaufskontrolle.

Urologisch interventionell behandelt wurden nur Mittelschospaltungen, die bereits bei der ersten Untersuchung mit  $\geq 10$  mm gemessen wurden.

In der Gruppe der nicht kontrollbedürftigen Patienten war die NBKS-Aufweitung mit einer Größe von 1-4 mm mit 41 % häufiger vertreten, wobei auch hier eine Aufweitung von 5-9 mm wieder die größte Gruppe ausmachte. Warum auch hier in 2 Fällen  $\geq 10$  mm keine Harntransportstörung vermutet worden war, ist im Nachhinein nicht nachvollziehbar und hätte eine Kontrolle nach sich ziehen müssen. Eventuell handelte es sich um ampulläre Nierenbecken.

Hinsichtlich der Fragestellung war eine NBKS-Aufweitung in Höhe von 5-9 mm im hiesigen Untersuchungsgut eine Größe, die laut Untersucher eine sonografische Kontrolle der Nieren erforderlich machte und ein Beurteilungskriterium für die Wertung der Nieren-/Harnwegsdilatation und den weiteren Verlauf der Harntransportstörung bot. Eine Kontrollsonografie wurde in Erwägung gezogen, wenn eine möglicherweise progrediente Nierenfunktionsverschlechterung zu erwarten war. Die Größenangabe von 5-9 mm war dafür dennoch nicht aussagekräftig genug, denn auch innerhalb der Gruppe der nicht kontrollbedürftigen Patienten ohne Harntransportstörung war die NBKS-Aufweitung mit diesem Grad die größte Gruppe.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass alle einer Intervention zugeführten Patienten initial eine NBKS-Aufweitung von  $\geq 10$  mm aufwiesen. Gleichzeitig erwies sich dieser Grad der NBKS-Aufweitung nicht als prognostisch wertvoll, weil dessen

Anteil in der Gruppe der kontrollbedürftigen Patienten immerhin noch 33 % ausmachte.

Im Weiteren sind in der Gruppe mit NBKS-Aufweitungen von 5-9 mm 80 % der Patienten als kontrollbedürftig eingestuft worden. Somit konnte die Grenze von 5 mm aus der Literatur [19, 21] als Parameter für die Notwendigkeit zur Durchführung einer Verlaufskontrolle im eigenen Patientenkollektiv weitgehend bestätigt werden.

4.3.5.3 Im Folgenden sollte dargelegt werden, welche Grade der Messgrößen der jeweiligen nierenmorphologischen Parameter zu einer Intervention führten. Neben der NBKS-Aufweitung wurden dafür auch die Maße von Parenchymsaumdicke, subpelviner Ureterweite und prävesikaler Ureterweite zur Entscheidungsfindung herangezogen und im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

**Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum und Maximum der Maße in mm im bei einer urologischen Intervention**

Messparameter in mm	Anzahl	Min	Max	Mittelwert	Standardabweichung
NBKS-Aufweitung	8	25	60	39,34	12,079
Parenchymsaumdicke	2	1	1	1,00	
Subpelvine Ureterweite	3	14	47	28,70	16,857
Prävesikale Ureterweite	1	28	28	28,00	

Der Mittelwert der NBKS-Aufweitung von 39 mm führte bei einem Minimum von 25 mm und einem Maximum von 60 mm zur Intervention, ein Parenchymsaum von 1 mm Dicke führte ebenso zur Folgeintervention. Aufgrund eines Mittelwerts von 29 mm subpelviner Ureterweite und anhand der Angabe einer distalen, prävesikalen Ureterweite von 28 mm Durchmesser wurde ebenso urologisch interventionell behandelt.

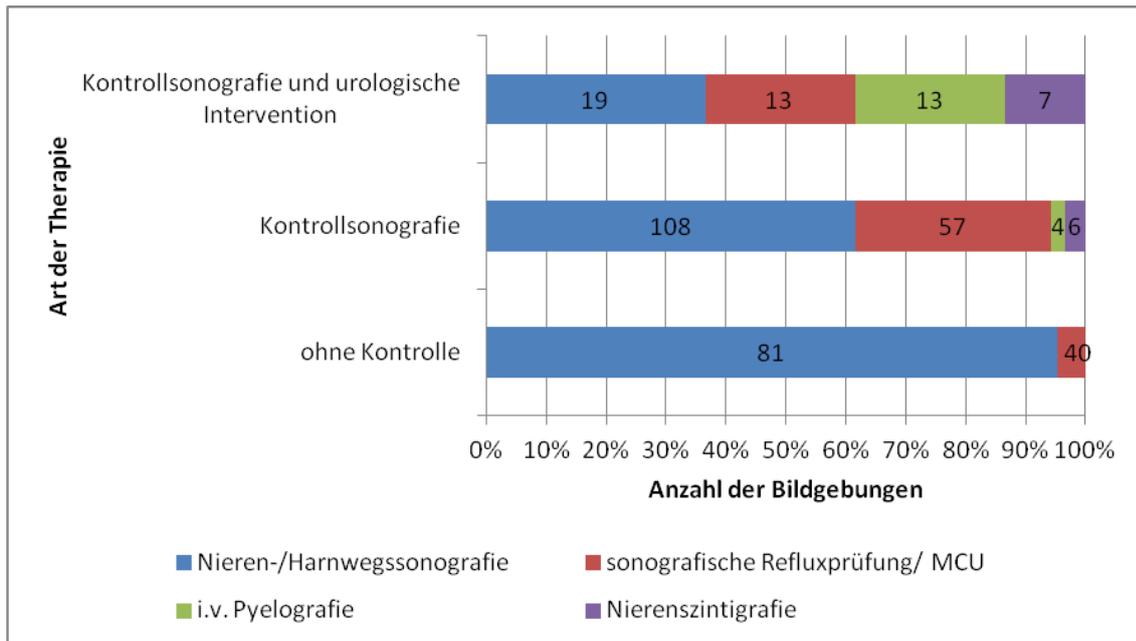
Die in der Literatur angegebene und in Abb. 18 (siehe S. 46) aufgeführte mit einer Pathologie einhergehende Größe einer NBKS-Aufweitung von  $\geq 10$  mm konnte auch im eigenen Patientenkollektiv verdeutlicht werden. Die Größenangaben der NBKS-Aufweitung, die dann zur anschließenden Intervention führten, wiesen jedoch eine große Streubreite auf. Hier wird die Bedeutung der Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion und des Nuklidabfluss im Diureseszintigramm verdeutlicht (siehe dazu Abschnitt 4.3.5.4).

Nicht zuletzt bedingte zudem das Wachstum der kindlichen Niere (siehe Abb. 13, S. 38) die Dynamik der Messparameter und möglicherweise eine Verschiebung der Interventionsgrenzen nach oben.

#### 4.3.5.4 Diagnostische Strategie und Procedere

Zusammenfassend bilden die sonografisch dargestellte Nierenbeckenkelchdilatation mit anschließender Verlaufsbeobachtung und deren zeitlicher Dynamik die Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion und der Nuklidabfluss im Diureseszintigramm das Konzept für die Indikation zu operativem vs. konservativem Vorgehen [3]. Folgende Grafik (siehe Abb. 19, S. 50) zeigt diesen Zusammenhang anschaulich im eigenen Patientenkollektiv.

Die sonografische Refluxprüfung/MCU wurde einerseits durchgeführt, um den subvesikalen Harntransport beurteilen und andererseits einen vesikoureteralen Reflux bestätigen oder ausschließen zu können. Sie ist in der Primärdiagnostik von symptomatischen Harnwegsinfektionen und oben genannten Indikationen die diagnostische Methode der Wahl [3].



**Abb. 19: Gesamtzahl der diagnostischen Bildgebungen (Mehrfachnennungen)**

Alle 208 Patienten haben während der Eingangsdiagnostik eine sonografische Nieren- und Harnwegsuntersuchung erhalten. Zeigte sich im Verlauf sonografisch eine Zunahme des Befundes, folgten zur Abfluss- und Funktionsbestimmung invasivere Untersuchungen wie Nierenzintigrafie und i.v. Pyelografie.

Nierenzintigrafie und i.v. Pyelografie waren am häufigsten in der Gruppe der interventionell behandelten Patienten indiziert. Hier war auffällig, dass bereits in der ersten sonografischen Untersuchung höhere Messwerte erhoben wurden als in der Gruppe der ausschließlich Kontrollsonografierten (siehe Tabelle 3, S. 51). Die Mittelwerte der NBKS-Aufweitung lagen initial bei 32 mm, die der subpelvinen und prävesikalen Ureterweite bei 23 mm. Daraufhin wurde bereits innerhalb der ersten sonografischen Untersuchung die Empfehlung zur Nierenzintigrafie und/oder i.v. Pyelografie gestellt. Die alleinige sonografische Verlaufsbeobachtung bildete in diesen Fällen bei bereits initial fortgeschrittenen Messwerten keine diagnostische Option mehr.

**Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum und Maximum der Maße in mm, die eine Nierenzintigrafie und/oder i.v. Pyelografie nach sich zogen in den beiden Gruppen ‚Kontrollsonografie und urologische Intervention‘ und ‚Kontrollsonografie‘ zu jeweils unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten**

Messparameter in mm	Anzahl	Min	Max	Mittelwert	Standardabweichung
<u>Kontrollsonografie und urologische Intervention:</u>					
<i>1. Untersuchung:</i>					
MES	9	13	60	32,44	15,9304
Subpelvine und prävesikale Ureterweite	3	14	36	23	11,5326
<u>Kontrollsonografie:</u>					
<i>3. Verlaufskontrolle:</i>					
MES	7	11	30	16,57	6,4254
Subpelvine und prävesikale Ureterweite	2	12	23	17,5	7,7782

Von den 108 ausschließlich kontrollsonografierten Patienten erhielten nur 4 % eine i.v. Pyelografie und nur 6 % eine Nierenzintigrafie. In diesen Fällen waren im Verlauf gleichbleibende oder progrediente Messparameter erhoben worden, die eine solche Bildgebung nach sich zogen. Die Harntransportstörung erwies sich bei einem Mittelwert der NBKS-Aufweitung von 17 mm und einer Ureterweite von 18 mm als ursächlich für eine mögliche relevante Harnabflussbehinderung. Der Verdacht konnte mithilfe der Funktionsdiagnostik nicht bestätigt werden, woraufhin keine urologische Intervention durchzuführen war.

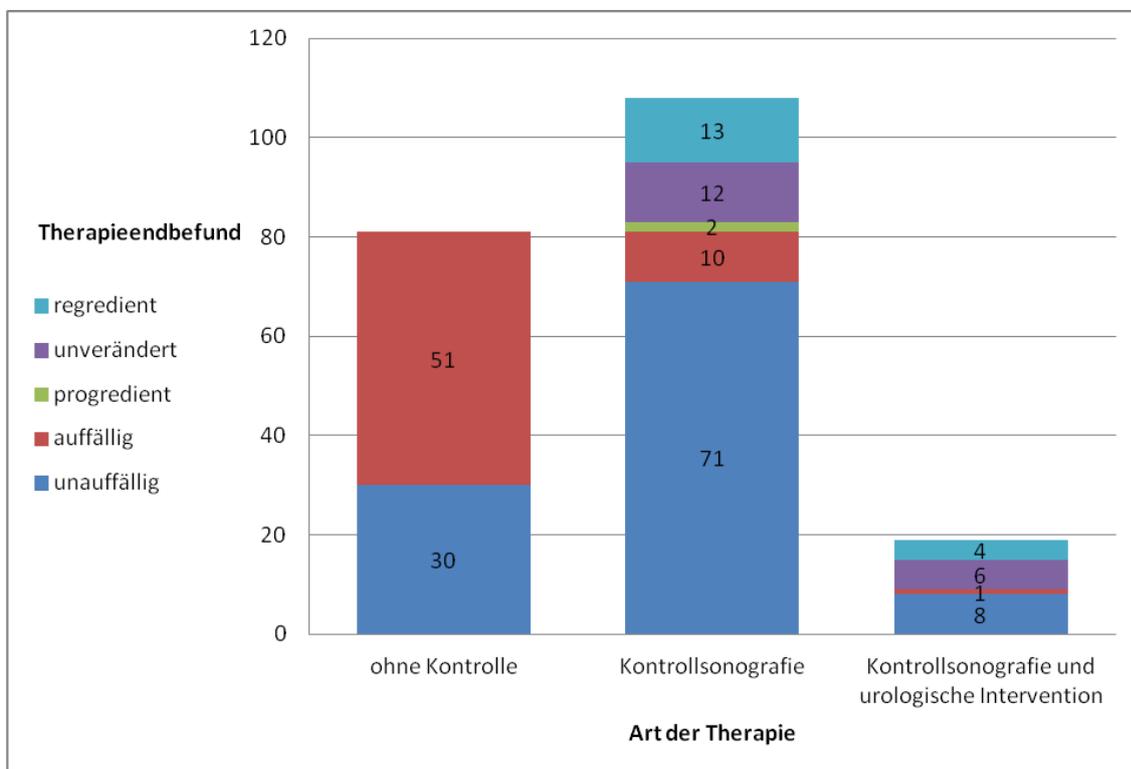
#### 4.3.6 Erhalt der Nierenfunktion nach diagnostischer Strategie

Hinsichtlich der Fragestellung nach Verlauf und Prognose der HTS bei klinisch auffällig gewordenen Kindern erfolgte zusätzlich

die statistische Auswertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen vom Untersucher gewählter diagnostischer Strategie/ Therapieform und der Beschwerdefreiheit nach Therapieende und/oder dem Erhalt der Nierenfunktion.

