

R. J. F. Stredele: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien

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

Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes  
im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien

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

vorgelegt von

Regina Johanna Franziska Stredele

aus München

2010

R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenalen Refluxes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Stehr

Mitberichterstatter: PD Dr. med. A. Roosen

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

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2010

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	4
1.1	Geschichte der endoskopischen Refluxkorrektur .....	4
1.2	Ziel der Arbeit .....	4
1.3	Definition des vesicoureterorenenalen Reflexes .....	5
1.4	Epidemiologie .....	6
1.4.1	Häufigkeit und Altersverteilung .....	6
1.4.2	Harnwegsinfekte im Kindesalter und deren Assoziation mit dem vesicoureterorenenalen Reflux .....	6
1.4.3	Familiäre Prädisposition .....	9
2	Pathophysiologie des vesicoureterorenenalen Reflexes .....	10
2.1	Embryologie des oberen Harntraktes und der ableitenden Harnwege ..	10
2.2	Anatomie und Physiologie des ureterovesicalen Übergangs .....	12
2.3	Ostienkonfiguration- und position .....	13
2.4	Refluxätiologie .....	16
2.4.1	Primärer vesicoureterorenenaler Reflux .....	16
2.4.2	Sekundärer vesicoureterorenenaler Reflux .....	17
2.5	Refluxgrade .....	19
2.6	Anatomische Veränderungen am ureterovesicalen Übergang .....	20
3	Diagnostik des vesicoureterorenenalen Reflexes .....	22
3.1	Diagnostik von Harnwegsinfekten im Kindesalter .....	22
3.2	Diagnostik des vesicoureterorenenalen Reflexes im Kindesalter .....	22
3.2.1	Radiologisches Miktionscysturethrogramm .....	23
3.2.2	Kontrastmittelverstärkte Refluxsonographie .....	26
3.2.3	Isotopen- Miktionscysturethrogramm .....	29
3.3	Diagnostik der Refluxnephropathie und der Nierennarben .....	32
3.3.1	Sonographie .....	32
3.3.2	Ausscheidungsurogramm .....	33
3.3.3	DMSA- Szintigraphie .....	33

3.4	Diagnostische Urethrocytoskopie .....	34
4	Folgen des vesicoureterorenenal Reflexes .....	35
4.1	Pathophysiologie der Refluxnephropathie .....	35
4.2	Renale Hypertension .....	37
4.3	Spontanmaturation des vesicoureterorenenal Reflexes .....	38
5	Therapie des vesicoureterorenenal Reflexes .....	39
5.1	Antibiotische Dauerprophylaxe .....	39
5.2	Offen chirurgische Therapieoptionen .....	41
5.3	Laparoskopische Verfahren .....	43
5.4	Endoskopische Refluxkorrektur .....	44
5.4.1	Geschichte der endoskopischen Refluxkorrektur .....	44
5.4.2	Anwendung und Technik der endoskopischen Refluxkorrektur ..	44
5.4.3	Materialien .....	48
5.4.3.1	Teflon (Polytef®) .....	48
5.4.3.2	Silikon (Macroplastique®) .....	49
5.4.3.3	Kollagen (Zyplast®) .....	50
5.4.3.4	Dextranomere Dx/HA (Deflux®) .....	51
5.4.3.5	Autologe Substanzen .....	52
6	Material und Methoden .....	55
6.1	Eigene Indikationsstellung .....	55
6.2	Das Patientenkollektiv .....	56
6.3	VUR - Graduierung .....	58
6.4	Intraoperative Befunde .....	60
6.5	Postoperative Komplikationen .....	62
7	Ergebnisse .....	62
7.1	Postoperativer Verlauf .....	62
7.2	Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur .....	64

7.3	Statistische Analyse der Ergebnisse .....	68
7.4	Korrelation zwischen klinischer Situation und postoperativer Refluxsituation .....	69
8	Diskussion .....	71
8.1	Ziel der Behandlung des vesicoureterorenenalen Refluxes .....	71
8.2	Eigene Studienergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur und Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Publikationen .....	72
8.3	Komplikationen nach endoskopischer Refluxkorrektur .....	77
8.4	Vorgehensweise bei persistierendem vesicorenalem Reflux .....	78
9	Zusammenfassung .....	81
10	Literaturverzeichnis .....	86
11	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	100
12	Abkürzungsverzeichnis .....	104
13	Danksagung .....	105
14	Lebenslauf .....	106

# **1 Einleitung**

Die Notwendigkeit der Behandlung des vesicoureterorenenal Reflexes (VUR) resultiert aus der möglichen, dauerhaften Schädigung des Nierenparenchyms bis hin zur chronischen Niereninsuffizienz.

Zur Behandlung stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Hierzu zählen die antibiotische Dauerprophylaxe, die offen chirurgische Therapie wie auch die endoskopische Refluxkorrektur. Bei der Wahl der Therapie werden folgende Faktoren immer mit berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Grad und Dauer der Persistenz des VUR, das klinische Manifestationsbild und die Compliance der Eltern und des betroffenen Kindes.

## **1.1 Geschichte der endoskopischen Refluxkorrektur**

Die Technik der endoskopischen Refluxkorrektur wurde erstmals 1981 von Matuschek beschrieben (104), 1984 publizierten O'Donnell und Puri die ersten Ergebnisse der endoskopischen Refluxkorrektur, zunächst im Tierversuch, später bei Menschen (110).

Die Intension der endoskopischen Refluxkorrektur ist, durch Einspritzen verschiedener „bulking agents“ in die Harnblasenwand unterhalb des Ostiums, einen Reflux zu verhindern. Später wurde die Technik der endoskopischen Refluxkorrektur dann durch Kirsch modifiziert, der das bulking agent nicht nur unterhalb des Ostiums injizierte, sondern auch in den intramuralen Ureterverlauf (79).

In Kapitel 5 wird auf Geschichte und Technik der endoskopischen Refluxkorrektur noch genauer eingegangen.

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Zwischen 1993 und 2005 wurde bei 160 Kindern (135 Prim., 25 Rez., ges. 229 Ureteren) eine endoskopische Refluxkorrektur in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt. Die postoperativen Langzeitergebnisse untersuchten wir in einer Studie. Als Unterspritzungsmaterialien wurden Kollagen (Zyplast®) (zwischen 1993 und 2000), Silikon (Macroplastique®) (zwischen 1999 und 2000)

und Dextranomere/ DxHA (Deflux®) (zwischen 2001 und 2005) verwendet. Zwischen Januar 2005 und Dezember 2008 erfolgten die Nachuntersuchungen im Rahmen unserer Studie.

Ziel unserer Studie war, die Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Kollagen, Silikon und DxHA zu vergleichen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, welches Unterspritzungsmaterial am besten zur endoskopischen Refluxkorrektur geeignet ist, die bei gegebener Indikation eine Erfolg versprechende, minimal invasive Therapieoption mit geringem Maß an Komplikationen und Nebenwirkungen darstellt und eine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Antibiotischen Dauerprophylaxe wie auch zur offen chirurgischen Refluxkorrektur ist.

### **1.3 Definition des vesicoureterorenenalen Reflexes**

Als vesicoureterorenenalen Reflex (VUR) bezeichnet man das unphysiologische Zurückfließen des Urins von der Harnblase in den Ureter und das Nierenbeckenkelchsystem (NBKS), spontan oder unter Erhöhung des Blasendruckes. Hierbei wird, je nach zugrunde liegender Ursache, zwischen einem angeborenen, primären und einem erworbenen, sekundären Reflex unterschieden.

Ursache des primären, angeborenen Reflexes ist der fehlerhafte Aufbau des terminalen Ureters sowie des ureterovesicalen Übergangs bei kombinierter Form- und Lageanomalie des Harnleiterostiums.

Ursache des sekundären, erworbenen Reflexes ist eine andere Grunderkrankung, meist liegt hierbei eine infravesical obstruktive, entzündliche oder neurogene Ursache vor (86,150).

## **1.4 Epidemiologie**

### **1.4.1 Häufigkeit und Altersverteilung**

Über die Häufigkeit des VUR in der Normalbevölkerung liegen nur wenige Ergebnisse vor, da sich die Untersuchung von gesunden Kindern aufgrund der Invasivität und der möglichen Strahlenbelastung verbietet.

Reihenuntersuchungen an klinisch unauffälligen, symptomfreien Kindern konnten eine Refluxinzidenz von 0,5% aufzeigen. Hierbei sind Mädchen bis zu 4 mal häufiger betroffen als Jungen. Bei Kindern, die unter rezidivierenden Harnwegsinfekten leiden, steigt die Refluxinzidenz auf 14 - 29% bei Mädchen und auf bis zu 30% bei Jungen im Vorschul- / Schulalter an (133,151).

Des Weiteren findet man eine signifikante Korrelation mit zunehmendem Alter des Kindes. Bereits 1966 konnte Baker bei 70% der Kinder im ersten Lebensjahr, die an einem Harnwegsinfekt litten, einen VUR diagnostizieren. In der Gruppe der 1- bis 4- jährigen lag die Anzahl bei 20%, bei den 5- bis 12- jährigen bei 15% sowie bei Erwachsenen bei 5,2% (7).

### **1.4.2 Harnwegsinfekte im Kindesalter und deren Assoziation mit dem VUR**

Eine der häufigsten Infektionskrankheiten im Kindesalter sind Harnwegsinfekte. Bei ungefähr 0,5 - 1% der Jungen und 3 - 5% der Mädchen wird im Kindesalter ein Harnwegsinfekt festgestellt. Nach Hautkappe sind im Säuglingsalter bis zu 6 Monaten Jungen doppelt so oft von fieberhaften Harnwegsinfekten betroffen wie Mädchen. Dies wird zum Einen durch die noch vorhandene physiologische Phimose, zum Anderen durch das in der Säuglingsphase veränderte Miktionsmuster (Hochdruck- Miktion) erklärt. Im späteren Kleinkindalter bis zum Schulalter sind dann jedoch Mädchen 4 mal häufiger betroffen (72).



Die klinische Manifestation des Harnwegsinfektes ist vom Alter des Kindes abhängig und davon, ob der untere oder obere Harntrakt betroffen ist. Im Neugeborenenalter findet man meist unspezifische Symptome wie allgemeine Trinkschwäche und Gedeihstörungen. Apathie und ein gräuliches Hautkolorit sind bereits Zeichen einer septischen Ausprägung. Bei älteren Säuglingen kann zusätzlich hohes Fieber und Erbrechen festgestellt werden. Erst Kleinkinder ab einem Alter von 3 bis 4 Jahren können spezifische Symptome angeben wie etwa Dysurie und Flankenschmerzen. Infekte, die auf den unteren Harntrakt beschränkt sind, gehen selten mit Fieber einher, haben Kinder jedoch neben Bauch- und Flankenschmerzen noch hohes Fieber ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), so liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Pyelonephritis vor.

Gerade bei unspezifischen Krankheitssymptomen im Säuglings- und Kleinkindalter muss immer an einen Harnwegsinfekt gedacht und eine Urinuntersuchung ohne Kontamination von Keimen durchgeführt werden.

In Langzeituntersuchungen konnte Smellie zeigen, dass ein früher Behandlungsbeginn die Gefahr von Nierenparenchymschäden verringern kann und deshalb das oberste Therapieziel die Vermeidung von Schäden des oberen Harntraktes ist. Hierbei richtet sich die Art der Behandlung, ob oral oder intravenös, immer nach dem Alter der kleinen Patienten, dem Schweregrad der Infektion sowie nach der Dauer der Symptomatik (136).

Ursache der Infekte sind meist uropathogene, grammnegative Keime des Gastrointestinaltraktes. Das Erregerspektrum bei kindlichen Harnwegsinfekten variiert dabei etwas in Bezug auf Alter und Geschlecht. Zu den häufigsten Infekt auslösenden Keimen gehören *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., Entero- und Staphylokokken. Empirische Daten zum Keimspektrum bei kindlichen Harnwegsinfekten bestimmen die Wahl der passenden Antibiose.

Nach Zappel (166) gelten folgende Indikationen:

- **Indikation für eine intravenöse Therapie:**

- Alle Harnwegsinfekte bei Neugeborenen und Säuglingen bis 3 zu Monaten
- Ältere Kinder mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt und assoziierten urogenitalen Fehlbildungen
- Kinder, älter als 1 Jahr, mit fieberhaftem Harnwegsinfekt bis zur Entfieberung
- Als Mittel der ersten Wahl gelten Cephalosporine der 3. Generation wie Cefotaxim (100 mg/ kg KG/ Tag) oder Penicilline wie Amoxicillin (100 mg/ kg KG/ Tag).
- Als Mittel der zweiten Wahl kommen Aminoglykoside wie Gentamicin (5-7 mg/ kg KG/ Tag) in Betracht

- **Indikation für eine orale Therapie:**

- Bei Infekten des unteren Harntraktes oder asymptomatischer Bakteriurie
- Bei unkomplizierten Harnwegsinfekten
- Nach Stabilisierung bei jüngeren Kindern unter einem Jahr
- Als Mittel der ersten Wahl gilt Trimethoprim, ggf. in Kombination mit Sulfamethoxal (6-12 mg/ kg KG/ Tag).
- Als Mittel der zweiten Wahl gelten Amoxicillin (40-50 mg/ kg KG/ Tag), Cefaclor (50 mg/ kg KG/ Tag) und Nitrofurantoin (5-7 mg/ kg KG/ Tag).

1995 zeigte Hautkappe, dass eine Assoziation von Harnwegsinfekten und Fehlbildungen des Harntraktes wie obstruktive Uropathien, Nierenparenchymveränderungen und VUR bei 25-50% der Kinder mit Harnwegsinfekten vorliegt. Am häufigsten von allen Fehlbildungen ist der VUR mit dem Auftreten von Harnwegsinfekten assoziiert. Mädchen sind zwischen 30-50%, Jungen zwischen 10-30% betroffen (62).

### 1.4.3 Familiäre Prädisposition

Die Ursachen des VUR sind vielfältig, auch genetische Faktoren können epidemiologisch abgeleitet werden. Insbesondere eine familiäre Prädisposition konnte in Screening-Untersuchungen nachgewiesen werden. In einer 2002 von Hollowell veröffentlichten Multicenter Studie zum Auftreten eines familiären Refluxes stellte sich heraus, dass bei 27-36% der Geschwisterkinder von mehr als 300 untersuchten Kindern pro Studie ebenfalls ein VUR festzustellen war. Der Refluxgrad war jedoch nur gering ausgeprägt, nur bei 2% der Kinder lag ein VUR > III° vor (70).

Für genetische Faktoren sprechen auch die Untersuchungen von Noe (1992) und Kaefer (2000). Noe beobachtete bei bis zu 66% der Kinder einen VUR, deren Eltern oder Elternteile im Kindesalter ebenfalls einen VUR hatten. Kaefer beschrieb bei eineiigen Zwillingen einen VUR in bis zu 80%, bei zweieiigen Zwillingen jedoch nur bis zu 35% (75,109).

Nach Connolly ist das Alter des Geschwisterkindes zum Zeitpunkt der Untersuchung entscheidend. Bei < 2-jährigen war bei 46% der Geschwisterkinder ein VUR nachweisbar. Im Alter zwischen 2 und 6 Jahren zeigte sich nur noch bei 33% der Geschwisterkinder und bei den > 6-jährigen lediglich noch bei 7% der Geschwisterkinder ein VUR. Eine Spontanmaturation im Zeitraum von 18 Monaten konnte bei 50% der Geschwisterkinder festgestellt werden (30).

## **2 Pathophysiologie des vesicoureterorenenalen Refluxes**

### **2.1 Embryologie des oberen Harntraktes und der ableitenden Harnwege**

Die Nieren wie auch die ableitenden Harnwege entwickeln sich ab dem 22. Tag aus dem intermediären unsegmentierten Mesoderm, welches zunächst ein Blastem (Holonephros) ausbildet. Aus diesem entstehen nacheinander drei Nierengenerationen. Als erstes bildet sich im Bereich der Halssegmente die Vorniere (Pronephros), in Höhe der Brust- und Lumbalsegmente folgt die Urniere (Mesonephros) und im Bereich der Sakralsegmente entsteht schließlich die bleibende Nachniere (Metanephros).

Aus dem dorsal gelegenen Mesenchym sprosst ab dem 24. Tag der Vornierengang (Wolff-Gang) aus und wächst kaudalwärts. Etwa am 25. Tag bekommt der Wolff-Gang im Bereich der Urniere Anschluss an die Nierenkanälchen und erreicht etwa am 26. Tag die Kloake. Aus dem Wolff-Gang sprosst die Ureterknospe aus. Diese wächst kranialwärts und bewirkt im intermediären Mesoderm der Sakralsegmente die Bildung des metanephrogenen Gewebes, das sich kappenartig um die Ureterknospe legt.

Aus der Ureterknospe geht dann durch kontinuierliche Teilung das gesamte System der ableitenden Harnwege hervor: Sammelrohre, Nierenkelche, Nierenbecken und Ureter, während sich aus dem metanephrogenen Gewebe die Nierentubuli, die Glomeruli und die Nierenkörperchen differenzieren.

Nach Abfaltung der Keimscheibe vom Dottersack sprosst aus dem Hinterdarm, der zu diesem Zeitpunkt noch blind endet, die Allantois aus. Enddarm und Allantois bilden dadurch die Kloake als Sammelbecken für flüssige und feste Ausscheidungen. Der obere Anteil der Allantois degeneriert später während der untere Anteil erhalten bleibt und zur Anlage von Harnblase und Urethra wird.

In die Kloake mündet auch der Wolff- Gang, von dem die Ureterknospe aussprosst. Zwischen der 4. und 6. Woche schiebt sich zwischen die Kloake und den Hinterdarm das bindegewebige Septum urogenitale, wodurch der Sinus urogenitalis entsteht.

Durch die spätere Ausdehnung des Sinus urogenitalis wird dann das gemeinsame Gangstück von Ureterknospe und Wolff- Gang in den Sinus urogenitalis einbezogen, sodass beide Gänge getrennt in den Sinus urogenitalis, die spätere Harnblase, einmünden. Die Mündung des Wolff- Ganges wandert etwas später nach kaudal und medial, während die Mündung des Ureters nach kranial und lateral wandert.

Hierdurch bildet sich am Harnblasengrund das Trigonum vesicae, das sich in seiner Struktur deutlich vom Rest der Harnblase unterscheidet.

Kommt es im Ablauf dieser Entwicklungsschritte durch endogene oder exogene Einflüsse zu einer zeitlichen Verschiebung, so kann es zum einen zu einer Veränderung der späteren Ostienposition- und konfiguration wie auch zu einer mangelnden oder fehlenden Verschmelzung zwischen Nephron und Sammelrohr kommen.

Als Folge können ein vesicoureterorenenal Reflux bei fehlerhafter Einmündung des Ureters in die Harnblasenmukosa und/oder Zystennieren sowie Nierendysplasien bei fehlerhafter Verschmelzung zwischen Sammelrohren und Glomeruli auftreten.

Durch den Ablauf der embryonalen Entwicklung wird deutlich, dass aus einer fehlerhaften Entwicklung 2 verschiedene Krankheitsbilder resultieren können.

Nachfolgend soll der Ablauf der embryonalen Entwicklung des Harnsystems dargestellt werden:

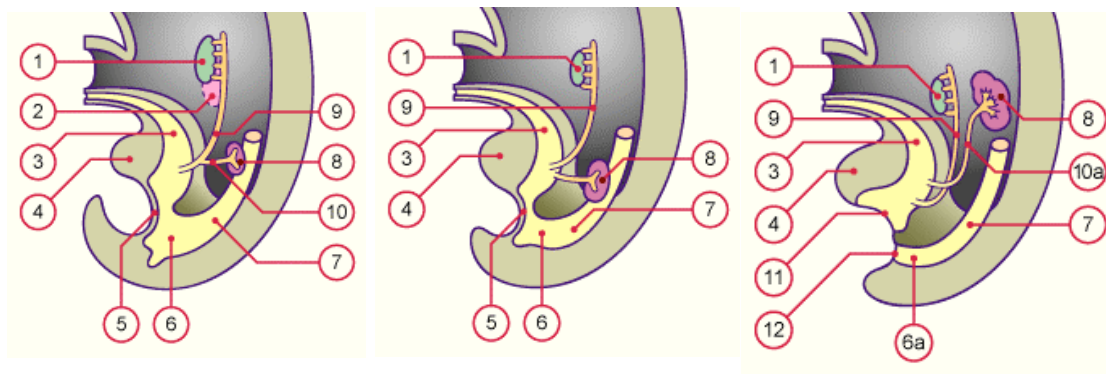


Abbildung 1: Embryonale Entwicklung des Harnsystems

## 2.2 Anatomie und Physiologie des ureterovesicalen Übergangs

Der ureterovesicale Übergang zeichnet sich durch anatomische und funktionelle Besonderheiten aus. „Statische“ wie auch „dynamische“ Komponenten bilden eine Art Ventilmechanismus, der im Normalfall einen Reflux des Urins von der Blase in den Harnleiter verhindert.

Die Ureteren fördern stetig Urin in peristaltischen Wellen von den Nieren zur Harnblase. Der Aufbau der Wandstruktur des Harnleiters spielt hierfür eine wichtige Rolle. Neben der Mukosa mit Übergangsepithel und subepitheliale Bindegewebe setzt sich die Wandstruktur des Ureters aus 2 Muskelschichten zusammen: Einer äußeren, kräftigen Ringmuskulatur sowie einer inneren, longitudinal verlaufenden Muskelschicht. Zusätzlich ist der Ureter noch von Adventitia aus lockerem Bindegewebe umgeben. Hier verlaufen arterielle und venöse Gefäße wie auch Lymphgefäße.

Prävesikal verläuft die äußere Ringmuskelschicht dann zunehmend in longitudinaler Ausrichtung. Etwa 2-3 cm vor dem Eintritt in die Harnblasenwand wird der Ureter zusätzlich von der Waldeyerschen Scheide, einer längs verlaufenden, fibromuskulären Schicht, umgeben. Von der Waldeyerschen Scheide umhüllt verläuft der Ureter dann schräg durch die Harnblasenwand (= intramuraler Verlauf) und mündet direkt unter der Schleimhaut in die Harnblase.

Zwischen den beiden Einmündungsstellen der beiden Ureteren und dem Blasenhalss erstreckt sich annähernd dreieckig das Trigonum vesicae. Im Bereich des Trigonums findet man 3 Muskelschichten: eine oberflächliche und eine tiefe Trigonumschicht sowie die daran anschließende Harnblasenwandmuskulatur (M. detrusor vesicae) (55,16).

Sobald ein Bolus Urin durch eine peristaltische Welle des Ureters die Einmündungsstelle in der Blase erreicht, ziehen sich die longitudinalen Muskelzüge zusammen. Da der Ureter durch die Waldeyersche Scheide fest mit der Harnblasenwand verbunden ist, führt die Kontraktion der longitudinalen Muskelfasern zu einer Verkürzung des intramural gelegenen Ureterabschnittes. Das Ureterostium, die Einmündungsstelle, wird dadurch in Richtung Hiatus zurückgezogen. Zur gleichen Zeit dehnt sich der Harnleiter etwas. Die Verkürzung wie auch die Ausdehnung im intramuralen Ureterverlauf führen zu einer Erniedrigung des

Widerstandes im distalen Ureter. Ausgehend von einem normalen Blasendruck von 8-12 mm Hg, intravesical gemessen, ist der Druck der peristaltischen Welle mit 20 bis 35 mm Hg vollkommen ausreichend, um den Urinbolus in die Blase zu befördern. Anschließend streckt sich der Ureter im intramuralen Verlauf wieder. Durch den niedrigeren intravesicalen Druck wird der intramural verlaufende Ureterabschnitt wieder zwischen Harnblasenmukosa und Detrusor komprimiert. Ein Reflux wird dadurch indirekt verhindert (passiver Refluxschutz).

Während der Miktion steigt der intravesicaler Druck auf 40 mm Hg und mehr an. Zusätzlich werden durch die Öffnung des Blasenhalbes die longitudinal im Bereich des Trigonums verlaufenden Muskelzüge aktiviert, wodurch es zum Verschluss des ureterovesicalen Übergangs kommt (aktiver Refluxschutz).

Bei Verletzungen des Trigonums, z.B. iatrogen in Operationen, kann es zu Einschränkungen des kontralateralen ureterovesicalen Übergangs mit nachfolgendem VUR der Gegenseite kommen. Der Mechanismus des aktiven und passiven Refluxschutzes erklärt diesen Sachverhalt (4).

Durch morphologische oder auch funktionelle Veränderungen des ureterovesicalen Übergangs ist ein sicherer Refluxschutz nicht mehr gewährleistet, weshalb in der Blasenfüllungsphase und/oder während der Miktion ein VUR auftritt. In einer Metaanalyse wurden neben einem pathologischen Längenverhältnis des intramuralen Ureterabschnittes intravesical auch Zelldysplasien, Atrophie und eine veränderte Zellarchitektur als mögliche Ursachen eines VUR identifiziert (4).

### **2.3 Ostienkonfiguration- und position**

Weicht die Konfiguration des Ostiums von der anatomischen Norm ab, so besteht in Abhängigkeit von der Form des Ostiums eine direkte Abhängigkeit zum Refluxgrad. Insgesamt werden 4 Typen von Ostienkonfigurationen unterschieden.

Im Jahr 1969 veröffentlichte Lyon eine Studie bezüglich der Ostienkonfiguration bei Mädchen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten. In 54% der Fälle wurde eine normale Ostienkonfiguration "0", die sog. „cone“- Konfiguration gefunden. Die „cone“- Konfiguration ähnelt der Form des Kraters eines Vulkans. Die sog. „cone“- Konfiguration zeigte sich in Lyons Studie zu 4% refluxiv.

Die Ostienkonfiguration "1", die sog. Stadionkonfiguration konnte in 23% der Fälle diagnostiziert werden. Hier ist die Ureteröffnung am lateralen Rand des Stadions zu finden. Ein Ostium mit dieser Art von Konfiguration zeigte sich zu 28% refluxiv.

Ostienkonfiguration "2", die sog. Hufeisenkonfiguration konnte bei 15% der Kinder gefunden werden. Von dieser Ostienform waren 83% der Ostien refluxiv. Bei der Ostienkonfiguration "3", der sog. Golflochformation, die bei 8% der Mädchen zu finden war, zeigten sich 100% refluxiv. Nebenbefundlich wurde festgestellt, dass bei diesen Mädchen die Muskulatur im Trigonum- Bereich meist nur unzureichend ausgebildet war, die Lateralisation der Ostien bei Entleerung nahm deutlich zu (133,100,37).

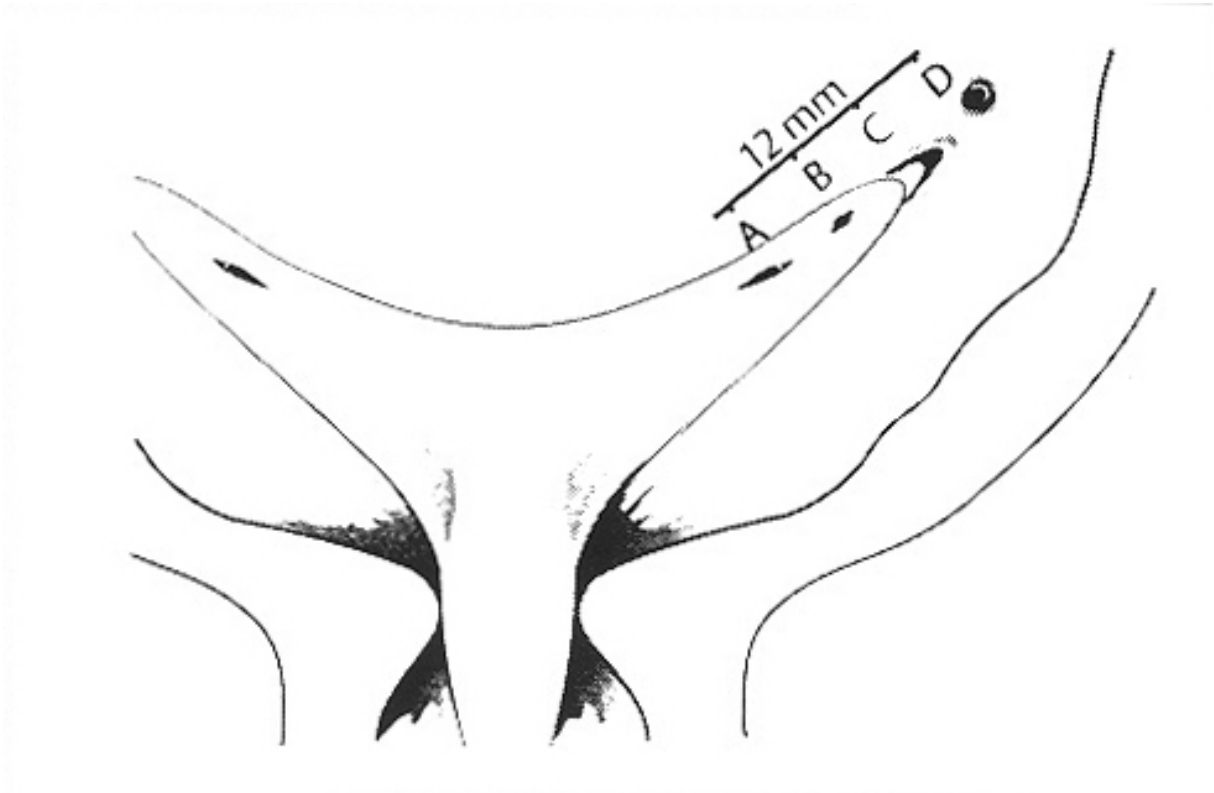


Abbildung 2 und 3: Schematische Darstellung der Ostienposition- und Konfiguration

In Lyons Studie wurde neben der Ostienkonfiguration auch die vorhandene Ostienposition ermittelt. Lyon unterschied hierbei 3 verschiedene Positionen: Position A, B und C. Position A bezeichnet die normale Position des Ostiums, medial im Trigonum- Bereich gelegen und regelrecht verankert. Position C dagegen beschreibt die Position des Ostiums im Bereich des



Übergangs vom Trigonum in Richtung laterale Blasenwand. Die Position B wird in der Mitte zwischen A und C angesiedelt. Eine zusätzliche Sonderform als Position D wurde 1982 von Glassberg beschrieben. Hierbei befindet sich das Ostium im Verlauf eines Ureterdivertikels (56,37).

