

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

in Kooperation mit der Abteilung für Kinderurologie  
des Ordensklinikums Barmherzige Schwestern Linz  
Vorstand: Prim. Univ.-Doz. Dr. Josef Oswald

# Langzeitergebnisse und Entwicklung der diagnostischen und therapeutischen Strategien von kinderurologischen Patienten mit Ureterocelen

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

vorgelegt von  
Mona Lilia Kerling  
aus Starnberg  
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Raphaela Waidelich (LMU München)

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Bärbel Lange-Sperandio  
Prof. Dr. Maximilian Steh

Mitbetreuung durch promovierte Mitarbeiter:

Univ. Doz. Dr. med. univ. Marcus Riccabona (LMU München)  
Dr. med. Regina Stredele (LMU München)

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2022



In Kooperation mit der Abteilung für Kinderurologie  
des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern  
Vorstand: Prim. Univ. Doz. Dr. med. univ. Josef Oswald

Mitbetreuung durch:

Prim. Univ. Doz. Dr. med. univ. Josef Oswald (Ordensklinikum Linz BHS)  
Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. univ. Bernhard Haid (Ordensklinikum Linz  
BHS)

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dies bezieht ausdrücklich alle anderen Geschlechteridentitäten mit ein, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition und Klassifikation . . . . .	1
1.2	Epidemiologie . . . . .	3
1.3	Embryologie und Pathophysiologie . . . . .	3
1.4	Klinik . . . . .	5
1.5	Diagnostik . . . . .	7
1.5.1	Sonographie . . . . .	7
1.5.2	Nierenzintigraphie . . . . .	9
1.5.3	Miktionszystourethrographie . . . . .	11
1.6	Therapie . . . . .	11
1.6.1	Initiales Management . . . . .	12
1.6.2	Ureteroceleninzision . . . . .	13
1.6.3	Harnleiterneuimplantation und -rekonstruktion . . . . .	14
1.6.4	Ureteroureterostomie . . . . .	14
1.6.5	Heminephroureterektomie . . . . .	15
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
3.1	Patientenkollektiv . . . . .	20
3.2	Graduierung des vesikoureterorenenalen Reflux und der Nierenfunktion . . . . .	22
3.2.1	Nierenzintigraphie . . . . .	22
3.2.2	Miktionszystourethrographie . . . . .	24
3.3	Operationstechniken . . . . .	25
3.3.1	Endoskopische Verfahren . . . . .	25
3.3.2	Offene Verfahren . . . . .	26
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
4.1	Entwicklung des Managements im zeitlichen Verlauf . . . . .	29
4.2	Größe der Ureterocele als prädiktiver Faktor . . . . .	34
4.3	Weiterer Verlauf nach Primärintervention . . . . .	36
4.3.1	Komplikationen . . . . .	36
4.3.2	Outcome nach abwartender Beobachtung, endoskopischer und offener Primärintervention . . . . .	37
4.3.3	Langzeitverlauf (Follow Up: mindestens fünf Jahre) . . . . .	40
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>43</b>
5.1	Entwicklung des Managements im zeitlichen Verlauf . . . . .	43
5.2	Größe der Ureterocele als prädiktiver Faktor . . . . .	46
5.3	Weiterer Verlauf nach Primärintervention . . . . .	47
5.4	Limitationen . . . . .	52
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
6.1	Conclusio . . . . .	55
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>56</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>57</b>

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>7 Danksagung</b>	<b>63</b>

# 1 Einleitung

Ureterocelen wurden bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts – mit einer erstaunlich hohen Inzidenz von bis zu 1:500 – im Rahmen von anatomischen Studien an Leichen als Vorwölbungen der Harnleiter in die Blase beschrieben. Als einer der ersten Autoren publizierte Lechler im Jahr 1835 über Ureterocelen, der legendäre französische Chirurg und Urologe Jean Civiale beschrieb 1846 diese als „zystische Dilatationen des distalen Ureters“ [28].

Ein bis heute gültiges Verständnis der Anatomie dieser Fehlbildung entwickelte sich erst auf Basis der Arbeiten von Merts 1949 [62]. Ureterocelen sind eine insgesamt seltene, jedoch klinisch relevante Form von angeborenen Harnleiterfehlbildungen [33]. Wie im Abschnitt zur Epidemiologie genauer ausgeführt, betreffen sie beide Geschlechter und kommen häufig in Doppelnierensystemen vor. Je nach Morphologie, Art und Ausprägung der Ureterocele kann es zu unterschiedlicher Symptomatik kommen. Therapeutisch steht eine Vielzahl von Strategien zur Verfügung – je nach Größe und Lokalisation der Ureterocele, Fehlbildung des zugehörigen oberen Harntraktes und Klinik, wobei über die Jahre hinweg noch kein einheitliches Therapiekonzept entwickelt werden konnte.

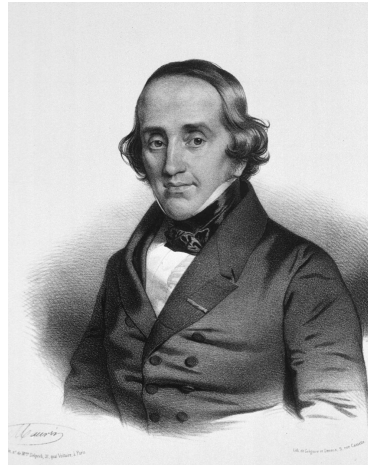


Abbildung 1.1: Jean Civiale, französischer Urologe und Chirurg, der 1846 über die Ureterocele publizierte (*Bildquelle: [https://en.wikipedia.org/wiki/Jean\\_Civiale](https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Civiale)*)

## 1.1 Definition und Klassifikation

Ureterocelen sind zystische, dünnwandige Erweiterungen des distalen Harnleiters, die sich in die Blase (orthotop) oder über den Blasen Hals hinaus bis in die Harnröhre (ektop) vorwölben können [97]. Die Ureterocele gehört hierbei häufig zu einem ektop mündenden (kaudal dystopen) Harnleiter oder seltener zu einem orthotop mündenden (intravesikalen) Harnleiter. Sie kann in manchen Fällen in einem Einzelnierensystem auftreten, ist laut Literatur aber in etwa 80 % der Fälle mit einem Doppelnierensystem vergesellschaftet. Hierbei gehört sie stets zum oberen Nierenpol und damit nach der Meyer-Weigert-Regel zur kaudal gelegenen Harnleitermündung [60].

Morphologisch können Ureterocelen in sechs verschiedene Subtypen klassifiziert werden, wie in Abbildung 1.2 dargestellt wird. [81]. Bei Caecoureterocelen wölbt sich das Lumen submukosal zungenartig in die Urethra vor und komprimiert diese während der Miktion. Stenotische Ureterocelen, welche gewöhnlich in Einzelnierensystemen und in der Hälfte der Fälle auch beidseitig auftreten, gehen mit einem engen Ostium und einer dem Ausmaß der Enge entsprechenden Dilatation der

Harnleiter einher. Im sphinkterischen Typ verläuft der Ureter über eine weite Strecke submukosal und die Ureterocele ist oft groß bis blasenausfüllend. Diese Morphologie tritt meist dann auf, wenn das verhältnismäßig weite Ostium in der Zone des inneren Sphinkters liegt. Während der Sphinkteraktivität wird das Ostium komprimiert. In der Miktionsphase kann die Ureterocele sich nur erschwert gegen den Miktionsdruck in der Harnröhre entleeren, was den obstruktiven Charakter dieser Veränderung trotz des relativ weit erscheinenden Ostiums erklärt. Eine sphinkterostentische Mischform ist möglich. Seltener Subtypen stellen der blind in einem Harnleiterstumpf endende Ureterocelentyp und der nicht-obstruktive Typ dar, bei dem die Ureterocele mit weiter Öffnung vollständig in der Blase liegt und den Abfluss nicht behindert [81]. Im klinischen Alltag sowie in der vorliegenden Arbeit wird auf diese detaillierte Einteilung verzichtet und nur zwischen orthotopen und ektopen Ureterocelen unterschieden.

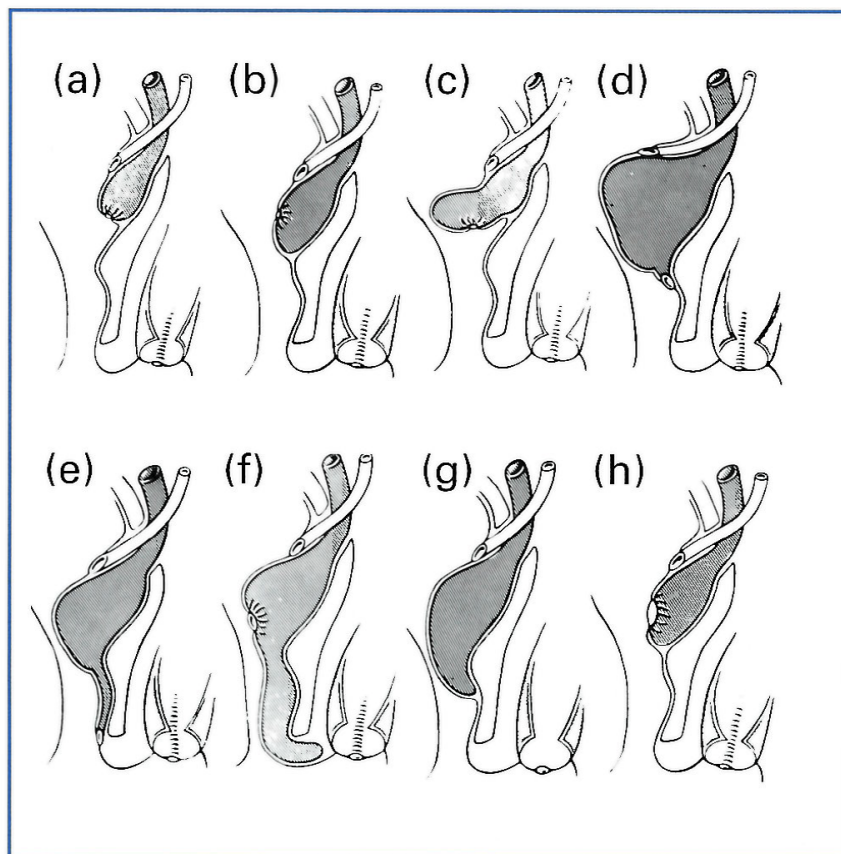


Abbildung 1.2: Ureterocelentypen des ektopen Ureters in Doppelnierensystemen, (a-c): stenotischer Typ mit Ausdehnung des Ostiums vom Blasen Hals abgehoben (a), im Ureterocelendach sitzend (b) und überhängend (c); (d-e): sphinkterischer Typ mit kleinem (d) und großem (e) Ostium an der Rückseite der Urethrawand, (f): Caecoureterocele mit zungenartiger Ausstülpung in die Urethra, (g): blind endende Ureterocele mit Atrophie des Ureters distal der Ureterocele, (h): nicht-obstruktive Ureterocele mit großem Ostium innerhalb der Blase (Bildquelle: Douglas Stephens, *Caecoureterocele and Concepts on the Embryology and Aetiology of Ureteroceles*, in: *Australian and New Zealand Journal of Surgery* (1971), Fig. 1. issn: 14452197. doi: 10.1111/j.1445-2197.1971.tb04066.x.)

## 1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz von Ureterocelen liegt zwischen 1:4000 [95] und 1:500 Kindern [97], wobei die Zahlen in verschiedener Literatur stark variieren. Die rezenten, deutlich höheren Inzidenzraten könnten sich durch den technischen Fortschritt der diagnostischen Instrumente und der pränatalen Diagnostik erklären lassen. Trotzdem stellen Ureterocelen im Vergleich zu anderen kinderurologischen Erkrankungen wie einer Hodenfehlage (Inzidenz ca. 1:20) oder einer Hypospadie (Inzidenz ca. 1:300) eine seltene Erkrankung dar [90], [85].

Je nach Literaturangaben sind Mädchen ungefähr vier bis sieben mal häufiger von Ureterocelen betroffen. In Einzelnierensystemen scheinen Ureterocelen allerdings etwas öfter bei Jungen vorzukommen [64]. Etwa 80 % der Ureterocelen sind einem Doppelnierensystem zugehörig. In der Literatur wird eine leicht höhere Inzidenz auf der linken Seite und ein Auftreten beinahe exklusiv in der weißen Bevölkerung beschrieben, wobei verlässliche Daten aus großen, populationsbezogenen Studien fehlen, sodass bezüglich ethnischer Unterschiede keine definitiven Aussagen getroffen werden können [10].

## 1.3 Embryologie und Pathophysiologie

Der obere Urogenitaltrakt bis inklusive der Sammelrohre der Niere wird ab der vierten Gestationswoche aus der Ureterknospe des mesonephrischen Wolff-Gangs gebildet, wie in Abbildung 1.3 zu sehen ist. Dabei vereint sich diese Ureterknospe mit dem Metanephros, aus welchem sich die übrigen Nierenanteile entwickeln. In der achten Gestationswoche sprießt die Ureterknospe in den Urogenitalsinus ein, wo sie jeweils die Hälfte des Blasenhalbdreiecks formt.

Die bisher existierenden Überlegungen zur Ätiopathogenese von Ureterocelen umfassen verschiedene Theorien und molekulargenetische Forschungsansätze. Der gängigste Erklärungsansatz stammt von Chwalle et al. [22], nach welchem Ureterocelen dann entstehen, wenn sich die zweischichtige Uretermembran ("Chwalle'sche Membran") bei der Ausknospung des Harnleiters aus dem Ductus mesonephricus nicht vollständig zurückbildet, sondern bestehen bleibt.

Eine andere Entwicklungstheorie ist eine insuffiziente Muskulaturentwicklung des intramuralen Harnleiters, wobei es durch die fehlende muskuläre Stabilität zu dessen ballonartiger Aussackung kommt [91]. Dieser Defekt könnte bei Dekompression oder operativer Entfernung der Ureterocele zu einem akontraktilen Blasenwandbereich und somit langfristig zu Detrusorüberaktivität oder selten zu Stressinkontinenz führen [1], [45].

Auch ein während der Blasenexpansion ausgesendeter Entwicklungsstimulus, der den betroffenen, pathologischerweise später ausknospenden Ureter mit einschließt [87], könnte zur Entstehung einer Ureterocele beitragen. Der mesonephrische Gang scheint an der Stelle der Ureterausknospung Zellen zu besitzen, welche hohes Potential für die Bildung von Nierengewebe haben. Im Falle einer zu hohen oder zu niedrigen Ausknospung könnte diese Stelle nicht exakt getroffen werden und es entstünde hypo- oder dysplastisches Nierengewebe. Das vermehrte Vorkommen von dysplastischen Oberpolen im Rahmen von Doppelnierensystemen mit Ureterocele stützt diese These von Mackie et al. [58].

Intravesikale Einzelnierensystem-Ureterocelen könnten laut Churchill et al. [21] auch eine erworbene Pathologie darstellen, da diese vor allem bei älteren Kindern und Erwachsenen diagnostiziert werden.

Ein vollständiges Doppelsystem entsteht durch die Anlage von zwei Ureterknospen auf einer Seite aufgrund fehlerhafter Signale zwischen Ureterknospe und Metanephros [30]. Dabei kommt es – wie von Meyer und Weigert beschrieben – primär zu einer Implantation des zum kaudalen Nierenanteil gehörenden Harnleiters, dessen Ostium somit kranial lateral zu liegen kommt. Die zum kranialen Nierenanteil gehörige Harnleitermündung liegt somit immer kaudal des Unterpolostiums,

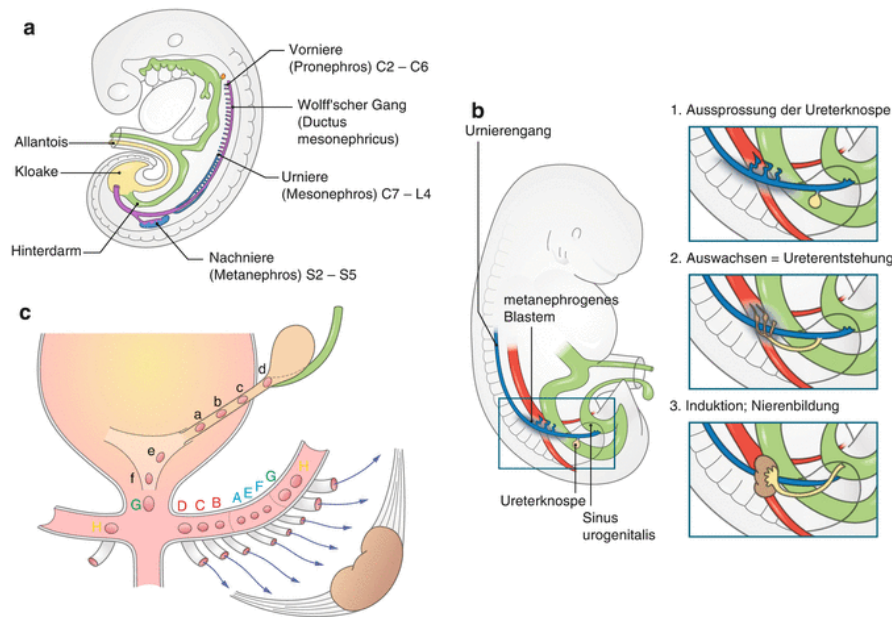


Abbildung 1.3: Embryologische Entwicklung des Harntraktes (*Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Kinderurologie des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern aus: Josef Oswald und Bernhard Haid. Embryologie des Urogenitalsystems. In: Michel, Thüroff, Janetschek, Wirth: Die Urologie. Springer Verlag. 2014*)

mitunter auch ektop, beispielsweise in der Harnröhre. So entstehen je nach Implantationsstelle des Ureters orthotope (vollständig in der Blase liegende) oder ektope (bis in die Harnröhre reichende) Ureterocelen. Die kraniallaterale Lage des Unterpolostiums, vergesellschaftet mit der frühzeitigen Implantation während der Embryonalentwicklung, birgt aufgrund des kürzeren intramuralen Harnleiterverlaufes ein hohes Risiko für einen vesikoureterorenen Reflux (VUR) in das zugehörige Nierensystem [67].

Forscher konnten zeigen, dass eine Überexpression von glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) - RET (rearranged during transfection)- Rezeptor diese Mehrfachanlagen induzieren kann und eine räumliche Fehlexpression die Insertionsstelle in der primitiven Blase verändert [93]. In diesen Signalweg sind viele verschiedene Gene verwickelt. 2014 wurde eine Studie veröffentlicht, die anhand von Double-Knockout-Mäusen die Fusion von Ureterknospe und primitiver Blase über den von Rezeptortyrosinkinasen abhängigen Ephrin-B2-Signalweg veranschaulicht [99]. Bei mangelnder Expression von EphA4 (EPH-Rezeptor A4) bzw. EphA7 (EPH-Rezeptor A7) wird die Expression von Gata3 (Glutamyl Aminotransferase-Untereinheit A3), Lhx1 (LIM Homeobox 1) und Ret (rearranged during transfection) gehemmt und der kaudale Ureterknospenanteil nähert sich zwar regulär der Blase an, verliert dabei aber an Integrität.

Zur endgültigen Klärung der Pathophysiologie müssen noch weitere Untersuchungen stattfinden, da bislang keine Theorie final bewiesen wurde. Inwiefern die Klärung der Embryologie Einfluss auf die klinische Praxis hat, bleibt dabei fraglich, dennoch könnte das bessere Verständnis der zugrundeliegenden embryologischen Prozesse zu einer exakten Voraussage möglicher klinischer Verläufe und damit zu individuell besser adaptierten Therapieformen beitragen.



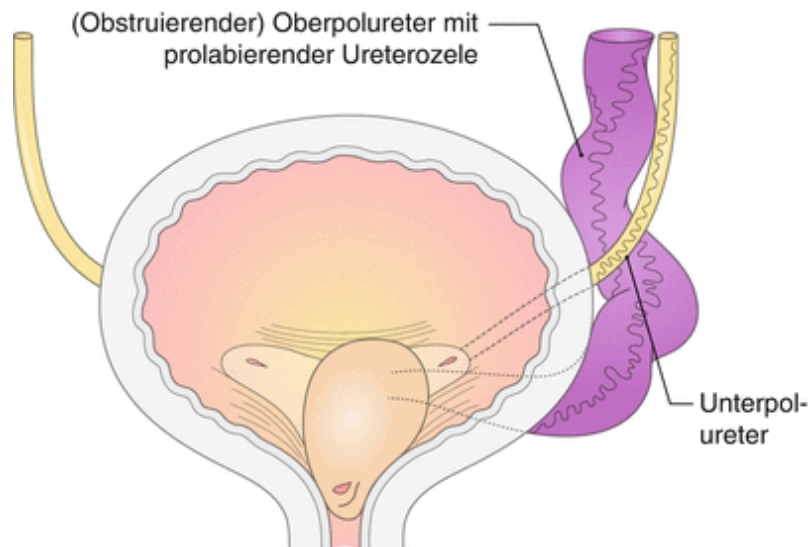


Abbildung 1.4: Obstruktiver Oberpol-Megaureter eines Doppelsystems mit ektooper, prolabierender Ureterocele. Unter- und Oberpolharnleiter kreuzen sich („Meyer-Weigert“ Regel), sodass das Oberpolostium kaudal mündet (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Kinderurologie des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern aus: Josef Oswald und Bernhard Haid. *Embryologie des Urogenitalsystems*. In: Michel, Thüroff, Janetschek, Wirth: *Die Urologie*. Springer Verlag. 2014)

## 1.4 Klinik

Ureterocelen zeichnen sich durch ihr großes Spektrum an möglicher Symptomatik aus. Wenig obstruktive oder kleine Ureterocelen können lebenslang asymptomatisch bleiben und erst als Zufallsbefunde oder in Autopsien auffallen. Während in älteren Studien Ureterocelen bei den meisten Patienten erst nach der Präsentation klinischer Symptome entdeckt wurden, werden sie heutzutage mit der ständigen Weiterentwicklung der Pränataldiagnostik zunehmend bereits durch pränatalen Ultraschall diagnostiziert, siehe auch Abbildung 1.14 [83]. Die Ureterocele ist pränatal sonographisch oft indirekt im Sinne einer Hydronephrose oder als zystische Dilatation in der Blase auszumachen [71].

Typische Beschwerden von Ureterocelenpatienten sind rezidivierende Harnwegsinfekte. Diese können afebril verlaufen, meist ist jedoch der obere Harntrakt im Sinne einer fieberhaften Pyelonephritis mitbeteiligt, wobei es zu einer Schädigung von Nierengewebe kommen kann. Risikomodulierende Faktoren sind ein assoziierter VUR, meist im Falle einer zum Oberpol gehörigen Ureterocele in das zugehörige Unterpolssystem oder den kontralateralen Ureter sowie eine Harntransportstörung, üblicherweise mit einem dem ureterocelenabhängigen System zugehörigen Megaureter [16].

Ureterocelen können auf verschiedenen Ebenen obstruktiv wirken, wobei sie den Abfluss eines oder beider Harnleiter der ipsilateralen Seite behindern oder durch Vorwölbung in den Blasenhalshals bzw. die Urethra eine Blasenauflassstörung verursachen können. In manchen Fällen entsteht dabei sekundär eine Obstruktion des kontralateralen Harnleiters. Durch die genannten Abflussbehinderungen kann es unter Umständen zu Blasenentleerungsstörungen wie vermehrtem Harndrang oder pathologischen Miktionsmustern kommen. Die Blasenentleerungsstörungen können auch durch den amyotrophen Blasenwanddefekt am Fundus der Ureterocele bedingt sein. Symptome wie Inkontinenz oder nächtliches Harntropfen sind unter Umständen nicht der Ureterocele allein geschuldet, sondern auch durch die Ektopie des zugehörigen Harnleiters bedingt [43].

Manchmal, vor allem bei älteren Kindern, wird die Ureterocele durch Flankenschmerzen oder Hämaturie auffällig. Bei Säuglingen kann eine palpable Nierenbeckendilatation im Bauchraum hinweisgebend sein. In seltenen Fällen kann eine Ureterocele prolabieren und wird dann speziell bei Mädchen als interlabiale fleischige Masse sichtbar [34].



Abbildung 1.5: Prolabierte Ureterocele als interlabiale Masse bei einem drei Wochen alten weiblichen Säugling (*Bildquelle: Figure 121-7, p.3243, Alan J. Wein u. a., Campbell-Walsh Urology 10th Edition, 2012, ISBN: 978-1-4160-6911-9, doi: 10.1016/B978-1-4160-6911-9.00061-X* )

Im Kindesalter unbehandelte Ureterocelen können bei Erwachsenen infolge einer Harntransportstörung durch Steinbildung symptomatisch werden und stellen dann noch bis ins hohe Alter eine Indikation zur chirurgischen Intervention dar, vergleiche Abbildung 1.6. [7].

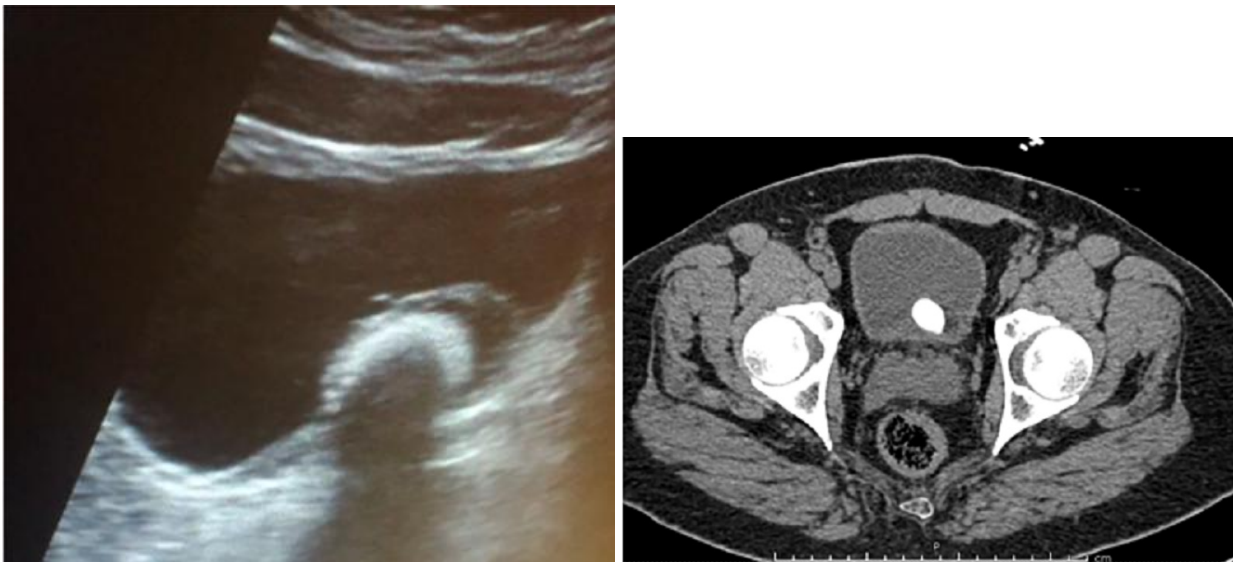


Abbildung 1.6: Steinbildung in einer unbehandelten Ureterocele beim Erwachsenen (*Bildquelle: Atta ON, Alhawari HH, Murshidi MM, Tarawneh E, Murshidi MM. An adult ureterocele complicated by a large stone: A case report. International Journal of Surgery Case Reports. 2018;44:166-171. doi:10.1016/j.ijscr.2018.02.035*)



Abbildung 1.7: Prolaps einer Ureterocele (Kontrastmittelaussparung) in die Urethra während der Miktion (*Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus einem Vortrag von Ingmar Gasser, emeritierter Oberarzt für Kinderradiologie an der Klinik für Radiologie der Medizinischen Universität Innsbruck*)

## 1.5 Diagnostik

### 1.5.1 Sonographie

Das früher standardmäßig verwendete intravenöse Pyelogramm (IVP) wurde durch verbesserte Technik und Bildqualität größtenteils vom Ultraschall abgelöst [26]. Diese nichtinvasive Untersuchungsmethode eignet sich gut, um einen Überblick über den Urogenitaltrakt zu gewinnen und Parameter wie den maximalen Durchmesser oder die Dilatation von Ureter und Nierenbecken zu quantifizieren. Funktionelle Aspekte wie Abflussstörungen, Detrusordynamik oder VUR können allerdings nicht erhoben werden. Auch die anatomisch ektope oder orthotope Lage einer Ureterocele ist sonographisch kaum beurteilbar.

Eine Ureterocele lässt sich in der als dünnwandige, zystische Struktur erkennen, die meist an der hinteren Blasenwand lokalisiert ist. Bei großen Befunden kann die Ureterocele jedoch auch in der Blasenmitte imponieren oder die Blase völlig ausfüllen. Sie ist gut abgrenzbar, auf die Blase begrenzt und kann gegebenenfalls septiert sein. Durch zu starke Überdehnung der Blase oder bei schwach gefüllter Blase kann diese Struktur nur schwer von der Blasenwand abgegrenzt werden und wird dann leicht übersehen. Auch ein dilatierter distaler Harnleiter unmittelbar hinter der Blasenwand, eine sogenannte Pseudoureterocele, kann als intravesikal fehlinterpretiert werden [88]. Manche Ureterocelen verlagern sich insbesondere bei schwachem Detrusormuskel durch den perimiktionellen Druck nach extravesikal und können so den Eindruck eines Blasendivertikels erwecken [53]. Differentialdiagnostisch zur Ureterocele kommen sonographisch auch extravesikal gelegene Gartner- oder Wolff-Gang-Zysten in Betracht [92]. Zusätzlich zur Diagnosestellung können auch ipsi- oder kontralaterale Harnleiterdilatationen, Nierenbeckenektasien und Hinweise auf ein Doppelnierensystem oder einen dysplastischen Oberpol im Ultraschall beurteilt werden.

