

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im  
Dr. von Hauner`schen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität  
München  
Direktor: Prof. Dr. med. D. v. Schweinitz

**DIE OPERATIVE THERAPIE DES VUR IM KINDESALTER:  
ERGEBNISSE EINER RETROSPEKTIVEN STUDIE ÜBER DEN  
POSTOPERATIVEN VERLAUF NACH URETER-REIMPLANTATION  
NACH DER METHODE VON POLITANO-LEADBETTER**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Astrid Farbmacher  
aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.G. Dietz

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Raphaela Waidelich

Dekan: Prof. Dr. Dr.h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

Für meine Eltern

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Krankheitsbild des vesikoureterorenen Refluxes .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Definition des vesikoureterorenen Refluxes .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2</b>	<b>Geschichte der Behandlung des vesikoureteralen Refluxes.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>Epidemiologie .....</b>	<b>10</b>
2.3.1	Altersverteilung.....	10
2.3.2	Geschlechtsverteilung.....	11
2.3.3	Genetik.....	12
2.3.4	Ethnische Prädisposition.....	13
<b>2.4</b>	<b>Physiologie und Pathophysiologie .....</b>	<b>14</b>
2.4.1	Der Harnleiter .....	14
2.4.2	Die Harnblase.....	16
2.4.3	Ostienkonfiguration .....	17
2.4.4	Ostienposition .....	19
2.4.5	Antirefluxmechanismen des vesikoureteralen Übergangs.....	20
<b>2.5</b>	<b>Refluxätiologie.....</b>	<b>22</b>
2.5.1	Primärer Reflux.....	22
2.5.2	Sekundärer Reflux .....	23
<b>2.6</b>	<b>Graduierung des VUR.....</b>	<b>26</b>
<b>2.7</b>	<b>Folgen des VUR.....</b>	<b>27</b>
2.7.1	Klinische Manifestationsart des VUR .....	28
2.7.2	Refluxnephropathie.....	29
2.7.3	Refluxassoziierte konnatale Nierenschäden .....	31
2.7.4	Renale Hypertonie .....	33
2.7.5	Gedeihstörung.....	34
2.7.6	Maturation der einfachen Refluxkrankheit.....	34
<b>2.8</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>36</b>
2.8.1	Sonographische Diagnoseverfahren.....	38
2.8.1.1	Sonographie .....	38
2.8.1.2	Echoverstärkte Miktionsurosonographie (MUS).....	39
2.8.2	Radiologische Diagnoseverfahren .....	41
2.8.2.1	Röntgen-Miktionszysturethrogramm (MCU).....	41
2.8.2.2	Ausscheidungsurographie (AUG).....	42
2.8.3	Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren .....	45
2.8.3.1	Direktes Nuklid-Miktionszysturethrogramm (d-N-MCU) .....	45
2.8.3.2	Indirektes Nuklid-Miktionszysturethrogramm (id-N-MCU).....	46
2.8.3.3	Nierenszintigraphie .....	46
2.8.4	Urethrozystoskopie .....	47

---

2.8.5	MR-Urographie.....	48
2.8.6	Computertomographie .....	49
<b>2.9</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>49</b>
2.9.1	Therapieprinzipien .....	49
2.9.2	Konservative Therapie .....	52
2.9.3	Operative Therapie.....	53
2.9.3.1	Endoskopische Refluxkorrektur.....	53
2.9.3.2	Operative Refluxkorrektur (Ureterreimplantation).....	55
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>61</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>61</b>
<b>3.2</b>	<b>Präoperative Beschwerden.....</b>	<b>62</b>
<b>3.3</b>	<b>Familienanamnese.....</b>	<b>63</b>
<b>3.4</b>	<b>Manifestationszeitpunkt .....</b>	<b>63</b>
<b>3.5</b>	<b>Anteilmäßige Präsentation primärer/sekundärer Reflux .....</b>	<b>64</b>
<b>3.6</b>	<b>Primärer VUR.....</b>	<b>65</b>
3.6.1	Geschlechtsverteilung .....	65
3.6.2	Seitenverteilung der refluiierenden Ureteren.....	65
3.6.3	Refluxgrade.....	66
3.6.4	Ostienkonfiguration .....	67
3.6.5	Ostienposition .....	68
3.6.6	Präoperative Nierenfunktion.....	69
3.6.7	Blutdruck.....	71
3.6.8	Zusätzliche Fehlbildungen und Pathologien.....	71
3.6.9	Vorbehandlungen .....	71
3.6.10	Postoperativer Verlauf .....	73
3.6.10.1	Art der Nachsorge .....	73
3.6.10.2	Früher Verlauf.....	73
3.6.10.3	Langfristiger Verlauf .....	74
3.6.10.3.1	Nierenfunktionsverlauf .....	76
3.6.10.3.2	Renale Hypertonie .....	79
<b>3.7</b>	<b>Sekundärer Reflux .....</b>	<b>80</b>
3.7.1	Refluxiver Megaureter .....	81
3.7.2	Doppelnieren.....	84
3.7.3	Ureterozele .....	86
3.7.4	Paraureterale Divertikel .....	88
3.7.5	Neurogene Blasenentleerungsstörung.....	89
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>91</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>102</b>

---

<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>105</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>116</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>117</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>118</b>

## 1 Einleitung

Die Behandlungsnotwendigkeit des vesikoureterorenenal Reflexes (VUR) ergibt sich aus der dauerhaften Nierenparenchymschädigung bis hin zur Refluxnephropathie bei unbehandeltem oder unzureichend behandeltem Reflux. Die Refluxnephropathie ist die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen [182].

Die Therapie der Wahl des vesikoureterorenenal Reflexes wird auch heute noch kontrovers diskutiert, wobei Alter, Geschlecht, Grad des VUR, aber auch die Compliance im Falle einer konservativen Therapie, Dauer der Persistenz des VUR und das klinische Erscheinungsbild wesentliche Kriterien für die Entscheidung zu einer konservativen, endoskopischen oder operativen Therapie bieten [4,155].

Zwischen Januar 1990 und Dezember 2000 wurden an der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Hauner`schen Kinderspital der Ludwigs-Maximilians-Universität München 156 Kinder aller Altersgruppen bzw. 191 ureterorenenal Einheiten mit mittel- bis hochgradigem primären oder sekundären Reflux operativ nach der modifizierten Methode von Politano-Leadbetter [148] therapiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Evaluation dieser Operationstechnik. In diesem Zusammenhang stellen sich vier zentrale Fragen:

1. Bei welchen Indikationen ist diese chirurgische Therapieform geeignet?
2. Welche Effizienz besitzt sie?
3. Wie hoch ist die Rate der Früh- / Spät komplikationen?
4. Wie häufig kommt es zu Rezidiven?

---

## **2 Krankheitsbild des vesikoureterorenenalen Refluxes**

### **2.1 Definition des vesikoureterorenenalen Refluxes**

Als vesikoureterorenenalen Reflux (VUR) bezeichnet man das retrograde Aufsteigen des Harns von der Blase in den Ureter. Erreicht der Rückfluss das Nierenbeckenkelchsystem (NBKS), spricht man von dem vesikoureterorenenalen Reflux, bei Erreichen des Nierenparenchyms von zusätzlich intrarenalem Reflux. Man unterscheidet zwischen primärem und sekundärem Reflux. Voraussetzung des primären Refluxes ist eine Malformation des refluxprotektiven ureterovesikalen Überganges, während der sekundäre Reflux bei zunächst normalen antirefluxiven Schutzmechanismen durch infravesikale Obstruktion oder neurogene Blasenfunktionsstörungen induziert wird [44,82].

### **2.2 Geschichte der Behandlung des vesikoureteralen Refluxes**

Die Naturwissenschaftler Leonardo da Vinci [115] und Galen [151] aus dem Mittelalter waren die Entdecker des vesikoureteralen Refluxes und deuteten bereits damals die Wichtigkeit einer kompetenten ureterovesikalen Verbindung an. Jahrhunderte vergingen, bis Semblinow 1883 im Tierexperiment einen vesikoureterorenenalen Reflux (VUR) nachwies, indem er eine gefärbte Lösung mit Druck in die Blase von narkotisierten Kanninchen injizierte und dies zu einem retrograden Aufsteigen der Lösung in die Ureter führte [169]. Ein Jahrzehnt später beobachtete Pozzi einen vesikoureterorenenalen Reflux zum ersten Mal am Menschen während einer gynäkologischen Operation [152]. Darauf folgten Studien durch Sampson, die zum ersten Mal am vesikoureteralen Übergang einen Klappenmechanismus beschrieben, welcher durch den schrägen Eintritt des Ureters in die Blase entsteht. Er vermutete zusätzlich, dass Reflux, verursacht durch eine inkompetente vesikoureterale Verbindung, renale Infektionen verursachen könnte [164]. Young hingegen war 1898 nicht in der Lage, bei menschlichen Leichen einen Urinfluß von der Blase in den Ureter zu demonstrieren [210].

---

Einige Jahrzehnte später beschrieb Gruber die anatomischen Verhältnisse der ureterovesikalen Verbindung und bemerkte, dass die Inzidenz von vesikoureterorenenalen Reflux mit der Länge des intravesikalen Ureterabschnitts sowie der muskulären Entwicklung am umgebenden Trigonum vesicae variierte [69]. In der Zwischenzeit wurden Operationstechniken entwickelt zur Rekonstruktion der vesikoureteralen Verbindung sowie die Zystographie eingeführt. Die klinischen Auswirkungen des Refluxes jedoch blieben unklar [10,102]. Erst 1952 wuchs durch Hutch's Studie über die Pathophysiologie des VUR bei Querschnittsgelähmten und dessen Auswirkungen auf die Niere erneut das Interesse am VUR [86,111]. 1959 konnte Hodson bei Kindern mit rezidivierenden Harnwegsinfekten und nachgewiesenen Nierenparenchymnarben signifikant häufiger einen Reflux nachweisen [77]. Zahlreiche Tierexperimente zur Klärung der Ätiologie des VUR wurden weiterhin durchgeführt, z. B. konnte Reflux nach Inzision des Trigonum vesicae distal des Ureterostiums demonstriert werden [192]. Die Resektion des Dachs des submukös gelegenen Ureterabschnittes führte ebenfalls zum VUR [153].

1962 induzierten Jeffs und Allen sowie 1966 Kaveggia et al. [98] eine akute Pyelonephritis durch das Einbringen von Bakterien durch einen Nephrostomiekatheter und waren dadurch auch in der Lage, experimentell einen VUR zu erzeugen ohne direkte Manipulation am ureterovesikalen Übergang. Sie nahmen daher an, dass ein vesikoureterorenenaler Reflux durch Pyelonephritiden und Bakteriurie verursacht werden kann, ohne einen pathologischen Blasen- oder Urethrabefund [111]. Boyarski demonstrierte 1972 ebenfalls den toxischen Effekt einer Bakteriurie auf den Ureter und zeigte auf, dass eine normale Ureterperistaltik einen der Abwehrmechanismen gegen einen Urinreflux ins Nierenbecken darstellt [29].

## 2.3 Epidemiologie

Die Inzidenz des vesikoureterorenenal Reflexes (VUR) bei Kindern aus der Gesamtpopulation beträgt aktuell 0,5 bis 1% und hängt von der familiären Belastung, dem Alter und dem Geschlecht des Kindes ab [94]. Eine Zusammenstellung von historischen Studien, in welchen Zystographien an asymptomatischen Kindern unterschiedlichen Alters durchgeführt wurden, zeigt in bereits früheren Jahren eine Inzidenz des VUR von 0,8% [88,93,113,146,149]. 1978 zeigten ebenso die Ergebnisse von Ransley, der Miktionszysturethrogramme (MCU) von 535 scheinbar gesunden Neugeborenen und Kindern untersuchte, dass die Prävalenz des VUR in der Gesamtbevölkerung unter 1 % liegt [155].

Harnwegsinfekte (HWI) treten bei Kindern mit einer Prävalenz von 0,5 – 1,2% auf. Sie treten im Neugeborenenalter bei Jungen 6mal häufiger auf als bei Mädchen. Bei Kindern nach dem ersten Lebensjahr treten HWIs bei Mädchen etwa 5mal häufiger als bei Jungen auf [66].

Bei Kindern mit manifesten Harnwegsinfekten liegt die Refluxhäufigkeit bei 29–50% [76,168,178,203].

Bereits 30% dieser Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung urographisch Nierenparenchymnarben auf [22,178], deren Ausmaß meist abhängig vom Schweregrad des Reflexes ist [22,25].

Bei Neugeborenen mit pathologischen pränatalen Ultraschallbefunden (Hydronephrose) konnte in 37% ein VUR nachgewiesen werden [211].

In 57 – 72 % der Fälle tritt ein VUR bilateral auf [206].

### 2.3.1 Altersverteilung

Im ersten Lebensjahr liegt die Inzidenz des VUR mit bis zu 40% wesentlich höher [172], wobei es sich dann meist um einen höhergradigen VUR handelt, während in höheren Altersgruppen niedrigere Refluxgrade vorherrschen. Daß die Inzidenz des VUR umgekehrt proportional zum Alter der Patienten mit Harnwegsinfekten ist, zei-

gen auch Studienergebnisse von Smellie et al., 1975 [177] sowie Walker et al., 1977 [203]. Erklärbar sind diese Ergebnisse durch die Spontanheilungsrate der einfachen Refluxkrankheit durch Blasenwachstum und Verlängerung der ureteralen Tunnellänge mit zunehmendem Alter der Patienten [10].

### 2.3.2 Geschlechtsverteilung

Wie bereits beschrieben, ist die Inzidenz des VUR im ersten Lebensjahr wesentlich höher (40%), wobei eine Geschlechtsverteilung zugunsten des männlichen Geschlechtes auffällt. Mit einer Knabenwendigkeit von 3–5:1 liegt hier ein höhergradiger dilatierender VUR vor. Ebenso bei Kindern mit pränatal diagnostiziertem Reflux konnte ein männliches Überwiegen (80%) festgestellt werden [158] [55], was durch eine vorübergehende Urethraobstruktion während der Fetalzeit erklärt werden kann [124]. Der Reflux ist dann überwiegend hochgradig und bilateral.

Im Gegensatz dazu ist jenseits des ersten Lebensjahres bei Kindern mit Reflux und Harnwegsinfekten der weibliche Anteil höher (Verhältnis Knaben : Mädchen = 1:4) und der VUR ist dann meist niedergradiger [172,173] [55]. Jedoch haben Knaben in diesem Alter, die durch einen Harnwegsinfekt auffällig werden, eine höhere Wahrscheinlichkeit eines VUR als Mädchen. Dies beweisen die Studienergebnisse von Shopfner, der bei 523 Knaben mit HWI einen Reflux in 29%, und bei 1695 Mädchen einen Reflux in 14% der Fälle nachweisen konnte [170].

Eine präventive Zirkumzision zur Vermeidung von Harnwegsinfektionen bei Jungen ohne zusätzliche kongenitale Fehlbildung im Urogenitaltrakt, ist strittig. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass es ca. 100 Zirkumzisionen bedarf, um nur einen HWI zu vermeiden [174]. Dieselbe Studie zeigte aber, dass bei Jungen mit wiederholten Harnwegsinfektionen nur 11 Zirkumzisionen und bei Jungen mit einem VUR Grad 3 oder höher nur 4 Zirkumzisionen notwendig sind, um einen HWI vermeiden zu können [174]. Kwak et al. konnten in ihrer Studie mit männlichen Patienten und primären VUR keinen Vorteil bzgl. Harnwegsinfektionen durch eine Zirkumzision zusätzlich zur operativen Refluxkorrektur zeigen [105].

### 2.3.3 Genetik

Wie die meisten urogenitalen Anomalien ist beim vesikoureterorenenalen Reflux eine multifaktorielle Genese anzunehmen [10,57,172]. Jedoch existiert zweifelsohne eine genetische Komponente. Burger und Smith sowie Eccles et al. gehen von einer polygenetischen dominanten Vererbung mit variabler Penetranz aus [34,48]. Die genetische Prädisposition vieler angeborener Störungen ist an gewisse Zelloberflächenantigene, den sogenannten Histokompatibilitätsantigene (HLA) gekoppelt. Torres et al. zeigten 1980 vermehrt HLA B8 und BW15 bei Patienten mit Refluxnephropathie [198]. Zusätzlich fand Bailey 1982 eine erhöhte Frequenz von HLA A9 und B12 bei solchen Patienten [111].

Die erste große Studie, in der man den erblichen Zusammenhang sah, wurde 1976 von Dwoskin durchgeführt [47]. Hierbei wurden 125 Familien von Patienten mit Reflux untersucht und bei 26% der Geschwister ebenfalls ein Reflux gefunden. Es wird geschätzt, dass die Prävalenz von vesikoureterorenenalen Reflux plus Refluxnephropathie bei Geschwistern von Schulkindern mit bekanntem VUR mindestens 10mal höher liegt als bei einer unselektierten Vergleichsgruppe [111].

Ein darauf folgender Bericht von Jerkins und Noe 1982 zeigte eine Inzidenz an VUR von 33% bei 104 Geschwistern von 78 Patienten mit bekanntem VUR. 73% dieser Gruppe hatten anamnestisch zuvor keinen Harnwegsinfekte oder andere Miktionsbeschwerden [92]. Zwei Follow-Up Studien von Noe zeigten weiterhin zum einen eine höhere Inzidenz von Geschwisterreflux bei Probanden ohne Blasenfunktionsstörung (38%), im Vergleich zu denen mit Blasenfunktionsstörung (20%) [134]. Zum anderen zeigten sie eine stärkere Betonung auf der Eltern-Kind-Vererbung als auf der Geschwister-Geschwister-Vererbung. Bei einer Gruppe von 23 Patienten mit in der Vergangenheit bekanntem Reflux hatten 66% der Nachkommenschaft ebenfalls einen Reflux [135,136]. Die Inzidenz bei Geschwistern betroffener Kinder beträgt 8-33%, bei Zwillingsgeschwister jedoch auch bis zu 45% [94] [55]. Dabei finden sich keine Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit [48]. Wegen des erhöhten Risikos sollte

bei Zwillingen unter 5 Jahren ein Screening mittels Miktionszysturothrogramm (MCU) durchgeführt werden [55].

In Noes Studie von 1992 sah man außerdem, dass bereits 13% der betroffenen Geschwisterkinder nachweisbare Nierenparenchymschäden hatten [135]. Auch Buonomo et al. konnten 1993 in einer kleineren Gruppe bei 38% betroffener beschwerdefreier Geschwisterkinder Nierenschäden nachweisen [31].

#### **2.3.4 Ethnische Prädisposition**

Eine ethnische Prädisposition für die Inzidenz von Harnwegsinfekten und VUR bei Mädchen wurde in mehreren Studien belegt. Kunin et al. zeigten 1964 und 1970, dass die Inzidenz von VUR bei schwarzen Kindern deutlich geringer als bei weißen Kindern ist [103,104]. Auch Askari und Belman (1982) belegten in ihrer Studie, dass in einer Population von schwarzen Mädchen mit HWIs die Prävalenz eines VUR bei einem Zehntel der Prävalenz einer vergleichbaren Population weißer Mädchen lag [8]. Melhem und Harpen (1997) berichteten ebenfalls von einer geringeren Inzidenz von VUR bei schwarzen Kindern beider Geschlechter [123]. In der Untersuchung von Chand und Rhoades (2003) lag die Inzidenz von VUR bei schwarzen Mädchen, die aufgrund eines vorangegangenen HWI untersucht wurden, bei etwa einem Drittel der Inzidenz der weißen Mädchen mit HWI [35]. Jedoch waren bei nachgewiesenem Reflux bei schwarzen und weißen Kindern die Grade und die spontane Heilungsrate ähnlich [175]. Andere Autoren erwähnten ein erhöhtes Risiko bei hellhäutigen Kindern mit blauen Augen und blonden Haaren [123] oder bei rothaarigen Kindern [200].

## **2.4 Physiologie und Pathophysiologie**

### **2.4.1 Der Harnleiter**

Die Wand des Harnleiters besteht aus drei Schichten: der Schleimhaut (Tunica mucosae), der Muskelschicht (Tunica muscularis) und der Bindegewebsschicht (Adventitia). Ohne Füllung legt sich die Schleimhaut des Ureters in Längsfalten und führt so zur völligen Verlegung des Lumens. Die Muskelschicht ist für die Peristaltik des Ureters und damit für den Harnttransport zur Blase verantwortlich. Man kann zwei Schichten unterscheiden, eine innere Längs- und eine äußere Ringmuskelschicht (Abb.1). Kurz vor dem Eintritt des Harnleiters in die Harnblasenwand ändert sich die Textur. Die äußeren, zirkulär verlaufenden Muskelzüge nehmen ab, die inneren, längs verlaufenden Muskelzüge gewinnen dagegen an Dicke. Hinzu kommen äußere, längs verlaufende Züge glatter Muskulatur, die noch vor dem Eintritt des Ureters in die Blasenwand aus der Adventitia entstehen und mit kollagenfaserigem Bindegewebe untermischt schließlich eine fibromuskuläre Scheide (WALDEYERsche Scheide) bilden. Diese begleiten den Ureter bei seinem Durchtritt durch die Blasenwand (Abb. 2) [23,44]. Der intramurale Teil des Ureters hat somit zwei deutlich voneinander getrennte Längsmuskelschichten. Diese setzen sich in die Muskulatur des Trigonum vesicae fort und verankern dort den Ureter in der Harnblasenwand (s. unten) [23]. Der Bau der Ureterwand erlaubt eine starke Erweiterung des Harnleiters [60].

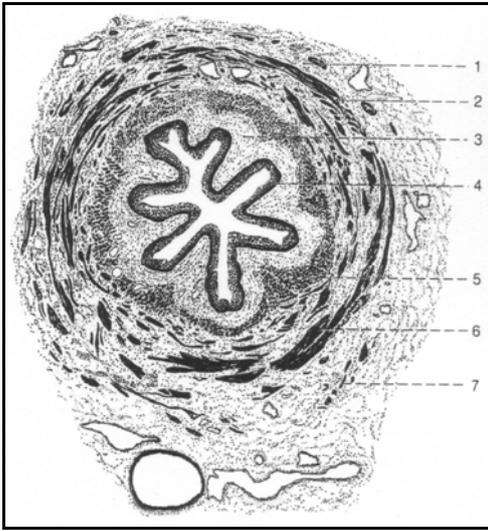


Abb. 1: Querschnitt durch den Ureter. 1 = Adventitia; 2 = Muskelschicht; 3 = Lamina propria, 4 = Übergangsepithel; 5 = innere, vorwiegend längs verlaufende und 6 = äußere, vorwiegend zirkulär verlaufende Fasern der Muskelschicht; 7 = längs verlaufende Muskelfasern der Adventitia. Zeichnung nach histologischem Schnitt, Benninghoff 2003 [23].

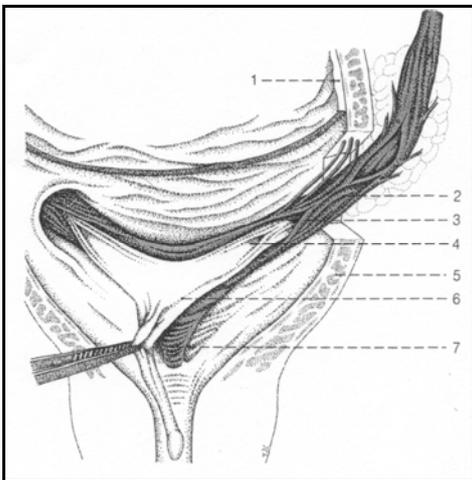


Abb. 2: Anordnung der Muskulatur des Trigonum vesicae. 1 = Schleimhaut der Harnblase; 2 = äußere Längsmuskelschicht des Ureters (Waldeyersche Scheide), die sich in die tiefe Trigonummuskulatur (7) fortsetzt; 3 = innere Längsmuskelschicht des Ureters, die sich in die oberflächliche Trigonummuskulatur (6) fortsetzt; 4 = Ostium ureteris; 5 = Harnblasenwand (M. detrusor vesicae), Benninghoff 2003 [23].

Der Transport des Urins vom Nierenbecken in die Blase erfolgt in spindelförmigen peristaltischen Wellen, die durch Kontraktionen der einzelnen Muskelschichten erzeugt wird. Dabei laufen peristaltische Kontraktionswellen in regelmäßigen Abständen (1-2/min) vom Nierenbecken zur Blase. Der so transportierte Urinbolus wird dann über das Ostium in die Harnblase eingespritzt, was sich als sogenanntes „Jet-Phänomen“ dopplersonographisch darstellen lässt [44]. Weiss und Biancani konnten in einer Studie zeigen, dass selbst bei niedriggradigem Reflux die Frequenz der Ureterperistaltik signifikant niedriger ist als bei nicht refluxiven Ureteren [208].

Die Ureteren werden durch Parasympathikusfasern, die den Plexus uretericus bilden, innerviert [60].

Stephens postulierte nach histologischen Studien des distalen Ureterabschnitts, dass durch die Kontraktion der distalen Längsmuskulatur das „Dach“ des intravesikal gelegenen Ureterabschnitts zum „Boden“ gezogen und somit ein VUR verhindert wird [189].

#### **2.4.2 Die Harnblase**

Die systematische Beschreibung der Harnblase, Vesica urinaria, unterscheidet einen von Peritoneum überzogenen Harnblasenkörper, Corpus vesicae, der nach oben in den Scheitel, Apex vesicae, übergeht. Der nach hinten und unten ausladende Teil ist der Blasengrund, Fundus vesicae, liegt subperitoneal und in ihn münden von seitlich hinten die Ureteren. Vorne unten liegt der trichterförmige Blasen Hals, Collum vesicae, der in die Urethra führt [23].

Die Schleimhaut der Harnblase ist gegenüber der darunter liegenden Muskelschicht verschieblich. Bei leerer Blase ist die Schleimhaut in zahlreiche Falten gelegt, die mit zunehmender Füllung verstreichen. Eine Sonderstellung nimmt das Trigonum vesicae ein. Hier ist die Schleimhaut mit der darunter liegenden Muskelschicht fest verwachsen und deshalb auch bei leerer Blase glatt [23]. Das Trigonum vesicae liegt in der Hinterwand des Harnblasengrundes. Die beiden oberen Ecken werden von den Mündungen der Harnleiter (=Ureteren), die untere Ecke vom Abgang der Harnröhre

(=Urethra) gebildet. Die Ureteren treten schräg von lateral oben nach medial vorn unten durch die Wand der Harnblase und münden normalerweise schlitzförmig. [60,130].

Die Harnblase hat eine kräftige Muskelschicht, die insgesamt den M. detrusor vesicae bildet. Hinzu kommt die im Vergleich mit der Stärke des Detrusors schwach entwickelte Trigonummuskulatur, die als Fortsetzung der Uretermuskulatur angesehen werden kann.

Beim Detrusor kann man drei Schichten unterscheiden, eine äußere und eine innere Längsmuskelschicht und dazwischenliegend eine Schicht aus mehr zirkulär verlaufenden Faserzügen. Die Muskulatur, die das Trigonum vesicae unterlagert, besteht aus zwei Schichten. Die oberflächliche, unter der Schleimhaut gelegene Schicht entsteht aus den inneren Längsmuskelzügen der Ureteren, die sich nach Durchtritt durch die Blasenwand zu einer dreieckigen Muskelplatte umordnen, deren Spitze sich in die Hinterwand der Urethra hinein, beim Mann bis zum Colliculus seminalis fortsetzt. Die tiefere Schicht entsteht in Fortsetzung der fibromuskulären Ureterscheide. Auch sie bildet eine dreieckige Muskelplatte, die gegenüber der oberflächlichen ein wenig nach hinten oben versetzt ist. Die tiefe Muskelschicht ist mit der Detrusorschicht fest verwachsen. Die Auffächerung der Uretermuskulatur zur Trigonummuskulatur verankert somit den Ureter in der Wand der Harnblase [23].

### **2.4.3 Ostienkonfiguration**

Das Abweichen der Ostienkonfiguration von der anatomischen Norm steht in direkter Abhängigkeit zum Refluxgrad. Es werden 4 Typen von Ostienkonfigurationen beschrieben.

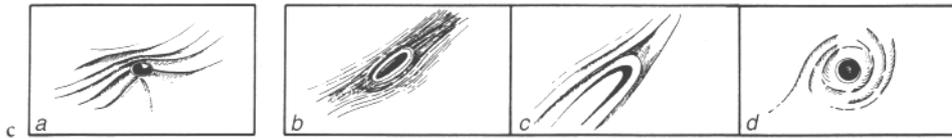


Abb. 3: Ostienkonfigurationen a) normal, b) Stadionform, c) Hufeisenform, d) Golflochform; nach Beetz R., Schärer K., Mehls O., 2002 [20]

Lyon et al. untersuchten zystoskopisch die Ostiumkonfiguration bei Neugeborenen und Kindern mit manifesten Harnwegsinfekten. Dabei fanden sie in 54% der Fälle eine normale Ostiumkonfiguration, worunter 4% refluxiv waren.

Ostien mit sogenannter „Stadion“-Form fanden sich in 23% der Fälle. Diese Ostien waren zu 28% refluxiv.

Ostien mit sogenannter „Hufeisen“-Konfiguration fanden sich in 15% der Fälle. 83% dieser Ostien waren refluxiv.

Ostien mit sogenannter „Golfloch“-Konfiguration fanden sich in 8% der Fälle, darunter waren 100% refluxiv [121].

Ostienkonfiguration	Normal	Stadion	Hufeisen	Golfloch
Prozentuale Häufigkeit	54%	23%	15%	8%
Anteil der darunter refluxiven Ostien	4%	28%	83%	100%

Tab. 1: Anteil der refluxiven Ureterostien in Abhängigkeit von der Ostiumkonfiguration; nach Lyon et al., 1969 [121]

#### 2.4.4 Ostienposition

Lyon et al. differenzierten zwischen 3 Ostienpositionen [121]. Position „a“ ist die normale Position des Ureterostiums, medial im Trigonumbereich gelegen und fest verankert. Position „c“ beschreibt die Lage des Ureterostiums im Bereich des Überganges des Trigonums in den lateralen Blasenwandanteil mit geringer Insertion im Trigonum. Position „b“ nimmt eine Mittelstellung ein.