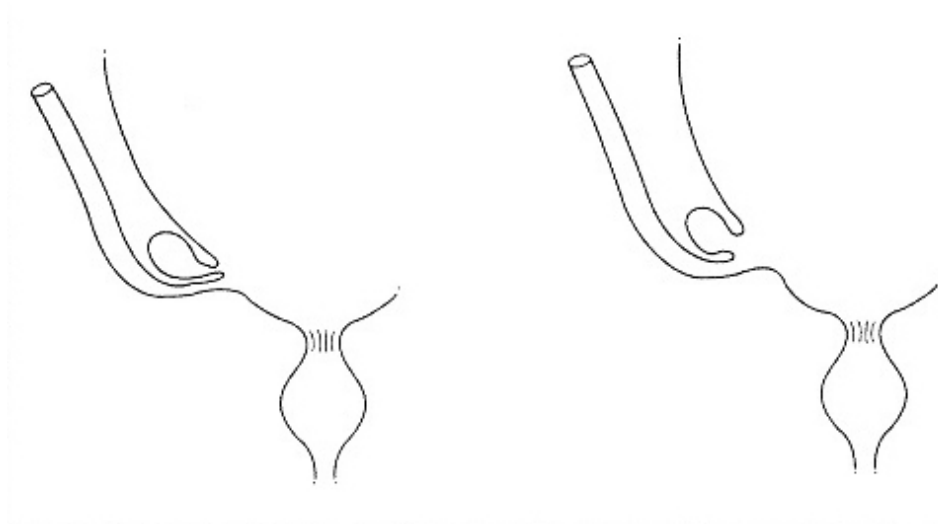


Abbildung 4: Paraureterales (Hutch-) Divertikel und dadurch bedingte Refluxivität

In den folgenden Tabellen (1 und 2) soll der Zusammenhang zwischen Ostienposition- und konfiguration in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines VUR nach Lyon dargestellt werden:

Ostienkonfiguration	„0“ cone-Konfiguration	„1“ Stadionkonfiguration	„2“ Hufeisenkonfiguration	„3“ Golflochkonfiguration
Anteil der refluxiven Ostien	4%	28%	83%	100%

Ostienkonfiguration	„0“ Normales Ostium	„1“ Stadionkonfiguration	„2“ Hufeisenkonfiguration	„3“ Golflochkonfiguration
Ostienposition „A“	2%	10%	50%	nicht signifikant
Ostienposition „B“	15%	40%	80%	100%
Ostienposition „C“	75%	80%	95%	100%

Im Jahr 2002 stellte Atala die Ergebnisse Lyons in Frage (4). Es liegen jedoch keine weiteren Studienergebnisse bezüglich der Ostienposition- und konfiguration in Zusammenhang mit dem Auftreten eines VUR vor, die die Aussagen von Atala untermauern.

## **2.4 Refluxätiologie**

Pathogenetisch lässt sich ein primärer, angeborener von einem sekundären, erworbenen Reflux abgrenzen (133,37).

### **2.4.1 Primärer vesicoureterorenenaler Reflux**

Als Ursache des primären VUR wird eine Fehlanlage des intravesical gelegenen Ureterabschnittes angesehen. Der intravesicale Ureter ist meist nicht oder zu kurz angelegt. Klinisch zeigt sich lateralisiertes Ostium. Durch die Verkürzung des intravesical verlaufenden Ureterabschnittes wird im ureterovesicalen Übergang der passive Verschlussmechanismus beeinträchtigt. Nach Paquin wird als Faktor für den sicheren, passiven Verschlussmechanismus das Verhältnis aus der Länge des intravesical verlaufenden Ureterabschnittes zum Ureterdurchmesser angesehen (115).

Eine Änderung des Verhältnisses, unabhängig davon, ob durch die Zunahme der Weite des Ureters oder durch die Verkürzung des intravesical verlaufenden Ureterabschnittes bedingt, begünstigt die Entstehung des Refluxes. In seiner Studie konnte Paquin 1959 bei Kindern mit VUR ein Verhältnis aus beiden Parametern von 1,4 : 1 ermitteln, während, je nach Alter des Kindes etwas variierend, das Verhältnis der Parameter zwischen 4-6 : 1 liegen sollte.

Prinzipiell werden im Rahmen der Diagnostik des primären VUR zwei unterschiedliche Patientengruppen unterschieden.

Eine Gruppe stellen die Kinder dar, bei denen im Rahmen der Abklärung rezidivierender, fieberhafter Harnwegsinfekte ein VUR diagnostiziert wurde. In der Regel sind dies Mädchen ab einem Alter von 2 Jahren.

Die zweite Gruppe stellen die Kinder dar, bei denen postpartal eine bereits intrauterin diagnostizierte Nierenbeckenkelchsystem (NBKS)- Ektasie weiter verfolgt wurde. Thomas konnte 1990 in seiner Studie feststellen, dass bei einer von 100 Schwangerschaften eine NBKS- Ektasie intrauterin diagnostiziert wird. Postpartal persistierte die NBKS- Ektasie dann noch bei 50% der Kinder.

Eine NBKS- Ektasie aufgrund signifikanter Fehlbildungen des Urogenitaltraktes besteht laut Thomas im Verhältnis von 1 zu 500 Kindern. Bei wiederum 15% dieser Neugeborenen mit nachgewiesener urogenitaler Fehlbildung besteht ein VUR. Als weitere signifikante Fehlbildungen sind noch subpelvine Stenosen (50%), die multizystische Nierendegeneration (15%) und hintere Urethralklappen (10%) zu nennen (149).

Im Jahr 1991 konnte Anderson zusätzlich zeigen, dass bei Kindern mit kongenitalem VUR, die aufgrund einer gleichzeitig einhergehenden NBKS- Ektasie bereits pränatal erfasst wurden, meist ein höhergradiger VUR vorlag als bei den Kindern, die erst im Alter von 2 bis 3 Jahren im Rahmen der Abklärung rezidivierender Harnwegsinfekte untersucht wurden. Der Anteil eines höhergradigen Reflux (IV°- V°) lag bei 65% (1).

#### **2.4.2 Sekundärer vesicoureterorenenaler Reflux**

Ein sekundärer vesicoureterorenenaler Reflux wird durch Blasenentleerungsstörungen unterschiedlicher Genese mit konsekutiv erhöhtem intravesicalem Druck verursacht. Infolge des erhöhten intravesicalen Druckes kommt es zu einer Hypertrophie der Blasenwand. Im weiteren Verlauf können sich Pseudodivertikel ausbilden, der Refluxschutz des ureterovesicalen Übergangs wird gestört.

Es wird unterschieden, ob die Genese der Blasenentleerungsstörung anatomisch, neurogen oder funktionell bedingt ist (139).

Häufigste anatomische Ursache des VUR ist bei Jungen die hintere Urethralklappe. Bei Diagnosestellung findet sich bei 50% der „Klappenkinder“ ein VUR (4). Leider ist bei Diagnosestellung die Nierenfunktion der Kinder meist bereits beeinträchtigt.

Nach den Studienerkenntnissen von Denes 1997 liegt die Rate der Kinder, die trotz optimaler Behandlung niereninsuffizient werden, bei ca. 50% (35).

Neben der möglichen Niereninsuffizienz finden sich zusätzlich spezifische Veränderungen der Harnblase. Oft zeigt sich eine hyperreflexive, kleinkapazitäre Blase bis hin zum akontraktilen Detrusor mit relevanter Restharnbildung (24).

Als Therapie der Wahl gilt aktuell eine frühzeitige Klappenschlitzung. Mit der Durchführung einer zusätzlichen hohen Harnableitung ist man meist zurückhaltend, da der Harnblase nach Duckett eine gewisse Regenerationsfähigkeit zugeschrieben wird (39).

Subvesicale Obstruktionen beim Mädchen sind hingegen eine Rarität. Eine Behandlung der häufig vorliegenden Detrusor- Sphinkter- Dyskoordination (DSD) hat damit die früher häufig durchgeführte Meatotomie abgelöst.

Zu den neurogen bedingten Blasenentleerungsstörungen zählen die Meningomyelocele und das „tethered cord syndrom“. Die Therapie erfolgt durch Behandlung der Blasenentleerungsstörung. Nur so kann das Entstehen und/oder Persistieren eines VUR mit konsekutiver Nierenschädigung bei aufsteigenden Infekten vermieden werden. Mc Guire berichtete 1989 über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines VUR und erhöhten intravesicalen Drücken über 40 mm Hg. Therapieziele sind deshalb eine Senkung des intravesicalen Druckes unter 40 mm Hg (3) zum Beispiel durch Gabe von Anticholinergika oder Alpha-1-Blockern und/oder intermittierendem Einmalkatheterismus. Ein Sistieren des VUR ist dann möglich (49).

Funktionelle Blasenentleerungsstörungen treten meist erst nach dem Kleinkindalter auf. Hierzu ist vor allem die Detrusor- Sphinkter- Dyskoordination, meist in Kombination mit einer hypertonen Blase. Die kontinuierlich hohen intravesicalen Drücke stören das reibungslose Zusammenspiel aller in der Blase wirkenden Mechanismen, ein Reflux kann dann eine Folge sein (83).

Hoebeke und Parekh zeigten in Ihren Studien, dass bei 15-20% der Kinder mit funktioneller Blasenentleerungsstörung ein VUR diagnostiziert werden konnte, in den meisten Fällen

handelte es sich hierbei um einen niedriggradigen Reflux (I- III°), nur bei 5% der Kinder wurde ein höhergradiger Reflux diagnostiziert (68,117).

Bestehen im Miktionsverhalten Auffälligkeiten, so wie zum Beispiel eine Detrusor-Sphinkter- Dyskoordination, so ist in der Regel von einem sekundären vesicoureterorenenal Reflux auszugehen. Wird die Ursache der funktionellen Blasenentleerungsstörung behoben, so ist eine weitere Therapie des VUR meist nicht mehr nötig.

## 2.5 Refluxgrade

Nach der internationalen Refluxstudie (International- Reflux Study In Children, IRSC) wird der VUR in Anlehnung an die Heikel- Parkkulainen- Einteilung in fünf Grade eingeteilt (37,72).

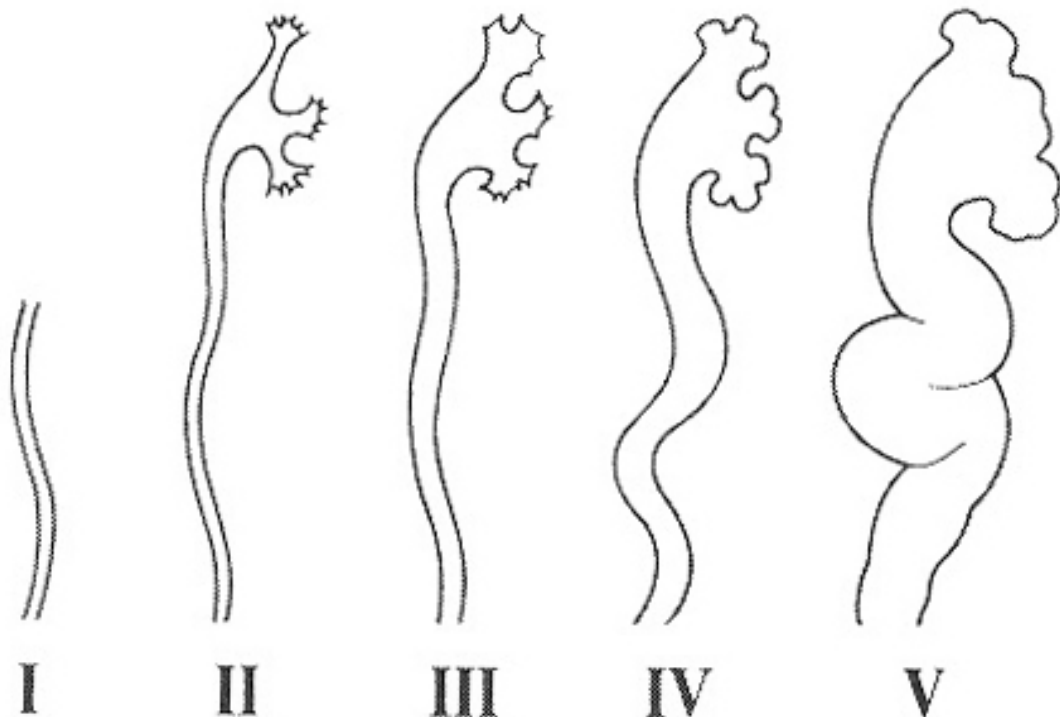


Abbildung 6: Schematische Darstellung der VUR- Grade

Grad I	VUR ohne Dilatation des Ureters
Grad II	VUR ohne Dilatation des Ureters und des NBKS
Grad III	VUR mit geringer Dilatation des Ureters und des NBKS
Grad IV	VUR mit mittelmäßig ausgeprägter Dilatation und/oder Schlingelung des Ureters und mittelmäßig ausgeprägter Dilatation des NBKS mit Aufhebung der scharfen Fornixwinkel, aber Erhaltung der papillären Impression
Grad V	VUR mit ausgeprägter Dilatation und Schlingelung des Ureters (Megaureter) und ausgeprägter Dilatation des NBKS, die Impression der Papillen ist meist nicht mehr sichtbar, zusätzlich kommt oft ein intrarenaler Reflux zur Darstellung.

In Abhängigkeit des Lebensalters kann auch ein intrarenaler Reflux bis in die Sammelrohre bei niedrigeren Refluxgraden (III°-IV°) auftreten.

## **2.6 Anatomische Veränderungen am ureterovesicalen Übergang**

Durch anatomische Veränderungen am ureterovesicalen Übergang kann der Verschlussmechanismus im ureterovesicalen Übergang stark beeinträchtigt werden und nachfolgend zur Ausbildung eines VUR führen. Zu den anatomischen Veränderungen, die konsekutiv zu einem VUR führen können oder damit vergesellschaftet sind, gehören: Ureter duplex Anlagen, Blasendivertikel, Subpelvine Stenosen, die multizystischen Nierendegenerationen.

Eine Ureter duplex Anlage kann nach Peppas bei ca. 0,8% der Menschen gefunden werden. Da bei Menschen mit einer Doppelnierenanlage und Ureter duplex in bis zu 15% der Fälle ein Reflux diagnostiziert werden kann, stellt dieser gleichsam auch die häufigste Komplikation dieser Fehlbildung dar. Nach der Meyer- Weigertschen Regel mündet der Ureter des oberen Anteils unter dem Ureter des unteren Anteils in die Blase ein. Dementsprechend ist der intravesikale Ureterabschnitt des unteren Anteils deutlich verkürzt und prädisponiert für das Auftreten eines VUR in den unteren Anteil der Doppelnierenanlage. Bei Vorliegen einer refluxiven Doppelniere liegt die Wahrscheinlichkeit des Refluxes in den unteren Anteil bei bis

zu 85%. Ein Reflux allein in die obere Anlage tritt in 1% der Fälle, in beide Anteile in 14% der Fälle auf (118).

Eine Spontanmaturation des VUR in DN- Anlagen ist bei niedrigem Refluxgrad möglich, die Chancen hierfür liegen in einem Zeitraum von 5 Jahren bei 10-20% (118,71). Wie bereits im Punkt 2.3 erwähnt, kann eine kongenitale Divertikelbildung im Bereich des Ostiums, das sog. Hutch'sche Blasendivertikel, den ureterovesicalen Übergang derart beeinträchtigen, dass es konsekutiv zur Ausbildung eines VUR kommt. Das Divertikel liegt meist lateral- cranial der Einmündungsstelle und wölbt die Blasenschleimhaut im Bereich des Hiatus nach außen. Bei kleinen Divertikeln, bei denen das Ostium noch intravesical gelegen ist, ist eine Spontanmaturation möglich. Liegt die Einmündungsstelle jedoch mitten im Divertikel, so kann der VUR nur durch eine operative Korrektur beseitigt werden (4).

Eine subpelvine Stenose (= Ureterabgangsenge) kann im Rahmen der Diagnostik des VUR festgestellt werden. In Ihren Studien zeigten Hollowell und Kim eine Inzidenz des VUR bei Vorliegen einer subpelvinen Stenose von 3 bis 25% auf. In den meisten Fällen wurde nur ein niedriggradiger VUR festgestellt (69,76).

Bomalaski berichtete, dass bei 0,8 bis 14% der Kinder, die wegen eines VUR behandelt wurden, zusätzlich eine subpelvine Stenose als sekundäre Abgangsstenose aufgrund des Refluxes gefunden werden konnte. Hiervon ist jedoch die sogenannte „reflux induced hydronephrosis“ abzugrenzen. Durch Ureterkinking und Elongation kann sich hierbei eine sekundäre Obstruktion ausbilden. Dies stellt auch die Erklärung dafür dar, dass eine zusätzliche, obstruktive Komponente 5 mal häufiger bei höhergradigem Reflux auftritt (12).

Die Inzidenz eines VUR bei multizystischer Nierendegeneration oder Nierenagenesie liegt zwischen 20 und 50%. Dabei kann nach Selzman sowohl der ipsilaterale Ureterstumpf wie auch das kontralaterale Hohlsystem betroffen sein (134).

### **3 Diagnostik des vesicoureterorenenal Reflexes**

#### **3.1 Diagnostik von Harnwegsinfekten im Kindesalter**

Die Diagnostik von Harnwegsinfekten im Kindesalter beginnt durch Abnahme eines Urinsediments und einer Urinkultur.

Die Art der Uringewinnung ist dabei vom Alter des Kindes abhängig. Im Säuglingsalter wird des Öfteren noch die Uringewinnung mittels suprapubischer Blasenpunktion unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. Bei älteren Jungen kann, soweit keine ausgeprägte Phimose vorliegt, versucht werden, den Urin als Mittelstrahlurin zu gewinnen. Bei Mädchen, egal welchen Alters, wird meist ein Einmalkatheterismus durchgeführt, um eine Kontamination des Urins zu vermeiden (166).

Standardmäßig wird als erstes ein Urinstix durchgeführt. Da gramnegative Bakterien Nitrat zu Nitrit reduzieren, kann diese Reaktion als Farbumschlag auf dem Stix registriert werden. Der positive Vorhersagewert beträgt bei frischem Urin bei Mädchen 99% (99).

Bei Jungen kann durch Keimbesiedelung unter der Vorhaut, insbesondere bei ausgeprägter Vorhaut, ein falsch positives Ergebnis im Urinstix auftreten. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit falsch negativer Befunde. Ein solches Ergebnis kann dann auftreten, wenn durch die infektbedingte Pollakisurie der Urin weniger als 4 Stunden in der Blase gesammelt wurde.

Besteht ein fieberhafter Harnwegsinfekt, so ist neben dem Grad des Fiebers noch die Ermittlung folgender Laborparameter wichtig: Leukozytose, Anstieg des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein (CRP) und ggf. die Blutsenkungsgeschwindigkeit.

#### **3.2 Diagnostik des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter**

Das Miktionscysturothrogramm (MCU) hat im Rahmen der Diagnostik des vesicoureterorenenal Reflexes eine zentrale Bedeutung. Das MCU kann konventionell



radiologisch unter Bildwandlerkontrolle, kontrastmittelverstärkt sonographisch oder als nuklearmedizinisches Isotopen MCU durchgeführt werden.

Der Ablauf des MCU bleibt dabei unverändert und besteht aus einer Füllungs- und einer Miktionsphase. Die Abbildung der Miktionsphase ist entscheidend, da ein VUR oftmals erst bei intravesicaler Druckerhöhung während der Miktions zur Darstellung kommt. Aus diesem Grund sollte ein MCU nicht in Sedierung oder gar unter Narkose durchgeführt werden, da die Kinder während der Untersuchung „aktiv“ Wasser lassen müssen. Ansonsten besteht die Gefahr ein falsch negatives Ergebnis zu erreichen und ein VUR bleibt dabei möglicherweise unentdeckt.

Die Durchführung eines MCU während eines Harnwegsinfektes verbietet sich, da das Kontrastmittel bei möglichem intrarenalem VUR Nierenschäden begünstigen kann. Die Durchführung eines MCU zur Diagnostik ist deshalb immer erst nach Ausheilung eines Infektes indiziert (13).

### **3.2.1 Radiologisches Mictionscysturothrogramm**

Das radiologische Mictionscysturothrogramm gilt nach wie vor als Standarduntersuchung im Rahmen der Diagnostik des VUR. Die Durchführung erfolgt heutzutage unter Bildwandlerkontrolle auf digitalisierten, gepulsten Röntgenanlagen. Kleinmann zeigte 1994, dass unter bestimmten Voraussetzungen die Strahlenbelastung durch das radiologische MCU um den Faktor 10 gesenkt werden kann, ohne dabei die Aussagekraft des MCU zu minimieren. Die Reduktion der Strahlenbelastung kann erreicht werden durch die den Verzicht auf Leerbilder, durch das Abspeichern von Durchleuchtungsbildern und durch Verzicht auf Feindarstellung, zum Beispiel während der Füllungsphase (82,10).

Zum MCU wird die Harnblase nach entsprechender Desinfektion mittels Einmalkatheterismus gefüllt. Hierfür können bei Kindern kleine Magensonden (5-8 Charr.) verwendet werden. Die Katheterisierung kann aber auch durch die Anlage eines suprapubischen Katheters durchgeführt werden, Dies kommt z.B. bei Jungen mit Verdacht auf Urethralklappen in Frage. Anschließend wird die Harnblase mit jodhaltigem

Kontrastmittel gefüllt (z.B. Urovist 300). Die Applikation erfolgt über ein Infusionssystem, wobei dieses während der Applikation nicht höher als 100 cm, entsprechend einem Druck von 100 cm Wassersäule hängen sollte. Während der Füllungsphase und später während der Miktionsphase wird unter Durchleuchtung festgehalten, ob ein Reflux zur Darstellung kommt oder nicht.

Mit Hilfe des radiologischen MCU kann der gesamte Harntrakt abgebildet werden, das heißt, dass eine Beurteilung der NBKS, der Ureteren, der Harnblase und der Urethra möglich ist. Der Beurteilung der Urethra kommt insbesondere bei Jungen mit V.a. Vorliegen einer Urethralklappe eine besondere Bedeutung zu. Zusätzlich können Blasendivertikel, Hutch'sche Divertikel oder ein VUR in eine Doppelnierenanlage diagnostiziert werden. Am Ende der Miktionsphase wird ein abschließendes Bild gespeichert, um eine eventuelle Blasenentleerungsstörung mit Restharnbildung zu dokumentieren. Um jedoch die Strahlenbelastung durch das MCU so gering wie möglich zu halten, sollte die Durchleuchtungszeit so kurz wie möglich sein.

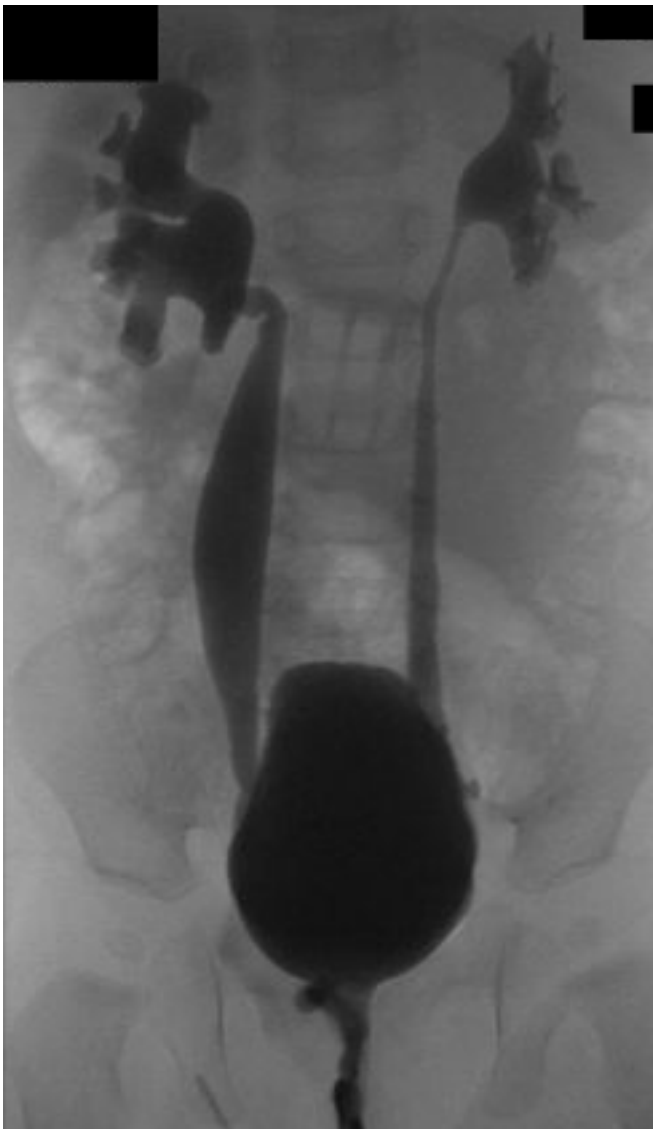


Abbildung 7: Darstellung eines VUR V° rechts sowie III- IV° links im MCU, im Bereich des rechten Oberpols kommt auch ein intrarenaler Reflux zur Darstellung

Beim konventionellen MCU mit Verwendung eines Bildwandlers liegt die Strahlenbelastung für das Kind je nach Alter bei 1,3 - 2,7 mGy. Werden digitale Röntgensysteme verwendet, so kann die Strahlenbelastung um bis zu 50 % gesenkt werden auf 0,6 - 1,2 mGy (10).

Persliden konnte in Versuchen an Phantommodellen zeigen, dass durch den Einsatz digitaler Röntgensysteme das Flächendosisprodukt von 1,25 Gy x cm<sup>2</sup> im konventionellen MCU auf 0,36 Gy x cm<sup>2</sup> im MCU mit digitalisiertem Röntgensystem gesenkt werden kann. Dies entspricht einer Reduktion um den fast vierfachen Wert (119).

### **3.2.2 Kontrastmittelverstärkte Refluxsonographie**

Bereits 1976 schilderte Tremewan den Versuch in der Diagnostik des VUR, das radiologische MCU durch eine Refluxsonographie zu ersetzen (152).

Die Katheterisierung ist auch bei der Refluxsonographie unerlässlich. Über den Katheter wird Ultraschallkontrastmittel appliziert, das in der Harnblase im normalen B- Bild wie auch in der farbkodierten Duplexsonographie zu einem starken Ultraschallecho führt. Bei Vorliegen eines VUR kann dann das Ultraschallkontrastmittel in den Ureteren und den NBKS nachgewiesen werden.

Früher wurden als Ultraschallkontrastmittel zum Beispiel Albumin oder durch Schütteln hervorgerufene Mikrobläschen in Kochsalzlösung verwendet. Heutzutage werden Ultraschallkontrastmittel verwendet, deren „Mikrobubbles“ aus einer Galaktose oder Galaktose- Palmitinsäure- Mischung bestehen. Diese Ultraschallkontrastmittel bleiben ca. 20-30 Minuten stabil und gewähren dadurch ausreichend Zeit für die Untersuchung (126).