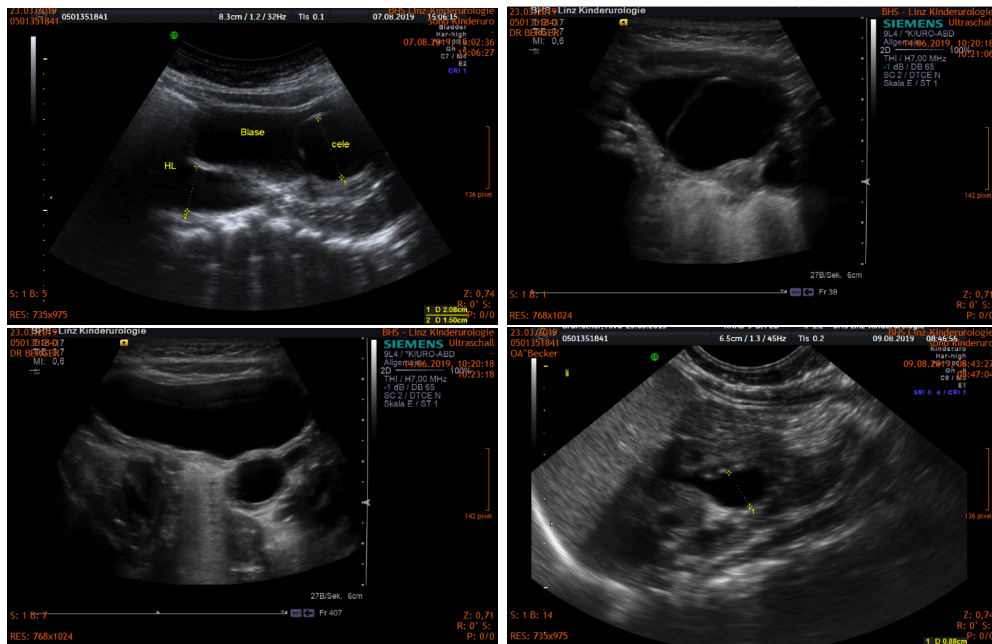


Abbildung 1.8: Sonographie einer großen, ektopen Ureterocele, zugehörig zu einer Doppelniere links mit Dilatation des Oberpol- und Unterpolureters (*Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern*)

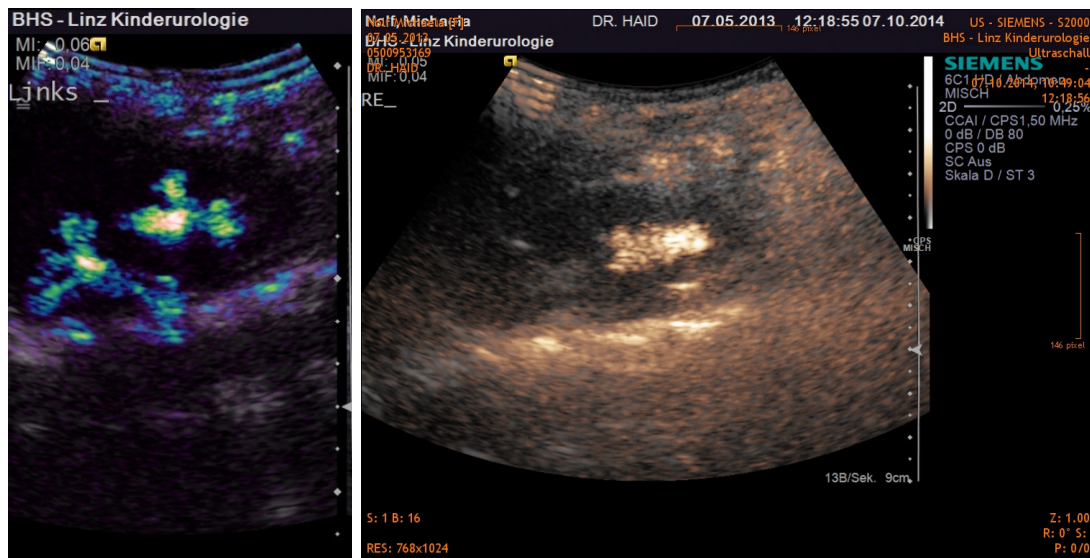


Abbildung 1.9: Sono-MCUG mit VUR in beide Doppelnierenanteile (links) und in den oberen Doppelnierenanteil (rechts) (*Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern*)



### 1.5.2 Nierenszintigraphie

Die statische Nierenszintigraphie mit Tc-99m-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) erlaubt Aussagen über akute oder chronische Parenchymschäden der Niere und die seitengetrennte Nierenfunktion. Der Tracerstoff DMSA wird in den proximalen Nierentubuli resorbiert und dort irreversibel gebunden. Während normalerweise jede Niere 45-55 % zur Gesamtfunktion beiträgt, können Anlagefehlbildungen oder Nierenbeckenentzündungen zu einer ipsilateral eingeschränkten Nierenfunktion führen, wohingegen die andere Niere kompensatorisch ihre Aktivität steigert.

Dilatierte oder refluxive Harnleiter, wie sie mitunter bei einer Ureterocele auftreten, begünstigen bakterielle Harnwegsinfektionen. Diese können im Rahmen einer tubulointerstitiellen Nephritis das Nierengewebe angreifen und dort temporäre oder permanente Narben im Parenchym verursachen. In so einem Fall zeigt sich im DMSA-Scan eine umschriebene Minderspeicherung des Tracerstoffes. Die Veränderungen durch akute HWI sind in etwa der Hälfte der Fälle reversibel, sodass in der Regel nach 6 Monaten Verlaufskontrollen zum Ausschluss chronischer Nierenschäden (Parenchymnarben) empfohlen werden [72].

Auch anatomische Strukturauffälligkeiten wie beispielsweise Doppelnierensysteme, kleinere oder ektop lokalisierte Nieren sowie dysplastische Oberpole können detektiert werden. Zudem lässt sich die relative Nierenfunktion sowohl im Seitenvergleich als auch zwischen Ober- und Unterpolnieren bestimmen. In der Literatur wird beschrieben, dass etwa die Hälfte aller Kinder mit Doppelnierensystem-Ureterocele meist von Geburt an in der Szintigrafie einen funktionslosen Oberpol besitzt. In feingeweblich untersuchtem Datenmaterial von Oberpol-Heminephroureterektomien lassen sich dabei verschiedene histologische Muster von interstitieller Fibrose über Inflammation, glomerulärer und tubulärer Sklerose hin zu Atrophie und Dysplasie finden [8].

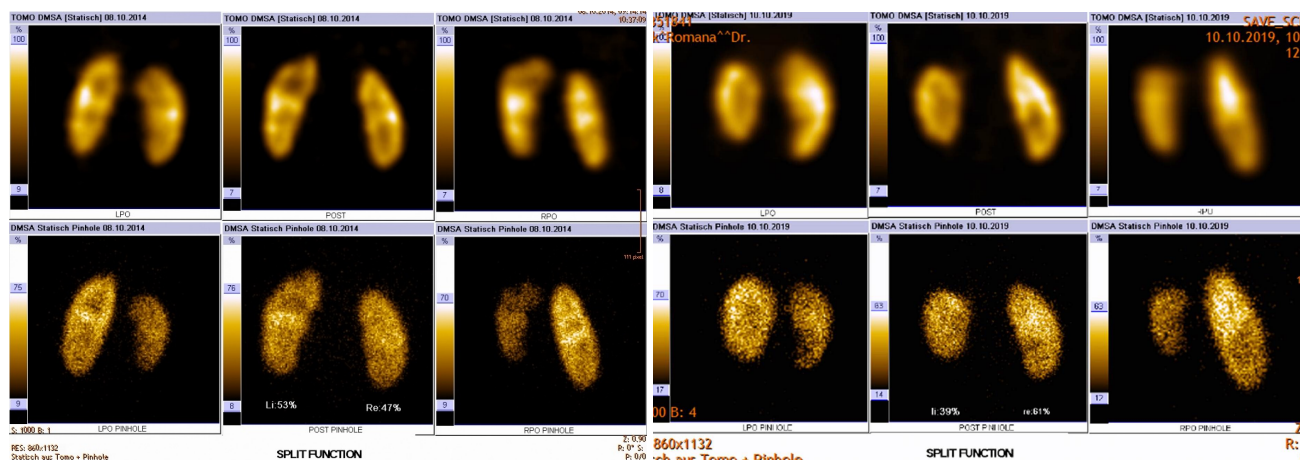


Abbildung 1.10: DMSA-Szintigraphie bei Doppelnieren mit erhaltener linker OP-Funktion (Linke Serie), bzw. mit funktionslosem linken OP (Rechte Serie) (Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern)

Die dynamische Nierenszintigraphie mit Tc-99m-Mercaptoacetyltryglycin (MAG3) eignet sich gut für die Beurteilung von funktionellen Aspekten wie durch Ureterocelen verursachte Harntransportstörungen im Sinne einer Obstruktion [5]. Wie der DMSA-Scan erlaubt auch sie die semiquantitative Bestimmung der seitedifferenten Nierenfunktion. Die MAG3-Untersuchung mit einer Dauer von 20 bis 45 Minuten ist im Rahmen der Diagnostik vorteilhaft [68], denn diese Aussagen über Funktion, Schädigungsausmaß und Abfluss der Niere haben große Relevanz in der Therapieentscheidung. Der verwendete radioaktive Tracer Tc-99m-MAG3 ist stark proteingebunden und weist eine hohe tubuläre Extraktionsrate auf, was eine Berechnung der seitengetrennten Nierenfunktion

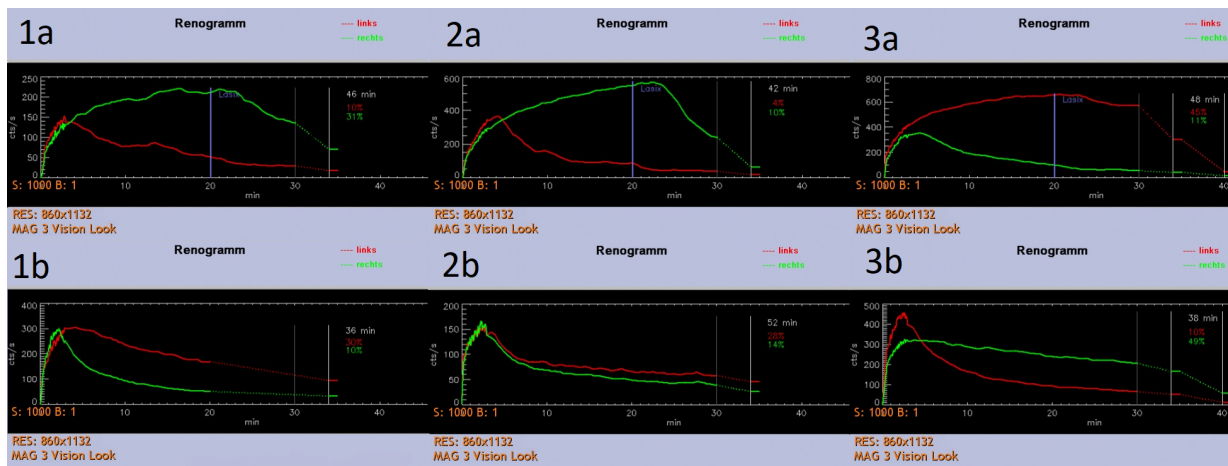


Abbildung 1.11: MAG3-Szintigraphie, a: F+20, b: F-15, 1: Equivokaler Kurvenverlauf durch z.B. partielle/ intermittierende Stenose, passagere pelvine Dilatation oder unzureichendes Ansprechen auf das Diuretikum, 2: normaler Kurvenverlauf, keine Anzeichen einer Obstruktion/Einschränkung der Nierenfunktion, 3: Obstruktion der ableitenden Harnwege - hier ist interventioneller Handlungsbedarf geboten. (Bildquelle: Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern)

schon nach der ersten Lebenswoche ermöglicht [65]. Die Abflussverhältnisse können jedoch erst ab der fünften Lebenswoche beurteilt werden, da hierfür die Gabe eines Schleifendiuretikums notwendig ist, auf welches die Nieren erst ab diesem Zeitpunkt ansprechen. Sollten diese Untersuchungen keine ausreichenden Rückschlüsse erbringen, besteht die Möglichkeit einer Magnetresonanztomographie des Urogenitaltraktes, womit zeitgleich anatomische und funktionelle Aspekte erhoben werden können (siehe 1.12). Meist kommt diese Untersuchung jedoch erst im Verlauf bei unklaren anatomischen Verhältnissen oder zur genauen Planung einer Operation zum Einsatz [36]. Die Ausscheidungsurographie mit intravenöser Kontrastmittelgabe gefolgt von Röntgenleeraufnahme, Bildfolgen und Postmiktionsaufnahme wird heutzutage selten angewandt.

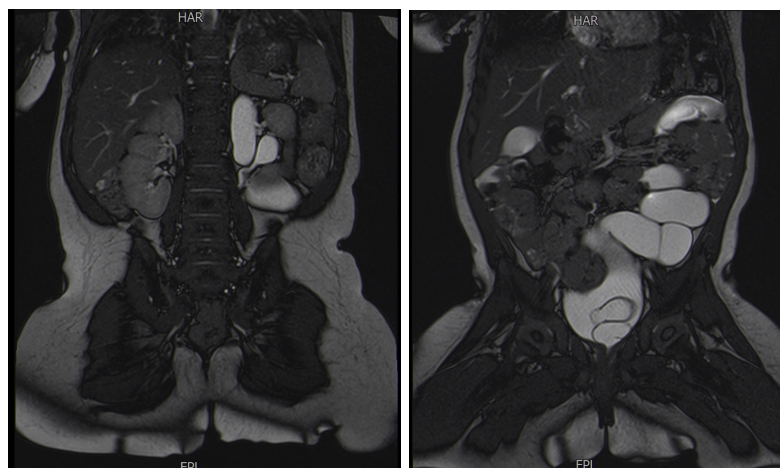


Abbildung 1.12: Doppelniere links mit einer teils septierten, dem Oberpolsystem zugehörigen Ureterocele und einem stark geschlängelten, das Retroperitoneum ausfüllenden Megaureter (Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern)

### 1.5.3 Miktionszystourethrographie

Die Morphologie einer Ureterocele während der Blasenfüllung und Miktion kann am besten anhand eines Miktionszystourethrogramms (MCUG) beurteilt werden. Beim Auffüllen der Blase ist die Ureterocele als Kontrastmittelaussparung erkennbar, während sie bei der Miktion je nach Weite ihrer Öffnung kollabiert oder bestehen bleibt. Gegebenenfalls kann ein Prolaps in die Urethra oder eine Protrusion in den Ureter vorkommen. Bei einem muskulären Defekt der Blasenwand kann diese sich perimiktionell nach außen stülpen. Differentialdiagnostisch zu einer sichtbaren intravesikalen Kontrastmittelaussparung kommen Luftblasen, Koagel, der Ballon eines Katheters, Steine, ein Tumor oder Urethralpolypen infrage [29], [55].

Hauptindikation für ein MCUG stellt die Diagnostik eines vesikoureterorenenalen Refluxes dar. Dieser kann sowohl auf der zur Ureterocele gehörigen (75 %) als auch auf der anderen Seite auftreten (25 %), ipsilateral sieht man ihn meistens in den Unterpol und nur in etwa 10 % in die Ureterocele selbst [13]. Die Ureterocelenöffnung ist in diesen Fällen meist geweitet und häufig am Blasenhals gelegen. Während VUR bei ektopen Doppelsystemen fast immer (in den meisten Fällen in das ipsilaterale Unterpolssystem) auftritt, ist er bei Einzelsystemen deutlich seltener zu beobachten.

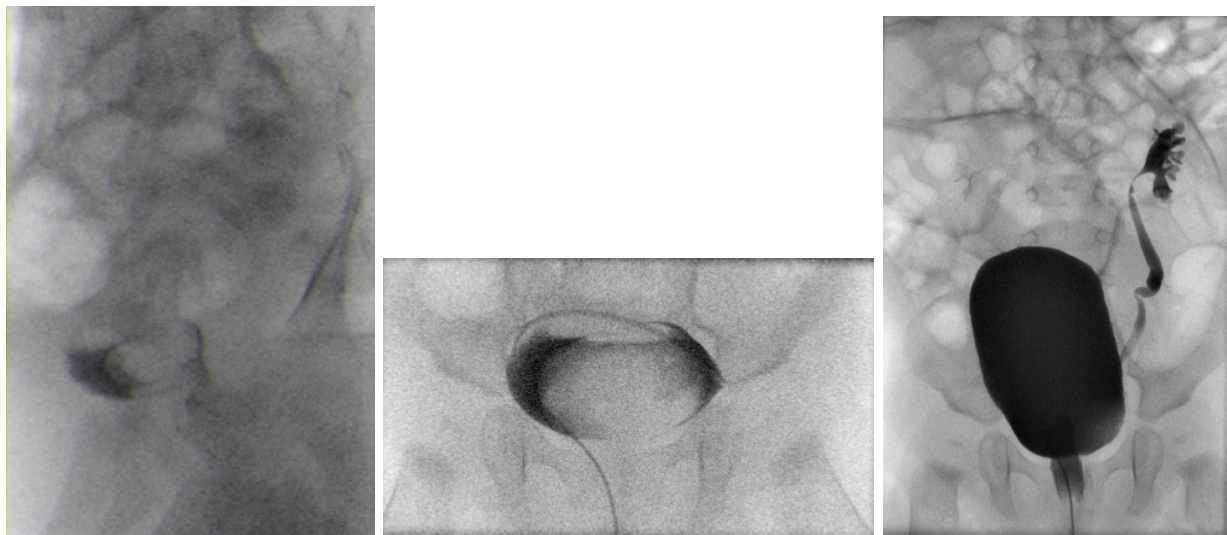


Abbildung 1.13: MCUG bei einer kleinen Ureterocele links. Füllungsdefekt in der Frühphase einer MCUG (Links, Mitte), Prolaps der Ureterocele bei Miktion (Rechts) (*Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern*)

## 1.6 Therapie

Eine Ureterocele sollte auf die individuelle Symptomatik des Patienten abgestimmt und in Hinblick auf Folgeschäden behandelt werden. Viele Faktoren spielen in die Therapieentscheidung hinein und es steht eine große Bandbreite an therapeutischen Mitteln zur Verfügung. In der zeitlichen Entwicklung lässt sich dabei eine Tendenz weg von den primär offen operativen Verfahren hin zu minimalinvasiven, endoskopischen Methoden erkennen. So erschienen in den letzten Jahren verschiedene Studien, die sich mit der Frage der primären transurethralen Ureteroceleninzision als definitive Behandlungsoption beschäftigten und die endoskopische Behandlung nicht nur als Zeitüberbrückung vor offen-chirurgischer Intervention ansahen [69], [49], [2]. VUR scheint hierbei den stärksten prädiktiven Faktor für die initiale Verfahrenswahl und die Notwendigkeit von Sekundärinterventionen nach primärer Ureterocelendekompression darzustellen. Bezüglich des Interventionszeitpunktes ist das Outcome zwischen prä- und postnataler Diagnose vergleichbar [94].

Insgesamt kann man in der Therapie zwischen abwartendem Beobachten, endoskopischer Technik und offener Operation mit Zugang auf Nierenniveau (upper tract approach) oder auf Blasenniveau (lower tract approach) unterscheiden.

### 1.6.1 Initiales Management

Die Dringlichkeit der initialen Versorgung einer Ureterocele hängt von deren Symptomatik ab. Oberste Priorität hat immer die Erhaltung der Nierenfunktion durch die Beseitigung von VUR und Obstruktion sowie die Reduktion von HWI. Im Gegenzug gilt es mögliche Operationsrisiken sorgfältig abzuwägen. Jeder Patient sollte individuell in Zusammenschau der Anamnese und aller Befunde behandelt werden. Sollte die Gefahr eines akuten Nierenschadens gering sein und der Befund nicht progredieren, kann für operative Vorgehen im Idealfall das erste Lebensjahr abgewartet werden, um das Narkoserisiko zu minimieren. Husmann et al. äußerten die These, Operationen am besten vor Abschluss des Toilettentrainings durchzuführen, da sich die Blase in diesem Fall eventuell besser regenerieren könne und weniger ausgeprägte Defekte zurückblieben [46]. Es wurden bereits Fälle pränataler Dekompression von Ureterocelen in utero bei starker Hydronephrose und Oligoamnion durch Blasenhalsobstuktion beschrieben, siehe 1.14. Diese invasive Methode sollte allerdings nur bei sehr starker Reduktion des Fruchtwassers durch eine ureterocelenbedingte Abflussstörung zum Einsatz kommen, da sie ein erhöhtes perioperatives Risiko birgt [42].

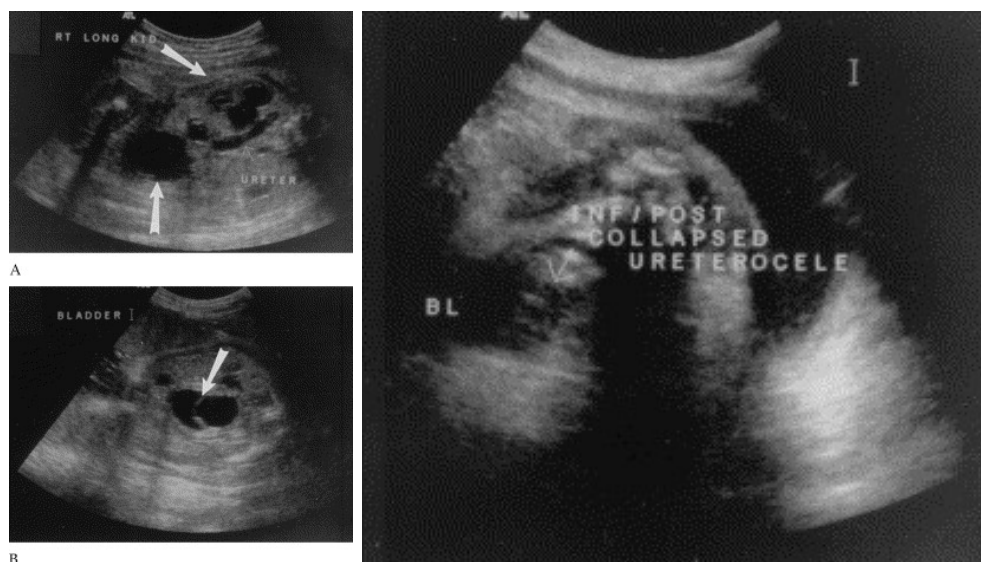


Abbildung 1.14: Sonographie in der 31. Schwangerschaftswoche, Bild A: links Blase, rechts hydro-nephrotische Niere, Bild B: Blase mit Ureterocele, Bild rechts: kollabierte Ureterocele nach perkutaner Dekompression (Bildquelle: Wendy F Hansen, Christopher S Cooper, Jerome Yankowitz, *Ureterocele causing anhydramnios successfully treated with percutaneous decompression*, *Obstetrics & Gynecology*, Volume 99, Issue 5, Part 2, 2002, Pages 953-956, ISSN 0029-7844, DOI 10.1016/S0029-7844(02)01966-X.)

Bei asymptomatischen Kindern ist das abwartende Beobachten bei normaler Blasenentleerung ohne Obstruktion, VUR oder Harnleiterdilatation eine vielversprechende Herangehensweise [25]. Eine rezente Studie beschrieb in Einzelnierensystemen eine Erfolgsquote von 80 %, in Doppelnierensystemen fiel dieser Anteil mit nur 32 % allerdings deutlich geringer aus [4]. Die Rolle der Nierenteilfunktion sollte bei der Therapieentscheidung mitberücksichtigt werden. Eine wenig funktionaler Oberpol scheint aber bei intakter Drainage keine Kontraindikation zur abwartenden



Beobachtung darzustellen ([41]).

Zur Verhinderung rezidivierender Harnwegsinfekte ist bei Kindern mit Obstruktion, starker Hydronephrose, VUR oder anamnestischen Harnwegsinfekten bis zur primären Therapie eine antibiotische Prophylaxe indiziert [16]. Das HWI-Risiko innerhalb des ersten Lebenshalbjahres ist bei suffizienter antibiotischer Abdeckung vergleichbar mit dem nach frühzeitiger endoskopischer Dekompression [46]. Die Antibiotikagabe wird je nach Studie bis zum Alter zwischen eineinhalb und fünf Jahren, zum Abschluss des Toilettentrainings oder zur Maturation des VUR empfohlen [82], [31].

### 1.6.2 Ureteroceleninzision

Die transurethrale Inzision von Ureterocelen - 1962 von Zielinski erstbeschrieben - wurde lange Zeit als Entlastungsmaßnahme gefolgt von einer definitiven Therapie (komplette Rekonstruktion mit Exzision der Ureterocele, Harnleiterneuimplantation oder ggf. Heminephroureterektomie) angesehen. Inzwischen zeigen Studien, dass mit der richtigen Technik in vielen Fällen auf eine Sekundärintervention verzichtet werden kann. Gerade in Einzelnierensystemen und bei intravesikalischen Ureterocelen ist die Inzision oft Methode der Wahl. Über den Goldstandard der besten Technik ist jedoch noch kein Konsensus gefunden worden und es gibt verschiedene erfolgversprechende Ansätze.

Park et al. [69] berichten beispielsweise über eine Erfolgsrate von 55,3 % bzw. nach sekundärer Inzision von 61,7 % bei alleiniger Ureterocelendekompression durch einen Holmium-Laser mit mehreren Löchern in die Ureterocele von kranial nach kaudal nahe der Blasenwand. Haddad et al. [37] beschreiben die Watering Can Technique (bis zu 20 kleine Löcher in anteriore und posteriore Ureterocelenwand mit Holmium-Laser) als definitive Therapie in 68 % der Fälle im Vergleich zu 34 % bei normaler Punktion/Inzision. Andere Erfolgsraten bei intravesikalischen Ureterocelen erreichen bis zu 80 % [21], bei ektopen Ureterocelen nur bis etwa 50 %.

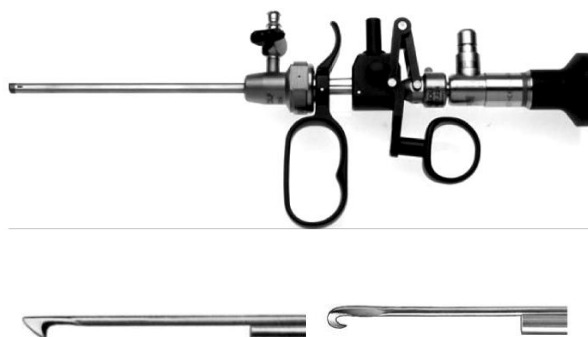


Abbildung 1.15: Zystoresektoskop (oben) mit dem dazugehörigen Häkchen (links unten) und Sichelmesser (rechts unten) zur Ureteroceleninzision (*Bildquelle: Katalog Fa. Storz*)

Durch einen endoskopischen Zugang werden mithilfe eines Zystoskopes zuerst die anatomischen Verhältnisse und die Morphologie der Ureterocele evaluiert, bevor diese inzidiert oder punktiert wird. Die verwendeten Instrumente variieren je nach Präferenz des Operateurs zwischen Bugbee-Elektrode, Häkchen, Messer, Nadel, Resektoskop und weiteren. Die Inzision intravesikalischer Ureterocelen wird dabei mit einer höheren Erfolgsrate beschrieben als die ektoper Ureterocelen [23]. Eine Metaanalyse erfasste als drei Parameter für eine erfolgreiche endoskopische Therapie im Sinne einer geringen Reoperationsrate neben der intravesikalischen Lage der Ureterocele (RR 2,78 CI(95 %) 2,06-3,74 für ektoper Ureterocelen) Ureterocelen in Einzelnierensystemen (RR 3,93 CI(95 %) 1,41-10,93) sowie die Abwesenheit von präoperativem VUR (RR 1,56 CI(95 %) 1,24-1,96) [11].

Die besondere Herausforderung einer erfolgreichen Ureterocelendekompression ist die Gewährleistung eines freien Harnabflusses durch langfristigen Kollaps der Ureterocele ohne, dass ein neu

auftretender VUR entsteht [15].

Wichtig für einen Therapieerfolg ist es dabei, die Inzision eher klein und so tief wie möglich am Übergang von Ureterocele zur Blasenwand zu halten, da so ein Klappenmechanismus erzeugt und VUR verhindert werden kann [75]. Bei ektopen Ureterocelen wird in mancher Literatur eine longitudinale Schlitzung des urethralen Anteils empfohlen [24], andere berichten von einer dadurch gesteigerten Gefahr von neu auftretendem VUR [14], [38]. In den meisten Fällen kann auch bei ektopen Ureterocelen eine vollständige Dekompression durch alleinige intravesikale Punktion erreicht werden.

Regelmäßige sonographische Kontrollen innerhalb der ersten Monate sind entscheidend, um den Erfolg einer suffizienten Dekompression sicherzustellen.

### 1.6.3 Harnleiterneuimplantation und -rekonstruktion

Die Harnleiterneuimplantation mit oder ohne Blasenhalsrekonstruktion ist häufig die Sekundärintervention nach primär endoskopischer Dekompression bei Patienten mit vesikoureterorenalem Reflux. Der entlastete, verschlankte Ureter kann einfacher und mit hoher Erfolgsrate (Refluxfreiheit in über 80 % der Fälle [98]) neu in die Blase implantiert werden. Je nach Dilatation des Ureters ist eine direkte Implantation möglich oder das Lumen muss durch tailoring (Raffung) angepasst werden. Gängige Verfahren stellen die Operation nach Cohen, Lich-Gregoir oder Leadbetter-Politano dar.

In manchen Fällen regeneriert sich nach primärer Ureterocelendekompression die Funktion des M. detrusor vesicae ausreichend, sodass eine sekundäre Rekonstruktion nicht mehr nötig ist. Bei der Blasenhalsrekonstruktion wird meist die keeling-Technik angewandt und mit mehreren Nahtreihen der M. detrusor vesicae gerafft, um einen normalen Blasenhalsdurchmesser herzustellen. So können Komplikationen wie Blasendivertikel verhindert werden [21].

Kleine intravesikale Ureterocelen mit nicht dilatiertem Ureter werden in manchen Fällen erst entdeckt, wenn der als primär angenommene VUR mittels Harnleiterneuimplantation therapiert wird. Während die Blasenhalsrekonstruktion unter den chirurgisch tätigen Kinderurologen einen hohen Stellenwert besitzt, gibt es wenige belastbare Daten, die zeigen würden, dass diese tatsächlich notwendig ist. In Serien mit alleiniger Ureterocelenpunktion sind die Raten an inkontinenten Patienten extrem gering oder gehen gegen null – selbst wenn es sich um ektope Ureterocelen handelt [70]. Bei einer Ureterocelenexzision können die Hinterwand und Teile der Seitenwand belassen werden, um den mukosalen Defekt zu decken. Bei starker Vorwölbung der Ureterocele bis in die Harnröhre (Caecoureterocele) kann dieser in die Urethra reichende Anteil entfernt werden [21].