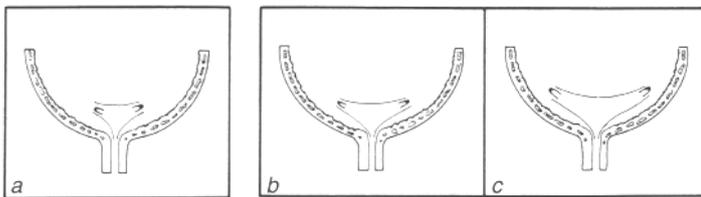


Abb. 4: Ostienpositionen, nach Beetz R., Schärer K., Mehls O., 2002 [20]

Durch die Fehlanlagen der Ureterknospe kommt es zur Lateralisierung des Ostiums. Dadurch wird der Winkel flacher und die Tunnellänge kürzer. Mit zunehmender Lateralisierung des Ostiums verändert sich auch dessen Form von zunächst schlitzförmig über stadionförmig, hufeisenförmig bis schließlich golflochförmig. Die letztere Form ist immer mit hochgradigem VUR vergesellschaftet (Abb. 5) [44].

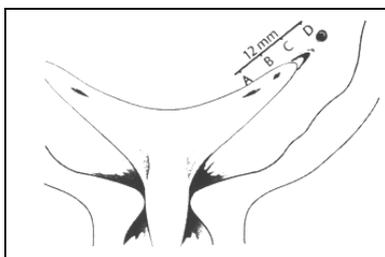


Abb. 5: Ostienlokalisierung und –klassifikation. Mit zunehmender Lateralisierung verändert sich die Konfiguration, nach Thüroff [194]

Die Beurteilung der zystoskopischen Ostiumform und -lage ist abhängig vom Ausmaß der Blasenfüllung. Mit zunehmender Füllung der Blase erscheinen die Ostien vermehrt lateralisiert und abnorm konfiguriert [111].

Zusammenfassend stellt sich der Zusammenhang zwischen der Ostienposition und der Ostienkonfiguration bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines VUR wie folgt dar:

Ostienkonfiguration	„0“ normales Ostium	„1“ Stadionform	„2“ Hufeisenform	„3“ Golflochform
Ostienposition „A“	2%	10%	50%	nicht signifikant
„B“	15%	40%	80%	100%
„C“	75%	80%	95%	100%

Tab. 2: Anteil der refluxiven Ureterostien in Abhängigkeit von Ostienposition und -konfiguration; nach Lyon et al., 1969 [121]

#### 2.4.5 Antirefluxmechanismen des vesikoureteralen Übergangs

Der Harnfluss erfolgt normalerweise unidirektional von der Niere in die Blase. Dies wird durch die gerichtete Ureterperistaltik gewährleistet. Der Reflux von der Blase in den Ureter wird normalerweise durch einen passiven und einen aktiven Ventilmechanismus verhindert [44].

Diese Ventilmechanismen benötigen am ureterovesikalen Übergang einen schräg eintretenden Harnleiter in die Blase, eine adäquate Länge des intravesikalen Harnleiters, vor allem seines submukösen Anteils sowie einen effizienten Detrusormuskel [97]. Das Verhältnis des submukösen Harnleitertunnels zum Harnleiterdurchmesser ist ebenfalls für die Wirksamkeit der Ventilmechanismen von Bedeutung [97]. Die Länge des intravesikalen Harnleiters (intramural und submuköser Anteil) beträgt

durchschnittlich 1,3 cm beim Erwachsenen, 0,7cm beim 1- bis 3-jährigen Kind [137] und 0,5 cm beim Neugeborenen [87,97]. Das Verhältnis des submukösen Harnleitertunnels zum Harnleiterdurchmesser wurde bisher bei gesunden Kindern mit durchschnittlich 5:1 angegeben [143]. Bei Kindern mit VUR wurde ein pathologisches Verhältnis von 1,4:1 beschrieben [143]. Studien von 2003 zeigten jedoch für dieses Verhältnis bei gesunden Kindern geringere Werte als bisher angenommen, welche von 0,69:1 bei 9-12 Wochen alten Feten bis hin zu 2,23:1 bei Neugeborenen der 39. SSW variierten [141]. Somit scheint dieses Verhältnis bei der Aufrechterhaltung des passiven Antirefluxmechanismus weniger Bedeutung zu haben, als bisher angenommen [141].

Bei morphologischer oder funktioneller Abweichung dieser normalen Anatomie des vesikoureteralen Überganges versagen die Ventilmechanismen und es kommt zum VUR [44].

### **Zusammenfassung:**

#### **⇒ Passiver Ventilmechanismus:**

Mit zunehmendem Füllungsstatus der Blase wird das Dach des distalen, schräg intramuralen und submukös verlaufenden Harnleiteranteils gegen den darunterliegenden Detrusormuskel passiv komprimiert [142]. Dieser „Ventil-Mechanismus“ zusammen mit einem normal konfigurierten schlitzförmigen Ostium wirkt passiv reflu-xiv. Bestimmend für die passive Antirefluxivität sind der Winkel des Harnleitereintrittes sowie die Lage des intramuralen Verlaufes [44]. Weiterhin ist das Verhältnis Länge des submukösen Harnleitertunnels zum Durchmesser für die Aufrechterhaltung des passiven Ventilmechanismus von Bedeutung [143], allerdings weniger, als bisher angenommen [141].

**⇒ Aktiver Ventilmechanismus:**

Das Trigonum vesicae ist mehrschichtig. Die aus der inneren längsorientierten Muskelschicht des Ureters ausstrahlende Muskulatur vernetzt sich mit der Gegenseite und bildet so eine kräftige Muskelplatte. Der bei der Miktion erhöhte Muskeltonus spannt das sympathisch innervierte Trigonum an und dient dem Harnleiter so als „Widerlager“, wodurch eine Verformung des Ostiums bei erhöhtem intravesikalen Miktdruck und eine Herniation periureteraler Muskulatur verhindert wird [44,94,192]. Zusätzlich verhindert noch während der Diurese die aktive Ureterperistaltik einen vesikoureteralen Reflux [97].

**2.5 Refluxätiologie**

Pathogenetisch abzugrenzen ist der kongenitale primäre vom erworbenen sekundären Reflux [184].

**2.5.1 Primärer Reflux**

Beim kongenitalen primären VUR besteht durch die Fehlanlagen der Ureterknospe eine pathologische vesikale Ostiumlage (Lateralisation, Kranialisation). Dadurch wird der Winkel des Harnleitereintrittes flacher, die submuköse Tunnellänge kürzer sowie die Ostiumkonfiguration zunehmend pathologisch (Abb.6). Durch diese kongenitale Anomalie der ureterovesikalen Verbindung resultiert ein inadäquater passiver Klappenmechanismus, wodurch die Harnletermündung durch die Blasenmuskulatur nicht suffizient verschlossen werden kann [186]. Desweiteren liegt beim primären vesikoureterorenen Reflux eine kongenitale Insuffizienz der ureteralen Längsmuskulatur vor [193]. In einer Studie von 2003 ließ sich bei 96,5% der 29 untersuchten Kinder mit VUR eine Atrophie und Dysplasie der glatten Muskulatur der distalen Ureterwand nachweisen. Infolgedessen ist eine symmetrische Kontraktion der distalen longitudinalen Muskulatur beider Ureteren nicht möglich und der aktive Ventilmecha-

nismus versagt [142]. Bei intravesikalem Druckanstieg oder sogar spontan kommt es zum VUR.

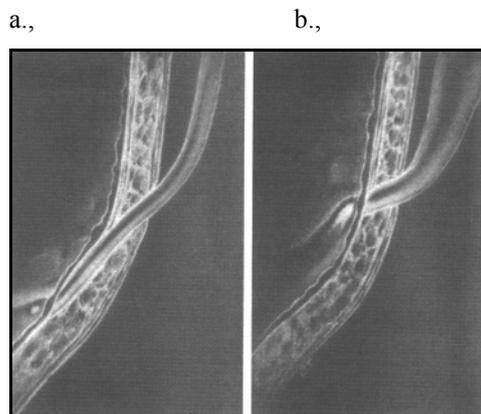


Abb. 6: a., Normale antirefluxive Ostiumkonfiguration mit ausreichendem intramuralen Harnleiterverlauf und kleinem Harnleitereintrittswinkel.

b., Refluxive Ostiumkonfiguration mit kurzem intramuralem Harnleiterverlauf und größerem Harnleitereintrittswinkel, Dietz 2001 [44].

### 2.5.2 Sekundärer Reflux

Ursachen des erworbenen sekundären Refluxes sind meist funktionelle oder mechanische infravesikale Obstruktionen, welche den Blaseninnendruck erhöhen [10,82,184]. Ebenso kann es bei Strukturanomalien periostal mit Ausbildung eines periostialen Divertikels (Hutch-Divertikel) zu einem sekundären Reflux kommen [44]. Weiterhin kann bei Doppelnieren, Megaureteren sowie Blasenwandveränderungen ein VUR resultieren.

<b>Mechanische infravesikale Obstruktion</b>	<b>Funktionelle infravesikale Obstruktion</b>	<b>Periostiale Struktur-anomalie</b>
Posteriore Urethralklappen Meatus-, Harnröhrenstenosen Ureterozelen	Detrusorinstabilität Sphinkter-Detrusor-Koordinationsstörung Neurogene Blasenfunktionsstörungen	Hutch-Divertikel
<b>Komplette Doppelnieren-Anlage</b>	<b>Megaureter</b>	<b>Blasenwandveränderungen</b>
VUR in den unteren Pol bzw. kraniale Uretermündung selten Betreff des oberen Pols	Refluxiv Refluxiv obstruktiv	entzündlicher Art, z.B. bei HWI

Tab. 3: Ursachen des sekundären Refluxes

Die häufigste mechanische Ursache einer infravesikalen Obstruktion sind posteriore Urethralklappen, welche bei ungefähr 50% der betroffenen Jungen mit einem vesikoureteralen Reflux assoziiert sind [73]. Mechanische Obstruktionen bei Mädchen sind sehr selten, jedoch kommen gelegentlich Harnröhrenengen vor [184]. Die Therapie mechanischer infravesikaler Engen besteht in einer chirurgischen Beseitigung der Obstruktion [184].

Ureterozelen sind zystische Dilatationen des terminalen, intravesikalen submukösen Ureters und werden mit einer Inzidenz von 0,2% angegeben, wobei das weibliche Geschlecht deutlich bevorzugt betroffen ist [44]. Ureterozelen können den Urinabfluss aus der Blase behindern [10]. Im Falle einer solchen Obstruktion und guter, erhaltungswürdiger Funktion der ipsilateralen Einzelniere wird die Ureterozele endoskopisch am tiefsten Punkt inzidiert. Im Falle einer funktionsarmen Einheit ist die Nephroureterektomie in der Regel ausreichend [44].

Zu den funktionellen subvesikalen Abflussstörungen gehören zum Beispiel die nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen. Am häufigsten ist hier die Detrusorinstabilität, bei der unwillkürliche, spontane Detrusorkontraktionen während der Blasenfüllungsphase abnorme intravesikale Druckanstiege hervorrufen, wenn das Kind ver-

sucht, bei imperativem Harndrang durch Kontraktion der externen Schließmuskulatur die ungewollte Miktion zu verhindern. Weitaus seltener tritt eine Sphinkter-Detrusor-Dyskoordination auf [197]. Im Vordergrund der Therapie stehen bei Detrusorinstabilität der Einsatz von Anticholinergika, bei Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination Biofeedback- sowie Toiletten-Training [44,184,197].

Patienten mit einer neurogenen Blasenentleerungsstörung neigen durch einen erhöhten Miktionsdruck und durch einen mangelnden Tonus des Trigonums besonders zur Entwicklung eines vesikoureterorenalen Refluxes [16,44]. Prophylaktisch zur Vermeidung von Harnwegsinfektionen und deren Folgen haben sich Einmalkatheterisierung sowie anticholinerge Medikation bewährt [95].

Blasendivertikel bei Kindern sind häufige angeborene Fehlbildungen und meist primär. Ursache ist ein Defekt in der Blasenwandmuskulatur [87]. Am häufigsten sind Blasendivertikel latero-kranial des ureteralen Ostiums lokalisiert [26]. Die meisten Divertikel bleiben asymptomatisch, jedoch können periostiale Divertikel (Hutch-Divertikel) je nach Ausdehnungsgrad einen passageren oder permanenten Reflux verursachen. Diese Divertikel müssen chirurgisch abgetragen werden [74].

Außerdem ist hier noch der sekundäre Reflux bei kompletten Doppelnieren zu erwähnen. Doppelnieren sind oft mit einem VUR in den unteren Pol vergesellschaftet. Der Ureter des unteren Pols mündet immer kranialer und lateraler als der Ureter des oberen Pols. Folglich ist der submuköse Tunnel des Ureters des unteren Pols oft verkürzt, so dass folglich ein VUR auftreten kann (Meyer-Weigert'sche Gesetz), [129,205]. Der Refluxgrad eines Doppelduplex liegt im Durchschnitt höher, als der eines einzelnen Ureters. Die Spontanheilungsrate ist identisch mit der einzelner ureterorenaler Einheiten gleichen Refluxgrades, obwohl die Dauer der Spontanheilung verlängert sein kann [10,144].

Unter einem Megaureter versteht man einen prävesikal oder in seinem Gesamtverlauf dilatierten Harnleiter mit einem Durchmesser von über 6 mm [96]. Ein höhergradig refluxiver Harnleiter, der lediglich im Miktionszystogramm (MCU), nicht aber im Diuresiszintigramm bzw. im i.v.-Urogramm eine Dilatation aufweist, wird definitionsgemäß nicht als Megaureter bezeichnet [156]. Zur detaillierten Beschreibung

eines Megaureters sollten folgende Kriterien hinzugezogen werden (primär/sekundär – refluxiv/nicht refluxiv – obstruktiv/nicht obstruktiv).

Liegt die Ursache für die Entwicklung eines Megaureters im Bereich des Harnleiters selbst oder an seiner Mündung, spricht man von der primären Form. Sekundäre Formen entstehen dann, wenn die eigentliche Pathologie z.B. subvesikal im Bereich der Harnröhre zu finden ist (z.B. posteriore Urethralklappe, neurogene Blasenentleerungsstörung) und eine daraus resultierende Blasenwandveränderung zu einem sekundären VUR oder zu einer Obstruktion des ureterovesikalen Überganges geführt hat [44].

Blasenwandveränderungen, z.B. entzündlicher Art bei Harnwegsinfektionen können durch das begleitende Gewebsödem den aktiven und passiven Verschluss der ureterovesikalen Verbindung blockieren und somit auch einen passageren sekundären vesikoureterorenenal Reflux verursachen [202].

## 2.6 Graduierung des VUR

In der Vergangenheit wurden zahlreiche radiologische Klassifikationen für den vesikoureterorenenal Reflux entworfen. Frühe Klassifikationen teilten den VUR je nach Blasenfüllungszustand in einen high pressure-VUR (Aufreten bei Blasenentleerung) und low pressure-VUR (Aufreten bei Blasenfüllung) ein [75,127]. Spätere Klassifikationen bezogen sich auf den Grad der Nierenbeckenkelchdilatation sowie den Ureterdurchmesser (Heikel und Parkkulainen, 1966, Dwoskin und Perlmutter, 1973) [46,70].

Die International Reflux Study in Children (IRSC, [1]) erarbeitete 1981 eine international gültige Klassifikation des VUR in Anlehnung an Heikel/Parkkulainen. Diese internationale Graduierung basiert einzig und allein auf radiologischen Befunden. Dabei werden im MCU fünf Refluxgrade unterschieden (Tabelle 4, Abb. 7) [70].

<b>Grad I</b>	Vesikoureteraler Reflux ohne Dilatation.
<b>Grad II</b>	Vesikorenaler Reflux ohne Dilatation von Harnleiter und Pyelon, Fornices normal.
<b>Grad III</b>	Vesikorenaler Reflux mit leichter Dilatation und/oder Schlängelung des Ureters. Leichte Dilatation des Nierenbeckens, aber keine oder nur geringe Blähung der Fornices.
<b>Grad IV</b>	Vesikorenaler Reflux mit mittelstarker Dilatation und/oder Schlängelung des Ureters und mittelstarker Dilatation von Nierenbecken und Kelchen mit kompletter Aufhebung der scharfen Fornixwinkel, aber Erhaltung der Papillenimpressionen in der Mehrzahl der Kelche.
<b>Grad V</b>	Vesikorenaler Reflux mit sehr starker Dilatation und Schlängelung des Ureters (Megaureter), sehr starke Dilatation von Nierenbecken und Kelchen, Papillenimpressionen in der Mehrzahl der Kelche nicht mehr sichtbar. Intrarenaler Reflux.

Tab. 4: Internationale Refluxgradeinteilung auf der Basis der Röntgen-Miktionszysturethographie; nach Lebowitz et al., 1985 [107]

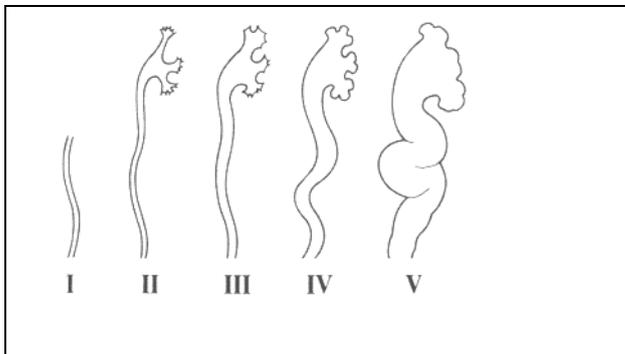


Abb. 7: Internationale Refluxgradeinteilung in Anlehnung an Heikel-Parkkulainen

## 2.7 Folgen des VUR

Folge des unbehandelten oder unzureichend behandelten Refluxes ist die Refluxnephropathie [5,14,139]. Sie ist charakterisiert durch pyelonephritische Narben, Nierenfunktionsverlust und Hypertonie [82]. Die Bedeutung einer rechtzeitigen Refluxbehandlung lässt sich daran erkennen, dass der unbehandelte Reflux in 10%

der Fälle zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und späteren Aufnahme der Patienten in das Nierentransplantationsprogramm führt [14]. Die Refluxnephropathie ist die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen [5,14].

### **2.7.1 Klinische Manifestationsart des VUR**

Vesikoureterorener Reflux (VUR) äußert sich klinisch oft durch eine Harnwegsinfektion (HWI) [66]. 3–5% der Mädchen und 1–2% der Knaben erkranken bis zur Pubertät an einer Harnwegsinfektion [44]. 40-70% hiervon weisen einen VUR auf [50] [55]. Jungen mit fieberhaftem Infekt haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Reflux als Mädchen mit den gleichen Symptomen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz des Reflux mit Patienten mit Harnwegsinfekten ab. Bei nur noch 5,2% der Erwachsenen mit Harnwegsinfekten lässt sich ein Reflux als Ursache nachweisen [55].

Die Klinik eines HWI ist in den unterschiedlichen Altersgruppen verschieden. Während beim Säugling unspezifische Symptome, wie allgemeine Müdigkeit und Trinkschwäche mit oder ohne Fieber vorherrschen, stehen beim älteren Kind dysurische Beschwerden und der Flankenschmerz im Vordergrund. Bei Vorliegen einer Pyelonephritis beim älteren Kind ist Fieber obligat [44].

26,3% aller Kinder und Erwachsenen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten und VUR haben pyelonephritische Narben [85].

Eine weitere klinische Manifestationsart beim Neugeborenen ist die Hydronephrose. Annähernd 20% aller Neugeborenen mit pränatal aufgefallener Hydronephrose haben einen primären VUR [209].

### 2.7.2 Refluxnephropathie

Verschiedene Studien [9,58,83,84,165,178] lassen den Schluß zu, dass unkomplizierte Harnwegsinfekte, d.h ohne primären oder sekundären vesikoureterorenenalen Reflux (auch wenn es sich um Pyelonephritiden handelt) weder zu radiologisch sichtbaren Narben noch zu pyelonephritischen Schrumpfnieren führen. Für das Zustandekommen von pyelonephritischen Narben oder Schrumpfnieren muss offenbar eine Kombination mit komplizierenden Faktoren vorliegen. Dieser Zusammenhang ist seit den Untersuchungen von Hodson und Edwards 1960 bekannt [78]. Die wichtigsten komplizierenden Faktoren sind: Vesikoureterorenenaler Reflux, intrarenaler Reflux, Harnstau und Nephrolithiasis.

Vor allem beim infizierten Reflux liegt die Pyelonephritisrate mit Narbenbildung der Nieren mit 70-80% sehr hoch [5]. Man spricht dann von einem komplizierten Harnwegsinfekt, der immer mit Fieber einhergeht. Nierenschäden bei Kindern mit VUR zeigen eine enge Korrelation mit der Anatomie der Papillenspitzen. Ungefähr zwei Drittel aller menschlichen Nieren enthalten fusionierte Papillen mit klaffenden Sammelrohrostitien (Abb.8). Bei Kindern mit VUR kommt es in 5-15% [161,163] der Fälle bei plötzlichem Druckanstieg im Nierenbecken in den zu den klaffenden Sammelrohrostitien gehörigen Segmenten zu einem intrarenalen Reflux (Abb. 8). Während einer Harnwegsinfektion transportiert der intrarenale Reflux Bakterien ins Niereninterstitium, welche eine akute Pyelonephritis verursachen und den Narbenprozeß in Gang setzen können [140]. Diese sogenannten refluxiven Nierenpapillen mit klaffenden Sammelrohrostitien werden bei zwei Drittel dieser Kinder an der Stelle der größten Narbenbildung gefunden [154]. Es ist daher unbestritten, dass jeder fieberhafte Harnwegsinfekt (HWI) im Sinne einer Pyelonephritis in Kombination mit einem VUR der Refluxnephropathie Vorschub leistet.

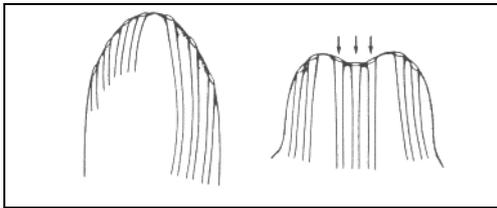


Abb. 8: Mechanismus der intrarenalen Refluxbegünstigung bei klaffenden Sammelrohren (defekte „Compound“-Papille) im Vergleich zur Situation mit schlitzförmigen Sammelrohröffnungen (nach Sigel, [171])

Die Häufigkeit von VUR-assoziierten morphologischen Nierenschäden ist der Wachstumsintensität der Nieren proportional. Das Risiko einer Refluxnephropathie ist somit im ersten Lebensjahr am größten [161], während jenseits des dritten Lebensjahres das Risiko, pyelonephritische Narben zu bilden, höchstens bei jedem 10. Patienten mit der Kombination von Harnwegsinfekten und vesikoureterorenalem Reflux gegeben ist. Ab einem Alter von acht oder neun Jahren scheint sich dieser Effekt noch weniger gravierend auszuwirken [37,44].

Jedoch kann es auch bei sterilem Reflux in 50% zu Parenchymnarben kommen. Diese Tatsache ist ein Hinweis darauf, dass allein durch Druckerhöhung im oberen Harntrakt, dem sogenannten „Wasserhammer-effekt“, auch ohne Infektion ein schädigender Einfluss auf das Nierenparenchym ausgeübt wird [79,184]. Die Druckerhöhung bewirkt dabei durch eine Abnahme des postglomerulären Blutflusses ischämische Schäden im Nierenparenchym [160].

Weiterhin besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Refluxgrad und der Häufigkeit einer Refluxnephropathie. So zeigte eine retrospektive Studie von Skoog et al. 1987, dass bei Patienten mit einem VUR I° 5%, VUR II° 6%, VUR III° 17%, VUR IV° 25% und bei Patienten mit einem VUR V° 50% morphologische Nierenschäden aufwiesen [176] [55].

Folge der Narbenbildung im Nierenparenchym ist eine Abnahme der gesamten Nierenmasse, die mit einer Nierenfunktionseinschränkung einhergeht [184,185]. Das

Endstadium der Refluxnephropathie ist morphologisch gesehen die Schrumpfniere, funktionell die terminale Niereninsuffizienz (end-stage-renal-disease) [44].

Der Begriff Refluxnephropathie fasst folgende Befunde zusammen [55]:

- fokale Nierenparenchymverschmälerung
- generalisierte Kelchdilatation mit Parenchymatrophie
- gestörtes renales Wachstum

### 2.7.3 Refluxassoziierte konnatale Nierenschäden

30–35% aller Neugeborenen haben entweder zu kleine oder dysmorphe Nieren oder weisen bei Geburt bereits Nierenschäden auf, ohne dass eine Harnwegsinfektion stattfand. Dies wurde vor allem in Kombination mit höhergradigem vesikoureterorenenalen Reflux beobachtet (Tabelle 5) [33,124,132]. Eine kongenitale Nierendysplasie ist für Nierenfunktionseinschränkungen in 17-51% der Fälle verantwortlich [55].

Refluxgrad	Normale Nieren	Geringe Schäden	Schwere Schäden
<b>I-III</b>	100%	-	-
<b>IV</b>	53%	34%	13%
<b>V</b>	15%	38%	46%

Tab. 5: Konnatale Nierenschäden bei vesikoureterorenalem Reflux; nach Marra et al., 1994 [124]

Durch die Interaktion zwischen der Ureterknospe und der Nachniere (Metanephros) während der ersten Schwangerschaftswochen wird die Entwicklung der Niere und der vesikoureteralen Verbindung bestimmt. Wie Mackie und Stephens herausfanden, führt eine lateralisierte (kranialisierte) Ureterknospe, ausgehend von einem normalen Trigonum vesicae, zu einem primären vesikoureterorenalen Reflux, während eine kaudalisierte Ureterknospe eine Obstruktion bewirkt (Abb. 9) [124]. Weiterhin be-

deutet eine ostiale Dystopie durch fehlerhafte Aussprossung der Ureterknospe in der Folge eine fehlerhafte (randständige) Implantation des Urnierenganges (Harnleiter) mit unvollkommener Induktion metanephrogenen Gewebes. Die Folge ist die Nierengewebisdysplasie [44,172,182,183]. Für Patienten mit VUR und Ureter duplex ist ebenso eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Ostiumektomie und der Häufigkeit von konnataler Nierendysplasie bekannt [122].

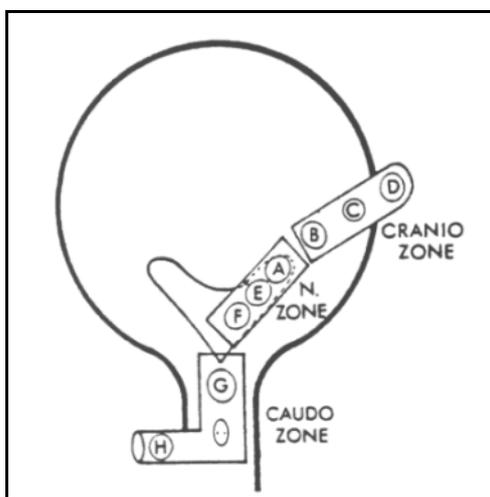


Abb. 9: Klassifikation der Ureterostiumposition: Eine Obstruktion entsteht gewöhnlicherweise in der kaudalen Zone. Ureterostien, die in der kranialen Zone positioniert sind, neigen zu Refluxivität. Ureterostien, die in der normalen (N) Zone positioniert sind, sind mit normalen Nieren assoziiert. Bei beiden pathologischen Ostiumpositionen (kranial und kaudal) kommt es zu einer Nierendysplasie (aus Mackie G.C., Stephens F.D., 1975 [122])

Andererseits bewirkt ein fötaler artifizieller VUR trotz normaler Ureterknospenausprossung im Tierversuch ebenfalls eine Nierengewebisdysplasie mit subkortikaler Zystenbildung und hypoplastischer Markpyramide [64]. So gesehen ist die Nierengewebisdysplasie nicht nur Symptom der fehlerhaften Ureterknospenausprossung wie der VUR, sondern auch als Folge des VUR zu betrachten. Demzufolge kann auch ein steriler VUR (in utero-Bedingungen) zumindest in einer bestimmten Phase der Nierenentwicklung zu Parenchymdysplasie führen [44].

#### 2.7.4 Renale Hypertonie

Im Kindesalter steht die renale Hypertonie unter den sekundären Hypertonieformen an erster Stelle, wobei die Nierenparenchymerkrankung mit 78% beteiligt ist [118,185]. Im Vordergrund steht noch vor der Glomerulonephritis die narbige Pyelonephritis als Folge einer Refluxnephropathie [185,190]. Daher sollte bei jeder Hypertonie im Kindesalter eine renale Genese ausgeschlossen werden.

Die zunehmende Veränderung der Nierenzirkulation infolge Narbenbildung führt über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zu einer renalen Hypertonie [5,7,184].

Studien haben gezeigt, dass eine einseitige Refluxnephropathie in 11% der Fälle zu einem Bluthochdruck führt und bei bilateraler Refluxnephropathie die Inzidenz einer Hypertonie sogar bei 18,5% liegt [81,204]. Sind vier oder mehr Nierenkelche befallen, so steigt die Hypertonierate auf 30% [204]. Die Latenzzeit bis zum Auftreten eines renalen Hypertonus beträgt mehr als 10 Jahre.

Wallace et al. fanden bei 12,8% der Patienten, die durchschnittlich 12 Jahre zuvor wegen eines vesikoureterorenen Refluxes operiert worden waren, eine Hypertonie [204]. Smellie et al. konnten bei 20% der Kinder mit Nierennarben einen arteriellen Bluthochdruck nachweisen [178].

Steffens und Humke untersuchten 1060 Kinder nach, die zu 96% erfolgreich wegen eines vesikoureterorenen Refluxes operiert wurden. Präoperativ wiesen 25,3% der Kinder Nierennarben auf, vor allem bei höhergradigem Reflux ( $\geq$  Grad III), ein Hypertonus war präoperativ in 0,6% aller Fälle nachgewiesen worden. Während eines 30-jährigen Beobachtungszeitraums stieg die Inzidenz der Nierennarben auf 30,5%, wovon 10,5% eine renale Hypertonie entwickelten. Bei Kindern ohne Parenchymnarben trat kein Bluthochdruck auf, somit sind Nierenparenchymnarben eine Voraussetzung für die Hypertonieentstehung. Die Hypertonie entwickelte sich bevorzugt zwischen dem 12. und 14. postoperativen Jahr [185].

Diese Daten entsprechen den Angaben anderer Autoren [18,91,204] und zeigen ein signifikant erhöhtes Hypertonierisiko auch nach erfolgreich operiertem Reflux. We-

gen der späten Manifestation ergeben sich praktische Konsequenzen für die postoperative Therapieempfehlung. Bei jedem wegen eines VUR operierten Kindes mit Nierenparenchymnarben sollte über die Pubertät hinaus im Erwachsenenalter jährlich einmal der Blutdruck kontrolliert werden [185].

Bei schlechter Funktion einer betroffenen Niere, einseitiger Refluxnephropathie und signifikanter Hyperreninämie im Nierenvenenblut kann durch Nephrektomie der Blutdruck normalisiert werden [185]. Bei segmentalen renalen Läsionen aufgrund einer Refluxnephropathie kann bei Nachweis einer Hyperreninämie aus dem superselektiv entnommenen Blut der zugehörigen Nierensegmentvene durch Nierenteilresektion der Blutdruck normalisiert werden [21].

### **2.7.5 Gedeihstörung**

Kinder mit vesikoureterorenenalen Reflux und rezidivierenden Harnwegsinfektionen neigen zu einer Gedeihstörung [46]. Smellie et al. zeigten, dass durch Vermeidung wiederholter HWIs durch eine antibiotische Prophylaxe ein normales Körperwachstum bei Kindern mit VUR erreicht werden kann [179]. Eine operative Korrektur des VUR hat ebenfalls einen positiven Effekt auf das Körperwachstum gezeigt [128].

### **2.7.6 Maturation der einfachen Refluxkrankheit**

Neugeborene sind häufiger betroffen, eine vesikoureterorenenalen Reflux in Assoziation mit rezidivierenden Harnwegsinfekten zu haben als ältere Kinder [111,172]. Dies lässt sich durch die Maturation (=Reifung/Spontanheilung) der einfachen Refluxkrankheit erklären. Durch das Körper- und Blasenwachstum des Kindes wird der submukös verlaufende Ureteranteil länger und das Verhältnis zwischen der Länge des submukösen Tunnels zum Durchmesser des Ureters nimmt zu, wodurch die Insuffizienz des passiven Verschlussmechanismus des ureterovesikalen Übergangs vermindert wird [111,189].

Der Refluxgrad ist der wichtigste prognostische Faktor. Je geringer der Refluxgrad, desto höher ist die Quote der Maturation. Je höher der Grad des VUR (in Kombination mit einer Lateralisation und zunehmenden Golfloch-Konfiguration des Ostiums), umso unwahrscheinlicher wird eine spontane Maturation [44]. Refluxgrade I und II heilen meist spontan aus [118]. Refluxgrade IV maturieren urodynamisch nur noch zum Teil, Refluxgrade V meist gar nicht mehr [172]. Olbing fand bei 63% der Grad I bis II-Refluxe, bei 35% der Grad III-Refluxe und nur bei 24% der Grad IV-Refluxe eine Spontanheilung [138,139]. Der Grad des VUR zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist somit umgekehrt proportional zur Wahrscheinlichkeit der Spontanheilung [97].

Die Maturationsfähigkeit hängt weiterhin vom Alter und Geschlecht des Kindes ab. So können im ersten Lebensjahr bis zu 73% VUR Grad I-III spontan maturieren. Bei den Graden IV und V sind es immerhin noch bis zu 44% nach 15 Monaten [209]. Generell sind die Chancen bei Knaben im Vergleich zu Mädchen etwas schlechter und bei beidseitigem Befall deutlich schlechter [50].

Bei fetal aufgefallener Hydronephrose mit Diagnose eines VUR im Neugeborenenalter beträgt die Maturationsrate in den ersten beiden Lebensjahren bei VUR Grad I-III bis zu 91% und bei Grad IV-V bis zu 18% [90].

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist die Länge des submukösen Tunnels [100].

Beidseitige Refluxe sistieren seltener als einseitige Refluxe [49,167]. Bei geringgradigem Reflux liegt die Spontanheilungsrate im ersten Jahr bei 50% und steigt dann nur noch um 10-20% im Laufe von weiteren 2 Jahren an [167].

Die Spontanheilungsrate bei Doppelnieren ist nach einer Studie von Lee et al. bei 105 Kindern identisch mit einer Spontanheilungsrate bei primären Reflux. Sie lag nach durchschnittlich 40 Monaten bei 85% bei Grad I-II Reflux und bei 36% bei Grad III-Reflux [110].

## 2.8 Diagnostik

Aufgrund der pränatalen Diagnostik hat sich der Diagnosezeitpunkt von Harnwegsfehlbildungen in die ersten Lebensmonate verlagert. Insbesondere Nieren- und Harnwegsanomalien, die mit einer Erweiterung der Harnwege einhergehen, können bereits durch die pränatale Sonographie ab der 18. Schwangerschaftswoche entdeckt werden [24,71]. Wird antenatal sonographisch eine Nierenbeckenerweiterung  $\geq 4\text{mm}$  entdeckt, empfiehlt man schon in der ersten Lebenswoche eine Ultraschalluntersuchung des Neugeborenen [126]. Aufgrund von Dehydratation ist eine Ultraschalluntersuchung jedoch in den ersten beiden Lebenstagen noch nicht sinnvoll [41]. Neuere Studien zeigten, dass postnatal das Röntgen-MCU vorerst nicht notwendig ist, wenn in 2 sonographischen Kontrollen (am 5.-7. Lebenstag sowie in der 3. Lebenswoche) die Nierenbeckenerweiterung  $< 7\text{mm}$  beträgt und keine weiteren Fehlbildungen/Auffälligkeiten vorliegen [89,114]. Die Inzidenz eines VUR bei isoliert antenataler Nierenbeckenerweiterung lag in einer Studie von 2003 bei 15%, wobei jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Grad der Nierenbeckenerweiterung und Grad des Refluxes gezeigt werden konnte [147], so dass andere Autoren bei jeder antenatalen Nierenbeckenerweiterung die Durchführung eines Röntgen-MCUs befürworten [195].

Hat man den Verdacht auf einen höhergradigen Reflux, dann sollte das Röntgen-MCU auf jeden Fall in der ersten Lebenswoche erfolgen, da gegebenenfalls Pathologien mit Obstruktion der Urethra nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden müssen [71]. Szintigraphische Untersuchungen der ableitenden Harnwege sollten, da die Nieren von Neugeborenen noch physiologischer Weise in ihrer Funktion eingeschränkt sind und die Untersuchung mit einer höheren Strahlenbelastung einhergeht, möglichst erst ab der 6. Lebenswoche durchgeführt werden [24].

Postnatal ist für die Diagnose VUR wegweisend dessen Leitsymptom: rezidivierende Harnwegsinfektionen [111].

Bei einem Knaben sollte schon nach dem ersten fieberhaften Harnwegsinfekt (HWI) die Diagnostik zum Ausschluß eines VUR eingeleitet werden. Aufgrund der höheren Inzidenz eines HWI auch ohne VUR bei Mädchen sollte hier nach dem zweiten, spätestens nach dem dritten fieberhaften HWI die entsprechende Diagnostik eingeleitet werden.

In der Diagnostik steht die Anamnese und hier besonders die Frage nach rezidivierenden Harnwegsinfektionen sowie die Familienanamnese bezüglich bereits aufgetretenem VUR im Vordergrund [44]. Weiterhin sollte nach den Miktionsgewohnheiten und Miktionsmustern im infektionsfreien Intervall gefragt werden. Anamnestische Hinweise für das zusätzliche Vorliegen einer Blasenfunktionsstörung sind zum Beispiel Harninkontinenz, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Miktionsaufschub („habituelle Harnretention“), auffällige Haltemannöver („squatting“), Miktionsauffälligkeiten („Stottermiktion“) sowie eine Obstipationsneigung oder/und Enkopresis [17].

Die Labordiagnostik sollte einen Urinstatus mit Analyse des Sediments und Bakteriologie, die Bestimmung der Nierenretentionswerte und ein kleines Blutbild enthalten.

Die klinische Untersuchung umfasst speziell das äußere Genitale und schließt Stigmata dysraphischer Störungen aus [44].

Bei etwa 18% der Fälle liegt eine assoziierte nicht-neurogene Blasenentleerungsstörung vor [201]. Bei dem Verdacht auf eine Blasenentleerungsstörung muss im Rahmen der weiterführenden Diagnostik eine Zystomanometrie (CMM) mit Uroflowmetrie durchgeführt werden [44].

Weitere, sehr häufig eingesetzte Untersuchungsmethoden beim Harnwegsinfekt im Kindesalter sind die bildgebenden Verfahren. Dabei stehen 3 Fragen im Vordergrund:

1. Besteht eine Obstruktion des ableitenden Systems, welche eine Entlastung erfordert?
2. Ist eine Beteiligung des Nierenparenchyms – eine Pyelonephritis – gegeben?
3. Ist ein vesikoureteraler Reflux vorhanden?

Um diese Fragen zu beantworten, gibt es eine Reihe von sonographischen und radiologischen Untersuchungsmethoden, welche im Folgenden genauer beschrieben werden.

## **2.8.1 Sonographische Diagnoseverfahren**

### **2.8.1.1 Sonographie**

Beim Auftreten jedes Harnwegsinfektes im Kindesalter ist eine Sonographie als Erstuntersuchung indiziert. Fehlende Strahlenbelastung, geringe Kosten, einfache Durchführbarkeit und die sehr gute anatomische Darstellbarkeit (bedingt durch die geringe Menge an Körperfett beim Kind) ließen dieses nicht-invasive Verfahren eine unersetzbare Methode sowohl in der VUR-Diagnostik als auch bei weiteren Verlaufskontrollen werden [56]. Es können einerseits Anomalien des Harntraktes (meistens bereits pränatal) sowie Nierenvolumen und -größe, Nierenparenchymechogenität mit Mark-Rinden-Differenzierung, Lage und die Harnleiter beurteilt werden. Desweiteren können VUR-assoziierte Merkmale, wie z. B. die Aufweitung der Ureteren und des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) zuverlässig erfasst werden (Tabelle 6) [56].

<b>1. (variierende) Nierenbeckendilatation</b>	→ > 7 mm (Neugeborenes); > 10 mm (älteres Kind)
<b>2. Ureterdilatation Kelchdilatation</b>	→ Ergänzende Befunde, die mit VUR assoziiert sein können.
<b>3. Verlust der Mark-Rinden Differenzierung und Zunahme der kortikalen Hyperechogenität</b>	→ bedingt durch hohen intravesikalen Druck sowie Ischämie ⇒ Glomerulumschaden + Nierendysplasie
<b>4. Nierendysplasie</b>	→ charakterisiert durch kleine Nieren sowie Nierenrindenverlust (schon in utero möglich)
<b>5. Ureter- und Beckenwandverdickung</b>	→ unspezifisch
<b>6. Vergrößertes Blasenvolumen</b>	

Tab. 6: VUR-assoziierte Ultraschallzeichen, nach Fotter [56]

Unter Berücksichtigung all dieser Ultraschallzeichen ist es möglich, 65 – 85% aller Patienten mit VUR, vor allem der Grade III-IV zu erkennen [56].

Zusätzlich kann sonographisch nach Miktions das Vorhandensein einer Restharmmenge sowie die Blasenkonfiguration und -wanddicke zur Erkennung einer Detrusorhypertrophie geprüft werden. Dies können Anhaltspunkte für das zusätzliche Vorliegen einer Blasenfunktionsstörung sein [17].

### 2.8.1.2 Echoverstärkte Miktionsurosonographie (MUS)

Die Sensitivität der konventionellen Ultraschalluntersuchung kann durch die sonographische Refluxprüfung mittels echoverstärkter Miktionsurosonographie erhöht werden. Ein höhergradiger VUR wird somit bis zu 90% erfasst [80]. Hierzu wird der Patient entsprechend der Vorbereitung und Durchführung der Miktionszyst-

urethrographie (MCU) katheterisiert. Nach Entleerung der Harnblase über den Katheter erfolgt in Bauchlage zunächst die sonographische Ausmessung der Nieren („Leerbild“). Anschließend erfolgt primär in Bauchlage über den transurethralen Katheter die langsame Auffüllung der Blase mit einer Flüssigkeit mit aufgeschäumten feinsten Gasbläschen („microbubbles“, z.B. Luft oder CO<sup>2</sup>) oder mit dem Ultraschallkontrastmittel Levovist® unter ständiger Darstellung der Nieren alternierend im Längs- und Querschnitt [44]. Bei einem vesikoureterorenen Reflux werden diese Gasbläschen im Nierenbeckenkelchsystem sonographisch sichtbar [19]. Levovist® ist für die MUS in Deutschland zugelassen. Bei der intravesikalen Anwendung des Kontrastmittels seit 10 Jahren sind keine Nebenwirkungen berichtet worden [38].

Während der Untersuchung kann der Patient umgelagert und somit von ventral der paravesikale Raum sonographisch beurteilt werden. Es ist dadurch möglich, sowohl Veränderungen des Nierenbeckens als auch des distalen und proximalen Ureters zu erfassen. Nach Abschluss der Blasenfüllung kann im Sitzen oder in der dem Kind sonst gewohnten Miktionsstellung das Nierenbeckenhohlraumssystem unter der Miktion beurteilt werden [40]. Abschließend wird die Restharmenge bestimmt [80].

Die Sensitivität des sonographischen Refluxnachweises beträgt ebenso wie die szintigraphische und die radiologische Miktionszystourethrographie (MCU) 60-70% [24]. Im Gegensatz zu den beiden anderen Methoden kommt sie jedoch ohne ionisierende Strahlung aus und erlaubt deshalb während einer Untersuchung die Prüfung mehrerer Miktionen, was die Treffsicherheit des Refluxnachweises signifikant erhöht [24]. Bei der MUS besteht, ähnlich wie bei der MCU, die Möglichkeit, die Ausprägung des Refluxes in 5 Refluxgrade, vergleichbar der internationalen Refluxgraduierung, einzuteilen [39]. In Bezug auf die Gradeinteilung stimmen MUS und MCU in über 80% überein [38]. Die Morphologie des unteren Harntraktes, insbesondere der Harnröhre kann jedoch nicht beurteilt werden, weswegen bei Jungen als erste Refluxuntersuchung ein MCU gemacht werden sollte [38]. Als Reflux-Kontrolle, z.B. postoperativ oder auch als Screening-Methode von Risikopatienten (z.B. Einzelniere (37%), subpelvine Stenose (25%), multizystische Nierendegeneration (28%), Reflux bei Verwandten 1.Grades (32%)) ist die MUS eine Alternative [44].

---

Als Nachteile der sonographischen Refluxdiagnostik gelten [40]:

- Nichterfassung des VUR I. Grades und partiell des II. Grades
- Oft unzureichende Beurteilung des vesikoureteralen Übergangs
- Fehlende Beurteilbarkeit der Urethra

## **2.8.2 Radiologische Diagnoseverfahren**

### **2.8.2.1 Röntgen-Miktionszystourethrogramm (MCU)**

Die exakte Graduierung des VUR bestimmt das weitere therapeutische Vorgehen. Daher sollte ein Röntgen-Miktionszystourethrogramm (MCU) baldmöglichst durchgeführt werden [44,56]. Dabei werden wie oben beschrieben 5 Refluxgrade unterschieden. Vor Durchführung eines MCUs sollte ein bakteriuriefreies Intervall von mindestens 2, vorzugsweise 4 Wochen eingehalten werden. Zum einen, da ein Ödem am ureterovesikalen Übergang vorübergehend einen VUR auslösen kann. Zum anderen kann der intravesikale Druck während einer akuten Harnwegsinfektion ansteigen [111]. Desweiteren besteht bei allen retrograden Darstellungen der ableitenden Harnwege die Gefahr der Keimaszension mit nachfolgender Pyelonephritis und im Extremfall Urosepsis. Floride Entzündungen des Harntraktes würden die Gefahr der Keimverschleppung nochmals erhöhen [97].

Das MCU nimmt gegenwärtig aufgrund seiner morphologischen und funktionellen Aussagekraft die zentrale Stellung in der Diagnostik des unteren Harntraktes ein [172] und gilt als Goldstandard zur Aufdeckung und Graduierung eines vesikoureterorenalen Refluxes oder zur weiteren Abklärung einer pränatal diagnostizierten fetalen Uropathie [25,54,108,109].

Es können weiterhin damit Aussagen zur Blasenmorphologie und Blasenkapazität gemacht werden und in der Aufnahme nach der Miktion entweder die vollständige Blasenentleerung oder eine infravesikale Obstruktion sowie Restharnbildung dokumentiert werden [172].

Ein MCU ist ab dem ersten Lebenstag aussagekräftig. Eine Sedierung ist bei schonender Katheterisierung nicht nötig. Keinesfalls sollte das MCU in Narkose durchgeführt werden, da es das Kind unnötig belastet und die Gefahr falsch positiver Befunde birgt [44]. Erstens bewirkt eine Narkose nachweislich eine Reduzierung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und somit auch der Urinflußrate [125]. Dies kann fälschlicherweise zur Aufdeckung eines VUR führen bzw. zu einer zu hochgradigen Einstufung eines vorhandenen VUR [120,196].

Zweitens können beim wachen Kind dynamische Blasenentleerungsuntersuchungen durchgeführt werden. Dadurch können die Verhältnisse im Bereich des Blasenhalses und der Harnröhre genauer dargestellt werden und die wahre Blasengröße kann besser abgeschätzt werden als beim narkotisierten Kind [111].

Lässt sich bereits bei Blasenfüllung ein VUR nachweisen, spricht man von einem „low-pressure“-Reflux. Erscheint ein Reflux nur während der anschließenden Miktion, spricht man von einem „high-pressure“-Reflux, welcher zumeist geringgradigere Refluxgrade aufweist und geringere Auswirkungen auf das Nierenparenchym hat als ein „low-pressure“-Reflux [111].

Es zeigte sich, dass bei einer Untersuchung mit wiederholten Kontrastmittelfüllungen der Blase effizienter ein Reflux nachgewiesen werden kann. Insgesamt erhöht sich dadurch die Nachweisrate um 3% in der zweiten und um 4% in der dritten Füllung [56].

Ein MCU ist indiziert:

- nach jedem fieberhaften Harnwegsinfekt
- als Screening bei Zwillingsgeschwistern von Kinder mit VUR
- bei kongenitaler bilateraler Hydronephrose

### **2.8.2.2 Ausscheidungsurographie (AUG)**

Das Indikationsspektrum der AUG ist insbesondere durch die Möglichkeiten der Sonographie, der Magnetresonanz (MR) -Urographie und in einzelnen Fällen durch die

Computertomographie (CT) erheblich eingeschränkt. Abgesehen von speziellen Fragestellungen, z.B. Urolithiasis, ist die AUG im Kindesalter heute nicht mehr gerechtfertigt [24].

Bei der Ausscheidungsurographie (auch als intravenöse Pyelographie (IVP) bezeichnet) nutzt man die Eigenschaft der wasserlöslichen, jodhaltigen Kontrastmittel (KM), nach intravenöser Infusion hochkonzentriert über die Nieren und die ableitenden Harnwege ausgeschieden zu werden [97].

Die KM-Dosierung für die AUG ist altersabhängig [24]:

- Neugeborene: 3ml/kg KG (max. 15ml)
- Säuglinge: 2,5ml/kg KG (max. 25ml)
- Kleinkinder: 1ml/kg KG (max. 60ml)

Der Vorteil der Ausscheidungsurographie liegt darin, dass eine feinstrukturelle Beurteilung vor allem des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) und der Uretern mit hoher Sensitivität und Spezifität möglich ist. Die Untersuchung ist wegen ihrer geringen apparativen Erfordernisse in fast allen Röntgenabteilungen durchführbar. Sie ermöglicht über die Beurteilung der Morphologie hinaus eine Darstellung der Ausscheidungsfunktion der Nieren [97]. Weiterhin geben die in festgesetzten zeitlichen Abständen angefertigten Röntgenbilder des Ausscheidungsurogramms Informationen über Nierengröße, Anomalien im Harntrakt, wie z.B. Doppelnierenbildung sowie über möglich vorhandene Harnwegsobstruktionen, Megaureteren, Blasendivertikel oder Blasenrestharmenge.

Für die Erfassung und Charakterisierung segmentaler Nierennarben ist die intravenöse Ausscheidungsurographie am gründlichsten validiert. Die dabei zu erkennende Hodson-Trias umfasst: (1) Einziehung der Nierenoberfläche, (2) Verplumpung des zugehörigen Kelchendes, (3) Verdünnung des Parenchymsaums (Abb. 10) [78].

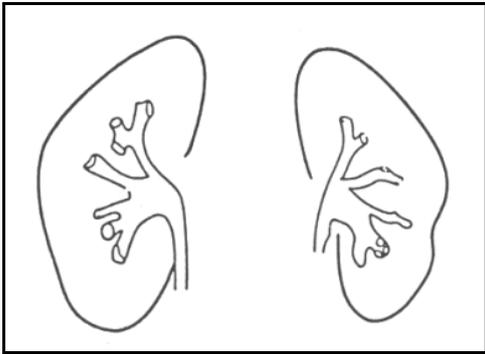


Abb. 10: Hodson-Trias bei der intravenösen Urographie bei segmentaler Nierennarbe links: Einziehung der Nierenoberfläche, Verplumpung des zugehörigen Kelchendes, Verdünnung des Parenchyms. Rechte Niere normal, Olbing 2002 [140]

Hauptnachteil dieses Verfahrens liegt in der vergleichsweise hohen Strahlenbelastung für den Patienten. Außerdem werden Parenchympnarben nicht als Zonen verminderter Funktion dargestellt. Das AUG ist somit nicht zur Verlaufskontrolle, d.h. zur Beurteilung des Fortschreitens der pathologischen Nierenveränderungen geeignet. Die fehlende bzw. nur indirekt durch Verdrängung und Infiltration nachweisbare Darstellung von Strukturen außerhalb des harnableitenden Systems, die besser sonographisch beurteilt werden können, ist ein weiterer Nachteil. Außerdem beschränkt die Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe die Methode auf Patienten mit erhaltener Nierenfunktion. Zusätzlich wirkt das KM als osmotisches Diuretikum und bindet im Nierenbecken zusätzlich Wasser, erhöht somit den hydrostatischen Druck im NBKS. Dies kann bei akuter Abflussbehinderung und erhaltener Ausscheidungsfähigkeit eine Ruptur des NBKS zur Folge haben [97].

### 2.8.3 Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren

#### 2.8.3.1 Direktes Nuklid-Miktionszysturothrogramm (d-N-MCU)

Es basiert auf der gleichen Technik wie das Röntgen-MCU, wobei hier jedoch die Blase mit einem radioaktiv markierten Tracer (z.B. Tc-99m MAG3, Tc-99m-DTPA) aufgefüllt wird. Die Bildgebung erfolgt über die Gamma-Kamera über den gesamten Zeitraum der Untersuchung. Vorteile dieser Methode gegenüber dem Röntgen-MCU liegen in der geringeren Strahlenbelastung und der Möglichkeit einer dauerhaften Aufzeichnung, wodurch auch ein intermittierender VUR gesehen werden kann. Weiterhin zeigten verschiedene Studien, dass das direkte Nuklid-MCU eine höhere Sensitivität in der Entdeckung eines VUR aufweist als das Röntgen-MCU [150,191]. Ein Nachteil ist die geringere anatomische Auflösung als beim Röntgen-MCU. Eine Einteilung des VUR ist nur in 3 statt in 5 Grade wie beim Röntgen-MCU möglich [199] (Abb. 11, 12). Außerdem erlaubt es keine Beurteilung von Blase und Urethra, weswegen Urethralklappen, Blasendivertikel oder Ureterozelen beim direkten Nuklid-MCU nicht entdeckt werden können [36,131].

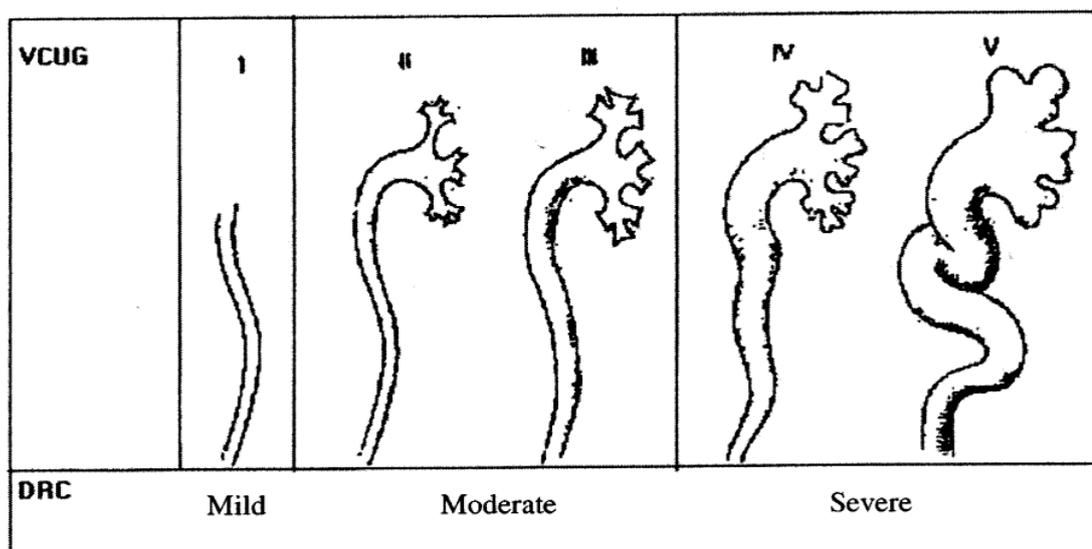


Abb. 11: Refluxgrade beim Röntgen-MCU (VCUG) und direktem Nuklid-MCU (DRC), Unver et al, 2006 [199]

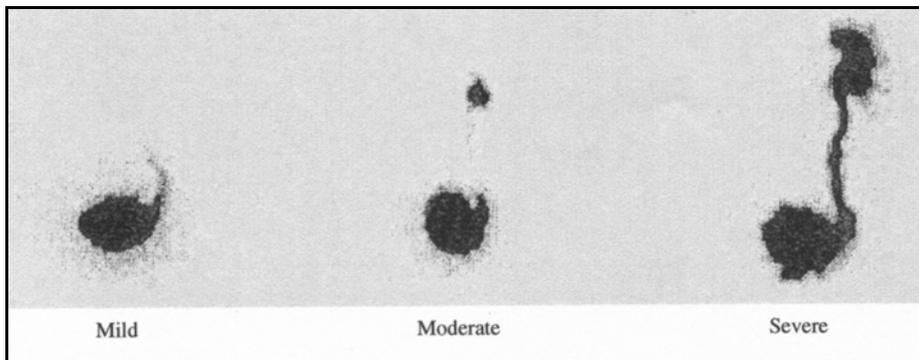


Abb. 12: Refluxgradeinteilung beim direkten Nuklid-MCU, Unver et al, 2006 [199]

### 2.8.3.2 Indirektes Nuklid-Miktionszysturothrogramm (id-N-MCU)

Hier wird der radioaktiv markierte Tracer intravenös verabreicht und das Vorhandensein eines VUR wird erst in der späten Phase der Untersuchung, nach der Miktion beurteilt. Daher ist dieses Verfahren bei Harntransportstörungen nicht geeignet. Weiterhin verlangt diese Technik eine gute Mitarbeit vom Kind und ist daher für Kinder unter 5 Jahren nicht anwendbar. Die Nachteile sind die gleichen wie beim direkten Nuklid-MCU. Der einzige Vorteil ist, dass eine Katheterisierung der Blase nicht nötig ist [56].

### 2.8.3.3 Nierenzintigraphie

Bei einer Nierenzintigraphie können je nach Fragestellung unterschiedliche Radiopharmaka verwendet werden. Eine statische Nierenzintigraphie zum Beispiel, bei der als Radiopharmakon Technetium-99m DMSA verwendet wird, zeigt nur funktionsfähiges Nierenparenchym. Dadurch lassen sich mit einer DMSA-Szintigraphie Nierenparenchymnarben besonders gut erfassen [44], welche ab einem Refluxgrad III bei etwa 19% der Fälle nachweisbar sind [65]. Die Nierenzintigraphie mit DMSA ist eine ideale Methode zur Beurteilung von Nierennarben sowie der fehlenden Nierenfunktion und zur Beurteilung der Nierenmorphologie [12].

Die Hauptaufgabe einer quantitativen Nierenfunktionsszintigraphie, bei der als Radiopharmakon Technetium-99m MAG3 verwendet wird, liegt hingegen in der Bestimmung der Gesamtclearance, der seitengetrenten Nierenfunktion und der Harnabflußverhältnisse [13]. Somit können assoziierte primäre oder sekundäre Harnabflußbehinderungen, die bei 3,5-11% zu finden sind, erkannt werden [27]. Zur Differenzierung einer organischen Harnabflußbehinderung von einer funktionellen Retention kann am Ende der Basisuntersuchung bei noch deutlich nachweisbarer Restaktivität im Nierenbecken ein Provokationstest durch i.v.-Applikation von 0,5mg/kg KG Furosemid angeschlossen werden. Liegt eine kompensierte Abflussstörung vor, so ist nach Furosemidgabe über der betroffenen Niere innerhalb weiterer 15 Minuten ein Aktivitätsabfall um mindestens 50% zu erwarten. Bei einer dekompenzierten obstruktiven Uropathie fällt diese Abnahme deutlich schwächer aus oder fehlt ganz [24].

Weiterhin kann bei dieser Untersuchungstechnik die renale Durchblutung abgeschätzt sowie funktionsfähiges Nierenparenchym dargestellt werden. Eine weitere Indikation ist der Verdacht auf einen vesikorenenalen Reflux, da geprüft werden kann, ob radioaktiver Urin aus der Blase in die Niere zurückfließt.