Im Vergleich zum konventionellen, radiologischen MCU konnte in Metaanalysen verschiedener Studien eine Sensitivität von 69-100% und eine Spezifität von 86-97% durch die Refluxsonographie nachgewiesen werden. Falsch negative Ergebnisse wurden in 8-31% gefunden, hauptsächlich bei niedriggradigem Reflux. Da die zu untersuchenden Kinder während der Refluxsonographie keiner Strahlenbelastung ausgesetzt werden, kann eine Reevaluation der Refluxsituation wesentlich häufiger erfolgen (153).

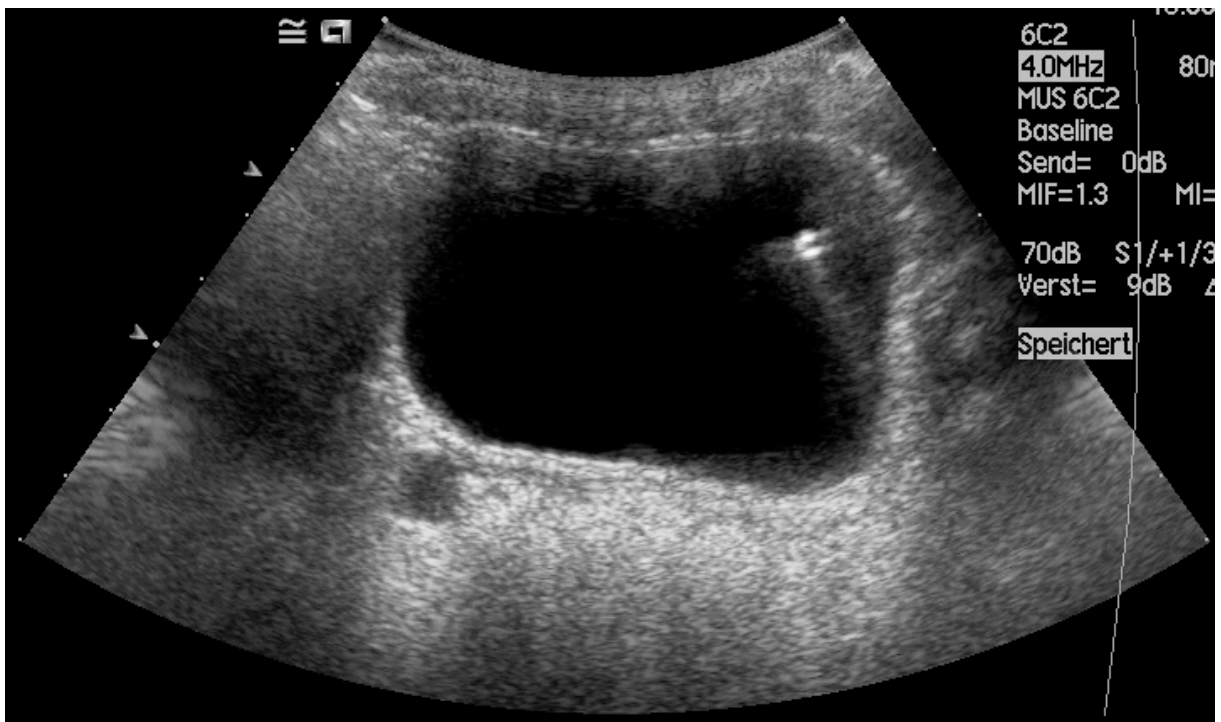


Abbildung 12a: Kontrastmittelverstärkte Refluxsonographie vor KM- Gabe

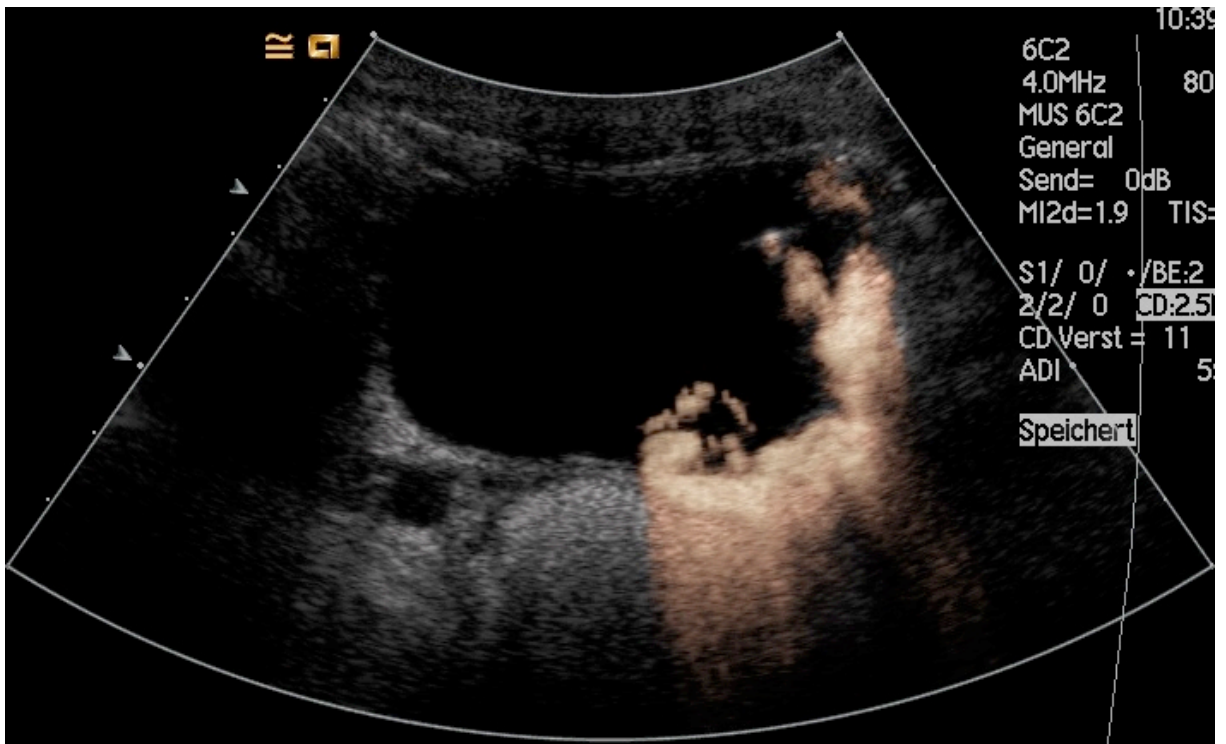


Abbildung 12b: Kontrastmittelverstärkte Refluxsonographie nach KM- Applikation

Nachteil der Refluxsonographie im Vergleich zum radiologischen MCU ist jedoch, dass die Aussagekraft und die Qualität der Refluxsonographie stärker von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Zu diesen Faktoren zählen zum einen die Erfahrung des Untersuchers, zum anderen aber auch anatomische Faktoren des zu untersuchenden Kindes wie Darmgasüberlagerung und Adipositas. Zusätzlich können nicht beide Nieren gleichzeitig bezüglich der Refluxsituation beurteilt werden. Alle Faktoren zusammen können die Untersuchung zeitlich deutlich länger gestalten im Vergleich zur radiologischen Untersuchung (121).

Ein weiterer Nachteil der Refluxsonographie ist, dass keine exakte Graduierung möglich ist und damit auch ein möglicher intrarenaler Reflux unentdeckt bleibt. Des Weiteren ist, insbesondere bei Jungen, keine Beurteilung der Harnröhre möglich, was wesentlich zum Ausschluss von hinteren Harnröhrenklappen ist.

Im Vergleich zu jodhaltigem Kontrastmittel, wie es beim Röntgen MCU verwendet wird, ist das Kontrastmittel zur Refluxsonographie verhältnismäßig teuer.

In vielen Abteilungen wird deshalb die Refluxsonographie lediglich zur Verlaufskontrolle, nicht jedoch zur Primärdiagnostik angewendet.

### **3.2.3 Isotopen- Mictionscysturothrogramm**

Bei dieser Form des Mictionscysturothrogrammes wird zwischen einem direkten und einem indirekten Verfahren unterschieden.

Das direkte Isotopenmictionscysturothrogramm entspricht im technischen Ablauf dem konventionellen radiologischen Mictionscysturothrogramm. Hierbei wird jedoch die Blase nicht mit Röntgenkontrastmittel, sondern mit einem in Kochsalzlösung gelöstem Radioisotop,  $^{99m}$  Technetium- Pertechnetat gefüllt. Die applizierte Dosis beträgt 1 - 2 mCi. Während der Füllphase und der Miktionsphase wird das Abdomen des Kindes mit einer Gamma Kamera gescannt. Dadurch wird nicht nur das Harnblasenvolumen, sondern auch ein eventueller Reflux erfasst. Die Darstellung erfolgt im Gegensatz zum Röntgen MCU in posterior-anteriorer Richtung.

Ein großer Vorteil des direkten Isotopen- MCU liegt in der deutlich verringerten Strahlenbelastung. Im Vergleich zur konventionellen, radiologischen Untersuchung ist die Strahlenbelastung um bis zu Faktor 100 geringer (164).

Die Strahlenbelastung ist selbst im Vergleich zur digitalisierten Röntgentechnik noch um den Faktor 10 geringer im Isotopen- MCU (82).

Mit Hilfe der Gamma Kamera können kontinuierlich Bilder ohne zusätzliche Strahlenbelastung angefertigt werden. Dadurch kann auch ein nur ganz kurz auftretender oder geringgradiger Reflux festgestellt werden. Zusätzlich ist durch die Messung der Aktivitätszunahme des Isotops im Bereich der Nieren eine Quantifizierung des refluxiven Urinvolumens möglich.



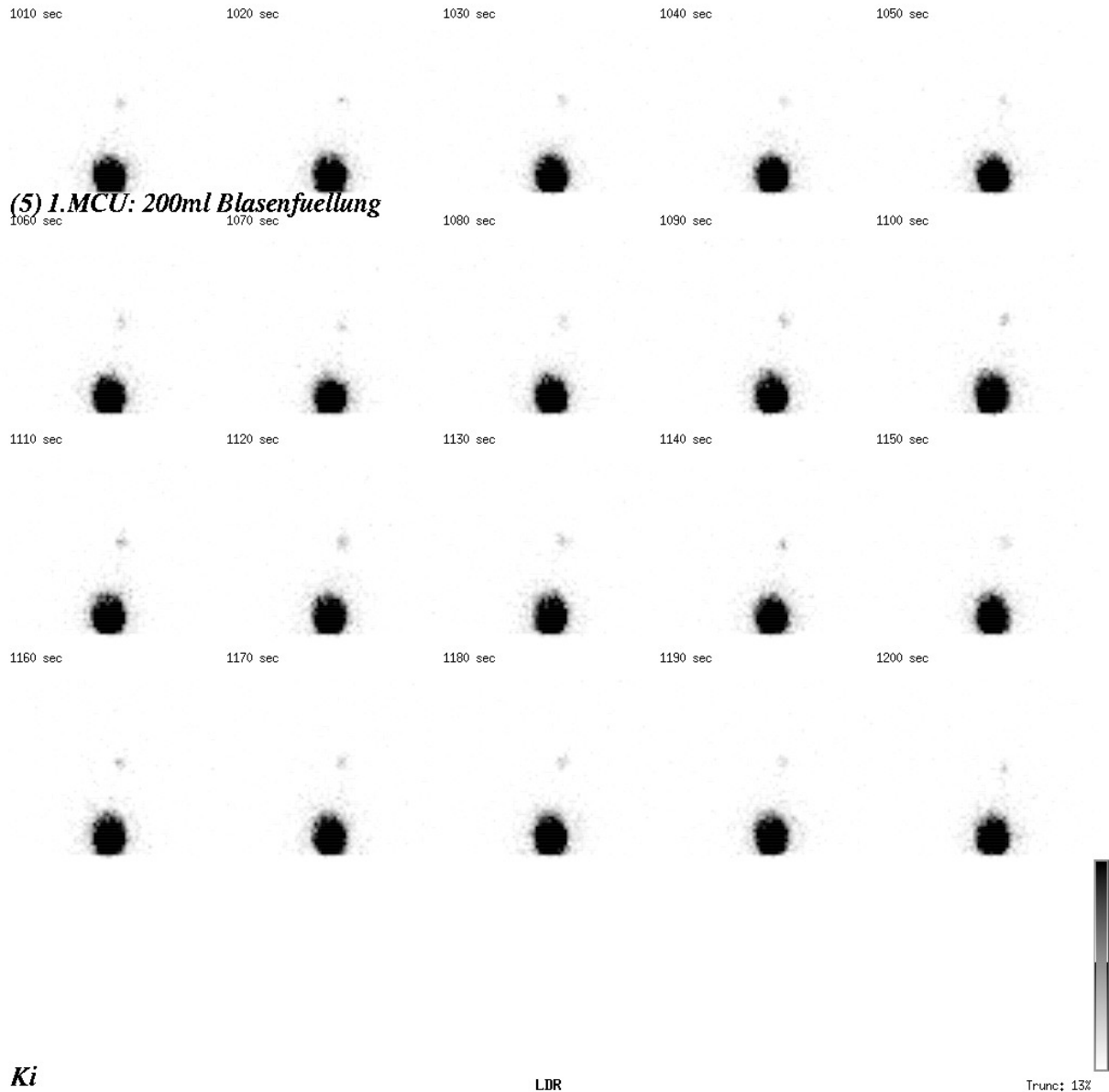


Abbildung 8: Darstellung eines VUR im d-N-MCU auf der rechten Seite

Nachteil des Isotopen- MCU ist jedoch die anatomisch deutlich schlechtere Auflösung. Beim Isotopen- MCU können entsprechend nur 3 Refluxgrade unterschieden werden, ein geringgradiger (A), mittelgradiger (B) und hochgradiger (C) Reflux, weshalb sich die Durchführung eines d-N-MCU, ebenso wie Refluxsonographie, eher als Verlaufskontrolle als zur Primärdiagnostik eignet.

In der nachfolgenden Tabelle (3) soll die unterschiedliche Gradeinteilung im Röntgen MCU und im Isotopen MCU dargestellt werden

	Refluxgrad	Refluxgrad	Refluxgrad	Refluxgrad	Refluxgrad
Röntgen MCU	VUR I°	VUR II°	VUR III°	VUR IV°	VUR V°
Isotopen MCU	A	B	B	C	C

Beim indirekten Miktionscysturothrogramm wird nach intravenöser Applikation von <sup>99m</sup>Techne- tium das zur Harnblase hinabgeflossene Radioisotop zur nuklearmedizinischen Refluxdiagnostik verwendet. Während der Untersuchung wird das Kind aufgefordert, bei voller Harnblase zu miktionieren. Die Gamma- Kamera kann dann im Falle eines VUR den Wiederanstieg der Aktivität des Radioisotops über den Nieren erfassen. Das indirekte Isotopen MCU ist im Vergleich jedoch weniger genau, und die Rate an falsch positiven Befunden ist höher, vor allem bei niedrigen Refluxgraden (10).

### 3.3 Diagnostik der Refluxnephropathie und der Nierennarben

#### 3.3.1 Sonographie

Mit Hilfe der Sonographie können verschiedene Parameter untersucht bzw. beurteilt werden. Hierzu zählen z.B. die Dilatation des NBKS und das Nierenparenchym (fokale Parenchymnarben, generalisierte Verschmälerung). Bei gefüllter Blase kann die Harnblasenkonfiguration und die Harnblasenwanddicke beurteilt werden. Des Weiteren ist eine Restharnbestimmung möglich, die Hinweise auf Blasenfunktionsstörungen geben kann. Die Sonographie des oberen Harntraktes ist einer der wichtigsten Bestandteile jeder kinderurologischen Untersuchung, im Rahmen der Diagnosestellung, zur Verlaufskontrolle während fortlaufender konservativer, medikamentöser Therapie, nach endoskopischer Refluxkorrektur und nach offen operativen Eingriffen.

### **3.3.2 Ausscheidungsurogramm**

Früher galt das Ausscheidungsurogramm als Standarduntersuchung im Rahmen der Diagnostik des vesicoureterorenenalen Refluxes zur Detektion von Nierennarben. Heutzutage gilt diese Untersuchung jedoch in den meisten Kliniken als obsolet und ist nur noch in Einzelfällen, z.B. bei anatomischen Besonderheiten indiziert. Es bleibt abzuwarten, ob in Zukunft die MR- Urographie das Ausscheidungsurogramm als Methode der Wahl bei der zusätzlichen Diagnostik anatomischer Besonderheiten ablösen wird. Bei der Diagnostik besonders komplexer Fehlbildungen wird die MR- Urographie heute bereits immer häufiger eingesetzt (27).

### **3.3.3 DMSA- Szintigraphie**

Die empfindlichste Methode zum Nachweis von Nierennarben stellt die Nierenszintigraphie mit <sup>99m</sup>- Technetium- Dimercaptosuccinylsäure (<sup>99m</sup>- Tc- DMSA) dar (90).

Hierbei gibt es eine Korrelation zwischen aufgenommenem Radioisotop und funktionell aktivem Tubulusgewebe.

Eine fieberhafte Pyelonephritis führt zu einer funktionellen Läsion der Nierentubuli und damit auch zu einer entsprechenden Beeinträchtigung der Radioisotopen- Aufnahme in das Tubulusgewebe.

In der statischen Nierenszintigraphie kann diese funktionelle Störung dann durch eine Photopenie mit reduzierter Darstellung des Nierenparenchyms abgebildet werden.

Heilt eine Pyelonephritis vollständig ab, so besteht auch die Möglichkeit, dass diese Störung der Radioisotopenaufnahme wieder vollständig rückläufig ist. Es gibt aber auch die Möglichkeit, dass sich im Rahmen einer Pyelonephritis Nierennarben bilden, die mit einer Reduktion des funktionellen Tubulusgewebes einhergehen. Diese Narben können dann dauerhaft als Photopenie nachgewiesen werden.

Deshalb sollte die DMSA- Szintigraphie erst 3-6 Monate nach durchgemachtem fieberhaften Harnwegsinfekt durchgeführt werden.

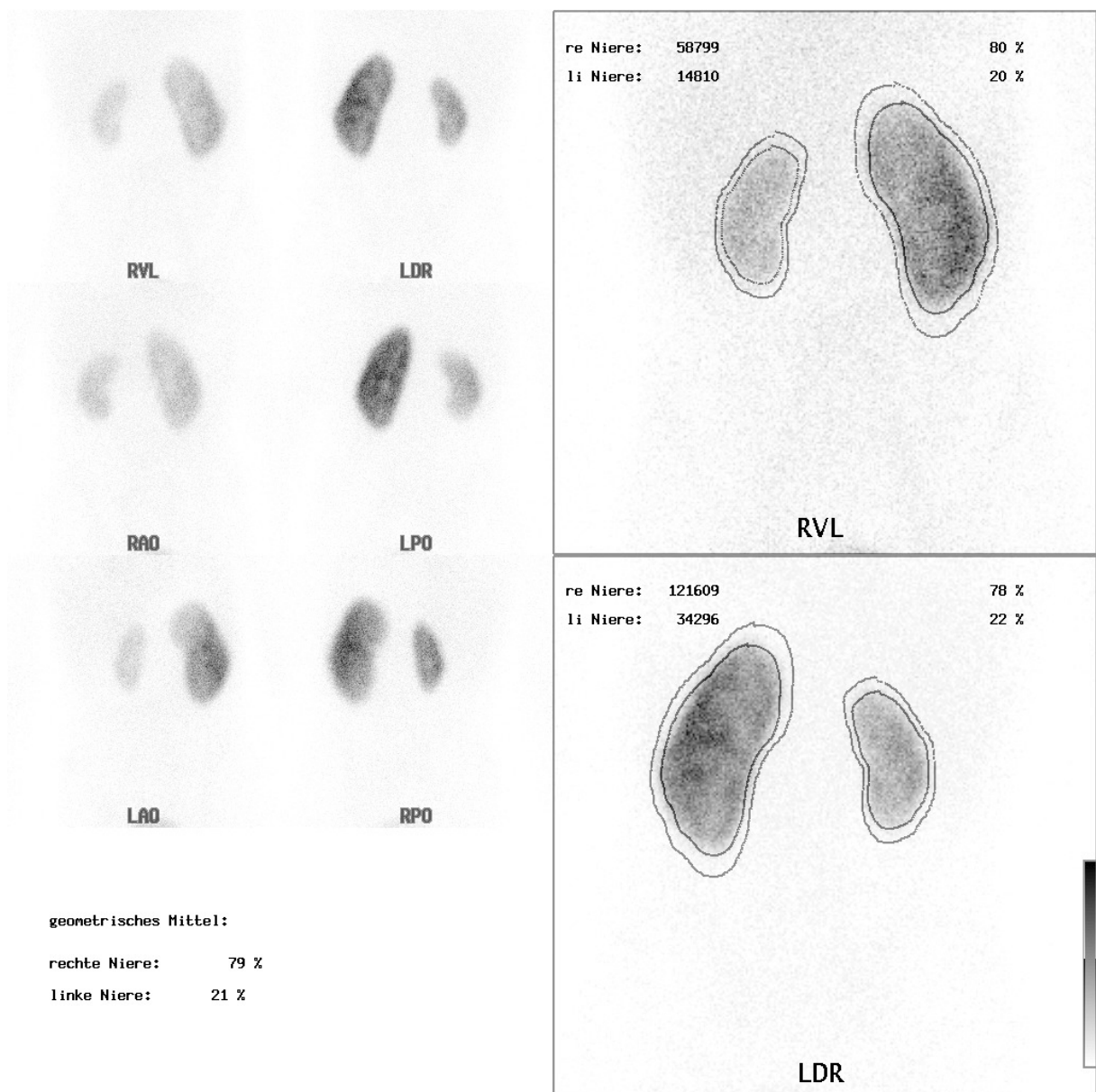


Abbildung 9: Darstellung von Nierennarben in der DMSA- Szintigraphie

### 3.4 Diagnostische Urethrocystoskopie

Die diagnostische Urethrocystoskopie ermöglicht die Bestimmung der Konfiguration und Position der Ureterostien und auch des Insuffizienzgrades der Ostien bei Anspülen. Zusätzlich können die Blasenschleimhaut und die Urethra beurteilt und pathologische Auffälligkeiten diagnostiziert werden. Sinnvoll ist die Durchführung einer diagnostischen Urethrocystoskopie jedoch nur, wenn in gleicher Sitzung auch eine endoskopische Refluxkorrektur durchgeführt werden kann.

## **4 Folgen des vesicoureterorenenalen Reflexes**

### **4.1 Pathophysiologie der Refluxnephropathie**

Die Refluxnephropathie wird definiert über Veränderungen des Nierenparenchyms, die in der bildgebenden Diagnostik erfasst werden können. Nach Hodson und Smellie wird die Refluxnephropathie durch folgende Anzeichen charakterisiert:

- fokale Parenchymnarben über einem erweiterten und verplumpten Kelch
- Generalisierte Nierenparenchymverschmälerung bei dilatiertem NBKS
- Wachstumsretardierung des Organs in Verbindung mit segmental gelegenen Narben oder generalisierter Parenchymverschmälerung (136,65).

Eine dauerhafte Schädigung des Nierenparenchyms, mit konsekutiver Einschränkung der Nierenfunktion, wird verursacht durch das Aufsteigen infizierten Urins in das NBKS. Eine besondere Gefahr besteht dann, wenn zusätzlich ein intrarenaler Reflux besteht. Im Jahr 1975 zeigte Ransley in Tierversuchen, dass Narben nur in den Bereichen des Nierenparenchyms auftraten, in denen infizierter Urin eingedrungen war (128).

Der intrarenale Reflux wird durch eine bestimmte Form der Nierenpapillen begünstigt. Hierbei sind die Sammelrohre in der Papillenspitze konkav angeordnet und damit nicht verschlossen sondern offen. Bei der normalen Papillenspitzenform hingegen sind die Sammelrohre einfach konvex angeordnet und bei Druckerhöhung im NBKS verschlossen. Tamminen und Rolleston konnten bereits in den 70 er Jahren zeigen, dass die eine konkave Papillenspitzenform einen intrarenalen Reflux prädisponiert, und dass diese Art von Papillenspitzenform hauptsächlich an den Nierenpolen vorliegt. Diese Verteilung deckt sich auch mit dem typischen Verteilungsmuster von Nierenparenchymnarben (146,130).

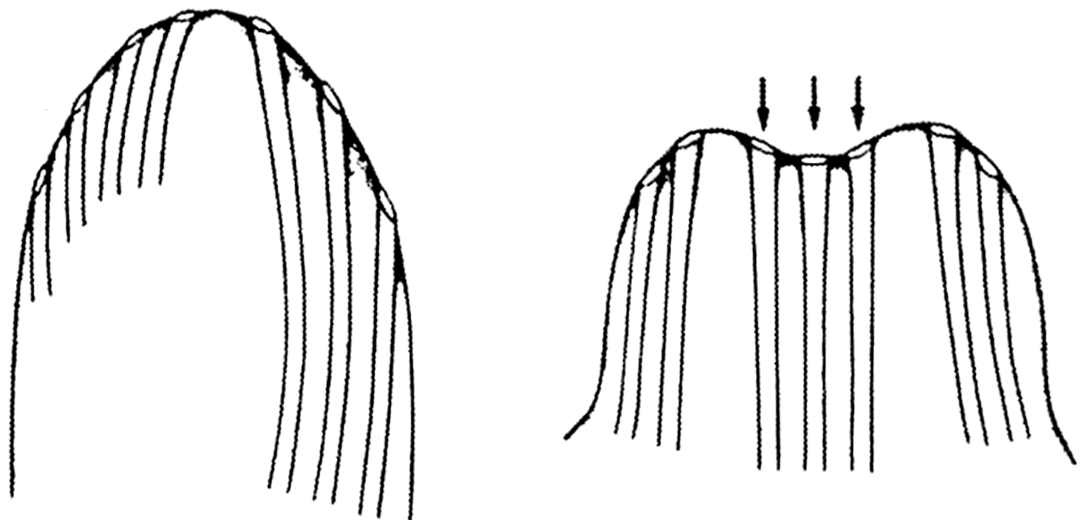


Abbildung 5: Schematische Darstellung der 2 verschiedenen Papillenkonfigurationen

Dabei ist jedoch die Ausbildung von Nierenparenchymnarben altersabhängig. Smellie konnte in seiner Studie zeigen, dass Kinder, die vor dem 4. Lebensjahr erstmals eine Pyelonephritis durchmachten, ein deutlich höheres Risiko aufwiesen Nierenparenchymnarben zu entwickeln.

Obgleich durch eine rasch angesetzte Antibiotika- Dauertherapie bei Kindern mit kongenitalem VUR das Auftreten von Pyelonephritiden vermieden werden konnte, stellte Hodson bei 30- 35% dieser Kinder trotz Infektfreiheit Nierennarben fest. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen Hodsons, im Jahr 1975, ging man davon aus, dass die Ursache hierfür hohe intravesicale Drücke seien, die bei Miktion auftreten und die durch die Drucktransmission über den intrarenalen Reflux in die Niere übertragen werden („Wasserhammerphänomen“) (66).

Heutzutage nimmt man jedoch an, dass die Refluxnephropathie Folge zweier unterschiedlicher Erkrankungen ist:

Sweeney konnte bei meist männlichen Säuglingen mit höhergradigem VUR generalisierte, nicht segmentale Nierennarben aufzeigen. Die vorliegenden Nierenparenchymschäden konnten jedoch nicht als postinfektiöse Veränderungen bezeichnet werden, da die untersuchten Kinder postpartal noch keine Infekte durchgemacht hatten, sondern im Neugeborenen Screening aufgefallen waren. Als Ursache hierfür wertete man keine

postpyelonephritischen Schäden, sondern eine primäre, bereits in utero bestehende Form der Nierendysplasie (145).

Hiervon zu unterscheiden ist das zweite Krankheitsbild, bei dem segmentale Nierenparenchymnarben im Zuge eines hoch fieberhaften Infektes bei höhergradigem Reflux entstehen können. Auffallend ist, dass das Nierenparenchym vor Auftreten der Pyelonephritiden morphologisch unauffällig war. Diese Nierenparenchymveränderungen konnten hauptsächlich bei Mädchen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten und geringradigem unilateralem oder bilateralem Reflux gefunden werden. Ähnliche Läsionen konnte Wennerström jedoch auch bei Kindern ohne VUR nach durchgemachter Pyelonephritis finden. In Wennerströms Studie zur Entstehung von Nierennarben lag bei 86% der Jungen jedoch nur bei 30% der Mädchen ein VUR vor. Das Auftreten von Nierennarben wird demnach nicht durch den VUR sondern durch fieberhafte Harnwegsinfekte begünstigt (162).