### 1.6.4 Ureteroureterostomie

Bei der Ureteroureterostomie wird der zur Ureterocele gehörende Oberpolureter abgesetzt und das Ende mit dem Unterpolureter anastomosiert [18]. Dieses Vorgehen ist bei relativ kleinen Ureterocelen ohne VUR und bei Doppelnierensystemen ohne refluxiven Unterpolanteil indiziert. Der distale Teil des kaudalen Harnleiter-Stumpfes mit der Ureterocele bleibt bei dieser Technik in situ zurück. So kann ein der Ureterocele zugehöriger, funktionaler Nierenoberpol suffizient drainiert werden. Die Ureteroureterostomie stellt eine relativ einfache und sichere Methode mit niedrigem perioperativen Risiko und geringer Gefahr eines neu auftretenden VUR dar. In Einzelfällen wurde allerdings die Entstehung eines sogenannten Yo-Yo-Refluxes (Pendel-Reflux) beschrieben. Die klinische Wertigkeit und die absolute Häufigkeit dieses Phänomens ist jedoch unklar und von fraglicher klinischer Relevanz. Bei präoperativer Abwesenheit eines VUR und funktionierendem Nierenanteil kann durch die Ureteroureterostomie eine Operation auf Blasenniveau erspart werden. Laut Lashley 2001 war diese Methode bei 91 % der untersuchten Kinder mit obstruierender Ureterocele (n=23) erfolgreich. Acht dieser Patienten hatten präoperativ einen ipsilateralen Unterpol-VUR und erhielten zusätzlich eine Harnleiterneuimplantation mit Ureterocelenresektion

[54]. Die häufigsten auftretenden Komplikationen der Ureteroureterostomie sind Obstruktion und verzögerte Drainage aus der Anastomose [54].

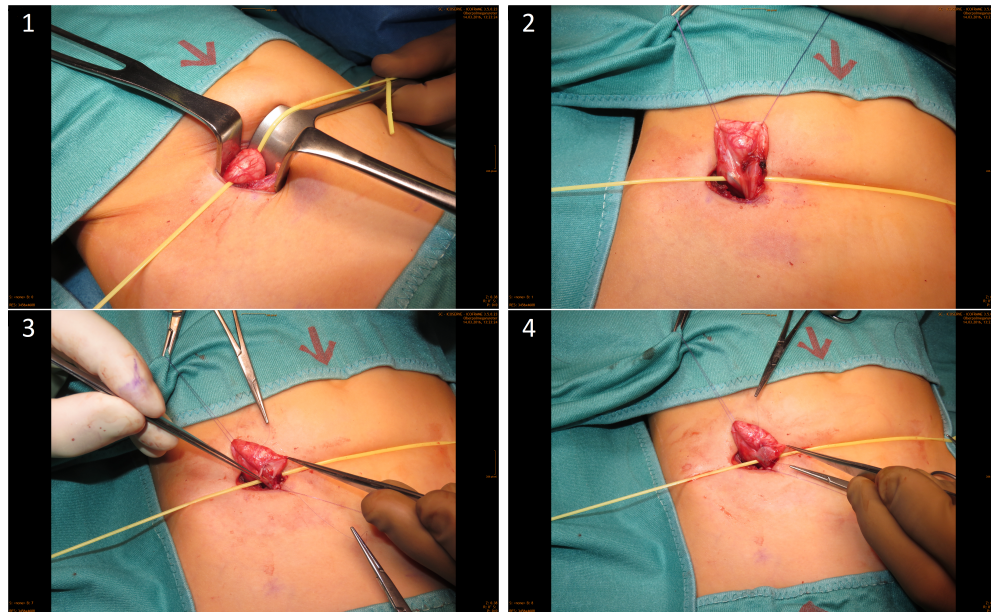


Abbildung 1.16: Operative Schritte bei der Ureteroureterostomie (*Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern*)

### 1.6.5 Heminephroureterektomie

Bei Doppelnierensystem-Ureterocelen besitzt der Oberpol oft wenig bis kaum Funktion. In solchen Fällen kommt eine Heminephroureterektomie in Frage. Das obere Kelchsystem wird gemeinsam mit dem gesamten Ureter oder dem kranialen Ureterteil bis mindestens zur Kreuzung mit den Iliakalgefäßen entfernt. Hierbei gibt es verschiedene Zugangswege (z.B. retroperitoneal, transperitoneal oder laparoskopisch), wobei der retroperitoneale Zugang bevorzugt Anwendung findet, da er keine Mobilisation des Colons benötigt und das Risiko einer Organverletzung geringer ist. Wenn präoperativ kein vesikoureterorener Reflux vorhanden ist, wird die dekomprimierte Ureterocele mit dem Ureterstumpf in situ belassen. Bei großen Ureterocelen kann zur Sicherstellung suffizienter Drainage eine Nährsonde eingelegt werden.

Diese Behandlungsstrategie wurde in älteren publizierten Serien bevorzugt angewandt und war mit Erfolgsraten von bis zu 80 % beschrieben [48]. Bei starker Ureterdilatation und sehr großen Ureterocelen sowie als Sekundärintervention stellt sie auch heute noch eine gute Möglichkeit dar, insbesondere wegen der technischen Entwicklung im Bereich der Laparoskopie [17]. Auch bei älteren Kindern kann sie zum Einsatz kommen, wenn eine Manipulation auf Blasenhalbniveau vermieden werden soll. Es besteht allerdings das Risiko, einen bestehenden VUR nicht beheben zu können. Ein wenig bis nicht funktionaler Nierenanteil allein stellt keine zwingende Indikation für eine Heminephroureterektomie dar. Studien zeigen, dass in den wenigsten Fällen eine Sekundärintervention nach alleiniger primärer Dekompression nötig wird [19]. Eine seltene postoperative Komplikation dieser inzidierten, in situ belassenen Ureterocelen ist die Stressinkontinenz, die durch Vorwölbung der schlaffen Ureterocelenwände in den Blasen Hals verursacht werden kann [47].

Weiterhin in der Literatur stark diskutiert ist die Frage, ob ein funktionsloser Nierenanteil risikoarm in situ belassen werden kann oder zwingend entfernt werden sollte. Manche Studien assoziieren

das Belassen mit einer steigenden Morbidität durch Fibrose, Sklerose oder Inflammation [8]. Andere Studien proklamieren das Ureterclipping, bei dem der nicht funktionierende Nierenanteil durch einen Clip vom Harntransportsystem abgekoppelt wird, als innovative und relativ komplikationsarme Methode [57], [50], [56]. Es besteht die Hypothese, ein nicht entfernter Nierenanteil würde mit einem erhöhten Risiko für arterielle Hypertonie einhergehen [100].

Obwohl in Studien zwar die Besserung einer renalen Hypertonie durch eine Nephrektomie beschrieben wird, zeigen populationsbezogene Untersuchungen eindeutig, dass der Anteil der nephrektomierten Patienten mit tatsächlicher Hypertonie im Verlauf verhältnismäßig sehr klein ist. In Anbetracht der Invasivität und des Komplikationsrisikos ohne klaren Nutzen wird daher keine prophylaktische Nephrektomie empfohlen [79]. Bei fehlender Literatur zu einer möglichen malignen Entartung der in situ belassenen, nicht funktionierenden Nierenanteilen kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko gegenüber dem von beispielsweise multizystischen, dysplastischen Nieren nicht relevant erhöht ist. Eine Ausnahme bilden hier entzündlich veränderte Nieren, beispielsweise bei chronischen Steinerkrankungen [101].

## 2 Zielsetzung

Die Ansichten über das erfolgreiche Management von Ureterocelen gehen in verschiedenen Studien zum Teil weit auseinander und viele gängige Thesen und Theorien werden in späteren Veröffentlichungen widerlegt. Besonders eindrucksvoll wird diese Heterogenität in einer Umfrage von Merguerian et al. dargelegt [61], bei der weltweit Kinderurologen zu ihrer Meinung nach den optimalen Therapiekonzepten von Ureterocelen interviewt wurden. Die teilweise völlig voneinander abweichenden Antworten und die Tatsache, dass die meisten Kinderurologen weniger als zehn Ureterocelenfälle pro Jahr betreuen, verdeutlichen die Dringlichkeit einer gemeinsamen Strategieentwicklung im Management dieser relativ seltenen Fehlbildung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Therapiestrategien, prädiktive Faktoren für Therapieerfolg und -verlauf sowie das langfristige Outcome in der Behandlung von Ureterocelen in einer großen Studienpopulation (n=106) über einen langen Zeitraum hinweg (1995-2016) zu analysieren. Durch das große Patientengut, die breite Zeitspanne mit Patienten aus 21 Jahren kinderurologischer Behandlung und Sicherstellung eines ausreichend langen Follow Ups können hier zusätzlich zur bestehenden Literatur neue Erkenntnisse getroffen werden. Die erhobenen Daten werden in einer deskriptiven Statistik dargestellt und anhand folgender Hypothesen untersucht:

1. Diagnostische und therapeutische Strategien im Verlauf der Zeit bei einer früher (1995-2006) und einer später diagnostizierten Gruppe (2007-2016)
  - Ureterocelen in der späteren Gruppen werden häufiger pränatal diagnostiziert als in der früheren Gruppe
  - Die verwendeten diagnostischen Methoden variieren zwischen den beiden Gruppen
  - Behandlungsstrategien, Komplikationsraten und Outcome unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht
2. Einfluss der Ureterocelengröße auf die klinische Präsentation und die angewandte Therapie-modalität
  - Große Ureterocelen stellen öfter eine Indikation zur chirurgischen Intervention dar als kleine
  - Große Ureterocelen sind mit einer höheren Komplikations- und Reinterventionsrate assoziiert als kleine
  - Große Ureterocelen gehen mit einem höheren Risiko einher, präinterventionell einen Harnwegsinfekt zu erleiden
3. Komplikationen und Outcome im Langzeitverlauf – abhängig von der Ausgangssituation und der durchgeführten Therapie
  - Die abwartende Beobachtung bedarf in den meisten Fällen sekundär einer Intervention
  - Die alleinige Ureteroceleninzision stellt in bestimmten Fällen eine definitive Therapieoption dar
  - Blasenentleerungsstörungen nach primärer Rekonstruktion mit Ureterocelenresektion sind eine selten auftretende Komplikation

Langfristig soll diese Arbeit dazu beitragen, einen Konsens in Diagnostik und Behandlung im Sinne einer Leitlinie für diese komplexe Fehlbildung zu finden, ohne dabei die individuellen Faktoren und anatomischen Besonderheiten jedes einzelnen Patienten außer Acht zu lassen.



### 3 Material und Methoden

Nach Erstellung eines Studienprotokolls, Zusage der Ethikkommission des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern (EK14/18) sowie der Ethikkommission des Klinikums Großhadern München (Projektnummer 19-824) wurde eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten durchgeführt, welche im Zeitraum zwischen 1995 und 2016 in Linz und zwischen 2012 und 2016 in München aufgrund einer Ureterocele in einer dieser beiden Kliniken behandelt wurden. Von der Arbeit ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen sich die meist sonografisch gestellte Verdachtsdiagnose einer Ureterocele zystoskopisch nicht bestätigte oder die nur einmalig aufgrund einer Zweitmeinung vorstellig waren. Insgesamt konnten 100 Kinder aus dem Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern und sechs Kinder aus dem Klinikum Großhadern München identifiziert werden. Allen Linzer Patienten mit einem Follow Up unter 24 Monaten ( $n=37$ ) wurde ein Fragebogen zugesandt, der Verlaufsparmeter abfragte und eine Empfehlung zur Nachuntersuchung aussprach, welche vor allem bei komplikationslosem Verlauf in der Pubertätszeit oft vergessen wird.

Unter Zuhilfenahme des Krankenhausinformationssystems (SAP) des Klinikums Großhadern sowie des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern wurden aus dem Patientenkollektiv alle für die Arbeit relevanten Parameter wie Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Diagnosestellung, Zeitpunkt und Art der Diagnostik, Art der Ureterocele, Nierenfunktionsparameter, Art und Zeitpunkt sowie Komplikationen der Primärtherapie, Nierenfunktionskontrolle, Sekundärintervention und Outcome erfasst und in einem Microsoft Excel Sheet systematisch und anonymisiert zur weiteren Analyse vermerkt. Unter Primärintervention ist in dieser Untersuchung die initiale Therapie zu verstehen, die bei dem Patienten durchgeführt wurde, beispielsweise die abwartende Beobachtung oder ein operativer Eingriff. Die Sekundärintervention beschreibt die der Primärintervention folgende Therapie, wie zum Beispiel ein weiterer operativer Eingriff, ein operativer Ersteingriff nach fehlgeschlagener abwartender Beobachtung oder die die Beobachtung und klinische Verlaufskontrolle nach erfolgreicher Primärintervention. Weitere Eingriffe im Follow Up wurden als ungeplante Reinterventionen definiert. In einer deskriptiven Statistik wurden anhand der Parameter Untergruppen für die verschiedenen Fragestellungen gebildet, mithilfe des Student'schen t-tests und des Fisher's Exact Tests statistisch ausgewertet und in univariaten Analysen unter Berücksichtigung der Vergleichbarkeit einander gegenübergestellt.

Zusätzlich wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um verschiedene Prädiktoren für eine erfolgreiche Primärintervention (d.h. keine sekundäre chirurgische Intervention notwendig) zu identifizieren und die Ureterocelengröße als unabhängige prädiktive Variable zu untersuchen. Eine multivariate Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren, bei dem durch das Zusammenspiel mehrerer unabhängiger Variablen (Prädiktoren) eine abhängige Variable (Kriterium) vorhergesagt werden kann. Die Vorhersagekraft hängt dabei stark von den Zusammenhängen der einzelnen Prädiktoren mit diesem Kriterium ab und kann in einer multiplen linearen Regressionsgleichung berechnet werden.

Zudem wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und eine ROC-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve) zu den relevanten Variablen erstellt. Diese vermittelt einen Überblick über die diagnostische Qualität der Prädiktoren und visualisiert diese anhand der Annäherung an einen Wert optimaler Sensitivität und Spezifität. Die bei dieser Gleichung entstehende area under curve (AUC) stellt einen Wert zwischen 0 und 1 dar, mithilfe dessen das Qualitätsmaß ausgedrückt werden kann. Wenn der Wert nahe 0,5 liegt, ist das Ergebnis nur Teil eines Zufallsprozesses, mit Annäherung des AUC-Wertes an 1 steigt die Qualität der Variablen als Prädiktor für das Kriterium.

### 3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 106 Patienten (Linz: 100, Großhadern: 6) mit insgesamt 110 Ureterocelen (Linz: 104, Großhadern: 6) eingeschlossen. Das deutlich kleinere Patientengut in Großhadern lässt sich dadurch erklären, dass die Kinderurologie der Urologischen Klinik erst seit 2012 besteht und noch im Aufbau begriffen ist. Im Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern besteht die kinderurologische Abteilung bereits seit 1995 und wurde mit der Zeit sukzessive erweitert, sodass sich das Einzugsgebiet über die Jahre hinweg von Lokalebene auf ganz Österreich und darüber hinaus erweiterte.

Um die Entwicklung der Diagnostik und Therapie über die Zeit beobachten zu können, wurde das Patientenkollektiv für gewisse Fragestellungen in eine früher (1995-2006) und eine später (2007-2016) diagnostizierte Gruppe eingeteilt. Die Einteilung wurde neben der numerischen Vergleichbarkeit der Gruppengrößen auch aufgrund des medizinischen Paradigmenwechsels nach der Jahrtausendwende vorgenommen, im Zuge dessen sich neue medizinische Konzepte entwickelten und ein chirurgischer Wandel hin zu minimalinvasiveren Methoden stattfand.

Die in die Studie eingeschlossenen Kinder waren bei der Erstvorstellung zwischen 0 und 274 Monate alt (Median: Zwei Monate, Mittelwert: 14 Monate). Das Follow Up lag im Mittel bei 66 Monaten, median bei 50 Monaten mit einer Spannweite zwischen 0 und 230 Monaten und betrug nach Auswertung der Fragebögen bei 77 % der Patienten über 24 Monate. Abbildung 3.1 zeigt die Geschlechterverteilung, die Seitenverteilung der Ureterocelen, das Auftreten in einem Einzel- oder Doppelnierensystem beziehungsweise das Vorliegen eines Ureter fissus.

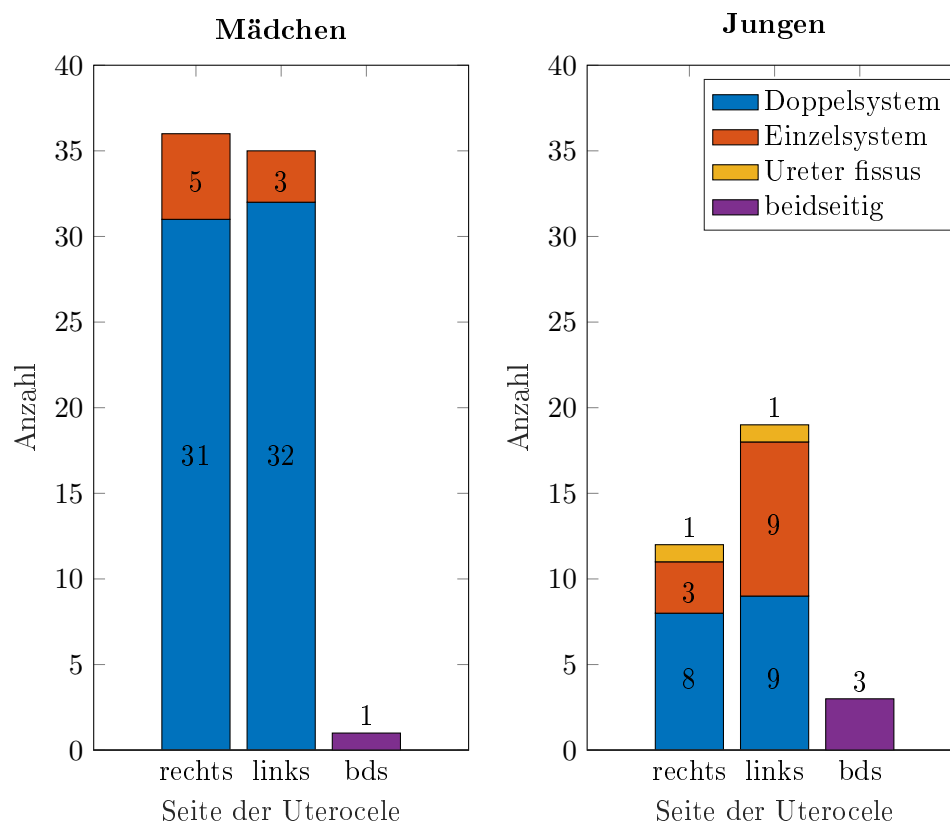


Abbildung 3.1: Einteilung der Ureterocelen

Der Sonographiebefund der Nieren im Rahmen der Erstdiagnostik ist in Tabelle 3.1 dargestellt. Die Diagnosestellung erfolgte, wie in Graphik 3.2 einsehbar, bei 33 % der Patienten pränatal und



Tabelle 3.1: Sonographiebefund der Nieren bei Erstdiagnose (n=98)

	<b>Doppelsystem</b> Celenanteil, n=83	<b>Einzelsystem</b> n=20	<b>beidseits</b> n=4	<b>kontralateral</b> n=94
unauffällig	9 (11 %)	2 (10 %)		76 (81 %)
MU, HN > Grad III SFU	49 (59 %)	7 (35 %)	4 (100 %)	4 (4 %)
MU, HN ≤ Grad III SFU	23 (28 %)	6 (30 %)		
HN ohne MU	1 (1 %)			13 (14 %)
dysplastisch	1 (1 %)	5 (25 %)		1 (1 %)

bei 31 % der Patienten postnatal durch Sonographie. 20 % wurden postnatal durch einen Harnwegsinfekt symptomatisch und ein Patient durch Restharnbildung und Stakkato-Miktion. Bei 15 % der Patienten war der Grund für die Diagnosestellung nicht eruierbar.

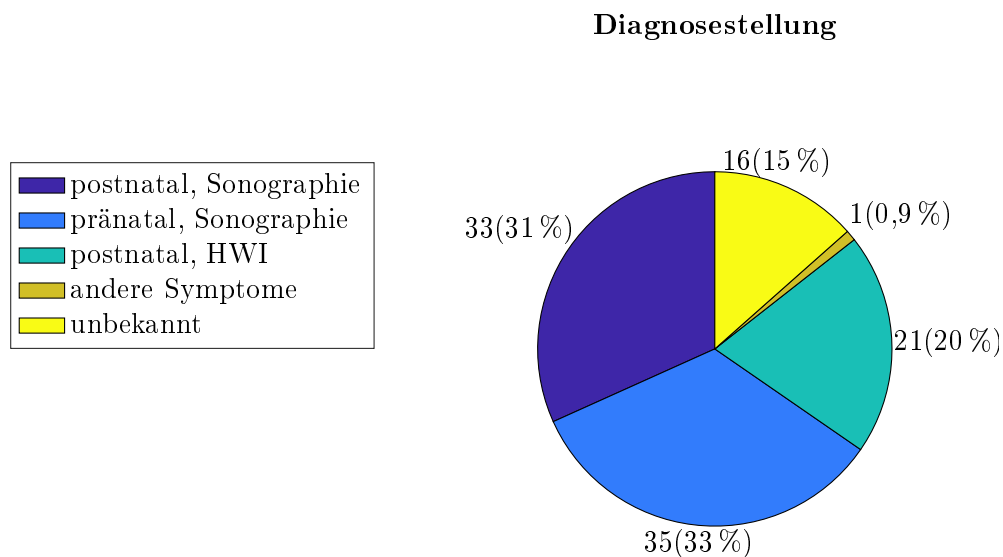


Abbildung 3.2: Art der Diagnosestellung

Die Größe der Ureterocelen wurde primär sonographisch bestimmt und mit dem maximalen Durchmesser (Minimalwert: 4 mm, Maximalwert: 40 mm) angegeben. In etwa einem von sechs Fällen wurden hier allerdings keine numerischen Angaben gemacht, sondern nur subjektiv vergleichend von der Größe gesprochen (z.B. "kirschgroß", „klein“, „blasenausfüllend"), wodurch die Datenerfassung erschwert wurde. Diese Patienten (n=17) wurden anhand der Beschreibung in kleine und große Ureterocelen eingeteilt (n=8 „klein“, n=9 „groß“) und jeweils einer Gruppen zugeordnet. Es konnten zwei Untergruppen gebildet werden mit der Gruppe A: Groß ( $\geq 15$  mm gemessen oder durch Beschreibung des Kinderurologen vermutbar: 52 Patienten) und der Gruppe B: Klein ( $< 15$  mm gemessen oder durch Beschreibung des Kinderurologen vermutbar: 54 Patienten). Der Median von 14 mm und der mittlere Durchmesser von 16 mm wurden aus den vorhandenen numerischen Daten (n=87) errechnet. Durch die Trennung nahe des Medians entstanden zwei nahezu gleich große und gut vergleichbare Gruppen. Zudem stellt die Größe um 15 mm auch in Hinblick auf das klinische Ermessen in der Erfahrung der Autoren eine sinnvolle Differenzierungsgrundlage dar. Uns sind keine Literaturgrundlagen für die Einteilung von Ureterocelen in klein und groß oder bereits bestehende Daten zur größenabhängigen Risikostratifizierung bekannt.

Abbildung 3.3 zeigt die Verteilung der Größen. Für die Darstellung und die statistische Auswertung wurde als numerischer Wert für die nicht gemessenen Größen der Mittelwert der jeweiligen Gruppe angenommen, also 8 mm für die Ureterocelen der Gruppe B und 24 mm für die Ureterocelen der Gruppe A.

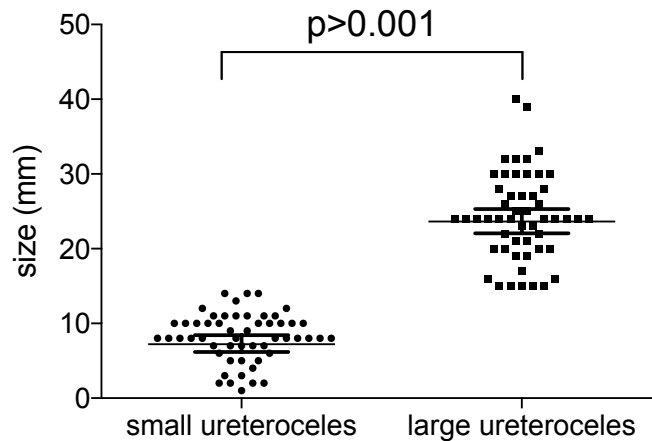


Abbildung 3.3: Verteilung der Ureterocelengröße anhand des maximalen Durchmessers

## 3.2 Graduierung des vesikoureterorenenal Reflux und der Nierenfunktion

Die primäre Diagnostik bei Ureterocelen folgt keinem standardisierten Ablauf. Je nach klinischer Präsentation und Diagnosemodus (prä-, postnatal, symptomatisch) wurden unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt. Alle Patienten wurden sonografisch evaluiert, zusätzlich gehörte zum Basisassessment eine Nierenfunktionsszintigraphie bei 99,1 % der Kinder ( $n=105$ ) sowie eine Miktionszystourethrographie bei 93,4 % der Kinder ( $n=99$ ). 16 Patienten (15 %) erhielten zudem eine Magnetresonanztomographie des Urogenitaltraktes (UMRI) und zwölf Patienten (11,3 %) ein intravenöses Pyelogramm (intravenöse Gabe von Kontrastmittel gefolgt von regelmäßiger Röntgenbildgebung des Urogenitaltraktes während der Ausscheidungsphase) in der Primärdiagnostik.

### 3.2.1 Nierenszintigraphie

In der nuklearmedizinischen Diagnostik kam bei 105 Patienten eine Nierenszintigraphie zum Einsatz, entweder eine MAG3-Untersuchung (81 Fälle) oder ein DMSA-Scan (24 Fälle). Um diese Untersuchungen kindgerecht durchzuführen (siehe auch Abbildung 3.4), wurden die Eltern ausgiebig aufgeklärt und es wurde eine ruhige Atmosphäre geschaffen. Durch Spielsachen und Vakuumkissen wurden Bewegungsartefakte möglichst gering gehalten, sodass nur in seltenen Fällen eine Sedierung indiziert war [65].

Bei der MAG3-Untersuchung wurde den Kindern in Rückenlage nach intravenöser Hydrierung und Entleerung der Blase der radioaktive Tracer Tc-99m-Mercaptoacetyltriglycin injiziert. Anschließend wurde, teilweise in Sedierung, die renale Clearance, die seitengetrennte Nierenfunktion sowie die Exkretion des Stoffes über die ableitenden Harnwege beurteilt. Hierfür fertigte eine Gamma-Kamera in regelmäßigen Zeitabständen Aufnahmen der Traceranreicherung im Nierenparenchym (Beginn nach etwa zwei Minuten) sowie der Ausscheidung an, bis die Substanz restlos eliminiert war. Die daraus resultierende MAG3-Szintigraphiekurve sollte beim Normalbefund nach

einem Gipfel bei  $T_{max}$  (nach etwa drei Minuten) zügig abfallen. Zeigte sich beim Kurvenanstieg vor  $T_{max}$  eine Verzögerung, konnte von einer verlängerten Transitzeit (z.B. bei Hydronephrose) ausgegangen werden. Bei einer Abflussstörung zeigte sich nach  $T_{max}$  eine Verzögerung des Kurvenabfalls.

Um zwischen obstruierender und funktioneller Nierenbeckendilatation unterscheiden zu können, wurde zudem nach einem bestimmten Protokoll (Standard ist hierbei F-15 oder F+20) 15 Minuten vor bzw. 20 Minuten nach der Tracerinjektion einmalig Furosemid verabreicht und beurteilt, ob der Tracer dadurch vollständig ausgewaschen wurde. War dies nicht der Fall, konnte von einer Obstruktion ausgegangen werden [39]. Die MAG3-Szintigraphie kann allerdings erst bei Patienten ab einem Alter von vier bis sechs Wochen durchgeführt werden, da bei jüngeren Kindern die entsprechenden Ionenkanäle noch nicht ausreichend exprimiert werden [65]. Konnte bei ausgeprägter Dilatation aufgrund der mangelnden Flüssigkeitsbelastung zum Zeitpunkt der maximalen Tracerkonzentration eine relevante Obstruktion nicht sicher ausgeschlossen werden, sprach man von einem equivokalen Kurvenverlauf. Wenn auch nach Furosemidgabe kein ausreichender Abfluss aus dem harnableitenden System erzielt werden konnte, war eine Postmiktionsaufnahme in stehender Position etwa eine Stunde nach Tracerinjektion indiziert.

In unserer Datenanalyse ( $n=81$ ) zeigte sich auf der ureterocelenabhängigen Seite bei zwölf Patienten (14,8 %) ein obstruktiven Kurvenverlauf, bei 53 Patienten (65,4 %) ein unauffälliger MAG3-Befund und bei 16 Patienten (19,8 %) betrug die Differential-Nierenfunktion des ureterocelenabhängigen Nierenanteils unter 10 %. In diesen Fällen einer so geringen anteiligen Funktion kann der Kurvenverlauf keinen Aufschluss über eine mögliche relevante Abflussbehinderung geben. In der MAG3-Kontrolle, die im FollowUp bei manchen Kindern durchgeführt wurde ( $n=41$ ), zeigten sich 80 % der Patienten ( $n=33$ ) ohne Obstruktion, bei vier Kindern (9,8 %) war die Kurve equivokal und bei fünf Patienten (12,2 %) zeigte sich ein obstruktiver Kurvenverlauf.