Während im 1. Lebensjahr die MAG3-Clearance zur Nierenfunktionsprüfung und zum Harntransport Diagnosemethode der Wahl ist, wird bei Kindern jenseits des 1. Lebensjahres, insbesondere nach Harnwegsinfektionen, die DMSA-Szintigraphie in den Vordergrund treten, um vor allem genau Nierennarben darstellen zu können [71].

#### **2.8.4 Urethrozystoskopie**

Die genaue Ostiumlokalisation und Konfiguration korreliert mit der Maturationswahrscheinlichkeit des VUR und ist deshalb im Rahmen des therapeutischen Konzeptes von großer Bedeutung [44]. Die zystoskopische Untersuchung erlaubt die Bestimmung der Konfiguration und Position der Ureterostien, des Insuffizienzgrades der Ostien beim Anspülen, der submukösen Tunnellänge und paraureteralen Wand Schwächen sowie eine Beurteilung der Urethra und der Beschaffenheit des Blasengrundes und -körpers [140]. Sie ist jedoch ein invasiver Eingriff und kann im Kin-

desalter nur in Narkose erfolgen. Als reine diagnostische Maßnahme ist sie aus diesem Grunde nicht geeignet. Es sollte nur eine Zystoskopie durchgeführt werden, wenn als therapeutische Option in gleicher Sitzung eine endoskopische Anti-refluxplastik durchgeführt werden kann [44].

### 2.8.5 MR-Urographie

Die MR-Urographie hat für die Harnwegsdiagnostik im Kindesalter zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dabei ermöglicht sie nicht nur eine detaillierte Darstellung des Hohlraumsystems, sondern erlaubt auch die Erfassung funktioneller Informationen. Das Indikationsspektrum zur MR-Urographie umfasst in erster Linie die Abklärung von Nieren- und Harnwegsanomalien, insbesondere:

- Dilatation des oberen Harntrakts
- Komplizierte doppelte Nierenanlagen
- Ektope Ureteren
- Zystische Nierenerkrankungen

Zum weiteren Indikationsspektrum zählen:

- Pyelonephritische Läsionen
- Refluxnephropathie

Studien haben gezeigt, dass die kontrastverstärkte MRT nicht nur in der Detektion von pyelonephritischen Veränderungen, sondern auch in der frühen Unterscheidung zwischen akut entzündlichen Parenchymveränderungen und Parenchymnarben der DMSA überlegen ist [38,101,119]. Die MRT hat den Vorteil, dass sie neben der fehlenden Strahlenexposition auch eine sehr detaillierte morphologische Darstellung bietet. Außerdem besteht die Möglichkeit, die seitengetrennte Nierenfunktion MR-tomographisch zu untersuchen. Diese kombinierte Erfassung detaillierter morphologischer und funktioneller Information des oberen Harntraktes ohne Strahlenexposition

ist ein großer Vorteil der MR-Urographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren [24]. Allerdings ist die MR-Urographie bei kleinen Kindern nur in Narkose möglich.

### **2.8.6 Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) ist wegen der sehr hohen Strahlenbelastung nur bei strenger Indikation, bei fehlendem Zugang zum MRT oder fehlender Narkose-/ Sedierungsmöglichkeit in Erwägung zu ziehen. Die Indikation zur CT des Urogenitaltrakts im Kindesalter besteht bei Urolithiasis, Abzess und traumatisch bedingten Organverletzungen. [24,38]. Bei einem komplizierten HWI mit Steinproblematik kann die Bildgebung mittels CT der MRT vorgezogen werden [38].

## **2.9 Therapie**

### **2.9.1 Therapieprinzipien**

Das Ziel jeder Behandlung ist der Erhalt der Nierenfunktion. Dafür müssen in jedem Fall weitere pyelonephritische Schübe verhindert werden, da hiermit irreversibler Funktionsverlust verbunden ist [44].

Prinzipiell stehen zwei verschiedene Therapieansätze zur Verfügung [44]:

- Konservative Therapie durch Durchführung einer antibiotischen Langzeitprophylaxe unter Ausnutzung spontaner Maturation des VUR. Gegebenenfalls begleitende Behandlung bestehender Blaseninstabilität mit einem Anticholinergikum.
  
- Operative Therapie durch Beseitigung des VUR offen operativ oder endoskopisch.

Bei bestehender Detrusorinstabilität sollte drei bis sechs Monate unterstützend mit einem Anticholinergikum behandelt werden [44].

Die Indikationsstellung konservative / operative Therapie wird einerseits vom Refluxgrad, andererseits vom Alter des Kindes, der Compliance der Eltern und dem Auftreten von Durchbruchsinfektionen bestimmt.

Der Wert der konservativen Behandlung rezidivierender Harnwegsinfektionen bei VUR durch konsequente antibiotische Therapie zur Vermeidung weiterer Harnwegsinfektionen ist unbestritten. Voraussetzung ist eine gute elterliche Compliance und medikamentöse Verträglichkeit. Es wird eine kontinuierliche low-dose Antibiotikaprophylaxe durchgeführt [53].

Ist die Compliance insuffizient oder kommt es zu Durchbruchsinfektionen, ist eine invasive Therapie indiziert, um einer dauerhaften Schädigung der Nieren vorzubeugen. Eine primäre invasive Therapie ist bei hochgradigem (Grad IV-V) VUR indiziert, falls dieser nicht im Laufe des ersten Lebensjahres sistiert.

Beim sekundären Reflux wird zunächst versucht, die Ursache des VUR medikamentös oder operativ zu beseitigen [4].

**Indikationen zur konservativen Therapie sind: [44]**

- VUR Grad II-V bei Neugeborenen (wegen großer Spontanmaturationschance)
- VUR Grad II-V im 1. Lebensjahr (wegen großer Spontanmaturationschance)
- VUR Grad II und III ab dem 2. Lebensjahr bei Ablehnung operativer endoskopischer Behandlung

**Indikationen zur endoskopischen Therapie sind: [44,53]**

- Persistierender Reflux Grad II - IV im 1. Lebensjahr nach mindestens sechsmonatiger, antibiotischer Langzeittherapie, insbesondere bei Durchbruchinfektionen unter konsequenter Low-dose-Antibiotikaprophylaxe und insuffizienter elterlicher Compliance
- VUR Grad II-III ab dem 2. Lebensjahr

**Indikationen zur offen chirurgischen Therapie sind: [10,44,53]**

- Hochgradiger VUR Grad IV –V ab dem 2. Lebensjahr (wegen keiner oder nur sehr geringer Chance auf Spontanmaturation)
- VUR Grad II-III ab dem 2. Lebensjahr bei Versagen der endoskopischen Therapie
- Refluxpersistenz über das erste Lebensjahrzehnt hinaus
- Paraostiale Blasendivertikel
- Assoziierte distale Ureterstenosen
- Verzögertes Nierenwachstum, Auftreten neuer Nierennarben, Verschlechterung der Nierenfunktion

### 2.9.2 Konservative Therapie

Jeder nachgewiesene VUR ist nach derzeitiger Auffassung therapiebedürftig. Die Behandlung eines vesikoureteralen Refluxes kann konservativ, d.h. durch medikamentöse Infektionsprophylaxe erfolgen. Akut besteht die Wirkung der konservativen Therapie in der Infektsanierung und prophylaktisch in der Vermeidung erneuter ascendierender Infektionen des Harntraktes, der daraus resultierenden Pyelonephritiden und dadurch fortschreitenden Nierenparenchymschäden [159]. Bei der konservativen Therapie wird das spontane Verschwinden des Refluxes mit zunehmendem Alter des Patienten (Maturationsfähigkeit des refluxiven Ostiums) abgewartet.

Die konservative Therapie besteht aus der Gabe einer antibiotischen low-dose-Dauerprophylaxe. Bedingung für eine Dauerprophylaxe ist deren Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit für den Patienten. Die Wirksamkeit der konservativen Therapie hängt entscheidend von der elterlichen Compliance ab, wobei es aber auch bei nachweislich ausreichenden Antibiotikumsiegeln in 4-28% zu signifikanten Durchbruchinfektionen kommt, in steigendem Maß bei höhergradigen VUR [173]. In diesen Fällen muss eine operative Therapie nach Ausschluss einer Blasenentleerungsstörung in Erwägung gezogen werden [44].

Zur Dauerprophylaxe wird bei Patienten bis zur 6. Lebenswoche z.B. Amoxicillin oder Ampicillin empfohlen. Diese Medikation birgt die Gefahr der Resistenzentwicklung gegen Fäkalkeime, jedoch hat sie die geringsten Nebenwirkungen für Neugeborene [10]. Bei Patienten, die älter als 6 Wochen sind, wird entweder ein Cephalosporin (Cephalexin entspr. 10 mg/kg KG/Tag), Trimethoprim entspr. 2mg/kg KG/Tag oder Nitrofurantoin entspr. 2 mg/kg KG/Tag verwendet. Die Medikation wird in einer Einzeldosis abends gegeben und deckt das Spektrum der zu Harnwegsinfektionen führenden Erreger gut ab.

Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfamethoxazol) stellt ein Medikament zweiter Wahl dar, da 10% der E.coli-Stämme, in 90% der HWIs nachgewiesene Erreger, dagegen resistent sind und Nebenwirkungen wie Leuko- und Thrombozytopenien auftreten können.

Die Antibiotikaprofylaxe wird bis zum spontanen Sistieren des Refluxes oder bis zur offen operativen bzw. endoskopischen Korrektur durchgeführt.

Im 1. Lebensjahr sollte die 1. Wahl der Behandlung auch bei höhergradigem VUR die konservative Therapie mit antibiotischer Langzeitprophylaxe sein. Die Reevaluation des VUR erfolgt in der Regel nach 1 Jahr [71].

### **2.9.3 Operative Therapie**

Die operative Therapie hat das Ziel, den bestehenden VUR chirurgisch zu beseitigen, um so das Nierenparenchym vor erneuten Infektionen und weiterer Narbenbildung zu schützen [44].

Hierbei bestehen grundsätzlich zwei verschiedene Möglichkeiten:

- Endoskopisch (Endoskopische Antirefluxplastik)
- Offen chirurgisch (Ureterreimplantation)

#### **2.9.3.1 Endoskopische Refluxkorrektur**

Die endoskopische Antirefluxplastik ist ein minimal invasiver Eingriff [44]. Transurethral endoskopisch wird mit einer Injektionsnadel Fremdmaterial unter die Schleimhaut der Harnleiterhinterwand in Höhe des Harnleiterostiums appliziert. In Abhängigkeit von der Größe des Ostiums wird mit unterschiedlichen Mengen (bis zu 5 ml) ein submuköses Polster erzeugt, welches die Schleimhaut der Harnleiterhinterwand pelottenartig der Harnleitervorderwand annähert, so dass die klaffende Harnleiteröffnung „verschlossen“ wird. Das ehemals klaffende Ostium muss dann als halbmondförmiger Schlitz imponieren [59,61,162]. Hierdurch ergibt sich eine schlitzförmige fischmaulartige Umformung des Ostiums, wodurch Antirefluxivität erreicht werden kann (Abb.: 13).

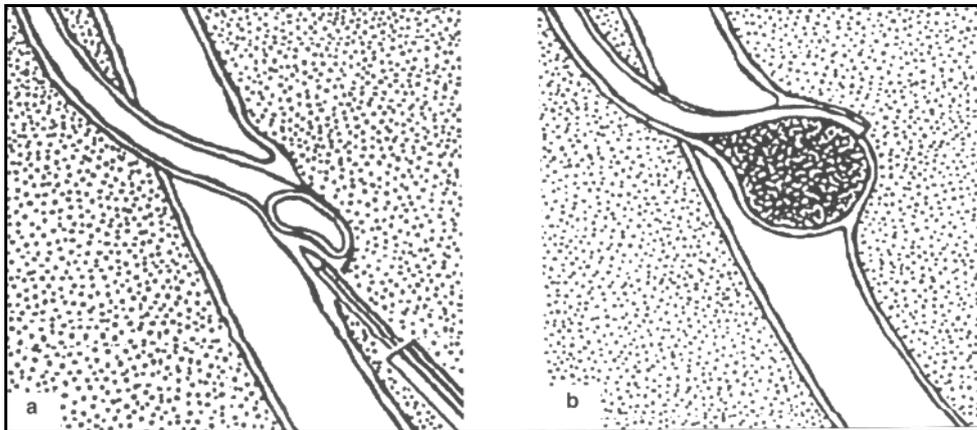


Abb. 13: Schematische Darstellung der subureteralen endoskopischen Unterspritzung, modifiziert nach Frey et al. [59]

Korrekte Positionierung der Injektionsnadel a) sowie des Kollagendepots b)

Während der Erstautor Matouschek 1981 als Material für die submuköse Injektion Teflon verwendete [10], sind in jüngere Zeit alternative Substanzen wie bovines Kollagen [117] oder Dextran-Polysaccharide = Dextranomere [188] zur Anwendung gekommen. Teflon wird heutzutage trotz vergleichsweise guter Ergebnisse wegen seiner Migrationsfähigkeit nicht mehr verwendet [99].

Trotz anfänglich berichteter guter Ergebnisse mit Refluxfreiheit von bis zu 82% treten bei bovinem Kollagen bei 62-78% trotz mehrfacher Injektionsbehandlungen Langzeitrezidive auf [157]. Dies ist am ehesten mit einem Substanzverlust und damit mangelnder Ostiumumformung im Verlauf zu erklären. Aus diesem Grund wurde Kollagen ebenfalls zur Unterspritzung beim Reflux weitgehend aufgegeben [55].

Eine retrospektive Studie von 2001 wertete die Ergebnisse von 221 Patienten aus, welche bei bekanntem VUR mit Dextranomer unterspritzt wurden. Bei 75% wurde mit dieser Behandlung ein Reflux Grad I oder weniger erreicht, allerdings benötigten hierfür 30% 2, 3,6% 3 Implantationen. 85% hatten anschließend keinen dilatierenden Reflux mehr. Bei einem Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 5 Jahren zeigte sich hier bei den Patienten im Verlauf keinerlei Verschlechterung der Ergebnisse [106]. Bei komplexeren Fällen von vesikoureteralen Reflux (persistierender

Reflux nach Reimplantation, VUR bei neurogener Blasenentleerungsstörung, VUR bei beidseitigem Hutch-Divertikel, VUR bei Ureterozele, VUR bei Doppelnieren oder hinteren Harnröhrenklappen) konnte in der Studie von Perez-Brayfield et al. nach einmaliger Unterspritzung mit Dextranomer ein Sistieren des VUR in 68% der Fälle beobachtet werden [145].

In einer Metaanalyse von 2006 [51] wurden die Daten von 5.527 Patienten und 8.101 Niereneinheiten, welche endoskopisch bei VUR unterspritzt wurden, ausgewertet. Dies zeigte, dass nach der ersten Unterspritzung die Erfolgsrate bei Grad I und II-Reflux 78.5%, bei Grad III-Reflux 72%, bei Grad IV-Reflux 63% und bei Grad V-Reflux 51% betrug. Blieb die erste Unterspritzung erfolglos, hatte die zweite Behandlung eine Erfolgsrate von durchschnittlich 68%, eine dritte Behandlung von durchschnittlich 34%. Signifikant geringer war der Erfolg bei Doppelnieren (50%) sowie bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen (62%).

Die Indikation zur endoskopischen Antirefluxplastik liegt eher in einer temporären Refluxverhinderung oder zumindest Refluxminderung bis zur spontanen Maturation als Alternative zur antibiotischen Langzeitprophylaxe [44].

### **2.9.3.2 Operative Refluxkorrektur (Ureterreimplantation)**

Die operative Refluxkorrektur gewährleistet eine hohe Erfolgsquote von etwa 95% bei gleichzeitig geringer Komplikationsrate (Grad II: 99%, Grad III und IV: 98%, Grad V: 80%) (42).

Alle Methoden haben ein gemeinsames Ziel, nämlich die Bildung eines ausreichend langen submukösen Harnleitertunnels [4], welcher ungefähr das Fünffache des Ureterdurchmessers betragen sollte [143]. Dies garantiert passive Antirefluxivität [44].

Stellvertretend für die Vielzahl der Operationsmethoden seien die in Deutschland am häufigsten zur Anwendung kommenden genannt [3].

---

Prinzipiell unterscheidet man 3 verschiedene Vorgehensweisen:

- a. rein intravesikal  
(Politano-Leadbetter 1958 [148], Cohen-Methode (Abb.15 und 17))
- b. rein extravesikal  
(Lich-Gregoir-Methode) 1961 und 1964 [67,113]: (Abb.16)
- c. kombiniert intra-extra-vesikal  
(modifizierte Politano-Leadbetter-Methode)

Bei den rein intravesikalen Techniken erfolgt die Präparation des Harnleiters nach Auslösung des Ostiums von der Blase aus. Der Retrovesikalraum und die darin verlaufende Innervation werden so geschont. Daher ist bei der Technik z. B. nach Cohen die Operation beidseits in einer Sitzung durchführbar [116]. Der refluxive Ureter wird im Bereich des kontralateralen Ureterostiums fixiert. Die neue submuköse Tunnelstrecke kommt somit transtrigonal zu liegen mit lateralem Verlauf. Nachteil ist hier allerdings, dass sich eine ggf. später nötig werdende endoskopische Harnleiterschienung (z.B. in der Schwangerschaft) wegen des lateralen Verlaufs schwierig gestalten kann [71].

Bei der Methode nach Lich-Gregoir wird der Harnleiter rein extravesikal präpariert ohne Eröffnung der Blase. Die Uretermündung bleibt an ihrer Position. Die Bildung eines submukösen muskulären Tunnels wird durch Inzision der muskulären Blasenwand (streng im Bereich der Hinterwand) und Versenken des terminalen Ureters in diese durch Wiedervereinigung der Muskelwand erreicht. Dadurch kann es zur Kompromittierung der Blaseninnervation durch die Durchtrennung des M. detrusor kommen. Wegen der Gefahr zumindest temporärer Blasenentleerungsstörungen sollten deshalb extravesikale oder kombinierte intra-extra-vesikale Ureterreimplantationen

nicht bilateral in einer Sitzung vorgenommen werden. Das Verfahren ist nicht anwendbar bei falscher Position des Ostiums [72].

Für die meisten Indikationen, auch beim Doppel- und Megaureter, hat sich die Modifikation des Verfahrens von Politano-Leadbetter mit extravasikaler retroperitonealer Präparation bewährt. Hierbei sind jedoch zur Vermeidung von Komplikationen weitere Schritte genau zu beachten (Abb. 14) [72].

Bei der modifizierten Technik nach Politano-Leadbetter besteht die Modifikation in einer extravasikalen Präparation des Harnleiters [71]. Dadurch können die Gefahr einer Peritonealverletzung minimiert und die neue Eintrittsstelle des Harnleiters (Neohiatus) ideal positioniert werden. Nach Absetzen des Harnleiters im Bereich des Blaseneintritts von extravasikal erfolgt die retroperitoneale Präparation, um den Harnleiter zu mobilisieren. An geeigneter Stelle (kranial und medial vom alten Ostium) wird der Neohiatus im Bereich des M. detrusor geschaffen und der Harnleiter in die Blase gezogen [71]. Der Neohiatus darf nicht an der lateralen Wand liegen, da der Ureter sonst aus der idealen gestreckten Position bei zunehmender Blasenfüllung noch weiter nach lateral verschoben und damit abgelenkt würde [72]. Anschließend wird mit einem Scherchen der submuköse Tunnel präpariert, der Harnleiter durch diesen gezogen und das Neoostium fest am Trigonum mit einer kräftigen Naht verankert [71]. Die neue Mündungsstelle soll unter Beachtung des kontralateralen Ostiums so weit medial und so weit distal im Bereich des Trigonums wie möglich angelegt werden. Im ausreichend weiten Tunnel muß der Ureter ohne Spannung zu liegen kommen [72]. Die Blase wird bis zum Abschluss der primären Wundheilung suprapubisch für 5-6 Tage abgeleitet. Eine temporäre Ableitung des neu implantierten Harnleiters, sei es über eine perkutan ausgeleitete oder eine innere Schiene, kann durchgeführt werden. In unserem Haus wird dies aber nicht mehr angewendet [71].

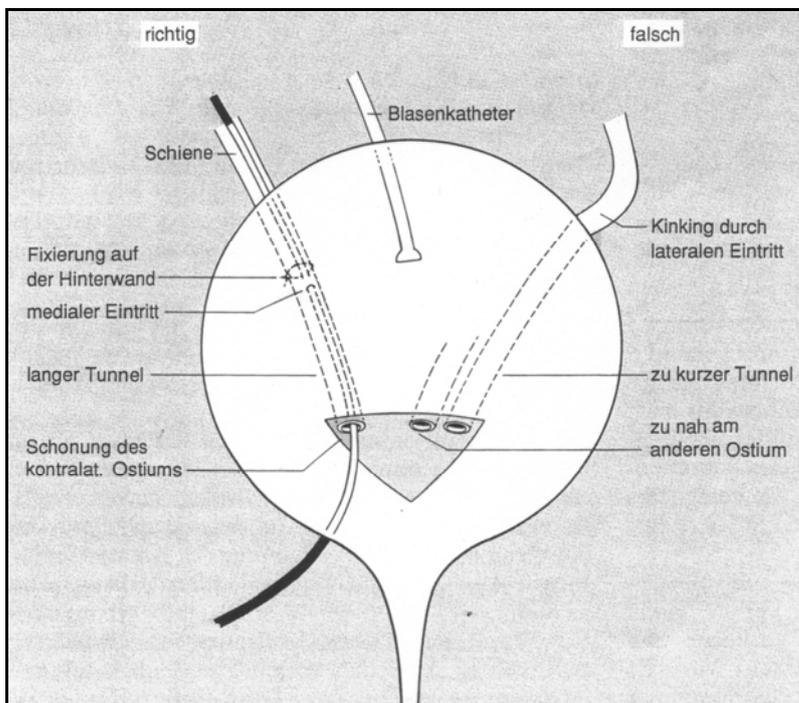


Abb. 14 : Korrektur des vesikoureterorenen Refluxes nach Politano-Leadbetter, Helmig 1991 [72]

Komplikationen nach Ureterreimplantation stellen hauptsächlich das Persistieren des VUR und die Stenosierung des ureterovesikalen Überganges [207] dar.

Ursachen für die postoperative Stenosierung können eine iatrogene Schädigung der den terminalen Ureter versorgenden Blutgefäße sein, eine Knickbildung im Bereich des remodellierten submukösen Tunnels oder im Operationsgebiet entstandene Narbenzügen [62,207].

Die Harnleiterneueinplanzung nach Politano-Leadbetter kann bei unterschiedlichen primären Pathologien eingesetzt werden. Die wichtigsten Indikationen sind der primäre vesikoureterale Reflux, die terminale Harnleiterstenose, diese Pathologien bei Doppelsystemen, sowie die Situation bei begleitenden Ureterozelen und assoziierten Harnblasendivertikeln. Ziel des operativen Eingriffes ist die Verhinderung des vesikoureterorenen Refluxes bei freiem Abstrom des Harns in die Blase. In 95% der

Fälle wird mit dieser Technik der Erfolg erzielt [42]. Brannon et al. beschrieb 1973 sogar eine Erfolgsrate von 97-99% [30].

Die außerdem weltweit häufig durchgeführten intravesikalen Operationen nach Cohen und extravesikalen nach Lich-Gregoir sind in der Literatur mit entsprechend guten Ergebnissen beschrieben [6,32].

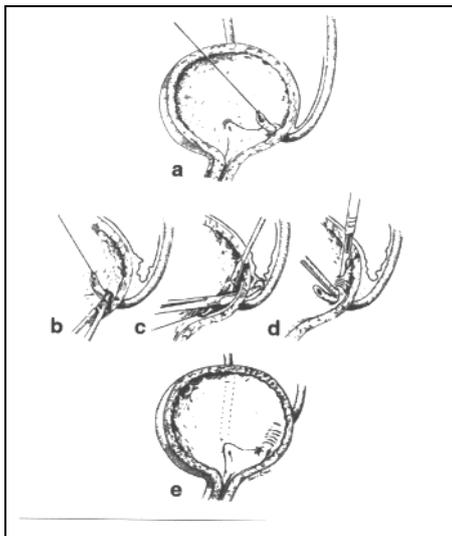


Abb. 15a-e: Antirefluxplastik nach *Politano-Leadbetter*: Das Ostium wird herausgelöst und der Harnleiter von intravesikal retrovesikal präpariert. Durch einen kranial gelegenen Neohiatus wird der Harnleiter dann in die Blase gezogen (d). Das Neostium kommt bei nun ausreichend langem submukösen Tunnel mediokaudal des originären Ostiums zu liegen. Die Modifikation der Methode besteht darin, dass der Harnleiter retrovesikal extravesikal präpariert wird. Auf diese Weise können der Neohiatus und der Eintrittswinkel mit größerer Sicherheit exakt bestimmt werden. Der Eingriff sollte dann allerdings nicht beidseitig durchgeführt werden, damit die von retrovesikal einstrahlende Blaseninnervation geschont wird (nach Gillenwater, [63])

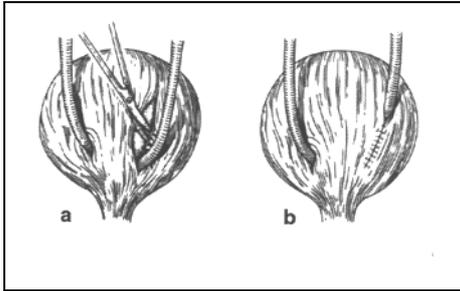


Abb. 16a-b: Antirefluxplastik nach *Lich-Gregoir*: Aspekt von posterior des extravesikal gebildeten submukösen Tunnels nach Durchtrennung des Detrusors (nach Gillenwater, [63])

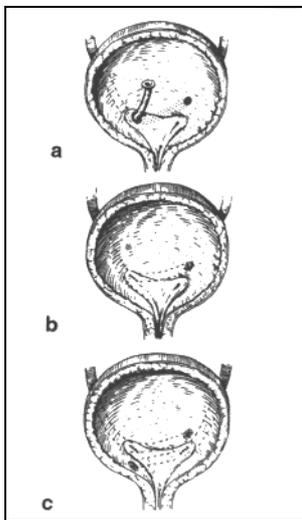


Abb. 17a-c: Antirefluxplastik nach *Cohen*: Rein intravesikale Präparation des Harnleiters, beidseitig in einer Sitzung durchführbar. Die neuen submukösen Tunnelstrecken kommen transtrigonal mit lateralem Verlauf zu liegen. Nachteil ist, dass sich eine gegebenenfalls spätere nötig werdende endoskopische Harnleiterschienung (z.B. Schwangerschaft) wegen des lateralen Verlaufes schwierig gestalten kann (nach Gillenwater, [63])

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patienten**

Zwischen Januar 1990 und Dezember 2000 wurde an der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Hauner`schen Kinderspital bei 156 Kinder bzw. 191 ureterorenenalen Einheiten eine chirurgische Korrektur ihres VUR nach der modifizierten Technik von Politano-Leadbetter durchgeführt, die wir in unserer retrospektiven Studie untersucht haben. Die Modifikation besteht in einer extravasikalen Präparation des Harnleiters.

Die Nachsorgeuntersuchungen der kinderurologischen Ambulanz erfassten noch 118 (75,6%) aller ursprünglich operativ versorgten Kinder.

Der Zeitraum der postoperativen Untersuchungen erstreckte sich von mindestens 3 Monaten bis längstens 14 Jahren, durchschnittlich über einen Zeitraum von 36 Monaten. Über 38 Patienten (24,4%), die anderweitig nachbehandelt wurden, liegen uns keine detaillierten Informationen vor.

Basis aller Nachsorgeuntersuchungen stellten eine urologische Kurzanamnese, ein körperlicher Untersuchungsbefund und Labor-/Urinkontrollen dar. Bei gegebener Indikation wurden zur weiteren Diagnostik und Verlaufsbeurteilung eine Sonographie, ein MCU und eine Nierenszintigraphie durchgeführt.

### 3.2 Präoperative Beschwerden

Über den präoperativen Krankheitsverlauf lagen bei allen Kindern anamnestische Angaben über den bisherigen Krankheitsverlauf vor. Abgesehen von 30 Patienten (19,2%), welche bereits prä- bzw. unmittelbar postnatal auffällig wurden aufgrund einer Hydronephrose oder Nierendysplasie, litten die meisten anderen Patienten (66,6%) an rezidivierenden Harnwegsinfektionen, in deren Verlauf es bei 8 Kindern (5,2%) zur Ausprägung einer Urosepsis kam. Lediglich 3 Kindern zeigten als erstes Symptom eine Hämaturie (1,9%) bzw. 2 Kinder eine Enuresis (1,3%). Bei 9 der untersuchten Kinder wurde der vesikoureterale Reflux als Zufallsbefund entdeckt (5,8%).

<b>Präoperative Beschwerden</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
rez. Pyelonephritiden	104	66,6
postpartale Hydronephrose	15	9,6
pränatale Hydronephrose	12	7,7
Zufallsbefund	9	5,8
Urosepsis	8	5,2
(koninatale) Nierendysplasie	3	1,9
Hämaturie	3	1,9
Enuresis	2	1,3
Gesamt	156	100,0

Tab. 7: Präoperative Beschwerden

Bei 9 Patienten (5,8%) lag zusätzlich präoperativ ein auffälliges Miktionsverhalten vor: 4 Kinder (2,6%) litten an einer Enuresis nocturna, 2 Kinder (1,3%) an einer Enu-

resis diurna sowie 3 Kinder (1,9%) an einer Enuresis diurna et nocturna. 147 Patienten (94,2%) zeigten ein unauffälliges Miktionsverhalten.

### 3.3 Familienanamnese

Bei 14 Kindern (9%) lag eine positive Familienanamnese vor. Bei 6 Kindern (3,8%) hatte eines der Elternteile einen VUR, bei 8 Kindern (5,2%) lagen andere familiäre Nierenerkrankungen vor, wie z.B. Nierenzysten, Uretermündungsstenosen oder rezidivierende Pyelonephritiden.

### 3.4 Manifestationszeitpunkt

Bei 53% der Jungen (n = 44) manifestierte sich der VUR im ersten Lebensjahr. Bei den Mädchen waren im ersten Lebensjahr 18 Patienten (24,6%) betroffen. Bei 14 Patientinnen (14,2%) wurde der vesikoureterale Reflux im zweiten Lebensjahr diagnostiziert. Im dritten bis fünften Lebensjahr waren insgesamt 36 Patientinnen (49%) vertreten.