## **4.2 Renale Hypertension**

Nach Untersuchungen von Goonasekera 1999 wird als Ursache der renalen Hypertonie eine arterielle Perfusionsstörung im Bereich der Nierenparenchymnarben angenommen. In diesen Bereichen des Nierenparenchyms, die deutlich perfusionsgemindert sind, wird über den Renin- Angiotensin- Mechanismus eine sekundäre Hypertonie induziert. Diesbezüglich konnten bei Kindern mit refluxinduzierter Hypertonie teilweise erhöhte Reninspiegel im Blutplasma gemessen werden (58).

Atala konnte 2002 zusätzlich nachweisen, dass die Entwicklung einer renalen Hypertonie nicht von der Nierenfunktion abhängig war. Die meisten Kinder hatten initial eine normale Nierenfunktion (4).

Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass durch eine renale Hypertonie langfristig die Nierenfunktion negativ verschlechtert werden kann. Dem kann nur durch konsequente Therapie, z.B. durch Gabe von ACE- Hemmern, entgegengewirkt werden (58).

### 4.3 Spontanmaturation des vesicoureterorenenalen Reflux

Im Verlauf ist die Spontanmaturation des VUR möglich. Nach Stephens und Sillen können zwei Entwicklungen dazu beitragen. Im Zuge des Körperwachstums kommt es auch zur Größenzunahme der Harnblase, gleichzeitig zu einer Verlängerung des intravesical verlaufenden Ureterabschnittes. Zum anderen verändert sich im Zeitraum des „Trockenwerdens“ die Blasenfunktion. Vor diesem Zeitraum besteht urodynamisch gesehen eine kleinkapazitäre Blase mit hohen intravesicalen Drücken und dyskoordinierter Miktion. Im Wachstum verändert sich die Blasenkapazität, die intravesicalen Drücke sinken und die Miktion läuft kontrolliert ab (144,135).

Die Chance zur Spontanmaturation ist dabei abhängig vom Refluxgrad. Generell ist die Tendenz zur Spontanmaturation bei niedrigen Refluxgraden sowie bei unilateralem VUR größer als bei einem höhergradigen Reflux und/ oder bilateralen Reflux. Daten hierzu wurden vor allem in der International Reflux Study In Children, der Birmingham Reflux Study und der Southwest Pediatric Nephrology Group Study ermittelt.

Arant beschrieb 1992 bei niedrigen Refluxgraden unter konservativer Therapie eine Spontanmaturation von bis zu 82% bei Kindern mit Reflux I°, 80% bei Kindern mit Reflux II° und 4% bei Kindern mit Reflux III° (2).

Da die Blasenreifung noch in der frühen Kindheit abläuft ist entsprechend die Chance auf Spontanmaturation bei Säuglingen und Kleinkindern größer als bei Kindern, die bereits das Schulalter erreicht haben (167).

Im Säuglingsalter besteht sogar noch zu 50% die Chance, dass selbst ein VUR IV° maturiert (18).

Die Wahrscheinlichkeit der Spontanmaturation ist somit in den ersten beiden Lebensjahren am größten. Nach mehr als fünf Jahren nach Diagnosestellung ist eine Spontanmaturation jedoch eher unwahrscheinlich.



## **5 Therapie des vesicoureterorenenal Reflexes**

### **5.1 Antibiotische Dauerprophylaxe**

Die Gabe einer niedrig dosierten antibiotischen Dauerprophylaxe hat das Ziel, signifikante Harnwegsinfekte in der Zeit bis zur Spontanmaturation des VUR zu verhindern, in der Nierennarben nach einer durchgemachten Pyelonephritis auftreten können.

In der Birmingham Reflux Study und in der International Reflux Study in Children wurde die Gabe einer niedrig dosierten Antibiotika- Dauertherapie prospektiv und randomisiert untersucht. Die International Reflux Study in Children wurde in einen europäischen und in einen amerikanischen Arm aufgeteilt, eingeschlossen wurden jeweils Kinder mit bestehendem uni- oder bilateralen Reflux III° bzw. IV°. Insgesamt wurden zwischen 1980 und 1985 im europäischen Arm 306 Kinder, betreut durch 8 beteiligte Kliniken, und 132 Kinder im amerikanischen Arm, betreut durch 15 Kliniken, prospektiv in einen medikamentösen bzw. operativen Therapiearm randomisiert. Als Endpunkt der Studie wurde die Klärung der Fragestellung nach der Häufigkeit von oberen Harnwegsinfekten und von neuen Nierenparenchymschäden nach erfolgter Therapie festgesetzt.

Im Zuge der Studie zeigte sich, dass im operativen Therapiearm die Anzahl pyelonephritischer Episoden signifikant geringer war (9,3% versus 21,5%) (74).

Die Zahl neu aufgetretener Parenchymsnarben zeigte sich jedoch mit 15 bzw. 8% in beiden Therapie Armen nicht signifikant verändert. Zusätzlich konnte eine deutliche Altersabhängigkeit in Bezug auf das Auftreten neuer Parenchymsnarben dargestellt werden. Im medikamentösen Therapie Arm traten bei Kindern im Alter unter 2 Jahren bei 23,7% der Kinder neue Parenchymsnarben nach pyelonephritischen Episoden auf, im Alter zwischen 2 und 4 Jahren bei 9,8% der Kinder und im Alter ab 5 Jahren lediglich noch bei 4,6% der Kinder.

Im operativen Arm zeigten sich nach Olbing vor allem neue Parenchymsnarben bei postoperativ aufgetretenen Obstruktionen (112,160).

Langzeitbeobachtungen nach Ende der Studie liegen bei 223 Kindern vor. 2003 berichtete Olbing, dass nach 5 Jahren lediglich bei 2 der 223 Kinder neue Parenchymsnarben aufgetreten

waren. Hierbei war ein Kind des medikamentösen und ein Kind des operativen Armes betroffen (113).

In der Birmingham Reflux Study zeigte sich bei 104 Kindern das Risiko für neue Parenchymnarben in der medikamentös und operativ behandelten Gruppe gleich hoch. Bezüglich der Refluxfreiheit ergaben sich folgende Ergebnisse:

Während ein operativer Eingriff eine Erfolgsquote von 98% aufzeigen konnte, so lag die Refluxpersistenz im medikamentösen Arm im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren, abhängig vom initialen Refluxgrad, zwischen 50 und 80% (11).

Beide Refluxstudien konnten somit zeigen, dass bei konsequenter niedrig dosierter Antibiotika Dauerprophylaxe und sofortiger antibiotischer Therapie bei Verdacht auf Durchbruchinfektion die Entstehung neuer Parenchymnarben ebenso effektiv wie durch eine operative Therapie vermindert werden kann.

Mittel der Wahl zur Antibiotika Dauerprophylaxe sind Trimethoprim, Nitrofurantoin, Cefuroxim und Cefaclor in folgender Dosierung:

- Trimethoprim (Infektotrimet®) 1-2 mg/ kg KG 1x abends
- Nitrofurantoin (Nifurettin®) 1-2 mg/ kg KG 1x abends
- Cefuroxim (Elobact®) 3 mg/ kg KG 1x abends
- Cefaclor (Ceporexine®) 10 mg/ kg KG 1x abends

Kommt es jedoch unter einer Antibiotika Dauertherapie zu Durchbruchinfekten, so sollte zum Schutz vor Parenchymschäden eine operative Therapie in Betracht gezogen werden. Als Hauptursache von Durchbruchinfekten gelten vor allem Complianceprobleme. Nach Wan entziehen sich etwa 1/3 der Familien sofort einer weiteren Kontrolle, eine weitere kontinuierliche Betreuung über ein Jahr hinaus ist dann nur noch bei ca. 20% der Familien möglich. Und selbst wenn alle Nachkontrollen regelrecht durchgeführt werden, so ist anzunehmen, dass nur 1/3 bis 2/3 der Kinder die verordnete Antibiotika Dauertherapie kontinuierlich und korrekt einnimmt (138,163).

Ursache der abnehmenden Compliance sind neben nachlassender Aufmerksamkeit gegenüber der Erkrankung der Kinder vor allem die Ängste der Eltern bezüglich des Nebenwirkungsspektrums der Antibiotika Dauertherapie.

Nicht gänzlich geklärt ist bislang die Frage, bis wann bei fehlender Spontanmaturation die Antibiotika Dauertherapie verabreicht werden soll. Nach Olbing zeigen die Daten der International Reflux Study, dass neue Parenchymnarben nach dem Erreichen des 5. Lebensjahres nur noch sehr selten auftreten (112,113).

Daher wird in den meisten Fällen vorgeschlagen, die Antibiotika Dauertherapie im Alter von 5 Jahren einzustellen. Autoren wie Greenfield und Coulthardt raten jedoch bei Refluxpersistenz nach mehrjähriger Antibiotika Dauertherapie zur operativen Korrektur (59,33).

Die Empfehlungen von Coulthardt stützen sich hierbei auch auf die Beobachtung, dass sich ebenso in Transplantatnieren, die mit einer refluxiven Harnleiterreimplantation einhergingen, bei rezidivierenden Infekten typische, postinfektiöse Parenchymschäden ausbilden können (33).

## **5.2 Offen chirurgische Therapieoptionen**

Im Jahr 2000 wurden durch Elder die Indikationen zur Durchführung einer offen chirurgischen Therapie des VUR festgesetzt:

- Durchbruchsinfektionen unter laufender Antibiotika Dauertherapie
  - Mangelnde oder fehlende Compliance der Eltern und der betroffenen Kinder
  - Zunehmende Schädigungen der Niere (z.B. Fehlendes Wachstum, Verschlechterung der Funktion und Ausbildung neuer Parenchymschäden)
  - Persistierender Reflux, insbesondere Grad IV° und V° sowie persistierender Reflux bei Mädchen, die die Pubertät erreichen
  - Assoziierte Fehlbildungen wie z.B. das Hutch'sche Divertikel, durch die eine Spontanmaturation nicht möglich ist
  - Höhere Refluxgrade, insbesondere IV° und V° mit bereits bestehenden Parenchymschäden
- (42).

Vor allem bei den höheren Refluxgraden IV° und V° wird die Wahl der Behandlungsmethode oft sehr kritisch diskutiert. Entgegen der Ergebnisse der beiden großen Refluxstudien beschreibt Yu z.B. eine Gruppe von 11 Kindern mit hochgradigem VUR und bereits bestehender Refluxnephropathie, in der von 6 Kindern, die eine antibiotische Dauerprophylaxe erhielten, bei 10 von 11 Nieren neue Parenchymschäden auftraten. Die anderen 5 Kinder wurden im Vergleich dazu sofort operiert und im Verlauf fanden sich nur bei 2 von 9 Nieren der 5 Kinder neue Parenchymschäden. Yu sieht hier eine signifikante prophylaktische Wirkung der operativen Therapie, um das Auftreten neuer Parenchymnarben zu minimieren (165).

Smellie hingegen konnte 2001 in einer prospektiv randomisierten Studie bei 52 Kindern mit hochgradigem bilateralem Reflux und bestehender bilateraler Refluxnephropathie bei Messungen der glomerulären Filtrationsrate jeweils 4 und 10 Jahre nach Antibiotika Dauertherapie bzw. operativer Therapie keinen signifikanten Unterschied in beiden Patientengruppen feststellen (137).

Diese unterschiedlichen Studienergebnisse zeigen ein Mal mehr, dass eine Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie immer individuell im Einzelfall entschieden werden muss.

Wird die Entscheidung zu Gunsten einer operativen Therapie gefasst, so besteht das Prinzip darin, den intramural gelegenen Ureterverlauf zu verlängern. Der Verschlussmechanismus des distalen Ureteranteils wird dadurch verstärkt. Je nach Zugangsweg stehen verschiedene Techniken zur Verfügung.

Im Wesentlichen werden drei verschiedene Zugangswege unterschieden:

- Rein intravesikal (Politano- Leadbetter, Cohen und Glenn- Anderson)
- Rein extravesikal (Lich- Gregoir)
- Kombiniert intra- extravesikal (mod. Politano- Leadbetter).

Die Durchführung einer operativen Therapie bedeutet gleichsam einen stationären Aufenthalt für das Kind von 5-10 Tagen. Bis zum Abschluss der primären Wundheilung muss die Blase entweder transurethral oder suprapubisch abgeleitet werden.

### **5.3 Laparoskopische Verfahren**

Seit 1990 wurden laparoskopische Op- Verfahren zunehmend in der Urologie etabliert. Die laparoskopische Durchführung von Antirefluxplastiken erfolgte zunächst nur experimentell, später wurde dann auch die Durchführung am Patienten vorgenommen. Hierfür wird prinzipiell nach der Methode nach Lich- Gregoir vorgegangen. Nach Erzeugung eines Pneumoperitoneums wird der Ureterverlauf zunächst transperitoneal aufgesucht und mobilisiert. Anschließend erfolgt die Spaltung der Harnblasenwand und die Verlagerung des Ureters intramural und der erneute Verschluss der Harnblasenwand (41,73).

Nachteil dieser Op- Methode ist jedoch, dass die bestehenden laparoskopischen Instrumente oft nicht für Kinder geeignet sind. Zusätzlich ist die Komplikationsrate durch den transperitonealen Zugangsweg erhöht im Vergleich zur offen chirurgischen Antirefluxplastik nach Lich- Gregoir, die rein extraperitoneal durchgeführt wird.

2003 wurde jedoch von Sakamotos erfolgreich extraperitoneal, laparoskopisch durchgeführten Antirefluxplastiken nach Lich- Gregoir bei 4 Kindern berichtet (132).

Bislang hat sich das laparoskopische Verfahren nicht etabliert. Es bleibt abzuwarten, ob sich evtl. durch die Anwendung von Roboter assistierten Systemen bessere Bedingungen bieten. Erste Ergebnisse hierzu wurden von Peters und Woo 2005, etwas später von Thakre und Yeung 2008 publiziert. In den bisher durchgeführten Eingriffen wurden gute Ergebnisse erreicht. Die Kinder profitierten am meisten vom guten kosmetischen Outcome, schnellerer Regeneration postoperativ und geringerem Analgetikabedarf. Als Komplikationen wurden eine intermittierende Makrohämaturie und ein mild ausgeprägtes Emphysem im Bereich des Scrotums oder der Symphyse region beschrieben. Im Vergleich dazu wurde in den ersten Publikationen noch von Komplikationen wie das Auftreten von Ureterläsionen, Ureterstrikturen im Bereich der Anastomose berichtet, insbesondere bei jüngeren Kindern mit noch geringem Blasenvolumen unter 130 ml (7).

## **5.4 Endoskopische Refluxkorrektur**

### **5.4.1 Geschichte der endoskopischen Refluxkorrektur**

Die Technik der endoskopischen Refluxkorrektur wurde erstmals 1981 von Matuschek beschrieben (104), 1984 publizierten O'Donnell und Puri die ersten Ergebnisse der endoskopischen Refluxkorrektur, mit Teflon (STING Technik) zunächst im Tierversuch, später bei Menschen (110).

Die Intension der endoskopischen Refluxkorrektur ist, durch Einspritzen verschiedener „bulking agents“ in die Harnblasenwand unterhalb des Ostiums, einen Reflux zu verhindern. 2003 wurde die Technik der endoskopischen Refluxkorrektur dann durch Kirsch modifiziert, der das bulking agent (Konjugat von Dextranomeren mit Hyaluronsäure) nicht nur unterhalb des Ostiums injizierte, sondern auch in den intramuralen Ureterverlauf (modifizierte STING Technik) (79).

Bei der endoskopischen Refluxkorrektur können mit Hilfe des Zystoskops unter Sicht über eine lange, dünne Nadel alloplastische, xenogene oder autologe Substanzen (= bulking agents) unter das refluxive Ureterostium eingespritzt werden. Dadurch wird die Mündung des Ureters angehoben und eine Verlängerung des distalen Ureterverlaufs erreicht.

Die ersten Materialien, die zur Unterspritzung verwendet wurden, waren Teflon (Polytef®) und Kollagen (Zyplast®) sowie Silikon (Macroplastique®). Mittlerweile wurden diese Substanzen abgelöst durch Dextranomere Dx/HA (Deflux®).

### **5.4.2 Anwendung und Technik der endoskopischen Refluxkorrektur**

Im Jahr 2007 fand ein transkontinentales Konsensus Meeting in Atlanta statt, im Zuge dessen ein Leitfaden, basierend auf der modifizierten STING- Technik (Kirsch- Technik), zur korrekten Durchführung der endoskopischen Refluxkorrektur mittels Dextranomeren Dx/HA (Deflux®), der so genannten Hydrodistension Technik erstellt wurde (79,148,81).

Nach dieser Technik wird zusätzlich unterschieden, wie stark das Ostium intraoperativ aufspülbar ist (HIT Grad 1-3). Die Klassifikation ist jedoch bis heute noch nicht validiert

Folgende Empfehlungen wurden angegeben:

- Verwendung eines starren Zystoskopes (9,5 Charr) mit einem Arbeitskanal von mind. 4 Charr
- Füllung der Harnblase zur Hälfte
- Spülen der Injektionsnadel, zunächst mit Kochsalz, anschließend mit 0,2 ml Dextranomeren/ DxHA- Gel
- Prüfen der Nadel auf Durchgängigkeit
- Injektion von Dextranomeren durch den Operateur selbst
- Ausrichtung der Nadel in Richtung des Ureterverlaufs
- Vermeiden einer Distension des distalen Ureteranteils
- Anspülen des Ostiums („Hydrodistension“), dadurch werden Ostium und intramuraler Ureterverlauf zur korrekten Platzierung der Nadel sichtbar
- Lässt sich der distale Ureter weit aufspülen, so sollte die Injektion etwas tiefer im distalen Ureterabschnitt erfolgen (Nr. 1)
- Lässt sich der distale Ureter jedoch nur mäßig aufspülen, so sollte die Injektion kurz vor der Einmündung des Ureters in die Blase erfolgen (Nr. 2)
- Soll eine vollständige Koaption der Mündung erfolgen, so sollte eine zusätzliche Injektion direkt subostial durchgeführt werden (Nr. 3)
- Um ein ideales Ergebnis mit halbmondförmiger Verformung des Ostiums zu erzielen, so ist oft eine Kombination aus Nr. 1 und 2 oder 2 und 3 erforderlich
- Insbesondere bei hochgradigem Reflux (IV° und V°) muss sichergestellt werden, dass das bulking agent nicht extravasikal injiziert wird
- Die Nadel sollte 6-8 mm (siehe Markierungen) tief eingestochen werden, anschließend sollte der Spülstrom unterbrochen und unter Zurückziehen der Nadel bis zur 6 mm Markierung 0,1 ml Dextranomeren/ DxHA appliziert werden. Dadurch wird das intramurale Depot des bulking agent sichtbar und die korrekte Lage kann überprüft werden
- Nach ausreichender Injektion sollte die Nadel für mindestens 20 Sekunden in ihrer Position belassen werden.

Für ein optimales Ergebnis sollten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Anpassung des Injektionsvolumens an den anatomischen Befund
- Ausdehnung der Mukosa über dem Implantat, dabei sollte die Mukosa weißlich erscheinen und das Licht des Zystoskops glänzend reflektieren
- Sichelförmige/halbmondförmige Reduktion des Lumens des Ostiums oberhalb des Implantats
- Sistieren des Flatterns der intramuralen Ureterschleimhaut bei Anspülen

Gründe für ein suboptimales Ergebnis können sein:

- Unzureichende Menge des injizierten Volumens
- Zu tiefe oder falsche Platzierung des Implantats
- Unzureichende Berücksichtigung der Volumenreduktion der Trägersubstanz
- Zu oberflächliche Injektion des Implantats in die Mukosa mit der Gefahr der Perforation derselben.

Das Injektionsvolumen ist dabei abhängig von der Schwere des Defektes am ureterovesikalen Übergang. Die für gewöhnlich verabreichten Volumina betragen zwischen 0,1 und 2,0 ml des bulking agent.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die schematische Darstellung der endoskopischen Refluxkorrektur wie auch das intraoperative Bild.

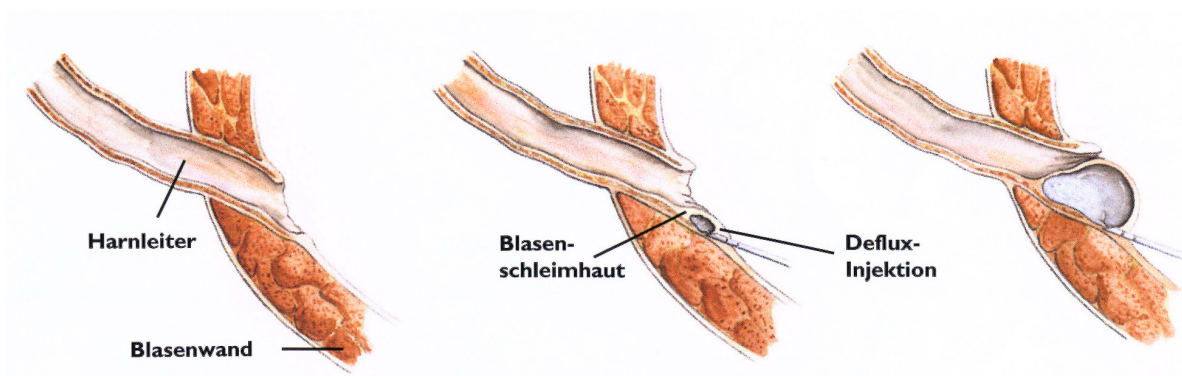


Abbildung 10: Schematische Darstellung der endoskopischen Refluxkorrektur mit korrekter Positionierung der Injektionsnadel und Applikation des bulking agent



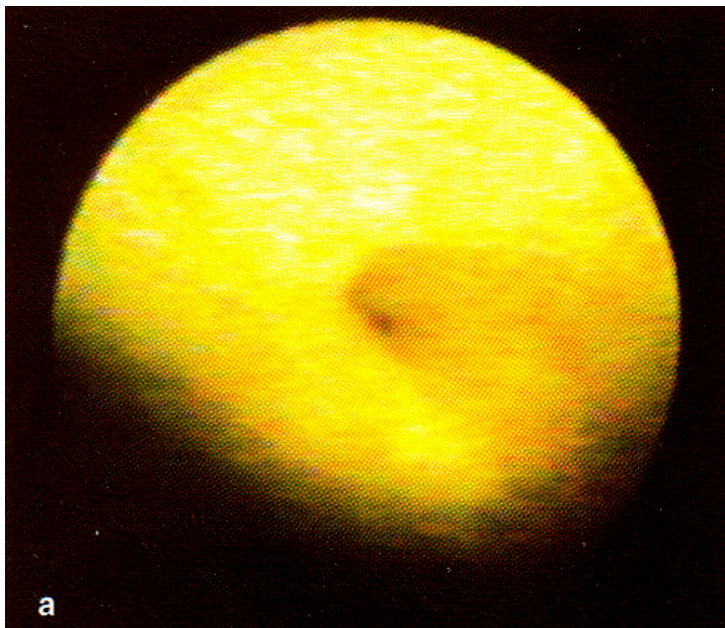


Abbildung 11a: Intraoperatives Bild vor Applikation des bulking agent

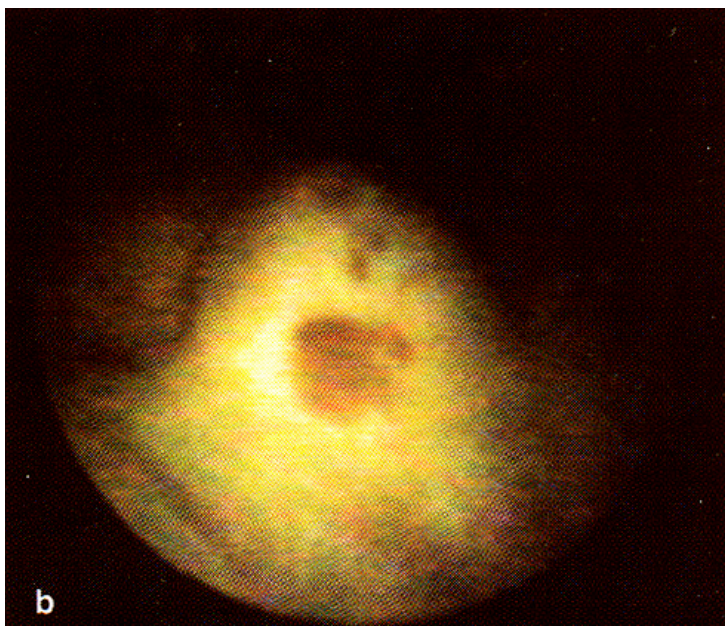


Abbildung 11b: Intraoperatives Bild nach Applikation des bulking agent

Normalerweise wird die endoskopische Refluxkorrektur als tagesklinischer Eingriff in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Kinder können meist noch am selben Tag wieder nach Hause entlassen werden. Eine intermittierende Harnableitung mittels eines transurethralen Dauerkatheters ist postoperativ nicht nötig. Im Lauf einer Woche postoperativ sollte eine Kontrollsonographie der oberen Harnwege zum Ausschluss einer Harntransportstörung

erfolgen. Drei Monate postoperativ wird in der Regel eine erneute Refluxprüfung durchgeführt. Wird hier kein Reflux mehr nachgewiesen, so kann die postoperativ noch für 3 Monate verabreichte Antibiotika- Dauerprophylaxe dann abgesetzt werden.

Die Rate an Komplikationen ist im Allgemeinen sehr niedrig, gelegentlich werden Symptome wie Flankenschmerzen oder eine postinterventionelle Makrohämaturie beschrieben, die in der Regel symptomatisch behandelt werden. Sehr selten treten sekundäre Obstruktionen als Komplikation auf, die dann eine offen operative Therapie nötig werden lassen. So liegt beispielsweise nach endoskopischer Refluxkorrektur mit DxHA (Deflux®) die Inzidenz für postoperative Obstruktionen bei weniger als 0,7% (155).

Auf die substanzspezifischen Komplikationen soll jedoch im Zuge der Materialbeschreibung noch genauer eingegangen werden.

#### **5.4.4 Materialien**

In der Vergangenheit wurden diverse Materialien verwendet, begonnen bei Teflon und Kollagen (Zyplast®) über Silikon (Macroplastique®) zu Dx/HA (Deflux®), der Substanz, die heute nahezu ausschließlich verwendet wird.

##### **5.4.4.1 Teflon**

Die zeitlich längsten Erfahrungen in der endoskopischen Refluxkorrektur bestehen für die Anwendung von Teflon (= Polytetrafluoroethylen). Seit 1984 berichteten Puri und O'Donnell mehrfach über ihre Erfahrungen mit Teflon.

Dabei wurden Erfolgsraten von 95% bei drittgradigem, 85% bei viertgradigem und 75% bei fünftgradigem Reflux bei durchschnittlichem Injektionsvolumen von ca. 0,3 ml Teflonpaste pro refluxivem Ureterostium berichtet (110,111). Allerdings waren laut Puri gelegentlich mehrere Sitzungen notwendig, um den gewünschten Erfolg zu erzielen (123).

Nach Dewan wird eine mehr als viermalige Injektion von Teflon wegen der Gefahr unkontrollierter Granulombildung und nachfolgender Obstruktion der oberen Harnwege nicht empfohlen (36).

So beschreibt Leonard Fälle, in denen die Injektion mit Teflonpaste zu Granulomformationen und nachfolgender Fibrose geführt und eine Ureterreimplantation notwendig gemacht hatte (93).

Malizia beschrieb mehrfach, dass bei periurethraler und suburethraler Tefloninjektion Teflonpartikel von ihrem Injektionsort abgeschwemmt werden können (101,102).

In Tierversuchen konnten Teflonpartikel mit einer Größe von 4- 80 µm in Lunge, Leber und Milz sowie in regionären Lymphknoten und im Gehirn der Versuchstiere nachgewiesen werden. Gleichzeitig konnte man Zeichen einer begleitenden Entzündungsreaktion feststellen.

Bei Patienten, denen im Rahmen einer Inkontinenz- Behandlung Teflon periurethral injiziert worden war, konnten in regionären Lymphknoten Teflonpartikel nachgewiesen werden (156).

Mittelman und Leth beschreiben zusätzlich bei einigen Patienten eine Granulombildung in der Lunge durch Teflonpartikel nach periurethraler Injektion (107,95).

Weitere negative Langzeitfolgen wurden nicht berichtet. Dennoch wurde Teflon von der amerikanischen Behörde Food and Drug Administration (FDA) nicht zur Therapie des VUR zugelassen.