Abbildung 3.4: Nuklearmedizin des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern. Das Kind befindet sich in Rückenlage durch eine Vakuummatratze fixiert unter der Gamma-Kamera. (Bildquelle: Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern)

Die Tracersubstanz  $^{99m}\text{Tc}$ -Dimercaptobornsteinsäure beim DMSA-Scan wurde den Kindern etwa 2-3 h vor der Untersuchung injiziert. Durch ausreichende Hydrierung konnte eine vermehrte Diurese und dadurch reduzierte Restaktivität des Radiopharmakons im Nierenbecken gewährleistet

werden [72]. Aufgrund der fixierten Bindung an die proximalen Tubuli und der nur geringen renalen Ausscheidung konnte hiermit das Nierenparenchym und die Funktion beurteilt werden. Für die Bildgebung fertigte die Gamma-Kamera Aufnahmen aus unterschiedlichen Perspektiven an, dabei rotierte sie um das Kind in Rückenlage und erstellte eine dreidimensionale Rekonstruktion der Nieren, wie in Abbildung 3.4 gezeigt. Es konnten reversible und irreversible Speicherdefekte und Nierenfunktionseinschränkungen durch beispielsweise Entzündungen diagnostiziert werden [9]. In unserer Studie hatten von 24 Kindern acht Kinder einen Normalbefund, 14 Kinder eine Funktionseinschränkung und zwei Kinder eine annähernd funktionslose Niere (DRF <10 %).

Bei insgesamt 71 Patienten wurde zudem die relative Nierenfunktion des ureterocelenabhängigen Systems mittels Szintigrafie (DMSA n=30, MAG3 n=41) im Verlauf nach Primärtherapie kontrolliert. Diese blieb in 51 Fällen annähernd unverändert, verbesserte sich bei acht Patienten und verschlechterte sich in zehn Fällen. Bei zwei Patienten mit beidseitiger Ureterocele verschob sich das Seitenverhältnis zugunsten der linken Niere. Aufgrund der inkohärenten und nur bei entsprechender Klinik der Kinder durchgeführten Kontroll-Szintigraphien können aus diesen Daten jedoch keine im Ergebnisteil verwertbaren Schlüsse gezogen werden.

### 3.2.2 Miktionszystourethrographie

Bei 99 Patienten wurde vor einer ersten Intervention eine Miktionszystourethrographie (MCUG) durchgeführt. Hierbei wurde in Rückenlage unter sterilen Bedingungen und nach Aufklärung der Eltern transurethral ein Blasenkatheter (6-8 Ch) bzw. eine Nährsonde (4,5-6 Ch) gelegt. Das langsame Auffüllen der Blase mit jodhaltigem Röntgenkontrastmittel (z.B. Jopamiro 200 mg J/ml, Bracco, Mailand, I) erfolgte je nach Katheterkaliber entweder per Tropfinfusion oder per langsamer Injektion bei der Verwendung von dünnen Nährsonden. Unter kindgerechten Bedingungen (siehe Abbildung 3.5) erfolgte eine Blasenfüllung bis zum Erreichen der funktionellen Blasenkapazität.

Vor, während und nach der Miktion wurden unter strengem Einblenden mittels gepulster, digitaler Fluoroskopie anteriore-posteriore und seitliche Durchleuchtungs-Röntgenaufnahmen des Abdomens mit Nieren, Harnleitern, Blase und Harnröhre angefertigt, um einen vesikoureterorenenal Reflux oder anatomische Auffälligkeiten zu detektieren. Standard, insbesondere bei Säuglingen war die Durchführung mehrerer Zyklen, um die Genauigkeit der Untersuchung zu verbessern [35]. Postinterventionell erhielten die Kinder, welche nicht ohnehin unter antibiotischer Dauerprophylaxe standen, eine antibiotische Postexpositionsprophylaxe, um iatrogen verursachte Harnwegsinfekte zu vermeiden [3]. Die Ergebnisse der Miktionszystourethrogramme können in Tabelle 3.2 eingesehen werden.

Tabelle 3.2: MCUG Befund (n=99, 103 Ureterocelen)

VUR	Anzahl
unauffällig	54 (52,4 %)
ipsilateral Unterpol	31 (30,1 %)
ipsilateral Oberpol/ beide Systeme	5 (4,9 %)
beidseits (ipsilateral Unterpol)	9 (8,7 %)
kontralateral	4 (3,9 %)



Abbildung 3.5: Kindgerechte MCUG-Untersuchung mit Röntgengiraffe "Gisela" (*Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern*)

### 3.3 Operationstechniken

In der primären Therapie wurden neben der abwartenden Beobachtung in einer ausgewählten Untergruppe verschiedene Operationstechniken angewandt. Abwartende Beobachtung war das Mittel der Wahl bei asymptomatischen Patienten mit kleiner Ureterocele und in Abwesenheit von Harnwegsinfekten, Nierenfunktionsverlust und VUR ( $n=18$ ). Das übrige Patientenkollektiv teilt sich in endoskopische und offene Operationsverfahren. Abbildung 3.6 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen angewandten OP-Techniken. Während in Kapitel 1.6 bereits der allgemeine Ablauf der verschiedenen Operationen beschrieben wurde, wird im folgenden noch einmal genauer auf die am häufigsten angewandten Techniken eingegangen.

Das Alter bei der Primärintervention lag im Mittel bei 19,3 Monaten und median bei 5 Monaten mit einer Spannweite von 0 bis 276 Monaten.

#### 3.3.1 Endoskopische Verfahren

Bei den endoskopischen Verfahren wurde mit einem Urethrozystoskop die Harnröhre, der Blasen Hals und die Blase mit der darin befindlichen Ureterocele sowie den Ureterostien nach strukturellen oder anatomischen Auffälligkeiten sowie Lage-Besonderheiten beurteilt. Die Ureterocele wurde aufgesucht und auf verschiedene Arten eröffnet und so zum Kollabieren gebracht. Bei der Punktion wurde sie mit einem spitzen Instrument (z.B. Nadel, Bugbee-Elektrode oder Häkchen) mehrfach punktiert. Wenn die Ureterocele endoskopierbar war, wurde unter Sicht an mehreren Stellen von innen aus die Wand durchstoßen und evaluiert, ob die Ureterocele endgültig zusammenfiel. Bei der Ureteroceleninzision wurde ein Urethrotom basisnah zur Schlitzung verwendet, ein etwa 0,5 cm langer Schnitt gesetzt und die Ureterocele danach mit dem Instrument entriert. In der gleichen Sitzung konnte jeweils eine endoskopische Antirefluxplastik (Unterspritzung der Ostien) vorgenommen werden. Das war in unserer Studie bei einem Patienten der Fall. Ein anderer Patient mit endoskopischer Schlitzung erhielt eine Ureterocutaneostomie rechts bei beidseitiger Ureterocele. Zum Abschluss der transurethralen Operation erfolgte die Einlage eines Katheters (z.B. 8 Ch).

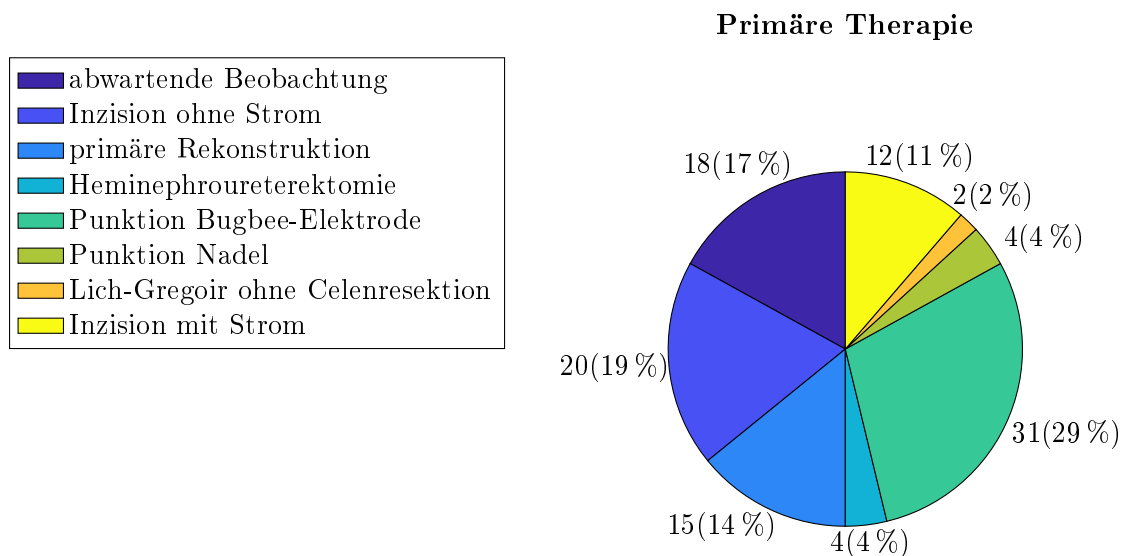


Abbildung 3.6: Operationstechniken

### 3.3.2 Offene Verfahren

Bei offenen Operationen besteht die Möglichkeit einer primären Rekonstruktion mit Harnleiter-Neuimplantation und gegebenenfalls vollständiger Resektion der Ureterocele (wahlweise mit Ureteroureterostomie (n=1) oder mit Ureteropyelostomie (n=1)) oder einer primären Heminephroureterektomie. Da die meisten Kinder (80,2 %) in der Nierenszintigraphie eine ureterocelenabhängige relative Nierenfunktion von über 10 % hatten, wurde bei der Wahl der Behandlungsstrategie häufig auf rekonstruktive anstelle von ablativen Operationsverfahren zurückgegriffen.

Bei der Harnleiter-Neuimplantation gibt es verschiedene Techniken, beispielsweise nach Leadbetter-Politano, Lich-Gregoir oder Mathisen. In dieser Arbeit wird beispielhaft die vorwiegend verwendete Methode nach Cohen vorgestellt. Hierbei wurde eine Pfannenstielineinzision durchgeführt, die Bauchfaszie quer inzidiert, die Rektusbäuche auseinandergedrängt und das Spatium prävesicale sowie die vordere Blasenwand dargestellt. Nach dem Setzen zweier Haltenähte an der Blasenvorderwand wurde die Blase quer eröffnet und ein Wundspreizer eingebracht. Die Ostien wurden inspiziert und mit Nährsonden intubiert. Die Ureterocele wurde inzidiert und nach Umschneiden der betroffenen Ostien en bloc und mithilfe einer Ureterolyse soweit wie möglich reseziert (Bei der Methode nach Lich-Gregoir ist dies nicht möglich, da die gesamte Präparation extravasikal abläuft). Der Detrusor wurde mit Raffungsnähten (z.B. Monocryl 5.0) adaptiert und die Schleimhaut über der Ureterocele mit Nähten (z.B. Monocryl 6.0) verschlossen. Dabei wurde auf anatomisch korrekte Rekonstruktion des Blasenhalses geachtet. Es folgte die Präparation eines submukösen Tunnels. Bei Inkongruenz der Durchmesser fand ein Tapering der Harnleiter statt, bevor diese durch den Tunnel hindurchgezogen, ggf. anastomosiert und mit Einzelknopfnähten (z.B. Monocryl 6.0) adaptiert wurden. Nach Schienung der Ureteren und dem Verschluss residueller Schleimhautlücken wurde die Blase mit fortlaufender Naht (z.B. Vicryl 4.0) doppelschichtig verschlossen und eine Dichtigkeitsprüfung durchgeführt, bevor Muskulatur, Subkutangewebe und Haut verschlossen wurden.

Bei der Heminephroureterektomie wurde über einen retroperitonealen Flankenschnitt die Niere präpariert und die gesamte Niere mit den beiden Doppelnierensystem-Ureteren dargestellt. Die Platzierung eines Ureter-Katheters konnte bei der Unterscheidung der beiden Nierenanteile hilf-

reich sein. Nachdem Harnleiter und Blutgefäße des zu entfernenden Nierenanteils aufgesucht und freigelegt wurden, wurden diese vor der Durchtrennung abgeklemmt, da durch die entstehende Hypoperfusion das zu entfernende Gewebe abblasste und so gut differenziert werden konnte. Nach Absetzen des Ureters konnte mithilfe des proximalen Stumpfes die anterolaterale Oberfläche dargestellt und nach irregulären akzessorischen Gefäßen abgesucht werden. Diese Absetzung des Harnleiters erfolgte so distal wie möglich.

Zusätzlich zur Primärintervention wurde bei acht der männlichen Patienten intraoperativ eine Circumcision durchgeführt. Bei insgesamt vier Kindern (2x Bugbee-Punktion, 2x Rekonstruktion) wurde vor der ersten Operation in Linz bzw. Großhadern bereits eine frustrane Ureterocelenschlitzung in einem anderen Haus vorgenommen.





## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie wurden in folgende drei Kategorien gegliedert:

1. Entwicklungen im Management von Ureterocelen über den Lauf der Zeit hinweg. Das Patientenkollektiv wurde hierfür in eine zeitlich früher (Erstvorstellung 1995-2006) und eine später diagnostizierte Gruppe (Erstvorstellung 2007-2016) aufgeteilt.
2. Einfluss der Ureterocelengröße auf die Notwendigkeit weiterer Interventionen, auf die Wahl der therapeutischen Strategie und auf das Risiko, vor der ersten Intervention an einem Harnwegsinfekt zu erkranken. Verglichen wurden Patienten mit großen ( $\geq 15$  mm) und kleinen Ureterocelen ( $< 15$  mm).
3. Langfristige Ergebnisse nach Behandlung einer Ureterocele bei einer Subgruppe mit mindestens 5 Jahren Nachbeobachtungszeit. Komplikationen wie Harnwegsinfekte, erneute Reinterventionen, Blasenentleerungsstörungen und vesikoureterorenenaler Reflux wurden beurteilt. Zusätzlich wurden die verschiedenen Behandlungsstrategien einander gegenüber gestellt und die Ergebnisse verglichen, wobei das Patientengut in eine abwartend beobachtete, eine endoskopische und eine offen operative Gruppe unterteilt wurde.

### 4.1 Entwicklung des Managements im zeitlichen Verlauf

Die im Gesamtzeitraum zwischen 1995 und 2016 erstdiagnostizierten Ureterocelen wurden zum Vergleich in eine frühere (1995-2006,  $n=49$ ) und eine spätere Gruppe (2007-2016,  $n=57$ ) aufgeteilt. Dabei waren die Patienten bei Erstvorstellung in der früheren Gruppe im Mittel 9,65 Monate alt (Median: zwei Monate) in der späteren 18,51 Monate (Median: drei Monate;  $p(\text{unpaired t-test})=0,27$ ). Dieser Unterschied im Durchschnittsalter beruht auf insgesamt zwölf „Ausreißern“ in beiden Gruppen, folglich wurden anschließend die Mittelwerte nur aus denjenigen Patienten gebildet, die innerhalb der ersten zwei Lebensjahre diagnostiziert wurden ( $n=94$ ). In dieser deutlich repräsentativeren Gruppe ließ sich ein Mittelwert von 2,91 Monaten (Median: 1 Monat) in der früheren und von 3,98 (Median: 2 Monate) in der späteren Gruppe feststellen ( $p=0,85$ ), wie in Tabelle 4.1 gezeigt wird.

Tabelle 4.1: Durchschnittsalter [m] bei Erstvorstellung

	frühe Gruppe	späte Gruppe	p-Wert (t-test)
inklusive "Ausreißer"	9,65 ( $n=57$ )	18,51 ( $n=49$ )	0,27
exklusive "Ausreißer"	2,91 ( $n=51$ )	3,98 ( $n=43$ )	0,85

Zusammenfassend konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der Kinder bei Diagnosestellung in der früheren und der späteren Gruppe festgestellt werden.

Abbildung 4.1 zeigt die Anzahl von Erstdiagnosen von Ureterocelen pro Jahr über den in die Serie eingeschlossenen Zeitraum. Es lässt sich ein nicht signifikanter Trend ( $p=0,065$ ) erkennen, dass in rezenten Jahren mehr Ureterocelen pro Jahr zugewiesen und behandelt wurden als früher. Da die absoluten Fallzahlen aber insgesamt vergleichsweise gering sind, weist die Verlaufskurve starke Schwankungen zwischen den einzelnen Jahren auf.

Der Mittelwert an Neuvorstellungen von Patienten mit Ureterocele lag in der früheren Gruppe bei 4,1 Fällen pro Jahr, in der späteren bei 5,7 Fällen pro Jahr.

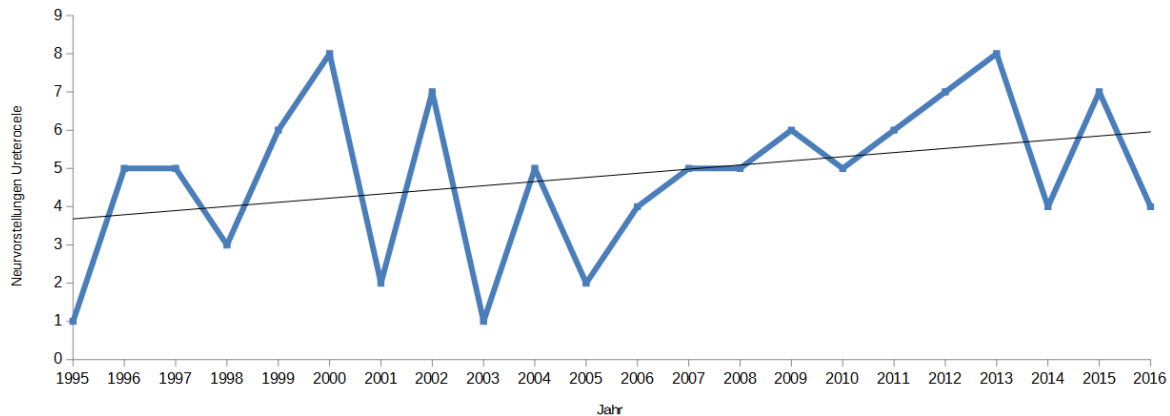


Abbildung 4.1: Anzahl der Neuvorstellungen von Ureterocelen-Patienten pro Jahr über den in die Serie eingeschlossenen Zeitraum

Eine weitere Hypothese war, dass Ureterocelen in der früheren Gruppe öfter erst durch das Auftreten klinischer Symptome diagnostiziert wurden und heutzutage vermehrt im Rahmen von pränatalen oder Vorsorgeuntersuchungen auffallen. Diagramm 4.2 zeigt auf, wie oft die Ureterocele in der prä- bzw. postnatalen Sonographie, anhand von HWI oder anderer klinischer Symptome festgestellt wurde und in wie vielen Fällen der Diagnosemodus unbekannt war. Eine univariate Analyse zeigte, dass es zwischen der früheren und späteren Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,12$ ) in der Anzahl der pränatal durch Sonographie diagnostizierten Ureterocelen gab.

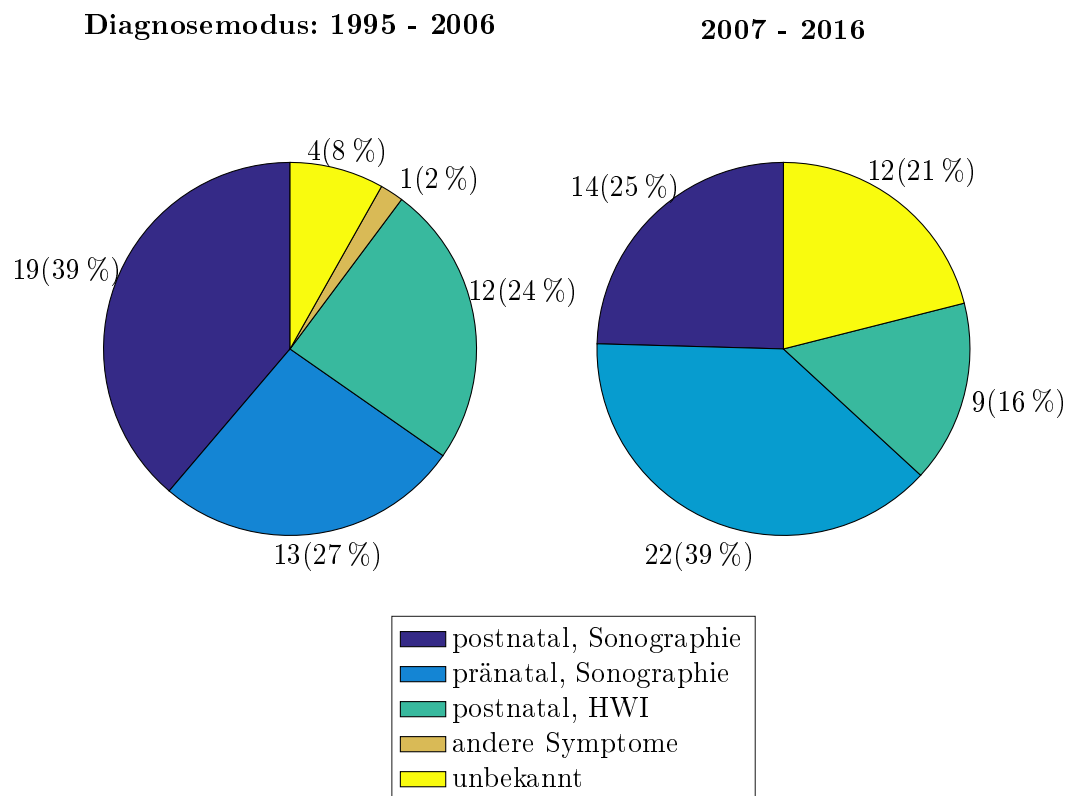


Abbildung 4.2: Diagnosemodus im Vergleich der früheren und späteren Gruppe

Auch bei der primär im Ultraschall evaluierten Ureterocelengröße konnten keine eindeutigen Unterschiede über den Verlauf der Zeit festgestellt werden. In der früheren Gruppe hatten 30 Kinder (52,6 %) große und 27 Kinder (47,3 %) kleine Ureterocelen, in der späteren Gruppe 22 Kinder (44,9 %) große und 27 Kinder (55,1 %) kleine Ureterocelen. Während ein Trend hin zu kleineren Ureterocelen (55,1 % vs. 47,3 %) in der späteren Gruppe erkennbar war, zeigte sich dieser als nicht signifikant ( $p=0,44$ ). Diagramm 4.3 veranschaulicht die verschiedenen zur Diagnostik eingesetzten Methoden. Das früher diagnostisch häufiger ( $n=11$ ) verwendete IVP kommt heutzutage kaum noch ( $n=1$ ) zum Einsatz.

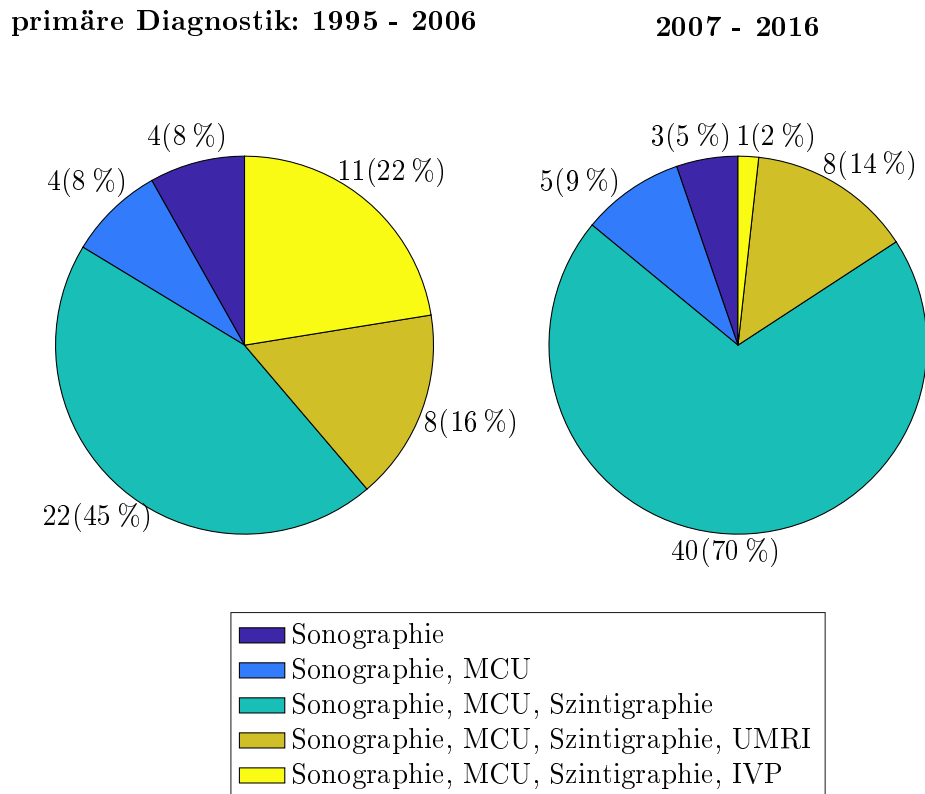


Abbildung 4.3: Diagnostik im Vergleich der früheren und späteren Gruppe

Bezüglich des primären Managements standen früher wie heute die gleichen therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung, diese sind in Abbildung 4.4 abgebildet. Auch wenn es einen Trend in Richtung einer weniger invasiven Behandlungsstrategie gibt (abwartende Beobachtung in der früheren ( $n=6$ ) versus in der späteren Gruppe ( $n=12$ )), war der Unterschied in der Anzahl der primär angewandten abwartenden Beobachtungen nicht signifikant ( $p=0,203$ ). Bei den operierten Patienten (ohne abwartende Beobachtung:  $n=47$  in der früheren und  $n=45$  in der späteren Gruppe) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer primär endoskopischen und einer primär offenen Herangehensweise festgestellt werden ( $p=1,0$ ), wobei die Heminephroureterektomie als primäre operative Option in der späten Gruppe nicht mehr praktiziert wurde.

Die Unterschiede in der Sekundärintervention werden in Diagramm 4.5 aufgezeigt. Während in der früheren Gruppe öfter keine Sekundärintervention indiziert war, kamen in der späteren Gruppe öfter endoskopische Verfahren zum Einsatz. Auch nach primär endoskopischer Inzision war die Wahl einer sekundären Behandlungsstrategie in beiden Gruppen recht ausgeglichen (siehe 4.6). Entweder bedurfte es keiner Sekundärintervention (früh: 38 %, spät: 27 %) oder es kamen endoskopische (früh: 3 %, spät: 15 %), rekonstruktive (früh: 47 %, spät: 52 %) oder ablativ (früh: 12 %, spät: 6 %) Verfahren zum Einsatz.

**primäres Management: 1995 - 2006**

**2007 - 2016**

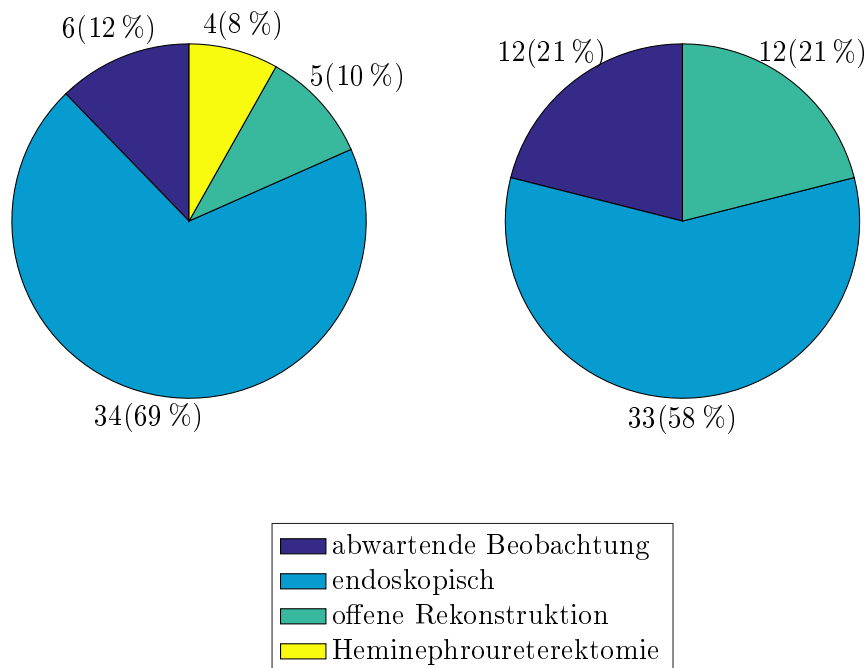


Abbildung 4.4: primäres Management im Vergleich der früheren und späteren Gruppe

**sekundäre Interventionen: 1995 - 2006**

**2007 - 2016**

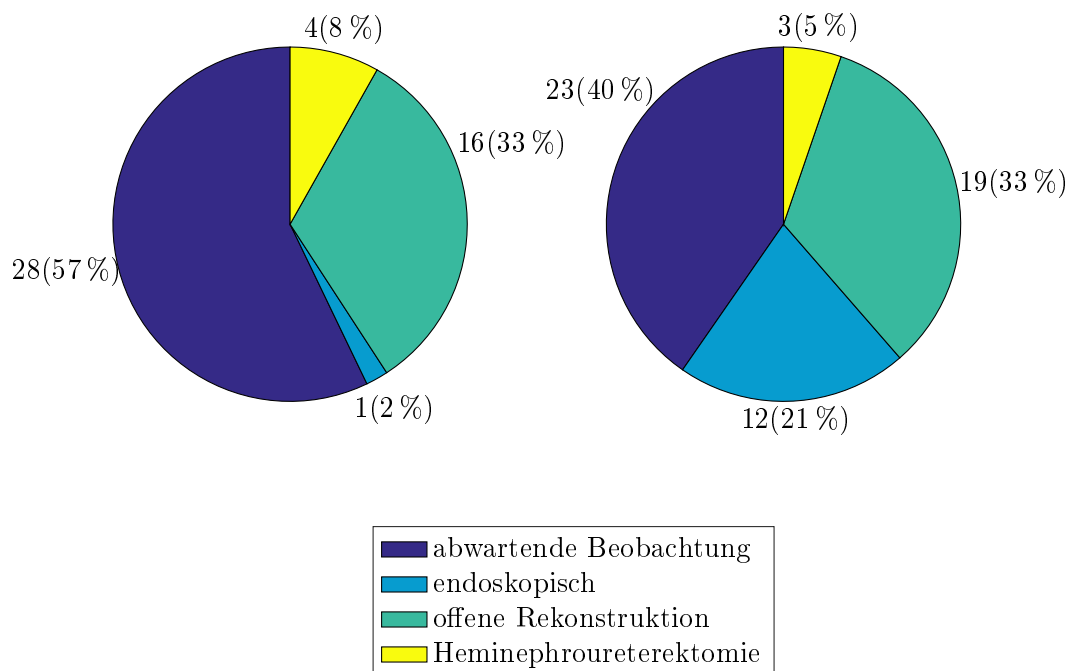


Abbildung 4.5: Sekundärinterventionen im Vergleich der früheren und späteren Gruppe

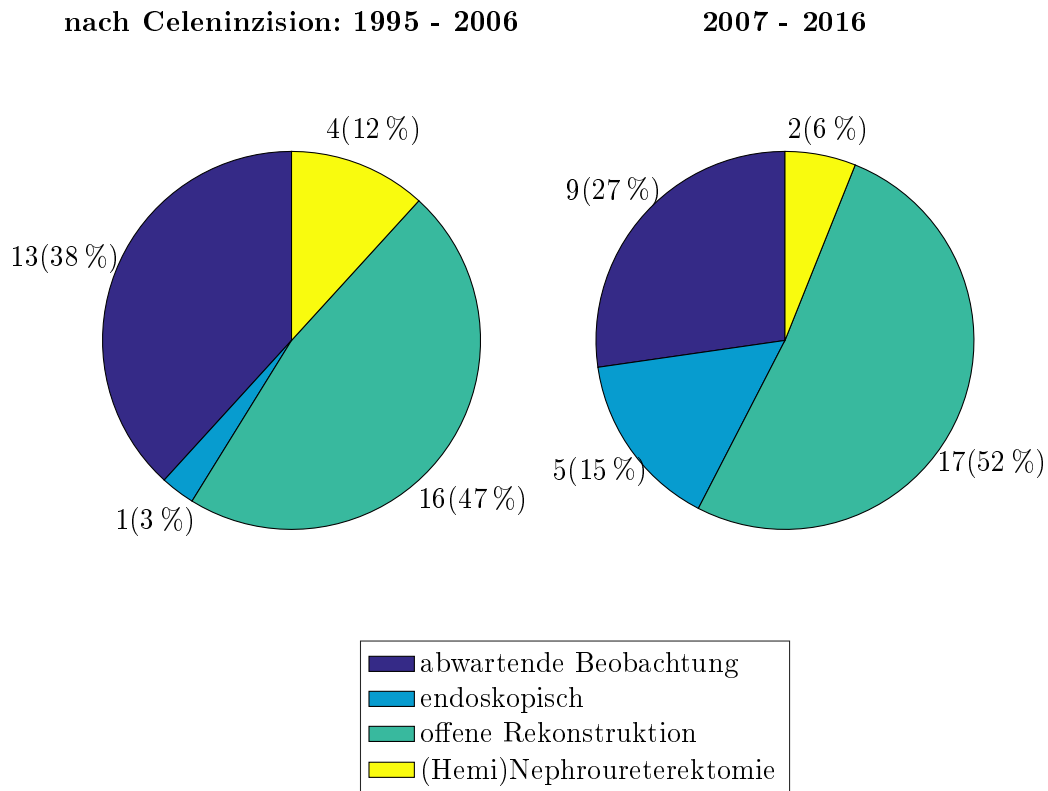


Abbildung 4.6: Sekundärinterventionen nach Inzision im Vergleich der früheren und späteren Gruppe

Im Follow Up zeigten sich in der früheren Gruppe 42 Patienten (85,7 %) ohne weitere Probleme, vier Patienten (8,2 %) erkrankten an weiteren Harnwegsinfekten (davon einer mit nachgewiesenem VUR) und ein Patient (2 %) entwickelte eine Blasenentleerungsstörung. Bei zwei Patienten (4,1 %) waren nach Primär- und Sekundärintervention noch weitere Reinterventionen nötig.