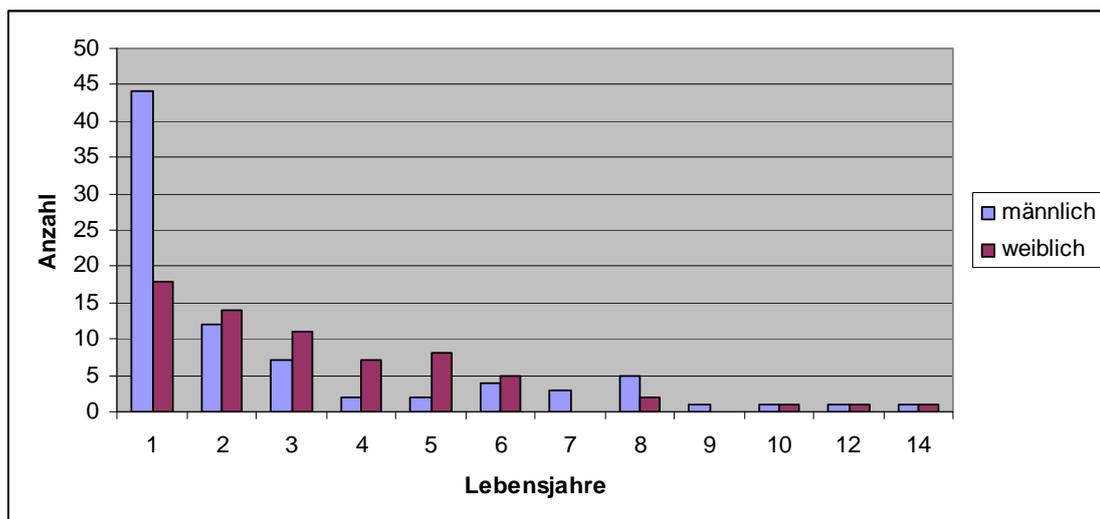


Abb. 18: Alter bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von dem Geschlecht

### 3.5 Anteilmäßige Präsentation primärer/sekundärer Reflux

Von den insgesamt 156 Patienten bzw. 191 Niereneinheiten entfallen auf den primären Reflux 86 Patienten (55%) bzw. 114 Niereneinheiten (59,7%), auf den sekundären Reflux 70 Patienten (45%) bzw. 77 Niereneinheiten (40,3%).

	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Niereneinheiten</b>	<b>%</b>
Primär	86	55	114	59,7
Sekundär	70	45	77	40,3

Tab. 8: Primärer / sekundärer Reflux

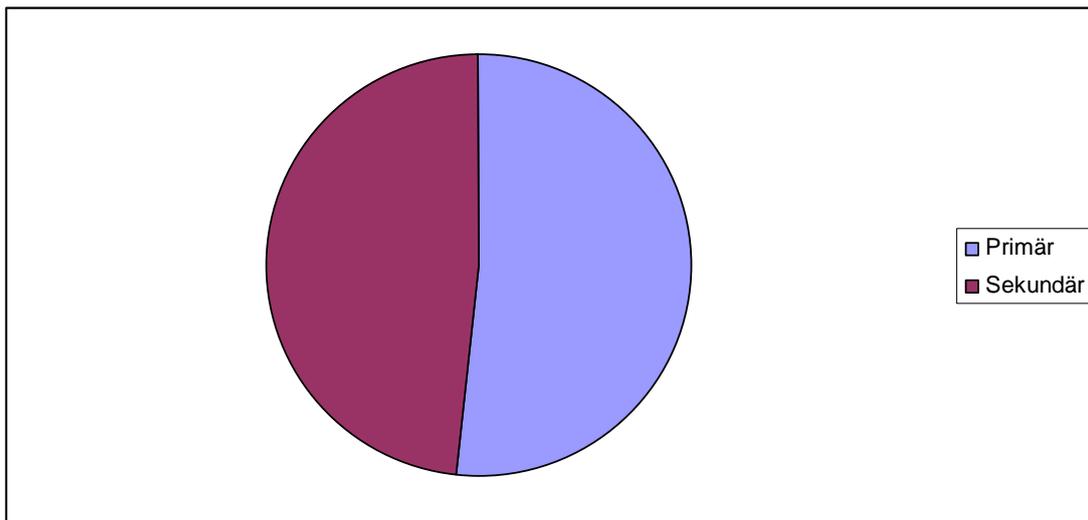


Abb. 19: Primärer / sekundärer Reflux

### 3.6 Primärer VUR

#### 3.6.1 Geschlechtsverteilung

Bei den 86 Patienten handelte es sich in 46,5% der Fälle ( $n = 40$ ) um Knaben, in 53,5% der Fälle ( $n = 46$ ) um Mädchen.

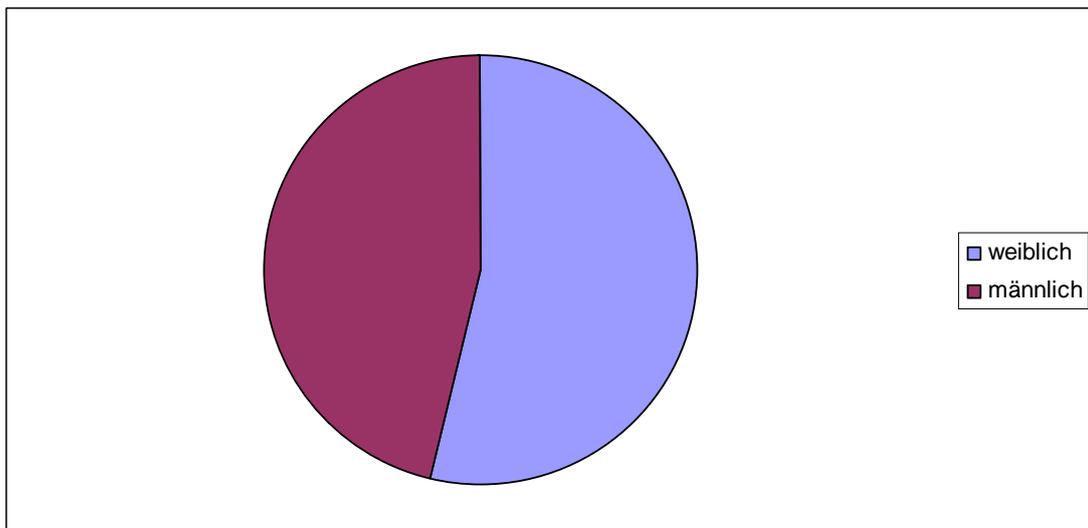


Abb. 20: Geschlechtsverteilung beim primären VUR

#### 3.6.2 Seitenverteilung der refluierenden Ureteren

Die Auswertung der Seitenverteilung der refluierenden Ureteren ergibt folgende Fallzahlen:

Bei 58 Kindern (67,4%) konnte ein beidseits manifester Reflux beobachtet werden, von denen aber nur 28 Kinder (32,5%) in unserem Untersuchungszeitraum auch beidseits nach Politano-Leadbetter operiert wurden. Bei den restlichen 30 Patienten mit beidseits manifestem Reflux wurde auf der Gegenseite entweder eine endoskopische Unterspritzung (21 NE) oder eine Nephrektomie (5 NE) durchgeführt. Ein Patient erhielt eine Versorgung der Gegenseite in einer anderen Klinik. 3 NE bedurften bei

niedriggradigem VUR keiner Therapie. Es kam dabei unter antibiotischer Dauerprophylaxe zu einer Spontanmaturation.

Bei 15 Patienten (17,5%) war isoliert der linke, bei 13 Patienten (15,1%) der rechte Ureter betroffen.

		Anzahl	%
<b>VUR</b>	links	15	17,5
	rechts	13	15,1
	beidseits	58	67,4
	Gesamt	86	100,0

Tab. 9: Seitenverteilung der refluiierenden Ureteren

### 3.6.3 Refluxgrade

Bei den 114 nach Politano-Leadbetter operierten Niereneinheiten herrschte der Refluxgrad IV in insgesamt 52 Fällen (45,6%) vor, gefolgt vom Grad III bei 37 NE (32,5%) und an dritter Stelle Grad V bei 13 NE (11,4%). Ein zweitgradiger Reflux lag bei 7 NE vor (6,1%). Zu 5 NE (4,4%) liegen uns keine Angaben bzgl. des präoperativen Refluxgrades vor.

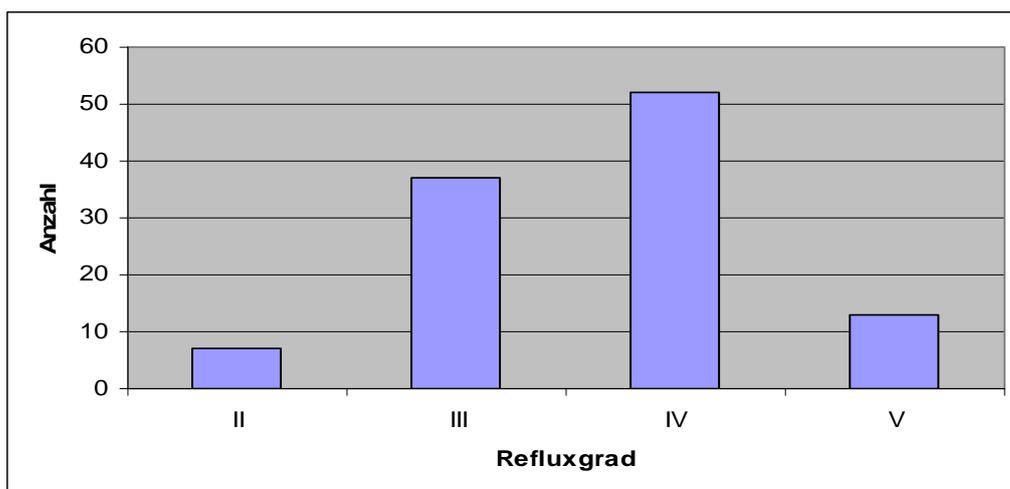


Abb. 21: Verteilung der Refluxgrade

### 3.6.4 Ostienkonfiguration

Die Ureterostien, bei denen aufgrund eines primären VUR eine Reimplantation durchgeführt wurde, zeigen folgende Ostienkonfigurationen:

Ostienkonfiguration	Anzahl	%
Normal	8	7,0
Stadionform	12	10,5
Hufeisenform	1	0,9
Golflochform	19	16,7
<b>Gesamt</b>	<b>40</b>	<b>35,1</b>

Tab. 10: Fallzahldarstellung der Ostienkonfigurationen beim primären VUR

Bei 17 NE (42,5%) dieser 40 NE wurde im Vorfeld eine endoskopische Unterspritzung entweder der betroffenen Seite oder der Gegenseite durchgeführt und dabei die Befunde erhoben. Bei den restlichen 23 NE (57,5%) wurde präoperativ eine Zystoskopie durchgeführt.

Zu 74 Niereneinheiten (64,9%) beim primären Reflux liegen uns bezüglich der Ostienkonfiguration keine Daten vor.

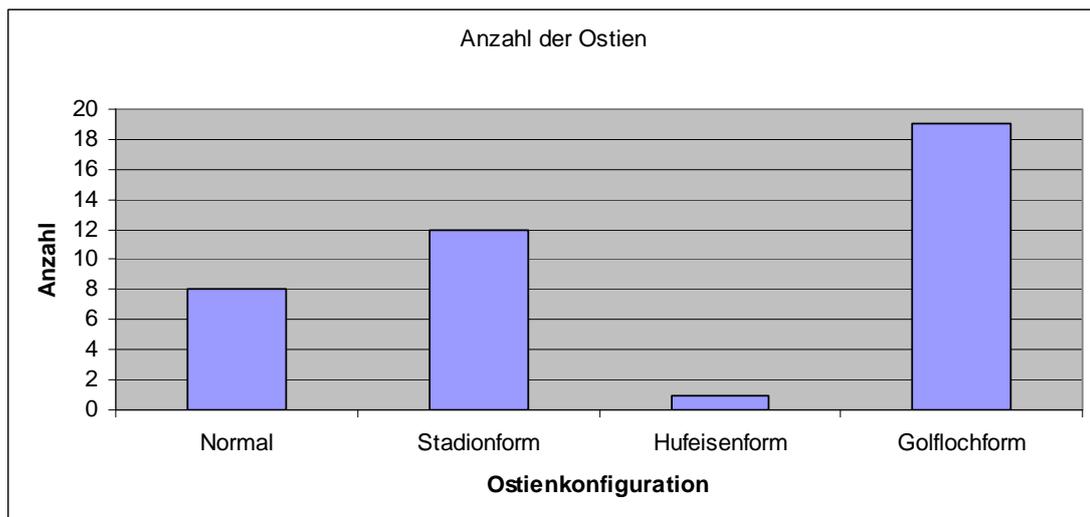


Abb. 22: Fallzahldarstellung der Ostienkonfigurationen beim primären VUR

Mit 16,7% der Ostien lag die Golflochform am häufigsten vor, gefolgt mit 10,5% von der Stadionform. Eine Hufeisenform sah man in 0,9% der Fälle. Primär refluxive Ostien mit normaler Konfiguration zeigten sich in 7,0%.

Schlüsselt man nach Refluxgraden auf, zeigt sich folgendes Bild:

Ostiumkonfiguration	Refluxgrad			
	II	III	IV	V
Normal	3	3	2	0
Stadionform	1	4	4	3
Hufeisenform	0	1	0	0
Golflochform	0	8	6	5

Tab. 11: Ostiumkonfiguration in Abhängigkeit vom Refluxgrad

Beim kongenitalen primären VUR sieht man mit zunehmendem Refluxgrad eine vermehrt pathologische Art der Ostiumkonfiguration.

### 3.6.5 Ostienposition

Für die Häufigkeitsverteilung der Ostienlagen beim primären VUR ergeben sich folgende Fallzahlen:

Ostienposition	Anzahl	%
A	8	7,0
B	2	1,8
C	10	8,8
D	7	6,1
„Lateralisiert“	13	11,4
<b>Gesamt</b>	<b>40</b>	<b>35,1</b>

Tab.12: Fallzahldarstellung der Ostienpositionen beim primären VUR

Mit dem Begriff „lateralisiert“ wurden als häufigstes 13 (11,4%) Lokalisationen des Ostiums bezeichnet, die sich nach den entsprechenden Lagebezeichnungen nicht schematisieren ließen.

Die Auswertung der Ostienlokalisationen ergibt, dass die Position „C“ mit einer Fallzahl von 10 (8,8%) am zweithäufigsten anzutreffen ist.

Zu 74 Niereneinheiten (64,9%) liegen bezüglich der Ostiumposition keine Daten vor.

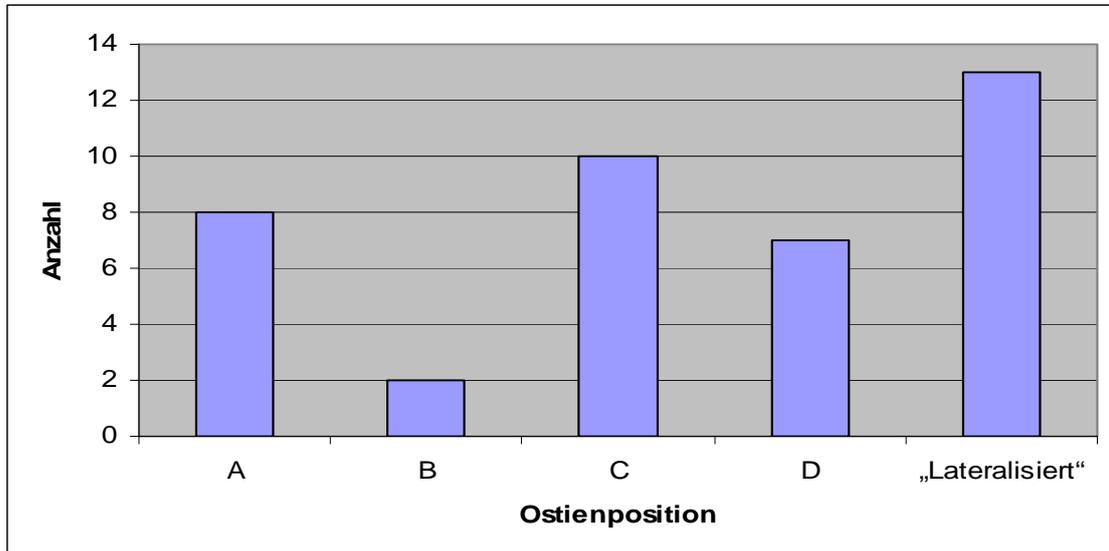


Abb. 23: Fallzahldarstellung der Ostiumpositionen beim primären VUR

Beim kongenitalen primären VUR sieht man ein Vorherrschen einer pathologischen Ostiumkonfiguration und -position.

### 3.6.6 Präoperative Nierenfunktion

Nierenfunktion (PF)	Anzahl	%
Regelrecht	64	56,1%
40-30%	22	19,3%
29-20%	14	12,3%
19-10%	7	6,1%
<10%	1	0,9%
<b>Gesamt</b>	<b>108</b>	<b>94,7%</b>

Tab. 13: Präoperative Partialfunktion der einzelnen betroffenen NE

Betrachtet man die einzelnen 114 Niereneinheiten beim primären VUR, so beobachtet man bei 22 Niereneinheiten (19,3%) präoperativ eine Minderung der Partialfunktion

um 10-20%, bei 14 Einheiten (12,3%) eine Minderung um 21-30%, bei 7 Einheiten (6,1%) eine Minderung um 31-40% und bei 1 Niereneinheit (0,9%) eine Partialfunktion < 10%.

Die Auswertung der präoperativen renalen Gesamtfunktion unserer 86 Patienten ergab folgende Ergebnisse:

<b>Renale Gesamtfunktion</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Regelrecht	71	82,5
Gering eingeschränkt	7	8,2
Mäßig eingeschränkt	2	2,3
<b>Gesamt</b>	<b>80</b>	<b>93</b>

Tab. 14: Präoperative renale Gesamtfunktion der einzelnen Patienten

Bei 71 Patienten (82,5%) lag präoperativ eine regelrechte nicht eingeschränkte renale Gesamtfunktion vor. 7 Patienten (8,2%) zeigten bereits eine geringe eingeschränkte, 2 Patienten (2,3%) eine mäßiggradige eingeschränkte renale Gesamtfunktion.

Bei 55 Patienten (64%) sah man in der präoperativen Diagnostik keine strukturelle Nierenauffälligkeiten. Bei 13 Patienten (15%) zeigten sich bei den VUR-Graden III-V segmentale Nierennarben, bei 12 Patienten (14%) auf der betroffenen Seite eine dysplastische Niere.

Zu 6 Niereneinheiten (5,3%) bzw. 6 Patienten (7%) liegen uns keine Daten bezüglich der präoperativen Partial-, renalen Gesamtfunktion bzw. Nierenstruktur vor.

### 3.6.7 Blutdruck

Der durchschnittliche Blutdruck der 86 Patienten war präoperativ regelrecht. Bei 2 Kindern (2,3%) lag eine Grenzwerthypertonie vor, lediglich 1 Kind (1,2%) hatte bereits vor der operativen Korrektur einen manifesten Hypertonus  $> 95.$ Pz.

### 3.6.8 Zusätzliche Fehlbildungen und Pathologien

Bei 9 Kindern (10,5%) lagen zusätzlich zu bestehendem VUR weitere pathologische Befunde von Nieren und ableitenden Harnwegen vor:

- |                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| - Einseitige Nierenagenesie       | 3 (3,5%) |
| - Urethralklappen                 | 2 (2,3%) |
| - Nephrolithiasis                 | 2 (2,3%) |
| - Ureterabgangstenose ipsilateral | 1 (1,1%) |
| - Hufeisenniere                   | 1 (1,1%) |

### 3.6.9 Vorbehandlungen

27 Patienten (31,4%) bzw. 33 Niereneinheiten (29%) waren zum Zeitpunkt unserer Ureterreimplantation bereits vorbehandelt. Somit waren 6 unserer Patienten, die beidseits nach Politano-Leadbetter in unserem Untersuchungszeitraum operiert wurden, an beiden Niereneinheiten vorbehandelt. Bei 2 dieser Patienten wurde zuvor in einer auswärtigen Klinik beidseits eine Ureterreimplantation beidseits durchgeführt. Eine dieser Niereneinheiten wurde anschließend bei Refluxrezidiv noch zweimalig endoskopisch unterspritzt. 2 dieser Patienten erhielten in der Vorgeschichte bei uns beidseits zweimalig bzw. 1 Patient beidseits einmalig eine Ostiumunterspritzung. 1 Patient erhielt beidseits bei zusätzlich bestehender Nephrolithiasis eine EWSL (extrakorporale Stoßwellen-Litholitripsie).

7 weitere Patienten, die bei uns zweizeitig beidseits operiert wurden, erhielten bei uns in der Vorgeschichte auf der geringeren refluxiven Seite zuerst eine endoskopische Unterspritzung (in 3 dieser Fälle zweimalig).

9 Kinder, welche an einem einseitigen Reflux litten, wurden vor OP an dieser betreffenden Seite bereits endoskopisch unterspritzt, 4 davon zweimalig.

1 weiterer Patient erhielt vor einseitiger Ureterreimplantation bei zusätzlich bestehender Nephrolithiasis eine EWSL.

1 Kind mit zusätzlich ipsilateral bestandener Ureterabgangsstenose erhielt zuvor eine Nierenbeckenplastik nach Anderson-Heynes.

3 Kinder mit einseitigem VUR erhielten zuvor an auswärtigen Kliniken an der betroffenen Niereinheit eine Ureterreimplantation.

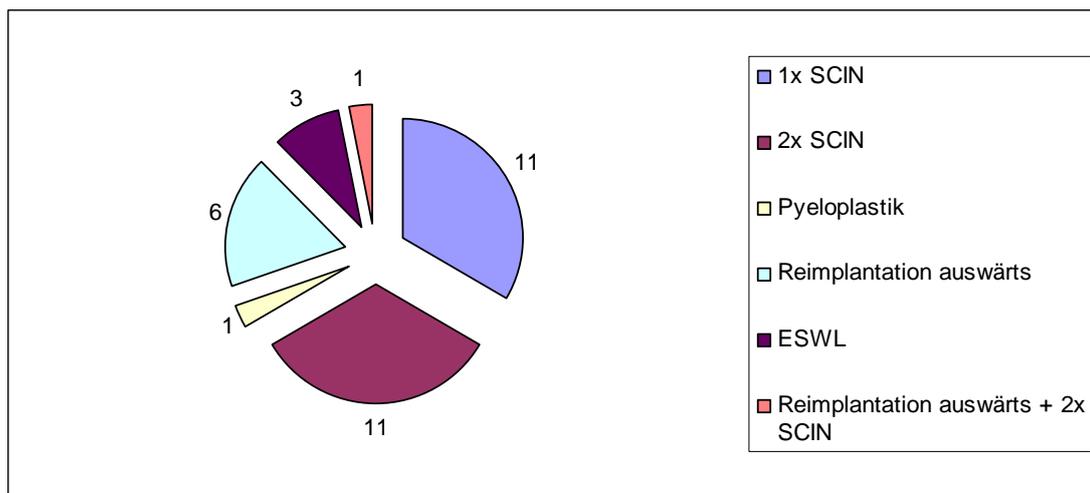


Abb. 24: Vorbehandlungen bei 33 NE

Bei 26 dieser vorbehandelten NE trat ein VUR-Rezidiv auf, bei 3 NE eine sekundäre terminale Ureterstenose am ureterneocystostomierten Harnleiter.

Alle Kinder erhielten nach Diagnosestellung bis zur operativen Korrektur durch Ureterimplantation eine antibiotische Dauerprophylaxe (durchschnittlich über 12 Monate).

### **3.6.10 Postoperativer Verlauf**

#### **3.6.10.1 Art der Nachsorge**

Von ursprünglich 114 operativ versorgten NE beim primären VUR konnten 108 Niereinheiten (94,7%) bzw. 80 Patienten (93%) nachuntersucht werden. Der Zeitraum der postoperativen Kontrolluntersuchungen erstreckte sich dabei von mindestens 3 Monate über maximal 11 Jahre, im Durchschnitt über 2,5 Jahre. Die Nachuntersuchungen beinhalteten eine klinische Untersuchung sowie eine Kontrolle des Urinstatus und des Ultraschallbefundes der Nieren und des ableitenden Harntrakts. Bei Bedarf oder Auffälligkeiten wurden weitere bildgebende Verfahren eingesetzt, wie Szintigraphie oder Röntgen-MCU etc. Im Rahmen dieser Arbeit wurden weiterhin an die Patienten im Jahr 2005 Fragebögen über den weiteren Verlauf versendet. Insgesamt wurden von 86 Patienten 37 beantwortete Fragebögen (43%) zurückgeschickt.

#### **3.6.10.2 Früher Verlauf**

In der Hospitalphase kam es lediglich zu einer Primärkomplikation (1,2%) im Sinne einer Wundheilungsstörung. Dieses Krankheitsbild konnte nach adäquater therapeutischer Intervention zur Ausheilung gebracht werden.

Innerhalb der ersten 6 Monate waren weiterhin 78 Patienten (90,7%) beschwerdefrei, bei 8 Patienten (9,3%) traten postoperativ Harnwegsinfektionen auf. In diesen Fällen wurde ein Rezidiv-VUR ausgeschlossen. Unter medikamentöser Therapie konnte bei all diesen Patienten eine Infektsanierung erzielt werden. Lediglich bei einem dieser Patienten kam es auch in der Folgezeit weiterhin zu Harnwegsinfektionen.

### 3.6.10.3 Langfristiger Verlauf

Insgesamt mussten im weiteren Verlauf 9 Patienten (10,5%) bzw. 11 NE (10,2%) ein zweites Mal behandelt werden:

Nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,5 Jahren wurden 4 dieser 9 NE aufgrund eines Refluxrezidives nach 1. Ureterreimplantation an der ipsilateralen Seite operativ erneut modifiziert nach Politano-Leadbetter korrigiert. Die Zeitspanne betrug einmalig ½ Jahr, einmalig 1 Jahr, einmalig 3 Jahre und bei einem Patienten 6 Jahre.

Bei einem Patienten kam es zu einem zweitgradigen beidseitigen Refluxrezidiv nach beidseitiger operativer Therapie innerhalb von 7 Jahren, hier konnte durch eine beidseitige endoskopische Unterspritzung Refluxfreiheit erreicht werden.

Nach 2. Korrektur kam es bei allen Patienten / Niereneinheiten zum Sistieren des VUR.

Die Erfolgsquote der Ureterreimplantation nach Politano-Leadbetter bezüglich Refluxfreiheit liegt beim primären Reflux nach 1. Reimplantation somit bei 94,4%, nach wiederholt durchgeführter Reimplantation bei 98,2%.

<b>Refluxfreiheit</b>	<b>Anzahl der NE</b>	<b>%</b>
Nach 1. Reimplantation	102	94,4
Nach 2. Reimplantation	4	100
<b>Gesamt</b>	106	98,1%

Tab. 15: Refluxfreiheit nach 1. und 2. Ureterreimplantation

Bei 3 weiteren NE trat nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 3 Jahren am ureterneocystostomierten Harnleiter eine sekundäre terminale Ureterstenose auf, welche mit Erfolg operativ korrigiert werden konnte. Anschließend traten bei diesen Patienten keine weiteren Probleme mehr auf.

Trotz erfolgreicher Reimplantation mussten bei einem Patienten 3 Jahre postoperativ die betreffende Niere entfernt werden. In diesem Fall war das Organ präoperativ

schon weitgehend vorgeschädigt (anteilmäßige Clearance < 10%). Die Reimplantation wurde nur unter dem Aspekt eines möglichen organerhaltenden Therapieversuches durchgeführt.

Eine Patientin, bei der in der Vorgeschichte die funktionslose Gegenniere entfernt wurde, erhielt trotz erfolgreicher Reimplantation der betroffenen Seite (präoperativ regelrechte Funktion der Einzelniere) 12 Jahre später in einer auswärtigen Klinik bei zunehmender Niereninsuffizienz eine Nierentransplantation.

<b>Komplikationen</b>	<b>NE</b>	<b>%</b>
VUR-Rezidiv	4	3,7
Sek. terminale Ureterstenose	3	2,7
Behandlungsbedürftige Niereninsuffizienz	2	1,8
<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>8,3</b>

Tab. 16: Operationswürdige Komplikationen nach 1. Ureterreimplantation

Trotz erfolgreicher Operation hatten erst im weiteren Verlauf beginnend 7 Kinder (8,1%) unter persistierenden Harnwegsinfektionen ohne VUR-Rezidiv zu leiden. 2 dieser Patienten hatten zusätzlich eine Blasenentleerungsstörung, worauf die rezidivierenden Infekte am ehesten zurückzuführen sind. 2 dieser Patienten wurden in der Vorgeschichte aufgrund einer Blasenexstrophie operativ versorgt. Bei den verbleibenden Patienten zeigte sich ein regelhafter Verlauf nach Ureterreimplantation ohne Komplikationen. Unter medikamentöser Langzeitprophylaxe konnte bei all diesen Patienten eine Infektsanierung und somit ebenfalls anhaltende Beschwerdefreiheit hinsichtlich des Harntraktes erzielt werden.

1 Patient entwickelte postoperativ einen geringgradigen VUR der Gegenseite, welcher 1 Jahr später unter antibiotischer Prophylaxe nicht mehr nachweisbar war.

Zusammenfassend zeigt sich, dass im frühen postoperativen Verlauf 8 Patienten unter Harnwegsinfektionen litten sowie 1 Patient unmittelbar postoperativ eine Wundheilungsstörung hatte (N = 9, 10,5%).