#### **5.4.4.2 Silikon (Macroplastique®)**

Polydimethylsiloxan (Silikon Paste, Makroplastique®) stellt eine alternative alloplastische Substanz zu Teflon dar, die anfangs hauptsächlich zur Behandlung von Harninkontenz verwendet wurde (17,123). Dabei handelt es sich um so genannte texturierte Polydimethylsiloxanpartikel, die in einem Hydrogel aus N-Vinyl-2-Pyrrolidon aufgelöst sind. Die Trägersubstanz Hydrogel nimmt ungefähr 60% des Injektionsvolumens ein und wird nach der Injektion rasch resorbiert. Die verbleibenden Silikonpartikel werden dann vom körpereigenen kollagenen Fasergewebe umgeben (15).

Initial zeigt sich ein Einstrom von Makrophagen und Fibroblasten als Begleitreaktion auf die Injektion des Silikons (45).

Die Eigenschaften von Silikon sind denen von Teflon sehr ähnlich. Beide Substanzen sind sehr viskös und daher schwer zu applizieren. Lediglich in der Partikelgröße unterscheiden sich die beiden Substanzen. Die Partikelgröße von Silikon beträgt 16-400 µm. Einige Autoren berichten über das Risiko der Migration von Silikonpartikeln, sobald diese kleiner als 70 µm sind (63,87).

In Tiermodellen konnte das Risiko der malignen Entartung nach Injektion von Silikonpartikeln nicht ausgeschlossen werden (61).

Da der Einsatz silikonhaltiger Materialien, z.B. auch bei silikonhaltigen Brustimplantaten, wegen einer möglichen entzündlichen Infiltration mit Migration von Silikonpartikeln in regionäre Lymphknoten verbunden sein kann, ist die Verwendung von Silikon zur endoskopischen Refluxkorrektur umstritten (14).

In Tierversuchen konnte sogar eine Migration der Silikonpartikel in Lunge, Nieren und Gehirn gefunden werden (63).

Für die Substanz Macroplastique® liegt in Deutschland die Zulassung zur Verwendung bei der Behandlung des VUR vor (\*).

Eine Zulassung zur endoskopischen Refluxkorrektur durch die amerikanische Food and Drug Administration besteht nicht für den Einsatz von Silikon.

#### **5.4.4.3 Kollagen (Zyplast®)**

Die meisten klinischen Erfahrungen liegen für kreuzvernetztes bovines Kollagen vor. Im Vergleich zu reinen Kollagenpräparaten wird bei kreuzvernetztem Kollagen durch Zugabe von 0,0075 % Glutaraldehyd eine Vernetzung der Kollagenfibrillen bewirkt, sodass in vivo eine verbesserte Stabilität gegen enzymatischen Abbau gegeben ist (106,34).

Bovines Kollagen wurde zuvor bereits seit längerem als Bestandteil in Nahtmaterialien und in der Herzklappenchirurgie verwendet. In Versuchen zeigte sich lediglich eine geringe Gewebereaktion. Granulombildung wurde nicht beobachtet. Einige Studien zeigten eine

Aktivierung von Fibroblasten. Eine Migration der Kollagenpartikel in umliegendes Gewebe, Lymphknoten oder andere Organe wurde bislang nicht nachgewiesen (34,154).

Da es sich jedoch um xenogenes Kollagen handelt, wird vom Hersteller eine intradermale Vortestung empfohlen, um immunologische Reaktionen auszuschließen (31).

In der Literatur sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen trotz unauffälliger intradermaler Vortestung allergische Reaktionen auftraten (87,97).

Insgesamt besteht nur eine schwache Immunogenität von Kollagen. Im Rahmen der intradermalen Vortestung zeigte sich jedoch bei 3% der Patienten eine latente Immunität gegenüber Rinderkollagen (31).

Ein Autor beschrieb zusätzlich den Fall eines schweren anaphylaktischen Schocks trotz unauffälliger Vortestung im Rahmen der endoskopischen Refluxkorrektur mit Kollagen (97).

Leonard beschreibt das Auftreten von Antikörpern gegen bovines Kollagen nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Kollagen bei 3 von 10 Kindern. Die Patienten zeigten keinerlei systemische Symptome. Eine Serokonversion in Antikörper gegen humanes Kollagen wurde nicht beobachtet (94).

Einige Autoren stehen deshalb einer intradermalen Vortestung vor endoskopischer Refluxkorrektur mit Kollagen aufgrund der potentiell allergisierenden Wirkung sehr skeptisch gegenüber (50). In Deutschland besteht die Zulassung für Zyplast® nur im Bereich der plastischen Chirurgie. Die Behandlung des VUR liegt daher im off-label-use- Bereich. (\*)

Im Zuge der Weiterentwicklung der Substanz wurde eine Erhöhung der Kollagenkonzentration von 35 mg/ ml auf 65 mg/ ml vorgenommen. Bislang ist jedoch nicht bekannt, ob dadurch bessere Ergebnisse erzielt werden konnten (54).

#### **5.4.4.4 Dextranomere Dx/HA (Deflux®)**

Früher wurden Dextranomere zum Beispiel in Debrisan® zur Wundreinigung verwendet (48). Zur endoskopischen Behandlung des VUR wurden Dextranomere erstmals von Stenberg und Läckgren eingesetzt (140).

Bei den verwendeten Dextranomeren handelt es sich um Dextranomer- Mikrosphären von einer Größe um 80-120 µm, gelöst in einer 1% gen Natriumhyaluron- Lösung im

Lösungsverhältnis 1:1, die Applikation erfolgt gezielt und unproblematisch. Im Laufe einer Woche nach endoskopischer Refluxkorrektur wird das Natriumhyaluron abgebaut, während hingegen die Dextranomere als kreuzvernetztes Polysaccharidnetzwerk zurückbleiben und bald von körpereigenen Fibroblasten umgeben werden (87,140,142).

Eine Migration der Dextranomer- Partikel konnte bislang nicht verzeichnet werden. Immunologische Reaktionen sind bislang nicht beschrieben. Die Substanz ist in Deutschland zur Behandlung des VUR zugelassen (\*).

Die Injektion von Dextranomeren ist lediglich mit einem sehr geringen Risiko der postoperativen Obstruktion verbunden. Die Inzidenz hierfür liegt bei weniger als 0,7%. Vandersteen berichtet hierzu von 5 Patienten, von insgesamt 745 Patienten, die postoperativ ein ektatisch erweitertes NBKS aufwiesen. Die Behandlung dieser Kinder erfolgte durch intermittierende Einlage eines Ureterstents. Keines der Kinder musste operiert werden (155).

Studien an Ratten und Kaninchen zeigten, dass das injizierte Material auch noch drei Jahre nach der Injektion gefunden werden kann. Das injizierte Volumen nimmt im Lauf des ersten Jahres nach Applikation um ca. 15% ab (9,48,87,140,141).

Reste des bulking agent bestehend aus Dextranomeren können noch Jahre nach Applikation in computertomographischen Untersuchungen als low oder high density Läsionen gefunden werden. Zur Differentialdiagnostik sind dann die Kenntnis der früheren endoskopischen Refluxkorrektur wie auch die Tatsache einer fehlenden Hämaturie und Hydronephrose wichtig, um nicht irrtümlich prävesikale Ureterkonkremente zu diagnostizieren (29).

#### **5.4.4.5 Autologe Substanzen**

Im Zuge der Suche nach der optimalen Substanz zur endoskopischen Refluxkorrektur wurden in der Vergangenheit zahlreiche autologe Substanzen in Tierexperimenten und teilweise auch an Patienten getestet. Zu diesen Substanzen zählen Kollagen, Fett, Chondrozyten, Blut und Fibroblasten.

#### Autologes Kollagen:

Die Untersuchung erfolgte bislang nur in Tierexperimenten. Cendron berichtete 1995 über histologische Reaktionen ähnlich wie beim Einsatz von xenogenem Kollagen (26).

Publikationen über den Einsatz von autologem Kollagen bei der Behandlung des VUR bei Kindern liegen bis heute nicht vor.

#### Autologes Fett:

In seiner Publikation über die Behandlung des VUR in Transplantatnieren, bei 12 Kindern durch subureterale Injektion von autologem Fett, berichtet Palma darüber, dass postoperativ kein Erfolg erzielt werden konnte.

Im Jahr 2002 berichtete El- Fassi von 2 Kindern, bei denen erfolgreich autologes Fett subureteral injiziert worden war, Langzeitbeobachtungen bezüglich der postoperativen Refluxfreiheit liegen nicht vor (44).

#### Autologe Chondrozyten:

Zur möglichen Behandlung des VUR mit autologen Chondrozyten führte Atala zwischen 1993 und 1994 Versuche im Tiermodell durch. Hierzu verwendete er autologe, auf Alginat kultivierte Chondrozyten, nachdem sich 1993 gezeigt hatte, dass die alleinige Injektion von Chondrozyten nicht zur Knorpelbildung führt (5). Dagegen ergaben histologische Untersuchungen, dass die Injektion einer Chondrozyten- Alginat- Suspension im Zeitraum zwischen 2 und 12 Wochen zur Knorpelbildung am Ort der Injektion führt. Im Tierversuch mit Minischweinen, bei denen zuvor ein VUR operativ induziert worden war, konnte auf diese Weise der VUR erfolgreich behandelt werden (6).

Caldamone berichtete 2001 von 29 Kindern mit VUR II°- IV°, bei denen zu 65 % im Verlauf des ersten Jahres nach endoskopischer Refluxkorrektur mit autologen Chondrozyten Refluxfreiheit erreicht werden konnte (19).

Das Problem bei der Anwendung autologer Chondrozyten ist die vorherige Gewinnung von Knorpelmaterial des Patienten. Hierfür müsste z.B. Knorpelgewebe aus der Ohrmuschel des Kindes entnommen werden, um anschließend auf einem entsprechenden Alginatnährboden kultiviert zu werden. Erst dann ist eine Verwendung zur subureteralen Unterspritzung möglich.

#### Autologes Blut:

Über die Behandlung des VUR durch subureterale Injektion von autologem Blut liegen 2 Publikationen vor. 1988 führte Kohri bei 10 Kindern an 13 refluxiven Uretern eine endoskopische Refluxkorrektur mit autologem Blut durch. Bei 8 (= 61,5%) der 13 Uretern konnte über einen Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten ein dauerhaftes Sistieren des VUR erreicht werden (84).

In einer weiteren Studie mit einem Patientenkollektiv von 125 Kindern wird von Paradysz das Sistieren des VUR nach endoskopischer Refluxkorrektur mit autologem Blut zu 61,6% angegeben (116).

#### Autologe Fibroblasten:

Die Verwendung autologer Fibroblasten zur endoskopischen Refluxkorrektur wurde bislang nur in Tierexperimenten untersucht. Nach Injektion zeigte sich jedoch, dass der größte Teil der injizierten Fibroblasten wieder abstarb, wahrscheinlich bedingt durch eine zu geringe Nährstoffversorgung. Aus diesem Grund wurden autologe Fibroblasten klinisch bislang nicht eingesetzt (167).

Sämtliche autologe Substanzen haben bislang keinen Einsatz in der Klinik gefunden.



## **6 Material und Methoden**

Zwischen 1993 und 2005 wurde bei 160 Kindern (135 Prim., 25 Rez., insges. 229 Ureteren) eine endoskopische Refluxkorrektur in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt. Als Unterspritzungsmaterialien wurden Silikon (Macropastique®), Kollagen (Zyplast®) und Dextranomere DxHA (Deflux®) verwendet. Zwischen Januar 2005 und Dezember 2008 erfolgten die Nachuntersuchungen im Rahmen unserer Studie.

Initial wurden alle Eltern der Kinder, die zwischen Januar 1993 und Dezember 2005 operiert worden waren, angeschrieben. Dabei wurden die Eltern schriftlich über Ablauf und Ziel der Studie informiert und eingeladen zur Nachuntersuchung zu kommen.

Alle Kinder wurden hinsichtlich des klinischen Verlaufs nach der Operation befragt, zusätzlich wurde eine körperliche Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung der ableitenden Harnwege und eine Urinkontrolle durchgeführt.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse der postoperativen Refluxprüfung, die im Rahmen der postoperativen Betreuung in der kinderurologischen Sprechstunde des Dr. von Haunerschen Kinderspitals obligatorisch ist, ausgewertet.

Hierbei wurde weiter unterschieden, wie viele Refluxprüfungen postoperativ und zu welchem Zeitpunkt die Refluxprüfungen durchgeführt wurden: 3 Monate postoperativ, zwischen 12 und 36 Monaten und/ oder nach 36 Monaten postoperativ. Zusätzlich wurden Besonderheiten wie das Vorliegen einer Doppelnierenanlage oder DMSA- Ergebnisse mit einbezogen.

Ziel unserer Studie war, die Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur mit den unterschiedlichen Materialien zu vergleichen.

### **6.1 Eigene Indikationsstellung**

Bis heute gibt es keine nationale wie auch internationale Leitlinie zur Indikationsstellung der endoskopischen Refluxkorrektur.

Insbesondere in den USA wird in vielen Fällen eine endoskopische Refluxkorrektur durchgeführt, zu der in den meisten Ländern Europas keine Indikation besteht. Hierzu zählt

sowohl die endoskopische Refluxkorrektur bei einem VUR I° und V°, als auch die Unterspritzung von Ostien, die intraoperativ aufspülbar sind, bei denen zuvor jedoch kein VUR diagnostiziert wurde.

Im Dr. von Hauner'schen Kinderspital wurde, insbesondere wegen fehlender internationaler Leitlinien, eine eigene Indikationsstellung beschlossen. Nach dieser wird eine endoskopische Refluxkorrektur nach initialer Antibiotika- Dauerprophylaxe (von etwa einem Jahr) durchgeführt wenn folgende Indikationen bestehen:

- VUR II°- IV° bei fehlendem Maturationsnachweis
- Alternativ zur Antibiotika- Dauerprophylaxe bei Vorliegen eines VUR II°- IV° ab dem Alter von etwa einem Jahr
- Bei Durchbruchinfekten unter laufender Antibiose bei Vorliegen eines VUR II°- IV° vor Vollendung des ersten Lebensjahres
- Rezidiv- Unterspritzung nach vorangegangener erfolgloser endoskopischer Refluxkorrektur, wenn in der postoperativen Refluxprüfung erneut ein VUR II°- IV° nachgewiesen werden kann

Bei Vorliegen eines VUR I° wird keine endoskopische Refluxkorrektur durchgeführt um primär die mögliche Spontanmaturations abzuwarten. Im Falle eines VUR V° lautet die Empfehlung zur Durchführung einer offen- operativen Harnleiterreimplantation.

## **6.2 Das Patientenkollektiv**

Zwischen Januar 1993 und Dezember 2005 wurden insgesamt 160 Kinder (135 Prim., 25 Rez., insges. 229 Ureteren) operiert. Die Kinder waren zum Zeitpunkt des Eingriffs 3 bis 175 Monate alt, im Median 56 Monate. Von den 160 Kindern waren 126 Mädchen (= 78,5%) und 34 Jungen (= 21,5%) betroffen. Bei 16 Kindern lag eine Doppelnierenanlage vor.

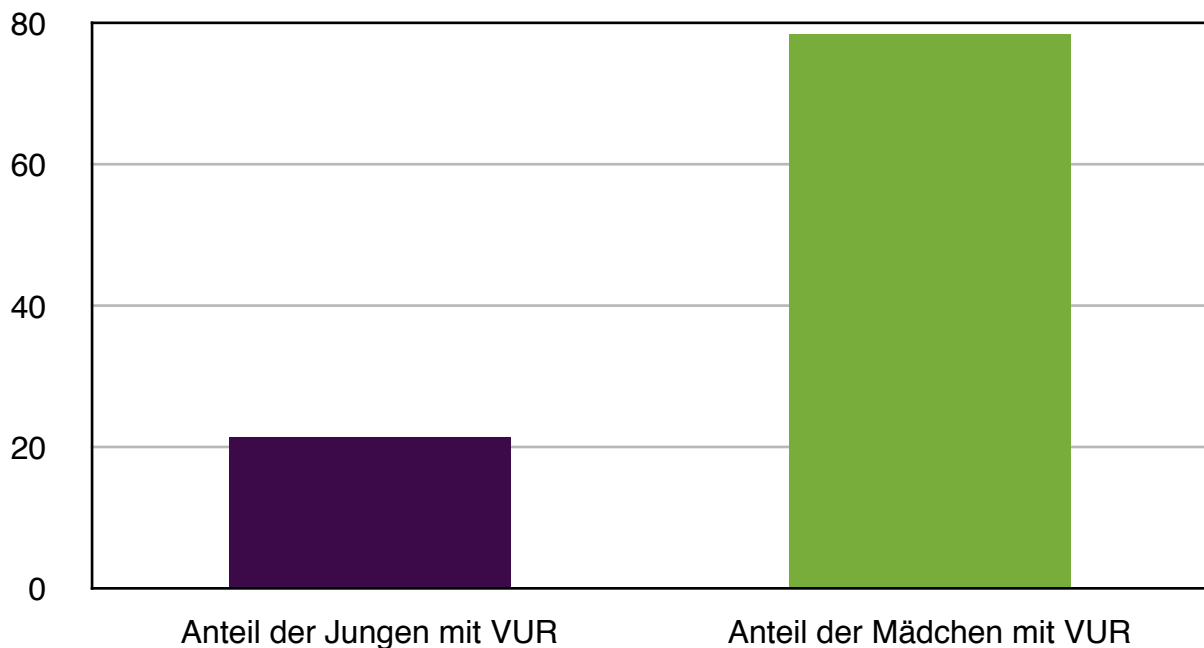


Tabelle 4: Darstellung der Geschlechterverteilung des eigenen Patientenkollektivs

In folgender Tabelle wird zusätzlich unterschieden, ob die Mädchen und Jungen zum Zeitpunkt der Operation jünger oder älter als 2 Jahre waren.

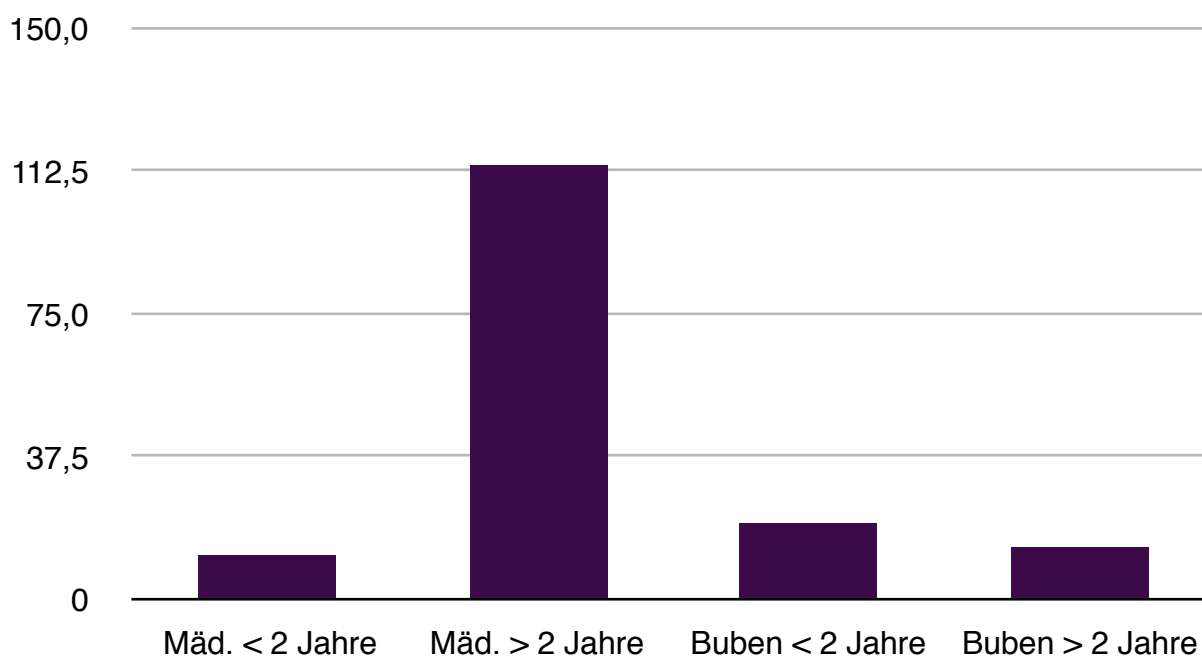


Tabelle 5: Darstellung der Alters- und Geschlechterverteilung des eigenen Patientenkollektivs

Der Anteil der Mädchen unter 2 Jahren betrug 7,5%, der der Mädchen über 2 Jahren 71,25%. Bei den Jungen waren 12,5% unter 2 Jahre alt, hingegen 8,75% über 2 Jahre alt zum Zeitpunkt der Operation.

Bezüglich der verwendeten Materialien ergab sich folgende Verteilung:

Zwischen 1993 und 2000 wurden 53 Kinder bzw. 98 Ureteren (80 Ureteren Ersteingriff, 18 Ureteren Rezidiveingriff) mit Kollagen (Zyplast®) unterspritzt, 27 Kinder wurden beidseits (54 Ureteren), 26 Kinder einseitig unterspritzt. 12 Kinder mussten bei VUR- Persistenz ein- bzw. beidseitig erneut operiert werden. In der Kollagen (Zyplast®)- Gruppe waren die Kinder zum Zeitpunkt des Eingriffs 5 bis 175 Monate alt, im Median 55 Monate.

Zwischen 1999 und 2000 wurden 20 Kinder bzw. 32 Ureteren (29 Ureteren Ersteingriff, 3 Ureteren Rezidiveingriff) mit Silikon (Macroplastique®) unterspritzt, 9 Kinder wurden beidseits, 11 Kinder einseitig unterspritzt. Bei 3 Kindern wurde bei VUR- Persistenz ein- bzw. beidseitig eine zweite Behandlung notwendig. In der Silikon (Macroplastique®)- Gruppe waren die Kinder zum Zeitpunkt des Eingriffs 3 bis 156 Monate alt, im Median 56 Monate.

Des Weiteren wurden zwischen 2001 und 2005 62 Kinder bzw. 99 Ureteren (89 Ureteren Ersteingriff, 10 Ureteren Rezidiveingriff) mit Dextranomeren DxHA (Deflux®) unterspritzt, 27 Kinder (= 54 Ureteren) wurden beidseits, 35 Kinder einseitig unterspritzt. 10 Kinder mussten bei VUR- Persistenz erneut behandelt werden. In der Dextranomer DxHA (Deflux®)- Gruppe waren die Kinder zum Zeitpunkt des Eingriffs 3 bis 175 Monate alt, im Median 52 Monate.

### **6.3 VUR- Graduierung**

In der Kollagen (Zyplast®)- Gruppe, lag der VUR- Grad der behandelten Kinder zwischen I- und IV°. Bei 6 Kindern lag zusätzlich eine Doppelnierenanlage vor. Bei 2 Ureteren zeigte sich ein VUR I° (= 2,5%), bei 33 Ureteren ein VUR II° (= 41,25%), bei 33 Ureteren ein VUR III°

(= 41,25%) und bei 12 Ureteren ein VUR IV° (= 15%). Bei den drei Rezidiv- Eingriffen zeigte sich präoperativ eine Persistenz eines II- III° Reflexes.

Der VUR Grad der Kinder, die mit Silikon (Macroplastique®) unterspritzt wurden, lag zwischen II- und IV°. Bei 2 Kindern lag zusätzlich eine Doppelnierenanlage vor. Bei 9 Ureteren zeigte sich ein VUR II° (= 31%), bei 16 Ureteren ein VUR III° (= 55%) und bei 4 Ureteren ein VUR IV° (= 14%). Bei den drei Rezidiv- Eingriffen zeigte sich präoperativ eine Persistenz eines II° Reflexes.

In der Dextranomer DxHA (Deflux®)- Gruppe, lag der VUR- Grad der behandelten Kinder ebenfalls zwischen I- und IV°. Bei 8 Kindern lag zusätzlich eine Doppelnierenanlage vor. Bei 7 Ureteren zeigte sich ein VUR I° (= 7,8 %), bei 37 Ureteren ein VUR II° (= 41,5%), bei 35 Ureteren ein VUR III° (= 39,5%) und bei 10 Ureteren ein VUR IV° (= 11,2%). Bei den zehn Rezidiv- Eingriffen zeigte sich präoperativ eine Persistenz eines II- III° Reflexes.

Folgende Tabellen stellen die präoperative VUR- Lokalisation und Graduierung des eigenen Patientenkollektivs (Ersteingriff) dar:

Material	VUR- Lokalisation einseitig	VUR- Lokalisation beidseits
Kollagen (Zyplast®)	n= 26 (32,5%)	n=54 (67,5%)
Silikon (Macroplastique®)	n= 11 (38%)	n= 18 (62%)
Dextranomere DxHA (Deflux®)	n= 35 (39,3%)	n= 54 (60,7%)

Tabelle 6: Darstellung der präoperativen VUR- Lokalisation des eigenen Patientenkollektivs bezogen auf die Zahl der Ureteren

Material	VUR I°	VUR II°	VUR III°	VUR IV°
Kollagen (Zyplast®)	n=2 (2,5%)	n=33 (41,25%)	n= 33 (41,25%)	n=12 (15%)
Silikon (Macroplastique®)	-	n=9 (31%)	n=16 (55%)	n=4 (14%)
Dextranomere DxHA (Deflux®)	n=7 (7,8%)	n=37 (41,5%)	n=35 (39,5%)	n=10 (11,2%)

Tabelle 7: Tab. Darstellung der präoperativen VUR- Grade des eigenen Patientenkollektivs bezogen auf die Zahl der Ureteren

## 6.4 Intraoperative Befunde

Seit Einführung der endoskopischen Refluxkorrektur im Dr. von Hauner'schen Kinderspital 1993 wurden die Eingriffe von 3 bzw. ab dem Jahr 2001 von 2 Oberärzten der Klinik durchgeführt. Ein Wechsel der Operateure mit den verwendeten Substanzen hat nicht statt gefunden. Bei stets gleichen Ausgangsbedingungen können die unterschiedlichen Ergebnisse der verwendeten Substanzen somit nicht durch die größere Erfahrung eines anderen Operateurs erklärt werden.

In der Kollagen (Zyplast®)- Gruppe schwankte das Injektionsvolumen zwischen 0,4 und 4 ml, im Durchschnitt wurden 1 ml pro subureteraler Injektion verabreicht. Intraoperativ zeigte sich bei allen Kindern das betroffene Ostium weit aufspülbar, bei 9 Kindern deutlich lateralisiert (Pos. C). Von 89 Uretern wurden im Ersteingriff 47 aufgrund ihrer Konfiguration beschrieben. Die Hufeisenform fand sich nicht, die Stadionform fand sich 20 x (= 22,5%) und die Golflochkonfiguration fand sich 27 x (= 30,3%). Intraoperativ traten ebenso bei keinem Eingriff Komplikationen auf.

In der Silikon (Macroplastique®)- Gruppe schwankte das Injektionsvolumen zwischen 0,4 und 2 ml, im Durchschnitt wurden 0,9 ml pro subureteraler Injektion verabreicht. Intraoperativ zeigte sich bei allen Kindern das betroffene Ostium weit aufspülbar. Von 29 Uretern wurden im Ersteingriff 21 aufgrund ihrer Konfiguration beschrieben.

Die Hufeisenform fand sich 1x (= 3%), die Stadionform fand sich 9 x (= 31%) und die Golflochkonfiguration fand sich 11 x (= 38%). Intraoperativ traten bei keinem Eingriff Komplikationen auf.

In der letzten, der Dextranomer DxHA (Deflux®)- Gruppe schwankte das Injektionsvolumen zwischen 0,5 und 4 ml, im Durchschnitt wurden 0,8 ml pro subureteraler Injektion verabreicht.

Intraoperativ zeigte sich bei allen Kindern das betroffene Ostium weit aufspülbar, bei 15 Kindern deutlich lateralisiert (Pos. C). Von 89 Ureteren wurden im Ersteingriff 69 aufgrund ihrer Konfiguration beschrieben. Die Hufeisenform fand sich 3x (= 3,3%), die Stadionform fand sich 31 x (= 35%) und die Golflochkonfiguration fand sich 25 x (= 28%). Intraoperativ traten ebenfalls bei keinem Eingriff Komplikationen auf.