31 Patienten (54,4 %) der späteren Gruppe waren gänzlich beschwerdefrei, 20 Patienten (35,1 %) hatten im Verlauf weitere Harnwegsinfekte (davon neun mit nachgewiesenem VUR) und fünf Patienten (8,8 %) entwickelten Blasenentleerungsstörungen (davon zwei jedoch nur im Sinne einer transienten Inkontinenz). Fünf Patienten der späteren Gruppe (8,7 %) bedurften einer weiteren Reintervention. Die spätere Gruppe mit Harnwegsinfekten und nachgewiesenem VUR im FollowUp wurde primär ausnahmslos endoskopisch geschlitzt und sekundär in acht von neun Fällen harnleiterneuimplantiert (eine Heminephroureterektomie). Sieben dieser sekundären Harnleiterneuimplantationen wurden zwischen 2012 und 2015 im Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern in der sogenannten Mathisen-Technik durchgeführt (die achte in Cohen-Technik) [59].

Das Follow Up betrug im Mittel 93,6 Monate (Median: 106 Monate) in der früheren und 44,2 Monate (Median: 37 Monate) in der späteren Gruppe. An der Patientenselektion hat sich in den betrachteten 21 Jahren nichts signifikant geändert, sodass davon auszugehen ist, dass diese beiden Gruppen gut vergleichbar sind.

## 4.2 Größe der Ureterocele als prädiktiver Faktor

Das Patientengut wurde wie in Kapitel 3.1 ausgeführt nach der Größe der Ureterocelen (sonographisch gemessen oder durch einen Kinderurologen beschrieben) in zwei etwa gleich große Gruppen geteilt. Die Grenze lag bei 15 mm und die mittleren Durchmesser der beiden Gruppen waren 8 mm bei den kleinen und 24 mm bei den großen Ureterocelen. Die Charakteristika der beiden Untergruppen werden in Tabelle 4.2 aufgezeigt.

Tabelle 4.2: Patienten-Charakteristika je nach Ureterocelengröße

	<b>klein</b> <b>(&lt;15 mm, n=54)</b>	<b>groß</b> <b>(≥ 15 mm, n=52)</b>	
<b>Durchschnittsalter Erstvorstellung</b>	9,3 Monate	19,8 Monate	
<b>Geschlecht (m/w)</b>	15/39	19/33	p=0,41*
<b>Doppelsystem</b>	39 (75 %)	43 (86 %)	p=0,21*
<b>Ektope/Orthotope Ureterocele</b>	9/43	20/28	p=0,009*
<b>MU + HN (≥ Grad III SFU)</b> <b>des ureterocelenabhängigen Systems</b>	23 (55 %)	36 (78 %)	p=0,02*
<b>MU + HN (&lt; Grad III SFU)</b> <b>des ureterocelenabhängigen Systems</b>	19 (45 %)	10 (22 %)	p=0,02*

Dabei besteht zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen der Rate an ektopen versus orthotopen Ureterocelen zugunsten einer hohen Ektopierate bei großen Ureterocelen. Auch ist ein signifikant höherer Anteil an Megaureteren mit relevanter Hydronephrose (≥ Grad III nach der Society for Fetal Urology) als in der Vergleichsgruppe mit den kleinen Ureterocelen zu finden. Im weiteren Verlauf der Patienten zeigte sich, dass vor der ersten Intervention bzw. in den ersten 14 Monaten bei den abwartend beobachteten Patienten bei 35,2 % (19/54) der kleinen und bei 28,8 % (15/52) der großen Ureterocelen ein Harnwegsinfekt auftrat (p=0,54).

Bei den kleinen Ureterocelen wurde öfter die abwartende Beobachtung angewandt (24,1 % im Vergleich zu 9,6 % bei den großen, p=0,07), welche sich im Follow Up auch öfter erfolgreich zeigte (keine weitere Intervention bei 84,6 % der kleinen im Vergleich zu 40 % (n=4) der großen Ureterocelen; aufgrund der kleinen Gruppengröße des letztgenannten Wertes ist der p-Wert p=0,1 nicht verwertbar).

Im Vergleich zu den großen war bei den kleinen Ureterocelen eine endoskopische Methode als Primärtherapie tendenziell häufiger erfolgreich, 38,5 % im Vergleich zu 29,3 % bedurften keiner weiteren Intervention (p=0,59). Das relative Risiko, dass bei einer großen Ureterocele nach endoskopischer Inzision oder abwartender Strategie eine Sekundärintervention indiziert war, beträgt 2,106 (95 %CI 1,34-3,31, p=0,0005). Auch für weitere Komplikationen im Follow Up (wie z.B. Harnwegsinfekte oder ungeplante Reinterventionen) ist das relative Risiko mit 1,38 (95 %CI 1,055-1,806, p=0,0207) signifikant erhöht.

In Tabelle 4.3 ist die genaue Verteilung der Primärinterventionen, des weiteren Managements und der Outcomes im Einzelnen verzeichnet.

In einer multivariaten Regressionsanalyse wurden klinische prädiktive Parameter im Hinblick auf gegenseitige Abhängigkeit untersucht. Der definierte Endpunkt war dabei jeweils der Bedarf einer chirurgischen Sekundärintervention nach primärer Therapie. In dieser Studie wurden klinisch gut zugängliche Variablen wie die Größe (mit einer gesetzten Grenze von 15 mm Durchmesser zwischen großen und kleinen Ureterocelen) evaluiert. Die Variablen Geschlecht und primäre endoskopische Therapie (transurethrale Inzision der Ureterocele in jeglicher Art) wurden hinzugezogen, um die Unabhängigkeit des Prädiktors Größe zu bestätigen. Der bereits gut in der Literatur dokumentierte Einfluss der anatomischen Lokalisation (ektop/orthotop) auf das Outcome wurde in dieser

Tabelle 4.3: Patienten-Ergebnisse je nach Ureterocelengröße

	<b>klein</b> ( <b>&lt;15 mm, n=54</b> )	<b>groß</b> ( <b>≥15 mm, n=52</b> )	
HWI vor Primärintervention	19 (35,2 %)	15 (28,8 %)	p=0,54*
Durchschnittssalter Primärintervention	11,3 Monate	26,3 Monate	
<b>Art der Primärintervention</b>			
abwartende Beobachtung	13	5	p=0,07*
Ureteroceleninzision	26	41	
primäre Rekonstruktion	12	5	
Heminephroureterektomie	3	1	
<b>Weiteres Management</b>			
keine weitere Intervention	35	16	p=0,0005*
Rekonstruktion nach Inzision	14	19	
Heminephroureterektomie nach Inzision	0	6	
Antirefluxplastik Unterpol	3	4	
ipsilaterale Ureteroureterostomie	1	0	
Inzision nach abwartender Beobachtung	1	0	
<b>Outcome im Follow Up</b>			
keine weitere Probleme	43	30	p=0,02*
Weitere HWI (mit VUR)	9 (1)	15 (9)	
Reintervention	1	7	
Blasenentleerungsstörung	3	3	

Analyse nicht berücksichtigt. Auch das Alter wurde in diese Analyse nicht mit aufgenommen, da sich primär kein Unterschied in der Altersverteilung bezüglich chirurgischer Sekundärintervention ergab (Mann-Whitney-Test, p=0,916).

Die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine notwendige Sekundärintervention bei weiblichen Patienten. Zudem sind das Vorliegen einer großen Ureterocele und ein primär endoskopischer Zugang unabhängige Prädiktoren für die Notwendigkeit einer sekundären Therapie. Mit einer Klassifikationsleistung von 78 % und einer area under curve (AUC) von 0,787 in der ROC-Analyse sprechen die Parameter männliches Geschlecht, primär offen chirurgische Herangehensweise und kleine Ureterocele für eine initial erfolgreiche Therapie (p<0.0001).

Diese klinisch leicht erhebbaren Parameter könnten neben der teils schwierig identifizierbaren Lokalisation der Ureterocele hilfreich bei Therapieentscheidung und Behandlungsmanagement sowie der Beratung von Eltern bezüglich der optimalen Therapiestrategie von Ureterocelen sein. Sie sind - neben der nur invasiv identifizierbaren Lokalisation der Ureterocele – somit aussagekräftig und könnten hilfreich bei der Planung einer optimalen Therapiestrategie von Ureterocelen sein.

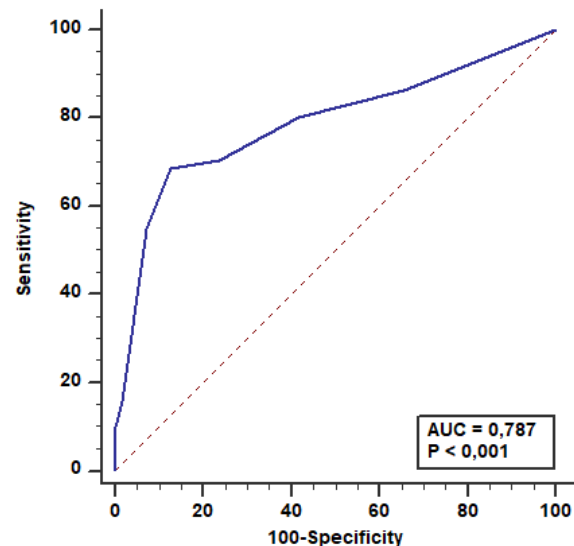


Abbildung 4.7: Area under the curve in der ROC-Analyse

### 4.3 Weiterer Verlauf nach Primärintervention

#### 4.3.1 Komplikationen

Postoperative Komplikationen lassen sich beispielsweise anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation auch in der Urologie standardisiert erfassen [63]. Diese sind in Tabelle 4.4 mit den entsprechenden Fallzahlen bei primärer und sekundärer Intervention dieser Studie aufgelistet. Die Komplikationen nach Clavien-Dindo Grad 1 wurden ausgeklammert, da diese in unserem Datensatz nicht evaluiert wurden ( $n=x$ ). Es gab bei der Primärintervention nur einen Fall einer perioperativen Komplikation  $>$  Grad 2. Bei einem Jungen mit primärer Heminephroureterektomie kam es zu einer Nachblutung mit folgender Revisionsoperation und dem Auftreten eines paraostialen Blasendivertikels als Komplikation der Operation.

Bei der Sekundärintervention entwickelte eine Patientin, die im Alter von 13 Monaten beidseitig doppelt harnleiterneuimplantiert wurde, einen transienten Kreatininanstieg auf das Achtfache des Ausgangswertes (definitionsgemäß ein akutes Nierenversagen). Innerhalb von fünf Tagen kam es allerdings nach einmaliger Furosemid-Gabe zu einer Spontanremission und der Kreatininwert normalisierte sich.

Tabelle 4.4: Schweregradsystem für perioperative Komplikationen nach Clavien-Dindo

Grad	Beschreibung	primär	sekundär
1	Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie, Wundinfektion	$n=x$	$n=x$
2	Bluttransfusion, parenterale Ernährung, weitere Pharmazeutika (außer 1)	$n=0$	$n=0$
3	Frühe Reintervention, Endoskopie, radiologische Intervention (3a: ohne Allgemeinanästhesie, 3b: mit Allgemeinanästhesie)	$n=1$	$n=0$
4	Lebensbedrohlich, benötigtes Intensivmanagement (4a: Einzelorganversagen, 4b: Multiorganversagen)	$n=0$	$n=0$
5	Tod	$n=0$	$n=0$



Sowohl prä-, als auch postoperativ traten bei einigen Kindern fieberhafte Harnwegsinfekte auf, siehe Tabelle 4.5.

Tabelle 4.5: Harnwegsinfekte im prä- und postoperativen Verlauf

HWI	afebril	febril	Urosepsis
<b>präoperativ (n=41)</b>	7	34 (20 einmalig, 14 gehäuft)	
<b>postoperativ (n=36)</b>	11	24	1

Der postoperative Verlauf oder die Phase nach initialer abwartender Beobachtung gestaltete sich in 56 Fällen (52,8 %) komplikationslos. Zusätzlich zu den in Tabelle 4.5 beschriebenen Harnwegsinfekten, von denen jeweils zwei mit einer Blasenentleerungsstörung und zwei mit einer Funktionsverschlechterung des ureterocelenabhängigen Nierenanteils einhergingen, entwickelten zwei Patienten ebenfalls eine Funktionsverschlechterung des ureterocelenabhängigen Nierenanteils ohne statt gegebenen Harnwegsinfekt und ein Patient eine Infektion des ureterocelenabhängigen Nierenanteils. Zwei Patienten entwickelten eine vorübergehende Enuresis und ein Patient eine Obstruktion. Des Weiteren gab es einen Fall eines Urethralprolapses, welcher ein Jahr postoperativ auftrat.

Bei insgesamt zwölf Kindern kam es operationsbedingt zu einem im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung neu auftretenden VUR bei initial unauffälligem MCUG.

#### 4.3.2 Outcome nach abwartender Beobachtung, endoskopischer und offener Primärintervention

##### Abwartende Beobachtung

Bei insgesamt 18 der 106 Patienten (17,0 %) wurde aufgrund der Befundkonstellation primär keine operative Maßnahme ergriffen, sondern ein abwartend beobachtendes Verhalten gewählt. In dieser Gruppe bestanden bei 72 % kleine Ureterocelen (n=13) und die Ureterocelen waren öfter mit einem Einzelsystem vergesellschaftet als in der operativen Vergleichsgruppe (44,4 % vs. 13,6 %). Außerdem handelte es sich in dieser Patientengruppe ausnahmslos um orthotop gelegene Ureterocelen. Komplikationen ergaben sich im Verlauf bei fünf Patienten (3x fHWI, 1x afHWI, 1x Funktionsverschlechterung des ureterocelenabhängigen Nierenanteils bei neu aufgetretenem kontralateralen VUR). Letztgenannter Patient erhielt daraufhin eine Harnleiterneuimplantation. Bei einem Patienten zeigte die MAG3-Kontrolle eine Obstruktion des ureterocelenabhängigen Anteils, dieser wurde sekundär endoskopisch geschlitzt. Zudem wurde in einem weiteren Fall eine Harnleiterneuimplantation und in einem Fall eine Nephroureterektomie vorgenommen. Insgesamt war also bei vier Patienten (22,2 %) dieser Untergruppe eine Sekundärintervention notwendig.

Im langfristigen Outcome zeigten sich 15 der abwartend beobachteten Kinder (83,3 %) gänzlich beschwerdefrei (eines jedoch erst nach endoskopischer Schlitzung im Verlauf), zwei Kinder mit weiteren Harnwegsinfekten und ein Kind mit Blasenentleerungsstörung im Sinne einer Enuresis mit Restharnbildung. Bei vier Patienten mit relevanter Hydronephrose im primären Sonographiebefund konnte diese im Follow Up weiterhin nachgewiesen werden, bei acht von zwölf Patienten ohne primäre Nierenbeckenekstasie konnte in den Kontrolluntersuchungen weiterhin keine Hydronephrose nachgewiesen werden. Vier Patienten hatten hier eine im Vergleich zum Vorbefund zunehmende Hydronephrose (2x  $\leq$  Grad II, 2x  $>$  Grad II). Die übrigen beiden Patienten besaßen ipsilateral eine funktionslose Niere.

Das mittlere Follow Up in dieser Patientengruppe betrug 57,7 Monate mit einem Median von 48,5 Monaten und einer Spannweite von zwölf bis 154 Monaten. Das Verzweigungsdiagramm in

Abbildung 4.8 veranschaulicht den weiteren Behandlungsverlauf im Einzelnen.

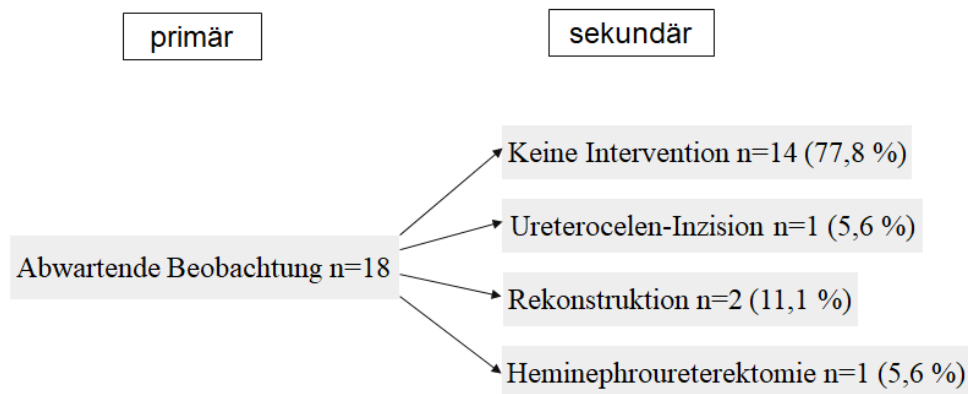


Abbildung 4.8: Weiterer Verlauf nach primärer abwartender Beobachtung

### Endoskopische Primärintervention

Eine endoskopische Primärintervention wurde bei insgesamt 67 Patienten (63,2 %) durchgeführt. 22 Patienten (32,8 %) bedurften danach keiner weiteren Intervention, 45 Patienten (67,2 %) erhielten einen Sekundäreingriff (33x Harnleiterneuimplantation, 6x Heminephroureterektomie, 3x erneute Ureteroceleninzision, 2x Antirefluxplastik und 1x Ureteroureterostomie). Bei fünf Kindern waren im Anschluss noch weitere Reinterventionen (3x Harnleiterneuimplantation, 3x endoskopische VUR-Korrektur, 1x Heminephroureterektomie) nötig.

Im weiteren Verlauf nach primär endoskopischer Herangehensweise wurde zur Beurteilung des VUR bei 54 Patienten (mit 58 Ureterocelen) der primäre MCUG-Befund durch eine Kontrolle ergänzt. Bei den übrigen 13 Patienten war entweder kein Primär- oder kein Kontrollbefund vorhanden. Tabelle 4.6 veranschaulicht dabei die Kontrollergebnisse im Vergleich zum primären Befund. Ein bestehender VUR im Primärbefund (n=27) war folglich bei zehn Ureterocelen nun nicht mehr nachweisbar. Bei 31 Ureterocelen (53,4 %) zeigte sich keine Veränderung im Vergleich zum Vorbefund. 15 Patienten zeigten einen neu aufgetretenen VUR. Dieser war in acht Patienten bei vorher unauffälliger MCUG neu in den Harnleiter der inzidierten Ureterocele nachweisbar (bei einem Patienten in beide Systeme).

Im weiteren Verlauf hatten 45 der primär endoskopisch therapierten Kinder (67,2 %) keine weiteren Beschwerden, bei 16 Kindern (23,9 %) traten weitere HWI (zehn davon mit VUR) auf, bei zwei Kindern (3,0 %) Blasenentleerungsstörungen und bei einem Kind eine vorübergehende Inkontinenz. Das Follow Up dieser Gruppe beträgt im Mittel 70,5 Monate (Median: 52 Monate) mit einer Spannweite von 0 bis 230 Monaten. Das Verzweigungsdiagramm in Abbildung 4.9 zeigt den weiteren Behandlungsverlauf im Einzelnen auf.

### Offene Primärintervention

21 Patienten (19,8 %) wurden primär offen operiert. In dieser Gruppe gab es nur Doppelsystem-Ureterocelen. Von diesen Patienten hatten die meisten (n=17) einen ipsilateralen VUR bei einer unauffälligen kontralateralen Niere (n=18). Keine der durchgeführten MAG3-Szintigraphien (n=14) zeigte einen obstruktiven Kurvenverlauf. In sieben Fällen zeigte sich in der Nierenszintigrafie ein annähernd funktionsloser ureterocelenabhängiger Nierenanteil. Primär wurden 17 Harnlei-

Tabelle 4.6: MCUG-Verlaufskontrolle nach endoskopischer Primärintervention

VUR	Primäres MCUG	VUR	Kontroll-MCUG
unauffällig	31	unauffällig ipsilateral OP ipsilateral UP ipsilateral OP+UP	20 (64,5 %) 7 (22,6 %) 3 (9,7 %) 1 (3,2 %)
ipsilateral UP	15	unauffällig ipsilateral UP ipsilateral OP ipsilateral OP+UP	6 (40 %) 6 (40 %) 1 (6,7 %) 2 (13,3 %)
kontralateral	4	unauffällig beidseits	3 (75 %) 1 (15 %)
beidseitig	8	unauffällig ipsilateral UP ipsilateral OP beidseits	1 (12,5 %) 1 (12,5 %) 1 (12,5 %) 5 (62,5 %)

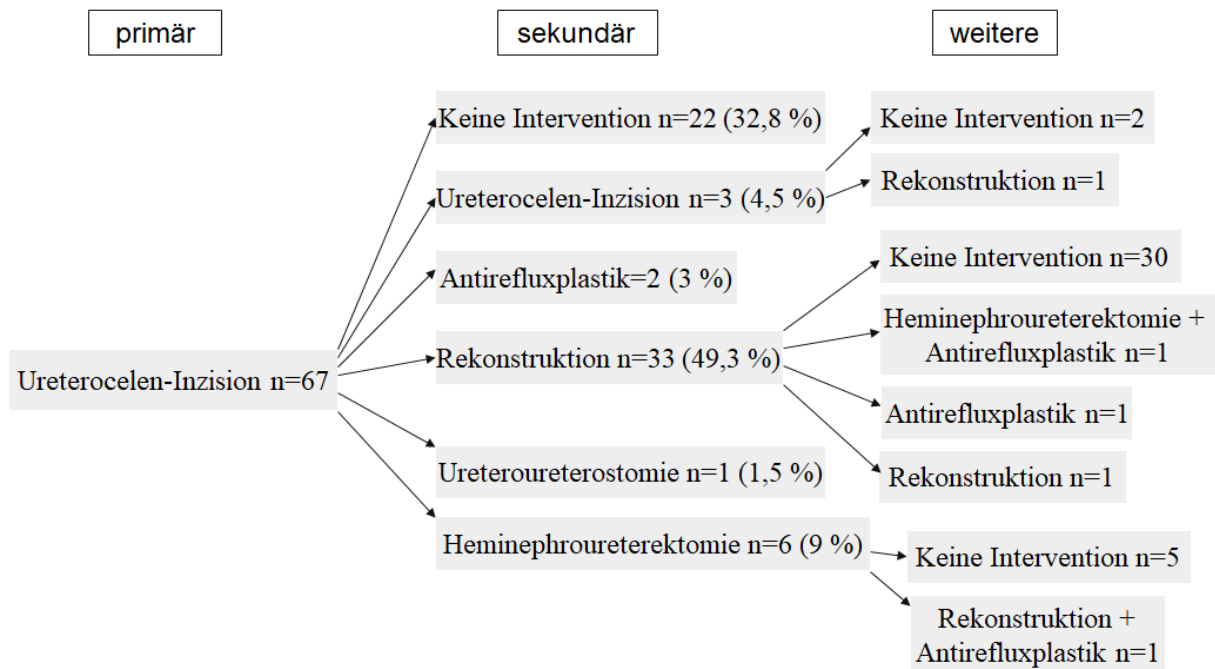


Abbildung 4.9: Weiterer Verlauf nach endoskopischer Primärintervention

terneuimplantationen (15x mit Ureterocelenresektion) und vier Heminephroureterektomien durchgeführt. Letztere waren alle aufgrund eines funktionslosen ureterocelenabhängigen Oberpols indiziert. 15 Patienten (71,4 %) bedurften danach keiner weiteren Intervention, sechs Patienten eines sekundären Eingriffs (5x Antirefluxplastik, 1x Urethrotomie) und von diesen weitere drei Patienten danach erneuten Reinterventionen (2x Antirefluxplastik, 1x Harnleiterneuimplantation).

Im Outcome waren 14 Kinder (67 %) komplett beschwerdefrei, sechs Kinder entwickelten weitere HWI und je ein Kind eine Blasenentleerungsstörung und eine vorübergehende Inkontinenz. Eine Hydroureterose im Primärbefund war in neun Fällen nun nicht mehr nachweisbar, persistierte in zehn Fällen und war in zwei Fällen im Vergleich zum Vorbefund zunehmend.

Das Follow Up lag im Mittel bei 60,7 Monaten (Median: 46 Monate) mit einer Spannweite von 0 bis 166 Monaten. Der genaue Verlauf nach offener Primärtherapie lässt sich im Verzweigungsdiagramm 4.10 verfolgen.

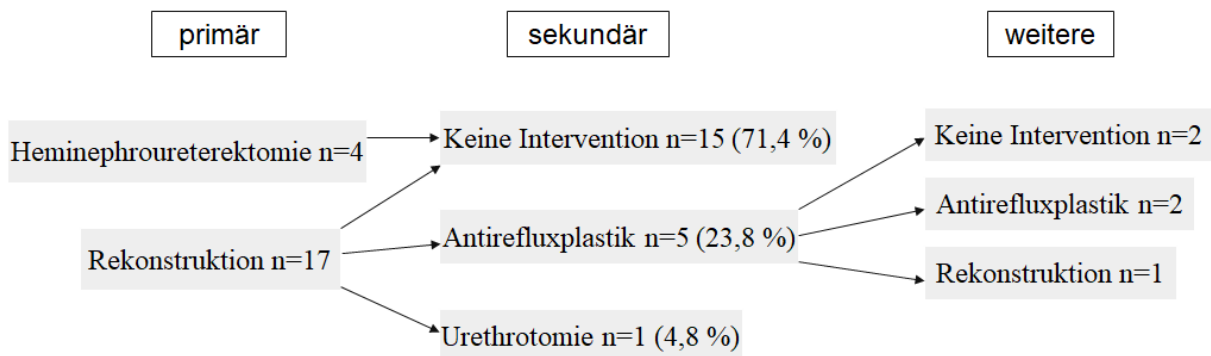


Abbildung 4.10: Weiterer Verlauf nach primär offener Therapie

#### 4.3.3 Langzeitverlauf (Follow Up: mindestens fünf Jahre)

Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 46 (43,4 %) Kinder mehr als fünf Jahre regelmäßig nachkontrolliert. Das Follow Up in dieser über einen langen Zeitraum hinweg beobachteten Gruppe lag im Mittel bei 9,83 Jahren mit einem Median von 9,4 Jahren und einer Spannweite von 5,3 bis 19,2 Jahren.

Der weitere Verlauf dieser Untergruppe wird im Verzweigungsdiagramm in Abbildung 4.11 aufgezeigt.

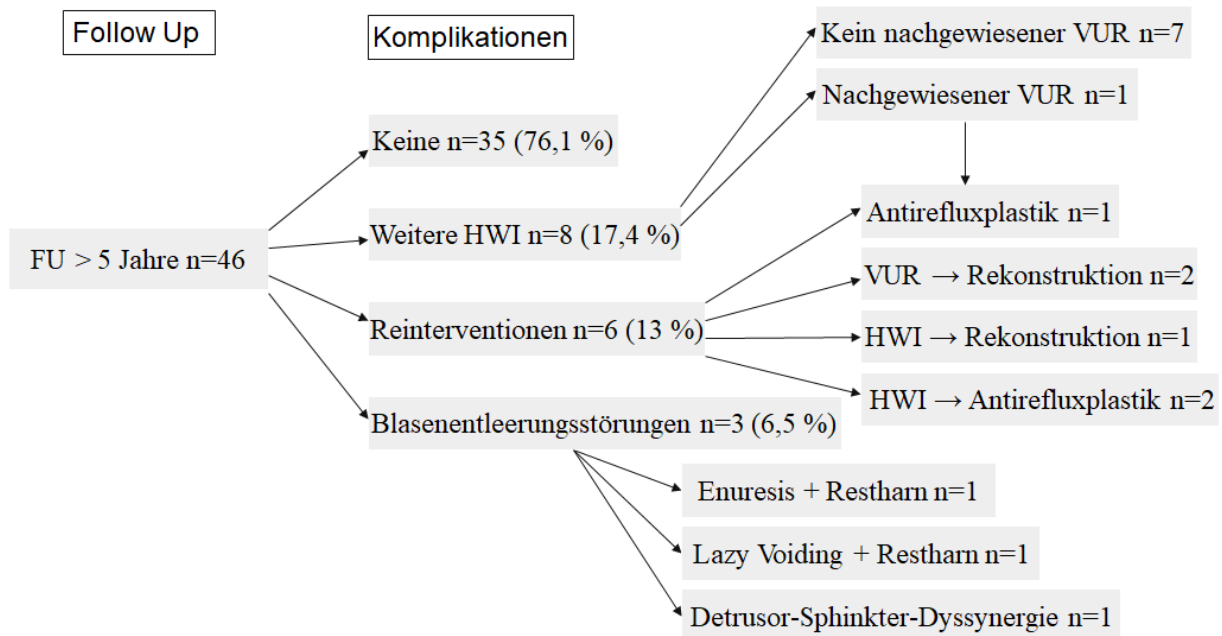


Abbildung 4.11: Verlauf der Patienten im Langzeit-Follow Up (mindestens fünf Jahre)

Im genannten Beobachtungszeitraum kam es bei acht Kindern (17,4 %) zu weiteren Harnwegsinfek-

ten, davon bei einem Kind (2,2 %) mit nachgewiesenem VUR. Drei Patienten (6,5 %) entwickelten im Verlauf Blasenentleerungsstörungen. Bei sechs Patienten (13,0 %) waren nach der Sekundärintervention noch weitere Eingriffe nötig. Diese bestanden entweder aus weiteren endoskopischen Antirefluxplastiken (n=3), Harnleiterneuimplantationen (n=2) oder einer Kombination aus beidem (n=1). 76,1 % der Patienten (n=35) waren folglich im Langzeit Follow Up völlig beschwerdefrei.

Eine Hydronephrose war bei 22 Patienten (47,8 %) im Verlauf nicht mehr nachweisbar. Bei sieben Kindern (15,2 %) war die bestehende Hydronephrose rückläufig, bei 14 Kindern (30,4 %) persistierte die bestehende Hydronephrose. Drei Kinder (6,5 %) zeigten eine im Vergleich zum Primärbefund zunehmende Hydronephrose. Der Blutdruck wurde im Verlauf nur bei 11 % der Kinder im Rahmen von kinderurologischen Nachsorgeuntersuchungen kontrolliert. Bei diesen (n=5) zeigte er sich jeweils im Normbereich.

Bei den acht Patienten, die nach Therapieabschluss weitere Harnwegsinfekte entwickelten, traten diese im Mittel nach 5,75 Monaten (Median: 5,5 Monate) auf. Ungeplante Reinterventionen (n=6) erfolgten bei den Patienten nach Abschluss der geplanten Therapie im Mittel nach 24 Monaten (Median nach 17,5 Monaten). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4.12 dargestellt. Von den drei Kindern mit Blasenentleerungsstörungen wurde eines abwartend beobachtet und im Verlauf kontrolliert, die beiden anderen durch eine Harnleiterneuimplantation mit sekundärer endoskopischer Antirefluxplastik therapiert.

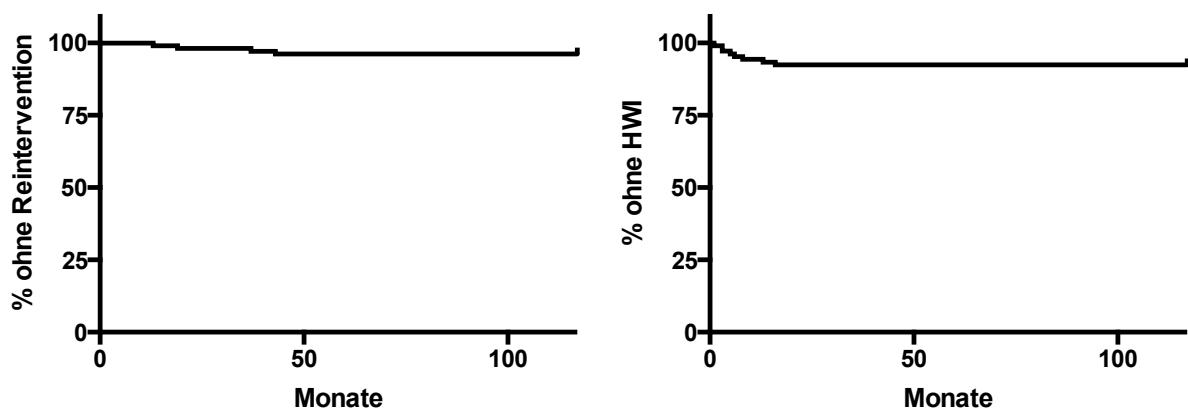


Abbildung 4.12: Kaplan-Meier-Kurven mit Zeitachse ohne Reintervention (Links) und Zeitachse ohne weiteren Harnwegsinfekt (Rechts)

### Vergleich mit der Gesamtstudienpopulation

Das Follow Up der vollständigen Studienpopulation (n=106) lag im Mittel bei 66 Monaten mit einem Median von 50 Monaten.

Über den Beobachtungszeitraum der gesamten Gruppe hinweg kam es bei 24 Kindern (22,6 %) nach abgeschlossener geplanter Therapie zu weiteren Harnwegsinfekten, davon bei zehn Kindern (9,4 %) mit nachgewiesenem VUR. Bei sechs Patienten (5,7 %) wurden im Verlauf Blasenentleerungsstörungen festgestellt und durch Urotherapie behandelt. Zwei Patienten (1,9 %) entwickelten eine vorübergehende Inkontinenz. Von den sechs Kindern mit Blasenentleerungsstörung wurde eines durch abwartende Beobachtung, drei primär endoskopisch (sekundär 2x Harnleiterneuimplantation, 1x endoskopisch) und zwei primär rekonstruktiv mit Harnleiterneuimplantation und sekundär endoskopischer Antirefluxplastik behandelt.

Bei acht Patienten (7,5 %) waren nach der Sekundärintervention noch weitere Eingriffe nötig. Diese

bestanden entweder aus weiteren endoskopischen Antirefluxplastiken (n=3), Harnleiterneuimplantationen (n=3), einer Kombination aus endoskopischer Antirefluxplastik und Harnleiterneuimplantation (n=1) oder einer Kombination aus endoskopischer Antirefluxplastik und Heminephroureterektomie (n=1).

69,8 % der Patienten (n=74) waren folglich über den Beobachtungszeitraum hinweg völlig beschwerdefrei. Eine Hydronephrose war bei 33 Patienten (55 %) im Verlauf nicht mehr nachweisbar. Bei neun Kindern (15 %) war die bestehende Hydronephrose rückläufig, bei 15 Kindern (25 %) persistierte die bestehende Hydronephrose und drei Kinder (5 %) zeigten eine im Vergleich zum Primärbefund zunehmende Hydronephrose. Der Blutdruck wurde im Verlauf nur bei 10,4 % der Kinder im Rahmen von kinderurologischen Nachsorgeuntersuchungen kontrolliert. Bei diesen (n=11) zeigte er sich jeweils im Normbereich, bei den übrigen 89,6 % war er aufgrund fehlender Messungen nicht erhebbar.

## 5 Diskussion

Die Diskussion der Ergebnisse gliedert sich analog zum Ergebnisteil nach den Unterthemen Entwicklung des Managements im zeitlichen Verlauf, Ureterocelengröße als prädiktiver Faktor für Therapie und Outcome sowie weiterer Verlauf nach Primärintervention und Langzeit Follow Up. Über einen Zeitraum von 21 Jahren konnten wir das bisher größte beschriebene Patientenkollektiv mit Ureterocelen in zwei Zentren untersuchen. Dabei konnten wir keine eindeutigen Entwicklungstrends im Management über die Zeit hinweg – sieht man vom vollständigen Wegfall primär ablativer Techniken ab – feststellen. Die Ureterocelengröße zeigte sich als interessanter prädiktiver Parameter, allerdings mit einigen Einschränkungen. In einer Untergruppe an Patienten mit langfristigem Follow Up über fünf Jahre zeigten sich zufriedenstellende Ergebnisse. Zudem wird auf die Limitationen der vorliegenden Arbeit eingegangen.

### 5.1 Entwicklung des Managements im zeitlichen Verlauf

In Anbetracht der langen Einschlussperiode und der gleichzeitig bahnbrechenden Entwicklung von (Pränatal-)Diagnostik und Therapie erwarteten wir deutliche Unterschiede im Management unserer Patienten. Die Ergebnisse im Vergleich der früheren und späteren Gruppe zeigen jedoch, dass trotz der insgesamt 21 Jahre Beobachtungszeitraum entgegen der Hypothesen wenige signifikante Unterschiede im Hinblick auf Zeitpunkt der Diagnostik, diagnostische Methoden, Wahl der Therapie und Outcome zu finden sind.

Tabelle 5.1: Vergleich der Rate pränataler Diagnosen in der Literatur

Literaturquelle	Rate pränataler Diagnosen
Caione, P. (1989) [12]	34 % (n=14)
Upadhyay, J. (2002) [94]	42 % (n=40)
Shah, H. (2017) [80]	46 % (n=6)
Hodhod, A. (2017) [44]	51 % (n=26)
Jawdat, J. (2018) [49]	65 % (n=51)
Chertin, B. (2005) [19]	73 % (n=35)
Adorisio, O. (2011) [2]	76 % (n=35)
<b>Mittelwert</b>	<b>55 %</b>
Diese Studie (2021)	33 % (n=35)

Die Hypothese, der pränatale Ultraschall würde als Zeitpunkt der Diagnosestellung heutzutage eine größere Rolle spielen als früher, konnte anhand unseres Datensatzes nicht bestätigt werden. Tabelle 5.1 zeigt die Prozentsätze pränataler Diagnosen in der Literatur. Sowohl in der früheren als auch der späteren Gruppe wurden die meisten Ureterocelen im Rahmen von postnatalen Vorsorgeuntersuchungen sonographisch diagnostiziert, ein Fünftel der Patienten wurde vor der Diagnosestellung symptomatisch. Nur jeweils ein Drittel der Patienten wurde pränatal diagnostiziert. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der früheren und späteren Gruppe. Im pränatalen Ultraschall kann die Ureterocele selbst in erster Linie dann dargestellt werden, wenn sie zu einer Blasenentleerungsstörung führt. Meist finden sich nur Anhaltspunkte, beispielsweise im Sinne einer Hydronephrose. Durch Feststellung einer Nierenbeckenerweiterung kann eine Ureterocele als Differentialdiagnose in Betracht kommen. Aber auch andere Uropathologien können ursächlich für die Hydronephrose sein, daher ist eine korrekte sonographische Diagnosestellung gerade pränatal oft schwierig [32].

So werden pränatal vermutete Ureterocelen oft erst in der Kontrollsonographie nach der Geburt verifiziert. Anhand unserer Daten lässt sich keine Notwendigkeit erkennen, Ureterocelen generell bereits präpartal zu behandeln, da aufgrund dieser Fehlbildung vor der Geburt in den seltensten Fällen unmittelbares Risiko für die Neugeborenen besteht. Fälle einer frühzeitigen Sektion oder einer intrauterinen Dekompression der Ureterocele sind bekannt, stellen jedoch eine Rarität dar [42]. Sie sind in der Mehrzahl der Ureterocelenfälle aus unserer Erfahrung heraus jedoch auch nicht indiziert. Weiterführende Diagnostik durch beispielsweise ein pränatales MRI, wie etwa in [86] dargestellt, zieht ebenso selten eine direkte therapeutische Konsequenz nach sich. Einzig progressive, durch Ureterocelen verursachte Blasenauslassstörungen mit Oligo- oder Anhydramnion und zusätzlichen Anomalien (wie z.B. einem Hydrokolpos), welche bislang nur äußerst selten berichtet wurden [66], könnten eine Indikation für pränatale Interventionen (z.B. einer in-utero-Dekompression der Ureterocele) darstellen. In einem Fallbericht wird eindrucksvoll die Situation eines Anhydramnion in Zusammenhang mit einer Ureterocele geschildert. Hierbei war eine einmalige transamniotische Punktion der Ureterocele in der 31. Schwangerschaftswoche eine erfolgreiche Maßnahme zur Wiederherstellung einer physiologischen Amnionflüssigkeitsmenge [42]. In einem weiteren Fallbericht wird sogar eine multiple Punktion als Alternative zu einem vesikoamniotischen Shunt, ebenfalls bei Oligohydramnion, beschrieben. Man kann also in der modernen Medizin in utero bereits auf verschiedene Arten Ureterocelen therapieren, wie auch in einem anderen Fallbericht [6] sehr anschaulich gezeigt wird, siehe Abbildung 5.1. Trotzdem sollten diese pränatalen Eingriffe hochspezialisierten Zentren und einer strengen Indikationsstellung vorbehalten sein, da sie immer mit deutlichen Risiken für Mutter und Kind einhergehen.

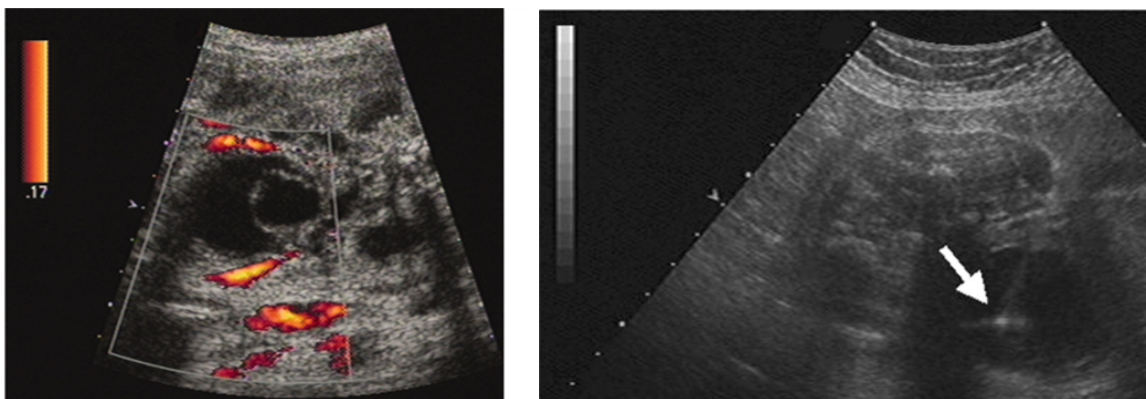


Abbildung 5.1: Links: 28. Schwangerschaftswoche; Dopplersonographie der fetalen Blase mit Ureterocele zur Darstellung der Umbilikalarterien, welche bei der Colander-Perforation der Ureterocele vermieden werden sollten. Rechts: 29. Schwangerschaftswoche; Ultraschall mit 20-Gauge-Nadel, welche kurz vor der Perforation mit der Spitze die fetale Ureterocele berührt (weißer Pfeil). (Bildquelle: Ashmead, G. G., Mercer, B., Herbst, M., Moodley, J., Bota, A. and Elder, J. S. (2004), *Fetal Bladder Outlet Obstruction Due to Ureterocele*. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 23: 565-568. doi:10.7863/jum.2004.23.4.565)

Der Zeitpunkt der Diagnose mit median zwei, bzw. drei Monaten (ohne "Ausreißer") lässt vermuten, dass die Ureterocele oder die dadurch verursachte Hydronephrose gewöhnlich bereits bei den ersten Vorsorgeuntersuchungen auffällt. Dabei hat sich der Zeitpunkt der Diagnosestellung über die Zeit nicht merklich nach vorne verschoben. Da in unsere Serie auch asymptomatische Ureterocelen eingeschlossen sind, gibt es in der Fragestellung nach dem Zeitpunkt zwölf sogenannte "Ausreißer", also Kinder, die erst nach dem Alter von 24 Monaten diagnostiziert wurden (zwischen 2,3 und 22,8 Jahren).



Auch zur Theorie, durch Verbesserung der sonographischen Methoden und Geräte würden heutzutage mehr kleine Ureterocelen entdeckt werden, konnten wir allenfalls einen leichten Trend zu kleineren Ureterocelen in der späteren Gruppe sehen. Dies ist dadurch erklärbar, dass die Größe der Ureterocelen nicht automatisch mit der Schwere der klinischen Symptomatik korreliert, wie in dieser Studie ebenfalls untersucht wurde.

Das intravenöse Pyelogramm, welches früher bei einem Viertel der Patienten Teil der Basisdiagnostik war, wird heute in den für die Studie eingeschlossenen Kliniken kaum mehr verwendet. Das könnte daran liegen, dass es in den wenigsten Fällen zusätzlich zu den in Sonographie, MCUG und Nierenszintigraphie erhobenen Befunden weitere relevante Informationen zu Anatomie und Physiologie erbringt. Aufgrund der intravenösen Kontrastmittelgabe und der weiteren Strahlenbelastung bei den Röntgenaufnahmen wird die Indikation immer zurückhaltender gestellt, da die Kinder im Basisassessment bereits einer intravenösen Tracerinjektion, dem Legen eines Blasenkatheters und der Röntgenstrahlung bei den MCUG-Aufnahmen ausgesetzt sind. Das logistisch und finanziell aufwändige UMRI wird bei unklaren anatomischen Verhältnissen benötigt. Es kommt früher wie heute nur bei unter einem Fünftel der Patienten zum Einsatz. Die entscheidende diagnostische Modalität scheint – über die gesamte Studiendauer – die MAG3-Szintigraphie zur Evaluation der Obstruktion zu sein.

Therapeutisch werden zunehmend weniger invasive endoskopische oder abwartende Strategien angewandt, während früher häufig schon primär zu offen operativen Methoden gegriffen wurde. Diese Zurückhaltung bei der Indikation invasiver Eingriffe heutzutage könnte zum Teil erklären, wieso in der früheren Gruppe weniger Sekundärinterventionen notwendig waren. Nach einer endoskopischen Behandlung ist das Risiko, einen weiteren Eingriff zu benötigen im Vergleich zu einer offenen Behandlung erhöht. In der früheren Gruppe lässt sich insgesamt ein besseres Outcome mit weniger Harnwegsinfekten im Verlauf, weniger Blasenentleerungsstörungen und weniger Folgeeingriffen nach Abschluss der Behandlung finden.

Das deutlich bessere Outcome im Bezug auf die Abwesenheit von VUR in der früheren Gruppe ist einer bestimmten Patientenuntergruppe geschuldet, welche zwischen 2012 und 2015 harnleiterneuimplantiert wurde. Während in den beiden Kliniken die Standardoperationsmethode für Harnleiterneuimplantationen die Cohen-Technik ist (früher wurde auch häufig die Leadbetter-Politano-Technik verwendet), wurde in dieser Zeit bei fast allen Harnleiterneuimplantationen (87,5 %) die Mathisen-Technik angewandt. Diese wurde jedoch im weiteren Verlauf zunehmend reduziert, da im Follow Up, wie auch in unserer Patientengruppe, gehäuft Komplikationen auftraten und der Therapieerfolg vergleichsweise oft ausblieb. In einer durchgeführten Vergleichsstudie zwischen der Cohen- und der Mathisen-Technik zeigte letztere eine deutlich schlechtere Erfolgsrate (85,5 % im Vergleich zu 98,2 %) und führte zu gehäuftem Auftreten von persistierendem VUR und weiteren HWI [40]. Würde man diese Patienten in unserer Serie ausklammern, wäre der Anteil an nachgewiesenem VUR im Follow Up mit 2 % in der früheren und 3,5 % in der späteren Gruppe etwa vergleichbar.

Auch im therapeutischen Management einer Ureterocele durch Heminephroureterektomie haben sich über den Lauf der Zeit Veränderungen ergeben. In einer Studie von Rickwood et al. 1992 [76] wurden noch 56 % aller Patienten mit Doppelnierensystem-Ureterocelen durch primäre Oberpol-Heminephroureterektomie behandelt. Bei unseren Patienten wurde primär nur vier Mal (4 %) eine Heminephroureterektomie durchgeführt. Seit mehr als 14 Jahren kam diese Methode trotz einer relativ hohen Frequenz funktionsloser Anteile nicht mehr als initiale Behandlungsstrategie zur Anwendung. Während für die Methode an sich gute Daten existieren, die akzeptable Langzeitergebnisse zeigen [50], scheint sie doch bei Ureterocelenpatienten kein notwendiger Teil des therapeutischen Armamentariums zu sein. Dies stellt jedoch nur die Erfahrung dieser Serie dar.

In anderen Zentren wird auch heutzutage der Heminephroureterektomie bei Ureterocelenpatienten eine Bedeutung zugemessen [51], [84]. Dem generellen Trend der Chirurgie folgend und zur Vermeidung größerer Komplikationen wird heutzutage jedoch von den meisten Autoren ein möglichst minimalinvasives Behandlungskonzept verfolgt [73].

## 5.2 Größe der Ureterocele als prädiktiver Faktor

Die Ureterocelengröße ist ein Parameter, der bislang in keiner uns bekannten Studie untersucht wurde. Oft findet man in Büchern oder Studien Aussagen über die vermeintlich symptomlosen kleinen Ureterocelen und die risikobehafteten großen Ureterocelen, ohne Referenzen hierzu vorzuweisen. Wir analysierten den maximalen, sonographisch gemessenen Erstdurchmesser im Hinblick auf das Risiko für Probleme im Outcome und ungeplante Reinterventionen nach Therapieabschluss sowie auf das Risiko für präinterventionelle klinische Symptomatik im Sinne von HWI. Nach rationalem Empfinden erwartungsgemäß bestätigt wurde unsere Annahme, dass große Ureterocelen öfter weitere Interventionen benötigten und im Outcome Probleme wie persistierenden VUR und HWI aufwiesen. Die multivariate Regressionsanalyse bestätigte dabei die Unabhängigkeit des Faktors Größe als prädiktive Variable. Ein Grund dafür könnte der größere muskuläre Defekt in der Blasenwand sein, der durch die Ureterocele hervorgerufen wird. Auch haben große Ureterocelen mit 39 % im Vergleich zu kleinen (17 %) eine deutlich höhere Ektopierate, was einen bekannten Prädiktor für Komplikationen im Verlauf und das Risiko weiterer Interventionen darstellt [11].

Obwohl die großen Ureterocelen wesentlich öfter mit Megaureteren vergesellschaftet waren und alle Patienten gleichermaßen eine antibiotische Prophylaxe einnahmen, unterschied sich die Anzahl der Harnwegsinfekte vor der Primärintervention bzw. innerhalb des ersten Lebensjahres bei abwartender Beobachtung zwischen den Gruppen nicht. Auch war bei den kleinen Ureterocelen der Anteil an Patienten mit nachgewiesenem VUR (48,1 % vs. 46,3 %) und obstruktivem Kurvenverlauf in der MAG3-Untersuchung (12,9 % vs. 9,6 %) sogar etwas höher als bei den großen. Die Schlussfolgerung, große Ureterocelen gingen mit ausgeprägter klinischer Symptomatik einher, ist folglich nicht ohne weiteres zulässig und sollte in weiteren Serien noch genauer untersucht werden. Auch im Beratungsgespräch mit den Betroffenen spielt diese Information eine wichtige Rolle, um einerseits die Wichtigkeit der antibiotischen Prophylaxe auch bei sehr kleinen Ureterocelen zu verdeutlichen und um andererseits den Eltern bei sehr großen Ureterocelen übermäßige Besorgnis nehmen zu können.

Bei diesen Ergebnissen nicht außer Acht zu lassen ist natürlich der Einfluss der Ureterocelengröße auf die getroffenen Therapieentscheidungen, da eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse durch Selektion von Therapieart und -zeitpunkt zu erwarten ist. Bei den kleinen Ureterocelen griff man sowohl öfter auf offen operative Verfahren als auch auf abwartende Beobachtung zurück. Die großen Ureterocelen wurden hauptsächlich primär endoskopisch inzidiert, allerdings oft mit dem klaren Konzept der sekundären Harnleiterneuimplantation. Das Alter bei Primärintervention lag im Mittel bei 11,3 Monaten bei den kleinen und bei 26,3 Monaten bei den großen Ureterocelen. Entgegen der Erwartung, bei großen Ureterocelen würde früher Handlungsbedarf entstehen, wurden diese in unserer Serie insgesamt sogar später operiert. Dies stimmt gut mit dem Befund überein, dass größere Ureterocelen kein höheres HWI-Risiko aufweisen.

Ein wichtiger, limitierender Faktor dieser Untersuchungsergebnisse ist die sonographische Messmethode. Auch mit Geräten hoher technischer Qualität kann es bei starker Bewegung des Kindes oder durch schräges Anschneiden der Ureterocele sowie je nach Füllungszustand der Blase im Ultraschall zu Messungenauigkeiten kommen. Aus diesem Grund konnten in den Daten in einigen Fällen keine Angaben in Millimeter, sondern nur subjektive Einschätzungen des Untersuchers gefunden

werden. Auch wurde der Schnitt für die Einteilung der beiden Gruppen aufgrund der Erfahrung mit unseren Daten vorgenommen, da es diesbezüglich keine Referenzen gibt. Die Trennlinie von 15 mm hat sich für diese Serie als sinnvoll erwiesen, da sie nahe des Medians und des Mittelwerts liegt und zwei etwa gleich große Vergleichsgruppen schafft. Da sich zwischen den Gruppen so klare Tendenzen abzeichnen, halten wir diese Untersuchung für sinnvoll und empfehlen, weitere Studien zur Untersuchung der Größe als prädiktiven Faktor für das Outcome von Ureterocelen durchzuführen.

### 5.3 Weiterer Verlauf nach Primärintervention

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Frage nach der Blasenfunktion abhängig von der Primärintervention. Einerseits könnte man argumentieren, dass die Blasenfunktion durch den Defekt im M. detrusor vesicae im Rahmen der Fehlbildung negativ beeinflusst wird, andererseits könnten auch die teils ausgedehnten chirurgischen Interventionen eine Rolle bei der Entstehung von Blasenentleerungsstörungen spielen. Die Literatur bietet zu diesen Überlegungen bisher wenig Grundlage. In einer Arbeit über 45 Patienten mit einem Follow Up von mindestens neun Jahren (und somit vergleichbar mit unserer Gruppe) ergab der DVSS-Score weder in der Gruppe mit rein endoskopischer Intervention noch in der offen chirurgischen Gruppe pathologische Werte. Tatsächlich signifikante Blasenentleerungsstörungen traten jedoch eher in der offen chirurgischen Gruppe auf [70]. Diese Beobachtung deckt sich weitgehend mit unseren Ergebnissen.

Inwieweit Ureterocelen allerdings bei erwachsenen Frauen eine Stressinkontinenz hervorrufen oder diese negativ beeinflussen können und ob die Ureterocelengröße einen relevanten Faktor dieser Pathologie darstellt, kann weder aus der Literatur noch aus unseren Daten suffizient beantwortet werden.

Tabelle 5.2: Erfolgsraten der abwartenden Beobachtung in der Literatur

Literaturquelle	Erfolgsrate abwartende Beobachtung
Wang, M. (2008) [96]	33 % (n=1)
Andrioli, V. (2018) [4]	43 % (n=44)
Han, M.Y. (2005) [41]	77 % (n=10)
<b>Mittelwert</b>	51 %
Diese Studie (2021)	78 % (n=14)

Tabelle 5.2 zeigt den Spiegel der Literatur zur Erfolgsrate von abwartender Beobachtung bei Ureterocelen. Man kann sehen, dass diese stark variiert und im Mittel die Hälfte aller abwartend beobachteten Patienten dadurch erfolgreich therapiert wurden. Unsere Studie liegt in diesem Feld mit einer Erfolgsrate von 78 % über der der anderen. Die Gründe hierfür beruhen höchstwahrscheinlich auf der Selektion der Patienten. Es handelt sich in unserer Serie ausnahmslos um orthotop gelegene, meist kleine und oftmals Einzelnierensystem-Ureterocelen. Ein erfolgreiches Outcome wurde von uns durch die Abwesenheit von Komplikationen im Verlauf wie HWI (mit oder ohne VUR), weiteren chirurgischen Interventionen oder Blasenentleerungsstörungen definiert. Wang et al. [96] definierten die Abwesenheit von HWI ohne antibiotische Prophylaxe als Endpunkt, welchen einer der drei Patienten erreichte. Andrioli et al. [4] beschrieben die Abwesenheit von Folge-Interventionen als Parameter für den Erfolg und zeigte, dass Einzelsystem-Ureterocelen eine höhere Wahrscheinlichkeit für die erfolgreiche abwartende Beobachtung aufwiesen (80 % vs. 33 %). Als prädiktive Variablen für eine erfolgreiche Beobachtung wurden neben Einzelsystemen das weibliche Geschlecht und die Abwesenheit von HWI genannt. In der Studie von Han et al. [41] wurden prospektiv Patienten für abwartende Beobachtung untersucht und die MAG3-Szintigraphie als wichtigstes diagnostisches Mittel genannt, um nicht obstruktive Ureterocelen

identifizieren zu können. Mit dem Ausschlusskriterium Obstruktion konnte in seiner Studie ein zufriedenstellendes Outcome erzielt werden. Auch in unserer Studie benötigte ein Patient, der in der Kontroll-MAG3-Szintigraphie einen obstruktiven Kurvenverlauf zeigte, eine chirurgische Intervention.

Ein möglicherweise relevanter Aspekt nach abwartender Beobachtung sowie bei Patienten, deren Ureterocele nicht reseziert wird, ist das Risiko der Steinbildung im Erwachsenenalter. Darüber erlauben unsere Daten keine Aussage, während der Nachbeobachtungszeit kam es zu keiner Steinbildung.