Im späteren Verlauf traten bei 17 Patienten (19,8%) Probleme auf:

- 7 Patienten (8,1%): persistierende Harnwegsinfektionen
- 5 Patienten (5,8%): behandlungsbedürftiges VUR-Rezidiv (4x Re-OP, 1x SCIN)
- 3 Patienten (3,5%): sekundär terminale Ureterstenose an ipsilateralen Seite
- 2 Patienten (2,4%): Behandlungsbedarf aufgrund zunehmender Niereninsuffizienz der betroffenen Seite

### **3.6.10.3.1 Nierenfunktionsverlauf**

#### **3.6.10.3.1.1 NE mit präoperativ eingeschränkter PF**

Anhand szintigraphischer Bestimmung der seitengetrenten Nierenclearance konnte bezüglich präoperativ bestandener Refluxnephropathie bei 44 Niereneinheiten (38,6%) folgende postoperative Aussage getroffen werden:

- a. 32 refluxgeschädigte Niereneinheiten (72,7% - relativer Prozentsatz) wiesen postoperativ eine gleichbleibende eingeschränkte Partialfunktion auf.
- b. Bei 6 refluxgeschädigten Niereneinheiten (13,6% - relativer Prozentsatz) ergab sich postoperativ eine Besserung der Funktionsminderung.
- c. Bei 5 Niereneinheiten (11,4% - relativer Prozentsatz) zeigte sich postoperativ eine Verschlechterung der bereits präoperativ eingeschränkten Partialfunktion.

Zu 1 Patient (2,3% - relativer Prozentsatz) mit einer präoperativ eingeschränkten Partialfunktion der betroffenen NE liegen uns keine postoperativen szintigraphischen Befunde vor.

Zu b. Bei 5 dieser 6 NE normalisierte sich postoperativ die anteilmäßige Clearanceleistung von präoperativ zwischen 30-35% auf > 40%. 1 NE zeigte postoperativ eine Besserung der ipsilateralen PF auf 35% von ursprünglich 23%.

Zu c. Bei 2 NE kam es nach 1 bzw. 3 Jahren trotz erfolgreicher Reimplantation ohne Komplikationen zu einer weiteren Verschlechterung der initial eingeschränkten PF von 40% bzw. 35% auf jeweils 29%. Die Gesamtclearance blieb bei diesen Patienten postoperativ jeweils regelrecht.

1 NE zeigte 5 Jahre postoperativ eine weitere Verschlechterung der PF von präoperativ 30% auf 14%. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich bei diesem Patienten erstmalig eine mäßiggradig eingeschränkte Gesamtclearance.

1 NE wurde 3 Jahre nach Reimplantation bei zunehmender Verschlechterung der PF entfernt. Die Reimplantation wurde, wie oben bereits erwähnt, nur unter dem Aspekt eines möglichen organerhaltenden Therapieversuches durchgeführt.

1 Patient, der in der Vorgeschichte die funktionslose Gegenniere entfernt bekam, entwickelte 1 Jahr nach erfolgreicher Ureterreimplantation der betroffenen, bereits initial eingeschränkten Seite eine kompensierte Niereninsuffizienz. 9 Jahre postoperativ kam er bei beginnender Dekompensation der Einzelniere auf die Transplantationsliste.

Nierenfunktion	Anzahl der NE	Relative %
Verbesserung	6	13,6
Verschlechterung	5	11,4
Gleich bleibend	32	72,7
Fehlend	1	2,3
<b>Gesamt</b>	44	100

Tab. 17: PF der präoperativ eingeschränkten NE nach Ureterreimplantation

### 3.6.10.3.1.2 NE mit präoperativ regelrechter PF

Von dieser Gruppe wurden nach durchgeführter Operation 57 von 70 NE (61,4%) szintigraphisch nachuntersucht.

- a. 55 NE (78,6% - relativer Prozentsatz) wiesen postoperativ weiterhin eine nicht eingeschränkte PF auf.
- b. 2 NE (2,9% - relativer Prozentsatz) zeigten erstmalig nach Ureterreimplantation eine eingeschränkte PF.

Zu 13 NE (18,6% - relativer Prozentsatz) wurden bei regelhaftem Verlauf keine weiteren szintigraphischen Untersuchungen durchgeführt.

Zu b. Bei einer Patientin (wie oben bereits erwähnt) kam es trotz erfolgreicher Ureterreimplantation der Einzelniere und präoperativ regelrechter PF und Gesamtclearance 5 Jahre postoperativ zu einer kompensierten Niereninsuffizienz. Aufgrund einer Dekompensation wurde 12 Jahre postoperativ in einer anderen Klinik eine Nierentransplantation durchgeführt.

Der verbleibende Patient wies ebenfalls bei Z.n. Nephrektomie der funktionslosen Gegenniere eine Einzelniere auf. Bei initial normaler PF zeigte sich 6 Jahre postoperativ in einer szintigraphischen Untersuchung eine Abnahme der PF sowie eine mäßiggradig eingeschränkte Gesamtclearance. An dieser NE kam es ein halbes Jahr postoperativ zu einem operationswürdigen VUR-Rezidiv, das operativ korrigiert werden konnte durch eine erneute Ureterreimplantation.

<b>Nierenfunktion</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Relative %</b>
Verschlechterung	2	2,9
Gleich bleibend	55	78,6
Fehlend	13	18,6
<b>Gesamt</b>	70	100

Tab. 18: PF der präoperativ regelrechten NE nach Ureterreimplantation

Zusammenfassend sah man somit bei 87 NE (87%) von insgesamt 100 szintigraphisch nachuntersuchten NE postoperativ eine gleich bleibende Partialfunktion der betroffenen NE.

Bei 7 NE (6,1%) kam es zu einer Verschlechterung der ipsilateralen Partialfunktion, wovon 5 bereits präoperativ eingeschränkt waren. 3 dieser 7 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Ureterreimplantation nur noch eine Einzelniere auf bei Z.n. Nephrektomie der funktionslosen Gegenseite. Diese 3 Patienten entwickelten durchschnittlich 4 Jahre postoperativ eine kompensierte Niereninsuffizienz mit renalem Hypertonus. Nur an einer dieser 7 NE, die im Verlauf eine schlechtere PF aufwiesen, zeigte sich früh postoperativ ein Refluxrezidiv.

Bei 6 NE (5,3%) kam es postoperativ zu einer Verbesserung der anteilmäßigen Clearanceleistung um ca. 10%.

Zu 14 NE fehlen uns postoperativ szintigraphische Befunde.

### **3.6.10.3.2 Renale Hypertonie**

In unserer untersuchten Patientengruppe sah man postoperativ bei 3 Patienten (3,5%) einen manifesten Hypertonus  $> 95$ . Pz. Diese 3 Patienten waren bereits präoperativ auffällig (2 x Grenzwerthypertonie, 1x bereits manifester Hypertonus). Alle 3 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Reimplantation nur noch eine Einzelniere bei Z.n. Nephrektomie der funktionslosen Gegenniere, wobei bei zwei Patienten die ipsilaterale Nierenfunktion bereits präoperativ eingeschränkt war. Diese 3 Patienten entwickelten postoperativ alle eine kompensierte Niereninsuffizienz, wovon 2 Patienten

auch in eine dekompensierte Niereninsuffizienz übergingen. Einer dieser Patienten erhielt daher bereits eine Nierentransplantation, der zweite stand zum Zeitpunkt unserer Nachuntersuchungen auf der Transplantationsliste. Der dritte Patient, der präoperativ noch eine normale Nierenfunktion aufwies, zeigte zum Abschluss unserer Untersuchungen weiterhin eine kompensierte Niereninsuffizienz.

Alle anderen 83 Patienten (96,5%) hatten postoperativ weiterhin einen unauffälligen arteriellen Blutdruck.

### 3.7 Sekundärer Reflux

Zum Krankheitsbild des sekundären Refluxes gehören der refluxive Megaureter, Reflux bei Doppelnieren, Ureterocelen, paraureterale Divertikel und neurogene Blasenentleerungsstörung. Die anteilmäßige Verteilung zeigt die folgende Grafik:

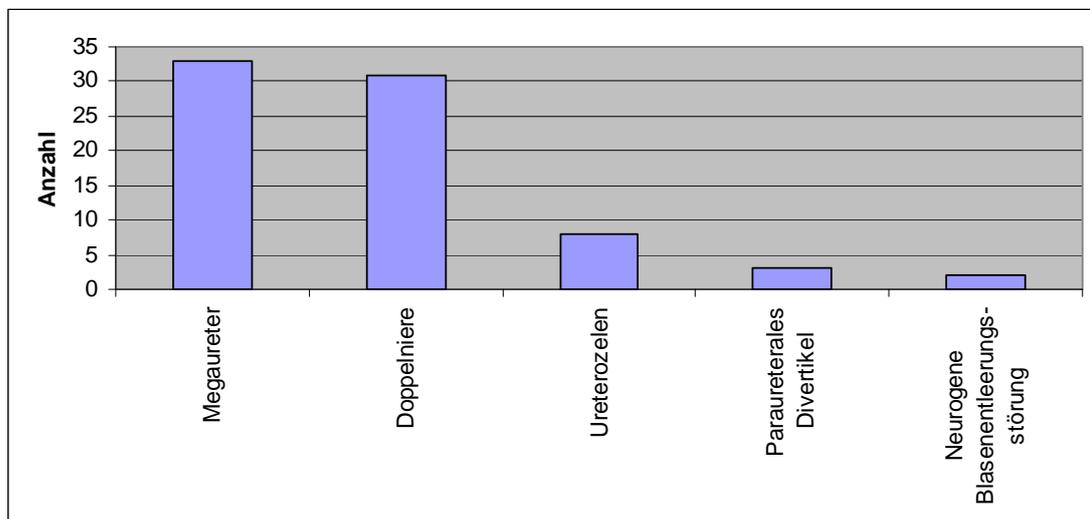


Abb. 25: Sekundäre Refluxarten

Der größte Anteil der sekundären Refluxarten stellt der refluxive Megaureter dar (n=33, 42,8%). Als zweithäufigste Ursache eines sekundären VUR sah man Doppelnie-

ren (n= 31, 40,2%), wobei fünfmal ein Ureter bifidus und bei den restlichen NE ein Ureter duplex vorlag.

Bei 8 Niereneinheiten (10,4%) war die Ursache des Refluxes eine Ureterozele. Nebenbefundlich konnte bei 7 ebenfalls eine Doppelniere diagnostiziert werden. Bei 3 Niereneinheiten (4%) konnte ein paraureterales Divertikel diagnostiziert werden. 2 Patienten (2,6%) litten an einer neurogenen Blasenentleerungsstörung im Rahmen einer lumbalen Meningomyelozele.

Die Nachsorgeuntersuchungen beinhalteten die gleiche Vorgehensweise wie beim primären VUR. Insgesamt wurden hier 23 Fragebögen (33%) an uns zurückgesendet.

### **3.7.1 Refluxiver Megaureter**

Die Fallzahl dieser Erkrankungsgruppe beträgt 30 Patienten bzw. 33 NE (42,8%). Die Geschlechtsverteilung repräsentiert ein deutliches Überwiegen der Jungen mit 26 Patienten (86,6%) vor den Mädchen mit 4 (13,4%). Bei den 30 Patienten war in 18 Fällen (60%) isoliert der linke Harnleiter, in 9 Fällen (30%) isoliert der rechte und in 3 Fällen (10%) beide Harnleiter betroffen und in unserem Untersuchungszeitraum modifiziert nach Politano-Leadbetter operiert worden. 2 Patienten mit linksseitig refluxiven Megaureter hatten auf der Gegenseite einen primären VUR. In dem einen Fall Grad I, hier erfolgte keine weitere Therapie. In dem anderen Fall lag ein drittgradiger VUR vor, hier wurde eine endoskopische Unterspritzung mit Erfolg durchgeführt. Bei der Mehrheit der Patienten wurde das Krankheitsbild durch (rezidivierende) Pyelonephritiden (n= 14, 46,7%), in einem dieser Fälle durch eine Urosepsis diagnostiziert. 36,6% dieser Kinder (n=11) fielen durch eine Hydronephrose auf, 4 davon pränatal, 7 postnatal. Lediglich 3 Patienten (10%) hatten als erstes Symptom eine Hämaturie. Bei 2 Patienten (6,7%) wurde der refluxive Megaureter zufällig diagnostiziert. 66,6% dieser Patienten (n=20) wurden innerhalb des ersten Lebensjahres erkannt.

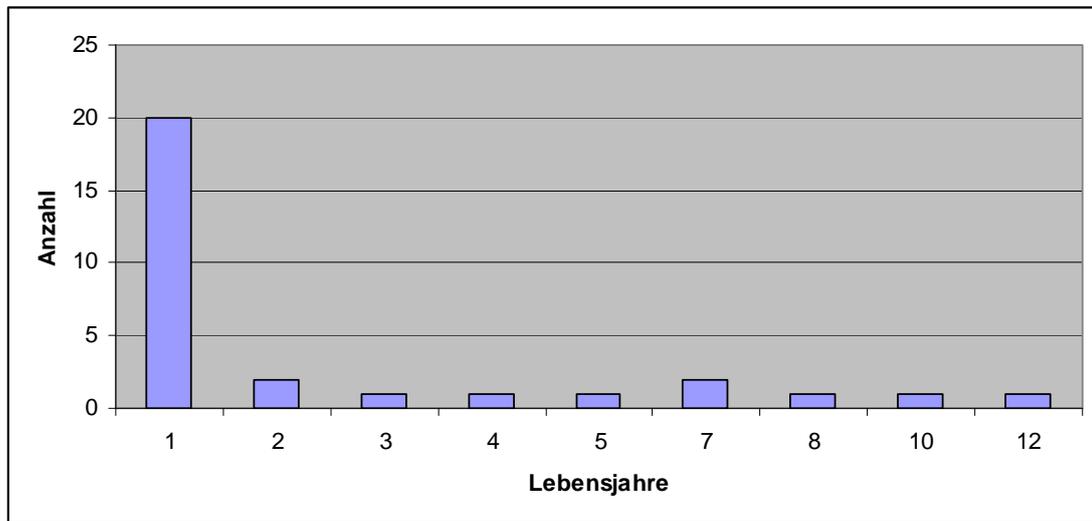


Abb. 26: Altersverteilung aller Patienten mit refluxivem Megaureter

Bei 5 (16,6%) Kindern lagen folgende zusätzliche pathologische Befunde des Harntraktes vor:

- Urethralklappen 1
- Ipsilateraler Ureterabgangsstenose 1
- Konnatale Nierendysplasie der Gegenseite 1
- Multizystische Niere der Gegenseite 1
- Nephrolithiasis 1

Die beiden Patienten mit der dysplastischen bzw. multizystischen Niere der Gegenseite wurden bereits in der Vorgeschichte auf der Gegenseite nephrektomiert. Der Patient mit der ipsilateralen Ureterabgangsstenose erhielt zuvor eine Nierenbeckenplastik nach Andersson-Heyne. Vor unserer Ureterreimplantation wurde bei dem Patienten mit Urethralklappen eine Resektion bzw. bei dem Patienten mit Nephrolithiasis eine ESWL durchgeführt. Ein weiterer Patient erhielt in der Vorgeschichte bereits

in einem auswärtigen Krankenhaus eine Ureterreimplantation und erhielt bei uns aufgrund eines Rezidivs eine Korrekturoperation.

#### Postoperativer Verlauf

Aus dem ursprünglichen Patientengut konnten noch 28 Kinder (93%) nachuntersucht werden. Der durchschnittliche Zeitraum der Nachuntersuchungen betrug 4 Jahre. Davon waren 17 Patienten (60,7%) postoperativ hinsichtlich des Harntraktes beschwerdefrei.

Bei 6 Patienten (21%) kam es trotz erfolgreicher Operation postoperativ zu Harnwegsinfektionen, bei 2 Patienten auch rezidivierend ohne Vorliegen einer Blasenentleerungsstörung. 2 dieser 6 Patienten hatten zusätzlich postoperativ eine sekundäre Enuresis entwickelt, einer davon im Rahmen der Einschulung.

In 4 Fällen (14%) trat am ureterneocystostomierten Harnleiter eine sekundäre terminale Stenose auf. Bei einem dieser Patienten kam es dadurch bei einer bereits präoperativen eingeschränkten Clearanceleistung der betroffenen Niereneinheit (25% der Gesamtclearance) 1 Jahr postoperativ zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion (14% der Gesamtclearance) sowie zu einem renalen Hypertonus, so dass diese Niereneinheit nicht erhalten werden konnte und nephrektomiert werden musste. Bei dem zweiten bzw. dritten Patienten wurde 1 Jahr bzw. 5 Jahre postoperativ eine erneute Reimplantation vorgenommen, hierdurch wurde Beschwerdefreiheit erlangt. Prä- und postoperativ zeigten sich ausgeglichene Partialfunktionen. Der vierte Patient wurde 4 Jahre nach erster Reimplantation erneut operiert, im Anschluss an die Korrekturoperation zeigte sich die Clearanceleistung verbessert (von initial 30% auf 42% der Gesamtclearance ansteigend).

Ein Patient, der in der Vorgeschichte bereits auf der Gegenseite aufgrund einer kongenitalen Nierendysplasie nephrektomiert wurde sowie an der betroffenen Niereneinheit im Alter von 1 Monat auswärts reimplantiert wurde aufgrund des refluxiven Megaureters, wurde bei uns im Alter von 3 Jahren erneut reimplantiert aufgrund eines Rezidivs. Postoperativ traten rezidivierende Harnwegsinfektionen auf trotz erfolgrei-

cher Operation, verantwortlich hierfür ist sicherlich eine zusätzlich bestehende Blasenentleerungsstörung, welche sich im Sinne einer Überlaufblase zeigte.

Die schon präoperativ eingeschränkte anteilmäßige Clearanceleistung der betroffenen Niereneinheit (20-38%) stellte sich bei 5 Kindern (17,8%) in den szintigraphischen Verlaufskontrollen unverändert dar. Bei 4 Patienten (14%) verbesserte sich postoperativ die anteilmäßige Clearanceleistung der betroffenen Niereneinheiten um ca. 8%.

Somit lag die Rate an Reoperationen beim refluxiven Megaureter bei 14% (n= 4). 86% waren nach einer ersten Operation refluxfrei. 21% hatten trotz erfolgreicher Operation postoperativ Harnwegsinfektionen, davon 14% nur innerhalb des ersten postoperativen Jahres.

### **3.7.2 Doppelniere**

27 Patienten (38,6%) bzw. 31 NE (40,3%) wurden in unserem Untersuchungszeitraum aufgrund einer refluxiven Doppelniere operiert, wobei fünfmal ein Ureter bifidus und bei den restlichen NE ein Ureter duplex vorlag. Bei diesen Patienten handelte es sich in 55,5% der Fälle (n = 15) um Mädchen, in 44,5% der Fälle (n = 12) um Jungen. Auch hier wurde das Krankheitsbild bei der Mehrheit der Patienten (66,6%, n = 18) innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert. Bei 11 Kindern (41%) war isoliert die linke Niereneinheit, bei 8 Kindern (29,5%) isoliert die rechte Niereneinheit und in ebenfalls 29,5% beide Niereneinheiten refluxiv. Bei diesen 8 Patienten mit beidseits refluxiven NE wurden aber nur 4 Kinder auch beidseits nach Politano-Leadbetter operiert. Hierbei handelte es sich in allen 4 Fällen um eine refluxive Doppelniere beidseits. In den anderen 4 Fällen wurde die refluxive Gegenseite in 2 Fällen einmalig endoskopisch unterspritzt, in einem Fall zweimalig. Im letzten Fall war aufgrund eines niedriggradigen VUR keine Therapie erforderlich.

Bei den 31 operierten Doppelnieuren herrschte der Refluxgrad II in insgesamt 10 Fällen (32,3%) vor, gefolgt vom Grad III in 9 Fällen (29%) und an dritter Stelle Grad IV

in 8 Fällen (25,8%). Ein fünftgradiger Reflux lag bei 3 NE vor (9,7%). Lediglich 1 NE (3,2%) lag präoperativ ein erstgradiger VUR vor.

Refluxgrade	Anzahl	%
I	1	3,2
II	10	32,3
III	9	29
IV	8	25,8
V	3	9,7
<b>Gesamt</b>	31	100

Tab. 19. Refluxgrade des VUR bei Patienten mit Doppelnieren

Zum Zeitpunkt unserer operativen Versorgung waren 7 NE (22,6%) bereits vorbehandelt. 3 NE waren aufgrund eines VUR in den Unterpol bereits endoskopisch unterspritzt, in allen 3 Fällen kam es zu einem Refluxrezidiv. An 2 weiteren Doppelnieren (6,5%) wurde der obere Pol wegen Dysplasie reseziert. Aufgrund einer subpelvinen Stenose wurde an 2 verschiedenen Doppelnieren eine Pyeloplastik durchgeführt, einmalig den Oberpol und das andere Mal den Unterpol betreffend.

Betrachtet man die 31 Doppelnieren, so beobachtete man bei 21 Doppelnieren (67,7%) präoperativ ausgeglichene Partial- bzw. renale Gesamtfunktionen. Bei 6 operierten Niereinheiten (19,3%) lag präoperativ eine Minderung der Partialfunktion um 10-20% vor, bei 2 Einheiten (6,5%) sah man präoperativ lediglich eine anteilmäßige Clearanceleistung von 20 bzw. 18%, wobei bei letzterem bereits eine geringgradig eingeschränkte renale Gesamtfunktion vorlag. Bei 2 Patienten zeigte sich der betreffende Unterpol hydronephrotisch-dysplastisch verändert, hier lag einmal einviert- bzw. fünftgradiger VUR vor.

4 Patienten (14,8%) hatten auf der Gegenseite eine gesunde Doppelniere ohne VUR oder Obstruktion. Ansonsten lagen bei dieser Patientengruppe keine weiteren assoziierten Befunde im Bereich des Harntraktes vor.

### Verlaufsbeobachtung

Insgesamt konnten 26 Patienten (96,3%) bzw. 30 NE (96,7%) über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3 ½ Jahren nachuntersucht werden. Es kam bei 20 Patienten (77%) nach der operativen Korrektur zu keinen weiteren Harnwegsinfektionen. Bei 6 Kindern (23%) kam es trotz erfolgreicher Operation im weiteren Verlauf zu wiederholten Harnwegsinfektionen. Bei einem dieser Patienten kam es auf der Gegenseite nach endoskopischer Unterspritzung zu einem VUR-Rezidiv, nach einer 2. Sitzung konnte Refluxfreiheit und damit auch Beschwerdefreiheit bzgl. HWIs erreicht werden. Bei den restlichen 5 Patienten wurde ein VUR-Rezidiv ausgeschlossen. Eine Patientin entwickelte zusätzlich eine Stressinkontinenz bei unauffälliger urodynamischen Untersuchung.

Bei einem Patienten (3,3%) trat an einem ureterneocystostomierten Harnleiter eine sekundäre terminale Stenose auf. Dies war auch der einzige Fall, an dem eine zweite Operation vorgenommen werden musste. Ein VUR-Rezidiv trat bei keiner der 30 nachuntersuchten NE auf.

Szintigraphisch nachuntersucht wurden von den 30 NE noch 24 (80%). Hier zeigte sich bei 23 NE die anteilmäßige Clearanceleistung prä- und postoperativ gleichbleibend, wobei 6 dieser NE präoperativ bereits eingeschränkt waren. Lediglich eine Patientin, bei der beidseits eine Ureterreimplantation durchgeführt wurde bei präoperativ ausgeglichene Partialfunktionen, zeigte sich 6 Jahre postoperativ auf der einen Seite eine Verminderung der PF um 10% bei normal gebliebener renaler Gesamtfunktion.

### 3.7.3 Ureterozele

8 Kinder (11,4%) mussten aufgrund einer Ureterozele operiert werden.

Von den 8 Patienten sind 7 weiblich (87,5%) und 1 Patient (12,5%) männlich.

Bei dem einzigen männlichen Patienten manifestierte sich der sekundäre VUR im ersten Lebensjahr. Bei den Mädchen wurden 3 bereits pränatal auffällig, bei 2 Patien-

tinnen diagnostizierte man den sekundären VUR innerhalb des 1. Lebensjahres und bei jeweils einer Patientin im 2. bzw. 3. Lebensjahr.

Bei 7 Patienten lag eine Doppelniere vor. Nur bei einer weiblichen Patientin sah man isoliert eine Ureterozele.

Bei jeweils 4 NE sah man die Ureterozele mit sekundären VUR isoliert links- bzw. rechtsseitig. Eine Patientin wies noch einen VUR der Gegenseite auf, dieser konnte jedoch mit einer einmaligen endoskopischen Unterspritzung zur Ausheilung gebracht werden.

Bei drei Patienten (37,5%) wurde aufgrund eines funktionslosen Oberpols dieser entfernt. Dabei traten keine Komplikationen auf.

Betrachtet man die einzelnen 8 Niereneinheiten, so beobachtet man bei 2 Niereneinheiten (25%) präoperativ eine regelrechte seitengetrennte Clearance. Bei jeweils 1 dysplastischen NE (12,5%) lag eine Minderung der Partialfunktion um 10-20% bzw. um 30-40% vor. Die restlichen 4 NE (50%) wiesen präoperativ eine Minderung der Partialfunktion um 20-29% auf.

Die Auswertung der präoperativen renalen Gesamtfunktion unserer 8 Patienten zeigte, dass nur eine Patientin eine geringgradig eingeschränkte renale Gesamtfunktion aufwies. Bei dieser Patientin wurde der funktionslose Oberpol der betroffenen Seite entfernt, der Unterpol wies präoperativ eine Clearance von 21% auf. Die restlichen 7 Patienten hatten präoperativ eine regelrechte nicht eingeschränkte renale Gesamtfunktion.

Der Blutdruck war bei allen 8 Patienten präoperativ regelrecht.

Nierenfunktion (PF)	Anzahl	%
Regelrecht	2	25%
40-30%	1	12,5%
29-20%	4	50%
19-10%	1	12,5%
<b>Gesamt</b>	8	100%

Tab. 20: Präoperative Partialfunktion der einzelnen betroffenen NE bei VUR + Ureterozele

Die 8 Patienten wurden postoperativ für einen durchschnittlichen Zeitraum von 6 Jahren nachuntersucht, wobei uns bei 2 Patienten lediglich Daten kurz nach Ureterreimplantation vorliegen. Primäre postoperative Komplikationen fanden sich nicht. Im weiteren Verlauf zeigte sich an einem ureterneocystostomierten Harnleiter 2 Jahre postoperativ eine sekundäre terminale Ureterstenose, welche operativ behoben werden konnte.

An einer Niereneinheit kam es 3 Jahre postoperativ erneut zu Harnwegsinfektionen sowie einem VUR-Rezidiv 4. Grades. Nach erneuter operativer Therapie kam es zum Sistieren des VUR und der Harnwegsinfektionen.

2 Patienten litten trotz erfolgreicher Reimplantation an persistierenden Harnwegsinfektionen. In diesen Fällen wurde ein Rezidiv-VUR ausgeschlossen.

Betrachtet man die einzelnen Nierenfunktionen im Verlauf, so sah man lediglich bei einer Niereneinheit postoperativ eine Verschlechterung der Partialfunktion. Dieser Patient wies als Komplikation eine sekundäre terminale Ureterstenose auf. Bei den verbleibenden 5 Patienten sah man eine gleich bleibende Partialfunktion, in 4 Fällen bei initial eingeschränkter PF präoperativ. Die Gesamclearance zeigte sich bei allen 6 szintigraphisch nachuntersuchten Patienten postoperativ weiterhin regelrecht.

Bei 2 Patienten liegen uns nur Daten kurz nach Ureterreimplantation vor, hier fehlen szintigraphische Nachuntersuchungen. Einer dieser Patienten hatte präoperativ eine eingeschränkte Gesamclearance.

#### **3.7.4 Paraureterale Divertikel**

3 männliche Kinder (4,3%) mussten aufgrund eines paraureteralen Divertikels operiert werden. Als zusätzlicher pathologischer Befund seitens des Harntraktes lag bei einem der Patienten eine Doppelniere vor. 2 dieser Patienten wurden im ersten Lebensjahr durch rezidivierende Harnwegsinfektionen auffällig, der dritte Patient erst im sechsten Lebensjahr. Bei jedem dieser Patienten lag ein ipsilateraler viertgradiger VUR vor, die Gegenseite zeigte sich jeweils nicht-reflusiv. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Ureterreimplantation nicht operativ vorbehandelt.

Von ursprünglich 3 konnten 2 Patienten über 1 bzw. 5 Jahre nachuntersucht werden, von einem Patienten liegen uns nur Daten kurz nach Ureterreimplantation vor. Bei einem Kind kam es innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ zu einem erneuten Harnwegsinfekt, welcher medikamentös behandelt wurde. Insgesamt sah man bei keinem dieser Patienten ein VUR-Rezidiv oder anderweitige Komplikationen. Keiner dieser Patienten musste erneut operiert werden. Bis auf den einen frühen postoperativen HWI waren die Kinder in unserem Nachsorgezeitraum frei von Harnwegsinfektionen. Bei den 2 länger nachuntersuchten Kindern ergaben Kontrolluntersuchungen keine Befundänderung der anteilmäßigen Clearanceleistung prä- und postoperativ, wobei bei einer operierten NE eine präoperative PF von 27% vorlag. Renale Gesamtfunktion und arterieller Blutdruck zeigten sich prä- und postoperativ regelrecht. Bei dem dritten, nur kurzzeitig nachuntersuchten Patienten liegen keine postoperativen szintigraphischen Befunde vor, eine sonographische Kontrolle zeigte hier einen regelrechten postoperativen Verlauf.

### **3.7.5 Neurogene Blasenentleerungsstörung**

In unserem untersuchten Patientengut sah man jeweils einen weiblichen und einen männlichen Patienten mit einem sekundären VUR bei neurogener Blasenentleerungsstörung aufgrund einer Meningomyelozele. Beide litten vor operativer Korrektur trotz regelmäßigen Einmalkatheterisieren und antibiotischer Prophylaxe an rezidivierenden Harnwegsinfektionen.

Bei der weiblichen Patientin zeigte sich im Alter von 2 ½ Jahren an der betroffenen linken Seite ein VUR Grad V sowie auf der Gegenseite ein geringgradiger VUR Grad I-II, wobei auf der höhergradigen Seite zusätzlich eine Harnleiterfehlöffnung vorlag. Bei ausgeprägter funktioneller Harnabflussstörung linksseitig sah man präoperativ eine reduzierte Partialfunktion der linken Niere von 25% bei normaler Gesamclearance. Die Ureterreimplantation fand im Alter von 3 Jahren statt, der frühe postoperative Verlauf verlief regelrecht, unter antibiotischer Prophylaxe kam es zu keinen Harnwegsinfektionen. 10 Monate postoperativ fanden Kontrolluntersuchungen durch

Szintigraphie und Röntgen-MCU statt. Hier zeigten sich die Partialfunktionen wieder weitgehend ausgeglichen (links 43%, rechts 57%), jedoch mit einer Gesamtfunktion diskret unterhalb des Normbereiches im Vergleich zur präoperativen Voruntersuchung. Im Röntgen-MCU war linksseitig kein VUR mehr nachweisbar, jedoch zeigte sich ein Persistieren des geringgradigen rechtsseitigen VUR trotz des suffizienten Einmalkatheterisierens. Unter der antibiotischen Dauerprophylaxe kam es jedoch postoperativ in einem 7-jährigen Untersuchungszeitraum weiterhin zu keinen erneuten Harnwegsinfektionen, so dass bisher keine antirefluxive Maßnahme der Gegenseite stattfand.

Bei dem männlichen Patienten fiel erst im Alter von 10 Jahren linksseitig ein VUR Grad IV auf, die Gegenseite war unauffällig. Präoperativ zeigte sich Partial- und Gesamtfunktion regelrecht. Die operative Korrektur modifiziert nach Politano-Leadbetter erfolgte direkt nach Diagnosestellung. 3 Monate postoperativ hatte ein direktes Nuklid-MCU einen fraglich persistierenden vesikoureteralen Reflux linksseitig ergeben, im konventionellen Röntgen-MCU konnte dies nicht bestätigt werden. Ab einem ½ Jahr postoperativ kam es trotz antibiotischer Dauerprophylaxe, regelmäßigen Einmalkatheterisieren und einer guten Compliance erneut zu rezidivierenden Harnwegsinfektion. Längerfristig zeigte sich jedoch in weiteren Kontrollen, dass der Patient ab dem dritten Jahr postoperativ bis jetzt anhaltend beschwerdefrei ist bezüglich Harnwegsinfektionen. In szintigraphischen Kontrollen blieb die Partial- und Gesamtfunktion der Nieren postoperativ regelrecht.

Somit konnte bei beiden Patienten nach 1. Ureterreimplantation Refluxfreiheit bzw. Beschwerdefreiheit bzgl. Harnwegsinfektionen erreicht werden, bei dem einen Patienten jedoch erst im späteren Verlauf. Partial- und Gesamtfunktion der Nieren normalisierten sich bzw. blieben regelrecht. Es traten bei beiden Patienten keine Früh- oder Spät komplikationen auf.

## 4 Diskussion

Der VUR stellt mit einer Prävalenz von 0,5-1,2% ein häufiges Krankheitsbild dar [94]. Folge des unbehandelten oder unzureichend behandelten Refluxes ist die Refluxnephropathie [5,14]. Sie ist charakterisiert durch pyelonephritische Narben, Nierenfunktionsverlust und Hypertonie [82]. Die Bedeutung der rechtzeitigen Refluxbehandlung lässt sich daran erkennen, dass der unbehandelte Reflux in ca. 10% der Fälle zu einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz führt. Die Refluxnephropathie ist die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen [5,14].

Aus diesem Grunde ist ein VUR im Kindesalter therapiebedürftig. Die Strategie in der Refluxtherapie basiert auf 3 Grundprinzipien: Früherkennung, adäquate Behandlung und Nachsorgeuntersuchungen nach therapeutischer Intervention.

Die optimale Therapie ist eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Zahl der Infekte, Funktionszustand des oberen Harntraktes, Grades des VUR und Compliance der Eltern [4,55]. Prinzipiell stehen zwei verschiedene Therapieansätze zur Verfügung [44]: konservativ mit Durchführung einer antibiotischen Langzeitprophylaxe sowie operativ (offen operativ oder endoskopisch).

Die konservative Therapie ist dem VUR Grad II-V im 1. Lebensjahr sowie dem VUR Grad II-III ab dem 2. Lebensjahr bei Ablehnung operativer endoskopischer Behandlung vorgesehen. Die Remissionsrate beträgt in Abhängigkeit des Refluxgrades (I-III) bis zu 91% in den ersten beiden Lebensjahren [90]. Bei den Graden IV-V sind es immerhin noch bis zu 44% nach 15 Monaten [209].

Als Operationsindikationen gelten rekurrende Harnwegsinfektionen unter antibiotischer Therapie, eine primär zu erwartende fehlende Compliance bei konservativem Therapieversuch sowie Refluxgrade II-V ab dem 2. Lebensjahr, paraostiale Blasen-divertikel, assoziierte distale Ureterstenosen sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion, neue Nierennarben oder ein unzureichendes Nierenwachstum [10,44,53].

Die Erfolgsraten der endoskopischen Refluxplastik liegen bei bis zu 85%, jedoch waren bei einem Drittel der Patienten wiederholte Unterspritzungen zur Refluxfreiheit notwendig [106]. Bei der offen-chirurgischen Therapie stehen verschiedene rein intravesikale, rein extravasikale oder kombiniert intra-extra-vesikale Operationstechniken mit Erfolgsraten von durchschnittlich 95% zur Verfügung [42].

Therapeutisches Ziel stellen die Beseitigung des VUR sowie der Erhalt der Nierenfunktion dar. Dafür müssen in jedem Fall weitere pyelonephritische Schübe verhindert werden, da hiermit irreversibler Funktionsverlust verbunden ist [44,148]. Ein weiteres Ziel im Rahmen der operativen Refluxsanierung ist die Minimierung intra- und postoperativer Komplikationen.

Bei unseren Patienten handelte es sich bei 86 Kindern (55%) mit 114 Niereneinheiten (60%) um einen kongenitalen primären Reflux. Bei 70 Patienten (45%) mit 77 Niereneinheiten (40%) lag aufgrund von Strukturanomalien, funktioneller infravesikaler Obstruktion bzw. bei Doppelnieren oder Megaureter ein sekundärer Reflux vor.

Beidseitiger Reflux hat seltener die Tendenz zur spontanen Ausheilung als einseitiger Reflux [49,167]. Dies bedeutet, dass der beidseitige Reflux häufiger einer invasiven Therapie bedarf als der einseitige [167]. Dies korreliert mit der Tatsache, dass bei 67% unserer Patienten mit primären VUR ein beidseitiger Reflux vorlag. Dieses Untersuchungsergebnis finden wir bei vergleichbaren Untersuchungen bestätigt, etwa bei Weiss [206]. Sekundärer Reflux zeigt ebenfalls seltener eine Tendenz zur Spontanheilung [167]. Kann die Ursache des sekundären VUR nicht beseitigt werden, führt dies meist zu einer Persistenz des VUR und anschließend zu einem invasiven Vorgehen. Der Anteil des sekundären Refluxes lag in unserem Krankengut dementsprechend mit 45% aller Patienten sehr hoch.

Bei 6 unserer Kinder (3,8%) hatte eines der Elternteile einen VUR. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass die zum Zeitpunkt der Therapie gesunden Geschwister unserer Patienten keinen Screeninguntersuchungen unterzogen

wurden. In der Literatur liegt die Inzidenz bei Geschwistern betroffener Kinder zwischen 8-33% [47,94]. Noch stärker als die Geschwister-Geschwister-Vererbung zeigt sich die Eltern-Geschwister-Vererbung. Hier liegt die Inzidenz bei bis zu 66% [135,136].

Bei 72% der Patienten waren rezidivierende Harnwegsinfektionen bzw. Urosepsis aufgetreten, die zur Diagnosestellung VUR führten. 17% wurden bereits prä-/ postnatal durch eine Hydronephrose auffällig. Diese beiden Manifestationsformen machten bei uns den größten Teil der präoperativen Beschwerden aus. Dieses Ergebnis finden wir in der Literatur bestätigt [50,66,209].

Bei unserem gesamten Patientengut handelte es sich bei 83 Patienten (53,2%) um Jungen und bei 73 (46,8%) um Mädchen. Im Durchschnitt manifestierte sich der VUR im 19. Lebensmonat. Die Analyse der geschlechtsbezogenen Altersverteilung zeigt, dass sich der VUR bei den Jungen zu 53% im ersten Lebensjahr manifestierte. Bei den Mädchen zeigen sich drei Maxima auf: im ersten Lebensjahr sind 18 (25%), zwischen dem 2.-3. Lebensjahr 25 (34%) sowie im 4.-5. Lebensjahr 15 (20%) der Patientinnen vertreten. Dies ist mit bisher beschriebenen Beobachtungen bezüglich Geschlechtsverteilung und geschlechtsbezogenem Manifestationsalter vergleichbar [172,173].

Die Auswertung der Alterverteilung nach Refluxart unterschieden ergibt, dass sich bei der Mehrzahl (55%) unserer kleinen Patienten der primäre VUR bis zum vollendeten 2. Lebensjahr manifestierte und operiert wurde. Beim sekundären Reflux, der zu 43% auf einem refluxiven Megaureter beruhte, wurde bis zum vollendeten 2. Lebensjahr bei 65% der Kinder eine Reimplantation durchgeführt. Somit kann eine Häufung des Krankheitsbildes primärer / sekundärer VUR im Säuglings- und Kleinkindesalter (bis einschließlich 2. Lebensjahr) beobachtet werden. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Dunn [45].

Als zweithäufigste Ursache eines sekundären Refluxes sah man in unserem Patientengut Doppelnieuren (40,2%). In 10,4% der Fälle zeigte sich ursächlich eine Uretero-

zele, in 4% ein paraureterales Divertikel sowie in 2,6% eine neurogene Blasenentleerungsstörung im Rahmen einer lumbalen Meningomyelozele.

Bei allen unseren Patienten lag mindestens ein VUR zweiten Grades (6,1%) auf einer Seite vor. Insgesamt herrschte der Refluxgrad IV in 52 Fällen (45,6%) vor, gefolgt vom Grad III bei 37 NE (32,5%) und an dritter Stelle Grad V bei 13 NE (11,4%).

Bei 2 Kindern (1,3%) bestand präoperativ eine Grenzwerthypertonie, lediglich 1 Kind (0,65%) hatte bereits einen manifesten Hypertonus. Steffens und Humke berichten ebenfalls über eine präoperative Hypertonierate von 0,6% bei 1060 untersuchten Kindern. Nach 30-jährigem Untersuchungszeitraum entwickelten jedoch 10,5% dieser zu 96% erfolgreich operierten Kinder eine renale Hypertonie, bevorzugt zwischen dem 12. und 14. postoperativen Jahr [185]. In unserem Untersuchungszeitraum sahen wir postoperativ lediglich bei 4 Kindern (2,5%) einen manifesten Hypertonus  $> 95$ . Pz. Die Daten von Steffens und Humke entsprechen den Angaben anderer Autoren [18,91,204] und zeigen ein erhöhtes Hypertonierisiko auch nach erfolgreich operiertem Reflux. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass sich bei uns der Nachsorgezeitraum im Durchschnitt über 36 Monate erstreckte. Daher ist es wahrscheinlich, dass aufgrund der späten Manifestation eines postoperativen renalen Hypertonus noch nicht alle Fälle erfasst wurden.

Bei den Patienten mit primären VUR zeigte sich ein Überwiegen einer Golflochkonfiguration in 47,5% der darauf untersuchten Kinder mit höhergradigem VUR. Als häufigste Ostiumposition sah man hier Lokalisationen, welche unter dem Begriff „lateralisiert“ zusammengefasst wurden, die sich nach den entsprechenden Lagebezeichnungen nicht schematisieren ließen.

Dies bestätigt, dass beim kongenitalen, höhergradigem VUR vermehrt eine pathologische Art der Ostiumkonfiguration –und position vorliegt [121].

Die Gesamtclearancefunktion beider Nieren war vor operativer Korrektur bei 9 Patienten (5,8%) leicht bzw. bei 2 Patienten (1,2%) mäßig eingeschränkt.

---

Die präoperativ erhobenen seitengetrenten Clearancebefunde ergaben bei unseren untersuchten 191 Niereneinheiten folgende Befundkonstellation:

- Für 36 refluxgeschädigte Niereneinheiten (18,8%) konnte eine anteilmäßig eingeschränkte Clearanceleistung zwischen 30 und 40% ermittelt werden.
- 24 Niereneinheiten (12,6%) wiesen eine anteilmäßig eingeschränkte Clearance zwischen 20 und 30% auf.
- Die anteilmäßig eingeschränkte Clearanceleistung von 12 refluxgeschädigten Niereneinheiten (6,3%) lag zwischen 10 und 20%.
- Lediglich 1 Niereneinheit (0,5%) zeigte präoperativ eine Partialfunktion < 10%.

Der Anteil der Refluxnephropathien bei allen Patienten betrug 38%. Diese Beobachtungen wurden auch von Skoog et al in einer retrospektiven Studie gemacht. Hier zeigten sich bei einem VUR III-V in 17-50% der Fälle Nierenschäden [176]. Diese Befunde dokumentieren den Zusammenhang zwischen VUR und chronisch progredienten Nierenparenchymschädigungen, der zur Begriffsbildung der Refluxnephropathie führte [159].

Trotz erfolgreicher Operation konnte das Auftreten von fieberhaften Infektionen seitens des Harntraktes bei 22 Kindern (14%) nicht verhindert werden. 7 dieser Patienten hatten zusätzlich eine Blasenentleerungsstörung, worauf die rezidivierenden Infekte am ehesten zurückzuführen sind. Unter antibiotischer Langzeitprophylaxe konnte bei all diesen Patienten eine Infektsanierung erzielt werden. Infektfreiheit lag bei den Patienten vor, bei denen mehrmalige Bestimmungen des Harnsedimentes keinen pathologischen Befund ergaben.

In Literaturangaben liegt die Rate fieberhafter Harnwegsinfektionen nach Reimplantation je nach Autor bei 17-38% [52,55].

Die postoperative Inzidenz pyelonephritischer Harnwegsinfekte weist nach Fisch eine signifikante Abnahme auf (82% präoperativ vs 17% postoperativ) [55].

Das Auftreten von Harnwegsinfektionen ist nicht zwingend an ein Refluxrezidiv gebunden. In einer Vergleichspopulation nicht an VUR erkrankter Kinder liegt die Inzidenz – nach Schott –, an einem Harnwegsinfekt im Säuglings- und Kleinkindesalter zu erkranken, bei 0,5-1,2%. Zu einer Pyelonephritis kommt es nur in 10-15% dieser Fälle [167].

In der Hospitalphase kam es lediglich zu einer Primärkomplikation (0,64%) im Sinne einer Wundheilungsstörung. Dies konnte nach adäquater therapeutischer Intervention zum Ausheilen gebracht werden. Diese Komplikation hatte keine Auswirkung auf das Spätergebnis und die Nierenfunktion.

Die postoperativen Langzeitergebnisse entsprechen im Wesentlichen der Darstellung anderer Autoren [43,45,76,187]. Komplikationen nach Ureterreimplantation stellen hauptsächlich das Persistieren des VUR und die Stenosierung des ureterovesikalen Überganges dar [207].

Ein detaillierter Vergleich gestaltet sich hinsichtlich der Zusammenfassung von postoperativen Ergebnissen nach Reimplantation bei primären und sekundären VUR schwierig. Es werden häufig nur Ergebnisse primärer Refluxsanierung dargestellt, bei der die postoperative Komplikationsrate deutlich niedriger ist als beim sekundären VUR [62,112,207].

Spätkomplikationen wurden bei allen Patienten in 20 Fällen (10,5%) beobachtet, wobei Stenosebildungen am ureterneocystostomierten Harnleiter (n=9, 4,7%) und Refluxrezidive (n=8, 4,3%) etwa gleich häufig auftraten. Bei allen Fällen von Obstruktion und bei 5 der Rezidivfälle musste eine Reoperation, modifiziert nach Politano-Leadbetter erfolgen. An 2 weiteren Niereneinheiten trat im Verlauf ein Rezidiv-VUR Grad II° auf, ein Patient entwickelte kontralateral einen geringgradigen VUR. In diesen 3 Fällen konnte durch eine endoskopische Unterspritzung endgültige Refluxfreiheit erreicht werden. In 3 Fällen (1,5%) war bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion eine Nephrektomie erforderlich.

---

In der Patientengruppe mit primären VUR entwickelte sich in 4 Fällen innerhalb von einem halben bis maximal 6 Jahren nach Operation ein operationswürdiges ipsilaterales Refluxrezidiv. Eine sekundäre terminale Ureterstenose trat nach einem durchschnittlichen postoperativen Zeitraum von 3 Jahren bei 3 Patienten auf. Bei 2 Patienten musste trotz erfolgreicher Operation bei zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion eine Nephrektomie durchgeführt werden.

In 4 Fällen trat postoperativ nach 1-5 Jahren in der Gruppe der refluxiven Megaureter eine sekundäre terminale Stenose auf. Bei einem dieser Patienten kam es bei bereits präoperativ eingeschränkter Clearanceleistung der betroffenen NE zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion und einem renalen Hypertonus, so dass die NE nicht erhalten werden konnte und nephrektomiert werden musste. Refluxrezidive traten in dieser Patientengruppe nicht auf.

In der Gruppe der Doppelnieren entwickelte ein Patient lediglich kontralateral ein geringgradiges Refluxrezidiv; hier reichte eine endoskopische Unterspritzung als Therapie aus. Bei einem Patienten kam es postoperativ zu einer sekundären ipsilateralen terminalen Stenose.

Bei den Patienten mit Ureterozele als Ursache des sekundären VUR zeigte sich jeweils in einem Fall eine ipsilaterale terminale Obstruktion bzw. ein hochgradiges Refluxrezidiv, welches beides erneut operiert werden musste.

Ursachen für die postoperative Stenosierung können eine iatrogene Schädigung der den terminalen Ureter versorgenden Blutgefäße sein, eine Knickbildung im Bereich des remodellierten submukösen Tunnels, Hämatome im Bereich des terminalen Ureters, im Operationsgebiet entstandene extravasikale Narbenzüge oder auch eine zunehmende Fibrosierung des intramuralen Harnleiterabschnittes [62,207].

Dies erklärt auch die Tatsache der unterschiedlichen Intervalldauer bis zum Zeitpunkt der Stenosebildung. Entzündliche oder durch Hämatombildung verursachte Stenosen können kurzfristig, durch Narbenzüge entstandene Stenosen nach Jahren auftreten.

Der prozentuale Anteil der Komplikationsrate nach Reimplantation beträgt je nach Literaturquelle für die Stenosen zwischen 1,2-9% und für das Rezidiv zwischen 1,6-12% [62,121,187]. Der Vergleich der postoperativen Komplikationsrate der Literaturquellen mit unserer Nachsorgeuntersuchung zeigt, dass das Stenose- und Rezidivvorkommen im Durchschnitt liegt. Die Nephrektomierate nach erfolgreicher Reimplantation beträgt in dieser Untersuchung 1,5%. Im Vergleich mit einer Voruntersuchung aus dem Jahr 1988 entsprach der Anteil an Nephrektomien nach Reimplantation 1,2%. In einer größeren retrospektiven Studie aus dem Jahr 1999, in der 666 Patienten nachuntersucht wurden, zeigte sich nach erfolgreicher Reimplantation nach Politano-Leadbetter sogar eine Nephrektomierate von 6,1%. Ursächlich war hier jeweils eine deutliche Abnahme der Nierenfunktion mit Entwicklung eines renalen Hypertonus [187].

Durch eine erneute operative / endoskopische Intervention konnten in dieser Untersuchung zum einen alle operationsbedingten Stenosen, zum anderen alle Refluxrezidive dauerhaft saniert werden.

Die nuklearmedizinische Verlaufsbestimmung der anteilmäßigen Clearanceleistung der betroffenen Niereneinheit ergab für den primären und sekundären VUR folgende Befunde:

- primärer VUR:

In 7 Fällen (6,1%) trat eine Befundverschlechterung der Partialfunktion des betreffenden Organs ein, wobei 5 bereits präoperativ eingeschränkt waren. In 3 dieser 7 Fälle wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Ureterreimplantation nur noch eine Einzelniere auf bei Z.n. Nephrektomie der funktionslosen Gegenseite in der Vorgeschichte.

Bei 6 NE (5,3%) verbesserte sich die anteilmäßige Clearanceleistung um 10%.

- sekundärer VUR:

In 6 Fällen zeigte sich an der betreffenden Niereinheit postoperativ eine Verbesserung der Partialfunktion um 8-18%.

In 3 Fällen trat eine Verschlechterung der Clearancefunktion des betroffenen Organs ein.

Bei den restlich nachuntersuchten Niereinheiten (86%) zeigte sich postoperativ keine Befundänderung der Clearanceleistung.

Der nuklearmedizinische Ausschluß einer weiteren Einschränkung der regionalen Clearance bestätigt, dass aufgrund der erfolgreichen Operation die progrediente Nierenparenchymschädigung verhindert wird [159].

Die postoperative Verbesserung der Clearanceleistung des betroffenen Organs ist vereinbar mit den Untersuchungen von Atwell, der nach erfolgreicher Reimplantation ein kompensatorisches Nierenwachstum nachweisen konnte [11].

In 3 Fällen (1,5%) war bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion eine Nephrektomie erforderlich. In einem Fall war das Organ präoperativ schon weitgehend vorgeschädigt (anteilmäßige Clearance < 10%), so dass die Reimplantation unter dem Aspekt eines möglichen organerhaltenden Therapieversuches durchgeführt wurde.

Eine weitere Patientin, bei der in der Vorgeschichte bereits die funktionslose Gegenniere entfernt wurde, erhielt nach erfolgreicher Reimplantation 12 Jahre postoperativ in einer auswärtigen Klinik bei zunehmender Niereninsuffizienz eine Nierentransplantation.

Im letzten Fall kam es 1 Jahr postoperativ zu einer weiteren Verschlechterung der PF von präoperativ 25% auf 14% sowie zu einem renalen Hypertonus, so dass diese Niereinheit ebenfalls nicht erhalten werden konnte.

Insgesamt ist die Indikation zur jeweiligen Therapieform des VUR sehr sorgfältig zu stellen. Es gilt hierbei insbesondere, keine neuen Parenchymschädigungen in Kauf zu

nehmen. Dies kann jedoch bei keiner der Therapieformen ganz ausgeschlossen werden. Es kann jedoch die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen und somit die Wahrscheinlichkeit neuer Narbenbildung reduziert werden. Dies zeigten die prospektive Birmingham-Studie [2] sowie die Studie des International Reflux Committee [181].

Der Wert der konservativen Behandlung eines VUR durch konsequente antibiotische Prophylaxe zur Vermeidung weiterer Harnwegsinfektionen ist unbestritten. Voraussetzung ist eine gute elterliche Compliance und eine medikamentöse Verträglichkeit [53].

Die Spontanheilungsrate liegt in den ersten beiden Lebensjahren in Abhängigkeit des Refluxgrades (I-III) bis zu 91% [90]. Bei den Graden IV-V sind es immerhin noch bis zu 44% nach 15 Monaten [209]. Im weiteren Verlauf nimmt die Spontanheilungsrate stetig ab.

Die Wahrscheinlichkeit der Spontanheilung eines Refluxes ist im ersten Lebensjahr sowie bei geringgradigem und einseitigem Reflux am höchsten [2,44,55,139,166,172,175]. Beidseitiger Reflux sistiert seltener als einseitiger Reflux [49,167].

Treten keine Harnwegsinfektionen unter antibiotischer Prophylaxe auf und besteht kein intrarenaler Reflux, kann eine mögliche Spontanheilung des Refluxes, vor allem im ersten Lebensjahr, abgewartet werden. Ist dies nicht der Fall, sollten invasive Techniken angewandt werden, damit der VUR sistiert. Nur so lassen sich eine weitere Schädigung des Nierenparenchyms verhindern [180,184].

Eine Alternative zur operativen Refluxsanierung stellt die endoskopische Unterspritzung des Harnleiters als minimal invasiver Eingriff dar [44]. Aktuell werden Substanzen wie Dextran-Polysaccharide = Dextranomere [188] verwendet. Ergebnisse einer Metaanalyse von 2006 [51] bestätigen die Effizienz dieser Methode der Refluxsanierung. Es zeigte sich nach der ersten Unterspritzung eine Erfolgsrate von 78,5% bei VUR Grad I-II, von 72% bei VUR Grad III, 63% bei VUR Grad IV sowie von 51%

---

bei VUR Grad V. In einer weiteren Studie von 2001 [106] hatten 85% der behandelten Kinder keinen dilatierenden Reflux mehr, allerdings benötigten hierfür 30% 2, 3,6% 3 Implantationen. Die Erfolgsraten sind somit im Vergleich zur operativen Korrektur im Durchschnitt schlechter (70%: alle Substanzen, alle Refluxgrade, einmalige Injektion). Weitere Diskussionspunkte sind die Sicherheit der verwendeten Substanzen sowie die z.T. noch ausstehenden Langzeitergebnisse [55].

Bei komplexeren Fällen von vesikoureteralen Reflux konnte in der Studie von Perez-Brayfield et al. nach einmaliger Unterspritzung mit Dextranomer ein Sistieren des VUR nur in 68% der Fälle beobachtet werden [145].

Bei Doppelnieren z.B. sind die endoskopischen Ergebnisse den operativen deutlich unterlegen: 81,8% vs. 97,7 % Erfolg nach 3 Monaten [55].

Eine Indikation zur endoskopischen Antirefluxplastik kann gestellt werden, wenn ein VUR Grad II-IV nach mindestens sechsmonatiger konsequenter antibiotischer Langzeittherapie persistiert, insbesondere bei Durchbruchinfektionen und elterlicher insuffizienter Compliance. Jedoch liegt die Indikation eher in einer temporären Refluxverhinderung oder zumindest Refluxminderung bis zur spontanen Maturation als Alternative zur antibiotischen Langzeitprophylaxe [44].

Die Indikation zur offen-chirurgischen Therapie sollte bei hochgradigem VUR ab dem 2. Lebensjahr, bei paraostialen Blasendivertikeln, assoziierten distalen Ureterstenosen, Versagen der endoskopischen Unterspritzung und bei einer abnehmenden Nierenfunktion, neuen Nierennarben oder unzureichendem Nierenwachstum gestellt werden [10,44,53].

Gerade aufgrund der hohen Effizienz bei niedriger Komplikationsrate ist die modifizierte Operationsmethode nach Politano-Leadbetter zur Sanierung des VUR, bei gegebener Indikation, geeignet.

## 5 Zusammenfassung

Von 1990 bis 2000 wurden an unserer Klinik bei 156 Kindern aller Altersgruppen an 191 Niereneinheiten in der modifizierten Technik nach Politano und Leadbetter Harnleiterneueinpflanzungen durchgeführt. Bei 86 Kindern mit 114 Niereneinheiten handelte es sich um einen primären Reflux, 70 Patienten mit insgesamt 77 Niereneinheiten zeigten weitere Pathologien. Die Patienten waren von mindestens 3 Monaten bis längstens 14 Jahren nach dem Eingriff noch in unserer Betreuung. Im Nachsorgeprogramm wurden neben der körperlichen Untersuchung und Urinproben eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege sowie ca. 1 Jahr nach dem Eingriff auch eine nuklearmedizinische Diagnostik durchgeführt. Bei den postoperativen Nachsorgeuntersuchungen konnten noch 118 Patienten (75,6%) erfasst werden.

Die Erfolgsrate nach operativer Therapie liegt beim primären VUR nach einmaliger Reimplantation bei 94,4% und ist somit anderen Autoren vergleichbar (94-99%) [15,28,68]. Beim sekundären Reflux ergab die Erfolgsrate 92,5%.

Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 11%. Noch in der Hospitalphase kam es lediglich zu einer Primärkomplikation (0,64%) im Sinne einer Wundheilungsstörung. Dies konnte nach adäquater therapeutischer Intervention zum Ausheilen gebracht werden. Diese Komplikation hatte keine Auswirkung auf das Spätergebnis und die Nierenfunktion.

Spätkomplikationen wurden in 20 Fällen beobachtet, wobei in 9 Fällen Reoperationen wegen Obstruktion, Refluxrezidiven (n=8) und schlechter Nierenfunktion (Nephrektomie n = 3) erforderlich wurden. Nach operativer Revision trat in diesen Fällen der gewünschte Therapieerfolg ein.

22 der Patienten (14%) erkrankten trotz erfolgreicher Reimplantation erneut an rezidivierenden fieberhaften Harnwegsinfektionen. Bei 7 dieser Patienten lag zusätzlich eine Blasenentleerungsstörung vor, worauf die rezidivierenden Infekte am ehesten zurückzuführen sind.

Die Analyse der prä- und postoperativen bestimmten anteilmäßigen Clearanceleistung der betroffenen Niereinheit ergab bei 73 NE (38%) das Vorliegen einer Refluxnephropathie. Dies entspricht in etwa den Beobachtungen von Skoog et al, die bei Refluxgraden III-V durchschnittlich in 30% der Fälle Nierenparenchymschäden fanden [175].

Nach erfolgreicher Refluxsanierung verbesserte sich die regionale Clearanceleistung bei 12 Organen. Bei 10 Fällen trat eine Befundverschlechterung postoperativ ein. Bei den restlich nachuntersuchten Niereinheiten (86%) zeigte sich postoperativ keine Befundänderung der Clearanceleistung. Der nuklearmedizinische Ausschluß einer weiteren Einschränkung der regionalen Clearance bestätigt, dass aufgrund der erfolgreichen Operation die progrediente Nierenparenchymschädigung verhindert wird [133,159].

In 3 Fällen musste nach Reimplantation aufgrund eines weiteren Nierenfunktionsverlustes eine Nephrektomie durchgeführt werden.

In unseren Nachuntersuchungen wiesen 4 Kinder (2,5%) einen renalen manifesten Hypertonus auf, wobei 3 dieser Patienten bereits präoperativ erhöhte Blutdruckwerte hatten.

In jedem Fall muss ein nachgewiesener VUR therapiert und dessen Verlauf in regelmäßigen Abständen durch klinische und radiologische Kontrollen überwacht werden, da der unbehandelte Reflux in 10% der Fälle zu einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz führt.