In der folgenden Tabelle soll die unterschiedliche, intraoperative Ostienkonfiguration des eigenen Patientenkollektivs dargestellt werden:

Material	„Normale“ Ostienkon- figuration	Hufeisen- konfiguration	Stadion- konfiguration	Golfloch- konfiguration
Kollagen (Zyplast®)	-	-	n=20 (22,5%)	n=27 (30,3%)
Silikon (Macroplastique ®)	-	n=1 (3%)	n=9 (31%)	n=11 (38%)
Dextranomere DxHA (Deflux®)	-	n=3 (3,3%)	n=31 (35%)	n=25 (28%)

Tabelle 8: Darstellung der intraoperativen Ostienkonfiguration des eigenen Patientenkollektivs bezogen auf die Zahl der intraoperativ beurteilten Ureteren

## **6.5 Postoperative Komplikationen**

Seit Einführung der endoskopischen Refluxkorrektur in unserer Klinik kam es bislang in nur einem einzigen Fall zu postoperativen Komplikationen. Bei einem Mädchen mit Reflux III° bds. wurde im Alter von 13 Monaten eine Unterspritzung mit Kollagen (Injektionsvolumen 2,5 ml pro Seite) durchgeführt. Der intraoperative und initial postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, ein Rezidiv VUR wurde 3 Monate postoperativ ausgeschlossen, halbjährliche klinische und sonographische Verlaufskontrollen waren unauffällig ohne Anhalt für das Vorliegen einer NBKS- Dilatation. Drei Jahre postoperativ zeigte sich jedoch auf der rechten Seite eine Obstruktion der oberen Harnwege mit erweitertem NBKS und dilatiertem Ureter. In der Nierenfunktionsszintigraphie und im MR- Urogramm wurde eine urodynamisch relevante Harntransportstörung festgestellt, sodass im Verlauf eine Ureterreimplantation rechts notwendig wurde. In der histologischen Untersuchung zeigte sich eine Stenose des distalen Ureterabschnittes, verursacht durch eine lokale Entzündungsreaktion auf das applizierte Kollagen, die im Verlauf zur Bildung eines Fremdkörpergranuloms geführt hatte (77). Der postoperative Verlauf nach Ureterreimplantation gestaltet sich bis heute komplikationslos.

## **7 Ergebnisse**

### **7.1 Postoperativer Verlauf**

Bei 52% der Kinder aus der Kollagen (Zyplast®)- Gruppe zeigte sich drei Monate postoperativ Refluxfreiheit, nach Rezidiveingriff bei lediglich 21% der Kinder. Harnwegsinfekte oder pathologische Auffälligkeiten in der Urosonographie wurden nicht beobachtet.

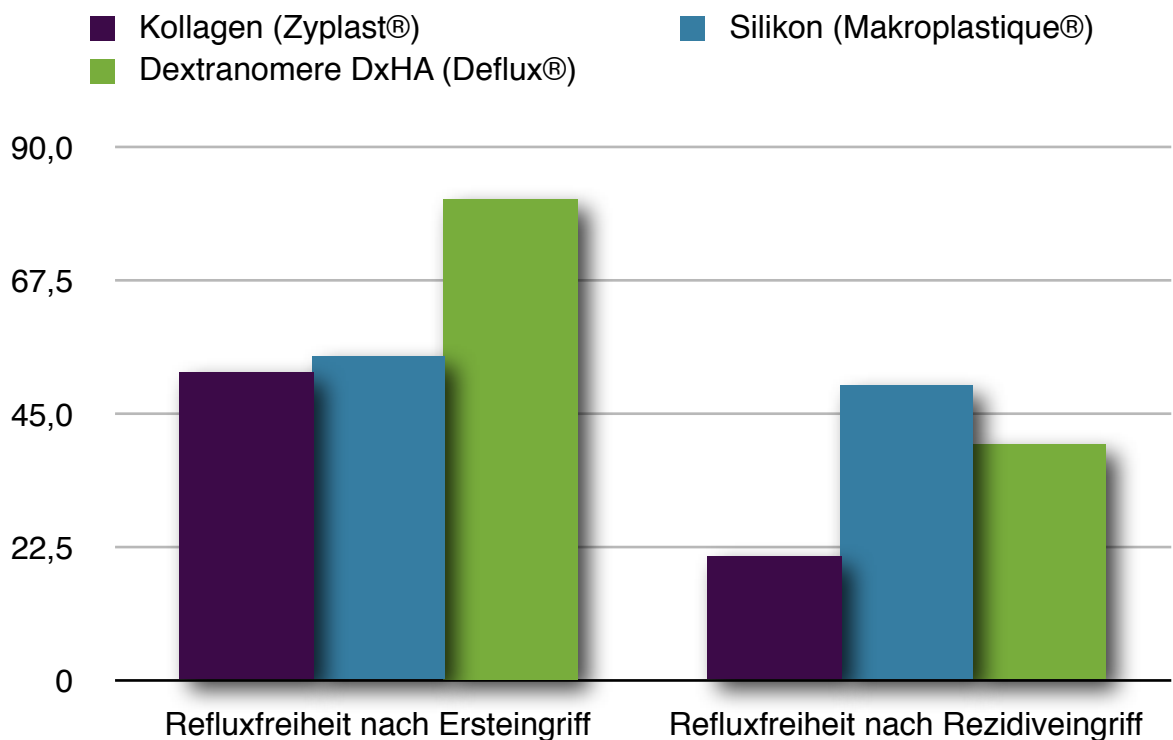
In der Refluxprüfung drei Monate postoperativ zeigte sich bei 55% der Kinder aus der Silikon (Macroplastique®)- Gruppe Refluxfreiheit und bei 50% nach Rezidiveingriff. Bei einem Kind wurde wegen des postoperativ persistierenden VUR und anhaltenden Infekten



zeitnah eine Ureterreimplantation durchgeführt. Alle anderen Kinder waren postoperativ fieber- und beschwerdefrei. Auffällige sonographische Befunde, wie eine NBKS- Dilatation, wurden nicht beobachtet.

In der Refluxprüfung drei Monate postoperativ zeigte sich bei 81,5% der Kinder aus der Dextranomere DxHA (Deflux®)- Gruppe Refluxfreiheit und bei lediglich noch 40% nach Rezidiveingriff. Im postoperativen Verlauf waren alle Kinder fieber- und beschwerdefrei. Auffällige Sonographie- Befunde wurden nicht festgestellt.

Nachfolgend sollen die postoperativen Ergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur mit den verschiedenen Materialien tabellarisch wie auch grafisch dargestellt werden:



Tabelle/ Grafik 9: Darstellung der postoperativen Ergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des eigenen Patientenkollektivs

## 7.2 Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur

In der Kollagen (Zyplast®)- Gruppe hatten 24 Kinder (= 45,3%) postoperativ keinerlei Infekte oder Beschwerden mehr. Zwanzig Kinder (= 37,7%) erlitten 2- 3 weitere, jedoch nicht fieberhafte Harnwegsinfekte postoperativ. Sieben Kinder (= 13,2%) machten postoperativ noch ein bis zwei nicht fieberhafte Harnwegsinfekte durch. Bei 2 Kindern (= 3,8%) traten postoperativ erneut fieberhafte Infekte auf. Nach Rezidiveingriff waren 50% der Kinder vollkommen beschwerdefrei, die andere Hälfte erlitt noch 2- 3 nicht fieberhafte Infekte postoperativ. Bei einem Mädchen zeigte sich etwa 3 Jahre postoperativ ein urodynamisch relevante Harntransportstörung, mit konsekutiver NBKS- Dilatation, siehe auch Kapitel 6.4. Die Nachbeobachtungszeit lag in der Kollagen (Zyplast®) Gruppe zwischen 48 und 112 Monaten, im Median bei 71 Monaten.

Tabelle 11 stellt den klinischen Langzeitverlauf der Kollagen (Zyplast®) Gruppe dar (n gesamt = 53 Kinder):

Fieber- und infektfreie Kinder	45,3% (n=24)
Max. 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	13,2% (n=7)
Mehr als 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	37,7% (n=20)
Bis zu 2 fieberhafte Infekte im Verlauf	3,8% (n=2)
Fieber- und beschwerdefreie Kinder unter AB- Prophylaxe bei pers. VUR (festgestellt im 1. MCU postoperativ)	-

In dieser Patientengruppe nahmen 35 von 53 Kindern an einer zweiten Refluxprüfung im Verlauf zwischen 12 und 36 Monaten postoperativ und/oder nach 36 Monaten teil. Davon

wiederum waren 18 Kinder anhaltend refluxfrei (51,4%), bei 17 Kindern (48,6%) wurde ein Rezidiv VUR diagnostiziert.

In der Silikon (Macroplastique®)- Gruppe hatten 5 Kinder (= 25%) postoperativ keinerlei Infekte oder Beschwerden mehr. Acht Kinder (= 40%) erlitten 2- 3 weitere, jedoch nicht fieberhafte Harnwegsinfekte postoperativ. Drei Kinder (= 15%) machten postoperativ noch ein bis zwei nicht fieberhafte Harnwegsinfekte durch. Bei 2 Kindern (= 10%) traten postoperativ erneut fieberhafte Infekte auf und 2 weitere Kinder waren postoperativ bei persistierendem Reflux unter erneuter Antibiotika- Dauerprophylaxe fieber- und beschwerdefrei (= 10%). Im Langzeitverlauf zeigte sich bei keinem Kind ein auffälliger sonographischer Befund. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 28 und 62 Monaten, im Median bei 49 Monaten.

Die nachfolgende Tabelle (10) verdeutlicht den unterschiedlichen klinischen Langzeitverlauf innerhalb der Silikon (Macroplastique®)- Patientengruppe (n gesamt = 20 Kinder):

Fieber- und infektfreie Kinder	25% (n=5)
Max. 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	15% (n=3)
Mehr als 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	40% (n=8)
Bis zu 2 fieberhafte Infekte im Verlauf	10% (n=2)
Fieber- und beschwerdefrei unter AB- Prophylaxe bei pers. VUR (festgestellt im 1. MCU postoperativ)	10% (n=2)

In der Silikon (Macroplastique®) Gruppe wurde bei 11 von 20 Kindern im Verlauf zwischen 12 und 36 Monaten und/oder nach 36 Monaten postoperativ eine 2. Refluxprüfung

durchgeführt. Sechs dieser 11 Kinder waren anhaltend refluxfrei (54,5%), während bei 5 Kindern ein Rezidiv VUR diagnostiziert wurde (45,5%).

Da die Patientenzahl in der Silikon (Macroplastique®) Gruppe relativ klein ist, sind die Ergebnisse im Langzeitverlauf nur eingeschränkt beurteil- und verwertbar.

In der Dextranomere DxHA (Deflux®) Gruppe hatten 41 Kinder (= 66,1%) postoperativ keinerlei Infekte oder Beschwerden mehr. Zehn Kinder (= 16,1%) erlitten 1- 2 weitere, jedoch nicht fieberhafte Harnwegsinfekte postoperativ, 9 Kinder (=14,5%) hatten 2-3 nicht fieberhafte Harnwegsinfekte postoperativ. 2 Kinder (= 3,3%) waren unter Antibiotika Dauerprophylaxe fieber- und beschwerdefrei. Nach Rezidiveingriff waren alle Kinder vollkommen fieber- und beschwerdefrei. Auch in dieser Patientengruppe wurden keine auffälligen sonographischen Befunde im Langzeitverlauf beobachtet. Die Follow up Zeit in Dextranomere (Deflux®) Gruppe lag zwischen 9 und 51 Monaten, im Median bei 32 Monaten.

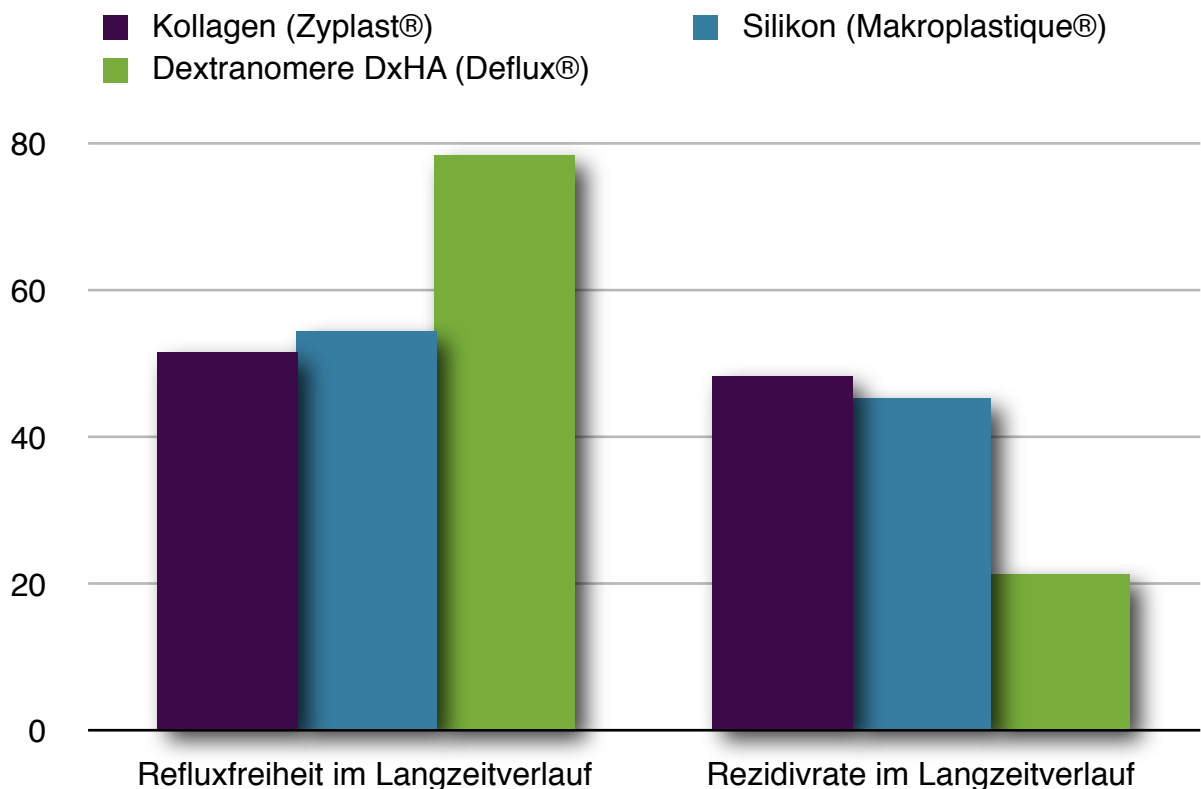
In Tabelle 12 wird der klinische Langzeitverlauf der Dextranomere DxHA (Deflux®) Gruppe dargestellt (n gesamt = 62 Kinder):

Fieber- und infektfreie Kinder im Verlauf	66,1% (n=41)
Max. 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	16,1% (n=10)
Mehr als 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	14,5% (n=9)
Bis zu 2 fieberhafte Infekte im Verlauf	-
Fieber- und beschwerdefrei unter AB Prophylaxe bei pers. VUR (festgestellt im 1. MCU postoperativ)	3,3% (n=2)

In der letzten Patientengruppe nahmen von 62 Kindern 42 Kinder an einer erneuten Refluxprüfung im Verlauf von 12 bis 36 Monaten und/oder 36 Monate postoperativ teil. 33 der 42 Kinder waren im Verlauf anhaltend refluxfrei (78,5%), bei 9 Kindern wurde die Diagnose eines Rezidiv VUR gestellt (21,5%).

Damit ergibt sich folgende Verteilung bezüglich des postoperativen Langzeitverlaufs beim eigenen Patientenkollektiv, welche tabellarisch wie auch grafisch dargestellt werden soll:

Material	Refluxfreiheit im Langzeitverlauf	Rezidivrate im Langzeitverlauf
Kollagen (Zyplast®)	51,50%	48,50%
Silikon (Makroplastique®)	54,50%	45,50%
Dextranomere (Deflux®)	78,50%	21,50%



Tabelle/ Grafik 13: Darstellung der Refluxfreiheit im Langzeitverlauf beim eigenen Patientenkollektiv

In allen drei Patientengruppen zeigte sich bei den Kindern mit DN- Anlage bezüglich des postoperativen Ergebnisses kein signifikanter Unterschied zu den Kindern ohne DN- Anlage.

### **7.3 Statistische Analyse der Ergebnisse im kurzfristigen und Langzeitverlauf**

Die Auswertung der Daten erfolgt mittels des  $\chi^2$ - Testes, der ermöglichen soll, dass selbst kleine Zahlen an Patientendaten, wie z.B. der Macroplastique®- Gruppe, mit in die Auswertung einbezogen werden können. Als Grundlage wurde das Niveau des Testes bei 5% festgelegt. Präoperativ bestanden keinerlei Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen bezüglich bekannter Vorerkrankungen und statt gehabter Harnwegsinfekte, sodass ein Vergleich der drei Substanzgruppen bei homogenem Patientengut adäquat möglich ist.

Im Vergleich der Ergebnisse 3 Monate postoperativ ergeben sich hierbei folgende p- Werte:

- Kollagen (Zyplast®) versus Silikon (Macroplastique®)  $p= 0,833$
- Kollagen versus Dextranomere DxHA (Deflux®)  $p= 0,001$
- Silikon versus Dextranomere DxHA (Deflux®)  $p= 0,015$
- Vergleich aller Gruppen  $p= 0,002$

Damit ergibt sich zwischen den Substanzen Kollagen (Zyplast®) und Silikon (Macroplastique®) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Erfolgsquote. Im Vergleich aller drei Gruppen ist jedoch ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Dextranomere DxHA (Deflux®) Gruppe feststellbar.

Im Langzeitverlauf ergeben sich folgende Werte:

- Kollagen (Zyplast®) versus Silikon (Macroplastique®)  $p= 0,857$
- Kollagen (Zyplast®) versus Dextranomere DxHA (Deflux®)  $p= 0,012$
- Silikon (Macroplastique®) versus Dextranomere DxHA (Deflux®)  $p= 0,108$
- Vergleich aller Gruppen  $p= 0,034$

Auch im Langzeitverlauf zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Dextranomere Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen.

Bei jedoch deutlich geringerer Zahl an teilnehmenden Kindern, insbesondere in der Silikon (Macroplastique®) Gruppe, an einer 2. Refluxprüfung sind die statistischen Daten im Langzeitverlauf teilweise nur eingeschränkt beurteilbar.

#### **7.4 Korrelation zwischen klinischer Situation und postoperativer Refluxsituation**

Die Bereitschaft der Eltern und Kinder an den Untersuchungen im Langzeitverlauf teilzunehmen war sehr groß. Insgesamt gibt es in allen drei Patientengruppen nur 8 Kinder die postoperativ nicht mittels erneuter Refluxdiagnostik evaluiert wurden.

Allerdings ist in allen Patientengruppen anzumerken, dass viele Eltern zwar jederzeit bereit waren, an klinischen wie auch sonographischen Verlaufskontrollen teilzunehmen, eine zweite Refluxprüfung bei beschwerdefreien Kindern jedoch oftmals ablehnten. Zum einen, weil die Eltern den Kindern den Vorgang der Katheterisierung ersparen wollten, zum anderen, da viele Eltern aufgrund der Beschwerdefreiheit keine Veranlassung dazu sahen.

Besonders betonen möchten wir, dass ein Großteil der Kinder, bei denen ein Rezidiv VUR diagnostiziert wurde, nahezu beschwerdefrei waren oder zumindest postoperativ keine fieberhaften Harnwegsinfekte mehr aufgetreten waren.

In der nachfolgenden Tabelle soll der klinische Langzeitverlauf im Vergleich der drei Patientengruppen in Korrelation zur Refluxsituation dargestellt werden:

Postoperativer Langzeitverlauf	Kollagen (Zyplast®) n = 53 Kinder gesamt n = 46 Kinder 1. MCU n = 35 Kinder 2. MCU	Silikon (Macroplastique®) n = 20 Kinder gesamt n = 20 Kinder 1 MCU n = 11 Kinder 2. MCU	Dextranomere DxHA (Deflux®) n = 62 Kinder gesamt n = 61 Kinder 1. MCU n = 42 Kinder 2. MCU
Fieber- und infektfreie Kinder	45,3% (n=24)	25% (n=5)	66,1% (n=41)
Max. 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	13,2% (n=7)	15% (n=3)	16,1% (n=10)
Mehr als 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	37,7% (n=20)	40% (n=8)	14,5% (n=9)
Bis zu 2 fieberhafte Infekte im Verlauf	3,8% (n=2)	10% (n=2)	-
Fieber- und beschwerdefrei unter AB- Prophylaxe bei pers. VUR im 1. MCU postoperativ	-	10% (n=2)	3,3% (n=2)
Initiale Refluxfreiheit 3 Monate postoperativ	52% (n=24)	55% (n=11)	81,5% (n=50)
Refluxfreiheit im Langzeitverlauf	51,5% (n=18)	54,5% (n=6)	78,5% (n=33)

Tabelle 14: Korrelation klinischer Verlauf und postoperative Refluxsituation

Der höchste Anteil fieberfreier Kinder im Langzeitverlauf liegt im Vergleich der Substanzgruppen in der Dextranomere DxHA (Deflux®)- Gruppe.



## **8 Diskussion**

### **8.1 Ziel der Behandlung des vesicoureterorenenalen Refluxes**

Der VUR stellt in der Kindheit ein relativ häufiges Krankheitsbild dar. Folge eines nicht oder nur unzureichend behandelten VUR können Nierenparenchymschäden mit nachfolgender Refluxnephropathie und ggf. konsekutiver Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit sein (65,136).

Oberstes Ziel ist deshalb, die Nierenfunktion zu erhalten.

Die Wahl der Behandlung, ob konservativ, endoskopisch oder offen operativ, richtet sich dabei nach Alter, Geschlecht, Grad des VUR, klinischer Ausprägung, im Falle einer konservativen Therapie nach der Compliance des Kindes und der Eltern sowie der Dauer und der Persistenz des VUR unter konservativer Therapie (138,163).

Die endoskopische Refluxkorrektur sollte vor allem für die Refluxgrade II- IV° angewandt werden, wenn eine entsprechende Antibiotika Therapie voran gegangen ist und hierunter keine Maturation des VUR eingetreten ist.

Vorteil der endoskoischen Refluxkorrektur im Allgemeinen ist, dass die Technik nur wenig invasiv ist im Vergleich zur operativen Therapie des VUR. Für die endoskopische Refluxkorrektur ist nur ein tagesklinischer Aufenthalt einzukalkulieren. Die endoskopische Refluxkorrektur kann auch bei Bedarf wiederholt werden bei geringer Komplikationsrate.

Die operative Therapie ist hingegen mit einem ca. 5 tägigen Aufenthalt verknüpft. Dies stellt sowohl für Eltern wie auch Kinder eine erhebliche psychische Belastung dar.

Zudem besteht bei Anwendung der endoskopischen Refluxkorrektur auch eine finanzielle Entlastung des Gesundheitswesens. Im Vergleich zur tagesklinisch durchgeführten endoskopischen Refluxkorrektur, die mit etwa 1100 Euro Fallpauschale vergütet wird, ist die stationär durchgeführte offene Ureterreimplantation deutlich teurer.

Weiterer allgemeiner Vorteil der endoskopischen Refluxkorrektur ist auch die Tatsache, dass bei nötig werdender operativer Therapie die anatomischen Verhältnisse unberührt sind. Die

endoskopische Refluxkorrektur ist deshalb einer offenen Ureterreimplantation in jedem Fall vorzuziehen, wenn dadurch das Therapieergebnis nicht signifikant verschlechtert wird.

## **8.2 Eigene Studienergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur und Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Publikationen**

Zwischen 1993 und 2005 wurde bei 160 Kindern (135 Prim., 25 Rez., insges. 229 Ureteren) eine endoskopische Refluxkorrektur in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt. Als Unterspritzungsmaterialien wurden Kollagen (Zyplast®), Silikon (Macroplastique®) und Dx/HA (Deflux®) verwendet. Zwischen Januar 2005 und Dezember 2008 erfolgten die Nachuntersuchungen im Rahmen unserer Studie.

Mit Kollagen (Zyplast®) wurden zwischen 1993 und 2000 53 Kinder unterspritzt, die initiale Erfolgsrate lag hier mit nur 52 % unter der von Silikon (Macroplastique®) (55%), im Langzeitverlauf sinkt die Quote dann auf 51,5%. Allergische Reaktionen zeigten sich bei unseren Patienten nicht. Bei nur mittelmäßiger Erfolgsquote wird das Material inzwischen nicht mehr an unserer Klinik verwendet. Mit Kollagen werden in anderen Publikationen bessere Ergebnisse als in unserer Studie erreicht.

Lipsky beschreibt Erfolgsquoten von bis zu 85% im Langzeitverlauf bei niedrigen Refluxgraden (II°-III°) (89). Haferkamp hingegen beschrieb ein Absinken der Refluxfreiheitsrate im Verlauf über drei Jahre auf unter 10% (54).

Autor	Initiale Erfolgsrate nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Kollagen (Zyplast®)	Refluxfreiheit im Langzeitverlauf nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Kollagen (Zyplast®)
Engert, 1993	77%	-
Frey, 1992	59%	-
Leonhard, 1991	78%	-
Lipsky, 1993 und 2000	61%	56%-85% je nach Refluxgrad
Rösch, 1994	74%	-
Haferkamp, 2000	95%	9%
Eigenes Patientenkollektiv	52%	51,50%

Tabelle 16 im Vergleich: Engert, Frey, Leonard, Rösch, Lipsky, Haferkamp (41,54,83,88,118)

Das bessere Abschneiden anderer Studien kann viele Gründe haben. So wurden in manchen Studien vor allem Refluxgrade I- III unterspritzt, zusätzlich wurde in manchen Studien nur intraoperativ ein Kontroll- MCU jedoch keine spätere MCU- Verlaufskontrolle durchgeführt. Bei der Betrachtung bezüglich der Langzeitergebnisse zeigen sich jedoch auch schlechtere Ergebnisse als in unserer Studiengruppe. Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass die Langzeiterfolgsrate nach Unterspritzung mit Kollagen (Zyplast®) bei +/- 50% liegt. Die hauptsächliche Begründung des schlechteren Langzeitverlaufs besteht sicherlich in der Veränderung des Materials, das nachweislich bei fortschreitender Zeit schrumpft aufgrund des stattfindenden enzymatischen Abbaus (106,34).

Mit Silikon (Macropastique®) wurden zwischen 1999 und 2000 20 Kinder unterspritzt. Die initiale Erfolgsrate war mit nur 55% Refluxfreiheit nur mäßig gut, die Langzeit Rezidivfreiheit liegt bei 54,5%. Andere Autoren zeigen im Vergleich deutlich bessere Ergebnisse auf. Im Verlauf erwies sich Silikon (Macropastique®) in unserer Klinik als wenig anwenderfreundlich. Intraoperativ lies sich das Material nur schwer applizieren und nicht exakt dosieren aufgrund der hohen Viscosität. Nachdem sich relativ schnell nur mittelmäßige Erfolge zeigten, wurde Silikon im Verlauf nicht mehr weiter verwendet.

In der Silikon (Macroplastique®) Gruppe unserer Studie konnte eine initiale Refluxfreiheit von 55% erreicht werden. Im Vergleich zu internationalen Studien ist in unserer Klinik der Anteil der initialen Refluxfreiheit deutlich geringer. Autoren wie Buckeley und Dodat beschreiben initiale Erfolge von 91% und 82% (16,34).

Herz konnte in seiner Studie ebenfalls gute Ergebnisse mit einer initialen Refluxfreiheit von 90- 100% erzielen bei VUR I- III°. Ein VUR IV° konnte noch in 55% der Fälle erfolgreich behandelt werden, während hingegen die Behandlung eines VUR V° keinen Erfolg mehr verzeichnen konnte (58).

Kouame berichtet über eine Erfolgsquote von bis zu 77% im Langzeitverlauf von über drei Jahren postoperativ (77).

Autor	Initiale Erfolgsrate nach endoskop. Refluxkorrektur mit Silikon (Macroplastique®)	Refluxfreiheit im Langzeitverlauf nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Siliko (Macroplastique®)
Buckeley (16)	91%	-
Dodat (34)	82%	-
Herz (58)	VUR I-III° 90-100% VUR IV° 55%	-
Kouame (77)	-	77%
Eigenes Patientenkollektiv	55%	54,50%

Tabelle 15: Vgl. Der eigenen Ergebnisse der Silikon (Macroplastique®) Gruppe mit andere Publikationen

Die besten Ergebnisse wurden in unserer Klinik mit Dextranomeren Dx/HA (Deflux®) erreicht, die seit 2000 bis heute verwendet werden. Die initiale Erfolgsquote lag hier bei 81,5%. Die Quote bezüglich der Langzeit Refluxfreiheit liegt bei 78,5% (Langzeitrezidivquote 21,5%). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren. Der Grund hierfür liegt in der Materialbeschaffenheit der Substanz. Da hauptsächlich die äußere Hyaluronsäureschicht im Lauf der Zeit resorbiert wird, bleibt der Kern relativ stabil bestehen und schrumpft nur geringfügig (87,140,142).

Auch andere Autoren wie Läckgren, Kirsch und Zöller beschreiben ähnlich gute Ergebnisse (80,70,155).