Es gibt verschiedene Fallberichte von Erwachsenen, bei denen die Ureterocele erst im Rahmen einer Steinbildung diagnostiziert wurde [7], [89]. Ein kontinuierliches Follow Up und Schulung der Patienten im Hinblick auf mögliche Steinerkrankungen könnte helfen, dieses Risiko im Langzeitverlauf zu minimieren und auftretende Komplikationen frühzeitig zu behandeln. Dies gilt besonders, da die Rate der durch abwartende Beobachtung therapierten Patienten in Zukunft vermutlich weiter steigen wird.

Tabelle 5.3: Erfolgsraten der endoskopischen Strategie in der Literatur

Literaturquelle	Erfolgsrate endoskopisch
Wang, M. (2008) [96]	19 % (n=3)
Paye-Jaouen, A. (2015) [70]	41 % (n=13)
Kajbafzadeh, A. (2007) [52]	44 % (n=20)
Haddad, J. (2017) [37]	46 % (n=25)
Sander, J. (2015) [78]	48 % (n=40)
Hodhod, A. (2017) [44]	51 % (n=26)
Dahm, P. (1998) [27]	62 % (n=8)
Park, J. (2019) [69]	62 % (n=29)
Chowdhary, S. (2017) [20]	91 % (n=31)
Adorisio, O. (2011) [2]	93 % (n=43)
<b>Mittelwert</b>	<b>54 %</b>
Diese Studie (2021)	37 % (n=25)

Die Erfolgsraten verschiedener endoskopischer Herangehensweisen wurden in den letzten Jahren sehr intensiv in der Literatur beschrieben. Auch hier gibt es je nach Patientenselektion, Operationstechnik und definiertem Endpunkt sehr variable Ergebnisse (siehe Tabelle 5.3). Im Mittel ist die rein endoskopische Therapie in etwa der Hälfte der Fälle ausreichend. Die Autoren sind sich einig, dass für den Erfolg einer endoskopischen Dekompression der Mittelweg zwischen ausreichender Perforation mit Kollaps der Ureterocele und gleichzeitiger Minimierung des Risikos eines neu auftretenden VUR in den zugehörigen Ureter gefunden werden muss. In dieser Studie wurden verschiedene Inzisionstechniken angewandt. Da jedoch die einzelnen Gruppen sehr geringe Fallzahlen aufwiesen, wurden sie für das Outcome in eine gemeinsame endoskopische Gruppe zusammengefasst.

Die Inzision einer Ureterocele geht mit kurzer Operationszeit und wenigen Komplikationen einher, wodurch sie eine gute Maßnahme zur Entlastung des ureterocelenabhängigen Nierenanteils darstellt und gegebenenfalls die Zeit bis zu einem offenen Eingriff überbrücken kann, um beispielsweise das Narkoserisiko längerer Operationen bei kleinen Kindern zu reduzieren. Weiterhin stellt die Ureterocelendekompression einen Notfalleingriff im Falle eines akut infizierten ureterocelenabhängigen Systems dar. Gleichzeitig sollten Vergleiche zwischen den bestehenden Studien zur richtigen Technik und Position der Inzision gezogen werden, um die geeignetste Methode herauszukristallisieren. In unseren Zentren besteht hier Verbesserungsbedarf, welcher gegebenenfalls

durch eine Vereinheitlichung der gewählten Inzisionstechnik und der verwendeten Instrumente erzielt werden könnte. Dennoch zeigen sich im Langzeitoutcome nach Therapieabschluss 67 % der Kinder völlig beschwerdefrei. Mit endoskopischer Primärintervention können also, selbst falls danach noch weitere Eingriffe notwendig werden, langfristig zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden. Dennoch hat sich in der multivariaten Regressionsanalyse eine primäre endoskopische Herangehensweise als prädiktive Variable für die Indikation weiterer Sekundärinterventionen erwiesen.

Adorisio et al. [2] zeigten, dass mit rein endoskopischer Therapie 93 % seiner Patienten erfolgreich behandelt wurden. Seine Strategie war die longitudinale Inzision von distal bis über den Blasen Hals hinaus und die Testung der Durchgängigkeit mittels Katheter. 40 % dieser rein endoskopisch therapierten Patienten bedurften allerdings im Verlauf einer zweiten endoskopischen Ureterocelendekompressionen. Erneute endoskopische Dekompression nach erfolglosem Erstversuch wurde in unserer Serie nur in fünf Patienten (11 %) durchgeführt, bei den übrigen griff man auf offene operative Verfahren zurück. Haddad et al. [37] untersuchten in ihrer Studie die Watering Can Puncture (Gießkannen-Technik), bei der mit einem Laser viele kleine Punktionen der Ureterocel vorgenommen werden, und erzielten interessante Ergebnisse. Mit einer Erfolgsrate von 62 % versus 29 % in der normal inzidierten Vergleichsgruppe ist diese Technik vielversprechend, besonders im Hinblick auf die Vermeidung von neu auftretendem VUR (38 % im Vergleich zu 71 % bei normaler Inzision).

Zusätzlich listet eine Metaanalyse von Byun et al. [11] noch zahlreiche weitere Studien, welche in Abbildung 5.2 einsehbar sind. Deren Reoperationsraten nach endoskopischer Primärintervention zeigen eindrücklich die Heterogenität der verschiedenen Analysen.

TABLE 1. Reoperation rate in 43 studies of transurethral incision or puncture in children with ureterocele

References	No. Reop/Total No. Pts (%)	Comment (No. pts)
Snyder et al <sup>24</sup>	3/3 (100.0)	Ureterocele unroofing or incision
Assadi et al <sup>25</sup>	5/5 (100.0)	Unroofing or resection
Gerridzen et al <sup>26</sup>	3/4 (75.0)	Case series
Monfort et al <sup>2</sup>	3/7 (42.9)	Single collecting system only
Tank <sup>27</sup>	22/40 (55.0)	Intervention endoscopic incision (37), open transvesical unroofing (2), extravesical unroofing of prolapsed ureterocele (1) noneverting intravesical ureterocele (1)
Gotoh et al <sup>28</sup>	0/4	Noneverting intravesical ureterocele (3), noneverting ectopic ureterocele
Angulo and Tovar <sup>29</sup>	0/3	Incision/meatotomy, endoscopic procedure repeated (1)
Cohen <sup>30</sup>	2/3 (66.7)	
Monfort et al <sup>31</sup>	4/23 (17.4)	Outcome no success, including reop
Blyth et al <sup>6</sup>	14/51 (27.5)	
Smith et al <sup>23</sup>	8/10 (80.0)	Puncture
Biosca et al <sup>32</sup>	4/11 (36.4)	Endoscopic puncture at 2 sites if extravesical
Encinas Goenechea et al <sup>33</sup>	1/2 (50.0)	Ectopic duplex system with preop vesicoureteral reflux
Barret et al <sup>34</sup>	9/17 (52.9)	Analysis unit ureterocele (16)
Abrahamsson et al <sup>35</sup>	3/12 (25.0)	Analysis unit Renal units (10)
Di Benedetto et al <sup>36</sup>	15/18 (83.3)	
Jelloul et al <sup>12</sup>	6/11 (54.5)	Analysis unit ureterocele (10)
Kojima et al <sup>15</sup>	10/10 (100.0)	11 Ureteroceles (10)
Dahm and King <sup>37</sup>	5/13 (38.5)	
Pesce et al <sup>13</sup>	28/63 (44.4)	Analysis unit ureterocele (59), including open (12) + repeat (6) incisions
Pfister et al <sup>17</sup>	20/37 (54.1)	Incision first line treatment, neonatal incision
Husmann et al <sup>4</sup>	37/101 (36.6)	Outcome no success (repeat incision, reop)
Jayanthi et al <sup>22</sup>	15/21 (71.4)	Duplex system, not bilat, no prolapse, ectopic ureterocele with renal function
Moscovici et al <sup>38</sup>	7/10 (70.0)	
Petit et al <sup>39</sup>	13/19 (68.4)	Duplex system, analysis unit ureterocele
Shekarriz et al <sup>3</sup>	16/26 (61.5)	
Choi and Oh <sup>40</sup>	11/12 (91.7)	
Cooper et al <sup>7</sup>	18/44 (40.9)	
Hagg et al <sup>18</sup>	19/60 (31.7)	Secondary endoscopic puncture (7)
Sugita et al <sup>41</sup>	7/14 (50.0)	Ectopic
Chertin et al <sup>42</sup>	10/20 (50.0)	Secondary endoscopic puncture (2)
Decter et al <sup>43</sup>	7/7 (100.0)	
Shankar et al <sup>9</sup>	7/7 (100.0)	Duplex system
Singh et al <sup>20</sup>	5/24 (20.8)	Re-incision (3), including secondary operation (2)
Calisti et al <sup>16</sup>	15/21 (71.4)	
Gomes et al <sup>44</sup>	8/11 (72.7)	
Sauvage et al <sup>45</sup>	11/34 (32.4)	Intervention endoscopic incision, open resection + suture or endoscopic enlargement
Upadhyay et al <sup>14</sup>	22/41 (53.7)	Duplex system
Chertin et al <sup>8</sup>	19/52 (38.5)	Secondary endoscopic puncture (4)
Castagnetti et al <sup>19</sup>	21/41 (51.2)	

Abbildung 5.2: Metaanalyse zu den verschiedenen chirurgischen Techniken der endoskopischen Behandlung von Ureterocelen (*Bildquelle: Esther Byun und Paul A. Merguerian. A Meta-Analysis of Surgical Practice Patterns in the Endoscopic Management of Ureteroceles. In: Journal of Urology (2006), 176:1871-1877. issn: 00225347. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00601-X.*)

Bei offen operativem Vorgehen stehen verschiedene Techniken und Herangehensweisen zur Verfügung. Die beiden in der Studie untersuchten Zentren griffen dabei am häufigsten (insgesamt:  $n=56$ ) auf die Rekonstruktion, also einen Zugang aus Blasenlevel, zurück. Dabei werden (früher noch öfter in Leadbetter-Politano-Technik, heutzutage in den meisten Fällen in Cohen-Technik) der oder die betroffenen Harnleiter neu in die Blase implantiert, der Blasen Hals wird rekonstruiert und die Ureterocele reseziert. Schon 1988 gaben Sacher et al. [77] dabei der Cohen-Methode im Vergleich zur Leadbetter-Politano-Methode den Vorzug, da erstere mit deutlich weniger Komplikationen verbunden war. Nur selten ( $n=2$  in unserer Serie) findet die Technik nach Lich-Gregoir in der Ureterocelentherapie Anwendung, da diese einen rein extravesikalen Zugang ohne die Möglichkeit einer Ureterocelenresektion mit sich bringt.

Auch Heminephroureterektomien wurden früher gelegentlich (insgesamt:  $n=12$ ) angewandt, finden aber seit 2011 weder als Primär- noch als Sekundärintervention Anwendung. Andere Operationen wie Ureteroureterostomien ( $n=1$  in unserer Serie) [74] oder Ureterclipping [57] wurden in den untersuchten Zentren kaum bis gar nicht angewandt.

Die offene Herangehensweise als definitive Therapie hat noch immer ihren Stellenwert in der Behandlung von Ureterocelen. Von den 21 primär offen operierten Patienten unserer Serie war nur bei einem (5 %) eine offene Reintervention nötig. Teilt man die offen operierten Patienten zeitlich auf, wurden die meisten Operationen vor 2000 und nach 2010 die meisten offenen Operationen durchgeführt, in den zehn Jahren dazwischen insgesamt nur fünf offene Eingriffe (24 %). Obwohl der allgemeine Trend zwar zu minimalinvasiven Methoden hingeht, lässt sich in den letzten Jahren wieder ein leichter Anstieg zu einem definitiveren, wenn auch größeren Eingriff beobachten.

Anhand der Patienten im Langzeit-Follow Up analysierten wir den Zeitraum, in dem nach Therapieabschluss weitere Harnwegsinfekte auftraten ( $n=8$ ). Diese traten im Mittel nach 5,75 Monaten (Median: nach 5,5 Monaten) auf, also in den meisten Fällen im direkten Bezug zur Therapie. Bis zu weiteren Reinterventionen nach Therapieabschluss vergingen im Mittel 24 Monate, median 17,5 Monate. Diese Verzögerung von etwa eineinhalb Jahren zwischen erneutem Auftreten von HWI und folgender Operation ist am ehesten dadurch zu erklären, dass nach zwei erfolgten Interventionen ein einzelner HWI erst einmal antibiotisch behandelt wurde und ein erneuter Eingriff erst bei weiterhin rezidivierend auftretenden HWI indiziert war. Harnwegsinfekte im Follow Up treten somit eher früh postinterventionell auf. Die Eltern und Patienten sollten über dieses Risiko ausreichend aufgeklärt werden, um den unmittelbaren Beginn einer antibiotischen Therapie gewährleisten zu können, wodurch letztlich Nierenschäden vorgebeugt werden könnten.

## 5.4 Limitationen

Das retrospektive Studiendesign und die Rekrutierung der meisten Patienten aus einem Zentrum limitieren die auf Basis der hier dargestellten Daten möglichen Aussagen. Dieses wurde aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gewählt, um eine möglichst große Studienpopulation ausheben zu können.

Mit 106 Patienten ist die Serie unseres Wissens die zum Zeitpunkt der Datenerhebung größte, die zu Ureterocelen publiziert wurde. Durch den konsekutiven Einschluss annähernd aller Patienten entstand jedoch eine sehr heterogene Gruppe. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die aufgrund einer Ureterocele zwischen 1995 und 2016 in einer der beiden Kliniken vorstellig und behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden dabei einzig diejenigen, die nur einmalig in die Ambulanz kamen und bei denen keine Kontrollen stattfanden. Viele Parameter wie beispielsweise das Alter, der Zeitpunkt der Diagnosestellung, die anatomische Lage, Doppel- oder Einzelnierensystem-Ureterocelen oder die Wahl der Therapie variieren bei den einzelnen Patienten stark, sodass viele Fragestellungen nicht im gesamten Patientenkollektiv zu beantworten sind. Während für manche Fragen Subgruppen gebildet werden konnten (z.B. Langzeitoutcome), war bei einigen interessanten Überlegungen die Untergruppe zu klein, um statistisch signifikante Analysen treffen zu können. So darf diese Studie primär als Übersichtsarbeit zur Heterogenität von Ureterocelen angesehen werden, während sie in manchen konkreten Fragestellungen beispielsweise zu Blasenentleerungsstörungen nach Ureterocelenresektion oder zur Effektivität verschiedener Inzisionstechniken, begrenzte Aussagekraft besitzt.

Dies stellt einen weiteren limitierenden Faktor gerade im Hinblick auf Vergleiche mit rezenten Arbeiten zur Verbesserung endoskopischer Herangehensweisen dar, denn die verschiedenen Inzisionstechniken wurden in unserer Serie alle unter dem endoskopischen Aspekt zusammengefasst und nicht genauer klassifiziert. So könnte man zusätzlich zwischen endoskopischer Inzision oder Punktion, jeweils mit oder ohne Strom, und weiteren Techniken unterscheiden. Dies würde die einzelnen Gruppen jedoch wieder zu stark verkleinern, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Die verwendeten Werkzeuge waren unter anderem Urethrotom, Häkchen, (Endoskopie-)Nadel oder Bugbee-Elektrode. Auch die Lokalisation der Inzision wurde nicht konsequent dokumentiert und die Operationen wurden von mehreren verschiedenen Kinderurologen durchgeführt.

Gleichermaßen vor- wie nachteilhaft könnte sein, dass die Leiter der beiden Studienzentren derselben Schule entstammen (auch wenn sie in zwei Zentren erhoben wurden). Auf der einen Seite kann so von einem gewissen Standard in der Diagnostik, den Operationstechniken und der Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen ausgegangen werden, auf der anderen Seite stellt die Studie vor allem die in Großhadern und Linz lokal vertretenen Ansichten zur korrekten Behandlung von Ureterocelen dar und lässt alternative Herangehensweisen weitgehend außer Betracht.



## 6 Zusammenfassung

Ureterocelen sind eine seltene, jedoch klinisch relevante angeborene Harnleiterfehlbildung. Das konservative und chirurgische Management von Kindern mit Ureterocelen ist aufgrund der großen Heterogenität der damit in Verbindung stehenden Komplikationen sehr anspruchsvoll. Therapeutisch steht je nach Morphologie und Klinik eine Vielzahl an Strategien zur Verfügung. Es ist erstrebenswert und sinnvoll, ein klares Therapiekonzept für jeden Patienten zu definieren, um die diagnostische und therapeutische Morbidität zu minimieren.

Retrospektiv wurden Daten aller Patienten, welche im Zeitraum zwischen 1995 und 2016 im Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, und zwischen 2012 und 2016 im Klinikum Großhadern München aufgrund einer Ureterocele in Behandlung waren, analysiert. Allen Linzer Patienten mit Follow Up unter 24 Monaten (n=37) wurde zusätzlich ein Fragebogen zur Abfrage bestimmter Verlaufsparmeter zugesandt. Die erhobenen Daten wurden univariat (Student'scher t-test, Fisher's Exact Test) und multivariat (Regressionsanalyse) statistisch ausgewertet.

Ziel der durchgeführten Studie war es, die Therapiestrategien, die definierenden prädiktiven Faktoren für Therapieerfolg und Langzeitverlauf sowie das Outcome der Behandlung von Ureterocelen in einer großen Studienpopulation (n=106) über einen langen Zeitraum von 21 Jahren zu untersuchen. Hierbei lag der Fokus erstens auf der Evolution der Behandlungskonzepte über den Studienzeitraum hinweg, zweitens der Ureterocelengröße als prädiktive Variable und drittens den Langzeitergebnissen nach Ureterocelenbehandlung im Kindesalter in einer Subgruppe von Patienten mit in einem Follow Up von über fünf Jahren (entsprechend einem mittleren Follow Up von über neun Jahren).

### 1. Diagnostische und therapeutische Strategien im Verlauf der Zeit bei einer früher (1995-2006) und einer später diagnostizierten Gruppe (2007-2016)

- Bezüglich des Diagnosezeitpunktes von Ureterocelen prä- versus postnatal zeigte sich kein signifikanter Unterschied.
- Auch die verwendeten diagnostischen Methoden weichen nicht signifikant voneinander ab. Die intravenöse Pyelographie kommt heutzutage jedoch kaum mehr zum Einsatz.
- Bis auf das vollständige Verschwinden ablativer Therapieoptionen in der Primärtherapie (v.a. Heminephroureterektomie), auch bei funktionslosen Oberpolnierensystemen, blieb das Management nahezu unverändert. Im Outcome und bei den Komplikationsraten differieren die frühere und spätere Gruppe wenig.

### 2. Einfluss der Ureterocelengröße auf die klinische Präsentation und die angewandte Therapie-modalität

- Die zur abwartenden Beobachtung ausgewählten Patienten präsentierten sich in 72 % der Fälle mit kleinen Ureterocelen ( $< 15$  mm). Große Ureterocelen ( $\geq 15$  mm) stellten somit öfter eine Indikation zur chirurgischen Intervention dar.
- Große Ureterocelen erwiesen sich als prädiktiver Faktor für ein erhöhtes Risiko von Sekundärinterventionen (RR: 2,106, 95 % CI 1,34-3,31,  $p=0,0005$ ) und Komplikationen (RR: 1,38, 95 % CI 1,055-1,806,  $p=0,0207$ ) im Follow Up.
- Das Risiko präinterventionell an einem Harnwegsinfekt zu erkranken, war bei großen Ureterocelen mit 28,8 % im Vergleich zu kleinen Ureterocelen mit 35,2 % nicht signifi-

kant erhöht ( $p=0,54$ ).

3. Komplikationen und Outcome im Langzeitverlauf – abhängig von der Ausgangssituation und der durchgeführten Therapie

- Bei den für die abwartende Beobachtung ausgewählten Patienten bedurften 77,8 % im Beobachtungszeitraum keiner weiteren Intervention.  
Als generelle Prädiktoren für nötige Sekundärinterventionen stellten sich die Ureterocelengröße, das weibliche Geschlecht sowie eine primär endoskopische Therapie heraus.
- Die alleinige einmalige Ureteroceleninzision erzielte in 32,8 % ein definitives Ergebnis ohne darauffolgende Sekundärinterventionen. Über die verschiedenen Techniken der endoskopischen Ureteroceleninzision, die während des Studienzeitraumes angewendet wurden, konnten aufgrund der geringen Größe der jeweiligen Subgruppe keine relevanten Aussagen getroffen werden.
- Blasenentleerungsstörungen, beispielsweise im Sinne von Detrusorüberaktivität bzw. Sphinkter-Detrusor Dyskoordination zeigten sich bei 6,5 % ( $n=3$ ) der Patienten im Langzeitverlauf (mittleres Follow Up von Erstvorstellung bis letzte Kontrolle 9,4 Jahre), allerdings ohne den Fall einer persistierenden Inkontinenz nach Ureterocelenresektion - auch bei großen ektopen Ureterocelen. Insgesamt konnten zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. 76,1 % der Patienten blieben beschwerdefrei und benötigten keinerlei weitere Behandlung. Ungeplante Folgeinterventionen waren bei 13 % notwendig. Harnwegsinfekte traten bei 17,4 % sowohl der operierten als auch der abwartend beobachteten Kinder im Verlauf auf, zum Teil mit vesikoureterorenalem Reflux (4,3 %).

## 6.1 Conclusio

Obwohl die Behandlung von Ureterocelen auch heute noch zu den großen kinderurologischen Herausforderungen gehört, ist sie in der Betrachtung der Langzeitergebnisse nach durchschnittlich neun Jahren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle letztlich erfolgreich und komplikationsarm. Über den zeitlichen Verlauf dieser Untersuchung hinweg (21 Jahre) ergaben sich kaum signifikante Änderungen im Management. Die Ureterocelengröße ist ein Parameter, der das weitere therapeutische Vorgehen sowie die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen und ungeplanten Reinterventionen beeinflusst. Ein Goldstandard für das optimale Management existiert nicht, unser Datensatz beschreibt beispielsweise einen deutlich kleineren Anteil rein endoskopisch behandelter Patienten im Vergleich zur Literatur. Trotz eines individualisierten Managements mit rekonstruktiven Eingriffen als essentieller Bestandteil der Therapie sollte in Anbetracht der zufriedenstellenden Ergebnisse auch im langfristigen Verlauf eine möglichst minimalinvasive Therapie (auch bei primär komplex erscheinenden Situationen) angestrebt werden. Es ist essenziell, weitere prospektive Studien und Metaanalysen mit großen, möglichst homogenen Patientenkollektiven zu verschiedenen Fragestellungen an mehreren Zentren durchzuführen und diese in einen gemeinsamen Kontext zu setzen, um die komplexe Fehlbildung Ureterocele noch umfassender überblicken zu können und die Therapieergebnisse für die betroffenen Kinder zu optimieren.



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Jean Civiale, französischer Urologe und Chirurg, der 1846 über die Ureterocele publizierte ( <i>Bildquelle: <a href="https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Civiale">https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Civiale</a></i> ) . . . . .	1
1.2	Ureterocelentypen des ektopen Ureters in Doppelnierensystemen, (a-c): stenotischer Typ mit Ausdehnung des Ostiums vom Blasenhals abgehoben (a), im Ureterocelendach sitzend (b) und überhängend (c); (d-e): sphinkterischer Typ mit kleinem (d) und großem (e) Ostium an der Rückseite der Urethrawand, (f): Caecoureterocele mit zungenartiger Ausstülpung in die Urethra, (g): blind endende Ureterocele mit Atrophie des Ureters distal der Ureterocele, (h): nicht-obstruktive Ureterocele mit großem Ostium innerhalb der Blase ( <i>Bildquelle: Douglas Stephens, Caecoureterocele and Concepts on the Embryology and Aetiology of Ureteroceles, in: Australian and New Zealand Journal of Surgery (1971), Fig. 1. issn: 14452197. doi: 10.1111/j.1445-2197.1971.tb04066.x.</i> ) . . . . .	2
1.3	Embryologische Entwicklung des Harntraktes ( <i>Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Kinderurologie des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern aus: Josef Oswald und Bernhard Haid. Embryologie des Urogenitalsystems. In: Michel, Thüroff, Janetschek, Wirth: Die Urologie. Springer Verlag. 2014</i> ) . . . . .	4
1.4	Obstruktiver Oberpol-Megaureter eines Doppelsystems mit ektoper, prolabierender Ureterocele. Unter- und Oberpolharnleiter kreuzen sich („Meyer-Weigert“ Regel), sodass das Oberpolostium kaudal mündet ( <i>Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Kinderurologie des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern aus: Josef Oswald und Bernhard Haid. Embryologie des Urogenitalsystems. In: Michel, Thüroff, Janetschek, Wirth: Die Urologie. Springer Verlag. 2014</i> ) . . . . .	5
1.5	Prolabierte Ureterocele als interlabiale Masse bei einem drei Wochen alten weiblichen Säugling ( <i>Bildquelle: Figure 121-7, p.3243, Alan J. Wein u. a., Campbell-Walsh Urology 10th Edition, 2012, ISBN: 978-1-4160-6911-9, doi: 10.1016/B978-1-4160-6911-9.00061-X</i> ) . . . . .	6
1.6	Steinbildung in einer unbehandelten Ureterocele beim Erwachsenen ( <i>Bildquelle: Atta ON, Alhawari HH, Murshidi MM, Tarawneh E, Murshidi MM. An adult ureterocele complicated by a large stone: A case report. International Journal of Surgery Case Reports. 2018;44:166-171. doi:10.1016/j.ijscr.2018.02.035</i> ) . . . . .	6
1.7	Prolaps einer Ureterocele (Kontrastmittelaussparung) in die Urethra während der Miktion ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus einem Vortrag von Ingmar Gasser, emeritierter Oberarzt für Kinderradiologie an der Klinik für Radiologie der Medizinischen Universität Innsbruck</i> ) . . . . .	7
1.8	Sonographie einer großen, ektopen Ureterocele, zugehörig zu einer Doppelniere links mit Dilatation des Oberpol- und Unterpolureters ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . . .	8
1.9	Sono-MCUG mit VUR in beide Doppelnierenanteile (links) und in den oberen Doppelnierenanteil (rechts) ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . . .	8
1.10	DMSA-Szintigraphie bei Doppelnieren mit erhaltener linker OP-Funktion (Linke Serie), bzw. mit funktionslosem linken OP (Rechte Serie) ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . . .	9

1.11	MAG3-Szintigraphie, a: F+20, b: F-15, 1: Equivokaler Kurvenverlauf durch z.B. partielle/ intermittierende Stenose, passagere pelvine Dilatation oder unzureichendes Ansprechen auf das Diuretikum, 2: normaler Kurvenverlauf, keine Anzeichen einer Obstruktion/Einschränkung der Nierenfunktion, 3: Obstruktion der ableitenden Harnwege - hier ist interventioneller Handlungsbedarf geboten. ( <i>Bildquelle: Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . . .	10
1.12	Doppelnieren links mit einer teils septierten, dem Oberpolsystem zugehörigen Ureterocele und einem stark geschlängelten, das Retroperitoneum ausfüllenden Megaureter ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . .	10
1.13	MCUG bei einer kleinen Ureterocele links. Füllungsdefekt in der Frühphase einer MCUG (Links, Mitte), Prolaps der Ureterocele bei Miktion (Rechts) ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . . .	11
1.14	Sonographie in der 31. Schwangerschaftswoche, Bild A: links Blase, rechts hydro-nephrotische Niere, Bild B: Blase mit Ureterocele, Bild rechts: kollabierte Ureterocele nach perkutaner Dekompression ( <i>Bildquelle: Wendy F Hansen, Christopher S Cooper, Jerome Yankowitz, Ureterocele causing anhydramnios successfully treated with percutaneous decompression, Obstetrics &amp; Gynecology, Volume 99, Issue 5, Part 2, 2002, Pages 953-956, ISSN 0029-7844, DOI 10.1016/S0029-7844(02)01966-X.</i> ) . . . . .	12
1.15	Zystoresektoskop (oben) mit dem dazugehörigen Häkchen (links unten) und Sichel-messer (rechts unten) zur Ureteroceleninzision ( <i>Bildquelle: Katalog Fa. Storz</i> ) . . .	13
1.16	Operative Schritte bei der Ureteroureterostomie ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Ge-nehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . . .	15
3.1	Einteilung der Ureterocelen . . . . .	20
3.2	Art der Diagnosestellung . . . . .	21
3.3	Verteilung der Ureterocelengröße anhand des maximalen Durchmessers . . . . .	22
3.4	Nuklearmedizin des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern. Das Kind be-findet sich in Rückenlage durch eine Vakuummatratze fixiert unter der Gamma-Kamera. ( <i>Bildquelle: Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patien-tengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwes-tern</i> ) . . . . .	23
3.5	Kindgerechte MCUG-Untersuchung mit Röntgengiraffe "Gisela" ( <i>Bildmaterial mit freundlicher Genehmigung aus dem Patientengut der Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern</i> ) . . . . .	25
3.6	Operationstechniken . . . . .	26
4.1	Anzahl der Neuvorstellungen von Ureterocelen-Patienten pro Jahr über den in die Serie eingeschlossenen Zeitraum . . . . .	30
4.2	Diagnosemodus im Vergleich der früheren und späteren Gruppe . . . . .	30
4.3	Diagnostik im Vergleich der früheren und späteren Gruppe . . . . .	31
4.4	primäres Management im Vergleich der früheren und späteren Gruppe . . . . .	32
4.5	Sekundärinterventionen im Vergleich der früheren und späteren Gruppe . . . . .	32
4.6	Sekundärinterventionen nach Inzision im Vergleich der früheren und späteren Gruppe	33
4.7	Area under the curve in der ROC-Analyse . . . . .	36
4.8	Weiterer Verlauf nach primärer abwartender Beobachtung . . . . .	38
4.9	Weiterer Verlauf nach endoskopischer Primärintervention . . . . .	39

4.10	Weiterer Verlauf nach primär offener Therapie . . . . .	40
4.11	Verlauf der Patienten im Langzeit-Follow Up (mindestens fünf Jahre) . . . . .	40
4.12	Kaplan-Meier-Kurven mit Zeitachse ohne Reintervention (Links) und Zeitachse ohne weiteren Harnwegsinfekt (Rechts) . . . . .	41
5.1	Links: 28. Schwangerschaftswoche; Dopplersonographie der fetalen Blase mit Ureterocele zur Darstellung der Umbilikalarterien, welche bei der Colander-Perforation der Ureterocele vermieden werden sollten. Rechts: 29. Schwangerschaftswoche; Ultraschall mit 20-Gauge-Nadel, welche kurz vor der Perforation mit der Spitze die fetale Ureterocele berührt (weißer Pfeil). (Bildquelle: Ashmead, G. G., Mercer, B. , Herbst, M. , Moodley, J. , Bota, A. and Elder, J. S. (2004), <i>Fetal Bladder Outlet Obstruction Due to Ureterocele</i> . <i>Journal of Ultrasound in Medicine</i> , 23: 565-568. doi:10.7863/jum.2004.23.4.565) . . . . .	44
5.2	Metaanalyse zu den verschiedenen chirurgischen Techniken der endoskopischen Behandlung von Ureterocelen (Bildquelle: Esther Byun und Paul A. Merguerian. <i>A Meta-Analysis of Surgical Practice Patterns in the Endoscopic Management of Ureteroceles</i> . In: <i>Journal of Urology</i> (2006), 176:1871-1877. issn: 00225347. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00601-X.) . . . . .	50





# Tabellenverzeichnis

3.1	Sonographiebefund der Nieren bei Erstdiagnose (n=98) . . . . .	21
3.2	MCUG Befund (n=99, 103 Ureterocelen) . . . . .	24
4.1	Durchschnittsalter [m] bei Erstvorstellung . . . . .	29
4.2	Patienten-Charakteristika je nach Ureterocelengröße . . . . .	34
4.3	Patienten-Ergebnisse je nach Ureterocelengröße . . . . .	35
4.4	Schweregradsystem für perioperative Komplikationen nach Clavien-Dindo . . . . .	36
4.5	Harnwegsinfekte im prä- und postoperativen Verlauf . . . . .	37
4.6	MCUG-Verlaufskontrolle nach endoskopischer Primärintervention . . . . .	39
5.1	Vergleich der Rate pränataler Diagnosen in der Literatur . . . . .	43
5.2	Erfolgsraten der abwartenden Beobachtung in der Literatur . . . . .	47
5.3	Erfolgsraten der endoskopischen Strategie in der Literatur . . . . .	48



# Abkürzungsverzeichnis

- AUC: area under the curve (Fläche unter der (ROC-)Kurve)
- BHS: Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern
- Ch: Charrière (Maßeinheit für den Außendurchmesser von Kanülen und Kathetern)
- CI: Konfidenzintervall
- DMSA: Dimercaptosuccinic Acid (99mTc-Dimercaptobernsteinsäure)
- DRF: Differential Renal Function (seitengetrennte Nierenfunktion)
- DVSS: Dysfunctional Voiding Symptom Score (Fragebogen zur Miktions symptomatik bei Blasenentleerungsstörungen)
- FU: Follow Up (Nachbeobachtungszeit)
- HL neu: Harnleiterneuimplantation in die Blase
- HN: Hydronephrose (Nierenbeckenerweiterung)
- HWI: Harnwegsinfekt
  - fHWI: fieberhafter Harnwegsinfekt
  - afHWI: afebriler (nicht fieberhafter) Harnwegsinfekt
- IVP: Intravenöses Pyelogramm
- m: Monate
- MAG3: Tc-99m-Mercaptoacetyltriglycin
- MCU(G): Miktionszystourethrographie
- (U)MRI: (Urologic) Magentic Resonance Imaging (Magnetresonanztomographie des Urogenitaltraktes)
- MU: Megaureter (abnormal erweiterter Harnleiter)
- OP: Oberpol der Niere
- ROC: Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
- RR: Relatives Risiko
- SAP: Systeme, Anwendungen, Produkte (Krankenhausinformationssystem)
- SFU: Society for Fetal Urology (Gesellschaft für fetale Urologie)
- UP: Unterpol der Niere
- VUR: Vesikoureterorenenaler Reflux, (Rückfluss von Harn aus der Blase in den Harnleiter oder die Niere)



## 7 Danksagung

Die Verwirklichung dieser Dissertation ist vielen Menschen zu verdanken.