#### 4.3.6.1 Welche Therapieendbefunde wurden zum posttherapeutischen Zeitpunkt erhoben?

Kontrollsonografien wurden, wie in Abb. 19 (siehe S. 50) bereits ersichtlich wird, am häufigsten durchgeführt. Die Abbruchrate innerhalb des Patientenkollektivs lag bei 20 %.



**Abb. 20: Therapieendbefunde zum posttherapeutischen Zeitpunkt**

Der unauffällige und regrediente Therapiebefund stellte in den beiden Gruppen ‚Kontrollsonografie‘ mit 78 % und ‚Urologische Intervention‘ mit 63 % den jeweils höchsten Anteil dar.

In der Gruppe ‚ohne Kontrolle‘ endete die Therapie bei empfohlener, jedoch fehlender Wiedervorstellung in der Abtei-

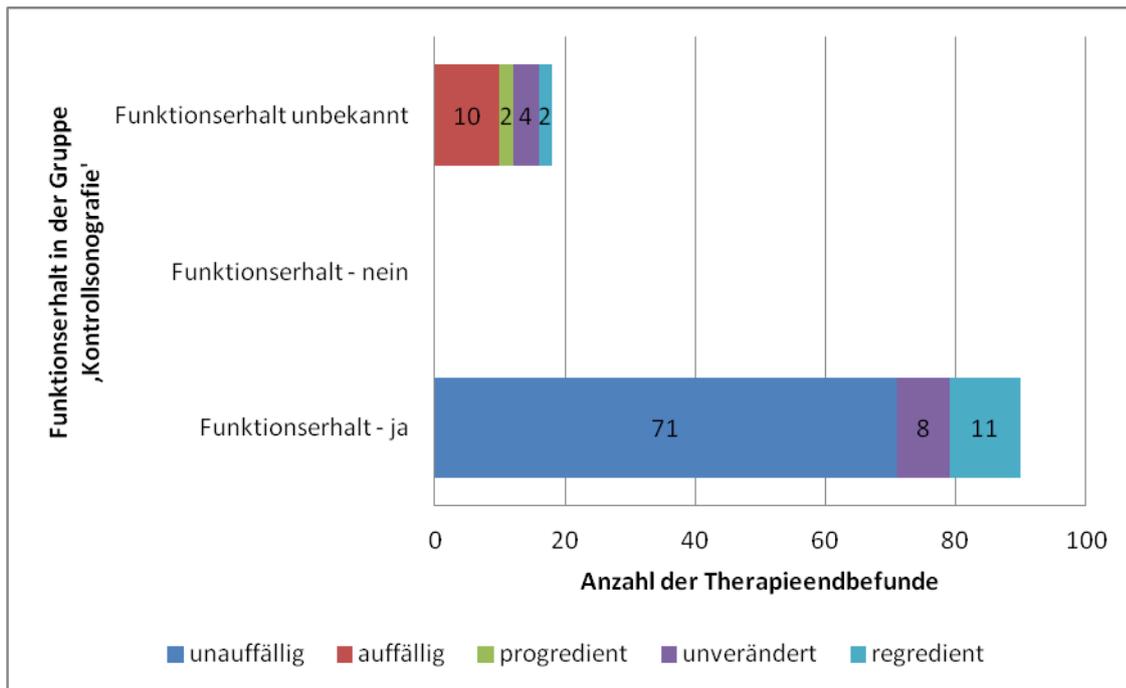
lung für Kinderradiologie in Gießen bei 63 % der Fälle mit einem als auffällig beschriebenen Therapieendbefund. Die auffälligen/progredienten Therapieendbefunde waren im Gegensatz dazu in den anderen beiden Gruppen mit 11 % und 5 % geringer vertreten.

In 24 % aller Kontrollen und Interventionen sind sowohl auffällige und progrediente als auch unveränderte Therapieendbefunde aufgetreten. Diese waren zu einem Großteil auf ein fehlendes Wiederscheinen der Patienten zurückzuführen (siehe Abb. 26, S.65). Im Folgenden sollte dahingehend geklärt werden, inwiefern am Ende der Therapie innerhalb der Gruppen ‚Kontrollsonografie‘ und ‚Urologische Intervention‘ mit einem Funktionserhalt der Niere gerechnet werden konnte.

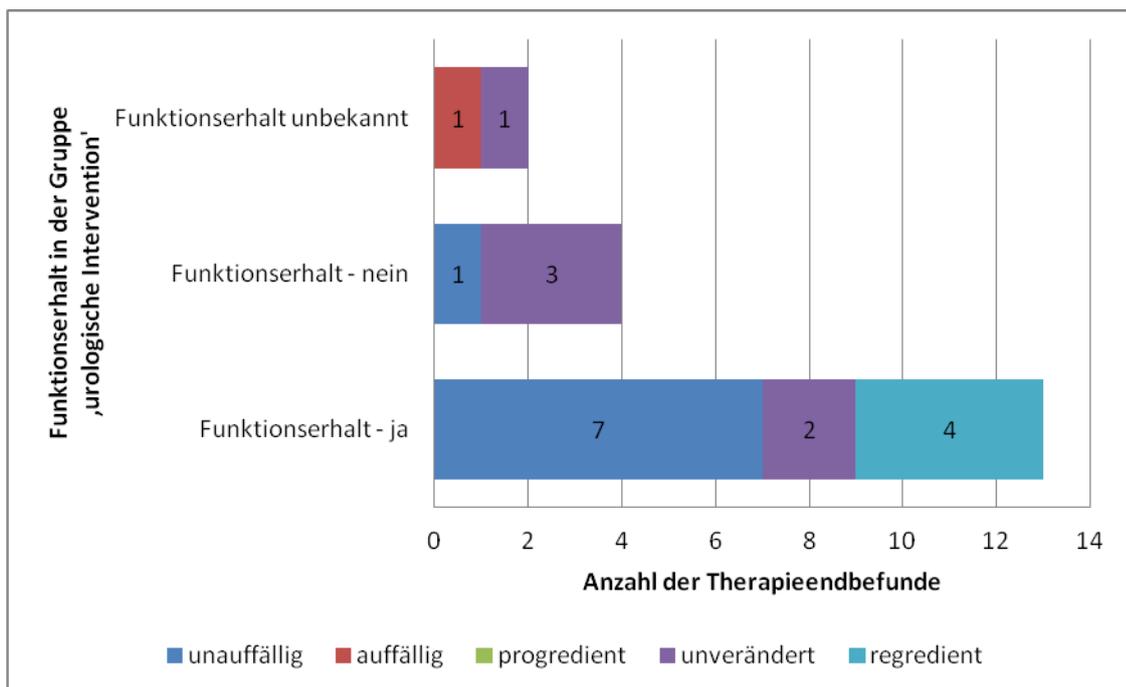
#### 4.3.6.2 Erhalt der Nierenfunktion zum posttherapeutischen Zeitpunkt (siehe Abb. 21, S. 54; Abb. 22, S. 54)

Der Erhalt der Nierenfunktion wurde wie folgt definiert:

- kein Funktionserhalt:
  - Verlust der Niere durch Hemi-/Nephroureterektomie
  - geringe Nierenfunktion in der Nierenszintigrafie
  - „unverändertes Verhältnis der verkleinerten Niere zur kompensatorisch hypertrophierten Niere“ nach Intervention
  - unveränderte Hydronephrose mit verschmälertem Parenchymsaum nach Intervention
- unbekannter Funktionserhalt:
  - bei Therapieabbruch
- Funktionserhalt:
  - alle anderen Patienten.



**Abb. 21: Therapieendbefunde zum posttherapeutischen Zeitpunkt kombiniert mit dem Erhalt der Nierenfunktion in der Gruppe der Kontrollsonografierten**



**Abb. 22: Therapieendbefunde zum posttherapeutischen Zeitpunkt kombiniert mit dem Erhalt der Nierenfunktion in der Gruppe der urologischen Interventionen**

In den Abbildungen 21 und 22 nahmen die Patienten mit erhaltener Nierenfunktion in den zwei Gruppen jeweils einen hohen Anteil ein. Dies betraf in der Gruppe der kontrollsonogra-

fierten Patienten 83 % der Fälle und denen nach urologischer Intervention 74 % der Fälle. Die restlichen 17 % der im Verlauf beobachteten Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab, wodurch der Erhalt der Nierenfunktion als unbekannt dokumentiert wurde. Die verbliebenen 26 % der interventionell behandelten Patienten erlitten in 4 Fällen einen Funktionsverlust, wobei sich 2 der 19 Patienten der empfohlenen postinterventionellen Wiedervorstellung entzogen.

Im Falle eines nach Definition auftretenden Funktionsverlusts fand zuvor in 100 % eine Intervention statt. Dies war bei lediglich 2 % aller klinisch auffällig gewordenen Kinder der Fall. Letztlich haben 19 von 208 Patienten eine interventionelle Behandlung erhalten, wobei ausschließlich in dieser Gruppe Funktionsverluste auftraten.

Bei einem Funktionsverlust von 2 % aller 208 klinisch auffälligen Patienten bestand also im eigenen Untersuchungsgut die Wahrscheinlichkeit, in 9 % interventionell behandelt werden zu müssen (siehe Tabelle 1, S. 37).

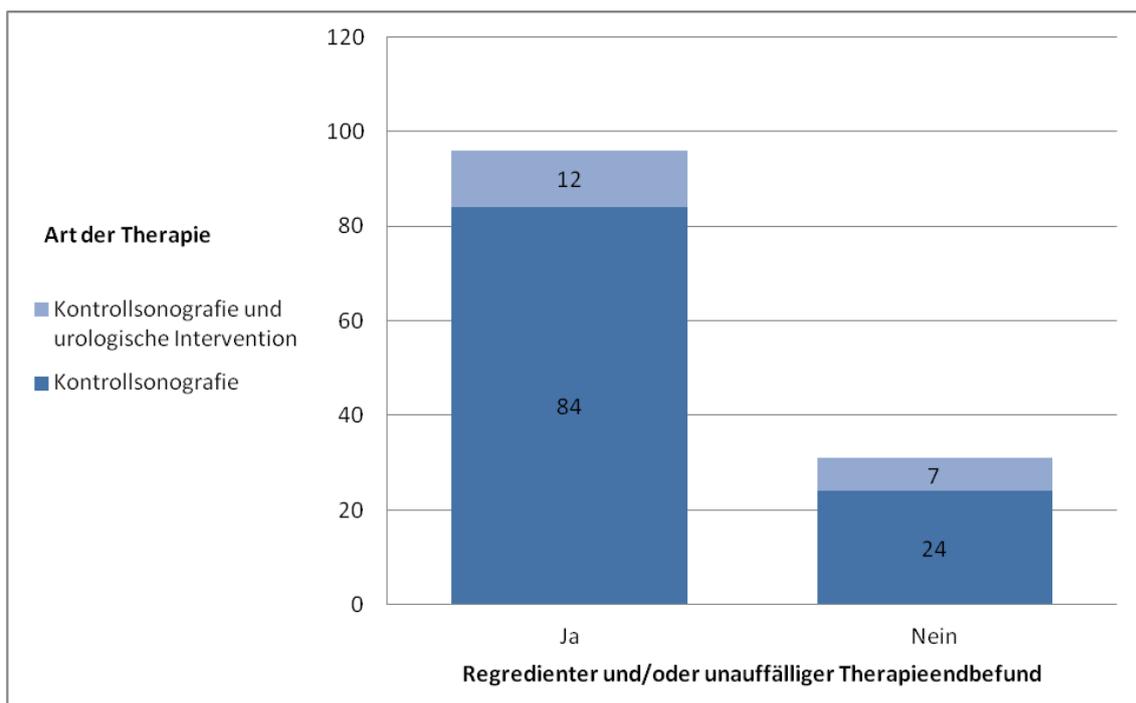
Die vorwiegend sonografisch kontrollierten Kinder, die mehr als die Hälfte aller Patienten ausmachten, erhielten aufgrund niedriggradiger Harntransportstörungen (siehe Abb. 18, S. 46; Tabelle 3, S. 51) weder Interventionen noch mussten sie mit Funktionsverlusten rechnen müssen und wurden somit in das korrekte Therapiekonzept zu ausschließlich konservativem Vorgehen eingestuft.

Je nachdem, welcher dieser Gruppen ein Patient angehörte, war diese mit einer Wahrscheinlichkeit verknüpft, die in Richtung Funktionserhalt oder Funktionsverlust verlief, wobei die Bildgebung und deren Bewertung die Grundlage für die Zugehörigkeit zur jeweiligen Gruppe bildete.

#### 4.3.7 Prognose der Harntransportstörungen, die im Kindesalter durch eine klinische Symptomatik auffällig wurden

Insgesamt 76 % der Therapieendbefunde in beiden Gruppen waren entweder unauffällig oder regredient, was zudem als Therapieerfolg gewertet wurde.

24 % der Patienten hatten dementsprechend ein nicht zufriedenstellendes ‚auffälliges‘, ‚progredientes‘ oder ‚unverändertes‘ Therapieergebnis. Dieses Viertel setzte sich zu 77 % aus im Verlauf ausschließlich kontrollierten Patienten und zu 23 % aus urologisch interventionell behandelten Patienten zusammen. Dies war auf die insgesamt größere Zahl an ausschließlich Kontrollsonografierten zurückzuführen.



**Abb. 23: Regredienter und/oder unauffälliger Therapieendbefund**

Laut Tabelle 4 (siehe S. 57) gab es dementsprechend in der Gruppe der kontrollsonografierten Patienten 2 mal so viele unauffällige bzw. regrediente Therapieendbefunde wie in der Gruppe der interventionell behandelten Patienten.

**Tabelle 4: Odds Ratio**

	OR (95 % CI)
Regredienter / Unauffälliger Befund	2.04 (0.72-5.76)
Kontrollsonografie	1.13 (0.92-1.39)
Kontrollsonografie und urologische Intervention	0.554 (0.24-1.28)

Von den 108 im Verlauf kontrollierten Kindern haben 78 %, obgleich ausschließlicher Kontrollen, ein positives Therapieende erfahren können. Die Therapiemisserfolge sind in 17 % dieser Fälle auf eine ausbleibende Wiedervorstellung zurückzuführen, woraufhin der weitere Therapieverlauf als unbekannt dokumentiert wurde. 63 %, also 12 der insgesamt 19 interventionell behandelten Kinder, sind am Ende der Therapie als unauffällig oder regredient beurteilt worden. Zur Kenntnis genommen werden musste, dass 37 % der interventionell therapierten Kinder ein ‚auffälliges‘, ‚proredientes‘ oder ‚unverändertes‘ Therapieergebnis zeigten. Allerdings haben auch hier 16 % dieser Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen.

Fazit:

Zusätzlich zur Auftrittswahrscheinlichkeit der unauffälligen oder regredienten Therapiendbefunde in den beiden Gruppen ließen sich die jeweiligen Therapieenderfolge vergleichen. Laut relativem Risiko war es innerhalb der Therapieform ‚Kontrollsonografie‘ 1,2 mal wahrscheinlicher, einen regredienten oder unauffälligen Befund am Therapieende zu erhalten als in der Gruppe der 19 interventionell behandelten Kinder. Die Therapieform ‚Kontrollsonografie‘ hat 1,13 mal mehr zu einem regredienten oder unauffälligem Befund geführt als die Therapieform ‚zusätzliche Intervention‘. So hatten beide do-

kumentierten Gruppen nach Auswertung radiologischer Bildgebung annähernd die gleiche Wahrscheinlichkeit, einen unauffälligen oder regredienten Therapieendbefund zu erreichen. Dies sprach für die vom Untersucher getroffene und auf radiologischer Diagnostik basierende Entscheidung für den jeweiligen Therapieweg in Form von Verlaufskontrollen oder der Durchführung urologischer Interventionen.

## 5. Diskussion

Die Diagnostik von angeborenen Fehlbildungen hat in der Kinderradiologie einen hohen Stellenwert. Neben der Erkennung von Fehlbildungen des Herzens und des Gastrointestinaltrakts wird eine frühzeitige Diagnose von Fehlbildungen der Harnwege ermöglicht, welches die Grundvoraussetzung für die Vermeidung von Folgeerkrankungen darstellt. Angeborene Harntraktanomalien (CAKUT) gehören zu den häufigsten angeborenen Anomalien [19] und können je nach Zeitpunkt der Diagnosestellung von einer beginnenden Nierenfunktionseinschränkung über eine Chronifizierung zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen [18]. 56 % der Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz weisen ursächlich eine angeborene Fehlbildung der Harnwege auf [12]. 25 % der im Jahr 2000 in der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf stationierten 103 Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz wiesen eine angeborene Harntraktanomalie auf [18]. Erwiesenermaßen führt aber eine verbreiterte Anwendung des prä-/postnatalen Nieren- und Harnwegscreenings im Sinne des Patienten zu einer größeren Zahl an diagnostizierten angeborenen Harntraktanomalien [9]. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit des postnatalen Ultraschallscreenings und dessen diagnostischer Aufgabe im Hinblick auf die Verhinderung von Folgeerkrankungen.

Mithilfe der Analyse der jenseits der Neugeborenenperiode diagnostizierten Kinder sollte zusätzlich zum verspäteten Diagnosezeitpunkt auch der diagnostische Weg zur Therapie und das Therapieergebnis im Mittelpunkt der eigenen Studie stehen. Denn sobald eine Fehlbildung der Harnwege nicht im Screening entdeckt wird, ist sie ein Risiko für den Patienten. Außer im Screening werden Fehlbildungen des Harntrakts häufig nur dann diagnostiziert, wenn Komplikationen oder Begleiterkrankungen der Störung einen Anlass für eine bildgebende Diagnostik geben. Jede Entleerungsstörung der Nieren oder Harnblase, die durch eine Obstruktion verursacht wird, begünstigt die Entwicklung von Harnwegsinfektionen [17], die oft erst nach Jahren oder Jahrzehnten manifest werden [27]. „Ohne Früherkennung werden insbesondere Megaureteren oft erst im Stadium einer Urosepsis diagnostiziert.“[27] Werden Kinder mit kongenitalen Harntransportstörungen also erst durch klinische Symptomatik

entdeckt, sollten sie im Hinblick auf diese Erkrankung ausreichend untersucht und entsprechend behandelt werden, um Folgeschäden der Nieren zu verhindern. Die Studie charakterisierte jenes Patientengut, um Verlauf und Prognose der Harntransportstörung darstellen und analysieren zu können.

In der vorliegenden retrospektiv angelegten monozentrischen Studie wurden innerhalb der deskriptiv-explorativen Datenanalyse 18.175 radiologische Befunde ausgewertet, die innerhalb eines Zeitraums von 12 Jahren in der Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen erhoben wurden. Es handelte sich vorrangig um Befunde aus Ultraschalluntersuchungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Vor dem Hintergrund des am Standort Uniklinikum Gießen etablierten Screenings der Nieren und Harnwege innerhalb der U3-Kindervorsorgeuntersuchung konnte die Relevanz einer frühzeitigen postnatalen Diagnosestellung am Datensatz überprüft werden.

Letztlich konnte ein hochselektiertes Patientenkollektiv von 208 Patienten gewonnen werden. Das Patientenkollektiv ist im Rahmen klinischer Beschwerden und folgender Bildgebung mit einer erstmals beschriebenen morphologisch auffälligen Nieren-/Harnwegssonografie und einhergehendem Verdacht auf eine Harntransportstörung diagnostiziert worden. Dieses Patientenkollektiv ist ein auf diese Thematik hin noch nicht untersuchtes Patientengut. Die Besonderheit liegt in der zentrumspezifischen zusätzlichen Vergleichsmöglichkeit zur Screeninguntersuchung der Nieren und Harnwege in der U3.

Eine derartige Patientengruppe ermöglicht vorrangig eine retrospektive Beurteilung, weil das Krankheitsbild einer angeborenen Harntraktanomalie wünschenswerterweise frühzeitig prä-/postnatal diagnostiziert und therapiert werden sollte [3, 18, 20, 27].

Aufgrund der Retrospektivität der Studie konnten die Entscheidungskriterien für die angewandte diagnostische Strategie ausschließlich anhand der sonografisch erhobenen Maße von NBKS-Aufweitung, Parenchymsaumdicke und Ureterweite nachvollzogen werden, weil die Ergebnisse aus funktioneller Diagnostik, i.v. Pyelografie und Nierenzintigrafie nur in Teilen in den radiologischen Befunden angegeben waren. Zudem wurden die teilweise subjektiven

Beurteilungen des sonografierten Ergebnisses für die statistische Auswertung objektiviert, wodurch die Möglichkeit für Interpretationsfehler innerhalb der Dateneingabe gegeben war. Somit war die Validität der qualitativen Merkmale von den jeweiligen sorgfältig dokumentierten radiologischen Befunden der Ärzte abhängig. Zur Fehlerreduktion wurden Befunde mit unzureichender Dokumentation ausgeschlossen und die für die Beantwortung der Fragestellungen erstellten Parameter (NBKS-Aufweitung, Parenchymsaumdicke und Ureterweite) entsprechend den Leitlinien ausgesucht und am Datensatz überprüft. Dies erleichterte die Einordnung der formulierten qualitativen Befunde in die erstellte Eingabemaske und ermöglichte die detailgetreue Wiedergabe.

#### 5.1 Gesamtkollektiv und klinisch auffälliges Patientenkollektiv (siehe Abb. 4, S.23)

In das Gesamtkollektiv eingeschlossen wurden alle Patientenbefunde, in denen die Suchbegriffe bzw. Einschlusskriterien vorkamen, die Ursache einer obstruktiv-dilatativen Harntransportstörung sein konnten und/oder eine Aussage über die Lokalisation der dilatativen Uropathie gaben. Hierbei ergab die Geschlechterverteilung eine Knabenwendigkeit. Das männliche Geschlecht schien prädisponiert für kongenitale Harnwegsdilatationen zu sein, wie bereits in der einschlägigen Literatur beschrieben worden ist [15, 20].

Die zusätzliche Ermittlung des Vorstellungsanlasses der Patienten in der Abteilung für Kinderradiologie ermöglichte die Aufspaltung des Gesamtkollektivs in Screeninggruppe und klinisch auffällige Patientengruppe sowie sonstige (siehe Abb. 4, S. 23). Somit war der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Diagnosezeitpunkts möglich und die Charakterisierung der klinisch auffälligen Patientengruppe konnte isoliert und genau durchgeführt werden.

Von den 1355 Patienten des Gesamtkollektivs stellten sich über einen Zeitraum von 12 Jahren 15,4 % mit klinischer Symptomatik und gleichzeitig auffälligen Harnwegen vor. Im Gegensatz zur Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv lag eine weibliche Dominanz bei symptomatischen Harnwegsdilatationen vor. Dabei ist ein bereits in der Literatur beschriebener Zusam-

menhang zur Anatomie des weiblichen Urogenitaltrakts vorhanden. Im Kleinkindalter erkranken Mädchen bis zu 20 mal häufiger an Harnwegsinfekten als Jungen [17].

Eine Limitation der Studie war die letztlich geringe Patientenzahl aufgrund der anerkannten Strategie des sonografischen Screenings der Nieren und Harnwege bei Neugeborenen und erfreulicherweise damit verbundener geringer Anzahl noch nicht diagnostizierter Harntraktanomalien bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode. Der Prozentsatz entsprach zudem denen in bisherigen Studien. *Huang et al.* [16] analysierten dazu retrospektiv 390 Kinder mit einem ersten fieberhaften Harnwegsinfekt und unbekannter Harntraktanatomie hinsichtlich einer bestehenden und noch nicht diagnostizierten CAKUT. Über einen Zeitraum von 2 Jahren fanden sich bei 28,7 % dieser Patienten abnorme nierensonografische Befunde. In einer Studie von *Hsieh et al.* [15] wiesen innerhalb von 10 Jahren 14 % aller Kinder, die aufgrund eines Harnwegsinfekts hospitalisiert wurden, Harntraktanomalien auf. Nach *Weitzel et al.* [27] lag der Anteil der Harnwegsinfekte in einem Risikokollektiv mit dilatativer Uropathie bei 10 %. In diesem Risikokollektiv lag die Inzidenz von Harnwegsinfekten 7,4-fach höher als in der Kontrollgruppe. Laut *Nguyen et al.* [19] war das Risiko einer Pyelonephritis in der Kindheit um das 12-Fache erhöht, wenn bereits im ersten Lebensjahr eine Hydronephrose diagnostiziert wurde. Wird also der Harntransport von kranial nach kaudal durch eine CAKUT behindert, ist das Risiko für einen HWI oder eine Nierenbeckenentzündung durch die akute oder chronische Obstruktion sichtlich erhöht. Dies bot in durchschnittlich 17 % aller Studien die Ursache für den HWI und führte in der hiesigen Studie und den erwähnten Studien [15, 16, 27] zum Zeitpunkt der Erstentdeckung zu der Erkennungsursache für die kongenitale Nieren- und Harnwegserkrankung.