In ihren eigenen Studien beschrieben Stenberg und Läckgren, die Entwickler des Deflux®-Systems, ebenfalls eine Refluxfreiheit von bis zu 81% (81,112).

Auch bei Doppelnierenlagen konnten und in bereits geschädigten Nieren konnten mit einer Quote von 63% zufrieden stellende Ergebnisse erreicht werden (145).

2001 und 2003 veröffentlichte Capozza seine Ergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Dx/HA (Deflux®). Er beschrieb eine initiale Refluxfreiheit von 72 bis 76% abhängig vom Refluxgrad (20,21).

In Atlanta konnten zwischen Oktober 2001 und Februar 2003 ebenfalls gute Erfolge erzielt werden. Die initiale Refluxfreiheit lag dort bei 65 bis 90% in Abhängigkeit des Refluxgrades (80,81).

2003 beschrieb Puri eine primäre Erfolgsquote von 86%, 2006 wurden dann auch Kinder mit einem VUR V° behandelt (112,113,130).

Vandersteen konnte in seiner Arbeit ein geringes Risiko einer postoperativen Obstruktion der oberen Harnwege ermitteln. Nur 0,7% der Kinder waren betroffen (142).

Zusätzlich wurde von Wadie 2007 beschrieben, dass die Inzidenz von Harnwegsinfekten nach einer Unterspritzung mit Dx/HA (Deflux®) signifikant abnimmt (145).

Tabelle 17: Vergleich der Ergebnisse in der Dx/HA (Deflux®) Gruppe mit anderen Publikationen

Autor	Initiale Refluxfreiheit nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Dextranomeren (Deflux®)	Langzeit Refluxfreiheit nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Dextranomeren (Deflux®)
Stenberg, Läckgren, 2001 und 2006	85%	72-81%
Zöller, 2001	70-90%	-
Capozza, 2003	72- 76%	-
Kirsch, 2003	72%	-
Puri, 2003	86%	-
Eigenes Patientenkollektiv	81,50%	78,50%

In anderen Arbeiten, vor allem aus den USA, werden, insbesondere für Dx/HA (Deflux®), zum Teil auch höhere Erfolgsquoten mit über 90% bis 100% angegeben. Diese Unterschiede resultieren jedoch aus einer einer anderen „Indikationskultur“.

Im Vergleich zu Deutschland werden die Kinder oftmals nur in der Klinik gesehen, wenn sie zur Operation in die Klinik kommen. Eine Anbindung an die urologische Sprechstunde nach der Operation ist oft, auch wegen der weiten Wegstrecken, die zurück gelegt werden müssen um in ein Kinderurologisches Zentrum zu gelangen, nicht möglich.

Daher ist es unter diesen Umständen nötig, das Kind bereits bei der ersten Behandlung kurativ zu behandeln. Das heißt auch, dass im Zuge der Behandlung z.B. ein erstgradiger VUR der Gegenseite, der in Deutschland nicht zwingend behandelt wird, prophylaktisch mit behandelt wird. Die Erfolgsrate steigt dadurch deutlich.

Zusätzlich wird z.B. in den USA nach der HIT- Technik oft auch jedes Ostium, das sich intraoperativ aufspülen lässt unterspritzt, unabhängig davon ob auf dieser Seite zuvor überhaupt ein VUR nachgewiesen wurde oder nicht. In der Bilanz wird dies dann als erfolgreiche Refluxkorrektur gewertet und geht in die Berechnungen der Studiendaten mit ein.

Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien und scheinen damit realistisch zu sein. Aufgrund der hohen Erfolgsquote bei Anwendung von Dx/HA (Deflux®) wird daher von einigen Autoren die Unterspritzung mit Dx/HA (Deflux®) als first line Therapie propagiert (21,22).

Insgesamt ist zu sagen, dass ein Versagen der endoskopischen Refluxkorrektur meist auf eine falsche Indikationsstellung zurückzuführen ist. Dies ist z.B. Der Fall wenn eine Unterspritzung bei höheren Refluxgraden IV° und V° durchgeführt wird. In diesen Fällen ist dann meist aufgrund der vorliegenden Morphologie mit nur kurzem intramuralem Ureterverlauf die endoskopische Refluxkorrektur von vorne herein nicht als sinnvoll anzusehen.

Für eine erfolgreiche endoskopische Refluxkorrektur bedarf es einer großen klinischen Erfahrung des Operateurs in Verbindung mit einer adäquaten Technik nach Durchlaufen einer anerkannten Lernkurve, erst dann ist die optimale Voraussetzung für eine erfolgreiche endoskopische Refluxkorrektur gegeben.

Gründe für die erfolgreiche endoskopische Refluxkorrektur sind neben der entsprechenden Erfahrung des Operateurs die Wahl des verwendeten Materials. Hier sind vor allem Applikationsprobleme, Fehlpositionierungen und auch die Schrumpfung des Materials zu nennen.

### **8.3 Komplikationen nach endoskopischer Refluxkorrektur**

Die Komplikationsrate bei der endoskopischen Refluxkorrektur ist, insbesondere bei Verwendung von Dextranomeren (Deflux®), relativ niedrig, sofern ein Rezidiv- Reflux nicht mitgerechnet wird. Die Hauptkomplikation der endoskopischen Refluxkorrektur liegt in der postoperativen Obstruktion, die in der Literatur mit einer Rate um 0,9 % angegeben wird (20). Gelegentlich werden Symptome wie Makrohämaturie und Flankenschmerzen beobachtet, diese sistieren jedoch innerhalb kürzester Zeit von selbst (155). Bei den anderen Substanzen wie Kollagen (Zyplast®) und Silikon (Macroplastique®) bestehen substanzspezifische Nebenwirkungen.

In anderen Studien wurde bei der Verwendung von Silikon (Macroplastique®) eine Migration der Silikon Partikel, ähnlich wie bei Teflon beschrieben (15,45,63,87).

Bei der Verwendung von Kollagen (Zyplast®) besteht prinzipiell die Gefahr einer allergische Reaktion auf das bovine Kollagen. Eine intradermale Testung präoperativ wird aber von den meisten Autoren strikt abgelehnt, da gerade durch den Test eine Sensibilisierung ausgelöst werden kann (87,97).

In unserer Klinik wurde bislang nur eine einzige, späte postoperative Komplikation vermerkt. Ein Mädchen, das mit Kollagen (Zyplast®) unterspritzt wurde, wies 3 Jahre postoperativ eine Obstruktion der oberen Harnwege auf, so dass eine Ureterreimplantation nötig wurde. Histologisch zeigte sich als Ursache der Obstruktion ein Fremdkörpergranulom infolge einer Entzündungsreaktion auf das eingebrachte Kollagendepot (77).

#### **8.4 Vorgehensweise bei persistierendem vesicoureterorenalem Reflux**

Im Langzeitverlauf wurde bei 88 Kindern (105 Ureteren) eine erneute Refluxprüfung durchgeführt.

Bei Kindern mit VUR Rezidiv, die im Verlauf noch fieberhafte Harnwegsinfekte durchgemacht hatten, wurde eine Nierenfunktionsszintigraphie durchgeführt.

Zeigte sich in der Nierenfunktionsszintigraphie bei Vorliegen eines Rezidiv VUR eine Verschlechterung der Partialfunktion, so wurde die Indikation zur offenen Ureterreimplantation gestellt. Zeigte sich eine ausgeglichene Partialfunktion bei Vorliegen eines Rezidiv VUR so wurde eine erneute endoskopische Refluxkorrektur empfohlen.

Die meisten Kinder, davon 18 von 20 Kindern in der Silikon (Macroplastique®) Gruppe, 51 von 53 Kindern in der Kollagen (Zyplast®) und alle 62 Kindern in der Dx/HA (Deflux®) Gruppe waren postoperativ zum Teil fieber- und beschwerdefrei oder hatten im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums maximal bis zu drei nicht fieberhafte Harnwegsinfekte, obgleich in der erneuten Refluxprüfung bei 45,5% der Kinder in der Silikon (Macroplastique®)



Gruppe, bei 48,5% der Kinder in der Kollagen (Zyplast®) Gruppe und bei 21,5% der Kinder in der Dx/HA (Deflux®) Gruppe ein Rezidiv VUR festgestellt werden konnte.

In der Dx/HA (Deflux®) Gruppe fiel auf, dass postoperativ keine fiberhaften Harnwegsinfekte auftraten, was sich mit den Beobachtungen Wadies deckt (145).

Die Kinder, bei denen ein Rezidiv VUR im Langzeit Verlauf diagnostiziert wurde, jedoch keine fieberhaften Harnwegsinfekte aufgetreten waren, wurden im weiteren Verlauf engmaschig beobachtet und eine „wait and see“ Strategie verfolgt. Diese Kinder werden engmaschig klinisch wie auch sonographisch überwacht.

In diesen Fällen bleibt jedoch zu überlegen, ob die Anwendung einer erneuten Antibiotika Prophylaxe, ggf. altersabhängig verabreicht, eine sinnvolle Alternative darstellt. Hierzu laufen derzeit noch einige Multicenter Studien.

Im Sommer 2009 wurden erste Ergebnisse der Swedish Reflux Study in Göteborg veröffentlicht. In dieser Studie wurden 187 Kinder mit VUR III°- IV° im Alter von 1- 2 Jahren, die auf drei unterschiedliche Studienarme verteilt worden waren, im Verlauf von 2 Jahren nachuntersucht. Eine Gruppe erhielt eine AB- Dauertherapie, die 2. Gruppe wurde mittels Dx/HA (Deflux®)- Unterspritzung behandelt und der 3. Studienarm wurde ohne weitere Behandlung klinisch überwacht.

In den Ergebnissen zeigte sich, dass ohne Behandlung eine signifikant höhere Rate an fieberhaften Harnwegsinfekten auftrat. Die Rate an fieberhaften Harnwegsinfekten war in den beiden Gruppen AB- Dauertherapie versus Dx/HA (Deflux®) Injektion ähnlich hoch.

Bezüglich des Auftretens neuer Parenchymschäden zeigte sich jedoch eine deutliche Überlegenheit zu Gunsten der AB- Dauertherapie bei gleichzeitig bestehender erhöhter Resistenzquote zwischen 16 und 75% insbesondere bei Verabreichung von Trimethoprim als Dauerprophylaxe.

Die Ergebnisse werden aktuell noch sehr kritisch diskutiert, insbesondere in Hinblick auf die begrenzte Zahl an Studienpatienten. Zur weiteren Beurteilung müssen sicher noch mehr Patientendaten aufgearbeitet werden.

Eine zweite Studie, die RIVUR- Studie wird derzeit noch in den USA durchgeführt. In dieser Studie soll der Langzeitverlauf verglichen werden von Kindern mit VUR I°-IV°, die eine AB-Dauertherapie erhalten versus Kindern, die der Placebo- Gruppe zugeordnet wurden. Ergebnisse hierzu stehen jedoch noch aus.

## 9 Zusammenfassung

Ein diagnostizierter VUR sollte in jedem Fall behandelt und in regelmäßigen Abständen durch entsprechende klinische und bildgebende Kontrollen evaluiert werden, da ein unbehandelter VUR in bis zu 10 % der Fälle zu dialysepflichtiger, terminaler Niereninsuffizienz führen kann. Im Kindes- und Jugendalter ist der VUR als häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz anzusehen. Oberstes Ziel sollte daher immer die Erhaltung der Nierenfunktion sein.

Das wichtigste Therapieprinzip ist, Harnwegsinfekte und damit das Risiko der Narbenbildung durch Aufsteigen infizierten Urins im Bereich des Nierenparenchyms zu verringern. Der primäre Therapieansatz ist konservativ im Sinne einer AB- Dauerprophylaxe. Die Intension der Behandlung eines höhergradigen VUR liegt darin, eine mögliche Spontanmaturation abzuwarten, in Abhängigkeit des VUR- Grades, der Lokalisation und des Alters des Kindes. Die besten Voraussetzungen zur Spontanmaturation sind bei sehr jungen Kindern gegeben mit niedrigem VUR- Grad und einseitiger Lokalisation.

Bei sekundärem Reflux ist zunächst die Beseitigung der Ursache wichtig, in vielen Fällen sistiert der Reflux anschließend. Dies trifft vor allem für Blasenfunktionsstörungen zu, die im Rahmen der Refluxdiagnostik immer abgeklärt und ggf. behandelt werden sollten.

Zeigt sich unter laufender AB- Dauertherapie jedoch eine Persistenz des VUR, so wird in der Regel nach Vollendung des 1. Lebensjahres eine endoskopische Refluxkorrektur empfohlen. Bei einem VUR IV<sup>o</sup>- V<sup>o</sup> und / oder bei zusätzlich assoziierten Pathologien ist die offene operative Therapie indiziert.

Zusätzlich sollte eine operative Therapie bei Durchbruchsinfekten unter Antibiotika Dauertherapie oder Compliance Problemen in Betracht gezogen werden.

Zwischen Januar 1993 und Dezember 2005 wurde in der Kinderchirurgischen Klinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital bei 160 Kindern (135 Prim., 25 Rez., insges. 229 Ureteren) eine endoskopische Refluxkorrektur des VUR durchgeführt.

Im Zeitraum zwischen Januar 1993 und Dezember 2005 wurden insgesamt drei verschiedene Materialien zur endoskopischen Refluxkorrektur in unserer Klinik verwendet:

- Kollagen (Zyplast®) 1993 bis 2000
- Silikon (Makroplastique®) 1999 bis 2000
- Dextranomere (Deflux®) 2000 bis 2005.

Der Nachbeobachtungszeitraum verteilte sich wie folgt:

- Kollagen (Zyplast®) 48 bis 112 Monate postoperativ, Median 71 Monate
- Silikon (Macroplastique®) 28 bis 62 Monate postoperativ, im Median 49 Monate
- Dextranomere (Deflux®) 9 bis 51 Monate postoperativ, im Median 32 Monate

Die postoperativen- wie auch Langzeitergebnisse haben wir in unserer Studie untersucht. Die Nachuntersuchungen zum Langzeitverlauf führten wir zwischen Januar 2005 und Dezember 2008 durch.

Bei weiteren 53 Kindern (80/18 Ureteren) einer endoskopische Refluxkorrektur mit Kollagen (Zyplast®) durchgeführt. Die postoperative Refluxfreiheit lag hier bei 52% und nach der zweiten Injektion bei 21%.

Bei 20 Kindern (29/3 Ureteren) eine endoskopische Refluxkorrektur mit Silikon (Makroplastique®) durchgeführt. Drei Monate postoperativ lag die Rate der Kinder, die postoperativ refluxfrei waren bei 55% und bei 50% nach der zweiten Injektion.

Seit 2000 wurde die endoskopische Refluxkorrektur dann ausschließlich mit Dx/HA (Deflux®) durchgeführt. Bei 62 Kindern (89/10 Ureteren) wurde Dx/HA (Deflux®) angewandt. Die postoperative Refluxfreiheit betrug 81,5% und nach der zweiten Injektion 40%.

Im Langzeitverlauf erhielten insgesamt 88 Kinder (105 Ureteren) eine erneute Refluxprüfung. Acht Kinder wurden weder 3 Monate postoperativ noch im weiteren Verlauf in einer postoperativen Refluxprüfung reevaluiert, diese Kinder waren postoperativ stets fieber- und beschwerdefrei.

Aufgrund bestehender Beschwerdefreiheit nahmen 47 Kinder im Langzeitverlauf an keiner weiteren Refluxprüfung teil.

In der nachfolgenden Tabelle (14) wird noch ein mal der klinische postoperative Verlauf in Korrelation zur Refluxsituation dargestellt werden:

Postoperativer Langzeitverlauf	Kollagen (Zyplast®) n = 53 Kinder gesamt n = 46 Kinder 1. MCU n = 35 Kinder 2. MCU	Silikon (Macroplastique®) n = 20 Kinder gesamt n = 20 Kinder 1 MCU n = 11 Kinder 2. MCU	Dextranomere DxHA (Deflux®) n = 62 Kinder gesamt n = 61 Kinder 1. MCU n = 42 Kinder 2. MCU
Fieber- und infektfreie Kinder	45,3% (n=24)	25% (n=5)	66,1% (n=41)
Max. 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	13,2% (n=7)	15% (n=3)	16,1% (n=10)
Mehr als 2 nicht fieberhafte Infekte im Verlauf	37,7% (n=20)	40% (n=8)	14,5% (n=9)
Bis zu 2 fieberhafte Infekte im Verlauf	3,8% (n=2)	10% (n=2)	-
Fieber- und beschwerdefrei unter AB- Prophylaxe bei pers. VUR im 1. MCU postoperativ	-	10% (n=2)	3,3% (n=2)
Initiale Refluxfreiheit 3 Monate postoperativ	52% (n=24)	55% (n=11)	81,5% (n=50)
Refluxfreiheit im Langzeitverlauf	51,5% (n=18)	54,5% (n=6)	78,5% (n=33)

Vergleicht man die Ergebnisse miteinander, so zeigt sich bezüglich der Erfolgsrate ein signifikant besseres Ergebnis in der Dx/HA (Deflux®) Gruppe mit 81,5% als initiale Erfolgsquote und 78,5% Refluxfreiheit im Langzeitverlauf.

Vergleicht man unsere Ergebnisse der drei unterschiedlichen Substanzgruppen mit den Ergebnissen anderer Autoren, so sind unsere Ergebnisse in der Silikon (Macroplastique®) Gruppe und in der Kollagen (Zyplast®) Gruppe schlechter.

Bezüglich der Silikon (Macroplastique®) ist zu sagen, dass die Anzahl der Kinder dieser Gruppe zu gering ist, um einen adäquaten Vergleich ziehen zu können.

Die Ergebnisse der Dx/HA (Deflux®) Gruppe entsprechen den Ergebnissen anderer Autoren, die hohe Erfolgsrate dieser Substanzgruppe scheint deshalb realistisch zu sein und bestätigen die hohe Erfolgsquote von etwa 80%.

In Bezug auf die klinische Situation zeigt sich, dass in der Silikon (Macroplastique®) und Kollagen (Zyplast®) Gruppe 2 Kinder in jeder Gruppe postoperativ noch unter fieberhaften Harnwegsinfekten litten, in der Dx/HA (Deflux®) Gruppe traten bei keinem Kind postoperativ fieberhafte Harnwegsinfekte auf.

Die meisten Kinder, davon 18 von 20 Kindern in der Silikon (Macroplastique®) Gruppe, 51 von 53 Kindern in der Kollagen (Zyplast®) und alle 62 Kindern in der Dx/HA (Deflux®) Gruppe waren postoperativ zum Teil vollkommen fieber- und beschwerdefrei oder hatten im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums maximal bis zu drei nicht fieberhafte Harnwegsinfekte. Obgleich in der erneuten Refluxprüfung bei 45,5% der Kinder in der Silikon (Macroplastique®) Gruppe, bei 51,5% der Kinder in der Kollagen (Zyplast®) Gruppe und bei 21,5% der Kinder in der Dx/HA (Deflux®) Gruppe ein Rezidiv VUR festgestellt wurde.

Die Kinder, bei denen ein Rezidiv VUR im Langzeit Verlauf diagnostiziert wurde, jedoch keine fieberhaften Harnwegsinfekte aufgetreten waren, wurden im weiteren Verlauf engmaschig beobachtet und eine „wait and see“ Strategie verfolgt.

In diesen Fällen bleibt jedoch zu überlegen, ob die Anwendung einer erneuten Antibiotika Prophylaxe, ggf. altersabhängig verabreicht, eine sinnvolle Alternative darstellt. Hierzu laufen derzeit noch einige Multicenter Studien, deren Ergebnisse jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vollständig vorliegen.

Die endoskopische Refluxkorrektur gewinnt zunehmend an Bedeutung, wobei Dx/HA (Deflux®) als Material heute allgemein favorisiert wird. Von manchen Autoren wird die Unterspritzung mittels Dx/HA (Deflux®) deshalb auch als first line Therapie propagiert. In der kürzlich veröffentlichten Swedish Reflux Study wurde eine Abnahme der Inzidenz für fieberhafte Harnwegsinfekte nach endoskopischer Refluxkorrektur mit Dx/HA (Deflux®) bestätigt, jedoch wurden bei einigen Studienpatienten trotz Fehlens von fieberhaften Harnwegsinfekten Nierenparenchymschäden nach Unterspritzung mittels Dx/HA (Deflux®) festgestellt. Im Vgl. dazu zeigte sich in der Patientengruppe, die mittels AB- Dauertherapie behandelt wurde, eine signifikant geringere Rate an Parenchymschäden bei jedoch deutlich erhöhter AB- Resistenz.

Es bleibt also, für jedes Kind die richtige Therapie zu finden.

## 10 Literaturverzeichnis

- (1) Anderson PAM, Rickwood AMK: Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991: 267-271, 1991
- (2) Arant BS: Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the southwest pediatric nephrology study group. *J Urol* 148: 1683-1687, 1992
- (3) Aslan AR, Kogan BA: Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol* 12: 473-477, 2002
- (4) Atala A, Keating MA: Vesicoureteral reflux and megaureter. In Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology* Saunders, 8 th ed. Kapitel 59: 2053-2135, 2002
- (5) Atala A, Cima LG, Kim W, Paige KT, Vacanti JP, Retik AB, Vacanti CA: Injectable alginate seeded with chondrocytes as a potential treatment for vesicoureteral reflux. *J Urol* 150: 745- 747, 1993
- (6) Atala A, Kim W, Paige KT, Vacanti CA, Retik AB: Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with chondrocyte- alginate suspension. *J Urol* 152: 641- 643, 1994
- (7) Atul A. Thakre, Yeung CK: Technique of Intravesical Laparoscopy for Ureteric Reimplantation to Treat VUR. *Advances in Urology*, Vol. 2008, Article ID 937231
- (8) Baker et al. 1966, Thüroff JW, Schulte- Wissermann H: *Kinderurologie in Klinik und Praxis*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2000
- (9) Balazs E. A.: Sodium hyaluronate in vesico surgery. From HEALON: A guide to its use in ophthalmic surgery. London: John Wiley and Sons, 1983; I: 5- 28
- (10)Bazopoulos EV, Prssopoulos PK, Damilakis JE, Raissaki MT, Megremis SD, Gourtsoyiannis NC: A comparison between digital fluoroskopik hard copies and 105- mm spot films in evaluationg vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 28: 162- 166, 1998
- (11)Birmingham Reflux Study: Prospective trial of operative versus non- operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years`observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J* 295: 237- 241, 1987



- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenalen Refluxes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (12) Bomalaski MD, Hirschl RB, Bloom DA: Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction: association, treatment options and outcome. *J Urol* 157: 969- 974, 1997
- (13) Boyarsky S, Labay P, Teague N: A peristaltic ureter in upper urinary tract infection. *Urol* 12: 134- 138, 1978
- (14) Bridges AJ, Vasey FB: Silicone breast implants. History, safety and potential complications. *Arch Int Med* 153: 2638- 2644, 1993
- (15) Brody G. S., Conway D. P., Deapen D. M., Fisher J. C., Hochberg M. C., Le Roy E. C., et al. Consensus statement on the relationship of breast implants to connective tissue disorders. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992; 90: 1102- 4
- (16) Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ (eds), *Campbell`s Urology*, Saunders, 8 th ed. Kapitel 2: 41- 80, 2002
- (17) Buckley J.F., Azemy A.A., Fyfe A., Scott P.J., Kirk D., Deane R.F., et al. Endoscopic correction of vesicoureteric reflux with injectable silicone microparticles. *J Urol* 1993; 259
- (18) Burge DN, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD: Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 148: 1743- 1745, 1992
- (19) Caldamone AA, Diamond DA: Long term results of the endoscopic correction of vesicoureteric reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 165: 2224- 2227, 2001
- (20) Capozza N., Caione P., De Gennaro M., Nappo S. Patricolo M.. Endoscopic treatment of vesico- ureteric reflux and urinary incontinence: Technical problems in the pediatric patient. *Br Urol* 1995; 75: 538- 42
- (21) Capozza N., Patricolo M., Lais A., et al.. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: twelve years` experience. *Urol Int* 2001; 67: 228- 31
- (22) Capozza N., Caione P.. Role of the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. A 16- years` experience. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 607- 14
- (23) Capozza N., Caione P.. *Journal of the International Pediatric Nephrology Association*. Vesicoureteral reflux: surgical and endoscopic treatment 2007; 10. 1007/s00467-006-0415-9
- (24) Carr MC, Snyder HM. Urethral Klappen. Schicksal der Blase und des oberen Harntraktes. *Urologe A* 43: 408- 413, 2004

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenalen Refluxes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (25)Cendron M., Leonard M.P., Gearhart J.P., Jeffs R.D.. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using cross- linked bovine dermal collagen. *Pediatr Surg Int* 1991; 6:295- 300
- (26)Cendron M, DeVore DP, Conolly R, Sant GR, Ucci A. Calahan R, Klauber GT: The biological behavior of autologous collagen injected into the rabbit bladder. *J Urol* 154 (part2): 808- 811, 1995
- (27)Cerwinka WH, Damian Gratten-Smith J, Kirsch AJ: Magnetic resonance urography in pediatric urology. *Pediatr Urol.* 2008 Feb;4(1):74-82
- (28)Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ: Dynamic hydrodistension classification of the ureter and the double hit method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp. Urol.* 2008 Oct; 61(8):882-7
- (29)Cerwinka WH, Qian J, Easley KA, Scherz HC, Kirsch AJ: Appearance of Dextranomer/ Hyaluronic Acid Copolymer Implants on Computerized Tomography After Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol.* 2009 Jan 19.
- (30)Connolly LP, Treves ST, Zurakoieski D, Bauer SB: Natural history of vesicoureteral reflux in siblings. *J Urol* 156: 1805- 1807, 1996
- (31)Cooperman L, Michaeli D: The immunogenicity of injectable collagen. I. A 1- year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 10:638- 646, 1984a
- (32)Cooperman L, Michaeli D: The immunogenicity of injectable collagen. II. A retrospective review of seventy- two tested and treated patients. *J Am Acad Dermatol* 10:647-651, 1984b
- (33)Coulthardt MG: Do kidneys outgrow the risk of Reflux nephropathy? *Pediatr Nephrol* 17:477- 480, 2002
- (34)DeLustro F, Keefe J, Fong A.T., Jolivette D.M.. The biochemistry, biology and immunology of injectable collagens: Contingen Bard® collagen implant in treatment of urinary incontinence. *Pediatr Surg Int* 1991; 6:245- 8
- (35)Denes ED, Barthold JS, Gonzales R; Early prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves. *J Urol* 157: 1441- 1443, 1997
- (36)Dewan PA, Guiney EJ: Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux in children. *Urology* 39: 162- 164, 1992
- (37)Dietz HG, Schuster T, Stehr M: Operative Eingriffe in der Kinderurologie- Ein Kompendium. Urban und Vogel, 2001

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (38) Dodat H.: Traitement endoscopique du reflux vésicorénal chez l'êfeant. Arch Pediatr 1994; 1: 93- 100
- (39) Duckett J.W., Walker R.D., Weiss R.. Surgical Results: International Reflux Study in children- United States branch. J Urol 1992; 148: 1674- 5
- (40) Duckett JW: Are "valve bladders" congenital or iatrogenic? Br J Urol 79: 271-275, 1997
- (41) Ehrlich RM, Gershman A, Fuchs G: Laparoskopie vesicoureteroplasty in children: initial case report. Urology 43: 255- 261, 1994
- (42) Elder J: Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. Curr Opin Urol 10: 579- 585, 2000
- (43) 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 metaanalysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. J Urol. 2006 Feb;175(2):716-22
- (44) El Fassi MJ, Karmouni T, Tazi K, Khader K, Koutani A, Iben- Attya AA, Hachimi M, Lakrissa A: Endoscopic treatment of vesico- ureteral reflux by submeatic injection of autologous fat. Two case reports. J Urol (Paris) 36: 115- 119, 2002
- (45) Ellenbogen R., Rubin L.. Injectable fluid silicone therapy. Human morbidity and mortality. JAMA 1975; 234: 308- 9
- (46) 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 Jun; 179(6):2364-7
- (47) Engert J, Dettmer P, Beyer HJ: Die Behandlung des vesikoureteralen Reflexes im Kindesalter durch endoskopische subureterale Kollageninjektion. Indikation und vorläufige Ergebnisse. Der Kinderarzt (1993) 24: 177- 184
- (48) Falk J., Tollerz G. Chronic tissue response to implantation of Debrisan; an experimental study. Clin Therapy 1977; 1:151- 8
- (49) Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, Huang C, McGuire EJ: Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. J Urol 152: 1574- 1577, 1994
- (50) Frey P, Jenny P, Herzog B: Endoscopic subureteric collagen injection (SCIN): a new alternative treatment of vesicoureteric reflux in children. Pediatr Surg Int 6: 287- 294, 1991