Allen voran möchte ich hierbei das großartige Team aus meinen BetreuerInnen Regina Stredele und Bernhard Haid, meinen Beratern Josef Oswald und Alexander Buchner und meinen "Doktor-  
eltern" Raphaela Waidelich und Marcus Riccabona nennen.

Danke, Herr Prim. Oswald und Herr Riccabona, für die Bereitstellung der Patientendaten, die Ermöglichung eines Arbeitsplatzes und die Beratung zu Grundidee und Thematik der Arbeit.

Danke, Frau Prof. Waidelich, für die verantwortungsvolle Übernahme der Betreuung meiner Dissertation als Doktormutter und die schnelle und unkomplizierte Kommunikation.

Danke, Herr Prof. Buchner, für die ehrenamtliche statistische Auswertung - insbesondere für die Regressionsanalyse - in einer Zeit, in der auch ohne meine Anfrage schon mehr als genug zu tun gewesen wäre.

Danke, Regina, für die Motivation und das Mut machen, fürs Kümmeren trotz deines stressigen Arbeitsalltags und dafür, dass ich mich bei Problemen jederzeit an dich wenden konnte.

Mein größter Dank gebührt dir, Bernhard, denn ich glaube, eine bessere Betreuung kann man sich nicht vorstellen. Du hast mir diese Dissertation ermöglicht, warst von der ersten Minute an immer mit Begeisterung für mich da, hast all meine Fragen blitzschnell und konstruktiv beantwortet und mich durch den Entstehungsprozess begleitet. Vielen herzlichen Dank auch für die Begleitung zum Kongress der European Association of Urology!

Auch meiner Schwester möchte ich von Herzen danken für die geduldige Lösung all meiner Formatierungsprobleme, ohne dich wäre diese Doktorarbeit über die "Uterus-Seelen" nicht halb so hübsch. Danke an Jojo und Simon, meine technisch bewanderten Mitbewohner, die in den akuten Excel- oder LaTeX-Krisen für mich da waren.

Mein Dank gilt auch meiner Mutter für das akribische Lektorat, und zu guter Letzt dir, Jannik, dafür, dass du mich immer unterstützt und begleitest.





LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

**Mona Lilia Kerling**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Langzeitergebnisse und Entwicklung der diagnostischen und therapeutischen Strategien von kinderurologischen Patienten mit Ureterocelen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 03.01.2023    Mona Kerling

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand





# Literaturverzeichnis

- [1] Kate Abrahamsson u. a. "Bladder dysfunction: An integral part of the ectopic ureterocele complex". In: *Journal of Urology* (1998), 160:1468–1470. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62593-X.
- [2] Ottavio Adorisio u. a. "Effectiveness of primary endoscopic incision in treatment of ectopic ureterocele associated with duplex system". In: *Urology* 77.1 (2011), S. 191–194. ISSN: 00904295. DOI: 10.1016/j.urology.2010.02.061.
- [3] Seema Agrawalla, Rowena Pearce und T. Robin Goodman. "How to perform the perfect voiding cystourethrogram". In: *Pediatric Radiology* (2004), pp 114–119. ISSN: 03010449. DOI: 10.1007/s00247-003-1073-8.
- [4] V. Andrioli u. a. "Active surveillance for antenatally detected ureteroceles: Predictors of success". In: *Journal of Pediatric Urology* 14.3 (2018), 243.e1–243.e6. ISSN: 18734898. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.02.012.
- [5] S. Arap u. a. "Assessment of hydroureteronephrosis by renographic evaluation under diuretic stimulus". In: *Urologia Internationalis* (1984), 39:170. ISSN: 00421138. DOI: 10.1159/000280968.
- [6] Graham G Ashmead u. a. "Fetal Bladder Outlet Obstruction Due to Ureterocele". In: *Journal of Ultrasound in Medicine* (2004), S. 565–568. DOI: 10.7863/jum.2004.23.4.565.
- [7] Omar N. Atta u. a. "An adult ureterocele complicated by a large stone: A case report". In: *International Journal of Surgery Case Reports* 44 (2018), S. 166–171. ISSN: 22102612. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.02.035.
- [8] S. Bolduc u. a. "The predictive value of diagnostic imaging for histological lesions of the upper poles in duplex systems with ureteroceles". In: *BJU International* (2003), 91:678–682. ISSN: 14644096. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2003.04247.x.
- [9] A. Boubaker u. a. "Radionuclide investigations of the urinary tract in the era of multimodality imaging". In: *Journal of Nuclear Medicine* (2006), pp. 1819–1836. ISSN: 0161-5505. DOI: 47/11/1819[pil].
- [10] W. A. Brock und G. W. Kaplan. "Ectopic ureteroceles in children". In: *Journal of Urology* (1978), 119:800. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)57637-5.
- [11] Esther Byun und Paul A. Merguerian. "A Meta-Analysis of Surgical Practice Patterns in the Endoscopic Management of Ureteroceles". In: *Journal of Urology* (2006), 176:1871–1877. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00601-X.
- [12] P. Caione u. a. "How prenatal ultrasound can affect the treatment of ureterocele in neonates and children". In: *European Urology* (1989), S. 16 195–199. ISSN: 03022838. DOI: 10.1159/000471568.
- [13] A. A. Caldamone, H. Snyder Mc und J. W. Duckett. "Ureteroceles in children: Followup of management with upper tract approach". In: *Journal of Urology* (1984), 3:Lesson 36. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)50842-3.
- [14] M. Castagnetti u. a. "Transurethral incision of duplex system ureteroceles in neonates: Does it increase the need for secondary surgery in intravesical and ectopic cases?" In: *BJU International* (2004), 93:1313–1317. ISSN: 14644096. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04861.x.

- [15] Marco Castagnetti und Alaa El-Ghoneimi. “Management of duplex system ureterocele in neonates and infants”. In: *Nature Reviews Urology* (2009), 6:307–315. ISSN: 17594812. DOI: 10.1038/nrurol.2009.82.
- [16] Marco Castagnetti u. a. “Antibiotic prophylaxis in antenatal nonrefluxing hydronephrosis, megaureter and ureterocele”. In: *Nature Reviews Urology* (2012), 9:321–329. ISSN: 17594812. DOI: 10.1038/nrurol.2012.89.
- [17] Marco Castagnetti u. a. “Duplex system ureterocele in infants: Should we reconsider the indications for secondary surgery after endoscopic puncture or partial nephrectomy?” In: *Journal of Pediatric Urology* (2013), 9:11–16. ISSN: 14775131. DOI: 10.1016/j.jpurol.2012.06.016.
- [18] J. Cendron, Y. Melin und J. Valayer. “Simplified treatment of ectopic ureterocele in 35 children”. In: *European Urology* (1981), 7:321–323. ISSN: 03022838. DOI: 10.1159/000473255.
- [19] Boris Chertin, Diane De Caluwé und Prem Puri. “Is primary endoscopic puncture of ureterocele a long-term effective procedure?” In: *Journal of Pediatric Surgery* (2003), 38:116–119. ISSN: 00223468. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50023.
- [20] Sujit K. Chowdhary u. a. “Ureterocele in newborns, infants and children: Ten year prospective study with primary endoscopic deroofting and double J (DJ) stenting”. In: *Journal of Pediatric Surgery* (2017), 52(4):569–573. ISSN: 15315037. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.021.
- [21] B. M. Churchill, E. O. Abara und G. A. McLorie. “Ureteral duplication, ectopy and ureteroceles”. In: *Pediatric Clinics of North America* 34.5 (1987), S. 1273–1289. ISSN: 00313955. DOI: 10.1016/S0031-3955(16)36330-1.
- [22] R. Chwalle. “The process of formation of cystic dilatations of the vesical end of the ureter and of diverticula at the ureteral ostium.” In: *Urol Cutan Rev* (1927), 31:499.
- [23] Christopher S. Cooper u. a. “Long-term followup of endoscopic incision of ureteroceles: Intravesical versus extravesical”. In: *Journal of Urology* (2000), 164:1097–1099. ISSN: 00225347. DOI: 10.1097/00005392-200009020-00045.
- [24] Douglas E. Coplen und John W. Duckett. “The Modern Approach to Ureteroceles”. In: *The Journal of Urology* (1995), 153:166–171. ISSN: 00225347. DOI: 10.1097/00005392-199501000-00068.
- [25] Douglas E. Coplen u. a. “Outcome analysis of prenatally detected ureteroceles associated with multicystic dysplasia”. In: *Journal of Urology* (2004), 172:1637–1639. discussion 1639. ISSN: 00225347. DOI: 10.1097/01.ju.0000138380.77747.7d.
- [26] B. J. Cremin. “A review of the ultrasonic appearances of posterior urethral valve and ureteroceles”. In: *Pediatric Radiology* (1986), 16:357. ISSN: 03010449. DOI: 10.1007/BF02386808.
- [27] P. Dahm und L. R. King. “Experience with transurethral incision of ureteroceles”. In: *Urologia Internationalis* (1998), 61:157–161. ISSN: 00421138. DOI: 10.1159/000030313.
- [28] Walter A. Dawley. “Ureterocele”. In: *JAMA Surgery* 21.3 (1930), S. 458–469. ISSN: 2168-6254. DOI: 10.1001/archsurg.1930.01150150095005.
- [29] F. Diard u. a. “Urethral obstruction in boys caused by prolapse of simple ureterocele”. In: *Pediatric Radiology* (1981), 11:139–142. ISSN: 03010449. DOI: 10.1007/BF00971815.
- [30] Ryne A. Didier u. a. “The duplicated collecting system of the urinary tract: embryology, imaging appearances and clinical considerations”. In: *Pediatric Radiology* (2017), pp 1526–1538. ISSN: 14321998. DOI: 10.1007/s00247-017-3904-z.

- [31] Tania Direnna und Michael P. Leonard. “Watchful waiting for prenatally detected ureterocele”. In: *Journal of Urology* (2006), 175: 1493–1495. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00676-2.
- [32] H. Dodat. “Care and treatment of uropathies detected in utero. Evaluation of an 8-year experiment”. In: *Pédiatrie* (1988), 43(7):597–602. ISSN: 00314021.
- [33] N. O. Ericsson. “Ectopic ureterocele in infants and children; a clinical study”. In: *Acta chirurgica Scandinavica. Supplementum* (1954), 197:8. ISSN: 03011860.
- [34] Marita Lardón Fernández, José Uberos Fernández und Francisco Moreno Madrid. “Pro-lapsed ureterocele: A diagnosis to be considered for a vulvar mass in an infant. Case report”. In: *Archivos Argentinos de Pediatría* (2017), 115(1):e43–e46. ISSN: 1668-3501. DOI: 10.5546/aap.2017.e43.
- [35] Michael J. Gelfand u. a. “Cyclic cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations”. In: *Radiology* (1999), 213:118–120. ISSN: 00338419. DOI: 10.1148/radiology.213.1.r99oc14118.
- [36] J. Damien Grattan-Smith und Richard A. Jones. “Magnetic Resonance Urography in Children”. In: *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* (2008), 36:1119–1132. ISSN: 10649689. DOI: 10.1016/j.mric.2008.04.002.
- [37] Joseph Haddad u. a. ““Watering Can” Ureterocele Puncture Technique Leads to Decreased Rates of De Novo Vesicoureteral Reflux and Subsequent Surgery With Durable Results”. In: *Urology* 108 (2017), S. 161–165. ISSN: 15279995. DOI: 10.1016/j.urology.2017.06.008.
- [38] Michael J. Hagg u. a. “The modern endoscopic approach to ureterocele”. In: *Journal of Urology* (2000), 163:940–943. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67857-3.
- [39] C. Hahn, K., Pfluger, T., Franzius. “Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen”. In: *DGN-Handlungsempfehlung (S1- Leitlinie), 49(340)* (2013), pp. 31–42.
- [40] Bernhard Haid u. a. “Evaluation of Mathisen’s technique for ureteral reimplantation in children with primary vesicoureteral reflux”. In: *Journal of Pediatric Urology* (2016), 12(6):393.e1–393.e7. ISSN: 18734898. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.043.
- [41] Michael Y. Han u. a. “Indications for nonoperative management of ureteroceles”. In: *Journal of Urology* (2005), 174:1652–1655. ISSN: 00225347. DOI: 10.1097/01.ju.0000175943.95989.41.
- [42] Wendy F. Hansen, Christopher S. Cooper und Jerome Yankowitz. “Ureterocele causing anhydramnios successfully treated with percutaneous decompression”. In: *Obstetrics and Gynecology* (2002), 99(5 Pt 2):953–6. ISSN: 00297844. DOI: 10.1016/S0029-7844(02)01966-X.
- [43] Fatih Hizli, Engin Yilmaz und M. Cemil Uygur. “Urinary incontinence in a young girl due to ectopic ureter: The importance of history in a diagnostic challenge”. In: *New Zealand Medical Journal* (2011), 124:88–92. ISSN: 11758716.
- [44] A. Hodhod u. a. “Transurethral incision of ureterocele: Does the time of presentation affect the need for further surgical interventions?” In: *Journal of Pediatric Urology* 13.5 (2017), 501.e1–501.e6. ISSN: 18734898. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.02.016.
- [45] Nicholas M. Holmes u. a. “Is bladder dysfunction and incontinence associated with ureteroceles congenital or acquired?” In: *Journal of Urology* (2002), 168:718–719. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64732-5.

- [46] D. A. Husmann u. a. "Is endoscopic decompression of the neonatal extravesical upper pole ureterocele necessary for prevention of urinary tract infections or bladder neck obstruction?" In: *Journal of Urology* (2002), 167:1440–1442. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65339-6.
- [47] D. A. Husmann u. a. "Ureterocele Associated with Ureteral Duplication and a Nonfunctioning Upper Pole Segment: Management by Partial Nephroureterectomy Alone". In: *The Journal of Urology* (1995), 154:723–726. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)67144-1.
- [48] Douglas Husmann u. a. "Management of ectopic ureterocele associated with renal duplication: A comparison of partial nephrectomy and endoscopic decompression". In: *Journal of Urology* (1999), 162: 1406–1409. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)68322-X.
- [49] Jaber Jawdat u. a. "Does endoscopic puncture of ureterocele provide not only an initial solution, but also a definitive treatment in all children? Over the 26 years of experience". In: *Pediatric Surgery International* 34.5 (2018), S. 561–565. ISSN: 14379813. DOI: 10.1007/s00383-018-4258-9.
- [50] Luc Joyeux u. a. "Long-term functional renal outcomes after retroperitoneoscopic upper pole heminephrectomy for duplex kidney in children: a multicenter cohort study". In: *Surgical Endoscopy* 31.3 (2017), S. 1241–1249. ISSN: 14322218. DOI: 10.1007/s00464-016-5098-0.
- [51] I. M. Kagantsov u. a. "Laparoscopic heminephroureterectomy for duplex kidney in children". In: *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)* (2017), (5):69–74. ISSN: 17282985. DOI: 10.18565/urology.2017.5.69-74.
- [52] Abdolmohammad Kajbafzadeh u. a. "Evolution of Endoscopic Management of Ectopic Ureterocele: A New Approach". In: *Journal of Urology* (2007), 177(3):1118–23. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/j.juro.2006.11.001.
- [53] T. Koyanagi u. a. "Everting ureteroceles: Radiographic and endoscopic observation, and surgical management". In: *Journal of Urology* (1980), 123(4):538–43. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)56010-3.
- [54] David B. Lashley, Irene M. McAleer und George W. Kaplan. "Ipsilateral ureteroureterostomy for the treatment of vesicoureteral reflux or obstruction associated with complete ureteral duplication". In: *Journal of Urology* 165.2 (2001), S. 552–554. ISSN: 00225347. DOI: 10.1097/00005392-200102000-00067.
- [55] R. L. Lebowitz und F. E. Avni. "Misleading appearances in pediatric uro-radiology". In: *Pediatric Radiology* (1980), 10:15–31. ISSN: 03010449. DOI: 10.1007/BF01644339.
- [56] R. I. Lopes u. a. "Ureteral clipping for the treatment of a non-functioning upper kidney moiety associated with a massive ureterocele: step-by-step description of a novel technique". In: *Journal of Pediatric Urology* (2019), Pages 284–285. ISSN: 18734898. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.03.005.
- [57] Roberto Iglesias Lopes u. a. "Clinical Outcomes of the Upper Urinary Tract after Ureteral Clipping for Treatment of Low Functioning or Nonfunctioning Renal Moieties". In: *Journal of Urology* 199.2 (2018), S. 558–564. ISSN: 15273792. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.080.
- [58] G. G. Mackie und F. D. Stephens. "Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice". In: *Journal of Urology* (1975), 114:274. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)67007-1.
- [59] W. Mathisen. "Vesicoureteral reflux and its surgical correction." In: *Surgery, gynecology & obstetrics* (1964), 118:965–971. ISSN: 00396087.
- [60] Kirstan K. Meldrum und Mark P. Cain. "Pediatric Urology". In: *Abernathy's Surgical Secrets* (2009), S. 472–474. DOI: 10.1016/B978-0-323-05711-0.00100-2.

- [61] Paul A. Merguerian u. a. "Variation in management of duplex system intravesical ureterocele: A survey of pediatric urologists". In: *Journal of Urology* 184.4 SUPPL. (2010), S. 1625–1630. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.113.
- [62] H. O. Merts, J. W. Hendricks und R. A. Garrett. "Cystic ureterovesical protrusion; report of four cases in children and two in adults". In: *The Journal of urology* (1949), 40:180. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)69099-2.
- [63] Dionysios Mitropoulos u. a. "Validation of the Clavien–Dindo Grading System in Urology by the European Association of Urology Guidelines Ad Hoc Panel". In: *European Urology Focus* (2018), 4(4):608–613. ISSN: 24054569. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.014.
- [64] G. Monfort u. a. "Surgical management of duplex ureterocele". In: *Journal of Pediatric Surgery* (1992), 27:634. ISSN: 00223468. DOI: 10.1016/0022-3468(92)90465-J.
- [65] Nina Kundtner. "Kindgerechte Untersuchungstechniken für Nuklearmedizinische Untersuchungen in der Kinderurologie". In: *Diplomarbeit* (2015).
- [66] D. Ogunyemi. "Prenatal sonographic diagnosis of bladder outlet obstruction caused by a ureterocele associated with hydrocolpos and imperforate hymen". In: *American Journal of Perinatology* (2001), 18(1): 015–022. ISSN: 07351631. DOI: 10.1055/s-2001-12939.
- [67] Josef Oswald und Bernhard Haid. "Embryologie des Urogenitalsystems". In: *Die Urologie* (2014). Hrsg. von Michel u. a.
- [68] Saleh Othman, Abdurrahman Al-Hawas und Rafat Al-Maqtari. "Renal cortical imaging in children: 99mTc MAG3 versus 99mTc DMSA". In: *Clinical Nuclear Medicine* (2012), 37(4):351–5. ISSN: 03639762. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182443f68.
- [69] Jee Soo Park u. a. "Transurethral incision as initial option in treatment guidelines for ectopic ureterocele associated with duplex systems". In: *World Journal of Urology* (2019). ISSN: 14338726. DOI: 10.1007/s00345-018-2607-x.
- [70] Annabel Paye-Jaouen u. a. "Long-term bladder function after ureterocele decompression in children". In: *Journal of Urology* 193.5 (2015), S. 1754–1759. ISSN: 15273792. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.115.
- [71] C. Pfister u. a. "The value of endoscopic treatment for ureterocele during the neonatal period". In: *Journal of Urology* (1998), 159:1006–1009. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)63821-7.
- [72] A. Piepsz u. a. "Empfehlungen zur Durchführung der DMSA-szintigraphie bei Kindern". In: *NuklearMedizin* (1999). ISSN: 00295566.
- [73] Hans G. Pohl. "Recent advances in the management of ureterocele in infants and children: Why less may be more". In: *Current Opinion in Urology* (2011), 21(4):322–7. ISSN: 09630643. DOI: 10.1097/MOU.0b013e318328346d455.
- [74] Juan Prieto u. a. "Ureteroureterostomy via Inguinal Incision for Ectopic Ureters and Ureterocele Without Ipsilateral Lower Pole Reflux". In: *Journal of Urology* 181.4 (2009), S. 1844–1850. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/j.juro.2008.12.004.
- [75] M. A. Rich u. a. "Low transurethral incision of single system intravesical ureterocele in children". In: *Journal of Urology* (1990), 144:120–121. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)39387-4.
- [76] A. M.K. Rickwood u. a. "Current Management of Duplex-System Ureterocele: Experience with 41 Patients". In: *British Journal of Urology* (1992), 70(2):196–200. ISSN: 1464410X. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1992.tb15703.x.

- [77] P. Sacher, M. Schwöbel und A. Ruoss. “Long-Term Results of Patients with Duplex Systems”. In: *European Journal of Pediatric Surgery* 43.3 (1988), S. 163–167. ISSN: 1439-359X. DOI: 10.1055/s-2008-1043440.
- [78] James C. Sander u. a. “Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution”. In: *Journal of Urology* (2015), 193(2): 662–666. ISSN: 15273792. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.095.
- [79] Bruce J. Schlomer u. a. “Nephrectomy for hypertension in pediatric patients with a unilateral poorly functioning kidney: A contemporary cohort”. In: *Journal of Pediatric Urology* (2011), (3):373–7. ISSN: 14775131. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.02.020.
- [80] Hemanshi Shah u. a. “Transurethral incision of ureteroceles in paediatric age group”. In: *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology* (2017), 43(4):530–535. ISSN: 21493235. DOI: 10.5152/tud.2017.57514.
- [81] Allan M. Shanberg. “Congenital Anomalies of the Kidney, Urinary and Genital Tracts, 2nd ed.” In: *The Journal of Urology* (2003), S. 11; 141–144. ISSN: 0022-5347. DOI: 10.1097/00005392-200306000-00121.
- [82] K. R. Shankar, N. Vishwanath und A. M.K. Rickwood. “Outcome of patients with prenatally detected duplex system ureterocele; natural history of those managed expectantly”. In: *Journal of Urology* (2001), 165:1226–1228. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66494-4.
- [83] Bijan Shekarriz u. a. “Long-term outcome based on the initial surgical approach to ureterocele”. In: *Journal of Urology* (1999), 162:1072–1076. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)68071-6.
- [84] Kunj R. Sheth u. a. “Evaluating Outcomes of Differential Surgical Management of Non-functioning Upper Pole Renal Moieties in Duplex Collecting Systems”. In: *Urology* (2019), 123:198–203. ISSN: 15279995. DOI: 10.1016/j.urology.2018.06.028.
- [85] Sørensen und Hans Rahbek. “Hypospadias, with Special Reference to Aetiology”. In: *Plastic and Reconstructive Surgery* (1953), p 380–381. ISSN: 0032-1052. DOI: 10.1097/00006534-195311000-00013.
- [86] Selami Sozubir u. a. “Prenatal diagnosis of a prolapsed ureterocele with magnetic resonance imaging”. In: *Urology* (2003), S. 144. ISSN: 00904295. DOI: 10.1016/S0090-4295(03)00152-3.
- [87] Douglas Stephens. “Caecoureterocele and Concepts on the Embryology and Aetiology of Ureteroceles”. In: *Australian and New Zealand Journal of Surgery* (1971), 40:239. ISSN: 14452197. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1971.tb04066.x.
- [88] J. M. Sumfest, M. W. Burns und M. E. Mitchell. “Pseudoureterocele: potential for misdiagnosis of an ectopic ureter as a ureterocele”. In: *British Journal of Urology* (1995), 75:401. ISSN: 1464410X. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1995.tb07357.x.
- [89] Sammy Tawk und Etienne Danse. “Obstructive ureterocele stone mimicking an intravesical stone”. In: *Journal of the Belgian Society of Radiology* (2018), 102(1): 3. ISSN: 25148281. DOI: 10.5334/jbr-btr.1433.
- [90] M. K. Thong, C. T. Lim und H. Fatimah. “Undescended testes: Incidence in 1002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age”. In: *Pediatric Surgery International* (1998), 13:37–41. ISSN: 01790358. DOI: 10.1007/s003830050239.
- [91] S. Tokunaka u. a. “Morphological study of the ureterocele: A possible clue to its embryogenesis as evidenced by a locally arrested myogenesis”. In: *Journal of Urology* (1981), 126:726. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)54721-7.

- [92] Jean-Paul Trigaux, Bernard Van Beers und Francis Delchambre. “Male genital tract malformations associated with ipsilateral renal agenesis: Sonographic findings”. In: *Journal of Clinical Ultrasound* (1991), 19:3–10. ISSN: 10970096. DOI: 10.1002/jcu.1870190103.
- [93] Noriko Uetani u. a. “Maturation of ureter-bladder connection in mice is controlled by LAR family receptor protein tyrosine phosphatases”. In: *Journal of Clinical Investigation* (2009), 119(4):924–35. ISSN: 00219738. DOI: 10.1172/JCI37196.
- [94] Jyoti Upadhyay u. a. “Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management”. In: *Journal of Urology* (2002), 167:2560–2565. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65037-9.
- [95] A. C. Uson. “A classification of ureteroceles in children”. In: *The Journal of urology* (1961), 85:732–8. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)65418-1.
- [96] Ming Hsien Wang u. a. “Ectopic ureteroceles in duplex systems: Long-term follow up and ‘treatment-free’ status”. In: *Journal of Pediatric Urology* 4.3 (2008), S. 183–187. ISSN: 14775131. DOI: 10.1016/j.jpuro.2007.12.003.
- [97] Alan J. Wein u. a. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition*. 2012. ISBN: 978-1-4160-6911-9. DOI: 10.1016/B978-1-4160-6911-9.00061-X.
- [98] A. J. Weinstein u. a. “The surgical management of megaureters in duplex systems: The efficacy of ureteral tapering and common sheath reimplantation”. In: *Journal of Urology* (1988), 139(2):328–31. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)42401-3.
- [99] Anna Carina Weiss u. a. “Nephric duct insertion requires EphA4/EphA7 signaling from the pericloacal mesenchyme”. In: *Development (Cambridge)* (2014), 141(17):3420–30. ISSN: 14779129. DOI: 10.1242/dev.113928.
- [100] Christopher R J Woodhouse u. a. “Adult care of children from pediatric urology”. In: *Journal of Urology* (2012), S. 1164–1171. ISSN: 00225347. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.011.
- [101] Kursad Zengin u. a. “Incidence of renal carcinoma in non-functioning kidney due to renal pelvic stone disease”. In: *Molecular and Clinical Oncology* (2015), 3(4):941–943. ISSN: 2049-9450. DOI: 10.3892/mco.2015.550.