#### 5.1.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv der 1355 Patienten zeigt einen Unterschied zum klinisch auffälligen Untersuchungsgut mit mehr männlichen (61 %) Patienten. Auch 55 % des von

*Hsieh* et al. [15] untersuchten Kollektivs waren männlich. Innerhalb der Studie von *Richter-Rodier* et al. [20] lag die Prävalenz einer angeborenen Harntraktanomalie im untersuchten Patientengut in einem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren ebenso bei 64 % der männlichen Patienten. *Csaicsich* et al. [6] untersuchten 180 Säuglinge mit kongenitaler Hydronephrose, von denen 72 % männlich waren. Wie in dem Artikel von *Müller-Wiefel* [18] aufgeführt liegt dies an einer auf dem X-Chromosom befindlichen, AT2-Rezeptorgen-Mutation, die auf eine mögliche „Knabenwendigkeit“ schließen lässt.

Im klinisch auffälligen, hochselektierten Patientengut von 208 Patienten waren im Gegensatz dazu 60 % weiblichen Geschlechts, was vermutlich zu einem Teil an der bekannten weiblichen Prädisposition gegenüber Harnwegsinfekten aufgrund der Anatomie des weiblichen Urogenitaltrakts lag [4, 17, 19]. Insofern kann auch die Theorie von *Weitzel* et al. [27] bestätigt werden, als erst eine Komplikation einer angeborenen Harnwegsanomalie den Anlass zu einer diagnostischen Bildgebung gab und bei der Aufdeckung half. Mädchen wurden somit häufiger entdeckt als Jungen. Diese Aussage konnte ebenso in der Studie von *Richter-Rodier* et al. [20] belegt werden, in der Jungen prä- und postnatal häufiger mit der Diagnose einer CAKUT auffällig waren und Mädchen abrupt mit 20 % die Jungen übertrafen, sobald es sich um die spätere Erkennung der CAKUT innerhalb der ersten 6 Lebensmonate handelte. Interessanterweise waren alle zu diesem Zeitpunkt entdeckten Hydronephrosen ausschließlich auf eine obstruktive Uropathie zurückzuführen [20]. Diese bürden insbesondere das Potential einer chronischen Nierenschädigung in Form einer Insuffizienz [20].

### 5.1.2 Auswertung der nieren- und harnwegssonografischen Befunde im Gesamtkollektiv (siehe Abb. 8, S. 30; Abb. 9, S. 31, Abb. 11, S. 34, Abb. 12, S. 35)

Die in den Befunden dokumentierten sonomorphologischen Nieren- und Harnwegsparemeter waren in ihrer standardisierten Erhebung leitliniengerecht. In der Häufigkeit des Auftretens von Pathologien und deren Befundinterpretation konnten Gemeinsamkeiten zwischen den 1355 Primärfällen, den 208 Patienten des Untersuchungsguts und bisherigen Studien aufgezeigt werden. Wie zu vermuten war lediglich die Anzahl der pathologischen Nierenbeckenwandweite bei den klinisch auffälligen Kindern häufiger vertreten. Die linke Niere war mit 54 % insgesamt häufiger betroffen. Auch in den Studien von *Weitzel* et al. [27], *Richter-Rodier* et al. [20], *Heinlen* et al. [13] und *Csaicsich* et al. [6] zeigte die linke Niere eine höhere Anfälligkeit gegenüber Harnwegsdilatationen.

In 73 % der Primärfälle des Gesamtkollektivs und 59 % der symptomatischen Kinder war die NBKS-Aufweitung der am häufigsten dokumentierte normwidrige Befund. In der Studie von *Huang* et al. [16] stellte eine Dilatation von Nierenbecken und/oder Ureter ebenso einen der häufigsten Befunde im untersuchten Kollektiv dar. Im Rahmen von regelwidrigen Nierenultraschallbefunden konnten hier in 66 % der Fälle Harnwegsdilatationen nachgewiesen werden. *Weitzel* et al. [27] fanden heraus, dass „im Screening am häufigsten gefundene Entwicklungsrisiko ... erweiterte Harnwege“ waren.

In 17 % des Gesamtkollektivs und 28 % der klinisch Auffälligen wurden Hydronephrose und Megaureter jeweils als häufigste Ursachen einer Harnwegsdilatation genannt. Diese Entitäten wurden auch in dem Konsensuspapier der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) [3] als häufigste Form beschrieben sowie in der Leitlinie zur Diagnostik der HTS in der Kinderurologie [21] und in den Arbeiten von *Müller-Wiefel* [18], *Ringert* et al. [22] und

*Csaicsich* et al. [6]. Hydronephrose und Megaureter waren ebenso in der Studie von *Huang* et al. [16] mit insgesamt 30 % als zweithäufigste abnormale Ultraschallbefunde bei erstem HWI und unbekannter Harntraktanatomie beschrieben worden. *Hsieh* et al. [15] fanden unter 130 Patienten, die aufgrund eines HWI hospitalisiert wurden, 38 % mit einer Hydronephrose, 23 % mit obstruktiver Uropathie und 8 % mit ureteraler Problematik. Mit 74,8 % wurde in der Studie von *Richter-Rodier* et al. [20] die Hydronephrose als häufigste Ausprägung einer CAKUT festgestellt.

Die beschriebene NBKS-Aufweitung wurde innerhalb der ersten sonografischen Untersuchung in beiden Gruppen mit 40 % und 28 % in der großen Mehrheit der Fälle vom Untersucher initial als kontrollbedürftig eingestuft. Zurückzuführen ist dieses Ergebnis wahrscheinlich auf die heute anerkannte Strategie einer zunächst konservativen Therapieschiene [3, 10, 11, 19, 21, 23, 28]. Die Kontrollbedürftigkeit war mit dem Ziel der Beobachtung von auffälligen Strukturen und deren möglicherweise parenchym-schädigendem Potenzial die Therapie der Wahl bei auffälligen Messwerten [3]. Die kontrollbedürftigen Patienten bildeten im Vergleich zu den interventionsbedürftigen Patienten auch in der Studie von *Weitzel* et al. [27] die größte Gruppe. In Zusammenschau mit der auffälligen Verteilung zugunsten der Kontrollbedürftigkeit bot die Verlaufsbeobachtung dem unerfahrenen Untersucher zusätzlich die Möglichkeit, den Befund bei möglicherweise eingeschränkten Untersuchungsbedingungen durch wiederholte Darstellung erneut zu bewerten, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Allerdings sollte die Kontrollempfehlung nutzenadaptiert erfolgen, das heißt, die Vermeidung unnötiger Untersuchungen des Kindes sollte sich auf die Bewertung bekannter Risikokriterien stützen [27].

Unterschiede waren besonders im Bereich der Nierenbeckenwanddicke auffällig. Die erhöhte Pyelonwandbreite spielte bei den symptomatischen Patienten mit 8 % aller befundeten Nieren-

Harnwegssonografien eine größere Rolle als im Gesamtkollektiv mit 3 %. Dies war auf die häufig auftretende bakterielle Entzündung des Niereninterstitiums bei akuter Pyelitis durch eine akute oder chronische Obstruktion zurückzuführen. In der Sonografie wird typischerweise eine deutliche Verdickung der Pylonwand auf über (2-) 3 mm (normal unter 1 mm) sichtbar [4, 8].

## 5.2 Charakterisierung des klinisch auffälligen Untersuchungsguts (siehe Abb. 10, S. 33)

Die erste bildgebende Untersuchung aufgrund klinischer Symptomatik erfolgte im Durchschnitt mit 4 Jahren und 8 Monaten (Minimum 1 Monat, Maximum 17 Jahre). Das Wachstum der Nieren und das initial akutere Erscheinungsbild einer angeborenen obstruktiven Harnwegserkrankung könnten Einfluss auf die mit ansteigendem Alter zunehmenden Maße einer NBKS-Aufweitung gehabt haben (siehe Abb. 13, S. 38 und Tabelle 3, S. 51).

In bisherigen Studien war generell wie auch in der eigenen Studie in Bezug auf das Alter eine große Streubreite auffällig. Nach der Studie von *Nguyen* et al. [19] lag das Patientenalter auch zwischen wenigen Monaten und dem 5./6. Lebensjahr. In dieser Studie handelte es sich speziell um Patienten, bei denen eine rezurrente Hydronephrose diagnostiziert wurde oder es zur Verschlechterung einer antenatalen Hydronephrose gekommen war. In der Studie von *Huang* et al. [16] befanden sich alle Kinder mit erstem HWI und unbekannter Harntraktananatomie unter dem 5. Lebensjahr. *Heinlen* et al. [13] untersuchten Patienten, die im Ultraschall eine Grad 3 bis 4 Hydro-nephrose aufwiesen und sich im Alter von durchschnittlich 2 Jahren (Minimum 3 Tage, Maximum 21 Jahre) befanden. Aufgrund der großen Streuweite des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ließen sich jeweils erheblich variierende Krankheitsverläufe und -ausprägungen vermuten. Wie *Weitzel* et al. [27] beschrieben haben, sind der Krankheitswert von Fehlbildungen der Nieren und Harnwege und die Krankheitsausprägung als sehr heterogen zu charakterisieren. Dies verdeutlichte umso mehr die Bedeutung

einer standardisierten Screeningmethode zur Aufdeckung der obstruktiven Harnwegsdilatationen zum Zeitpunkt der Geburt.

Im Durchschnitt fanden je Patient 3 Verlaufskontrollen statt. Es gab mindestens 1 Untersuchung, maximal erfolgten 30 Untersuchungen. Die Zahl der notwendigen Verlaufsbeobachtungen bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode war bei initial akutem Krankheitsbild und schnellem Interventionsbedarf aufgrund bereits bestehender Symptomatik jedoch eher gering. Zu dieser Vermutung führte außerdem, dass 76 % aller Befunde innerhalb der ersten 3 Untersuchungszeitpunkte erhoben worden sind und nur 3 % aller Patienten mehr als 12 Untersuchungen aufwiesen. Eine höhere Zahl von Folgeuntersuchungen bot Hinweise auf einen komplikationsreichen Verlauf und eine erfolgte urologische Intervention.

In der Studie von *Csaicsich* et al. [6] wurden Patienten mit normaler (> 40 %) Nierenfunktion durchschnittlich für 40 Monate und Patienten mit einer Nierenfunktion < 15 % im Durchschnitt für 72 Monate im Verlauf sonografisch kontrolliert. In 52 % der ersten Befunderhebung und /-interpretationen folgte die Empfehlung zur sonografischen Verlaufskontrolle einer Nieren-/Harnwegsdilatation. Auch in der Studie von *Richter-Rodier* et al. [20] erhielten 44 % aller Neugeborenen mit diagnostizierter CAKUT eine Nachfolgediagnostik. Nach *Nguyen* et al. [19] gilt es, die Anzahl und Frequenz notwendiger Verlaufskontrollen von konnatalen Nieren- und Harnwegsdilatationen hinsichtlich Kosten und Nutzen noch zu bestimmen. Auch im Hinblick darauf, dass das Risiko der Verschlechterung oder Rekurrenz einer antenatalen Hydronephrose bei 1-5 % liegt [19]. In der Studie von *Heinlen* et al. [13] wurden Verlaufskontrollen in einem Zeitraum von durchschnittlich 24 Monaten nach entweder ausschließlicher Beobachtung oder urologischer Intervention einer 3 bis 4 gradigen Hydronephrose durchgeführt. Die APN [3] empfiehlt bei szintigrafisch relevanter Harnabflussbehinderung und einer Nierenfunktion > 45 % im Abstand von 3 bis 6 Monaten szintigrafische Verlaufskontrollen und engmaschige 4-6 wöchentliche Kontrollsonografien. Bei uneindeutigem szintigrafischem

Befund wurden alle 6 bis 12 Wochen sonografische Verlaufskontrollen empfohlen [3].

### 5.3 Transiente Harntraktdilatation vs. klinisch signifikante obstruktive Harntransportstörung (siehe Abb. 11, S. 34)

25 % der radiologischen Befunde der 208 Patienten waren in der zweiten und dritten Verlaufskontrolle jeweils als nicht mehr nachweisbare morphologische Nieren-/Harnwegsveränderung ohne pathologischen Befund nachzuverfolgen. Dies lag zum einen wahrscheinlich an untersucherabhängigen Beurteilungskriterien und/oder eingeschränkten Untersuchungsbedingungen und zum anderen an den unterschiedlichen Bewertungskriterien der Befunde. Zusätzlich konnte jedoch auch davon ausgegangen werden, dass in der klinisch auffälligen älteren Patientengruppe transiente Harnwegsdilatationen generell vorkamen. Im Vergleich dazu wurde die Häufigkeit transienter Hydronephrosen im Konsensusbericht für pränatale Hydronephrose [19] mit 41 bis 88 % angegeben. Je geringer der Grad der Hydronephrose, umso wahrscheinlicher war die frühzeitige Spontanremission in den ersten Lebensjahren [19]. *Nguyen et al.* [19] gaben dazu an, dass durch die Verlaufskontrolle einer regredienten oder stabilen ANH in der Schwangerschaft die Wahrscheinlichkeit einer vorübergehenden NBKS-Aufweitung unter 10 mm sehr hoch war [19]. Dies konnte auch in der Arbeit von *Csaicsich et al.* [6] nachgewiesen werden. In der Gruppe mit nachgewiesener normaler (>40 %) Nierenfunktion und bekannter kongenitaler Hydronephrose konnte in 50 % eine Spontanremission beobachtet werden, in den Gruppen mit eingeschränkter (15-40 %) und stark reduzierter (< 15 %) Funktion in 0 % der Fälle. Weiterhin wurde beschrieben, dass über einen Zeitraum von 10 Jahren 66 % der kongenitalen Hydronephrosen ohne Funktionsverlust zurückgegangen waren [6]. Die in der eigenen Analyse untersuchten 208 Patienten konnten im Vergleich also seltener von einer transienten Nieren-/Harnwegsdilatation profitieren. Damit wurde bereits hier die Gefährdung dieses Risikokollektivs verdeutlicht.

#### 5.4 Rolle der frühzeitigen Diagnosestellung (siehe Tabelle 1, S. 37)

In der Risikogruppe, bestehend aus 208 klinisch auffälligen Patienten, wurde innerhalb des maximalen Beobachtungszeitraums von 12 Jahren in 9 % der Fälle eine urologische Intervention durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit, interventionell behandelt zu werden, war in der Gruppe der klinisch auffällig gewordenen Patienten 4 mal so hoch wie in den anderen Gruppen der primären Einschlusskriterien. Die frühzeitige Diagnosestellung ist demnach von äußerst hoher prognostischer Bedeutung. Daher bleibt es eine Herausforderung, alle Kinder mit angeborenen Harntraktanomalien so früh wie möglich zu identifizieren und im Verlauf kosten- und nutzenadaptiert zu beobachten. Dazu war bekannt, dass die pränatale Diagnose einer Hydronephrose einer hohen Spontanremissionsrate unterlag [19]. Bei pränatal im zweiten Trimenon entdeckten Hydronephrosen wurden Spontanremissionen bei 80 % aller Patienten festgestellt, weniger als 5 % mussten einer späteren urologischen Intervention unterzogen werden [19]. Zudem spielte das Ausmaß der NBKS-Aufweitung eine Rolle, denn wie im Konsensusbericht von *Nguyen et al.* [19] berichtet wurde, ließ die Höhe des Grades einer Hydronephrose gleichermaßen die Wahrscheinlichkeit einer urologischen Intervention als auch den Schweregrad der Pathologie ansteigen (siehe auch Abschnitt 5.6, S. 72).

Auch in einem weiteren durch *Weitzel et al.* definierten Risikokollektiv führten im Rahmen von Screeninguntersuchungen diagnostizierte, dilatative Uropathien in einem Befragungszeitraum von 7 Jahren in 9 % der Fälle zu einer urologischen Intervention [27]. Sowohl die generelle Durchführung einer Screeninguntersuchung als auch die Wichtigkeit der Erkennung von Risikopatienten sollten daher im Vordergrund der Fehlbildungsdiagnostik der Nieren und Harnwege stehen. Denn wie unter anderem die Studie von *Hsieh et al.* [15] zeigt, waren bereits durchschnittlich 96 Tage alte Säuglinge, die aufgrund eines ersten Harnwegsinfekts und bis dato unauffälligen Harnwegen hospitalisiert wurden, in 15,4 % durch eine schwergradige Hydronephrose gefährdet. Ebenso musste in der Studie von *Richter-Rodier et al.*

[20] in 12 % der Fälle urologisch interveniert werden, sobald innerhalb der ersten 6 Lebensmonate eine CAKUT diagnostiziert wurde.

Die als normwidrig beurteilten NBKS-Aufweitungen zeigten eine weitere altersabhängige Auffälligkeit, die es bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode und noch nicht diagnostizierter Harntraktanomalie zu berücksichtigen gilt. Je älter die Kinder zum Zeitpunkt der ersten bildgebenden Diagnostik waren, umso höher waren die gemessenen NBKS-Aufweitungen. Stellten sich 56 % der über 10-Jährigen mit Größen  $\geq 10$  mm dar, waren diese bei den unter 5-Jährigen nur noch zu 20 % vertreten. Im Prinzip war wahrscheinlich, dass mit dem Alter zunehmende Wachstum der Nieren zu vermuten.

#### 5.5 Einheitliche Bewertung der diagnostischen Bildgebung (siehe Abb. 14, S. 39; Abb. 15, S. 40; Abb. 16, S. 42; Abb. 17, S. 44)

Zunächst konnte festgestellt werden, dass die Beurteilung einer sonografisch auffälligen NBKS-Aufweitung durch unterschiedliche Untersucher nicht einheitlich durchgeführt wurde. Es zeigt sich ein Trend dahingehend, als dass die NBKS-Aufweitung ab einer Größe von 5 mm in der Sonografie am häufigsten (78 % der Fälle) als allgemein auffällig gesehen wird. Auch in dem Konsensusbericht von *Nguyen et al.* [19] zeigt eine aktuelle Studie mit 8000 Neugeborenen, dass Nierenbeckenweiten  $\geq 5$  mm in der Mehrheit der Fälle einen progredienten Verlauf haben. Die Unterschiede in den Beurteilungen könnten im Rahmen der Erhebung der Befunde oder deren Bewertung durch die Untersucher entstanden sein. Die Bewertung der Bildgebung und die Möglichkeit der Stellung einer konkreten Diagnose ist häufig vom Erfahrungsschatz des Untersuchers, aber auch von weiteren funktionsdiagnostischen Untersuchungen abhängig [21]. Die Befundinterpretation einer NBKS-Aufweitung konnte zusätzlich durch Unsicherheit, mangelnden Erfahrungsschatz, eingeschränkte Untersuchungsbedingungen oder anhand unbekannter definierter Risikokriterien eingeschränkt werden. Daher sollte sich die Bewertung der ersten durchgeführten Basisdiagnostik zunächst auf das Erkennen von definierten Risikokriterien und deren systematische

Erhebung stützen. Die Kenntnis von Risikokriterien und deren Normwerten ließe nach *Weitzel et al.* [27] eine bessere morphologische und morphometrische Definition von Risikogruppen zu.

In dieser Studie wurden innerhalb der sonografischen Bildgebung folgende zu untersuchende Risikokriterien als bekannt vorausgesetzt und erhoben: die verkleinerte Parenchymsaumdicke, die NBKS-Aufweitung, eine verdickte Pyelonwand und ein erweiterter Ureter. Diese Kriterien entsprechen den empfohlenen Kriterien der Leitlinien als auch denen aus bisherigen Studien wie beispielsweise der Studie von *Weitzel et al.* [27]. Daraufhin bot das Auftreten dieser kombinierten normwidrigen Risikoparameter wie erwartet häufiger die Möglichkeit, übereinstimmende Diagnosen zu stellen, um dann bei progressivem Verlauf eine standardisierte, einheitliche, gezieltere, bedarfsgerechte Therapie anwenden zu können. Die Anzahl der als allgemein kontrollbedürftig interpretierten Befunde ist hier zum ersten Mal zugunsten eindeutig genannter Diagnosen geringer (siehe Abb. 16, S. 42).

Die Kenntnis und Erhebung dieser einfachen morphometrischen Kriterien der Sonografie könnten zudem eine unnötige funktionelle, invasive Diagnostik vermeiden und die Vorteile der kostengünstigen und ubiquitären Verfügbarkeit der Sonografie nutzen [19].

In der eigenen Studie ermöglichte die systematische Erhebung von kombinierten Risikokriterien und die Kenntnis der dazugehörigen Normwerte bei Pathologien häufiger die Stellung einer eindeutig einheitlichen Diagnose. In der Studie von *Weitzel et al.* [27] führte dies außerdem wahrscheinlicher zum Ausschluss einer Kontrollbedürftigkeit und zu unnötigen Verlaufskontrollen. In der gleichen Studie wurde diese Tatsache noch verstärkt, indem die Differenzierung anhand bekannter Risikoparameter in normal, kontrollbedürftig und dringend kontrollbedürftig erfolgen konnte. Die in der eigenen Studie vorgenommene Einteilung in nicht kontrollbedürftig, kontrollbedürftig und durchgeführte urologische Intervention führte ebenfalls häufiger zu einheitlicher Bewertung durch die Untersucher (siehe Abb. 17, S. 44; Abb. 18, S. 46). Insbesondere die urologisch interventionell

behandelten Patienten wurden in der ersten Sonografie alle als morphologisch auffällig eingestuft. Dies sprach für die Beurteilungskriterien, die innerhalb der sonografischen Bildgebung das erhöhte Risiko der jeweiligen Harntransportstörung aufdecken sollten. Ab der Größe von 5 mm wurde die NBKS-Aufweitung in 92 % der Fälle als kontrollbedürftig eingestuft. In der Studie von *Richter-Rodier* et al. [20] wurden alle Neugeborenen mit einem Nierenbeckendurchmesser größer 5 mm sonografisch nachkontrolliert.

Urologisch interventionell behandelt wurden nur NBKS-Aufweitungen, die bereits bei der ersten Untersuchung mit  $\geq 10$  mm gemessen wurden, dennoch weisen auch 33 % der ausschließlich kontrollsonografierten Patienten Werte  $\geq 10$  mm auf. Laut *Nguyen* et al. [19] wurden in mehreren Studien Patienten mit einer NBKS-Aufweitung unter 10 mm im Verlauf kontrolliert, ohne dass sich eine signifikante Uropathie entwickelte. Die 10-mm-Grenze scheint demnach also sinnvoll, denn klinische und sonografische Verlaufskontrollen sollten ermöglichen, eine eventuelle Progredienz der HTS oder die Entstehung eines HWI mit hoher Sensitivität aufzudecken [19].

Je mehr Risikofaktoren also normwidrige Bewertungskriterien vorhanden sind, umso wahrscheinlicher wäre nach *Weitzel* et al. [27] auch die einheitliche Bewertung durch die Untersucher gewesen. Die in der Studie von *Weitzel* et al. [27] erwähnten morphometrischen Kriterien waren die Kelchform, die Nierenbeckenwanddicke und die Harnleitererweiterung. Auch in der aktuellen S1-Leitlinie [11] sollen „Nierenbeckenweite, Kelchkonfiguration, Parenchymechogenität und -dicke, Nierenvolumen, Ureterweite, Urothel, Blase und Retrovesikalraum“ sonografisch beurteilt werden, weil der „diagnostische Ablauf bei Harntransportstörungen wesentlich von der Sonografie bestimmt“ wird. Zusammenfassend sollte die Festlegung von einfachen morphometrischen Kriterien und einheitlichen, bekannten Normwerten dem Untersucher vor jeder sonografischen Diagnostik vorliegen.

5.6 Diagnostische und therapeutische leitliniengerechte Strategie (siehe Abb. 17, S. 44; Abb. 18, S. 46; Abb. 19, S. 50, Tabelle 1, S. 37, Tabelle 2, S. 48, Tabelle 3, S. 51)

### 5.6.1 Indikation zur Sonografie im Risikokollektiv

Die erste sonografische Untersuchung liefert die Basis, um darauffolgende Verläufe beurteilen zu können und dies wiederum ermöglicht, die Harntraktdilatation in ihrer zeitlichen Dynamik darstellen zu können, welches die Grundvoraussetzung für die Beurteilung des parenchym-schädigenden Potentials darstellte. In der Studie von *Hsieh et al.* [15] erhielten 97 % aller aufgrund eines HWI hospitalisierten Patienten eine Nieren-/Harnwegssonografie. 100 % der 208 hier untersuchten Patienten erhielten eine Nieren-/Harnwegssonografie. Auch laut S1-Leitlinie: Harntransportstörung – Bildgebende Diagnostik [11] ist bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode und Dilatation der ableitenden Harnwege zu allererst eine Nieren- und Harnwegssonografie indiziert. Zudem sollten Kinder mit klinischer Symptomatik und unbekannter Harntraktanatomie im Rahmen einer sonografischen Untersuchung immer auf eine CAKUT hin untersucht werden, denn wie unter anderem die Studie von *Hsieh et al.* [15] zeigt, waren bereits Säuglinge, die aufgrund eines ersten Harnwegsinfekts und bis dato unauffälligen Harnwegen hospitalisiert wurden, in 15,4 % durch eine schwergradige Hydro-nephrose gefährdet.

### 5.6.2 Kenngrößen der Risikokriterien

Die Kenntnis, Anwendung und das jeweilige Ausmaß eines auffälligen Risikokriteriums spielen gemäß den Leitlinien im Hinblick auf Diagnostik und Therapie eine große Rolle. Denn wie auch im Konsensusbericht von *Nguyen et al.* [19] berichtet wird, ließ die Höhe des Grades einer Hydronephrose gleichermaßen die Wahrscheinlichkeit einer urologischen Intervention als auch den Schweregrad der Pathologie ansteigen. Auch für das eigene untersuchte Patientenkollektiv kann dieses Ergebnis aufgezeigt werden. In der Gruppe der interventionell behandelten Patienten wurden bereits in der ersten sonografischen Untersuchung höhere Messwerte erhoben

als in der Gruppe der ausschließlich Kontrollsonografierten. Die Mittelwerte der NBKS-Aufweitung lagen initial bei 32 mm, die der subpelvinen und prävesikalen Ureterweite bei 23 mm. Im Vergleich dazu lagen in der Gruppe der ausschließlich kontrollsonografierten Patienten die Mittelwerte der Mittelechospaltung bei 17 mm und der Ureterweite bei 18 mm. Je größer die NBKS-Aufweitung war, umso wahrscheinlicher war auch laut *Nguyen et al.* [19], der Krankheitswert der Harntraktdilatation. Ebenso wurde in der Arbeit von *Nguyen et al.* [19] ein Zusammenhang von Grad 3 und 4 Hydronephrosen und häufigen notwendigen operativen Interventionen gesehen. Daher spielte die zusätzliche Überprüfung der Nierenfunktion bei diesen Patienten eine sehr wichtige Rolle [19]. In der Leitlinie zur Diagnostik von Harntransportstörungen [21] wird ein Nierenbeckendurchmesser  $> 15$  mm mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine korrekturbedürftige Obstruktion assoziiert. Die Daten der Analyse bestätigen diese Aussage. Allerdings gilt es nach *Müller-Wiefel* [18] zu beachten, dass „die Vorstellung, dass das Ausmaß der Dilatation den Grad der Obstruktion widerspiegelt, ... antiquitiert und obsolet“ ist.

### 5.6.3 Folgediagnostik

Aufgrund oben genannter Mittelwerte wurde auch im eigenen Patientengut eine Folgediagnostik durchgeführt, die sich der sonografischen Basisdiagnostik anschloss. Leitliniengerecht zählten dazu sowohl Nierenzintigrafien als auch i.v. Pyelografien. Diese wurden umso häufiger durchgeführt, je relevanter die Harnabflussbehinderung wurde, dementsprechend am häufigsten in der Gruppe der interventionell behandelten Kinder. Laut Leitlinien [3, 21] sollte eine Nierenzintigrafie bei Befundzunahme einer anfänglichen intrarenalen Nierenbeckenweite  $> 12$  mm oder einem a.-p. Nierenbeckendurchmesser  $> 15$  mm erfolgen. Nach *Müller-Wiefel* [18] sollte bei „einer Nierenbeckenweite im Querschnitt von über 12 mm, einer Parenchymdicke von weniger als 8 mm, einer erhöhten Echogenität, sowie den dilatierten Kelchen“ eine funktionelle Diagnostik folgen.

Passend dazu wurde bereits innerhalb der ersten sonografischen Untersuchung auch in der hiesigen Analyse bei entsprechenden Maßen die Empfehlung zur Nierenzintigrafie und/ oder i.v. Pyelografie gestellt. Die alleinige sonografische Verlaufsbeobachtung war hier bei bereits initial fortgeschrittenen Messwerten keine diagnostische Option mehr. *Ringert et al.* [22] sagten generell dazu aus, dass „die Ausprägung der Harntransportstörung die Art und Indikation zur weiterführenden Diagnostik prägen“ sollte.

Im Gegensatz dazu haben von den 108 ausschließlich Kontrollsonografierten nur 4 % eine i.v. Pyelografie und nur 6 % eine Nierenzintigrafie erhalten. In diesen Fällen waren im Verlauf gleichbleibende oder progrediente Messparameter erhoben worden, die eine solche Bildgebung nach sich ziehen. Nach *Weitzel et al.* [27] „können nahezu alle Ursachen einer Harnwegserweiterung mit optimaler Nutzung der Ultraschalldiagnostik erkannt werden. Nur in wenigen Fällen ist eine zusätzliche Diagnostik nötig.“ Allerdings darf von der Morphologie nicht auf die Funktion der Niere geschlossen werden [27]. Funktionelle Untersuchungen sind dann indiziert, wenn der Verdacht auf eine Harnabflussstörung der oberen Harnwege nachgewiesen werden soll [21].

#### 5.6.4 Therapeutische, urologische Intervention

Die bereits innerhalb der ersten Untersuchung entdeckte subpelvine Ureterstenose wurde in 38 % der Fälle für korrekturbedürftig gehalten und letztlich interventionell therapiert. Im gleichen Rahmen wurde ebenso die prävesikale Ureterstenose in 25 % der Fälle urologisch interventionell behandelt. *Ringert et al.* [22] beschreiben auch in ihrer Arbeit, dass zusammenfassend ca. 25 % der Fälle mit einer NBKS-Dilatation aufgrund einer klinischen Problematik primär operiert wurden.

Die Mittelwerte der erhobenen Maße eines auffälligen Risikokriteriums bei erfolgter Intervention sind entsprechend den Angaben in

den Leitlinien enthalten. Die Maße weisen eine relativ große Streuweite auf. Die in der Literatur angegebene, mit einer möglichen Pathologie einhergehende Größe einer NBKS-Aufweitung  $\geq 10$  mm wird auch in der Größengruppeneinteilung in dieser Studie angewandt (siehe Abb. 18, S.46) [11]. Auch in der Studie von *Nguyen et al.* [19] wurde in mehreren Studien die 10-mm-Grenze gewählt, weil bei diesem Maß alle Patienten mit einer NBKS-Aufweitung unter 10 mm im Verlauf keine signifikante Uropathie entwickelten. Zusätzlich zum Grad der NBKS-Aufweitung sollten auch die Ergebnisse der nuklearmedizinischen und funktionellen Diagnostik hinzugezogen werden.

Die Erstellung eines Grenzwerts zur Vereinheitlichung von Beurteilungskriterien für die Bewertung einer Harntraktanomalie erscheint sinnvoll, jedoch bleibt anzumerken, dass die Grenze von 10 mm im Sinne des Patienten großzügig festgelegt wird. Zum Vergleich wurde in der Leitlinie zur Diagnostik der Harntransportstörungen in der Kinderurologie [21] ein Nierenbeckendurchmesser über 15 mm mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine korrekturbedürftige Obstruktion versehen. Der Grad einer NBKS-Aufweitung sollte jedoch laut Konsensuspapier von *Nguyen et al.* [19] generell kein stellvertretendes Maß für einen definitiven pathologischen Krankheitsverlauf sein, denn auch höhere Grade der NBKS-Aufweitung weisen die Eigenschaft auf, einen regredienten Verlauf annehmen zu können. Allerdings bieten sie die Möglichkeit, morphologische und morphometrische Risikogruppen zu definieren. In Anbetracht dessen, dass in der Interventionsgruppe der Mittelwert von 39 mm weit über dem Grenzwert lag, erklärte sich der nur eingeschränkte Vorhersagewert der 10-mm-Grenze bezüglich einer mit größerer Wahrscheinlichkeit eintretenden funktions- und/oder parenchym-schädigenden Harntransportstörung. Das wiederum erklärt möglicherweise den hohen falsch positiven Anteil in der Gruppe der kontrollbedürftigen Patienten. Nicht zuletzt bedingt zudem das

Wachstum der kindlichen Niere (siehe Abb. 13, S. 38) die Dynamik der Messparameter und möglicherweise eine Verschiebung der Interventionsgrenzen nach oben. Auch nach *Nguyen et al.* [19] bieten niedrige Grenzen eine höhere Sensitivität hinsichtlich der Erkennung eines postnatalen Risikos mit allerdings höheren falsch positiven Raten.

#### 5.7 Erhalt der Nierenfunktion und Prognose (siehe Abb. 20, S. 52; Abb. 21 und 22, S. 54; Abb. 23, S. 56)

Das genannte Ziel in der S1-Leitlinie [11] zur bildgebenden Diagnostik bei Harntransportstörungen ist die „Erhaltung oder Normalisierung der Nierenfunktion“. Die verfügbaren sonografischen, radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden sollten dies unter Vermeidung unnötiger Folgediagnostik und urologischer Interventionen ermöglichen [3, 27]. Kontrollsonografien wurden in der eigenen Studie am häufigsten durchgeführt, urologische Interventionen waren dagegen selten. „Wurden früher subpelvine Stenosen möglichst früh operiert, ist man heute sehr konservativ eingestellt“ [27]. Das Ziel, definiert als unauffälliger und/oder regredienter Therapieendbefund, konnte innerhalb der beiden Gruppen ‚Kontrollsonografie‘ mit 78 % und ‚Urologische Intervention‘ mit 63 % erreicht werden.

Die Abbruchrate innerhalb des Patientenkollektivs liegt bei insgesamt 20 % (siehe Abb. 20, S. 52). Dies entspricht einem hohen Anteil an nicht durchgeführten Verlaufsbeobachtungen, wobei dies auf eine ausbleibende Wiedervorstellung der Patienten zurückzuführen war. Darüber hinaus lag es möglicherweise an einer Ablehnung der Behandlung durch die Eltern oder war durch organisatorische oder finanzielle Ursachen begründet.

Prognostisch gesehen nehmen die Patienten mit erhaltener Nierenfunktion in den zwei Gruppen jeweils den größten Anteil ein. Unter den ausschließlich im Verlauf beobachteten Patienten lag kein Verlust der Nierenfunktion vor. In der Gruppe der urologisch interventionell behandelten Kinder bestand in 4 Fällen einen Funktionsverlust. In der Studie von *Csaicsich*

et al. [6] werden die eigenen Ergebnisse mit weiteren aus der Literatur verglichen. Hier erlitten in 2 Studien 0 % der Neugeborenen mit kongenitaler Hydronephrose und primär konservativem Vorgehen einen Funktionsverlust, in den Weiteren in 3 % und 13 % der Fälle. Letztendlich haben im eigenen Patientengut 19 von 208 Patienten eine interventionelle Behandlung erhalten. Ein Funktionsverlust wurde bei 2 % aller 208 klinisch auffälligen Patienten diagnostiziert.

Sowohl die Gruppe der 19 interventionell behandelten Kinder als auch die im Verlauf ausschließlich beobachteten Kinder hatten nach Auswertung der Bildgebung annähernd die gleiche Wahrscheinlichkeit einen unauffälligen oder regredienten Therapieendbefund zu erreichen.

Das Screening hat „die Prognose von Fehlbildungen der Nieren und Harnwege wesentlich verbessert“ [27]. Die nicht im Screening entdeckten Kinder konnten in dieser Studie bei einem 2 %-igen Funktionsverlust im Vergleich mit der aktuellen Studienlage ähnliche Behandlungserfolge erreichen, waren allerdings zum Zeitpunkt der ersten sonografischen Untersuchung einem vierfach höheren Operationsrisiko ausgesetzt.

Um die frühzeitige Diagnosestellung und optimale Therapie zu gewährleisten, sollte nach *Müller-Wiefel* [18] „postnatal eine differenzierte kindernephrologische Diagnostik durchgeführt werden ..., die die Basis für jede invasive urologische Intervention darstellen sollte“.

## 5.8 Fazit

In der Zusammenschau wird deutlich, dass für die Beurteilung eines sonografierten Patienten die sonografische Untersuchung standardisiert durchgeführt werden muss. Dafür müssen jedem Untersucher alle klar formulierten Risikokriterien vorliegen und auch der reproduzierbarkeithalber vollständig erhoben werden. Dann wäre anzunehmen, dass die systematische Befundung und Erhebung mehrerer normwidriger sonografischer Messparameter die einheitliche Bewertung der diagnostischen Bildgebung und die Planung eines systematischen radiologischen Vorgehens noch souveräner ermöglichen sollte. Die sich daran anschließende automatische Zuteilung in

risikoreiche und risikoarme Gruppen würde die einheitliche und leitliniengerechte Bewertung des Sonografierten erleichtern und effektiv ermöglichen. Über die Erstellung von Befundvorlagen oder Eingabemasken in Ultraschallprogrammen könnte diese Maßnahme realisiert werden. In der Standardisierung der Ultraschalldiagnostik ist der qualifizierte Untersucher ein weiterer zentraler Faktor. Die Qualifizierung/Zertifizierung der Ärzte im Bereich der Ultraschalldiagnostik wird durch die DEGUM sichergestellt. Da die sonografische Untersuchung am Anfang einer jeglichen, weiteren Vorgehensweise steht und jede weiterführende bildgebende Diagnostik, interventionelle Maßnahmen oder definitive operative Korrekturen davon abhängen, sollte dies zentraler Standpunkt sein.

Das in dieser Studie untersuchte Risikokollektiv war bereits zum Zeitpunkt der ersten sonografischen Untersuchung einem 4-fach höheren Operationsrisiko ausgesetzt. Diese Tatsache spiegelt die Besonderheit der ausgewählten und untersuchten Patientenkohorte wider. Verlauf und Prognose der dilatativen Harntransportstörungen wurden anhand der Patientenkohorte charakterisiert. Soweit die ausgewerteten radiologischen Befunde den Informationsgehalt beinhalteten, konnten die Bewertungs- und Beurteilungskriterien mit aktuellen Leitlinien und bisherigen Studien verglichen werden. Eine Limitation der Studie war die teilweise unvollständige Dokumentation der Befunde und die Abhängigkeit des analysierten Patienten von den jeweiligen sorgfältig dokumentierten radiologischen Befunden der Ärzte. Im Weiteren konnten dementsprechend Ergebnisse aus Nierenzintigrafien und i.v. Pyelografien nicht für die Auswertung und Bewertung im leitliniengerechten Therapievergleich berücksichtigt werden. Daher blieb die Analyse des klinischen Verlaufs und der Therapie anhand von Risikoparametern auf die sonografische Erst- und Verlaufserhebung beschränkt, ohne dass die Ergebnisse funktioneller Diagnostik einbezogen werden konnten. Um die diagnostische Genauigkeit im Hinblick auf eine durchgeführte Intervention einschätzen zu können, sollte eine Studie diese Thematik gesondert aufgreifen, um so die aktuellen Standards vor allem innerhalb von prospektiven Studien überprüfen zu können.

Aus ethischer und ökonomischer Sicht sollten unnötige Verlaufskontrollen vermieden werden. Die Frequenz und Anzahl durchzuführender Verlaufskontrollen ist zudem in bisherigen Studien noch nicht untersucht worden. Weiterführend wäre eine Studie zur Kosten-Nutzen-Abwägung sinnvoll, die den Vergleich von Screeninggruppen mit einer klinisch auffälligen Gruppe im Längsschnittcharakter berücksichtigt.

Es wird insgesamt deutlich, dass bei klinischer Symptomatik im Kindesalter mit Indikation für ultrasonografische Bildgebung der Nieren und Harnwege jeder Patient auf das Vorhandensein einer CAKUT untersucht werden sollte. Eine baldige postnatale standardisierte Untersuchung mit bekannten Risikokriterien im Rahmen einer Nieren- und Harnwegssonografie kann das Entstehen einer solchen risikobehafteten Patientengruppe verhindern.

## 6. Zusammenfassung

Ziel: Wird eine angeborene Harntraktanomalie weder prä- noch postnatal im Ultraschallscreening entdeckt, sondern erst jenseits der Neugeborenenperiode durch klinische Symptomatik und radiologische Bildgebung diagnostiziert, ergibt sich eine besonders risikobehaftete Patientengruppe. In der vorliegenden Studie wurde diese in Bezug auf Verlauf und Prognose charakterisiert.

Material und Methoden: In einer retrospektiv angelegten Studie wurden auf der Grundlage geeigneter Suchbegriffe 18.175 radiologische Befunde rekrutiert. Die Daten aus den Jahren 1997 bis 2009 wurden mithilfe einer Volltextrecherche erhoben, anonymisiert und statistisch ausgewertet. Anhand einer hochselektiven Patientenkohorte (n = 208) wurden Verlaufs- und Prognoseparameter charakterisiert und mit aktuellen S1-Leitlinien und Richtlinien verglichen.

Ergebnisse: In der Risikogruppe wurde im Beobachtungszeitraum in 9 % der Fälle eine urologische Intervention durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit, interventionell behandelt zu werden, war in der Risikogruppe 4 mal so hoch wie in den anderen Gruppen der primären Einschlusskriterien. In der Gruppe der interventionell Behandelten wurden bereits in der ersten sonografischen Untersuchung höhere Messwerte erhoben als in der Gruppe der ausschließlich Kontrollsonografierten. Der unauffällige/regrediente Therapieendbefund bildete in den beiden Gruppen der ausschließlich kontrollsonografierten Patienten und der interventionell Behandelten jeweils den größten Anteil. Die Patienten beider Gruppen erreichten nach Auswertung der radiologischen Bildgebung mit annähernd gleicher Wahrscheinlichkeit einen unauffälligen oder regredienten Therapieendbefund.

Schlussfolgerung: Kinder mit kongenitalen Harntransportstörungen jenseits der Neugeborenenperiode sollten gemäß den Leitlinien im Hinblick auf diese Erkrankung ausreichend untersucht und entsprechend behandelt werden, um Folgeschäden der Nieren zu verhindern. Bei klinischer Symptomatik im Kindesalter mit Indikation für ultrasonografische Bildgebung der Nieren und Harnwege sollte jeder Patient auf das Bestehen einer kongenitalen Harntraktanomalie hin untersucht werden.

## 7. **Abstract**

**Objective:** The result of failure of pre-/postnatally diagnosing a congenital anomaly of the kidney and urinary tract is a patient group, subject to a high risk of secondary complications. The long term clinical course and outcome of congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) first diagnosed in children with primarily clinical symptoms were to be described in this study.

**Methods:** Children with clinical symptoms and unknown CAKUT diagnosed in the pediatric radiology department at UKGM, Gießen in the years between January 1st, 1997 and January 1st, 2009 were included in this retrospective study. Following results of a full text search based on given search items the anonymization, collection and processing of statistical data could be performed. Within this selected patient group (n = 208) parameters of disease progression and prognosis were characterized and also compared to current S1 – guidelines and guiding principles.

**Results:** An urological intervention became necessary in 9 % of patients with an undiagnosed CAKUT. The risk of having to undergo a surgical intervention was 4 times higher than in the comparison group. Sonographic values were initially measured highest in those patients who were treated with surgical intervention. The number of patients with a positive treatment outcome was similar in both groups, those treated with surgery and those who underwent consecutive controlling radiological imaging procedures. The probability of a positive treatment outcome in both groups was similar.

**Conclusion:** In order to prevent development of secondary diseases children with a congenital anomaly of the kidney and urinary tract should be carefully examined and treated based on current existing guidelines. Urinary tract infections in children are an indication for urinary tract imaging specifically paying attention to congenital anomalies.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

a. - p.	anterior-posterior
CAKUT	congenital anomalies of kidney and urinary tract
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
HTS	Harntransportstörung
HWI	Harnwegsinfekt
i.v.	intravenös
MAG3	Radiopharmakon $^{99m}\text{Tc}$ -MAG 3
MCU	Miktionszysturethrografie
MES	Mittlechospaltung
MRT	Magnetresonanztomografie
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
US	Ultraschall
U-Status	Urinstatus
VUR	Vesikoureteraler Reflux
Z. n.	Zustand nach

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Rechtsseitig erhebliche Dilatation des NBKS bei subpelviner Stenose und fehlender Darstellbarkeit des proximalen Ureters.	6
Abb. 2	Unilateraler Megaureter links bei Uretermündungsstenose links.	7
Abb. 3	Konnatale Dilatation des NBKS bei Verdacht auf ureteropelvine Stenose.	13

## 10. Anhang

<b>Tabelle 5</b> <b>Die sonografische Basisdiagnostik beinhaltet zunächst die Erhebung und Dokumentation folgender nierenmorphologischer Messparameter durch den Untersucher:</b>
Mittlechospaltung (in den Befunden auch wie folgt dokumentiert: NBKS Aufweitung von ...mm)
Parenchymsaumdicke
Nierenbeckenwanddicke
subpelvine Ureterweite (proximaler Ureterdurchmesser)
prävesikale Ureterweite (distaler Ureterdurchmesser)
eine im Verlauf nicht mehr nachweisbare Morphologieveränderung

<b>Tabelle 6</b> <b>Auf Grundlage der erhobenen Messparameter erfolgte die Bildbefundung und wenn möglich Diagnosestellung durch den Untersucher. Die Befundinterpretation der erhobenen Messparameter wurde in den radiologischen Befunden wie folgt vermerkt:</b>
keine Beurteilung (alleinige Erhebung der Messparameter ohne vermerkte Befundinterpretation)
Harntransportstörung
subpelvine Harnleiterstenose
Hydronephrose
Megaureter
prävesikale Harnleiterstenose
infravesikale Urethralstenose

ampulläres Nierenbecken
kontrollbedürftig
keine Harntransportstörung, in den Befunden wurde dies wie folgt dokumentiert: „Morphologisch und morphometrisch unauffällige Darstellung beider Nieren ohne Hinweis auf das Vorliegen einer Harntransportstörung“, „unauffällige Morphologie und Morphometrie der ableitenden Harnwege“, „unauffällige Sonografie der ableitenden Harnwege, „Normalbefund“, „funktionierender antegrader Abfluss“, „zeitgerechter Abfluss“, „noch physiologisch“, „kein erkennbarer pathologischer Befund“

Es sei darauf hingewiesen, dass Hydronephrosen hauptsächlich Ausprägung einer subpelvinen Harnleiterstenose und Megaureteren durch prävesikale Harnleiterstenosen und infravesikale Urethrastenosen bedingt sind [6]. Zu beachten ist, dass die Begriffe ‚Hydronephrose‘ und ‚Megaureter‘ bildmorphologisches Korrelat der genannten angeborenen Harntransportstörungen sind und keine eigenständige Diagnose darstellen. Sie wurden dennoch in der Tabelle 6 aufgeführt, um die exakte Wiedergabe des Inhalts der radiologischen Befunde zu ermöglichen.

<b>Tabelle 7</b> <b>Untersuchungsart mit Definition für Zuteilung der Variablen nach Wortlaut in den Befunden</b>
<u>Screening</u>
<u>Verlaufskontrolle:</u> Kontrolle, Kontrollsonografie, bekannte Veränderung des Urogenitaltrakts: (NBKS-Erweiterung, Megaureter, pränatale Veränderung, pathologisch vermehrte Restharmenge), Kontrolle vor OP, Zustand nach: (MES, HTS), Verdacht auf: (HTS, Stenose)
<u>Klinische Beschwerden:</u> V.a. HWI/ Pyelonephritis, Z.n. HWI/ Pyelonephritis, Flankenschmerz, Erbrechen, Druckschmerz über der Blase, Bauchschmerzen, akuter Harnverhalt, unklares Abdomen, unklares Fieber, Fieberkrampf, Harninkontinenz, HWI/ rez. HWI's, Pyelonephritis, Makrohämaturie, Mikrohämaturie, Proteinurie, Leukozytose im Urin, Pollakisurie, Dysurie, Bakteriurie, Harnträufeln, rez. pathologischer U-Status, art.

Hypertonie
<u>Kinderurologische Besprechung</u> Resultat einer kinderurologischen Besprechung
<u>Diagnostik</u> MCU, Refluxprüfung mit Luft, i.v.-Pyelogramm, antegrade Pyelografie, Restharnbestimmung, Dopplersonografie Nierengefäße, MRT, Nierenszintigrafie, Blasenpunktion
<u>Z. n. OP</u> Untersuchung direkt nach erfolgter Intervention, Kontrolle nach OP
<u>Andere</u> unbekannter Grund, V.a. Mukoviscidose, Enuresis, V.a. Pylorusstenose, Nephroblastom, V.a. Anorexia nervosa, CT bei Neuroblastom, Blutbeimengung in dünnem Stuhl, Nephrocalcinose, multicystische Encephalopathie, diabetische Fetopathie, Nierenfehlbildung Ausschluss, Burkitt-Lymphom, rekto-vaginale Fistel, Nierenvenenthrombose, Schwindel mit Doppelbildern, respiratorische Verschlechterung, Diabetes insipidus renalis, NF Typ I, unklare Paraparese mit Blasen-/Mastdarmstörung, Pneumonie, Ahornsirupkrankheit, Enteritis mit Diarrhoe, Stoffwechseldefekt Ausschluss, Hypospadias glandis, Shone-Komplex, Situs inversus abdominalis, Arnold-Chiari-Malformation, MMC, Nabelgranulom, Z.n. autologer KMT, Hypertonus, HerzgröÙebestimmung, Jejunalatresie, Darmanglionose, vorgewölbte Fontanelle, Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom, Regurgitation, Husten, Z.n. Fundoplicatio, postprandial schwallartiges Erbrechen, Koprostase, Analfissur, steigendes Kreatinin, V.a. Dandy Walker Variante, V.a. Hydrozele testis, V.a. Fehlbildung Genitale, V.a. Hufeisenniere, Oesophagogramm, Topiramid-Therapie, V.a. Nephrom, Z.n. Sturz, chronische Niereninsuffizienz, Z.n. Anhydramnion, entfärbter Stuhl, Z.n. Nierentrauma, Hüftreifungsverzögerung, pulmonale Hypertonie, Pulmonalklappenstenose, V.a. Appendizitis, V.a. Invagination, V.a. NG-Infektion, Wilms-Tumor, Z.n. HTX, V.a. periumbilikalen Nabelbruch, M. Pompe, Fieber bei AML, Nachkontrolle nach Hüfttyp II

**Tabelle 8****Variablen für hypothesengeleitete Sichtung****Gesamtheit aller erhaltenen Therapien**

ohne Kontrolle, Kontrollsonografien , Kontrollsonografie und Intervention

**Art der Intervention**

keine Intervention, Nephrektomie, Heminephrektomie, Doppel-J, Antirefluxplastik, Pyeloplastik, Nephrostoma, Urethralklappenschlitzung

**Befund am Therapieende**auffällig

- auffällige Morphologie mit mm-Angabe der Veränderung
- als kontrollbedürftig eingestufte Befund

unauffällig

- physiologisch
- kein Hinweis auf eine Harntransportstörung
- Veränderung nicht mehr nachweisbar
- unauffälliger Befund
- kompensatorische Hypertrophie bei Schrumpfnieren
- Nieren beidseits unauffällig
- morphologisch und morphometrisch unauffällige Darstellung beider Nieren ohne Hinweis auf das Vorliegen einer Harntransportstörung

proredient

- Zunahme der mm-Angaben
- proredient

unverändert

- Gleichbleiben der mm-Angaben
- unverändert

regredient

- Abnahme der mm-Angaben
- regredient

**Therapieabbruch**

ja

- trotz Kontrollbedürftigkeit nicht wieder erschienen
- trotz auffälliger Morphologie nicht wieder erschienen

nein

### **Normalisierung im Verlauf**

physiologisch

- physiologisch ohne Harntransportstörung
- Bewertung einer veränderten Morphologie mit Wortlaut „keine Harntransportstörung“ und einmaliges Erscheinen

ja

- nach Wiedererscheinen Veränderung nicht mehr nachweisbar
- nach Wiedererscheinen unauffälliger Befund
- nach Wiedererscheinen kompensatorische Hypertrophie bei Schrumpfnieren
- nach Wiedererscheinen Nieren bds. unauffällig
- nach Wiedererscheinen Morphologisch und morphometrisch unauffällige Darstellung beider Nieren ohne Hinweis auf das Vorliegen einer Harntransportstörung
- nach Wiedererscheinen kein Hinweis auf eine Harntransportstörung

nein

- Erfolge einer Intervention

Ampulläres Nierenbecken

unbekannt

- bei Therapieabbruch

### **Art der Bildgebung**

Nieren-/Harnwegssonografie, Abdomensonografie

- ja
- nein

Sonografische Refluxprüfung, MCU

- ja
- nein

i.v.Pyelografie

- ja
- nein

Nierenzintigrafie

- ja
- nein

### **Erhalt der Nierenfunktion**

#### nein

- Verlust der Niere durch Intervention: Hemi-/Nephroureterektomie
- geringe Nierenfunktion in der Nierenszintigrafie
- Wortlaut „unverändertes Verhältnis der verkleinerten Niere zur kompensatorisch hypertrophierten Niere“ nach Intervention (Pyeloplastik)
- unverändert Hydronephrose mit verschmälertem Parenchymsaum nach Intervention (Psoas-Hitch)

#### ja

#### unbekannt

- bei Therapieabbruch

## **11. Literaturverzeichnis**

1. Airik, R.; Kispert, A. (2007): Down the tube of obstructive nephropathies: The importance of tissue interactions during ureter development. In: *Kidney International* (72), S. 1459-1467
2. Becker, A.; Baum, M. (2006): Obstructive uropathy. In: *Early Human Development* 82 (1), S. 15-22
3. Beetz, R.; Bokenkamp, A.; Brandis, M.; Hoyer, P.; John, U.; Kemper, M. J. et al. (2002): Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege. Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) in Kooperation mit dem Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie und mit der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie in der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. In: *Urologe [A]* 40 (6), S. 495-509
4. Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, U. (2004): Pathologie. 3. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer
5. Buchta, M.; Sönnichsen, A. (2010): Das Physikum. Das Kompendium zum 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. 2. Aufl. München: Elsevier, S. 171-172
6. Csaicsich, D.; Müller, T.; Arbeiter, K.; Balzar, E.; Thereska, L.; Aufricht, C. (2004): Management of congenital hydronephrosis with ureteropelvic junction obstruction: The Vienna-AKH experience 1986-2001. In: *Wien Klin Wochenschr* (116), S. 725-729
7. Diekmann, A. (2005): Empirische Sozialforschung. Grundlagen, Methoden, Anwendungen. 13. Aufl. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt-Taschenbuch-Verl (Rororo Rowohlts Enzyklopädie, 55551), S. 547
8. Dietrich, C.F. (2012): Ultraschall-Kurs. Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau-, und Abschlusskurs. Nach den Richtlinien von KBV, DEGUM, ÖGUM und SGUM. 6. Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, S. 219-236
9. Elnour, I.B.; Reyes, Z.S.; Florideza, M.M.; Sadoon, M.A.; Hussein, S.S.; Sankhla, D.K. (2007): Outcome of Prenatal Hydronephrosis in Infants. The Fifteenth Congress of the International Pediatric Nephrology Association. New York, NY, 2010

10. Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (Hg.) (2013): AWMF online - 064/007 S1 Leitlinie: Harnwegsinfekt - Bildgebende Diagnostik. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien>, S. 1-4
11. Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (Hg.) (2013): AWMF online - 064/006 S1 Leitlinie: Harntransportstörung - Bildgebende Diagnostik. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien>, S. 1-6
12. Harmon, W. et al. (2008): North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. Online verfügbar unter <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Archiveannlrept.html>
13. Heinlen, J.E.; Manatt, C.S.; Bright, B.C.; Kropp, B.P.; Campbell, J.B.; Frimberger, D. (2009): Operative Versus Nonoperative Management of Ureteropelvic Junction Obstruction in Children. In: *Urology* 73 (3), S. 521-525
14. Hirner, A.; Weise, K. (2008): Chirurgie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 856-859
15. Hsieh, M.H.; Madden-Fuentes, R.J.; Roth, D.R. (2009): Urologic Diagnoses Among Infants Hospitalized for Urinary Tract Infection. In: *Urology* 74 (1), S. 100-103
16. Huang, H.-P.; Lai, Y.-C.; Tsai, I.-J.; Chen, S.-Y.; Tsau, Y.-K. (2008): Renal Ultrasonography Should Be Done Routinely in Children with First Urinary Tract Infections. In: *Urology* 71 (3), S. 439-443
17. Koletzko, B.; Harnack, G.-A. (2007): Kinder- und Jugendmedizin. 13. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S.458-464
18. Müller-Wiefel, D.E. (2000): Kongenitale Hydronephrose - aktuelle Strategie der postnatalen Betreuung. Online verfügbar unter [http://www.aerztekammer-hamburg.de/funktionen/vortraege/index\\_votr.php3](http://www.aerztekammer-hamburg.de/funktionen/vortraege/index_votr.php3)
19. Nguyen, H.T.; Herndon, C.D.A.; Cooper, C.; Gatti, J.; Kirsch, A.; Kokorowski, P. et al. (2010): The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. In: *Journal of Pediatric Urology* 6 (3), S. 212-231

20. Richter-Rodier, M.; Lange, A.; Hinken, B.; Hofmann, M.; Stenger, R.; Hoffmann, W. et al. (2012): Ultrasound Screening Strategies for the Diagnosis of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. In: *Ultraschall in Med* 33 (07), S. E333-E338
21. Ringert, R. H.; Kallerhoff, M. (1998): Leitlinie zur Diagnostik der Harntransportstörungen in der Kinderurologie. In: *Urologe A* 37, S. 573-574
22. Ringert, R. H.; Riedmiller, H.; Rübben, H.; Rose, A.; Hoyer, P. F.; Conrad, S. et al. (2006): Obstruktive Nephropathie. In: *Urologe* 45 (S04), S. 225-228
23. Ringert, R. H.; Rübben, H. (1998): Leitlinien zur Therapie der Harntransportstörungen bei Kindern. In: *Urologe A* 37, S. 670-671
24. Sadler, T.W. (2003): Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 277-321
25. Steffens, J.; Humke, U.; Ziegler, M. (1996): Kindliche Harntransportstörungen. In: *Deutsches Ärzteblatt* 93 (36), S. A-2225-A-2228
26. Thelen, A. (1949): Die Pathologie des Harnleiters im Röntgenbild. Stuttgart: Thieme
27. Weitzel, D.; Hohenfellner, K. (2008): Zur Effektivität des Ultraschalls. Screening der Nieren und ableitenden Harnwege. In: *Pädiatrische Praxis pp* 72, S. 1
28. Weitzel D.; Peters H.; Humburg C. (1984): Sonographisches Neugeborenen-Screening. In: *Ultraschall in Med* (5), S. 277-280
29. Weitzel, D.; Dinkel, E.; Dittrich, M.; Peters, H. (1984): Pädiatrische Ultraschalldiagnostik. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, S. 151
30. Weitzel, D.; Tröger, J.; Alzen, G.; Dinkel, E.; Dittrich, M.; Eißner, D. et al. (1982): Morphologische Abdominaldiagnostik im Kindesalter: Sonografie, Röntgen, Nuklearmedizin, Computertomografie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, S. 105
31. Welsch, U.; Sobotta, J. (2006): Lehrbuch Histologie. Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen. 2. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer.

## 12. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

### **13. Danksagung**

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Gerhard Alzen, der mich stets mit konstruktiver Kritik und wertvollen inhaltlichen Hinweisen betreute. Er sorgte mit seinem Korrekturlesen unter anderem dafür, dass sich der Lesekomfort der Arbeit stetig verbesserte. Die uneingeschränkte Ansprechbarkeit erleichterte das Verfassen der Arbeit ungemein und auch für das Verständnis für meine semesterbedingten Auszeiten möchte ich mich bedanken.

Weiterhin bedanken möchte ich mich für den methodischen Beitrag durch Daniel Holtermann, der mich mit fachlicher Kompetenz im statistischen Teil betreute.

Mein Dank gilt außerdem Frau Claudia Rudolph, die mir zu Beginn der Arbeit die statistische Datenerhebung ermöglichte, und Frau Gitta Kraushaar, die mir stets die Räumlichkeiten zur Verfügung stellte und für organisatorische Fragen verantwortlich war.

Zusätzlich bedanke ich mich bei Angela Lamberty. Die gemeinsame Datenerhebung ermöglichte neben der Bewältigung der Auswertung der Datenmengen und dem fachlichen Austausch auch die gegenseitige notwendige Motivation.

Gabriele und Julia Taube haben meine Promotion von Anfang an verfolgt. Für den vor allem motivationalen Rückhalt durch meine Mama und den konstruktiven Rückhalt durch meine Schwester möchte ich mich sehr bedanken.

Herrn Hergen Hillen danke ich im Besonderen für die Form- und Rechtschreibkorrektur.

Von ganzem Herzen danke ich Franz Wegner, der mich in allen Phasen des Promotionsprojekts über eine lange Zeit alltäglich unterstützt und stets konstruktive Kritik geübt hat. Für diese unerschöpfliche Hilfe möchte ich meinen Dank aussprechen.

Besonders danken möchte ich auch den Menschen in meinem unmittelbaren Umfeld, die mit viel Geduld und Verständnis meine Promotionszeit begleitet haben.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**