Die konservative Therapie ist dem VUR Grad II-V im 1. Lebensjahr sowie dem VUR Grad II-III ab dem 2. Lebensjahr bei Ablehnung operativer endoskopischer Behandlung vorgesehen. Als Operationsindikationen gelten rekurrierende Harnwegsinfektionen unter antibiotischer Therapie, eine primär zu erwartende fehlende Compliance bei konservativem Therapieversuch sowie Refluxgrade II-V ab dem 2. Lebensjahr, paraostiale Blasendivertikel, assoziierte distale Ureterstenosen sowie eine Ver-

schlechterung der Nierenfunktion, neue Nierennarben oder ein unzureichendes Nierenwachstum [10,44,53].

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie belegen – in Übereinstimmung mit anderen Autoren – dass sich als operatives Verfahren die modifizierte Technik der Ureterreimplantation nach Politano und Leadbetter aufgrund der hohen Effizienz bei niedriger Komplikationsrate in der Behandlung des primären und sekundären VUR bewährt hat.

---

## Literaturverzeichnis

1. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*. 1981; 67: 392-400.
2. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 295: 237-41.
3. Albescu H. Unsere Erfahrung mit der Antirefluxplastik nach Glenn-Andersson und nach Cohen beim vesiko-ureteralen Reflux. *Urologe A*. 1983; 22: 443-445.
4. Alken R, Schulte-Wissermann, Hohenfellner. Diagnostik und operative Therapie beim vesiko-renalen Reflux. *Klinische Wochenschrift*. 1985; 63: 912 - 919.
5. Arant BS, Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17: 491-511.
6. Arap S, Abrao EG, Menezes de Goes G. Treatment and prevention of complications after extravesical antireflux technique. *Eur Urol*. 1981; 7: 263-7.
7. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Jr., Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol*. 1994; 8: 186-9.
8. Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol*. 1982; 127: 747-8.
9. Asscher. The challenge of urinary tract infections. New York; 1980.
10. Atala M, Keating. Vesicoureteral reflux and megaureter. 7 ed; 1998.
11. Atwell JD, Vijay MR. Renal growth following reimplantation of the ureters for reflux. *Br J Urol*. 1978; 50: 367-70.
12. AWMF. Leitlinien zur Diagnostik der Harntransportstörung in der Kinderurologie. 2005.
13. AWMF. Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege. 2005.
14. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail*. 1994; 16: 27-35.
15. Barrieras D, Lapointe S, Reddy PP, Williot P, McLorie GA, Bigli D, Khoury AE, Merguerian PA. Are postoperative studies justified after extravesical ureteral reimplantation? *J Urol*. 2000; 164: 1064-6.
16. Bauer SB, Colodny AH, Retik AB. The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol*. 1982; 128: 102-5.
17. Beetz B, Gatermann, Keller, Kuwertz-Bröking, Misselwitz, Naber, Rascher, Scholz, Thüroff, Vahensieck, Westenfelder. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter: Konsensusempfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2007; 155: 261 - 271.
18. Beetz R, Schulte-Wissermann H, Troger J, Riedmiller H, Mannhardt W, Schofer O, Hohenfellner R. Long-term follow-up of children with surgically treated vesicorenal reflux: postoperative incidence of urinary tract infections, renal scars and arterial hypertension. *Eur Urol*. 1989; 16: 366-71.

19. Beetz S. Primärer vesikoureteraler Reflux. 1. Grundlagen und diagnostische Strategien. *pädiat. prax.* 70. 2007: 255-276.
20. Beetz S, Mehls. *Pädiatrische Nephrologie*: Springer Verlag; 2002.
21. Behrendt B, Hartung, Olbing. Hypertonie durch Refluxnephropathie - Normotonie nach bilateraler partieller Nephrektomie. *Urologe A.* 1985; 24: 84-86.
22. Bellinger MF, Duckett JW. Vesicoureteral reflux: a comparison of non-surgical and surgical management. *Contrib Nephrol.* 1984; 39: 81-93.
23. Benninghoff D. *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1*: Urban & Fischer; 2003.
24. Benz-Böhm. *Kinderradiologie*: Georg Thieme Verlag; 2005.
25. Blickman JG, Taylor GA, Lebowitz RL. Voiding cystourethrography: the initial radiologic study in children with urinary tract infection. *Radiology.* 1985; 156: 659-62.
26. Boechat MI, Lebowitz RL. Diverticula of the bladder in children. *Pediatr Radiol.* 1978; 7: 22-8.
27. Bomalaski MD, Hirschl RB, Bloom DA. Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction: association, treatment options and outcome. *J Urol.* 1997; 157: 969-74.
28. Bomalaski MD, Ritchey ML, Bloom DA. What imaging studies are necessary to determine outcome after ureteroneocystostomy? *J Urol.* 1997; 158: 1226-8.
29. Boyarski L. *Ureteral dynamics*; 1972.
30. Brannan W, Ochsner MG, Rosencrantz DR, Whitehead CM, Jr., Goodier EH. Experiences with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1973; 109: 46-8.
31. Buonomo C, Treves ST, Jones B, Summerville D, Bauer S, Retik A. Silent renal damage in symptom-free siblings of children with vesicoureteral reflux: assessment with technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr.* 1993; 122: 721-3.
32. Burbige KA. Ureteral reimplantation: a comparison of results with the cross-trigonal and Politano-Leadbetter techniques in 120 patients. *J Urol.* 1991; 146: 1352-3.
33. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol.* 1992; 148: 1743-5.
34. Burger RH, Smith C. Hereditary and familial vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1971; 106: 845-51.
35. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003; 170: 1548-50.
36. Chapman SJ, Chantler G, Haycock GB, Maisey MN, Saxton HM. Radionuclide cystography in vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child.* 1988; 63: 650-1.
37. Cooper CS, Chung BI, Kirsch AJ, Canning DA, Snyder HM, 3rd. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2000; 163: 269-72; discussion 272-3.
38. Darge D. Bildgebende Diagnostik bei Harnwegsinfektion. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2007; 155: 215-227.

39. Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol.* 2002; 43: 122-8.
40. Deindl P. Atlas kinderchirurgischer Sonographie; 1991.
41. Dejter SW, Jr., Gibbons MD. The fate of infant kidneys with fetal hydronephrosis but initially normal postnatal sonography. *J Urol.* 1989; 142: 661-2; discussion 667-8.
42. Dietz. Ergebnisse der Harnleiterneueinplanzung nach Politano und Leadbetter. *Der Kinderarzt.* 1992; 23: 378-379.
43. Dietz HG, Schmidt A, Bader JB, Markus A. The Politano-Leadbetter anti-reflux plasty. Investigation of complications in 245 children. *Eur J Pediatr Surg.* 1996; 6: 277-80.
44. Dietz S, Stehr. Operative Eingriffe in der Kinderurologie. Ein Kompendium. München: Urban und Vogel; 2001.
45. Dunn M, Slade N, Gumpert JR, Smith PJ, Dounis A. The management of vesicoureteric reflux in children. *Br J Urol.* 1978; 50: 474-8.
46. Dwoskin JY, Perlmutter AD. Vesicoureteral reflux in children: a computerized review. *J Urol.* 1973; 109: 888-90.
47. Dwoskin JY. Sibling uropathology. *J Urol.* 1976; 115: 726-7.
48. Eccles MR, Bailey RR, Abbott GD, Sullivan MJ. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: a common familial disorder. *Hum Mol Genet.* 1996; 5 Spec No: 1425-9.
49. Edwards D, Normand IC, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J.* 1977; 2: 285-8.
50. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM, 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1997; 157: 1846-51.
51. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006; 175: 716-22.
52. Elmore JM, Kirsch AJ, Heiss EA, Gilchrist A, Scherz HC. Incidence of urinary tract infections in children after successful ureteral reimplantation versus endoscopic dextranomer/hyaluronic acid implantation. *J Urol.* 2008; 179: 2364-7; discussion 2367-8.
53. Engert D, Beyer. Die Behandlung des vesikoureteralen Refluxes im Kindesalter durch endoskopische subureterale Kollageninjektin. Indikationen und vorläufige Ergebnisse. *Der Kinderarzt.* 1993; 24: 177 - 184.
54. Fernbach SK, Feinstein KA, Schmidt MB. Pediatric voiding cystourethrography: a pictorial guide. *Radiographics.* 2000; 20: 155-68; discussion 168-71.
55. Fisch M. [Vesicorenal reflux]. *Urologe A.* 2005; 44: W683-92; quiz W693.
56. Fotter B, Sartor. *Pediatric Uroradiology.* Berlin Heidelberg; 2001.
57. Frazier HA, 2nd, Gearhart JP. Familial reflux: vesicoureteral reflux in all siblings of a family. *Urology.* 1991; 38: 453-6.

58. Freedman LR. Natural history of urinary infection in adults. *Kidney Int Suppl.* 1975; 4: S96-100.
59. Frey J, Herzog. Subureteral collagen injection (SCIN): a new alternative treatment of vesicoureteric reflux in children. Experiences in 82 refluxing ureters. *Pediatric Surgery International.* 1991; 6: 287-294.
60. Frick L, Stark. *Allgemeine Anatomie.* Stuttgart; 1989.
61. Fröhlich S. Neue Kanüle zur endoskopischen Operation des vesikoureteralen Refluxes bei Kindern und Säuglingen. *Urologe B.* 1994; 34: 26-27.
62. Garrett RA, Schlueter DP. Complications of antireflux operations: causes and management. *J Urol.* 1973; 109: 1002-4.
63. Gillenwater. *Adult and Pediatric Urology:* Mosby.
64. Gobet R, Cisek LJ, Zotti P, Peters CA. Experimental vesicoureteral reflux in the fetus depends on bladder function and causes renal fibrosis. *J Urol.* 1998; 160: 1058-62; discussion 1079.
65. Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 385-8.
66. Govan DE. Investigation and management of urinary tract infections in female children. *Urol Clin North Am.* 1974; 1: 397-412.
67. Gregoir W, Vanregemorter G. [Congenital Vesico-Ureteral Reflux.]. *Urol Int.* 1964; 18: 122-36.
68. Grossklaus DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW. Is postoperative cystography necessary after ureteral reimplantation? *Urology.* 2001; 58: 1041-5.
69. Gruber. A comparative study of the intravesical ureter in man an experimental animals. *J Urol.* 1929; 21: 567.
70. Heikel PE, Parkkulainen KV. [Vesico-ureteric reflux in children. A classification and results of conservative treatment]. *Ann Radiol (Paris).* 1966; 9: 37-40.
71. Heinrich D, Stehr. Management des vesikoureteralen Refluxes: Konservativ vs. Operativ. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2007; 155: 252 - 258.
72. Helmig F.J. IP. *Komplikationen in der Kinderchirurgie.* Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 1991.
73. Henneberry MO, Stephens FD. Renal hypoplasia and dysplasia in infants with posterior urethral valves. *J Urol.* 1980; 123: 912-5.
74. Hernanz-Schulman M, Lebowitz RL. The elusiveness and importance of bladder diverticula in children. *Pediatr Radiol.* 1985; 15: 399-402.
75. Hinman F, Jr., Hutch JA. Atrophic pyelonephritis from ureteral reflux without obstructive signs ("reflux pyelonephritis"). *J Urol.* 1962; 87: 230-42.
76. Hjalmas K, Lohr G, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, Olbing H, Wikstrom S. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). *J Urol.* 1992; 148: 1657-61.
77. Hodson CJ. The radiological diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med.* 1959; 52: 669-72.
78. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex. *Clin Radiol.* 1960; 11: 219-31.

79. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol.* 1975; Suppl 13: 1-26.
80. Hofmann B. Der diagnostische Stellenwert der Sonographie beim vesikoureteralen Reflux im Säuglings- und Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 1985; 133: 834 - 839.
81. Holland NH, Kotchen T, Bhathena D. Hypertension in children with chronic pyelonephritis. *Kidney Int Suppl.* 1975: S243-51.
82. Huland. Pyelonephritische Narbenbildung. *Urologe A.* 1993; 32: 16-21.
83. Huland H, Busch R. Chronic pyelonephritis as a cause of end stage renal disease. *J Urol.* 1982; 127: 642-3.
84. Huland H, Busch R, Riebel T. Renal scarring after symptomatic and asymptomatic upper urinary tract infection: a prospective study. *J Urol.* 1982; 128: 682-5.
85. Huland H, Busch R. Pyelonephritic scarring in 213 patients with upper and lower urinary tract infections: long-term followup. *J Urol.* 1984; 132: 936-9.
86. Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol.* 1952; 68: 457-69.
87. Hutch JA. Theory of maturation of the intravesical ureter. *J Urol.* 1961; 86: 534-8.
88. Iannaccone G, Panzironi PE. Ureteral reflux in normal infants. *Acta radiol.* 1955; 44: 451-6.
89. Ismaili K, Avni FE, Hall M. Results of systematic voiding cystourethrography in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilation. *J Pediatr.* 2002; 141: 21-4.
90. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Wissing KM, Collier F, Schulman C, Avni FE. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr.* 2006; 148: 222-7.
91. Jardim H, Shah V, Savage JM, Barratt TM, Dillon MJ. Prediction of blood pressure from plasma renin activity in reflux nephropathy. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 1213-6.
92. Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol.* 1982; 128: 774-8.
93. Jones BW, Headstream JW. Vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1958; 80: 114-5.
94. Kaefer D. Vesicoureteral Reflux. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio; 1999.
95. Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child.* 1992; 146: 840-3.
96. Kass. Megareter. Philadelphia London Toronto Mexico City.
97. Kauffmann M, Sauer. Radiologie. München Jena; 2001.

98. Kaveggia L, King LR, Grana L, Idriss FS. Pyelonephritis: a cause of vesicoureteral reflux? *J Urol.* 1966; 95: 158-63.
99. Kershen RT, Atala A. New advances in injectable therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. *Urol Clin North Am.* 1999; 26: 81-94, viii.
100. King. Vesicoureteral reflux: history, etiology and conservative management. Philadelphia; 1976.
101. Kovanlikaya A, Okay N, Cakmakci H, Ozdogan O, Degirmenci B, Kavukcu S. Comparison of MRI and renal cortical scintigraphy findings in childhood acute pyelonephritis: preliminary experience. *Eur J Radiol.* 2004; 49: 76-80.
102. Kretschmer. Cystography, its value and limitations in surgery of the bladder. *Surg Gynecol Obstet.* 1916; 23: 709.
103. Kunin CM, Deutscher R, Paquin A, Jr. Urinary Tract Infection in School Children: An Epidemiologic, Clinical and Laboratory Study. *Medicine (Baltimore).* 1964; 43: 91-130.
104. Kunin CM. A ten-year study of bacteriuria in schoolgirls: final report of bacteriologic, urologic, and epidemiologic findings. *J Infect Dis.* 1970; 122: 382-93.
105. Kwak C, Oh SJ, Lee A, Choi H. Effect of circumcision on urinary tract infection after successful antireflux surgery. *BJU Int.* 2004; 94: 627-9.
106. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2001; 166: 1887-92.
107. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol.* 1985; 15: 105-9.
108. Lebowitz RL. The detection of vesicoureteral reflux in the child. *Invest Radiol.* 1986; 21: 519-31.
109. Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *J Urol.* 1992; 148: 1640-2.
110. Lee PH, Diamond DA, Duffy PG, Ransley PG. Duplex reflux: a study of 105 children. *J Urol.* 1991; 146: 657-9.
111. Levitt W. Vesicoureteral reflux. Natural history, classification and reflux nephropathie. Philadelphia; 1985.
112. Lich R, Jr., Howerton LW, Davis LA. Childhood urosepsis. *J Ky Med Assoc.* 1961; 59: 1177-9.
113. Lich R, Jr., Howerton LW, Jr., Goode LS, Davis LA. The Ureterovesical Junction of the Newborn. *J Urol.* 1964; 92: 436-8.
114. Lidefelt KJ, Ek S, Mihocsa L. Is screening for vesicoureteral reflux mandatory in infants with antenatal renal pelvis dilatation? *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1653-6.
115. Lines D. 15th century ureteric reflux. *Lancet.* 1982; 2: 1473.
116. Lipski BA, Mitchell ME, Burns MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol.* 1998; 159: 1019-21.

117. Lipsky H. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with bovine collagen. *Eur Urol.* 1990; 18: 52-5.
118. Londe S. Causes of hypertension in the young. *Pediatr Clin North Am.* 1978; 25: 55-65.
119. Lonergan GJ, Pennington DJ, Morrison JC, Haws RM, Grimley MS, Kao TC. Childhood pyelonephritis: comparison of gadolinium-enhanced MR imaging and renal cortical scintigraphy for diagnosis. *Radiology.* 1998; 207: 377-84.
120. Lyon. Discussion. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977; 13: 364.
121. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol.* 1969; 102: 504-9.
122. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol.* 1975; 114: 274-80.
123. Manley. Reflux in blond haired girls. *Soc Pediatr Urol Newslett.* 1981.
124. Marra G, Barbieri G, Moioli C, Assael BM, Grumieri G, Caccamo ML. Mild fetal hydronephrosis indicating vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994; 70: F147-9; discussion 149-50.
125. Mazze S, Slocum et al. Renal function during anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 1963; 24: 279.
126. McIlroy PJ, Abbott GD, Anderson NG, Turner JG, Mogridge N, Wells JE. Outcome of primary vesicoureteric reflux detected following fetal renal pelvic dilatation. *J Paediatr Child Health.* 2000; 36: 569-73.
127. Melick WF, Brodeur AE, Karellos DN. A suggested classification of ureteral reflux and suggested treatment based on cineradiographic findings and simultaneous pressure recordings by means of the strain gauge. *J Urol.* 1962; 88: 35-7.
128. Merrell RW, Mowad JJ. Increased physical growth after successful antireflux operation. *J Urol.* 1979; 122: 523-7.
129. Meyer. Normal and abnormal development of the ureter in the human embryo - a mechanistic consideration. *Anat Rec.* 1946; 96: 355.
130. Moll. *Anatomie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog.*: Gustav Fischer Verlag; 1997.
131. Mozley PD, Heyman S, Duckett JW, Turek P, Snyder H, Maislin G, Basheim H. Direct vesicoureteral scintigraphy: quantifying early outcome predictors in children with primary reflux. *J Nucl Med.* 1994; 35: 1602-8.
132. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Fetal vesicoureteric reflux. *Br J Urol.* 1990; 65: 403-6.
133. Nepple KG, Austin JC, Hawtrey CE, Cooper CS. Kidneys with reflux nephropathy maintain relative renal function after ureteral reimplantation. *J Urol.* 2005; 174: 1606-8.
134. Noe HN. The relationship of sibling reflux to index patient dysfunctional voiding. *J Urol.* 1988; 140: 119-20.
135. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol.* 1992; 148: 1739-42.
136. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN, Jr., Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol.* 1992; 148: 1869-71.

137. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289: 7-9.
138. Olbing. Prospektiv-alternierende Vergleiche von operativer und nichtoperativer Behandlung bei vesiko-uretero-renalem Reflux. *Klinische Wochenschrift*. 1985; 63: 927 - 933.
139. Olbing. Refluxnephropathie. *Deutsches Ärzteblatt*. 1991; 88: 1584 - 1590.
140. Olbing B. Pädiatrische Nephrologie - Vesikoureteraler Reflux. *Urologische Untersuchungen*. Berlin, Heidelberg; 2002.
141. Oswald J, Brenner E, Deibl M, Fritsch H, Bartsch G, Radmayr C. Longitudinal and thickness measurement of the normal distal and intravesical ureter in human fetuses. *J Urol*. 2003; 169: 1501-4.
142. Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H, Radmayr C. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *J Urol*. 2003; 170: 2423-7.
143. Paquin AJ, Jr. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol*. 1959; 82: 573-83.
144. Peppas DS, Skoog SJ, Canning DA, Belman AB. Nonsurgical management of primary vesicoureteral reflux in complete ureteral duplication: is it justified? *J Urol*. 1991; 146: 1594-5.
145. Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Hensle TW, Koyle MA, Furness P, Scherz HC. Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2004; 172: 1614-6.
146. Peters PC, Johnson DE, Jackson JH, Jr. The incidence of vesicoureteral reflux in the premature child. *J Urol*. 1967; 97: 259-60.
147. Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 1224-8.
148. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1958; 79: 932-41.
149. Politano VA. Vesicoureteral reflux in children. *Jama*. 1960; 172: 1252-6.
150. Polito C, Rambaldi PF, La Manna A, Mansi L, Di Toro R. Enhanced detection of vesicoureteric reflux with isotopic cystography. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 827-30.
151. Polk HC, Jr. Notes on Galenic Urology. *Urol Surv*. 1965; 15: 2-6.
152. Pozzi. Ureterverletzung bei Laparatomien. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1893; 17: 97.
153. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res*. 1975; 3: 105-9.
154. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res*. 1975; 3: 111-3.
155. Ransley PG. Vesicoureteric reflux: continuing surgical dilemma. *Urology*. 1978; 12: 246-55.
156. Reinhardt. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*; Springer Verlag, 7. Auflage 2004.

157. Reunanen M. Endoscopic collagen injection: its limits in correcting vesico-ureteral reflux in duplicated ureters. *Eur Urol.* 1997; 31: 243-5.
158. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, Haim-Kuttinig M, Vilits P, Rauchenwald M, Fueger G. Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr.* 1993; 152: 523-5.
159. Roberts JA. Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol.* 1983; 129: 1102-6.
160. Roberts JA. Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review. *J Urol.* 1992; 148: 1721-5.
161. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Follow-up of vesico-ureteric reflux in the newborn. *Kidney Int Suppl.* 1975; 4: S59-64.
162. Rösch B, Greskötter, Schott. Die endoskopische Behandlung des vesikoureteralen Refluxes mittels subureteraler Kollageninjektion. *Sozialpädiatrie.* 1994; 16: 284 - 288.
163. Rose JS, Glassberg KI, Waterhouse K. Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. *J Urol.* 1975; 113: 400-3.
164. Sampson. Ascending renal infections: With special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. *J Hopkins Hosp Bull.* 1903; 14: 334.
165. Schechter H, Leonard CD, Scribner BH. Chronic pyelonephritis as a cause of renal failure in dialysis candidates. Analysis of 173 patients. *Jama.* 1971; 216: 514-7.
166. Scholtmeijer. Treatment of vesicoureteral reflux: Results of a prospective study. *Br J Urol.* 1993; 71: 346.
167. Schott. Konservative medikamentöse und operative Therapie des vesikoureteralen Refluxes. Gegenwärtiger Stand, Überlegungen und Empfehlungen. *Urologe A.* 1993; 32: 35 - 37.
168. Scott JE, Stansfeld JM. Ureteric reflux and kidney scarring in children. *Arch Dis Child.* 1968; 43: 468-70.
169. Semblinov. Zur Pathologie der durch Bakterien bewirkten aufsteigenden Nephritis. *Folia Urologica.* 1907; 1: 338 - 365.
170. Shopfner CE. Vesicoureteral reflux. Five-year re-evaluation. *Radiology.* 1970; 95: 637-48.
171. Sigel. *Kinderurologie.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1993.
172. Sigel R. *Kinderurologie.* Berlin Heidelberg; 2001.
173. Sillen U. Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 355-61.
174. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 853-8.
175. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1987; 138: 941-6.
176. Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics.* 1991; 87: 538-43.
177. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl.* 1975; 4: S65-72.

178. Smellie JM, Normand IC, Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney Int.* 1981; 20: 717-22.
179. Smellie JM, Preece MA, Paton AM. Normal somatic growth in children receiving low-dose prophylactic co-trimoxazole. *Eur J Pediatr.* 1983; 140: 301-4.
180. Smellie JM. Reflections on 30 years of treating children with urinary tract infections. *J Urol.* 1991; 146: 665-8.
181. Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Olbing H, Claesson I, Wikstad I, Jodal U, Seppanen U. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. The International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol.* 1992; 6: 223-30.
182. Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1981; 125: 67-72.
183. Stecker JF, Jr., Rose JG, Gillenwater JY. Dysplastic kidneys associated with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1973; 110: 341-3.
184. Steffens B, Ziegler. Der vesikorenale Reflux. *Dtsch. med. Wschr.* 1993; 118: 1689 - 1693.
185. Steffens H. Notwendigkeit der Blutdruckverlaufskontrolle bei Kindern mit erfolgreich operiertem vesikorenalen Reflux. *Akt. Urol.* 1996; 27: 314 - 316.
186. Steffens J, Fisch M. [Vesico-renal reflux]. *Urologe A.* 1997; 36: w187-92.
187. Steffens J, Langen PH, Haben B, Hiebl R, Steffens L, Polsky MS. Politano-leadbetter ureteroneocystostomy. A 30-year experience. *Urol Int.* 2000; 65: 9-14.
188. Stenberg A, Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol.* 1995; 154: 800-3.
189. Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1962; 87: 669-80.
190. Still JL, Cottom D. Severe hypertension in childhood. *Arch Dis Child.* 1967; 42: 34-9.
191. Sukan A, Bayazit AK, Kibar M, Noyan A, Soyupak S, Yapar Z, Anarat A. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding direct cystography in the detection of vesicoureteral reflux. *Ann Nucl Med.* 2003; 17: 549-53.
192. Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON, Jr. Primary Vesicoureteral Reflux: Experimental Studies of Its Etiology. *J Urol.* 1965; 93: 165-76.
193. Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR. The trigone: anatomical and physiological considerations. I. In relation to the ureterovesical junction. *J Urol.* 1968; 100: 623-32.
194. Thüroff. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*: Thieme Verlag.
195. Tibballs JM, De Bruyn R. Primary vesicoureteric reflux--how useful is post-natal ultrasound? *Arch Dis Child.* 1996; 75: 444-7.
196. Timmons JW, Watts FB, Jr., Perlmutter AD. A comparison of awake and anesthesia cystography. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977; 13: 363-4.

197. Tönshoff B. Antibiotische Dauerprophylaxe bei Harnwegsinfektionen. Wann, womit, wie lange? *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2007; 155: 242 - 251.
198. Torres VE, Moore SB, Kurtz SB, Offord KP, Kelalis PP. In search of marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy. *Clin Nephrol*. 1980; 14: 217-22.
199. Unver T, Alpay H, Biyikli NK, Ones T. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatr Int*. 2006; 48: 287-91.
200. Urrutia L. Re-reflux in blonde haired girls. *Soc Pediatr Urol Newsletter*. 1983.
201. Van Gool H, Tamminen-Möbius, Olbing. On behalf of the International Reflux Study In Children: Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1992; 148: 1699 - 1702.
202. Van Gool J, Tanagho EA. External sphincter activity and recurrent urinary tract infection in girls. *Urology*. 1977; 10: 348-53.
203. Walker RD, Duckett JW, Bartone FF, McLin PH, Richard GA. Screening schoolchildren for urologic disease. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1977; 13: 399-407.
204. Wallace DM, Rothwell DL, Williams DI. The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteric reflux. *Br J Urol*. 1978; 50: 479-84.
205. Weigert. Ueber einige Bildungsfehler der Ureteren. *Virchows Arch (Pathol Anat)*. 1887; 70: 490.
206. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O, Olbing H, Smellie JM, Hirche H, Lax-Gross H. Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. *J Urol*. 1992; 148: 1644-9.
207. Weiss RM, Schiff M, Jr., Lytton B. Late obstruction after ureteroneocystostomy. *J Urol*. 1971; 106: 144-8.
208. Weiss RM, Biancani P. Characteristics of normal and refluxing ureterovesical junctions. *J Urol*. 1983; 129: 858-61.
209. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol*. 1997; 80: 319-27.
210. Young W. *John Hopkins Hosp Bull*. 1898.
211. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology*. 1993; 187: 157-60.

---

**Abkürzungsverzeichnis**

AUG	Ausscheidungsurographie
CT	Computertomographie
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
EWSL	extrakorporale Stoßwellen-Litholitripsie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Histokompatibilitätsantigene
HWI	Harnwegsinfektion
IVP	intravenöse Pyelographie
KM	Kontrastmittel
MAG	Mercaptoacetyltriglycerin
MCU	Miktionszysturethrogramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MUS	Miktionsurosonographie
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NE	Niereneinheiten
PF	Partialfunktion
SCIN	subureterale Kollageninjektion
VUR	vesikoureterorenalere Reflux

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. H.G. Dietz für die freundliche Überlassung des Themas und der Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit am Dr. v. Hauernschen Kinderspital bedanken.

Ich bedanke mich für die Betreuung dieser Arbeit, vor allem auch während meiner Zeit als Assistenzärztin in München. Seine Anregungen und Ratschläge waren mir bei der Konzeption und Durchführung dieser Arbeit stets eine wertvolle Hilfe.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt selbstverständlich meinen Eltern. Sie haben mir in meinem Leben alle Möglichkeiten eröffnet.

Mein Dank geht auch an Helmut und Caro für zahlreiche Korrekturen und Ratschläge sowie an Chriss, der mir immer hilfreich zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich bei Erhard besonders bedanken. Er hat mich immer bestärkt, selbst wenn ich an der erfolgreichen Fertigstellung meiner Doktorarbeit gezweifelt habe. Ohne sein Antreiben und seinen Rückhalt hätte ich es nicht geschafft.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Astrid Farbmacher  
Geburtsdatum: 28.05.1979  
Geburtsort: München  
Nationalität: deutsch  
Konfession: römisch katholisch  
Eltern: Johann Farbmacher,  
Siglinde Farbmacher (geb. Dirmhirn)  
Geschwister: Daniela Farbmacher, 35 J.,  
Helmut Farbmacher, 29 J., Zwillingsbruder

### Tabellarischer Lebenslauf

1985 - 1989	Grundschule, Haar
1989 - 1998	Ernst-Mach-Gymnasium, Haar
26.06.1998	Abitur

### Studium

Okt. 1998 – März 1999	Studium der Betriebswirtschaft an der LMU München
1999 - 2005	Studium der Humanmedizin an der LMU München
6. Dezember 2005	Erteilung der Approbationsurkunde

**Studentische Tätigkeiten**

Okt. 2002 – März 2003 Co-Assistentin des anatomischen Institutes im Rahmen des Präparierkurses für das 3. und 4. vorklinische Semester

**Ärztliche Tätigkeiten**

seit November 2005 Assistenzärztin; Kinderklinik Dritter Orden;  
München