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (51) Frey P, Berger D, Jenny P, Herzog B: Subureteral collagen injection for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. Followup study of 97 treated ureters and histological analysis of collagen implants. *J Urol* 148: 718- 723, 1992
- (52) Frey P, Lutz N, Jenny P, Herzog B: Endoscopic subureteral collagen injection for the treatment of vesicoureteral reflux in infants and children. *J Urol* 154: 804- 7, 1995
- (53) Frey P, Mangold S: Physical and histological behavior of a new injectable collagen (GAX 65) implanted into the submucosal space of the mini- pig bladder. *J Urol* 154: 812- 5, 1995
- (54) Frey P, Gudinchet F, Jenny P: GAX 65: a new injectable cross linked collagen for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux - a double- blind study evaluating its efficiency in children. *J Urol* 158: 1210- 1212, 1997
- (55) Frick H, Leonhardt H, Stark D: Allgemeine und spezielle Anatomie. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1989
- (56) Glassberg K: Vesicoureteral reflux. Practice of Surgery, Urology. Hrsg. HS. Goldsmith, Harper and Row, New York, 1982
- (57) Goldraich NP, Goldraich IH: Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 148: 1688- 92, 1992
- (58) Goonasekera CDA, Dillon MJ: Hypertension in reflux nephropathy. *BJU International* 83 (suppl.3) 1- 12, 1999
- (59) Greenfield SP, Wan J: Vesicoureteral reflux: practical aspects of evaluation and management. *Pediatr Nephrol* 10: 789- 794, 1996
- (60) Haferkamp A, Contractor H, Möhring K, Staehler G, Dörsam J: Failure of subureteric bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long term follow up. *Urology* 55: 759- 763, 2000
- (61) Hatanaka S, Oneda S, Okazi K, Shong LJ, Yoshida A, Isaka H et al.: Induction of malignant fibrous histiocytoma in female Fisher rats by implantation of cyanoacrylate, zirconia, polyvinyl chloride or silicon. *In Vivo* 7: 111- 5, 1993
- (62) Hautkappe A, Goepel M, Rübben H: Harnwegsinfekte im Kindesalter. *Urologe (B)* 35: 65-67, 1995
- (63) Henly RD, Barrett DM, Wetland TL, O'Conner MK, Malizia AA, Wein AJ: Particulated silicone for use in periurethral injections. A Study of local effects and search for migration. *J Urol* 147: 376A, 1992

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (64) Herz D, Hafez A, Bagli D, Capolicchio G, McLoire G, Khoury A: Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a North American clinical report. *J Urol* 166: 1880- 1896, 2001
- (65) Hodson CJ, Edwards D: Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clin Radiol* 11: 219- 231, 1960
- (66) Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG: The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis) *Br J Radiol suppl.* 13: 1- 26, 1975
- (67) Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC: Interventions for primary vesicoureteric reflux (Review). *The Cochrane Collaboration* 2008, Issue 4
- (68) Hoebeke P, van Lecke E, van Camp C, Raes A, van de Walle J: One thousand video-urodynamic studies in children with non- neurogenic bladder sphinkter dysfunction. *BJU International* 87: 575- 580, 2001
- (69) Hollowell JG, Altman HG, Snyder HM, Duckett JW: Coexisting ureteropelvic junction obstruction and vesicoureteral reflux: diagnostic and therapeutic implications. *J Urol* 142: 490- 493, 1989
- (70) Hollowell JG, Greenfield SP: Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 168: 2138- 2141, 2002
- (71) Husmann DA, Allen TD: Resolution of vesicoureteral reflux in completely duplicated systems: fact or fiction. *J Urol* 145: 1022- 1023, 1991
- (72) International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 67: 392- 400, 1981
- (73) Janetschek G, Radmayr C, Bartsch G: Laparoscopic ureteral anti- reflux reimplantation . First clinical experience. *Ann Urol (Paris)* 29: 101- 105, 1995
- (74) Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Löhr G, Olbing H, Smellie J, Tamminen- Möbius T: Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long- term antibacterial prophylaxis. *J Urol* 148: 1650- 1652, 1992
- (75) Kaefler M, Curran M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters CA, Atala A, Diamond D, Retik A: Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 105: 800- 804, 2000
- (76) Kim YS, So SH, Hong CH, Kim MJ, Choi SK, Han SW: Does every patient with ureteropelvic junction obstruction need voiding cysturethrography. *J Urol* 165: 2305- 2307, 2001

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenalen Refluxes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (77)Kirlum HJ, Stehr M, Dietz HG: Late obstruction after subureteral collagen injection. Eur J Pediatr Surg 2006, Apr;16(2): 133-4
- (78)Kirsch AJ, Perez- Brayfield MR, Scherz HC: Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/ hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospital of Atlanta experience. J Urol: 211- 215, 2003
- (79)Kirsch AJ, Perez- Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC: The modified STING- procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. J Urol 171: 2413- 6, 2004
- (80)Kirsch AJ, Perez- Brayfield MR, Scherz HC: Minimally invasive treatment of vsicoureteal reflux with endoscopic injection of dextranomer/ hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospital of Atlanta experinence. J Urol 170: 211- 5, 2004
- (81)Kirsch AJ, Scherz HC: The Hydrodistension- Implantation Technique: Submucosal implantation within the intramural ureter with Deflux®; Children's Healthcare of Atlanta, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, 2007
- (82)Kleinman PK, Diamond DA, Karellas A, Spevak MR, Nimkin K, Belanger P: Tailored low- dose fluoroscopic voiding cysturethrography for reevaluation of vesicoureteral reflux in girls. AJR 162: 1151- 1154, 1994
- (83)Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR: The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol 160: 1019- 1022, 1998
- (84)Kohri K, Kataoka K, Akiyama T, Kurita T: Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of blood. Urol Int 43: 324- 326, 1988
- (85)Kouame DB, Szwarc C, Lardy H, Lacombe A, Robert M: Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in children: results of 9 years use of Macroplastique. Prog Urol 13: 1368- 1371, 2003
- (86)Laberke HG: Die Refluxnephropathie, Fischer Verlag Stuttgart, 1987
- (87)Läckgren G, Wahlin N, Stenberg A: Endoscopic treatment of children with vesicoureteric reflux. Acta Pediatr Suppl 431: 62- 71, 1999
- (88)Läckgren G, Wahlin N, Skoldenberg E et al. Long term followup of children treated with dextranomer/ hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. J Urol 166: 1887- 92, 2001

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (89)Läckgren G, Wahlin N, Skoldenberg E et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/ hyaluronic acid copolymer is effective in either double ureters or a small kidney. *J Urol* 170: 1551- 5, 2003
- (90)Lavocat MP, Granjon D, Allard D, Gay C, Freycon MT, Dubois F: Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 27: 159- 165, 1997
- (91)Leonard MP, Canning DA, Peters CA, Gearhart JP, Jeffes RD: Endoscopic injection of glutaraldehyde cross linked bovine dermal collagen of correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 145: 115- 9, 1991
- (92)Leonard P, Decter A, Mix LW, Johnson HW, Coleman GU: Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with collagen: preliminary report and cost analysis. *J Urol* 17: 16- 20, 1996
- (93)Leonard MP, Psooy K: Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux. Chapter 4 *Pediatr Urology 2003* edited by John P Gearhart, Humana Press
- (94)Leonard MP, Decter A, Hills K, Mix LW: Endoscopic subureteral collagen injection: are immunological concerns justified? *J Urol*. 1998 Sep;160(3 Pt 2):1012-6
- (95)Leth PM: Spread of Teflon particles from periurethrally injected Teflon paste to pulmonary tissue. *Ugeskr Laeger* 156: 981- 982, 1994
- (96)Lipsky H: Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with collagen. *Pediatr Surg Int* 6:310- 3, 1991
- (97)Lipsky H, Würnschimmel E: Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collagen. Five years` experience. *Br J Urol* 72: 965- 968, 1993
- (98)Lipsky H: Langzeitergebnisse der endoskopischen Behandlung des vesicoureteralen Reflexes. *Urologe (A)* 39: 246- 250, 2000
- (99)Lohr JA, Portilla MG, Geuder TG, Dunn ML, Dudley SM: Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on- site laboratory. *J Pediatr* 122: 22- 25, 1993
- (100)Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA: The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol* 102: 504- 509, 1969
- (101)Malizia AA, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC, Dewanjee MK, Utz WJ: Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (teflon). *JAMA* 251: 3277- 3281, 1984

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (102)Malizia AA, Rushton HG, Woodard JR, Newton NE, Reiman HM, Lopez OF: Migration and granulomatous reaction after intravesical/ subureteric injection of polytef. J Urol 137: 122A, 1987
- (103)Mandell GA, Eggli DF, Gilday DL, Heyman S, Leonard JC, Miller JH, Nadel HR, Treves ST: Procedure guideline for radionuclide cystography in children. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 38:1650-1654, 1997
- (104)Matouschek E: Die Behandlung des vesicorenenal Reflexes durch transurethrale Einspritzung von Polytetrafluoroethylenpaste. Der Urologe 20: 263- 264, 1981
- (105)McGuire E, Wooside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 126: 205- 209, 1981
- (106)McPherson JM, Ledger P, Sawamura S, Conti A, Wade S, Reihanian H, Wallace DG: The preparation and physicochemical characterization of an injectable form of reconstituted, glutaraldehyde cross linked, bovine corium collagen. J Biomed Mat Res 20: 79- 92, 1986
- (107)Mittleman RE, Maraccini JV: Pulmonary Teflon granuloma following periurethral Teflon injection for urinary incontinence. Arch Pathol Lab Med 107: 611- 612, 1983
- (108)Molitierno JA Jr, Scherz HC, Kirsch AJ: Endoscopic injection of dextranomer hyaluronic acid copolymer for the treatment of vesicoureteral reflux in duplex ureters. J Pediatr Urol. 2008 Oct;4(5):372-6
- (109)Noe HN, Wyatt R, Peeden JN, Rivas ML: The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. J Urol 148: 1869- 1871, 1992
- (110)O'Donnell B, Puri P: Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. Br Med J Clin Res 289: 7- 9, 1984
- (111)O'Donnell B, Puri P: Technical refinements in endoscopic correction of vesicoureteral reflux. J Urol 140: 1101- 2, 1988
- (112)Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppänen U, Smellie JM, Tamminen- Möbius T, Wikstad I: Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5 year report of the International Reflux Study in Children (Eur branch). J Urol 148: 1653- 1656, 1992
- (113)Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H: New renal scars in children with severe VUR: a 10- year study of randomised treatment. Pediatr Nephrol 18: 1128- 1131, 2003
- (114)Palma PC, Ferreira U, Ikari O, Rodrigues- Netto N: Subureteric lipoinjection for vesicoureteric reflux in renal transplant candidates. Urology 43: 174- 177, 1994



- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (115)Paquin AJ: Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol* 82: 573- 583, 1959
- (116)Paradysz A, Fryczkowski M, Krauze- Balwinski Z, Gajewski D: Comparison of effectiveness of endoscopic injection of autologous blood and conservative therapy in the treatment of bilateral primary vesicoureteral reflux. *Wiad Lek* 55: 5-7, 2002
- (117)Parekh DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW III: The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. *J Urol* 165: 215- 218, 2001
- (118)Peppas DS, Skog SJ, Canning DA, Belman AB: Nonsurgical management of primary vesicoureteral reflux in complete ureteral duplication: is it justified. *J Urol* 146: 1594- 1595, 2004
- (119)Persliden J, Helmrot E, Hjort P, Resjö M: Dose and image quality in the comparison of analogue and digital techniques in pediatric urology examinations. *Eur Radiol* 14: 638- 644, 2004
- (120)Peters CA, Woo R: Intravesical Robotically Assisted Bilateral Ureteral Reimplantation. *J Endourol* July 1, 2005, 19(6):618-622
- (121)Piaggio G, Degli`Innocenti ML, Toma P, Calveo MG, Perfumo F: Cystosonography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 18: 18- 22, 2003
- (122)Preston Smith D, Kaplan WE, Ryoichi O: Evaluation of polymethylsiloxane as an alternative in the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol* 152: 1221- 3, 1994
- (123)Puri P: Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux by subureteric Teflon injection (STING): followup study in 123 patients. *Pediatr Surg Int* 6: 269- 272, 1991
- (124)Puri P, Chertin B, Velayudham M et al.: Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/ hyaluronic acid copolymer: preliminary results. *J Urol* 170: 1441- 4, 2003
- (125)Puri P, Pirker M, Mohanan N et al.: Subureteral dextranomer/ hyaluronic acid copolymer as first- line treatment in the management of the high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 176: 1856- 60, 2006
- (126)Radmayr C, Oswald J, Klauser A, Bartsch G, Frauscher F: Kontrastmittelverstärkte Refluxsonographie bei Kindern. *Urologe (A)* 41: 548- 551, 2002
- (127)Radmayr C, Fritsch H, Schwentner C, Lunacek A, Deibl M, Bartsch G, Oswald J: Fetal development of the vesico- ureteric junction, and immunohistochemistry of the ends of refluxing ureters. *J Pediatr Urol* 2005 Apr;1(2):53-9

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (128)Ransley PG, Risdon RA: Renal papillary morphology in infants and young children. Urol Res 3: 111- 113, 1975
- (129)Reunanen M: Correction of vesicoureteral reflux in children by endoscopic collagen injection: a prospective study. J Urol 154: 2156- 8, 1995
- (130)Rollestone GL, Maling TMJ, Hodson CJ: Intrarenal reflux and the scarred kidney. Arch Dis Child 49: 531- 539, 1974
- (131)Rösch W, Bürst M, Greskötter KR, Schott G: Die endoskopische Behandlung des vesicoureteralen Reflexes mittels subureteraler Kollageninjektion. Sozialpädiatrie 16: 284- 288, 1994
- (132)Sakamoto W, Nakatani T, Sakakura T, Takegaki Y, Ishi K, Kamika S, Sugimoto T: Extraperitoneal laparoscopic Lich- Gregoir antireflux plasty in primary vesicoureteral reflux. Int J Urol 10: 94- 97, 2003
- (133)Schopfner et al 1970. Thürhoff JW, Schulte- Wissermann H: Kinderurologie in Klinik und Praxis, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag 2000
- (134)Selzman AA, Elder JS: Contralateral vesicoureteral reflux in children with a multicystic kidney. J Urol 153: 1252- 1254, 1995
- (135)Sillen U: Bladder function in healthy neonates and its development during infancy. J Urol 166: 2376- 2381, 2001
- (136)Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand ICS, Prescod N: Vesicoureteric reflux and renal scarring. Kidney Int 8 (suppl.4): 65- 72, 1975
- (137)Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS: Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. Lancet 357: 1329- 1333, 2001
- (138)Smyth AR, Judd BA: Compliance with antibiotic prophylaxis i urinary tract infection. Arch Dis Child 68: 235- 236, 1993
- (139)Steffens J, Becht E, Ziegler M: Der vesicoureterale Reflux. Deutsche Medizinische Wochenschrift 118: 1689- 1693, 1993
- (140)Stenberg A, Läckgren G: A new bioimplant Deflux System for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Experimental and clinical results. J Urol 154: 800- 3, 1995
- (141)Stenberg AM, Larsson E, Lindholm A, Ronnaeus B, stenberg A, Läckgren G: Experimental studies of an injectable dextranomer- based implant. Histopathology, volume changes and DANN analysis. In: Postmenopausal disorders with special reference to urinary incontinence. Acta Universitatis Uppsaliensis. Dissertation. III: 1- 15, 1998

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (142) Stenberg A, Larsson E, Läckgren G: Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. *J Urol* 169: 1109- 13, 2003
- (143) Stenberg A, Läckgren G: Treatment of vesicoureteral reflux in children using stabilized non- animal hyaluronic acid/ dextranomer gel (NASHA/DX): A long term observational study (Corrected Proof 7 Nov 2006). *J P Urol* DOI: 10.1016/j.juro.2006
- (144) Stephens FD, Lenaghan D: The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol* 87: 669- 680, 1962
- (145) Sweeney B, Cascio SA, Velayudham M, Puri P: Reflux nephropathy in infancy: a comparison of infants presenting with and without urinary tract infection. *J Urol* 16: 648- 650, 2001
- (146) Tamminen TE, Kaprio EA: The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. *Br J Urol* 49: 345- 354, 1977
- (147) Tamminen- Möbius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppänen JM, Hirche H et al.: Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. *J Urol* 148: 1662- 6, 1992
- (148) Technikleitfaden der endoskopischen Refluxkorrektur mittels Deflux, Transkontinentales Konsensus- Meeting Juni 2007, Atlanta, Q- Med
- (149) Thomas DFM: Fetal uropathy. *Br J Urol* 6: 225- 231, 1990
- (150) Thürrhoff JW, Schulte- Wissermann H: Kinderurologie in Klinik und Praxis, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag 2000, Vesikorenenaler Reflux Kapitel 4.4, Riedmiller H, Köhl U.
- (151) Thürrhoff JW et al 1979. Thürrhoff JW, Schulte- Wissermann H: Kinderurologie in Klinik und Praxis, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag 2000
- (152) Tremewan RN, Bailey RR, Little PJ, Maling TM, Peters TM, Tait JJ: Diagnosis of gross vesicoureteric reflux using ultrasonography. *Br J Urol* 48: 431- 435, 1976
- (153) Valentini AL, DeGaetano AM, Destito C, Marino V, Minordi LM, Marano P: The accuracy of voiding urosonography in detecting vesico- ureteral reflux: a summary of existing data. *Eur J Pediatr* 161: 380- 384, 2002
- (154) Vandenbossche M, Delhove O, Dumortier P, Deneft F, Schulman CC: Endoscopic treatment of reflux: experimental study and review of Teflon and Collagen. *Eur Urol* 23: 386- 93, 1993
- (155) Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ et al.: Postoperativ ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/ hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 176: 1593- 5, 2006

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (156)Vorstmann B, Lockhart J, Kaufman MR, Politano V: Polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence in children. *J Urol* 33: 248- 250, 1985
- (157)Wan J, Greenfield SP, Talley M, NG M: An analysis of social and economic factors associated with followup of patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 156: 668- 672, 1996
- (158)Wadie GM, Tirabassi MV, Courtney RA, Moriaty KP: The Deflux- Procedure reduces the incidence of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux. *Journal of laparoscopic and advanced surgical techniques* 17: 353- 9, 2007
- (159)Ward VL, Bamewolt CE, Strauss KJ, Lebowitz RL, Venkatakrishnan V, Stehr M, McLellan DL, Peters CA, Zurakowski D, Dunning PS, Taylor GA: Radiation Exposure Reduction during Voiding Cystourethrography in a Pediatric Pocrine Model of Vesicoureteral Reflux. *Radiology: Volume 238: Number 1- January 2006*
- (160)Weiss R, Duckett J, Spitzer A: Results of a randomised clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grade III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). *J Urol* 148: 1667- 1673, 1992
- (161)Weiss R, Tamminen- Möbius T, Koskimies O, Olbinh H, Smellie JM, Hirche H et al.: Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. *J Urol* 148: 1644- 7, 1992
- (162)Wennerström M, Hansson S, Joal U, Stokland E: Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 136: 30- 34, 2000
- (163)Westenfelder M, Vahlensieck W, Reinartz U: Patientencompliance und Effektivität der antimikrobiellen Langzeitprophylaxe mit Niedrigdosen bei Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfekten. *Aktuelle Urol* 18: 6-9, 1987
- (164)Willi U, Treves S: Radionuclide voiding cystography. *Urol Radiol* 5: 161- 173, 1983
- (165)Yu TJ, Chen W, Chen HY: Early versus late surgical management of fetal reflux nephropathy. *J Urol* 157: 1416- 1419, 1997
- (166)Zappel HF, Zöller G: Vesicoureteraler Reflux und rezidivierende Harnwegsinfektionen heute. *Pädiat Prax* 57: 211- 225, 1999/ 2000
- (167)Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC: Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 187: 157- 160, 1993

- R. J. F. Stredle: Langzeitergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des vesicoureterorenenal Reflexes im Kindesalter - ein Vergleich unterschiedlicher Materialien
- (168)Zöller G, Nordhoff C, Weise B, Schunk O, Ringert RH: experimenteller Therapieansatz mit autologen Fibroblasten in der endoskopischen Therapie des vesikorenenal Reflexes. Aktuelle Urol 30: 123- 129, 1999
- (169)Zöller G, Zappel H, Seseke F, Ringert RH: Dextranomermikrosphären (Deflux) in der endoskopischen Refluxtherapie des vesicorenenal Reflexes. Monatschr Kinderheilkd 149: 796- 804, 2001
- (170)Zöller G: Vesicorenenal Reflex, 1. Auflage, Uni- MED Verlag 2005

## 11 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung der embryonalen Entwicklungsschritte des Harnsystems
- Abbildung 2: Schematische Darstellung der Ostienkonfiguration
- Abbildung 3: Schematische Darstellung der Ostienposition
- Abbildung 4: Schematische Darstellung eines paraureteralen (Hutch-) Divertikels
- Abbildung 5: Schematische Darstellung der verschiedenen Papillenkonfigurationen
- Abbildung 6: Schematische Darstellung der VUR- Grade
- Abbildung 7: Darstellung eines VUR im MCU
- Abbildung 8: Darstellung eines VUR im d-N-MCU
- Abbildung 9: Darstellung von Nierennarben in der DMSA Szintigraphie
- Abbildung 10: Schematische Darstellung der endoskopischen Refluxkorrektur mit korrekter Positionierung der Nadel und Platzierung des bulking agent
- Abbildung 11a: Intraoperatives Bild der endoskopischen Refluxkorrektur vor Applikation des bulking agent
- Abbildung 11b: Intraoperatives Bild der endoskopischen Refluxkorrektur nach Applikation des bulking agent
- Abbildung 12a: Darstellung eines VUR in der Kontrastmittelverstärkten Refluxsonographie, Sonographie vor KM Applikation
- Abbildung 12b: Darstellung eines VUR in der Kontrastmittelverstärkten Refluxsonographie, Sonographie nach KM Applikation

Abbildungen 1 bis 6 und Abbildung 11 mit freundlicher Genehmigung der Autoren entnommen aus dem Kompendium Operative Eingriffe in der Kinderurologie, H. G. Dietz, T. Schuster, M. Stehr. Urban und Vogel Verlag, München 2001.

Abbildung 7 mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für pädiatrische Radiologie im Dr. von Hauner'schen Kinderspital München.

Abbildung 8 und 9 mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Nuklearmedizin der LMU München, nuklearmedizinische Einheit im Dr. von Hauner'schen Kinderspital.

Abbildung 10 mit freundlicher Genehmigung der FA Oceana Therapeutics.

Abbildung 12 mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für pädiatrische Radiologie Heidelberg entnommen aus dem Archiv der Abteilung für pädiatrische Radiologie der Universitätskinderklinik Heidelberg.

Tabelle 1:	Tab. Darstellung der Abhängigkeit zwischen Ostienkonfiguration und VUR
Tabelle 2:	Tab. Darstellung der Abhängigkeit zwischen Ostienposition und VUR
Tabelle 3:	Tab. Darstellung der unterschiedlichen Gradeinteilung im Röntgen- und d-N-MCU
Tabelle 4:	Tab. Darstellung der Geschlechtsverteilung des eigenen Patientenkollektivs
Tabelle 5:	Tab. Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung des eigenen Patientenkollektivs
Tabelle 6:	Tab. Darstellung der präoperativen VUR- Lokalisation des eigenen Patientenkollektivs
Tabelle 7:	Tab. Darstellung der präoperativen VUR- Grade des eigenen Patientenkollektivs
Tabelle 8:	Tab. Darstellung der intraoperativen Ostienkonfiguration des eigenen Patientenkollektivs
Tabelle 9:	Tab. und grafische Darstellung der postoperativen Ergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des eigenen Patientenkollektivs
Tabelle 10:	Tab. Darstellung des klinische Langzeitverlaufes des eigenen Patientenkollektivs (Kollagen)
Tabelle 11:	Tab. Darstellung des klinische Langzeitverlaufes des eigenen Patientenkollektivs (Silikon)
Tabelle 12:	Tab. Darstellung des klinische Langzeitverlaufes des eigenen Patientenkollektivs (DxHA)
Tabelle 13:	Tab. und grafische Darstellung der Refluxfreiheit des eigenen Patientenkollektivs im Langzeitverlauf
Tabelle 14:	Tab. Darstellung der Korrelation klinischer Verlauf und postoperative Refluxsituation des eigenen Patientenkollektivs
Tabelle 15:	Tab. Darstellung der postoperativen Ergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des eigenen Patientenkollektivs im Vergleich zu Ergebnissen anderer Publikationen (Kollagen)



Tabelle 16: Tab. Darstellung der postoperativen Ergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des eigenen Patientenkollektivs im Vergleich zu Ergebnissen anderer Publikationen (Silikon)

Tabelle 17: Tab. Darstellung der postoperativen Ergebnisse nach endoskopischer Refluxkorrektur des eigenen Patientenkollektivs im Vergleich zu Ergebnissen anderer Publikationen (DxHA)

## 12 Abkürzungsverzeichnis

HWI	Harnwegsinfekt
AUG	Ausscheidungsurogramm
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
MCU	Miktionscysturethrogramm
VUR	Vesico- uretero- renaler Reflux
KG	Körpergewicht
IRR	Intrarenaler Reflux
SCIN	Subureterale Kollageninjektion
STING	Subureterale Tefloninjektion
MUS	Synonym für sonographische Refluxprüfung
d- N- MCU	Isotopen- MCU

## **13 Danksagung**

Mein spezieller Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Stehr, der maßgeblich zu einem erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit beitrug. Herr Prof. Dr. med. Maximilian Stehr stand mir jederzeit mit seinem hohen Engagement, seiner persönlichen Erfahrung und seinem fachlich kompetenten Wissen zur Seite.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kinderchirurgischen Ambulanz und der Nuklearmedizinischen Einheit im Dr. von Haunerschen Kinderspital, die mich zu jeder Zeit tatkräftig bei der Durchführung meiner Arbeit unterstützt haben.

Für die redaktionelle Unterstützung möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. med. Rosario Santos bedanken.

Zuletzt gilt noch mein ausdrücklicher Dank meinen Eltern Anna Maria und Heinz Martin Stredle, die mich stets in jeglicher Hinsicht förderten und die für meinen persönlichen Werdegang, den erfolgreichen Abschluss meines Medizinstudiums, sowie dieser Arbeit entscheidend waren.

## 14 Lebenslauf

Regina Johanna Franziska Stredede  
Elfenstr. 31  
81739 München  
e-mail: [Regina.J.F.Stredede@web.de](mailto:Regina.J.F.Stredede@web.de)

Geburtsdatum: 08. Dezember 1978  
Geburstort: München  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Ausbildung

1989-1999	Edith- Stein- Gymnasium und Albert- Einstein- Gymnasium, München
2000-2002	Vorklinischer Studienabschnitt an der Semmelweis Universität
09/2002	Ärztliche Vorprüfung an der Semmelweis Universität Budapest
2002-2006	Klinischer Studienabschnitt an der Universität Ulm
11/2006	Staatsexamen nach neuer ärztl. Approbationsordnung an der Universität Ulm
08.12.2006	Approbation

### Berufliche Erfahrung

1995-2000	Beschäftigung im Altenwohnstift Stift Brunneck, Ottobrunn
06-07/2000	Ausbildung zur Schwesternhelferin beim Malteser Hilfsdienst
06-09/2000	Krankenpflegepraktikum im Dr. von Haunerschen Kinderspital
2001-2006	Sitz- und Sonderwachtätigkeit im Klinikum Innenstadt und Großhadern der Ludwig- Maximilians- Universität München
03/2003	Kreiskrankenhaus Vilsbiburg, Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin
04/2003	Kreiskrankenhaus Vilsbiburg, Famulatur in der Abteilung für Chirurgie
08/2003	Kinderärztliche Praxisgemeinschaft München Neuperlach, Famulatur im Bereich Pädiatrie
09/2003	Dr. von Haunersches Kinderspital München, Famulatur in der Abteilung für pädiatrische Radiologie
09/2004	Kreiskrankenhaus Vilsbiburg, Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin
10/2004	Kreiskrankenhaus Vilsbiburg, Famulatur in der Abteilung für Chirurgie
08/2005-12/2005	Stauferklinik Schwäbisch Gmünd, Praktisches Jahr, 1. Tertial: Innere Medizin

12/2005-04/2006	Stauferklinik Schwäbisch Gmünd, Praktisches Jahr, 2. Tertial: Chirurgie
04/2006-07/2006	Universitätsklinikum Ulm, Praktisches Jahr, 3. Tertial: Urologie
Seit 01/2007	Universitätsklinikum Heidelberg, Arbeit als Ärztin in der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg