

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II

Geschäftsführende Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Weber  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

Studie zum Outcome von Patienten mit LUTO (Lower  
Urinary Tract Obstruction) nach interventioneller  
antenataler Therapie

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von:

Charlotte Hahn aus Dortmund

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

22.09.23

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Frau Prof. Dr. S. Weber

1. Korreferent: Herr PD Dr. P. Benöhr

## Widmung

Ich möchte diese Arbeit meiner Oma widmen. Sie hat sich seit Beginn meines Studiums der Humanmedizin gewünscht, eine Doktorin in der Familie zu haben. Ich habe ihr einiges zu verdanken und bin deshalb froh ihr diesen Wunsch erfüllen zu können.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
1    Einleitung	8
1.1    CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinal tract)	8
1.2    LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction)	10
1.2.1    Epidemiologie	10
1.2.2    Embryologie	11
1.2.3    Ätiologie und Pathogenese	12
1.2.4    Diagnostik	14
1.3    Therapie	15
2    Material und Methoden	19
2.1    Datenerhebung	19
2.1.1    Studiendesign	19
2.1.2    Patientenschutz	19
2.1.3    Patientenkollektiv	19
2.1.4    Intervention und post-interventioneller Verlauf	19
2.1.5    Klinische Endpunkte	20
2.1.6    Statistische Analyse	20
2.2    Laborwerte	21
2.3    Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	21
2.4    Geburtsdaten, anthropometrische Daten und Entwicklung	22
2.5    PedsQL-Fragebögen	23
3    Ergebnisse	25
3.1    Das Patientenkollektiv	25
3.2    Pränatale interventionelle Therapie	25
3.3    Geburtsdaten	26

3.4	Allgemeine Entwicklung	27
3.5	Nieren und ableitende Harnwege	28
3.6	Laborparameter	33
3.7	Komorbiditäten	34
3.8	Krankheitslast/ Auswirkungen auf den Alltag der Patienten	35
3.9	Lebensqualität der Patienten	36
3.10	Auswirkungen auf die Familie	37
3.11	Entscheidungsfindung und vorgeburtliche Aufklärung der Eltern	37
4	Diskussion	42
4.1	Pränatale interventionelle Therapie	42
4.2	Geburtsdaten	44
4.3	Allgemeine Entwicklung	45
4.4	Laborparameter	46
4.5	Nieren und ableitende Harnwege	46
4.6	Komorbiditäten	50
4.7	Krankheitslast/ Auswirkungen auf den Alltag der Patienten	52
4.8	Lebensqualität der Patienten	53
4.9	Auswirkungen auf die Familie	55
4.10	Entscheidungsfindung und vorgeburtliche Aufklärung der Eltern	56
5	Zusammenfassung	60
	Literaturverzeichnis	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Anhang	71

# Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CKD	Chronic Kidney Disease
CNV	Copy Number Variation
CPAP	Continuous positive airway pressure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LUTO	Lower Urinary Tract Obstruction
MCU	Miktionszystourethrographie
MRT	Magnetresonanz-Tomografie
PBS	Prune-Belly-Syndrom
PLUTO Trial	The Percutaneous shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) study
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
PUJO	Pelvic Uretero Junction Obstruction
PUV	Posterior Urethral Valves
QoL	Quality of Life
SIMV	Synchronized Intermittent Mechanical Ventilation
SSW	Schwangerschaftswoche
VAS	Vesico Amniotic Shunt
VUR	Vesikoureteraler Reflux

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Allgemeine Entwicklung (Testung mit Bayley III)	27
Abbildung 2: Mittlere Körperperzentilen im Verlauf (LJ= Lebensjahr)	28
Abbildung 3: Entwicklung der Nierenfunktion im Verlauf	29
Abbildung 4: Grad der Nierenfunktion im Verlauf	30
Abbildung 5: GFR in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> im Verlauf bei allen Patienten ohne Nierenersatztherapie	30
Abbildung 6: Kreatinin-Werte (Median) in mg/dl in den jeweiligen Zeiträumen bis max. 48 Monate	31
Abbildung 7: Verteilung der Schweregrade des VUR	32
Abbildung 8: Laborwerte im Zusammenhang mit Sekundärkomplikationen im Serum vom 1. bis zum 4. Lebensjahr	34
Abbildung 9: Bewertung der Entscheidung zur pränatalen Intervention (Fragen auf dem erweiterten Fragebogen)	38
Abbildung 10: Bewertung der Aufklärung und Beratung vor der pränatalen Intervention (Fragen aus dem erweiterten Fragebogen)	39
Abbildung 11: Einschätzung der Erkrankung und ihrer Folgen durch die Eltern	40

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012	21
Tabelle 2: Korrekturfaktor k für die Schwartz-Formel	22
Tabelle 3: Anthropometrische Daten bei Geburt	26
Tabelle 5: Laborparameter im Mittel vom 1. bis zum 4. Lebensjahr (LJ)	33
Tabelle 6: Komorbiditäten nach ihrer Häufigkeit	34

# 1 Einleitung

## 1.1 CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinal tract)

Sie fallen mit Oligohydramnion, Dilatation des Nierenbeckens, der Ureter oder der Harnblase sowie parenchymalen oder anatomischen Veränderungen der Nieren oder des Harntraktes im Ultraschall auf. Wenn sie überleben, steht vielen eine lebenslange Dialysetherapie bzw. eine oder mehrere Nierentransplantationen bevor: Kinder mit kongenitalen Anomalien der Niere und des Harntraktes, auch bezeichnet als CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract).

Etwa bei einer von 500 Kontroll-Ultraschalluntersuchungen wird während der Schwangerschaft eine urologische Anomalie festgestellt (Colodny, 1987; Grandjean et al., 1999). Das ist nicht verwunderlich, denn mit ca. 20 %, sind die urogenitalen Malformationen die häufigsten pränatal diagnostizierten kongenitalen Anomalien (Elder, 1997; Nef et al., 2016). Auch postnatal haben die Erkrankungen der CAKUT-Familie eine große klinische Relevanz, da sie Ursache für fast die Hälfte aller chronischen Nierenerkrankungen im Kindesalter sind (Harambat et al., 2012).

CAKUT umfasst Fehlbildungen/Anomalien diverser anatomischer Strukturen und betrifft damit unterschiedliche medizinische Fachrichtungen. Zu dieser heterogenen Gruppe gehören Nierenanomalien wie z.B. Nierenaplasie, -dysplasie und -hypoplasie, Ureteranomalien wie der Megaureter, Anomalien des Kelchsystems und des Ureters, Obstruktion oder Insuffizienz des ureterovesikalen Übergangs, ektope Ureteröffnungen, Ureter duplex und Anomalien der Blase und der Urethra wie z.B. posteriore Urethralklappen (posterior urethral valve, PUV) (Ichikawa et al., 2002).

Viele dieser Anomalien treten simultan auf und zeigen familiäre Muster, welche eine variable Penetranz aufweisen. Es wurde daher vermutet, dass diesen strukturellen Anomalien ein gemeinsamer pathologischer Mechanismus bzw. eine gemeinsame genetische Ursache zu Grunde liegt. Hierzu gibt es verschiedene Theorien, welche beinhalten: (1) physikalischer Stress auf Niere und Ureter, resultierend aus einer partiellen Urinabflussstörung, (2) physikalischer Stress als Resultat einer Dysfunktion der Blase oder des ureterovesikalen Übergangs, (3) Ektopie der initialen Knospung des Ureters aus dem Wolffgang'schen Gang und (4) primärer Defekt auf zellulärer Ebene in der Interaktion zwischen metanephrischem Mesoderm und der Ureterknospe (Ichikawa et al., 2002).

Inzwischen sind über 30 Gene bekannt, die an der Nierenentwicklung von Säugetieren beteiligt sind. Von welchen aber bisher nur bei wenigen nachgewiesen wurde, dass sie durch Mutation sowohl Nieren- als auch Ureteranomalien verursachen können. Hierzu zählen *HNF1B*, *RET*, *AGTR2*, *BMP4*, *FOXC1*, *PAX2*, *KAL1* and *EYA1* (Ichikawa et al., 2002; Kagan et al., 2022; Lee et al., 2017; Schönfelder et al., 2006; Song & Yosypiv, 2011; Weber et al., 2006; Weber et al., 2008; Weber et al., 2011). Inzwischen können



bis zu 20 % der CAKUT-Fälle durch eine monogene Form erklärt werden (Hwang et al., 2014). Jedoch sind diese Fälle klinisch schwer zu ermitteln aufgrund von variabler Expressivität und unterschiedlicher Penetranz (Kohl et al., 2021). Weitere 5–10 % der CAKUT-Fälle scheinen durch Kopienzahlvariationen (CNV) verursacht zu werden (Schierbaum et al., 2021; Verbitsky et al., 2019).

In verschiedenen tierexperimentellen Studien wurden, auf der Suche nach einem gemeinsamen Pathomechanismus, die Auswirkungen einer pränatalen Obstruktion auf unterschiedlichen Höhen im ableitenden Harntrakt, auf die Nierenentwicklung untersucht. Es zeigten sich dabei, verschiedene Effekte auf die betroffenen Nieren, welche hydronephrotische, dysgenetische und zystische Parenchymveränderungen umfassten. Auffällig, war vor allem das eingeschränkte parenchymale Wachstum, das sich insbesondere bei unilateralen Obstruktionen auf der obstruierten Seite, im Vergleich zur kontralateralen Seite zeigte (Matsell et al., 2002; Peters et al., 1992). Eine ähnliche Studie konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen urethraler Obstruktion und der Entstehung einer Hydronephrose nachweisen, jedoch keine Verbindung zu renaler Dysplasie herstellen (Capone et al., 2022; Harrison et al., 1983). Zusätzlich wurden Auswirkungen auf die Blasenfunktion festgestellt mit einer verminderten Kontraktilität und einer veränderten Innervation (Nyirady et al., 2002).

Die Frage nach der Ätiologie ist bislang noch immer nicht ausreichend geklärt und daher Gegenstand aktueller Forschung, da sie eine wichtige Grundlage zur Entwicklung einer adäquaten Therapiestrategie darstellen könnte (reviewed: Fontanella, Duin, et al., 2019; Fontanella, Maggio, et al., 2019; Nakai et al., 2003). Man geht am ehesten von einem multifaktoriellen Geschehen aus (Nicolaou et al., 2015).

Ebenfalls wichtig für eine optimale Therapie ist weiterhin die genaue phänotypische Beschreibung der zugrundeliegenden Fehlbildung. LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction) Patienten können beispielsweise in bestimmten Fällen von einer pränatalen Intervention profitieren (Morris et al., 2013; Ruano et al., 2015), während für Kinder mit PUJO (Pelvic Uretero Junction Obstruction) eine postnatale Pyeloplastik die beste Therapieoption darstellen kann (Nef et al., 2016).

Prognostisch spielt die Art der Fehlbildung ebenfalls eine wichtige Rolle. Ein erhöhtes Serumkreatinin, eine Proteinurie und der vesikoureteraler Reflux (VUR) sind in allen CAKUT-Kategorien mit einem erhöhten Risiko für die Progression einer chronischen Nierenerkrankung verbunden. Das Vorhandensein von bilateraler Nierenhypodysplasie, von nur einer einzelnen Nierenanlage oder von posterioren urethralen Klappen (LUTO Subgruppe) stellt jeweils, ebenfalls einen individuellen Risikofaktor dar (Sanna-Cherchi et al., 2009). Das erhöhte Risiko für eine Nierenersatztherapie ist neben der pulmonalen Hypoplasie (siehe 1.2) bedeutend für die schlechte Prognose der LUTO-Patienten (Ylinen et al., 2004). Aus diesem Grund ist vor allem das Management der

Fehlbildungen aus dem Formenkreis der LUTO eine Herausforderung für den klinischen Alltag.

## 1.2 LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction)

LUTO ist eine kongenitale Erkrankung, die mit einer Urinabflussstörung einhergeht. Die häufigste Ursache für eine Obstruktion des unteren Harntraktes sind PUVs mit einer Spannweite (Range) von 51-63 %, gefolgt von der Urethralatresie (Range: 22-39 %). Die restlichen Krankheitsbilder zusammengenommen führen zu ca. 27 % der LUTO-Fälle. Zu dieser Gruppe zählen die Urethralstenose, die kloakale Dysgenese, das Prune-Belly-Syndrom (PBS), die Megalourethra und das Megazystis-Mikrokolon-Hypospadias-Syndrom (Anumba et al., 2005; Malin et al., 2012; Ruano et al., 2015). Eine strikte Einteilung in diese Subgruppen ist jedoch schwierig, da manche Anomalien parallel auftreten können. Insbesondere beim Prune-Belly-Syndrom wird diskutiert, ob es sich eher um ein sekundäres Phänomen handelt, das aus intrauteriner abdomineller Extension der Bauchwand bei ausgeprägter Megazystis, aufgrund einer subvesikalen obstruktiven Harnabflussstörung resultiert (Wheatley et al., 1996). Doch nicht nur die Ursachen für eine LUTO-Erkrankung sind sehr heterogen, auch das Erscheinungsbild kann stark variieren. Es reicht von Kindern, die bereits pränatal mit vergrößerter Harnblase (Megazystis), Lungenhypoplasie und Nierendysplasie auffallen und direkt nach der Geburt eine Nierenersatztherapie benötigen, bis hin zu Kindern und Jugendlichen, die erst nach der Geburt aufgrund von häufigen Harnwegsinfekten diagnostiziert werden (Bilgutay et al., 2016).

### 1.2.1 Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten variieren je nach Quelle von einer Inzidenz der LUTO von 2,2 pro 10000 Geburten (Anumba et al., 2005; Brownlee et al., 2019) bis zu einer Prävalenz von 3,34 pro 10000 Geburten (Malin et al., 2012). Eine signifikant höhere Prävalenz im Vergleich zu europäischen Populationen mit heller Hautfarbe konnte in ethnischen Minderheitsgruppen und in Gruppen mit dunkler Hautfarbe nachgewiesen werden (Malin et al., 2012). Neben der ethnischen Herkunft zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen erhöhter Prävalenz und einem niedrigen sozioökonomischen Status der Mutter. Eine signifikante Verbindung zum Gestationsalter konnte hingegen nicht hergestellt werden. Deutlich häufiger tritt die Erkrankung bei männlichen Feten auf (Malin et al., 2012). Ein Grund dafür ist, dass PUV als häufigste Ursache von LUTO, ausschließlich bei männlichen Feten vorkommen (Brownlee et al., 2019).

Der Großteil der LUTO-Fälle tritt isoliert auf, während ca. 20 % mit chromosomalen Anomalien assoziiert sind (Malin et al., 2012). Das Townes-Brocks-Syndrom mit einer dominant vererbten Mutation in *SALL1* auf Chr16q12 ist eines dieser syndromalen

Erkrankungen. Es präsentiert sich mit VUR, Nierenhypo- oder -dysplasie und bei männlichen Feten mit PUVs, bei weiblichen Feten mit anderen Anomalien des Harntrakts und der Niere (Kohlhase, 2000). Das autosomal-rezessiv vererbte Ochoa-Syndrom wird durch Mutationen in *HPSE2* bzw. *LRG12* hervorgerufen und zeigt eine neuropathische Blasenentleerungsstörung (funktionelle Obstruktion) als Erkrankungsmerkmal (Osorio et al., 2021; Stuart et al., 2013; Wang et al., 2003; Weber et al., 2011).

### 1.2.2 Embryologie

Im Verlauf der Ontogenese lassen sich drei verschiedene, vom Mesoderm abstammende Stufen der Nierenentwicklung unterscheiden. Sie lassen sich zeitlich und räumlich, von kranial nach kaudal differenzieren in Vorniere (Pronephros), Urnieren (Mesonephros) und Nachnieren (Metanephros).

Durch eine Vereinigung von Nephronen entsteht der mesonephrische Gang (Urnierengang/ Wolffsche Gang). Dieser enthält an seinem unteren Ende eine Ausstülpung, die Ureterknospe, welche wiederum kappenförmig dem metanephrogenen Blastem aufsitzt. Infolgedessen entwickelt sich die bleibende Nachniere aus zwei Anlagen, der Ureterknospe des Urnierengangs (Ureter, Nierenbecken, Nierenkelche, Sammelrohre) und dem unsegmentierten metanephrogenen Gewebe (Nephronen, Bowman-Kapsel, Glomerulifäße). Die Induktion durch die Ureterknospe führt zur Differenzierung der Nierenkanälchen und kurze Zeit später erfolgt der Aszensus der Nachnieren vom kleinen Becken in die obere Lendenregion. Im Folgenden kommt es zur Anlage des juxtaglomerulären Apparats und Innervierung der Nachnieren. Etwa ab der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) ist die Niere allein funktionsfähig.

Die Harnblase und die Urethra entwickeln sich aus der Kloake, dem erweiterten Abschnitt des Enddarms und sind daher endodermaler Herkunft. In den ersten drei Wochen nach der Konzeption bildet die Kloake einen nach ventral gerichteten Blindsack, in welchen die Allantois mündet, ein beim Menschen nur vorübergehend ausgebildetes Organ. Kurz nachdem in der siebten Entwicklungswoche der Urnierengang seitlich in die Kloake einmündet, wächst das urorektale Septum in die Kloake ein und unterteilt sie in das posterior gelegene primitive Rektum und den anterioren urogenitalen Sinus. Letzterer kann in einen kranialen und einen kaudalen Anteil unterteilt werden. Aus dem kranialen Anteil entwickelt sich die Harnblase, in welche nun der Wolffsche Gang mündet. Die Ureterknospe befindet sich zunächst proximal dieser Einmündungsstelle. Dieses gemeinsame Endstück von Mesonephros und Metanephros verwächst mit der Harnblasenwand, erfährt eine Trennung und

verlagert sich, sodass die Ureteren in die Hinterwand der Harnblase (Trigonum vesicae) und die Ductus deferentes (aus den Wolffschen Gängen) nun in die Urethra münden. Aus der zwischen kranialem und kaudalem Abschnitt des Sinus urogenitalis liegenden Einschnürung bildet sich beim weiblichen Fötus die komplette Harnröhre aus, wohingegen sich beim männlichen Fötus nur der proximale Teil (Pars intramuralis, Pars prostatica und Pars membranacea) entwickelt. Aus dem kaudalen Anteil bildet sich beim weiblichen Fötus das Vestibulum vaginae und beim männlichen Fötus der Pars spongiosa der Harnröhre.

Die Ureteren sind etwa bis zur 10. Entwicklungswoche teilweise von epithelialen Membranen verschlossen, die dann durch den Urin der Nachniere durchbrochen werden. Die Kloake wird ebenfalls zunächst von einer Membran verschlossen, die im Verlauf immer dünner wird und schließlich durch den Druck des vom Mesonephros gebildeten Harns aufreißt. Dies passiert bei Embryos mit einer ungefähren Scheitel-Steiß-Länge von 16-17 mm. Ungefähr ab der 20. Woche wird die Harnblase alle zwei Stunden geleert (Agarwal, 1999; Clemens et al., 1986; Wullich, 2000).

### 1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Es gibt zahlreiche Theorien zur Entstehung von LUTO. So sind u.a. mehrere Hypothesen zur anatomischen Entstehung von PUVs aufgestellt worden. Eine Theorie geht davon aus, dass die Harnröhrenklappen Überresten der urogenitalen Membran entsprechen. Eine andere besagt, dass eine anomale Verbindung zwischen Wolffschem Gang und Müller-Gang entsteht, bei der sich Fasern zusammenheften und um die Urethra legen. Eine dritte Theorie kommt zu dem Schluss, dass Harnröhrenklappen die Fusion vom Epithel des Colliculus seminalis mit dem Dach der Urethra darstellen. Eine zusammenfassende Theorie schlägt eine Kombination dieser unterschiedlichen Theorien vor, indem sie Erklärungen für die unterschiedlichen Klappentypen abgibt. Während Typ I- Klappen durch ein anomales Einwachsen und Persistieren der distalen Erweiterung des Wolffschen Gangs entstehen, sollen Typ III- Klappen wie in der erstgenannten Theorie durch die Persistenz der urogenitalen Membran hervorgerufen werden. Jedoch vermag keine dieser Theorien alle je beschriebenen Harnröhrenklappen zu erklären (Agarwal, 1999; Harrison et al., 1982; Lowsley, 1914). Klassifiziert werden die Harnröhrenklappen in Typ I- III nach Young, der sie erstmals 1919 beschrieb. Hiernach sind Typ I- Klappen als Falten beschrieben. Sie setzen sich distal vom Colliculus seminalis fort und spalten sich in zwei Membranen, die an der anterolateralen Wand angeheftet sind. Typ II- Klappen sind ebenfalls Falten, die vom Colliculus seminalis ausgehen, jedoch spalten sie sich proximal. Harnröhrenklappen vom Typ III sind nicht direkt mit dem Colliculus verbunden, sie befinden sich entweder kranial oder kaudal von ihm und besitzen eine zentrale Perforation. Typ I- Klappen

kommen am häufigsten vor, Typ III eher selten, während Typ II inzwischen eher historischen Wert hat (Agarwal, 1999; Young et al., 2002).

Mehrere Beobachtungen sprechen für eine genetische Beteiligung. Zum einen konnte eine höhere Inzidenz in Populationen, mit einer erhöhten Hintergrundrate an Blutsverwandtschaft, detektiert werden. Dies würde für eine rezessive Vererbung, zumindest bei einer Subgruppe von PUVs, sprechen. Bei einer Zwillingsstudie konnte zudem bei monozygoten Zwillingen eine erhöhte Konkordanz festgestellt werden (Frese et al., 2019).

Im Speziellen konnte mithilfe von Zebrafischen und Mäusen nachgewiesen werden, dass monoallelische Varianten in *BNC2*, welche Basonuclin 2 kodieren, eine wichtige Rolle in der frühen Harntrakt-Entwicklung in unterschiedlichen Spezies spielen. Es kam bei Knockdown-Tieren zu einer Abflussstörung und zystischen Anomalien der Vorniere, die dem phänotypischen Bild des humanen LUTO entsprechen (Kolvenbach et al., 2019).

Dass LUTO auch syndromal auftreten kann, deutet ebenfalls auf eine genetische Ursache hin. Die beschriebenen Syndrome geben uns aber auch einen Hinweis auf die Pathogenese. Sie zeigen, dass Mutationen in einzelnen Entwicklungsgenen sowohl mit unteren und oberen Harntraktobstruktionen auf der einen Seite als auch mit Nierenmalformationen auf der anderen Seite assoziiert werden können (Kolvenbach et al., 2019; Weber et al., 2005).

LUTO präsentiert sich wie viele Erkrankungen der CAKUT-Familie mit einer großen Varianz der phänotypischen Ausprägung, wobei sich auch interfamiliär eine große Variabilität zeigt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine reduzierte bzw. inkomplette Penetranz der LUTO-Erkrankung, die auch die niedrige Inzidenz erklären würde (Kolvenbach et al., 2019; Weber et al., 2005). Eine weitere mögliche Erklärung für die niedrige Inzidenz könnte sein, dass es sich um eine bigenetische Erkrankung handelt. Auch wenn diese Möglichkeit bisher nur bei PUVs untersucht wurde und unwahrscheinlich erscheint (Weber et al., 2005). Trotzdem bleibt ungeklärt, warum Erkrankungen von Geschwisterkindern, auch bei Blutsverwandten-Ehen, so selten sind (Rajab et al., 1996).

Bei der Pathogenese ist es wichtig, die primäre von der sekundären Pathologie zu unterscheiden. Die primäre Pathologie beschreibt die Ursache für die Obstruktion in der Urethra. Die sekundären Pathologien entstehen zum einen aufgrund des erhöhten Drucks im Harntrakt, zum anderen aufgrund des eventuell entstehenden Oligo- bzw. Anhydramnions. Durch die Obstruktion staut sich der produzierte Harn in der Harnblase, wodurch diese sich aufweitet zu einer Megazystis. Folge dessen sind eine Wandverdickung und Trabekulierung der Harnblase (Balkenblase). Persistiert die Obstruktion, kann es zu einem weiteren Rückstau in die Ureteren und die Nieren

kommen (uni- oder häufiger bilateral). Megaureter und erweiterte Nierenkelche sind die Folge. Inwieweit auch eine parenchymale Nierenveränderung durch den erhöhten Druck entsteht oder Teil der primären Pathologie ist, ist noch nicht abschließend geklärt. Begleitende Nierenveränderungen bei LUTO können daher eine Hydronephrose, Nierenhypo- und dysplasie, sowie zystische Veränderungen sein. Aufgrund der Obstruktion kann der Harn nicht zurück in die Fruchthöhle gelangen, weshalb es zu einem Oligohydramnion und in schweren Fällen zu einem Anhydramnion kommt. Diese Pathologie wiederum führt zu einer weiteren folgeschweren Erkrankung. Die Lunge kann sich unter diesen Bedingungen nicht richtig ausbilden, was sich in Form einer Lungenhypoplasie zeigen kann. Es kann ebenfalls zu Gesichtsdysmorphien und schweren Gelenkkontrakturen kommen. Diese als Oligoanhydramnionsequenz bezeichnete Abfolge von Fehlentwicklungen des Fetus kann perinatal letal enden und eine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch darstellen (Morris et al., 2013).

#### 1.2.4 Diagnostik

Mittels Sonografie lassen sich Zeichen einer Obstruktion der unteren Harnwege mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 80 % detektieren (Robyr et al., 2005). In der Literatur finden sich Angaben, dass ca. 2/3 der LUTO-Fälle pränatal diagnostiziert werden. Die Beurteilung des fetalen Urogenitaltraktes ist Bestandteil aller routinemäßigen Ultraschalluntersuchungen. Daher spielen die Screening-Untersuchungen eine wichtige Rolle bei der Früherkennung von LUTO, wobei < 50% zum Zeitpunkt des Zweittrimesterscreenings (18.-22. SSW) und die meisten Fälle (bis zu 80 %) nach der 28. SSW diagnostiziert werden (Dinneen et al., 1993; Fontanella, Maggio, et al., 2019; Hutton et al., 1994; Wu & Johnson, 2009). In Deutschland liegt die Diagnoserate wahrscheinlich niedriger, da sich die Daten aufgrund unterschiedlicher sonografischer Screeningprogramme nicht vollständig übertragen lassen (Bildau et al., 2014).

Die klassische Trias sonografischer Zeichen zur Diagnose von LUTO ab dem ersten Trimester der Schwangerschaft umfasst eine Megazystis, eine dilatierte posteriore Urethra (Keyhole-Sign) und entweder eine ein- oder beidseitige Hydronephrose. Jedoch sollten auch andere Variablen berücksichtigt werden wie zum Beispiel die Fruchtwassermenge, eine Blasenwandverdickung, das Geschlecht des Kindes und der Beobachtungszeitpunkt der Anomalien. Die Kombination mehrerer sonografischer Hinweise, zeigt eine gute Diskrimination zwischen LUTO und einer nicht-obstruktiven Megazystis (Fontanella et al., 2018; Keefe et al., 2021).

Die Häufigkeit einer ein- oder beidseitigen Hydronephrose bei LUTO wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Range 40-88 %). Das Auftreten ist jedoch nicht sehr spezifisch für LUTO. Etwa genauso häufig tritt sie bei der nicht-obstruktiven Megazystis

auf (Fontanella et al., 2018; Haeri, 2015). Das zusätzliche Auftreten von parenchymalen Veränderungen wie zum Beispiel Zysten kann auf eine schlechtere Prognose hindeuten (Kaefer et al., 1997). Das Keyhole-Sign zeigt eine relativ hohe Spezifität (74 %), jedoch eine geringe Sensitivität (48 %) für LUTO, insbesondere bei PUV. Es wird vermutet, dass eine mögliche Erklärung für die geringe Zuverlässigkeit darin besteht, dass verschiedene Arten von Blasendysfunktionen, wie Detrusorinstabilität und Blasensphinkterdyssynergie, ebenfalls eine Dilatation des Blasenhalses verursachen können. Diese könnte ein ähnliches Bild wie beim Keyhole-Sign hervorrufen und so eine erweiterte hintere Harnröhre imitieren (Bernardes et al., 2009; Chitrit et al., 2016).

Eine reduzierte Fruchtwassermenge tritt nur bei ca. der Hälfte (Range: 39-56 %) aller Patienten bei Erstdiagnose auf. Ein Oligohydramnion gilt trotzdem als charakteristischer Befund für LUTO, da Fälle mit nicht-obstruktiver Megazystis eine solche Anomalie selten entwickeln. Aus diesem Grund wird häufig ein reduziertes Fruchtwasservolumen als Eignungskriterium für eine In-Utero-Behandlung herangezogen. Einige Fetalmediziner argumentieren jedoch, dass ein Oligohydramnion in der Regel erst auftritt, wenn das Nierenparenchym bereits stark geschädigt ist. Aus diesem Grund könnte es von Vorteil sein, eine In-Utero-Behandlung auch bei Patienten mit normalem oder nur mäßig reduziertem Fruchtwasservolumen anzubieten. Die Fruchtwassermenge kann somit zur Einschätzung des LUTO-Risikos herangezogen werden (Bernardes et al., 2009; Fontanella et al., 2018; Ruano et al., 2016).

Die Megazystis gilt seit jeher als Schlüsselmerkmal für LUTO, mit einem hohen Vorhersagewert. Fontanella et al. zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von LUTO bei schwerer Megazystis, in diesem Fall definiert als Blasenvolumen  $> 35 \text{ cm}^3$  oder fetalem Aszites bei Erstdiagnose, viermal höher war. Ein objektiver Schwellenwert zur Definition einer Megazystis, während des zweiten und dritten Trimesters wurde bisher jedoch nicht festgelegt (Fontanella et al., 2018).

Eine zusätzliche Magnetresonanztomografie (MRT) Untersuchung kann in der pränatalen Diagnostik hilfreich sein, um die ultraschall-gestützte Diagnose zu verfeinern oder zu modifizieren sowie für die Planung komplexer fetaler Interventionen. Außerdem kann die MRT von Nutzen sein, wenn die Auflösung des Ultraschalls durch ein Oligohydramnion beeinträchtigt ist (Chalouhi et al., 2020; Pico et al., 2014; Poutamo et al., 2000).

### 1.3 Therapie

Es gibt inzwischen verschiedene Optionen beim weiteren Management der LUTO-Patienten.

Aufgrund der verbesserten pränatalen, ultraschallgestützten Diagnostik sind frühe fetale Interventionen ab der 12.–13. SSW möglich. Bei der am häufigsten angewendeten Intervention wird ultraschallgesteuert ein 1-Wege-Shunt/-Konduit zwischen der obstruierten Blase der Fetus und der Amnionhöhle (Vesico Amniotic Shunt, VAS) platziert. Auf diese Weise ist es möglich, die Obstruktion zu umgehen und die Fruchtwassermenge zu erhöhen. Das Ziel dieses Vorgehens ist es, sowohl die Lungen- als auch die Nierenfunktion zu verbessern, was zu einer verringerten perinatalen Morbidität und Mortalität führen soll.

Unter der Annahme, dass die fetalen Nieren in der 10. SSW beginnen, Urin zu produzieren und dass die Nephrogenese im ersten und zweiten Trimester fortschreitet, argumentieren einige Autoren, dass eine frühe VAS (bis zur 14. SSW) die Nierenfunktion signifikant verbessern würde. Allerdings ist die Erkennung koexistierender Syndrome oder anderer schwerer, lebensbedrohlicher Fehlbildungen, für die ein anderes Therapiemanagement adäquat wäre, in diesem frühen Schwangerschaftsstadium äußerst schwierig. In dieser Situation stellt eine präzise und nachhaltige medizinische Beratung angehender Eltern eine große Herausforderung dar (Jank et al., 2021).

Der einzige prospektive, randomisierte Trial, der den potenziellen Nutzen von VAS analysierte, zeigte keinen Unterschied hinsichtlich der langfristigen Nierenfunktion (Morris et al., 2013; Nassr et al., 2017). Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit normaler Nierenfunktion, ist mit oder ohne VAS sehr gering. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Schädigung des Nierenparenchyms zum Zeitpunkt der Intervention bereits eingetreten ist bzw. eine genetische Fehlanlage ursächlich war. Trotzdem konnte die Studie eine *OR* für das perinatale Überleben mit vesikoamniotischem Shunt von 3,86 (95 %-KI 2,00–7,45) und für das Überleben mit normaler Nierenfunktion von 0,50 (0,13–1,90) zeigen. Hieraus kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass der Shunt das perinatale Überleben verbessert, die Auswirkungen auf die langfristige Nierenfunktion jedoch unklar sind (Morris et al., 2013).

Derzeit finden am häufigsten der fetale Blasenstent von Harrison und der Intrauterin-Shunt Somatex® Verwendung. Der Harrison-Stent ist ein flexibler 5 Fr-Katheter mit gekringelter Spitze an beiden Seiten, während der Somatex® aus einem Drahtgeflecht und selbstentfaltenden Schirmen an beiden Enden besteht (Jank et al., 2021).

Es kann bei dieser Intervention zu verschiedenen Komplikationen kommen. Am häufigsten kommt es zu einer Verlegung des Shunts oder zu einer intrauterinen Luxation mit einer Rate zwischen 50 % (Somatex®-Shunt) und 85 % (Harrison-Stent). Postnatal erhöhen das Wachstum und die stetige Bewegung des Neugeborenen das Risiko von Shunt-Dislokation, Überwucherung und Granulation (Jank et al., 2021). Aus diesen Gründen sind in einem Großteil der Fälle mehrere Eingriffe erforderlich, um eine durchgehende Abflussmöglichkeit während der Schwangerschaft zu gewährleisten (Clark et al., 2003; Saccone et al., 2020).



Eine weitere mögliche Therapieoption ist die fetale Zystoskopie. Diese ist ebenfalls ultraschallgesteuert und ermöglicht eine direkte Sicht auf den Harnröhrengang mit der Möglichkeit zum therapeutischen Eingriff. Die fetale Zystoskopie und Laserablation der hinteren Harnröhrenklappen wurden zunächst als zusätzliche Verfahren zu VAS entwickelt (Quintero et al., 1995). Sie werden inzwischen jedoch auch alleinig eingesetzt (Ruano et al., 2015). Die zystoskopische Therapie befasst sich mit dem mechanischen Problem, das die Obstruktion verursacht, und erfordert im Erfolgsfall einen einzigen Eingriff (Martínez et al., 2015; Ruano et al., 2015; Vinit et al., 2020). Es handelt sich um ein sehr anspruchsvolles Verfahren, das von Fetalmedizinerinnen mit fortgeschrittenen Kenntnissen in der Fetaltherapie und in multidisziplinären Teams unter Beteiligung von Kinderurologen durchgeführt werden sollte (Martínez et al., 2015). Auch diese Therapieform ist mit Komplikationen wie die Destruktion von Gewebe im hinteren Bereich des Blasenhalses und die Bildung vesiko-rektaler Fisteln verbunden. Zudem ist es für dieses Verfahren unerlässlich die Harnblase zu füllen, was zu Aszites und Blasenkolaps führen kann. Folglich sollte die Verfahrensdauer möglichst kurzgehalten werden und mit Instrumenten mit kleinem Durchmesser durchgeführt werden. Die PPROM (preterm premature rupture of membranes)-Rate beträgt 20-27,3 % (Agarwal & Fisk, 2001; Martínez et al., 2015). Jedoch fehlen noch weitere größere Studien, um den Nutzen dieses Verfahrens genauer beurteilen zu können.

Im Vergleich zwischen fetaler Zystoskopie und VAS-Verfahren konnte bisher kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens (92 % vs. 83 %,  $p=1$ ), der Komplikationsrate (74 % vs. 92 %,  $p=0,88$ ) und chronischer Nierenerkrankung im Verlauf (58 % vs. 50 %),  $p=1$ ) ermittelt werden. Die benötigte Anzahl der Verfahren unter Verwendung von VAS war um das 1,7-fache (1–3) höher als die Anzahl der fetalen Zystoskopien 1,1 (1–2)  $p=0,01$ . Jedoch zeigt die fetale Zystoskopie, eine 30-prozentige technische Fehlerrate, trotz eines gewissen diagnostischen Mehrwertes.

Fetalchirurgisch können fetale Vesikostomien mit offenem maternal-fetalem oder endoskopischem Zugang in Verbindung mit Amnioninfusionen durchgeführt werden (Cheung et al., 2019). Fruchtwasserauffüllungen können auch ohne weitere Intervention im zweiten Trimester bei Oligo- oder Anhydramnion durchgeführt werden (Kozinszky et al., 2014; O'Hare et al., 2019).

Allgemein bestehen bei allen Therapieoptionen mögliche Komplikationen für Mutter und Kind. Das mütterliche Komplikationsrisiko für minimal-invasive Verfahren liegt etwa bei 5 %, wobei schwere Komplikationen (z.B. Lungenödem und Plazentaablösung) bei 1 % vorkommen. Das Risiko für die Mütter bei fetalchirurgischen Eingriffen wird mit 6,2 % angegeben und für eine schwere Komplikation mit 1,7 % (z.B. Plazentaablösung, geburtspflichtige Blutung, Lungenödem und Infektion) (Al-Refai et al., 2017; Nassr et al., 2021; Sacco et al., 2019).

Bei den interventionellen und fetalchirurgischen Therapien kann es zu fetalen Blasen fisteln, Uterusblutung, vorzeitigem Blasensprung, Chorion-Amnion-Ablösung, vorzeitigem Wehen und Geburt, fetalem oder neonatalem Tod, neonataler Nierenmorbidity und mütterlicher Morbidity nach dem Eingriff kommen (Clayton & Brock, 2018; Maggio et al., 2015; Saccone et al., 2020).

Nach Anwendung einer fetalen Therapie ist eine stationäre Entbindung zu empfehlen, sowie eine „eins zu eins“ Überwachung von Mutter und Kind in den ersten Lebensstunden zu gewährleisten. Ambulante Nachuntersuchungen innerhalb der ersten Tage sollten, für die mütterliche und kindliche Beurteilung, klinische Untersuchungen und Ultraschalldiagnostik beinhalten. Außerdem sollte ein Plan für die klinische Nachsorge vom behandelnden Team konzipiert werden (Wilson & Nelson, 2021).

Große Herausforderungen bei den fetalen Interventionen bleiben insbesondere die Verbesserung der pränatalen Diagnostik und Bewertung, die Bestimmung des idealen Patienten für die Intervention und die Auswahl der effektivsten und am wenigsten gefährdenden Interventionstechnik.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung

#### 2.1.1 Studiendesign

In dieser Pilotstudie wurden 22 Patienten unterschiedlicher Ethnien eingeschlossen, die von 01. September 2012 bis Oktober 2020 im Universitätsklinikum Marburg in der Neonatalperiode behandelt wurden. Alle Patienten sind männlich, wurden präpartal mit LUTO diagnostiziert und an den Standorten Marburg und Gießen interventionell antenatal therapiert. Die Daten wurden zum einen retrospektiv erhoben, anhand der jährlichen Follow-up Untersuchungen und zum anderen prospektiv mittels insgesamt 11 Fragebögen ermittelt.

#### 2.1.2 Patientenschutz

Nach dem positiven Votum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg wurde die Datenerhebung am Universitätsklinikum Marburg vorgenommen (Nummer der Studie 143/19). Die Studie ist konform mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (2004). Die Patienten und ihre Sorgerechtsbevollmächtigten wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie informiert. Sie wurden ebenfalls darüber aufgeklärt, dass sie die Teilnahme an der Studie ohne negative Konsequenzen zu jedem Zeitpunkt abbrechen können. Die schriftliche Einwilligung liegt vor.

#### 2.1.3 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten die antenatal mit LUTO diagnostiziert wurden und an den Standorten Gießen und Marburg interventionell therapiert wurden mittels VAS und Fruchtwasserauffüllungen. Betrachtet wurden hierbei nur die lebendgeborenen Kinder. Ausschlusskriterien waren andere Krankheitsursachen für LUTO als PUV oder eine fehlende Einwilligung der Sorgerechtsbevollmächtigten.

#### 2.1.4 Intervention und post-interventioneller Verlauf

Die systematische Datenanalyse wurde nach Erhalt der Einverständniserklärung anhand der Patientenakten vorgenommen. Basis für die Aktenrecherche waren Arztbriefe, Sonografie-, Miktionszystourethrographie (MCU)-, Szintigraphie- und Laborbefunde. Die Fragebögen wurden durch den behandelnden Arzt oder per Post

an die Patienten übermittelt. Die patientenbezogenen Daten wurden mit Hilfe einer zugewiesenen Patientennummer pseudonymisiert dokumentiert. Name, Geburtsdatum und Einverständniserklärung sind am Universitätsklinikum Marburg hinterlegt.

Aufgrund der individuellen Ausprägung wurden die Patienten entweder nur mit VAS oder einer Kombination aus VAS und Fruchtwasserauffüllungen behandelt. Die Anzahl der vorgenommenen Interventionen war abhängig von Komplikationen, Schweregrad und Therapieerfolg. Die Geburt und die postpartale Betreuung (in Ausnahme von 3 Fällen) erfolgten im Universitätsklinikum Marburg.

#### 2.1.5 Klinische Endpunkte

Hauptzielsetzung der Studie war eine Erfassung des Grades der Nierenfunktionseinschränkung im Verlauf. Betrachtet wurden zunächst die Interventionen und der Zeitpunkt dieser, in der Schwangerschaft, sowie die Geburtsdaten der Patienten (Geburtslänge, Geburtsgewicht, Kopfumfang bei Geburt und APGAR-Score). Der neonatale Verlauf wurde anhand von Beatmungsmodi und Laborwerten näher beurteilt. Von einigen Kindern konnte der Krankheitsverlauf über mehrere Jahre betrachtet werden. Hierbei wurden zur Beurteilung Laborwerte, Sonografie-, MCU- und Szintigraphie-Befunde und stationär behandelte Infektionen verwendet. Auch andere Nebendiagnosen wurden erfasst. Zur besseren Charakterisierung der Alltagseinschränkungen und der gesundheits-bezogenen Lebensqualität wurden weitere Aspekte wie Krankenhausaufenthalte und erkrankungs- bzw. komplikations-assoziierte Operationen zusammengetragen. Die Lebensqualität der Kinder und die Auswirkung der Erkrankung auf die Familien wurden mit Hilfe von PedsQL-Fragebögen ermittelt. In einem zusätzlich angelegten Freitextfeld hatten die Sorgerechtsbevollmächtigten die Möglichkeit eigene Erfahrungen und Hilfestellungen für andere Betroffene aufzuschreiben. Zudem enthielt der Bogen Fragen in Bezug auf die Qualität der prä-interventionellen Beratung und Aufklärung.

#### 2.1.6 Statistische Analyse

Die kontinuierlichen Variablen der analysierten Daten des Patientenkollektivs werden als Median und Quartile bzw. als Mittelwert und Standardabweichungen angegeben. Nominale Daten werden als absolute und relative Anteile dargestellt oder in Listen aufgeführt.

## 2.2 Laborwerte

Ausgewertet wurden die Laborwerte, die bei Follow-up Untersuchungen und anderen Krankenhausaufenthalten gemessen wurden. Diese dienten zur Erfassung von Komplikationen, die mit einer chronischen Nierenerkrankung vergesellschaftet sind. Erhoben wurden Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, Parathormon, Vitamin D, Hämoglobin, Hämatokrit und Eisen im Blut bzw. Serum. Die Berechnung und Interpretation der Laborwerte wurde anhand von altersabhängigen Standardmethoden und Referenzwerten für pädiatrische Patienten vorgenommen (Witt & Trendelenburg, 1982). Im Speziellen wurde das von Boer et al entwickelte Broken-Stick-Modell zur Vorhersage normaler Serumkreatininwerte im Säuglingsalter angewendet. Dies zeigt, dass bei gesunden Neugeborenen die mittleren Serumkreatininwerte von 0.6 mg/dl am ersten Lebenstag auf 0.25 mg/dl im zweiten Lebensmonat abfallen. Danach stabilisieren sie sich bis zum siebten Monat bei 0.23 mg/dl, gefolgt von einem leichten Anstieg. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und Geschlecht, Gewicht und Größe festgestellt (Boer et al., 2010). Diese Referenzen wurden in *Abbildung 5* zum Vergleich und zur Einteilung verwendet.

## 2.3 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Bei den meisten chronischen Nierenerkrankungen (Chronic Kidney Disease; CKD) kommt es im Verlauf zu einer Abnahme der exokrinen, endokrinen und metabolischen Funktionen der Niere. Die GFR als Komponente der exokrinen Funktion wird weithin zur Einschätzung der Nierenfunktion empfohlen, da die meisten anderen Nierenfunktionen parallel zur Reduzierung der GFR bei CKD abnehmen, sodass die GFR ein guter Parameter für die allgemeine Nierenfunktion darstellt. Die GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> findet auch bei der Einteilung der chronischen Nierenerkrankung in Grad I-V Verwendung.

*Tabelle 1: Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012*

Kategorien		GFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
G1	Normal oder hoch	≥ 90
G2	Mild erhöht	60-89
G3a	Mild bis moderat erhöht	45-59
G3b	Moderat bis stark erhöht	30-44

G4	Stark erhöht	15-29
G5	Nierenversagen	< 15

Die Einteilung der chronischen Nierenerkrankung in Grade (nach KDIGO) wurde in dieser Studie ab dem zweiten Lebensjahr verwendet. Innerhalb des ersten Lebensjahres wurde die GFR in Zehnerintervalle unterteilt.

Im klinischen Alltag kann die Berechnung der GFR zuverlässig mit Hilfe der von Schwartz et al. entwickelten Formel, durchgeführt werden (Schwartz et al., 1984; Schwartz et al., 1976).

$$\text{Schwartz (orig.) GFR (ml/min/1,73 m}^2) = k \times \frac{\text{Körperlänge (cm)}}{\text{Serum-Kreatinin } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}$$

Zur Berechnung der GFR wird demnach die Körperlänge, ein Korrekturfaktor k und das, aus dem Serum bestimmte, Kreatinin verwendet. Der Korrekturfaktor k wird abhängig vom Alter und Geschlecht ausgewählt.

*Tabelle 2: Korrekturfaktor k für die Schwartz-Formel*

Korrekturfaktor k	
Im 1. Lebensjahr	Frühgeborene 0,33
	Neugeborene 0,45
2.-12. Lebensjahr	0,55
13.-18. Lebensjahr	weibliche Jugendliche 0,55
	männliche Jugendliche 0,7

Alternativ ist die Korrektur mit k = 0,413 gebräuchlich (Schwartz et al., 2009).

#### 2.4 Geburtsdaten, anthropometrische Daten und Entwicklung

Die Daten zu Körpergewicht und Körpergröße wurden jährlich gesammelt, um einen Eindruck von der körperlichen Entwicklung der Patienten zu erhalten. Zur Einordnung in Perzentilenkurven wurden bei Geburt die Perzentilen nach den Daten von Fenton und im Anschluss nach den Daten des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) verwendet (Fenton & Kim, 2013; Kamtsiuris et al., 2007).

Die Anpassung der Patienten nach Geburt wurde standardisiert über den APGAR-Score bestimmt.

Die Entwicklung von Kognition, Sprache und Motorik wurden anhand der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley III) beurteilt. Diese wurden planmäßig im Rahmen von Kontrollterminen zur entwicklungsneurologischen Nachsorge erhoben. Ziel des Tests ist die objektive Beurteilung der allgemeinen Entwicklung von Kindern in den ersten Lebensjahren.

## 2.5 PedsQL-Fragebögen

Zum einen fand der PedsQL-Fragebogen zur „Auswirkung auf die Familie Version 2.0“ (siehe Anhang 1.2) mit insgesamt 36 Items in den Kategorien: körperlicher Bereich, emotionaler Bereich, Umgang mit Anderen, kognitiver Bereich, Kommunikation, Sorgen, Alltagsaktivitäten, Beziehungen innerhalb der Familie, Anwendung. Ausgefüllt wurde er in 2 Versionen: in Bezug auf die letzten 7 Tage und die letzten 4 Wochen. Zum anderen kamen die PedsQL-Elternfragebögen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern „Modul: Chronische Nierenerkrankungen Version 3.0“ (siehe Anhang 1.1) zum Einsatz. Für jüngere Kinder (5-7 Jahre) und Kinder (8-12 Jahr) mit 34 Items in den Kategorien: allgemeine Erschöpfung des Kindes, Probleme in Bezug auf die Nierenkrankheit, Probleme mit der Behandlung, Probleme beim Zusammensein mit Familie und Gleichaltrigen, Sorgen des Kindes, Probleme mit der Wahrnehmung des Aussehens und Probleme mit der Kommunikation. Und jener für Kleinkinder (2-4 Jahre). Dieser enthält 13 Items in den Kategorien: allgemeine Erschöpfung des Kindes, Probleme in Bezug auf die Nierenkrankheit, Probleme mit der Behandlung, und Sorgen des Kindes. Der Selbstauskunfts-Fragebogen für jüngere Kinder (5-7 Jahre) und Kinder konnte nur bei zwei Kindern ausgefüllt werden.

Die Fragebögen enthalten eine Fünf-Punkte Likert-Skala von 0 (nie) bis 4 (fast immer). Es gibt keine unterschiedliche Gewichtung einzelner Items. Die Items werden linear auf eine Skala von 0-100 transformiert. Hieraus werden Scores berechnet, sofern mehr als 50 % der Items beantwortet wurden. Zur Beurteilung der Vollständigkeit wird ein mittlerer Score berechnet, der aussagt wie viele Items im Vergleich zur Gesamtanzahl beantwortet wurden. Beim Fragebogen zur Lebensqualität nierenerkrankter Kinder wird der Total-Score berechnet. Der Fragebogen zur Auswirkung auf die Familie wird mit Hilfe eines Total-Scores, eines Scores zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Eltern und eines Scores zur Funktionalität der Familie ausgewertet.

Die selbst erstellten Fragebögen sind nicht validiert. Zielsetzung war die Evaluation der Beratung durch die Fachdisziplinen und der Entscheidungsfindung der Eltern. Zudem beinhaltet war ein Freitextfeld für Ratschläge für andere Eltern (siehe Anhang 1.3).

Der Erhebungszeitraum der Fragebögen begann am 01. März 2020 und endete am 01. März 2023. Die Familien der drei verstorbenen Patienten wurden nicht kontaktiert.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Das Patientenkollektiv

Die Studienkohorte besteht aus insgesamt 22 Patienten unterschiedlicher Herkunft. Alle Patienten sind entsprechend ihrer Grunderkrankung PUV, männlich. Es handelt sich um eine monozentrische Studie am Universitätsklinikum Marburg. Der Beobachtungszeitraum der retrospektiven Daten beträgt im Median 17 Monate ( $M=25$ ,  $SD=26,4$ ), wobei die längste Beobachtungsdauer 97 Monate beträgt. Der kürzeste Beobachtungszeitraum beträgt 2 Tage, da der Patient am 2. Lebenstag verstarb. Bei 86 % der Patienten (19/22) begann der Beobachtungszeitraum mit der Geburt, bei 3 Patienten (14 %) konnten wir die Daten erst im Verlauf auswerten. Sie wurden erst zum jeweiligen Zeitpunkt in unser Kindernephrologisches Zentrum verlegt. Bei einem Patienten ab dem 6. Lebenstag, bei einem ab dem 23. Lebenstag und bei einem ab dem 85. Lebenstag. Bei zwei Patienten der Studienkohorte handelt es sich um ein Zwillingsspaar.

### 3.2 Pränatale interventionelle Therapie

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung war im Median mit 16 SSW ( $M=16.69$ ,  $SD=2.97$ ,  $n=13$ ). Die erste Intervention wurde im Median mit 17 SSW durchgeführt ( $M=17.61$ ,  $SD=3.13$ ,  $n=18$ ). Zusätzlich zum VAS erhielten 45 % der Patienten (10/22) zusätzlich eine oder mehrere Fruchtwasserauffüllungen. Bei 70 % der Patienten (7/10) waren mehr als eine Fruchtwasserauffüllung notwendig. Auch bei der Shuntintervention wurden bei 77 % der Patienten (17/22) mehr als ein Shunt eingebracht (im Median 2 Shunts,  $M=2.27$ ,  $SD=0.91$ ).

Komplikationen während der Schwangerschaft wurden erfasst, um eine Risikoeinschätzung für Mutter und Kind zu ermöglichen. Diese umfassten auch post-interventionell ein Oligo- bzw. Anhydramnion (36 %, 8/22 bzw. 14 %, 3/22), einen vorzeitigen Blasensprung (32 %, 7/22) und erhöhte Infektparameter bei der Mutter (14 %, 3/22).

Bei den Kindern war das Ziel die Erfassung von Shunt-assoziierten Befunden. Bei 50 % (11/22) befanden sich Stents außerhalb der Harnblase, wobei ein Teil zwecks Urinaszites-Ableitung bewusst in den Bauchraum eingebracht wurden. Bei 36 % (8/22) traten Bauchdeckendefekte auf und bei 23 % (5/22) der Patienten fanden sich Fisteln bzw. Urinaszites.

Bei 5 % (1/22) der Patienten wurden anatomische Fehlbildungen im Bereich der Leber festgestellt. Hierbei zog das Omentum majus durch die Leber bis zur Bauchdecke.

### 3.3 Geburtsdaten

Die Patienten kamen mit einem medianen Gestationsalter von 35.43 SSW ( $M= 35.46$ ,  $SD= 2.29$ ) zur Welt. 77 % der Kinder waren frühgeboren (17/22).

In der 1. Minute nach Geburt sahen wir eine mediane APGAR-Score-Punktzahl von 7.5 ( $M= 6.64$ ,  $SD= 2.26$ ), in der 5. Lebensminute von 8.0 ( $M= 7.68$ ,  $SD= 1.96$ ) und in der 10. Lebensminute von 8.0 ( $M= 8.29$ ,  $SD= 1.45$ ). Der Nabelschnurarterien-pH-Wert zeigte sich im Median bei 7.32 ( $M= 7.32$ ,  $SD= 0.06$ ).

Das mediane Geburtsgewicht lag bei 2690 g. Anhand der medianen Gewichtsperzentile von 47 bei Geburt kann man erkennen, dass das intrauterine Gedeihen im Altersdurchschnitt lag. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch für die Geburtslänge und den Kopfumfang bei Geburt.

*Tabelle 3: Anthropometrische Daten bei Geburt*

	Mittelwert ( $M$ )	Median ( $Md'$ )	Standardabweichung ( $SD$ )
<b>Geburtsgewicht</b>			
in Gramm	2640	2690	621
Perzentile	52.5	47	29.1
<b>Geburtslänge</b>			
in cm	46.91	47	3.4
Perzentile	57	51	31.6
<b>Kopfumfang bei Geburt</b>			
in cm	32.7	32.5	2.1
Perzentile	58.8	65	27.8

Die postpartale Beatmungssituation stellte sich je nach Einzelfall sehr unterschiedlich dar. Eine Atemunterstützung mittels SIMV und/ oder CPAP wurde bei 59 % der Patienten (13/22), im Median für 7 Tage ( $M= 10$ ,  $SD= 15,07$ ) nach der Geburt verwendet. Ein Atemnotsyndrom trat bei 59 % der Patienten (13/22) auf, ein Pneumothorax bei 27 % (6/22) und eine Lungenhypoplasie wurde bei 36 % (8/22) nach Zusammenschau von röntgenologischen Befunden und Klinik diagnostiziert. Von den

Patienten mit Lungenhypoplasie ermittelten wir ein medianes Gestationsalter von 34.43 SSW ( $M= 34.27$ ,  $SD= 2.19$ ) bei Geburt und ein medianes Gestationsalter von 17 SSW ( $M= 16.63$ ,  $SD= 1.73$ ) bei der ersten Intervention. Bei den Patienten ohne vermutete Lungenhypoplasie war es ein medianes Gestationsalter von 36.71 SSW bei Geburt und 17 SSW bei der ersten Intervention.

Von den 22 eingeschlossenen lebendgeborenen Patienten verstarben 14 % (3/22) der Patienten innerhalb des 1. Lebensjahres (postnatale Mortalität). Ein Patient am 2. Lebenstag, ein Patient im Alter von 8 Monaten und ein Patient im Alter von 9 Monaten.

### 3.4 Allgemeine Entwicklung

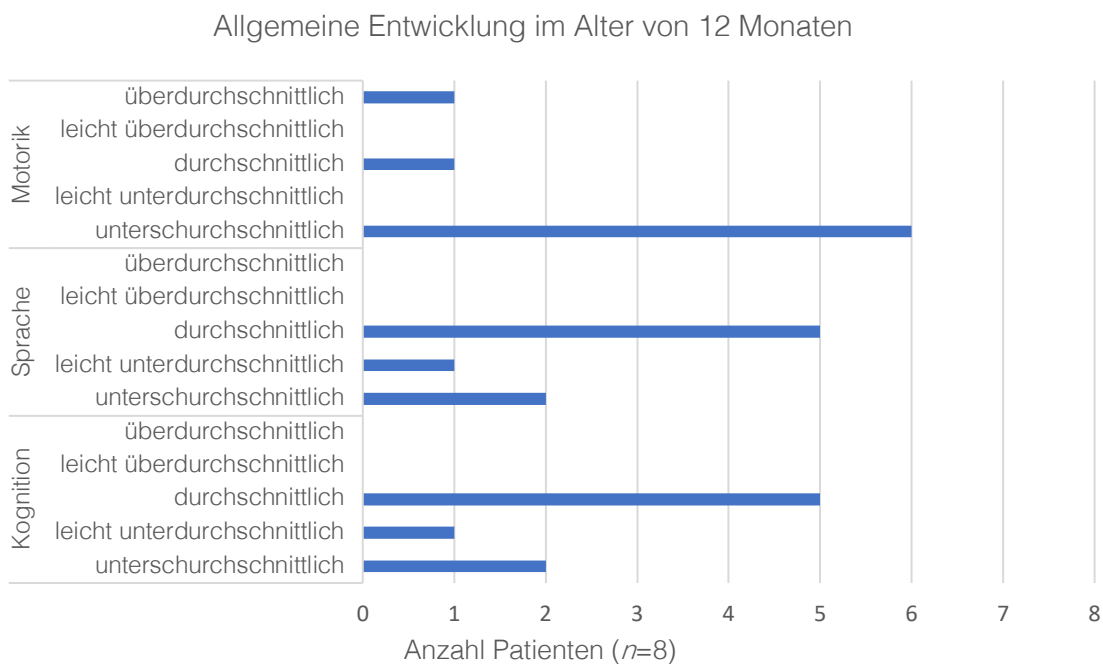


Abbildung 1: Allgemeine Entwicklung (Testung mit Bayley III)

Der allgemeine Entwicklungsstand der Patienten im medianen Alter von 12 Monaten (Range: 10-17 Monate) wurde mithilfe der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley III) beurteilt. Eine durchschnittliche Entwicklung entspricht Score-Werten zwischen 85 und 115. In der Kategorie Sprache stellten wir bei jeweils 62.5 % der Patienten (5/8) eine durchschnittliche Entwicklung fest. Der mediane Index-Score für die sprachliche Entwicklung lag bei 92 ( $M= 93$ ,  $SD= 11.41$ ).

Die kognitive Entwicklung war ebenfalls durchschnittlich bei 62.5 % der Patienten (5/8) mit einem medianen Index-Score von 90 ( $M= 91$ ,  $SD= 12.79$ ).

Im Bereich Motorik stellten wir hingegen bei 75 % der Patienten (6/8) eine unterdurchschnittliche Entwicklung fest. Hier ermittelten wir einen medianen Indexscore von 64 ( $M= 70.29$ ,  $SD= 24.15$ ). Bei 9 Patienten konnte die Entwicklung auch im Alter > 12 Monate nachverfolgt werden. Hier sahen wir bei 11 % (1/9) eine schwere kognitive Beeinträchtigung. Bei diesem Patienten wurde bereits bei Geburt eine Mikrozephalie festgestellt, im weiteren Verlauf trat zudem eine Epilepsie auf. Bei 22 % der Patienten (2/9) stellten wir eine schwere motorische Entwicklungsstörung fest.

Bei Betrachtung der Daten zu Körpergewicht und Körperlänge (mittlere Perzentilen) im Verlauf vom 2. bis zum 7. Lebensjahr zeigte sich ein konstant niedriges Niveau. Ab dem 5. Lebensjahr war das mittlere Längenwachstum der Patientenkohorte unter der 3. Perzentile.

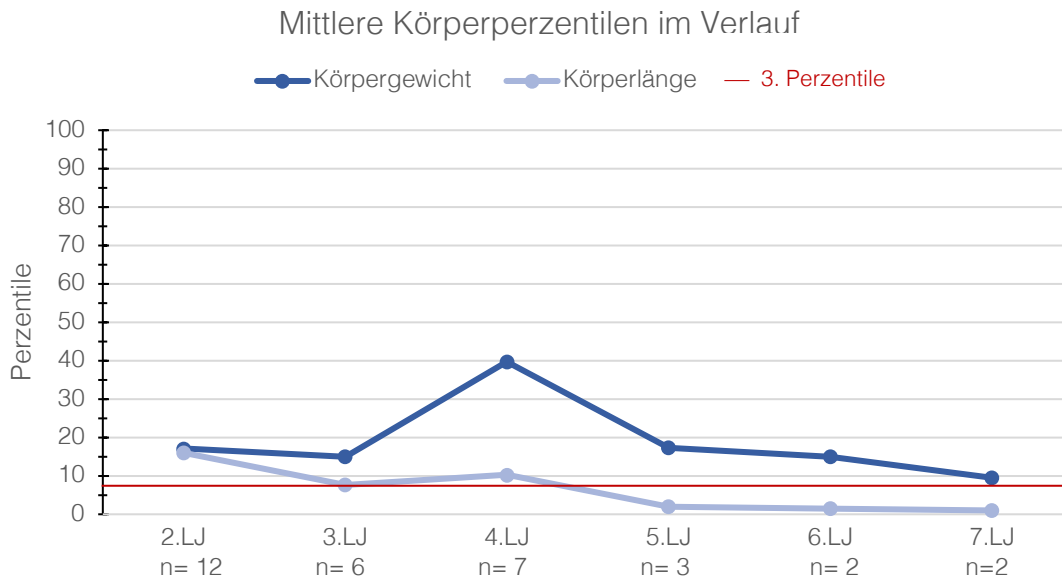


Abbildung 2: Mittlere Körperperzentilen im Verlauf (LJ= Lebensjahr)

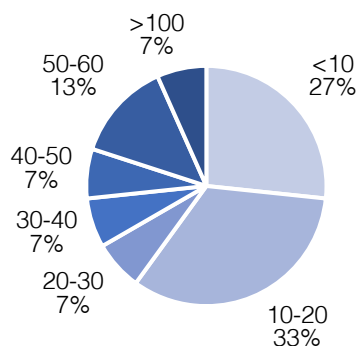
### 3.5 Nieren und ableitende Harnwege

Nach der Geburt wurde im Median nach 2.5 Tagen ( $M= 3.61$ ,  $SD= 2.58$ ,  $n= 18$ ) die erste Zystoskopie durchgeführt. Eine zweite Zystoskopie zur Kontrolle im Median nach 4 Wochen ( $M= 5.36$ ,  $SD= 3.7$ ,  $n= 14$ ). Im Median wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums der Patienten insgesamt 3 Zystoskopien durchgeführt ( $M= 3.05$ ,  $SD= 1.69$ ,  $n= 20$ ) mit einer Laserung zur Klappenentfernung ( $M= 1.59$ ,  $SD= 0.69$ ,  $n= 17$ ). Bei 47 % der Patienten (8/17) war mehr als eine Klappenlaserung notwendig. Bei 27 % der Patienten (6/22) wurde im Verlauf ein suprapubischer Blasenkatheeter verwendet.

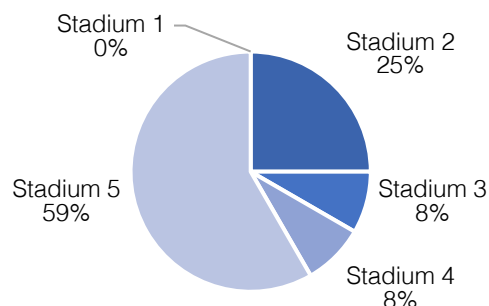
Es zeigte sich eine große Variabilität innerhalb der Kohorte bezüglich der renalen Funktion. Im Folgenden soll diese anhand der Darstellung der CKD-Stadien, der GFR- und Kreatininverläufe besser charakterisiert werden. Mithilfe der Einteilung der Patienten in die CKD-Stadien I-V soll eine Übersicht der Nierenfunktionseinschränkung gegeben und ein eventuelles Fortschreiten der Niereninsuffizienz evaluiert werden. Follow-up Daten über den 6. Lebensmonat hinaus waren von 15 Patienten und über das 1. Lebensjahr hinaus von 12 Kindern verfügbar.

In *Abbildung 3* ist zu erkennen, dass nach 6 Monaten die GFR bei über der Hälfte der Patienten kleiner als 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> war. Nach einem Jahr hatten 59 % der Kinder (7/12) eine Niereninsuffizienz im Stadium 5. Bei den zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Daten hatten alle Patienten eine Einschränkung ihrer Nierenfunktion, mindestens in Stadium 2. Auch im weiteren Verlauf bis zum Beobachtungszeitpunkt nach 3 Jahren sahen wir eine Zunahme der Schwere der Niereninsuffizienz mit 67 % der Patienten (4/6) im Stadium 5.

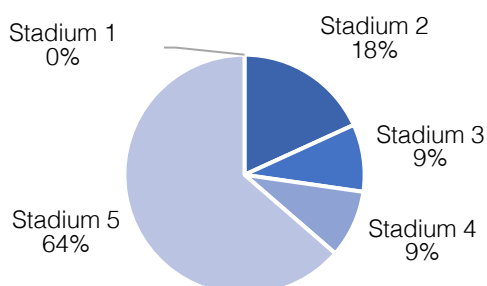
GFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] nach 6 Monaten  
n = 15



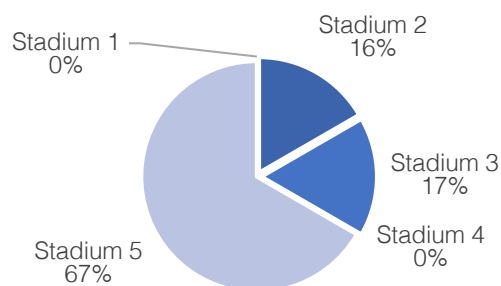
Grad der Niereninsuffizienz nach 1 Jahr  
n = 12



Grad der Niereninsuffizienz nach 2 Jahren  
n = 11



Grad der Niereninsuffizienz nach 3 Jahren  
n = 6



*Abbildung 3: Entwicklung der Nierenfunktion im Verlauf*

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Anwendung von Nierenersatzverfahren wider. In der Gesamtkohorte von 22 Kindern war eine Dialysetherapie bei 41 % der Kinder (9/22) innerhalb des 1. Lebensjahres notwendig. Im Alter von 3 Jahren erfolgte eine Dialysetherapie bei 43 % der Kinder (3/7) und 29 % (2/7) waren bereits nierentransplantiert.

Genauer aufgeschlüsselt werden sollen die Aspekte der chronischen Nierenerkrankung in den folgenden Abschnitten.

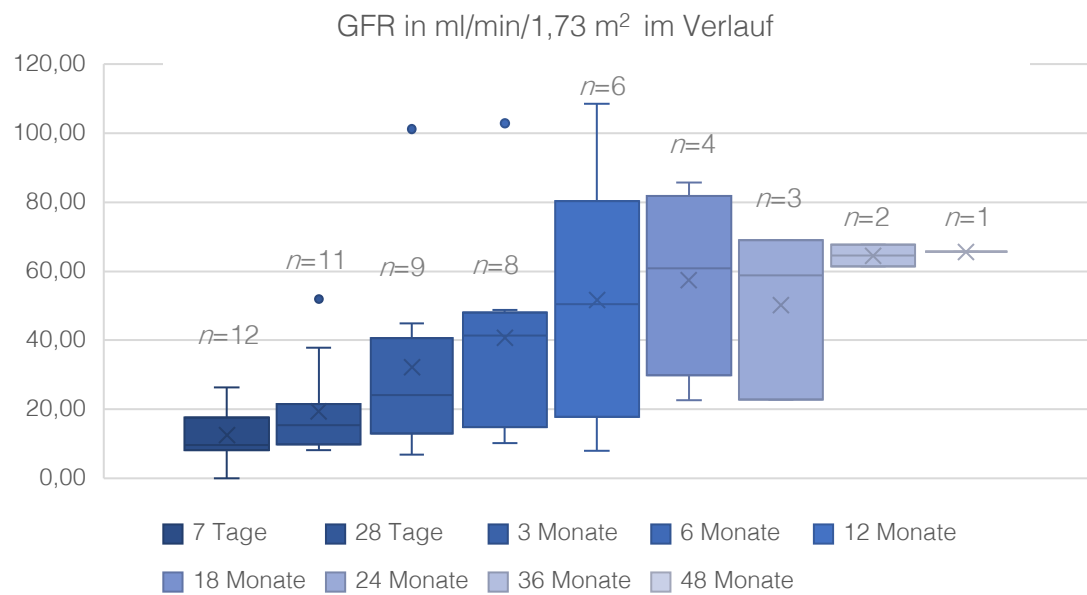


Abbildung 5: GFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> im Verlauf bei allen Patienten ohne Nierenersatztherapie

Abbildung 5 stellt den Verlauf der glomerulären Filtrationsrate nach Geburt bis zum Alter von 48 Monate dar. Die Werte entsprechen der medianen GFR der Patienten ohne Nierenersatztherapie in dem jeweiligen Zeitraum. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft wurden die Werte der Patienten, mit zu diesem Zeitpunkt bestehender Nierenersatztherapie, nicht berücksichtigt (8 Patienten bereits ab dem 1. Untersuchungszeitraum vom 1.-7. Lebenstag, 1 Patient ab dem 6. Lebensmonat, 1 Patient ab dem 12. Lebensmonat). Erkennbar ist eine sukzessive Erhöhung der GFR im Laufe des ersten Lebensjahres mit großer Variabilität, die der physiologischen GFR-Steigerung im Säuglingsalter entspricht.

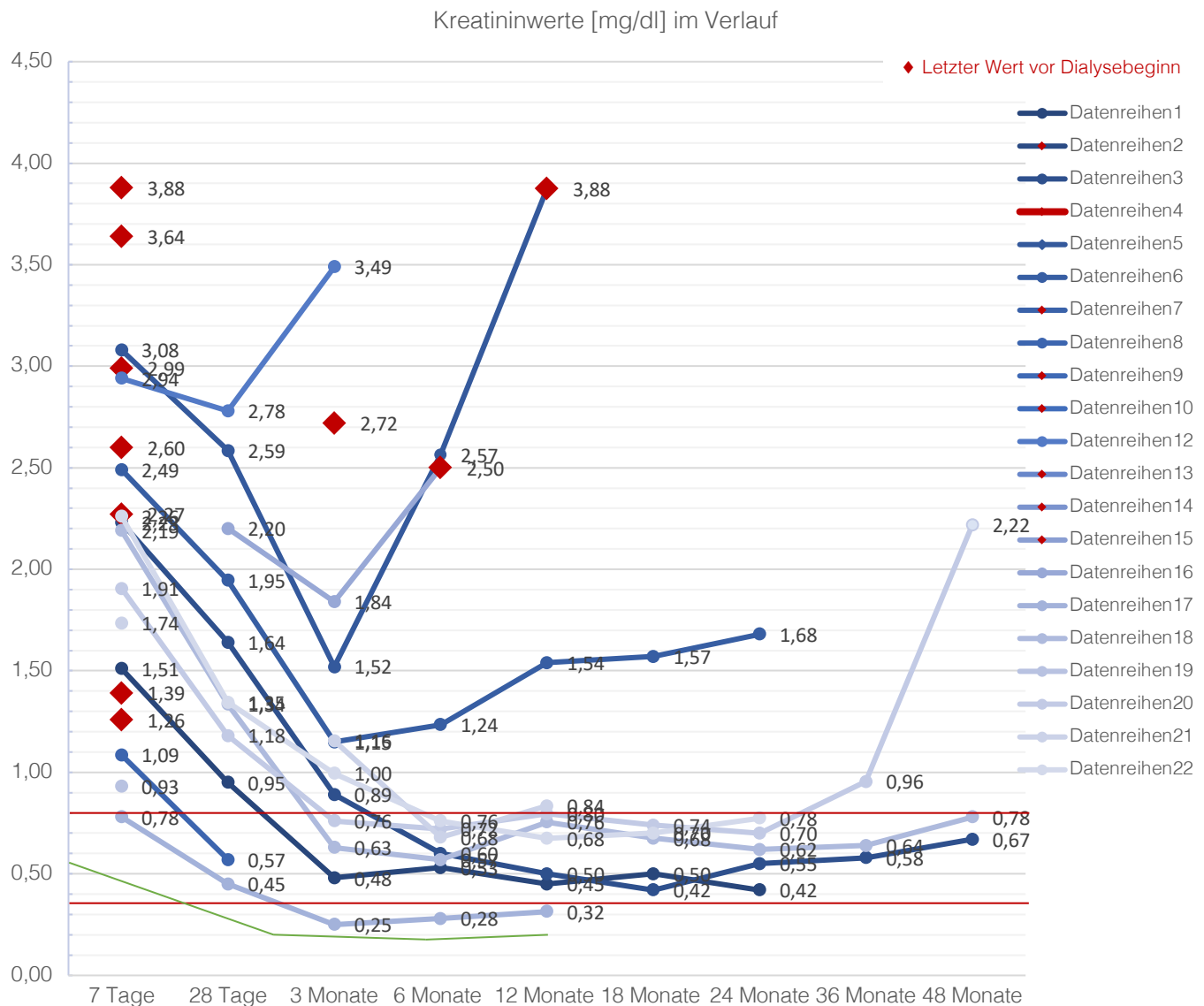


Abbildung 6: Kreatinin-Werte (Median) in mg/dl in den jeweiligen Zeiträumen bis max. 48 Monate

Grüne Kurve: Kreatinin-Verlauf bei gesunden Neugeborenen.  $\leq 0,4$  mg/dl (untere rote Linie): geringes Risiko für CKD,  $0,4-0,8$  mg/dl mittleres Risiko,  $> 0,8$  mg/dl (obere rote Linie): hohes Risiko

Abbildung 6 zeigt die Einzelverläufe der Patienten (Serum-Kreatinin). Bei 36 % der Patienten (8/22) musste bereits innerhalb der 1. Lebenswoche mit einer Dialysetherapie begonnen werden. Ein Patient wurde erst im Alter von 85 Tagen mit bereits begonnener Dialysetherapie zu uns verlegt, weshalb dieser erst im Zeitraum von 28 Tagen bis 3 Monaten in der Abbildung aufgeführt wird. Bei einem der verbliebenen Patienten (Datenreihe 16) ohne direkten Dialysebeginn (8 %, 1/13) verschlechterte sich die Nierenfunktion innerhalb des 1. Lebensjahres, bei einem anderen im Alter von 13 Monaten (Datenreihe 5), sodass sie ebenfalls mit einer Dialysetherapie begannen. Bei einem Patienten verschlechterte sich die Nierenfunktion im 4. Lebensjahr nach einer

COVID-Infektion (Datenreihe 20). In unserer Studienkohorte fällt auf, dass bei allen Patienten am 1. Lebenstag ein erhöhtes Serum-Kreatinin im Vergleich zum mittleren Serum-Kreatinin gesunder Neugeborener gemessen wurde. Ebenfalls gut zu erkennen ist ein Absinken der Kurven auf ihren jeweiligen Minimalwert (Nadir) zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat bei der Mehrzahl der noch nicht dialysierten Patienten (7/10) mit entsprechendem Beobachtungszeitraum.

Am Ende des ersten Lebensjahres waren die Daten noch von 9 Patienten verfügbar, die nicht bereits dialysiert wurden. Hiervon hatte nur ein Patient (11 %, 1/9) ein Nadir-Kreatinin  $\leq 0,4$  mg/dl (geringes Risiko für CKD), 67 % der Patienten (6/9) zwischen 0,4 bis 0,8 mg/dl (mittleres Risiko für CKD) und 22 % der Patienten (2/9)  $> 0,8$  mg/dl (hohes Risiko für CKD).

Morphologisch konnte bei 45 % der Patienten (10/22) eine zystisch-dysplastische Veränderung der Nieren sonographisch festgestellt werden.

Mittels von MAG-3-Szintigraphien der Nieren konnten wir nachweisen, dass häufig eine unausgeglichene Anteiligkeit der Nieren an der Gesamtfunktion vorliegt. Bei 17 % der Patienten (1/6) war die Differenz der Funktionsanteiligkeit nach einem Jahr  $> 5$  %, bei 17 % (1/6)  $> 10$  % und bei 67 % (4/6)  $> 30$  %.

Eine MCU wurde im Median im 2. Lebensmonat ( $M= 4,24$ ,  $SD= 8,16$ ) bei 17 Patienten dokumentiert. 82 % der Patienten (14/17) wiesen einen VUR auf. Davon handelte es sich bei 71 % (10/14) um einen bilateralen VUR. Wir stellten (bei kleiner Fallzahl) eine Rechtswendigkeit fest bei den Patienten mit unilateralem VUR mit 75 % (3/4) unilateral rechtsseitigen VURs und 25 % (1/4) unilateral linksseitigen VURs.

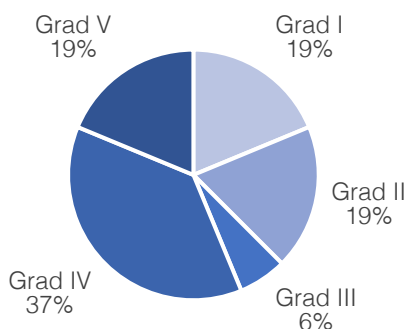


Abbildung 7: Verteilung der Schweregrade des VUR

In *Abbildung 7* ist die Verteilung der Schweregrade bei einem festgestellten Reflux dargestellt. Es ist festzustellen, dass über die Hälfte der VURs einen hohen Schweregrad (Grad IV oder V) haben.

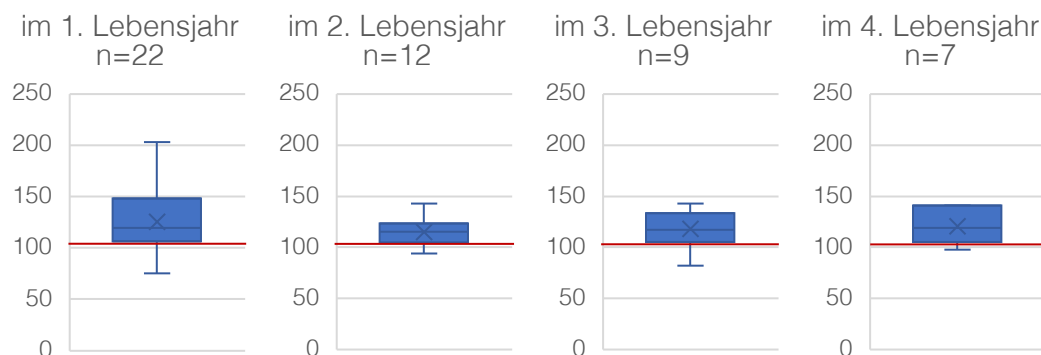


Bei 77 % der Patienten (17/22) sahen wir radiologisch Megaureteren, 70 % (12/17) bilateral, bei 24 % (4/17) unilateral linksseitig und bei 6 % (1/17) unilateral rechtsseitig. Pathologische Veränderungen an der Harnblase wurden ebenfalls beschrieben. Bei 36 % der Patienten (8/22) sahen wir eine Trabekulierung der Harnblase, bei 41 % (9/22) eine Wandverdickung und bei 32 % der Patienten (7/22) stellten wir Harnblasendivertikel fest.

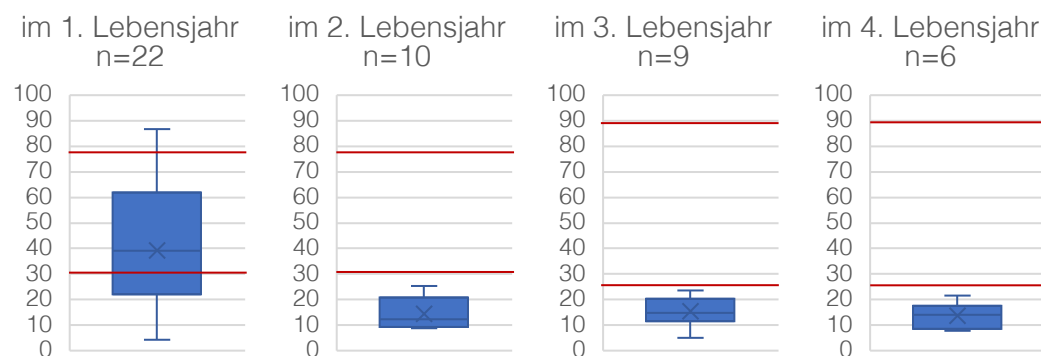
### 3.6 Laborparameter

*Abbildung 8* soll im Folgenden einen Überblick über die Sekundärkomplikationen einer chronischen Nierenerkrankung (renale Anämie, Hypovitaminosis D, sekundärer Hyperparathyreoidismus) anhand entsprechender Laborparameter geben. Diese wurden unter laufender medikamentöser Therapie stichprobenartig vom 1. bis zum 4. Lebensjahr erhoben und zeigen in den meisten Fällen eine gute medikamentöse Einstellung und Substitution. Dennoch zeigen sich bei den Parathormonwerten sowohl zu niedrige als auch zu hohe Werte.

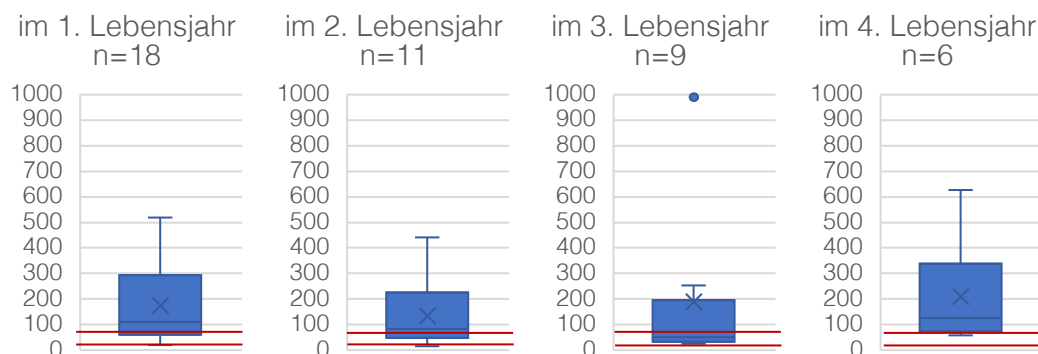
#### Hb-Werte in [g/l]



#### Retikulozytenzahl in [Zahl/ 1000 Erythrozyten]



### Parathormon-Werte in [ng/l]



### 25-Hydroxy-Vitamin D-Werte in [µg/l]

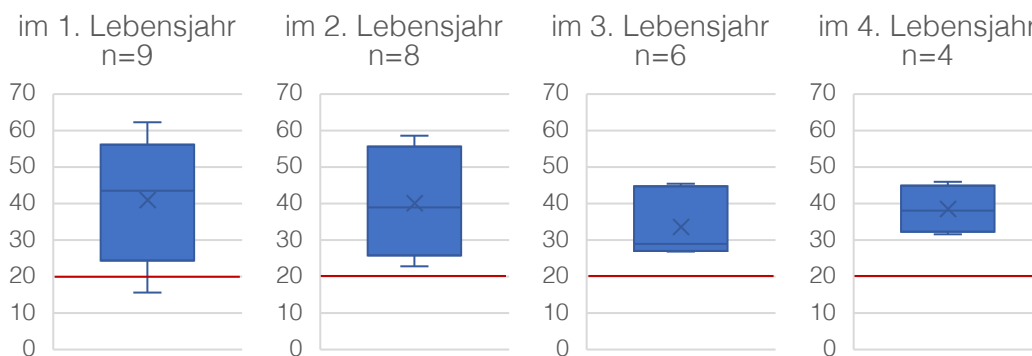


Abbildung 8: Laborwerte im Zusammenhang mit Sekundärkomplikationen im Serum vom 1. bis zum 4. Lebensjahr

(rote Linie= Referenzwert: bei Hb-Wert 2,5. P., bei Retikulozytenzahl 95%RI (nach S1-Leitlinie zur Anämiediagnostik im Kindesalter), bei 25-OH-Vitamin D untere Grenze des Zielbereichs (nach „Gemeinsame Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ e. V.) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED e. V.)“))

### 3.7 Komorbiditäten

Mithilfe der Analyse von Komorbiditäten sollen mögliche mit LUTO assoziierte Erkrankungen detektiert werden. Am häufigsten sahen wir LUTO zusammen mit einem Nondescensus bzw. Maldescensus testis, welcher bei 59 % der Patienten (13/22) auftrat. Ebenfalls wurden Hodenhypoplasien (14 %, 3/22) und angeborene Hydrozelen (9 %, 2/22) beobachtet. Leistenhernien traten bei 45 % der LUTO-Patienten (10/22) auf, wobei hiervon 60 % (6/10) zum Zeitpunkt der Diagnose bereits peritoneal dialysiert wurden. Nabelhernien traten bei 9 % der Patienten (2/22) auf. Bei 32 % der Patienten (7/22) sahen wir Fußfehlstellungen, wobei bei 57 % der Patienten (4/7) ein Oligo-/Anhydramnion in der Schwangerschaft festgestellt wurde. Bei 9 % (2/22) traten

Flexionskontrakturen auf (bei beiden Patienten war in der Schwangerschaft ein Oligo-/Anhydramnion bekannt). Weiterhin sahen wir bei je 9 % der Patienten (2/22) eine Mikrozephalie, einen Strabismus bzw. eine Analatresie.

*Tabelle 4: Komorbiditäten nach ihrer Häufigkeit*

Erkrankungen	Häufigkeit n = 22
Nondescensus/ Maldescensus testis	13
Hernia inguinalis	10
Fußfehlstellung	7
Hypoplasie des Hodens	3
Hydrozele	2
Flexionskontraktur an einer oder mehrerer Extremitäten	2
Hernia umbilicalis	2
Mikrozephalie	2
Strabismus	2
Analatresie	2

Kardiale Auffälligkeiten wurden echokardiographisch innerhalb von 14 Tagen nach der Geburt untersucht. Ziel war es, bereits vermutete Einflüsse der Grunderkrankung auf das Herz-Kreislauf-System postnatal festzustellen und zu beschreiben. Bei 19 der 22 Patienten wurden sonographische Untersuchungen des Herzens durchgeführt. Bei 11 dieser Patienten (58 %, 11/19) sahen wir ein auffälliges Echokardiogramm. Bei 32 % der Patienten (6/19) stellten wir eine pulmonale Hypertonie, bei 26 % (5/19) einen persistierenden Ductus arteriosus und bei 11 % (2/19) eine leichte Trikuspidalinsuffizienz fest. Manche Patienten wiesen mehr als eine der hier erwähnten Auffälligkeiten, auf. Bei jeweils 16 % der Patienten (3/19) zeigte sich eine links- bzw. rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung und/ oder Hypertrophie. In unserer Studienkohorte verstarben 9 % (2/22) an einem Herz-Kreislauf-Versagen mit vermuteter Herzbeteiligung (*siehe 3.3. Geburtsdaten*).

### 3.8 Krankheitslast/ Auswirkungen auf den Alltag der Patienten

Um krankheitsbedingte Einflüsse auf den Alltag der Patienten und den Alltag ihrer Familien zu beurteilen, analysierten wir die Anzahl von Operationen, die Krankenhausaufenthalte und assoziierte Infektionserkrankungen.

Wir stellten fest, dass nach der Geburt noch eine erhebliche Anzahl weiterer Interventionen und Operationen nötig waren. Im Median benötigten die Patienten im 1.

Lebensjahr 4 weitere urologische/ abdominelle Operationen ( $M = 4.5$ ,  $SD = 2.79$ ,  $n = 22$ ), im 2. Lebensjahr 2 ( $M = 2.3$ ,  $SD = 0.9$ ,  $n = 10$ ), im 3. Lebensjahr 3 ( $M = 4$ ,  $SD = 3.61$ ,  $n = 6$ ) und im 4. Lebensjahr 2 Operationen ( $M = 2.25$ ,  $SD = 1.3$ ,  $n = 4$ ).

Außerdem sahen wir einen weiteren Belastungsfaktor für Kinder in immer wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten (auch, aber nicht ausschließlich bedingt durch die zahlreichen operativen Folgeeingriffe). Wenn auch im ersten Lebensjahr die meisten Krankenhaustage bestanden, waren die Kinder in den darauffolgenden Jahren weiterhin zusammengenommen circa einen Monat pro Jahr im Krankenhaus stationär betreut. Im 1. Lebensjahr waren es im Median 72.5 Tage ( $M = 80$ ,  $SD = 58.8$ ,  $n = 22$ ) im Krankenhaus, im 2. Lebensjahr 21 Tage ( $M = 28$ ,  $SD = 28.52$ ,  $n = 12$ ), im 3. Lebensjahr 10 Tage ( $M = 27$ ,  $SD = 31.89$ ,  $n = 8$ ) und im 4. Lebensjahr 38 Tage ( $M = 34.8$ ,  $SD = 21.38$ ,  $n = 5$ ).

Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege sowie pulmonale Infekte, die zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten, traten eher selten auf, jedoch sahen wir hier große individuelle Unterschiede. Im 1. Lebensjahr traten im Mittel 1.38 Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege ( $n = 21$ ,  $SD = 2.03$ ,  $Md = 0$ ) auf, im 2. Lebensjahr 0.42 Infektionen ( $n = 12$ ,  $SD = 0.86$ ,  $Md = 0$ ), im 3. Lebensjahr 0.33 Infektionen ( $n = 9$ ,  $SD = 0.67$ ,  $Md = 0$ ) und im 4. Lebensjahr 0.8 Infektionen ( $n = 5$ ,  $SD = 0.8$ ,  $Md = 0$ ) auf. Peritonitiden aufgrund einer Dialysetherapie beobachteten wir im Mittel im 1. Lebensjahr 0.4-mal ( $n = 21$ ,  $SD = 0.66$ ,  $Md = 0$ ), im 2. Lebensjahr 0.82-mal ( $n = 12$ ,  $SD = 0.94$ ,  $Md = 1$ ), im 3. Lebensjahr 0.63-mal ( $n = 9$ ,  $SD = 0.7$ ,  $Md = 0.5$ ) und im 4. Lebensjahr 0.4-mal ( $n = 5$ ,  $SD = 0.8$ ,  $Md = 0$ ). Außerdem betrachteten wir die Häufung von pulmonalen Infekten. Im 1. Lebensjahr sahen wir im Mittel 0.76 pulmonale Infektionen mit stationärer Behandlung ( $n = 21$ ,  $SD = 1.06$ ,  $Md = 0$ ), im 2. Lebensjahr 0.58 Infektionen ( $n = 12$ ,  $SD = 1.11$ ,  $Md = 0$ ), im 3. Lebensjahr 1.22 Infektionen ( $n = 9$ ,  $SD = 1.81$ ,  $Md = 0$ ) und im 4. Lebensjahr 1.2 Infektionen ( $n = 5$ ,  $SD = 1.94$ ,  $Md = 0$ ).

### 3.9 Lebensqualität der Patienten

Die Lebensqualität (QoL) der Patienten evaluierten wir mithilfe des PedsQL-Fragebogens für Kinder mit chronischer Nierenerkrankung. Diese sollten uns einen Eindruck geben wie die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch die Eltern und die Kinder selbst ist.

Es konnten insgesamt 11 Fragebögen (58 %, 11/19) ausgewertet werden. Die Fragebögen sind nach Alter unterteilt, es wurden 8 Fragebögen (73 %, 8/11) für Kleinkinder im Alter von 2-4 Jahren, 2 Fragebögen (18 %, 2/11) für Kinder im Alter von 5-7 Jahren und 1 Fragebogen (9 %, 1/11) für Kinder im Alter von 8-12 Jahren von den

Eltern ausgefüllt. Kinder-Fragebögen wurden von einem Patienten im Alter von 5-7 Jahren und einem im Alter von 8-12 Jahren ausgefüllt.

Der Total Score aller durch die Eltern ausgefüllten Fragebögen, lag im Median bei 77.89 ( $M = 76.43$ ,  $SD = 16.61$ ,  $n = 11$ ). Die Maximalpunktzahl entspricht 100 Punkten, weshalb das Ergebnis für eine gute Lebensqualität spricht. Der mediane Total Score im Alter von 2-4 Jahren lag bei 77.89 ( $M = 74.86$ ,  $SD = 17.74$ ,  $n = 8$ ) und im Alter von 5-7 Jahren lag der Mittelwert bei 57.43 ( $SD = 18.43$ ,  $n = 2$ ). Der eine Eltern-Fragebogen für Kinder von 8-12 Jahren ergab einen Total Score von 91.18. Die beiden Kinder-Fragebögen (5-7 Jahre und 8-12 Jahre) ergaben einen mittleren Total Score von 82.71 ( $SD = 8.47$ ,  $n = 2$ ). Aufgrund einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung konnte ein Patient im Alter von 5-7 Jahren die Fragen nicht selbst beantworten.

### 3.10 Auswirkungen auf die Familie

Als Teil einer guten Aufklärung erhoben wir ebenfalls Daten zu den Auswirkungen der Erkrankung auf die Familie. Hier wurden ebenfalls PedsQL-Fragebögen verwendet. Es konnten die Fragebögen von 58 % (11/19) der Studienkohorte ausgewertet werden. Hieraus ergab sich ein medianer Total Score von 73.61 ( $M = 68.64$ ,  $SD = 20.5$ ,  $n = 11$ ). Differenziert wurden außerdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Eltern und die Familienfunktionalität. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Eltern ermittelten wir einen medianen Score von 66.96 ( $M = 66.69$ ,  $SD = 24.53$ ,  $n = 10$ ). Bei der Familienfunktionalität stellten wir einen Score von 64.84 ( $M = 69,53$ ,  $SD = 21.75$ ,  $n = 10$ ) fest. Die Eltern nannten Situationen, die Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens hatten, zum Beispiel die Corona-Pandemie und eine bevorstehende Nierentransplantation.

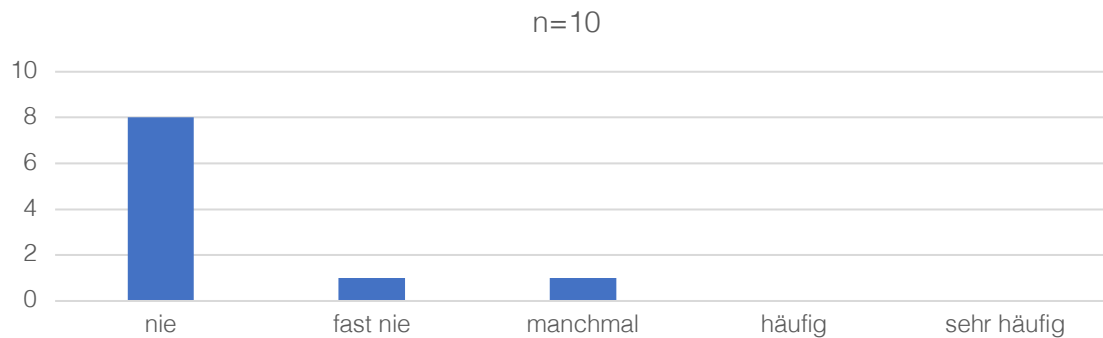
### 3.11 Entscheidungsfindung und vorgeburtliche Aufklärung der Eltern

Der erweiterte Fragebogen, der zur Evaluation der Entscheidungsfindung und vorgeburtlichen Aufklärung der Eltern erstellt wurde, wurde von 53 % der Familien (10/19) ausgefüllt und bezieht sich wie die PedsQL-Fragebögen auf die letzten 4 Wochen.

Bei der Frage, ob die Eltern darüber nachdenken würden, dass sie sich hätten anders entscheiden sollen bezüglich der Intervention, antworteten 80 % (8/10) mit „nie“ und jeweils 10 % (1/10) mit „fast nie“ bzw. „manchmal“.

Im Gegenzug dachten 56 % der Eltern (5/9) „sehr häufig“ darüber nach, die richtige Entscheidung getroffen zu haben. Jeweils 11 % (1/9) dachten „häufig“, „manchmal“, „fast nie“ bzw. „nie“ darüber nach.

Wie oft denken Sie darüber nach, dass Sie sich in Bezug auf die pränatale Therapie womöglich hätten anders entscheiden sollen?



Wie oft denken Sie darüber nach, dass Sie sich in Bezug auf die pränatale Therapie richtig entschieden haben?

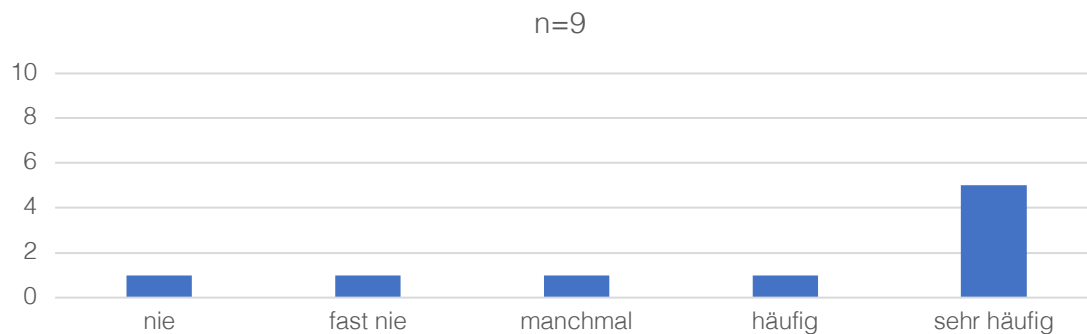


Abbildung 9: Bewertung der Entscheidung zur pränatalen Intervention (Fragen auf dem erweiterten Fragebogen)

Die nächsten Fragen bezogen sich auf die elterliche Bewertung der Aufklärung vor der Intervention. Die Aufklärung im Allgemeinen empfanden 37.5 % der Eltern (3/8) als „sehr gut“, 50 % (4/8) als „gut“ und 12.5 % (1/8) als „schlecht“.

Im Folgenden wurden die Aufklärungen bezüglich des operativen Eingriffs und verbundenen Komplikationen, bezüglich möglicher Folgeerkrankungen (Herz-/Kreislauf, Lunge) und bezüglich des Risikos einer chronischen Nierenerkrankung bis hin zu einer lebenslangen Nierenersatztherapie unterteilt und bewertet. Bis auf eine Familie, die lediglich durch die Kollegen der Fetalchirurgie aufgeklärt wurden, wurden alle anderen Befragten seitens der Gynäkologie, der (Fetal-) Chirurgie und der Kinderneurologie bzw. der Pädiatrie aufgeklärt. Die Aufklärung bezüglich des operativen Eingriffs bewerteten 70 % (7/10) als „sehr gut“, 20 % (2/10) als „gut“ und 10 % (1/10) als „sehr schlecht“. Über mögliche Folgeerkrankungen von Herz-/Kreislauf oder der Lungen fühlten sich je 30 % (3/10) „sehr gut“ bzw. „gut“ aufgeklärt und je 20 %

(2/10) fühlten sich „mittel“ bzw. „sehr schlecht“ aufgeklärt. In Bezug auf eine mögliche chronische Nierenerkrankung und entsprechendem Nierenersatzverfahren trotz der pränatalen Intervention bewerteten 60 % (6/10) die Aufklärung als „sehr gut“, 30 % (3/10) als „gut“ und 10 % (1/10) als „schlecht“.

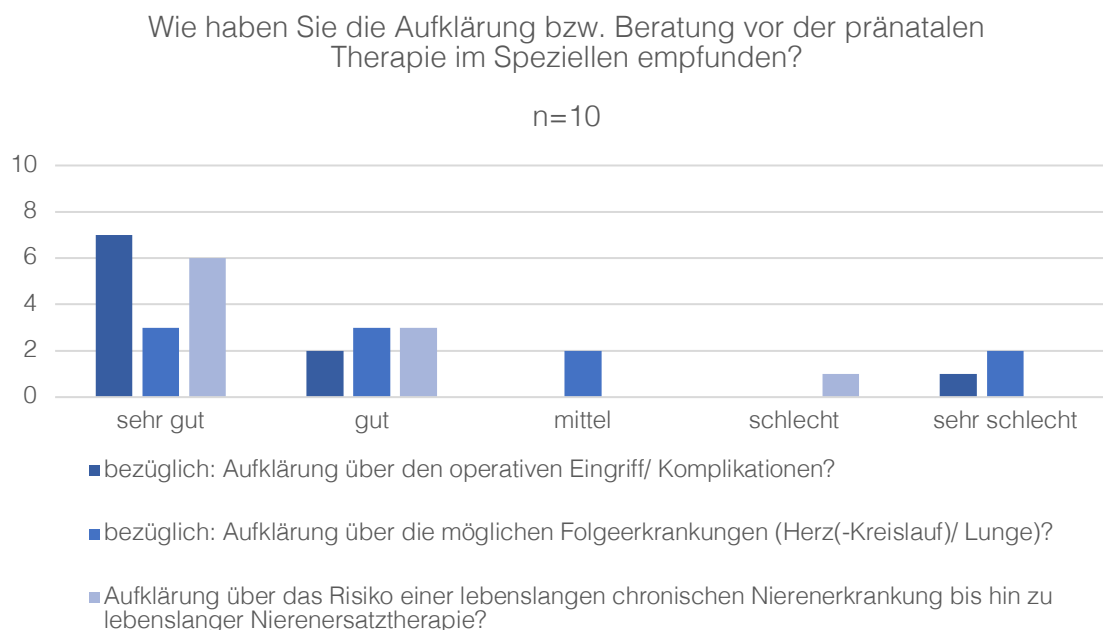
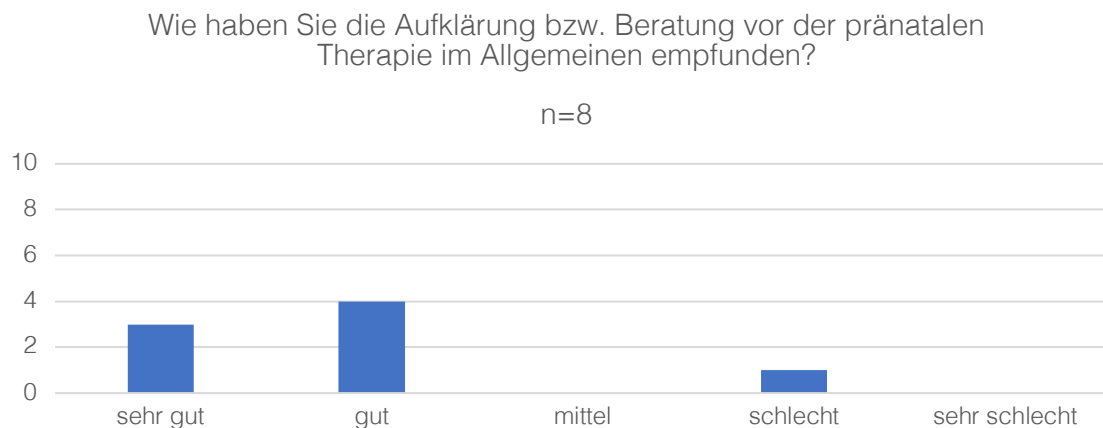


Abbildung 10: Bewertung der Aufklärung und Beratung vor der pränatalen Intervention (Fragen aus dem erweiterten Fragebogen)

Bei der folgenden Frage sollten die Eltern beurteilen, wie sie das Ausmaß der Erkrankung und ihre Folgen vor der Geburt abschätzen konnten. 20 % (2/10) antworteten mit „sehr gut“, jeweils 10 % (1/10) mit „gut“ bzw. „mittel“, 20 % (2/10) mit „schlecht“ und 40 % (4/10) mit „sehr schlecht“. Die Ergebnisse zeigen, dass obwohl 87.5 % der Eltern die vorgeburtliche Aufklärung als „gut“ oder „sehr gut“ bewerteten,

60 % die Erkrankung und ihre Folgen „schlecht“ bzw. „sehr schlecht“ einschätzen konnten.

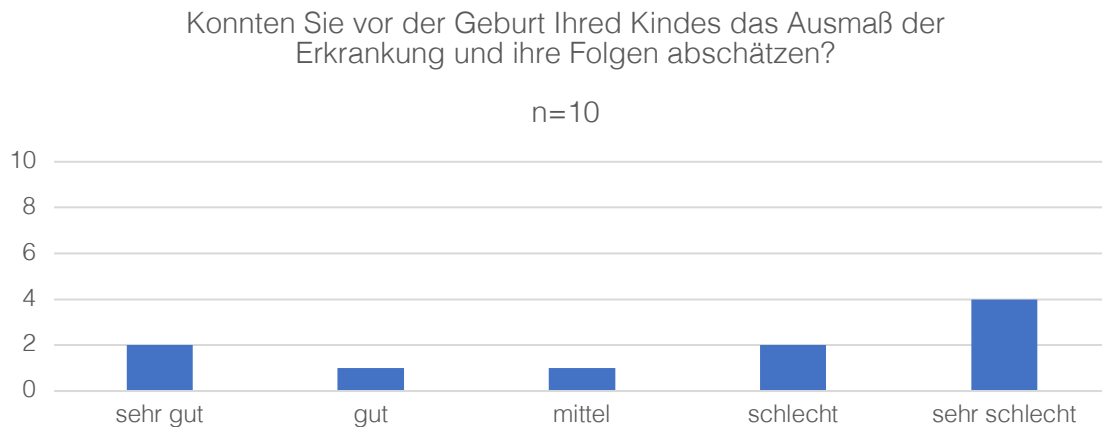


Abbildung 11: Einschätzung der Erkrankung und ihrer Folgen durch die Eltern

Obwohl die Mehrheit der Familien die Erkrankung und ihre Folgen nicht gut einschätzen konnte, hätten sich nur 25 % (2/8) zusätzliche bzw. ausführlichere Informationen gewünscht. Im Freitext wurden Kontakte zu anderen betroffenen Familien und die Beschreibung konkreter Abläufe, den Alltag betreffend, gewünscht.

Die Frage: „Wenn Sie sich nicht ausreichend oder überhaupt nicht aufgeklärt gefühlt haben, hätten Sie sich bei besserer Aufklärung anders entschieden?“ beantworteten 90 % (9/10) der Befragten mit „nein“, 10 % (1/10) mit „ja“.

Bei der letzten Frage des erweiterten Fragebogens hatten die Eltern die Möglichkeit als Freitext anderen zukünftigen LUTO-Eltern vor der Entscheidung zur Therapie bzw. keiner Therapie etwas zu raten (ausführliche Antworten: siehe Anhang 2).

Im Folgenden sind die Antworten und Ratschläge zusammengefasst:

Die Eltern sollten sich die Zukunft des Kindes bewusst machen und alle Folgen, Verläufe und „worst case“-Szenarien durchdenken und ggf. mit dem anderen Elternteil durchsprechen. Hierbei haben die Beteiligten die Möglichkeit, „eigene Grenzen zu setzen“ (auf welches Thema sich diese Grenzen beziehen wurde an dieser Stelle nicht genauer definiert). Es sollten ebenfalls Aspekte der Resilienz und mögliche Ressourcen besprochen werden wie der Rückhalt in der Familie, die finanzielle Situation und die psychische Stärke.

Es sollten nicht voreilig Entscheidungen getroffen werden und bei Bedarf eine Zweitmeinung eingeholt werden. Die Eltern sollten sich nicht unter Druck setzen lassen und keine Angst haben, Fragen zu stellen. Es sollte die Möglichkeit bedacht werden, eine vertraute Person zu schwierigen Gesprächen mitzunehmen, die zusätzlich Fragen stellen und nach dem Gespräch die Antworten für die betroffenen Eltern wiederholen kann. Häufig empfohlen wurde der Austausch mit anderen betroffenen Eltern.



Zusätzlich sollte die Inanspruchnahme einer psychologischen Betreuung erwogen werden. Informationen über Hilfen (finanziell, bei Antragstellungen, beim Haushalt, bei der Betreuung etc.) sollten frühzeitig eingeholt bzw. zur Verfügung gestellt werden.

## 4 Diskussion

LUTO-Patienten stellen bis heute eine Herausforderung für das behandelnde Team dar. Aufgrund der komplexen Pathogenese und möglichen Komplikationen, ist die Erkrankung weiterhin mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden und mit vielen Fachdisziplinen verknüpft. Ebenso komplex sind die Möglichkeiten und zu beachtenden Faktoren bei der Therapie. Hierzu gibt es aktuell, auch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, meist nur kleinere, nicht-randomisierte, retrospektive Studien. Der Nutzen der pränatalen Therapie bezüglich einer reduzierten Mortalität scheint belegt zu sein, jedoch scheint eine Verbesserung der Nierenfunktion bisher ungeklärt. Nur wenige Studien berücksichtigen außer der Nierenfunktion und der Mortalitätsrate weitere Komponenten der Erkrankung.

Eine ganzheitliche Betrachtung der LUTO-Patienten ist daher für die optimale Behandlung und Beratung der Eltern bereits pränatal von großer Wichtigkeit.

Daher ist es Ziel dieser Pilotstudie, die LUTO-Patienten umfassend zu betrachten, um den Behandlern und den Eltern einen besseren Überblick über das Krankheitsbild und mögliche Therapieoptionen zu geben.

Die Ergebnisse sollen in den nachfolgenden Abschnitten diskutiert, mit der aktuellen Studienlage verglichen und Ansätze für weiterführende Studien gefunden werden.

### 4.1 Pränatale interventionelle Therapie

Im Vergleich zu den Daten von Fontanella und Maggio et al., bei denen der Diagnosezeitpunkt in einer multizentrischen Studie im Mittel bei 22.6 SSW lag, bzw. bei 21 SSW bei Morris et al, wurde in unserem Zentrum die LUTO-Diagnose mit im Mittel 16.69 SSW früh gestellt (Fontanella, Maggio, et al., 2019; Morris et al., 2013). Der Zeitpunkt der Diagnosestellung ist abhängig vom jeweiligen Schwangerschafts-Screening-Programm der unterschiedlichen Länder und dem Einsatz der Pränataldiagnostik. Ein frühes pränatales Auftreten von sonographischen Auffälligkeiten wird dabei in Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose gebracht. Dies könnte einen Hinweis auf den LUTO-Schweregrad in unserer Studienkohorte liefern, der in diesem Fall höher wäre als in vergleichbaren Studien (Abbo et al., 2013; Fontanella, van Scheltema, et al., 2019).

Abhängig vom Diagnosezeitpunkt ist wiederum der Zeitpunkt der ersten Intervention, welcher potenziell entscheidend für das Langzeit-Outcome der Nierenfunktion sein könnte. Bei den meisten Studien, inklusive dem PLUTO-Trial und auch unserer Studie, die die Intervention mit VAS evaluierten, war der Zeitpunkt der ersten Intervention mit 17 Schwangerschaftswochen im 2. Trimenon. In verschiedenen Studien wurde eine

Reduktion der Mortalität durch VAS festgestellt - am ehesten durch das Verhindern von Lungenhypoplasien - jedoch konnte kein Vorteil in Bezug auf die Nierenfunktion bewiesen werden (Clayton & Brock, 2018; Keil et al., 2021; Morris et al., 2013). Neuere Studien untersuchen, ob ein früherer Interventionszeitpunkt im ersten Trimenon zu einer Verbesserung der langfristigen Nierenfunktion führen kann (Gottschalk et al., 2023; Strizek et al., 2020). Dieser Theorie zugrunde liegt die Vermutung, dass eine urethrale Obstruktion die Nephrogenese beeinflussen und sich die renale Funktion mit längerer Dauer der Obstruktion verschlechtern kann. Darüber hinaus wird diskutiert, dass der Schaden durch frühe Dekompression teilweise reversibel sein könnte (Edouga et al., 2001; Jouannic et al., 2003; Vinit et al., 2022).

Eine aktuelle Studie, die 46 LUTO-Patienten retrospektiv eingeschlossen hat, beschreibt eine mögliche Verbesserung der Nierenfunktion bei früher Intervention. Jedoch kam es häufiger zu Frühgeburtlichkeit und einer reduzierten Überlebensrate (Gottschalk et al., 2023). In der Leitlinie Pränataldiagnostik für invasive Prozeduren wird daher empfohlen, Amniozentesen nicht vor der 15. SSW vorzunehmen, da die Gefahr einer Ablösung der Chorioamnionmembran und eines vorzeitigen Blasensprungs hoch ist (Ghi et al., 2016). Es ist wichtig, das Risiko von Komplikationen durch die Intervention für Mutter und Kind möglichst gering zu halten. Zudem gilt es zu beachten, dass die Diagnose möglichst sicher zu stellen sein muss, was zu diesem frühen Zeitpunkt schwierig sein kann (Robyr et al., 2005). Weitere Untersuchungen scheinen notwendig, um Vor- und Nachteile des jeweiligen Interventionszeitpunktes ermitteln zu können.

Angaben zu zusätzlichen Fruchtwasserauffüllungen bzw. mehreren Shunteinlagen sind in den bisherigen Studien rar (Saccone et al., 2020; Sananes et al., 2016). Dislokationen und verschlossene Shunts sind häufige Ursachen für erneute Interventionen. Die Häufigkeit von Dislokationen schwankt in der Literatur zwischen 40-66 %, je nach verwendetem Shunt-Modell (Elder et al., 1987; Kurtz et al., 2016; Morris et al., 2013; Morris et al., 2015). 77 % unserer Patienten erhielten mehr als einen Shunt. Im Mittel wurden 2.27 Shunts pro Patient verwendet. In den Review-Daten von Vinit et al. waren es in der VAS-Gruppe im Mittel 1.7 Interventionen, bei der mittels Fetalzystoskopie therapierten Gruppe im Mittel 1.1 (Vinit et al., 2020). Die Anzahl der notwendigen interventionellen Eingriffe während der Schwangerschaft zur Sicherung des Therapieerfolges ist ein wichtiger Aspekt bei der Aufklärung der Eltern.

Zudem sind die Interventionen mit Komplikationen verbunden (vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburtlichkeit, Infektionen) (Morris et al., 2013; Ruano, 2011), welche wir ebenfalls beobachten konnten. Aus bisherigen Studien liegen keine genauen Angaben zur Häufigkeit vor (Clayton & Brock, 2018; Morris et al., 2015; Ruano, 2011). In unserer Studie fanden wir bei 50 % unserer Patienten Stents außerhalb der

Harnblase, hinzu kamen Halteanker und weitere Fremdkörper, welche gegebenenfalls zusätzlich an anderer Stelle operativ entfernt werden mussten. Bei 36 % der Patienten traten Bauchdeckendefekte auf und bei je 23 % fanden sich Fisteln bzw. Urinaszites. Bei einem Patienten (5 %) wurden Organschäden der Leber festgestellt, welche weitere Operationen nach sich zogen. Aufgrund der erheblichen Folgen und der Notwendigkeit weiterer Operationen postnatal (auch in der Neonatalperiode), sollten die Shunt-Komplikationen auch in Nachfolge-Studien genauer dokumentiert und ausgewertet werden.

#### 4.2 Geburtsdaten

Die Patienten kamen mit einem medianen Gestationsalter von 35.43 SSW zur Welt, entsprechend Daten anderer Studien, unabhängig der Interventionsart (Biard et al., 2005; Morris et al., 2013; Sananes et al., 2016; Vinit et al., 2020). Frühgeburtlichkeit ist eine mögliche Komplikation einer fetalen Intervention und mit vielen weiteren möglichen Komplikationen verbunden. Hieraus ergibt sich ein klarer Nachteil der fetalen Therapie.

Die Anpassung der Patienten nach Geburt wurde standardisiert über den APGAR-Score bestimmt. Die medianen APGAR-Scores von 7.5 in der 1. Lebensminute, 8.0 in der 5. Minute und 8.0 in der 10. Minute lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko für die postnatale Mortalität schließen (Cnatingius et al., 2020; Razaz et al., 2019). Der Nabelschnurarterien-pH-Wert zeigte sich im Median bei 7.32. Dementsprechend sahen wir hier kein erhöhtes Risiko für ein schlechteres neonatales Outcome (Malin et al., 2010).

Das mediane Geburtsgewicht lag bei 2690 g, was vergleichbar mit Werten aus anderen Studien ist. Anhand der medianen Gewichtspersentile von 47 bei Geburt kann man erkennen, dass das intrauterine Gedeihen im Altersdurchschnitt lag. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch für die Geburtslänge und den Kopfumfang bei Geburt. Hierzu fanden sich keine Vergleichsdaten zu LUTO-Patienten in der Literatur (Biard et al., 2005; Morris et al., 2013; Vinit et al., 2020). Hieraus schließen wir, dass die lebendgeborenen LUTO-Kinder nach VAS-Intervention ein ihrem Gestationsalter entsprechendes intrauterines Wachstum und Gedeihen zeigen.

Die postnatale Mortalität mit 14 % innerhalb des ersten Lebensjahres war im Vergleich zur VAS-Gruppe einer Metaanalyse von 2016 (56 %) deutlich niedriger, ebenso im Vergleich zur Gruppe des PLUTO-Trials mit konservativem Management (75 %) (Morris et al., 2013; Nassr et al., 2017).

Die postpartale Beatmungssituation stellte sich je nach Einzelfall sehr unterschiedlich dar. Eine Atemunterstützung mittels SIMV und/ oder CPAP wurde bei 59 % der Patienten im Median für 7 Tage nach der Geburt verwendet. Diese Resultate entsprechen ungefähr den Literaturdaten anderer LUTO-Patienten. Bei der Interventionsgruppe des PLUTO-Trials waren es im Median 6 Tage, in der Gruppe mit konservativem Management 7 Tage (Morris et al., 2013).

Ein Atemnotsyndrom trat bei 13 der 22 Patienten (59 %) auf, ein Pneumothorax bei 6 Patienten (27 %) und eine Lungendysplasie oder -hypoplasie wurde bei 8 Patienten (36 %). Pneumothoraces als Zeichen einer Lungenhypoplasie wurden auch in anderen Studien beschrieben (Baudin et al., 2022). Von den Patienten mit Lungendysplasie ermittelten wir ein medianes Gestationsalter von 34.43 SSW bei Geburt. Somit war die leichte Frühgeburtlichkeit kein entscheidender Faktor beim Auftreten von Lungendysplasien. Der mediane Interventionszeitpunkt lag bei den Patienten mit Lungendysplasie bei 17 SSW und befindet sich somit am Anfang der kanalikulären Phase (16-28 Gestationswochen), die entscheidend für die Lungenentwicklung ist (Kilby et al., 2007; Tanaka et al., 2015). Hier wäre eine Vergleichsgruppe wünschenswert gewesen, um einen möglichen Vorteil der VAS-Therapie feststellen zu können. In einer Studie zum pulmonalen Outcome von Neonaten mit renalem Oligohydramnion ohne Intervention zeigten sich leicht höhere Raten von Lungenhypoplasien (43 %) und Pneumothoraces (22-35 %) (Mehler et al., 2011; Mehler et al., 2018).

#### 4.3 Allgemeine Entwicklung

Der allgemeine Entwicklungsstand der Patienten, im Alter von 12 Monaten wurde mithilfe der Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley III) beurteilt. Bei Sprache und Kognition sahen wir bei beiden Kategorien bei jeweils 62,5 % der Patienten eine durchschnittliche Entwicklung. Im Bereich Motorik stellten wir hingegen bei 75 % der Patienten eine unterdurchschnittliche Entwicklung fest.

Bei 9 Patienten konnte die Entwicklung auch im Alter > 12 Monate nachverfolgt werden. Hier sahen wir bei einem Patienten (11 %) eine schwere kognitive Beeinträchtigung. Das vereinzelte Auftreten schwerer kognitiver Entwicklungsstörungen wurde ebenfalls bei Morris et al und Biard et al beschrieben (Biard et al., 2005; Morris et al., 2013), während motorische Entwicklungsverzögerungen nicht beschrieben oder analysiert wurden. In unserer Studienkohorte stellten wir auch im Verlauf bei 2 der 9 Patienten eine schwere motorische Entwicklungsstörung fest. Dies bedeutet, dass bei 1/3 der Patienten mit motorischer Entwicklungsverzögerung diese über das 1. Lebensjahr hinaus fortbestand. Im Bereich Motorik existieren bisher nur vereinzelte Angaben in der

Literatur, welche sich auf das Erfordernis von Physiotherapie beschränken (Biard et al., 2005; Freedman et al., 1999). Bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse verwundert diese bisher mangelhafte Dokumentation von motorischen Auffälligkeiten. Es ist zu vermuten, dass zumindest im ersten Lebensjahr häufig eine motorische Entwicklungsverzögerung vorkommt, welche auch längerfristig bestehen kann. Aufgrund des retrospektiven Designs konnten die Daten nur weniger Patienten bezüglich der Entwicklung ausgewertet werden. Aus diesem Grund wären weitere Studien zur Evaluation der allgemeinen Entwicklung und gegebenenfalls eine frühzeitige Förderung und Anbindung der LUTO-Patienten wünschenswert.

Bei Betrachtung der Daten zu Körpergewicht und Körperlänge im Verlauf vom 2. bis zum 7. Lebensjahr (anhand der mittleren Perzentilen) zeigte sich ein konstant niedriges Niveau. Ab dem 5. Lebensjahr fiel das mittlere Längenwachstum unter die 3. Perzentile, was auf die zunehmend eingeschränkte Nierenfunktion zurückzuführen ist. Die Aussagekraft wird durch die geringe Fallzahl abgeschwächt. Eine eingeschränkte somatische Entwicklung wurde ebenfalls in einigen früheren Studien beschrieben. Bei Biard et al. waren im Mittel nach 5.83 Jahren 16,5 % der Kinder unter der 5. Gewichtspersentile und 50 % unter der 25. Perzentile (Biard et al., 2005; Freedman et al., 1999; Morris et al., 2013).

#### 4.4 Laborparameter

Anhand der Laborwerte kann man erkennen, dass die Sekundärkomplikationen der chronischen Nierenerkrankung wie renale Anämie, Hypovitaminosis D und sekundärer Hyperparathyreoidismus unter medikamentöser und diätischer Therapie in den meisten Fällen stabil gehalten werden konnten. Dennoch zeigten sich zum einen bei den Eisenwerten zu niedrige und zu hohe Werte, was an einer nicht optimalen medikamentösen Einstellung oder an mangelnder Compliance liegen könnte. Zudem ist Eisen ein unspezifischer Parameter, der von zahlreichen Störgrößen beeinflusst werden kann. Die Parathormon-Werte zeigten sich ebenfalls in einigen Fällen zu niedrig bzw. zu hoch, was auch hier an nicht optimaler medikamentöser Einstellung oder an mangelnder Compliance liegen kann. Zudem kann eine zu hohe Dosierung von Vitamin D zu einer Supprimierung der Parathormonsynthese führen.

#### 4.5 Nieren und ableitende Harnwege

Nach der Geburt ist eine frühestmögliche Harnableitung zu gewährleisten. In den ersten Lebenstagen in der Regel über einen Blasenkatheter (via naturalis oder perkutan). Im

nächsten Schritt sollte die Entfernung der Harnröhrenklappen erfolgen, die in unserem Zentrum früh postpartal und nicht erst nach Monaten erfolgt. In unserer Kohorte erfolgte die erste Zystoskopie im Median nach 2.5 Tagen. Die frühe Klappenablation ist mit einem besseren Langzeitergebnis bezüglich der Urodynamik, eines VUR und der Entlastung der Hydronephrose verbunden (Deshpande, 2018; Pellegrino et al., 2022). Die Verwendung eines Lasers mit Hilfe von kleinkalibrigen Urethroskopen ermöglicht eine möglichst frühzeitige Klappenentfernung bei Neonaten (Mandal et al., 2013; Oktar et al., 2013). Die in dieser Studie verwendete Methode war der YAG-Laser, welcher sich in den letzten Jahren als sicher, gut durchführbar und effizient erwiesen hat. Die häufigsten Komplikationen sind Klappen-Residuen, Strikturen bzw. Stenosen und Fisteln, weshalb Re-Zystoskopien nach 3 Monaten bzw. bei Verdacht durchgeführt werden. In unserer Studienkohorte waren es im Median 3 Zystoskopien pro Patienten, die insgesamt während des Beobachtungszeitraums durchgeführt wurden. Bei 8 von 17 Patienten (47 %) war mehr als eine Klappenlaserung aufgrund von Residuen notwendig.

Die Nierenfunktion steht im Mittelpunkt der zu erwartenden Morbidität der LUTO-Patienten. Es zeigte sich diesbezüglich eine große Variabilität innerhalb der Kohorte. Nach 6 Monaten war die GFR bei über der Hälfte der Patienten kleiner als 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nach einem Jahr hatten 59 % der Kinder eine Niereninsuffizienz im Stadium 5. Bei den zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Daten hatten alle Patienten eine Einschränkung ihrer Nierenfunktion, mindestens in Stadium 2. Diese Ergebnisse zeichnen das Bild einer schlechten renalen Prognose. In anderen Studien zeigte sich eine Nierenfunktionseinschränkung im Alter von einem Jahr bei 29-60 % der Patienten. Zu berücksichtigen ist jedoch die Definition der Nierenfunktionseinschränkung, die in den Vergleichsstudien anhand eines Serum-Kreatinins < 50 µmol/l festgelegt wurde (Morris et al., 2013; Nassr et al., 2017; Ruano et al., 2015), wohingegen in der vorliegenden Studie die Funktion mithilfe der GFR beurteilt wurde. Weitere Studien mit Beurteilung der Nierenfunktion mithilfe der nach Schwartz berechneten GFR oder der CKD Stadien zeigten ebenfalls bei ungefähr der Hälfte der Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion (Berte et al., 2018; Moscardi et al., 2018). Im weiteren Verlauf, bis zum Beobachtungszeitpunkt nach 3 Jahren, sahen wir zusätzlich eine leichte Zunahme der Schwere der Niereninsuffizienz mit 67 % der Patienten im Stadium 5, jedoch bei abnehmender Gesamt-Patientenzahl.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Beobachtung, dass die fetale Therapie im 2. Trimenon mit VAS eine vor allem langfristige Nierenfunktionseinschränkung nicht verhindern kann (Clayton & Brock, 2018; Nassr et al., 2017). Ein möglicher Bias dieser Studie besteht in der Auswahl der Patienten, welche zu Beginn des Zeitraums des Studieneinschlusses ohne festgelegte Kriterien therapiert wurden. Dies wird unterstützt

durch Daten von anderen Studienkohorten (Hälfte der Patienten mit postnataler Diagnose, dementsprechend vermutlich besserer Prognose): Hier zeigte sich im Mittel nach 7 Jahren nur bei 13 % eine end-stage Nierenerkrankung mit Nierenersatztherapie (DeFoor et al., 2008). Es gilt nun zu evaluieren, inwiefern eine gezieltere Auswahl der Patienten und des Interventionszeitpunktes, (*siehe 4.1.*) unter Beachtung des bestmöglichen Nutzen-Risiko-Verhältnisses einen Effekt auf das renale Outcome haben können.

Die Ergebnisse zur Nierenfunktion spiegeln sich auch in der Anwendung von Nierenersatzverfahren wider. In der Gesamtkohorte von 22 Kindern war eine Dialysetherapie bei 9 Kindern (41 %) innerhalb des 1. Lebensjahres notwendig. Bei 8 der 22 Patienten (36 %) musste bereits innerhalb der 1. Lebenswoche mit einer Dialysetherapie begonnen werden. Bei Moscardi et al. erhielten im ersten Lebensjahr 53 % der Patienten nach VAS-Therapie eine Nierenersatztherapie, wobei hiervon in 37,5 % PUVs die zugrundeliegende Pathologie waren. Weitere Krankheitsbilder (Prune-belly Syndrom 37.5%, Urethralatresie 25 %) waren in dieser Studie ebenfalls ähnlich häufig von einer end-stage Nierenerkrankung betroffen (Moscardi et al., 2018). Im Alter von 3 Jahren erfolgte eine Dialysetherapie in unserer Studienkohorte bei 3 Kindern (43 %, 3/7) und 2 Kinder (29 %, 2/7) waren bereits nierentransplantiert. Biard et al. untersuchte Patienten mit obstruktiver Uropathie, wovon im Mittel in 5.83 Jahren Beobachtungszeitraum je 1/3 der Patienten (mit unterschiedlichen Pathologien) eine Nierenersatztherapie erhielten. Von den Patienten mit PUVs waren 14 % bereits nierentransplantiert. Bei den Patienten mit Prune-Belly Syndrom oder Urethralatresie waren es mehr transplantierte Patienten mit 43 % bzw. 50 % (Biard et al., 2005).

Weitere Aspekte der renalen Funktion werden im Folgenden genauer beleuchtet. Feststellbar war eine sukzessive Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate im Laufe des ersten Lebensjahres bei den Patienten ohne Nierenersatztherapie, jedoch mit großer Variabilität. Trotz individuell unterschiedlicher Verläufe und Werte, konnte ein relevantes Absinken des Kreatininwertes zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat beobachtet werden. Es scheint zudem eine Tendenz zu geben, dass ein minimaler Kreatininwert (Nadir)  $> 1.0$  mg/dl in diesem Zeitraum, mit einer schlechteren Prognose für die Nierenfunktion und infolgedessen auch für eine mögliche Nierenersatztherapie einhergeht. Coleman et al. ermittelten in einer multivariaten Analyse, dass ein Nadir-Kreatinin  $> 0,85$  mg/dl im ersten Lebensjahr ein starker unabhängiger Prädiktor für eine chronische Nierenerkrankung darstellt (Coleman et al., 2015). Während das Risiko bei Patienten mit einem Nadir-Kreatinin unterhalb dieses Grenzwerts signifikant niedriger war, konnte es nur bei Patienten mit einem Nadir-Kreatinin  $\leq 0,4$  mg/dl als gering angesehen werden (Coleman et al., 2015). Diverse andere Studien beschrieben



ähnliche Ergebnisse, die diese Studie unterstützen (Bajpai et al., 2001; Bilgutay et al., 2016; Drozd et al., 1998). In unserer Studienkohorte hatte nur ein Patient (11 %, 1/9) ohne Dialysebeginn innerhalb der 1. Lebenswoche, ein Nadir-Kreatinin  $\leq 0,4$  mg/dl und damit ein geringes Risiko für eine CKD. 6 Patienten (67 %) hatten mit Werten zwischen 0,4 bis 0,85 mg/dl ein mittleres und 2 Patienten (22 %) ein hohes Risiko.

Risikofaktoren, die ebenfalls auf eine schlechtere renale Prognose hindeuten, sind zystische Veränderungen des Nierenparenchyms (Baudin et al., 2022; Kaefer et al., 1997). Morphologisch konnte bei 10 der 22 Patienten (45 %) eine zystisch-dysplastische Veränderung der Nieren sonographisch festgestellt werden. In einer multizentrischen Studie von Vinit et al. wurden intrauterin verstorbene Feten untersucht, wobei bei 23 % der Feten mit ungünstiger Prognose zystische Veränderungen gefunden wurden - dies im Gegensatz zu Feten mit günstiger Prognose, hier wurden keine zystischen Veränderungen gesehen (Vinit et al., 2022).

Moscardi et al. stellten bei 6 von 15 LUTO-Patienten bereits pränatal eine Dysplasie fest, wovon 83 % unilateral waren (Moscardi et al., 2018). Diese Zeichen einer Schädigung zu Lasten besonders einer Seite spiegelt sich in den Befunden der MAG-3-Szintigraphien der Nieren unserer Patienten wider. Wir konnten nachweisen, dass häufig eine unausgeglichene Anteiligkeit der Nieren an der Gesamtfunktion vorliegt.

Die pränatale Nierenschädigung kann sich zudem durch Infektionen des Harntraktes, VUR oder einer Blasenfunktionseinschränkung aggravierern. Eine spätere Progression der Insuffizienz könnte so eine Folge der Morbidität widerspiegeln und nicht die Effizienz der fetalen Therapie. Aus diesem Grund ist auch die Evaluation dieser Parameter von Bedeutung und sollte in der Diskussion des renalen Langzeit-Outcomes berücksichtigt werden. Diese zeigen jedoch auch die Limitationen der fetalen Therapie auf. Eine späte Progression durch Komplikationen der Grunderkrankung, die nicht durch die fetale Therapie beeinflusst werden können, ist möglich.

In der MCU wiesen 82 % der Patienten einen VUR auf, wovon es sich bei 71 % um einen bilateralen VUR handelte. Beim unilateralen Reflux stellten wir eine Rechtswendigkeit fest. Über die Hälfte der VURs hatten einen hohen Schweregrad (Grad IV oder V). Diverse Studien stellten VURs bei LUTO-Patienten fest. In der Literatur liegt die Inzidenz bei 58-64 %, wobei es sich in diesen Studien hauptsächlich um postnatal diagnostizierte Patienten mit PUVs handelte (Cozzi et al., 2011; Gotoh et al., 1991; Heikkilä et al., 2011). Auch hier könnte sich eine schlechtere Prognose in Zusammenhang mit einer pränatalen Diagnose abbilden.

Bei 77 % der Patienten sahen wir radiologisch Megaureteren, 70 % bilateral, bei 24 % unilateral linksseitig und bei 6 % unilateral rechtsseitig. Die Daten entsprechen denen

pathologischer Auswertungen von verstorbenen Feten. Hier wurden sowohl bei den Patienten mit ungünstiger als auch günstiger Prognose bei ca. 60 % eine Dilatation der Ureteren bilateral festgestellt (Vinit et al., 2022).

Veränderungen an der Harnblase wurden ebenfalls detektiert. Bei 8 der 22 Patienten (36 %) sahen wir eine Trabekulierung der Harnblase, bei 9 Patienten (41 %) eine Wandverdickung und bei 7 Patienten (32 %) stellten wir Harnblasendivertikel fest. Anatomische Auffälligkeiten der Harnblase wurden in der Literatur reichlich beschrieben (Fontanella et al., 2018; Keefe et al., 2021). Auch durch die Therapie mit Shunts kann es zusätzlich zu anatomischen Veränderungen wie Fisteln kommen.

Der in einigen Studien festgestellte einzig prädiktive Faktor für ein schlechtes Outcome: das frühe Auftreten eines Oligohydramnions in der Schwangerschaft, konnte aufgrund von fehlenden pränatalen Daten leider nicht ausgewertet werden (Bernardes et al., 2009; Fontanella et al., 2018; Ruano et al., 2016).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es spezifische Faktoren wie ein häufiges Auftreten von zystisch-dysplastischen Veränderungen oder ein früher Diagnosezeitpunkt gibt, die bei der vorliegenden Studienkohorte für ein erhöhtes Risiko einer Nierenfunktionsstörung sprechen. Unabhängig hiervon gibt es jedoch einige Studien, die die vorliegende Observation unterstützen, dass eine fetale Therapie mit VAS im 2. Trimenon die langfristige renale Funktion nicht positiv beeinflussen kann. Hinzu kommen weitere Faktoren wie VUR, Blasenfunktionsstörung und häufige Infekte der Nieren und der Harnwege, die auch im weiteren Verlauf, bei zunächst guter Nierenfunktion, zu einer Verschlechterung führen können.

#### 4.6 Komorbiditäten

Um einen Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und der Grunderkrankung LUTO bzw. PUVs herauszuarbeiten, betrachteten wir die Häufigkeiten anderer Krankheitsbilder in unserer Studienkohorte. Am häufigsten sahen wir LUTO zusammen mit einem Nondescensus bzw. Maldescensus testis, welcher bei 59 % der Patienten auftrat, erheblich häufiger als gewöhnlich (Inzidenz 2-4 %). Ebenfalls wurden Hodenhypoplasien (14 %) und angeborene Hydrozelen (9 %) beobachtet. Bei CAKUT sind bereits einige extrarenale Manifestationen bei monogenetischer Genese bekannt, unter anderem auch Kryptorchismus, Fußfehlstellungen, kardiale Erkrankungen und Entwicklungsverzögerungen (Kagan et al., 2022). Die Häufung von Kryptorchismen beispielsweise, könnte in Zusammenhang mit einer gemeinsamen genetischen Ursache stehen. Ein Kryptorchismus ist zudem Bestandteil der definierenden Trias des

Prune-Belly-Syndroms, bei welchem eine urethrale Obstruktion als zugrundeliegende Pathogenese diskutiert wird. In diesem Fall soll die resultierende Megazystis laut einiger Autoren den Descensus der Hoden behindern (Hassett et al., 2012). Dies könnte auch eine mögliche Erklärung für die auffällige Häufung in unserer Studienkohorte sein. Jedoch ist weiterhin ungeklärt, warum sich nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit PUV der vollständige Phänotyp des Prune-Belly-Syndroms ausbildet (Hassett et al., 2012). Ein zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten von Kryptorchismus ist die Frühgeburtlichkeit, so wie sie bei dieser Studienkohorte bei 77 % der Patienten vorlag (Hutson et al., 2010).

Leistenhernien traten bei 45 % der LUTO-Patienten auf, wobei 6 der 10 Patienten (60 %) zum Zeitpunkt der Diagnose bereits peritoneal dialysiert wurden. Die Inzidenz liegt bei reifgeborenen Neugeborenen mit 1-5 % deutlich niedriger (Bowling et al., 2017; Ramachandran et al., 2020). Bei Jungen kommen sie sechsmal häufiger vor als bei Mädchen und Frühgeburtlichkeit ist ein zusätzlicher Risikofaktor (Bowling et al., 2017; Ramachandran et al., 2020). Zudem gehören sie zu den Hauptkomplikationen der Peritonealdialyse mit einer Prävalenz von 7- 27,5 % (Dejardin et al., 2007; Yang et al., 2015). Nabelhernien waren bei 9 % der LUTO-Patienten nach Geburt feststellbar, was unter der Inzidenz von 20 % bei Neugeborenen liegt (Bowling et al., 2017; Wittel, 2010). Bei 32 % (7/22) der Patienten fanden wir Fußfehlstellungen und bei 9 % (2/22) der Patienten Flexionskontrakturen. Das Auftreten dieser skelettalen Fehlbildungen wurde bereits häufig in Zusammenhang mit einem Oligohydramnion beschrieben sowie beim Prune-Belly-Syndrom (Barnes & Dydyk, 2022; Loder et al., 1992; Thomas & Smith, 1974; Wolff & Schaefer, 1994). Bei Biard et al. wurde ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von Kryptorchismen (50 %) und Leistenhernien (16.5 %) in Zusammenhang mit LUTO festgestellt (Biard et al., 2005).

Kardiale Auffälligkeiten fanden wir echokardiographisch bei 58 % der Patienten. Bei 32 % stellten wir eine pulmonale Hypertonie, passend zu einer Lungenhypoplasie (*siehe 4.2*) fest. Bei 26 % sahen wir einen persistierenden Ductus arteriosus und bei 11 % eine leichte Trikuspidalinsuffizienz. Bei jeweils 3 Patienten (16 %) zeigte sich eine links- bzw. rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung und/ oder Hypertrophie. 3 der insgesamt 22 Patienten (14 %) verstarben an einem Herz-Kreislauf-Versagen, 2 davon mit vermuteter Herzbeteiligung. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ist die häufigste Todesursache der plötzliche Herztod (Mitsnefes, 2012). In der Literatur gibt es verschiedene Untersuchungen zu kardialen Befunden bei LUTO-Patienten. Diese ermittelten eine erhöhte intrauterine Inzidenz von Kardiomegalie, Perikarderguss und ventrikulärer Hypertrophie bei den Feten. Als ursächlich wird eine erhöhte Nachlast durch die Kompression der Iliakalgefäße aufgrund der Megazystis vermutet. Eine andere Erklärung ist die Hochregulierung des fetalen Renin-Angiotensin-Aldosteron-

Systems durch die Schädigung des Nierenparenchyms. Postpartal waren in diesen Studien die Auffälligkeiten in den meisten Fällen innerhalb von Wochen bis Monate rückläufig, was die Autoren auf die Dekompression zurückführten (Cohen et al., 2019; Rychik et al., 2010; Xu et al., 2020). Ein Teil des uns vorliegenden Patientenkollektivs war Bestandteil einer Studie zur Beurteilung der myokardialen Funktion bei LUTO-Patienten intrauterin. Hier wurden Hinweise für eine veränderte myokardiale Funktion bei LUTO-Patienten im Vergleich zu gesunden Feten gefunden. Die Autoren sahen dies als Zeichen für ein intrauterines kardiales Remodelling an (Graupner et al., 2019). Es werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um die kardiale Pathologie besser zu verstehen und eventuell auch einen Effekt im Vergleich zwischen Patienten mit VAS-Intervention und konservativem Management zu ermitteln. Einen Hinweis auf eine mögliche Verbesserung der kardialen Funktion nach Intervention fanden Graupner et al. in ihrer Studie. Hier konnte ein Anstieg des LV  $e'/a'$ -Verhältnisses nach der Intervention ermittelt werden, was für eine Verbesserung der diastolischen Funktion spricht. Zudem wurde eine verkürzte rechtsventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit und ein niedrigerer rechtsventrikulärer myokardialer Performance-Index nach der Intervention festgestellt (Graupner et al., 2019). Diese Funde sprechen für eine verbesserte rechtsventrikuläre Funktion nach Intervention. Jedoch sind auch hier weitere Studien mit prospektiver Beobachtung und größerer Fallzahl notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

#### 4.7 Krankheitslast/ Auswirkungen auf den Alltag der Patienten

Um krankheitsbedingte Einflüsse auf den Alltag der Patienten und ihrer Familien zu beurteilen, analysierten wir die Anzahl von Operationen, die Krankenhausaufenthalte und assoziierte Infektionserkrankungen.

Wir stellten fest, dass nach der Geburt noch eine erhebliche Anzahl weiterer Interventionen und Operationen nötig waren. Im Median benötigten die Patienten im 1. Lebensjahr 4 weitere urologische/ abdominelle Operationen, im 2. Lebensjahr 2, im 3. Lebensjahr 3 und im 4. Lebensjahr 2 Operationen. Diese waren unter anderem nötig aufgrund von Shunt-Komplikationen sowie der Klappenentfernungen. Im PLUTO-Trial sahen die Kollegen ebenfalls über die ersten beiden Lebensjahre hinweg einen Bedarf an chirurgischen Maßnahmen, vor allem auch in der Neonatalperiode (Morris et al., 2013).

Zudem sahen wir einen weiteren Belastungsfaktor für Kinder in immer wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten. Wenn auch im ersten Lebensjahr die meisten Krankenhaustage mit im Mittel 80 Tagen bestanden, waren die Kinder in den darauffolgenden Jahren weiterhin, zusammengenommen circa einen Monat pro Jahr im

Krankenhaus. Ebenfalls im Mittel ca. 30 Tage pro Jahr, waren es bei Morris et al., unabhängig von VAS-Intervention oder konservativem Management (Morris et al., 2013).

Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege sowie pulmonale Infekte, die zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten, traten in den meisten Fällen dieser Studienkohorte eher selten auf, jedoch sahen wir hier große individuelle Unterschiede. Im 1. Lebensjahr traten im Mittel 1.38 Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege ( $n=21$ ,  $SD=2.03$ ), im 2. Lebensjahr 0.42 Infektionen ( $n=12$ ,  $SD=0.86$ ), im 3. Lebensjahr 0.33 Infektionen ( $n=9$ ,  $SD=0.67$ ) und im 4. Lebensjahr 0.8 Infektionen ( $n=5$ ,  $SD=0.8$ ) auf. Bei Biard et al. wurden bei 77 % der Patienten gelegentliche bis regelmäßige Infektionen des Harntraktes beschrieben (Biard et al., 2005). Diese gelten als Risikofaktor für eine schlechtere renale Prognose (*siehe 4.5*) und sind bei Kindern mit anatomischen Auffälligkeiten des Harntraktes in der Regel mit einer intravenösen Antibiotikatherapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes verbunden. Bei Patienten mit VUR wurde aufgrund des erhöhten Risikos eine antibiotische Harnwegsprophylaxe verordnet. 82 % der Patienten wiesen einen VUR auf, weshalb dieses Vorgehen zur Erklärung der niedrigen Infektionsrate herangezogen werden kann. Peritonitiden aufgrund einer Dialysetherapie beobachteten wir im Mittel weniger als ein Mal pro Jahr. Dies liegt in der berichteten Spannweite von 0.06-1.66 Episoden pro Patientenjahr (Cho & Johnson, 2014). Pulmonale Infekte traten in unserer Studienkohorte im Mittel 0.58-1.22-mal pro Jahr auf. Obwohl bei 36 % unserer Patienten eine Lungenhypoplasie vermutet wurde, sprechen diese Werte nicht für ein erhöhtes Risiko für schwerere pulmonale Infekte, auch wenn pulmonale Infekte als häufige Komplikationen einer Lungenhypoplasie gelten (Tisekar & Ajith Kumar, 2022). Bei Freedman et al. wurden hingegen bei 29 % der LUTO-Patienten chronische Bronchitiden bzw. häufige pulmonale Infekte beobachtet (Freedman et al., 1999), was wiederum für pulmonale Langzeit-Komplikationen trotz antenataler Intervention spricht. Interessant wäre demnach noch eine zusätzliche Erhebung der ambulanten pulmonalen Infekte.

#### 4.8 Lebensqualität der Patienten

Die Lebensqualität (QoL) der Patienten evaluierten wir mithilfe des PedsQL-Fragebogens für Kinder mit chronischer Nierenerkrankung. Dieser sollten uns einen Eindruck geben, wie die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch die Eltern und die Kinder selbst ist.

Der mittlere Total Score im Eltern-Report lag bei 77.89 bei einer Maximalpunktzahl von 100. Dieses Ergebnis spricht für eine gute Lebensqualität. Bei Biard et al. wurde ebenfalls der PedsQL-Fragebogen zur Erhebung der QoL verwendet. Hier zeigte sich

mit 79.16 ein ähnlich hoher mittlerer Wert für unterschiedliche LUTO-Erkrankungen. Bei den Patienten mit PUVs wurde bei Biard et al. ein höherer mittlerer Wert von 83.46 ermittelt (Biard et al., 2005). Varni et al. verglichen die Scores einer gesunden mit einer chronisch kranken Kohorte. In der gesunden Kohorte ermittelten die Autoren im Eltern-Report einen mittleren Total Score von 87.61 ( $SD = 12.33$ ,  $n = 717$ ), während bei der Kohorte mit chronisch kranken Kindern ein mittlerer Total Score von 74.22 ( $SD = 18.4$ ,  $n = 662$ ) festgestellt wurde. Dementsprechend liegt der in dieser Studie erhobene mittlere Total Score (Eltern-Report) für die QoL der LUTO-Patienten niedriger als bei der Vergleichskohorte mit gesunden Kindern und höher als bei der Vergleichsgruppe mit chronisch kranken Kindern. In der Studie wurden jedoch die chronischen Erkrankungen nicht genauer definiert oder charakterisiert (Varni et al., 2001).

Die Unterscheidung der verschiedenen Altersgruppen ist aufgrund der geringen Fallzahl in der Gruppe der älteren Kinder nicht aussagekräftig.

Die beiden Kinder-Fragebögen (5-7 Jahre und 8-12 Jahre) ergaben einen mittleren Total Score von 82.71 ( $SD = 8.47$ ,  $n = 2$ ). In der Vergleichsgruppe von Varni et al. mit gesunden Kindern ergab sich ein mittlerer Total Score von 83 ( $SD = 14.79$ ,  $n = 401$ ) und in der Gruppe mit chronisch kranken Kindern ein mittlerer Total Score von 77.19 ( $SD = 15.53$ ,  $n = 367$ ). Dementsprechend schätzten die Patienten in unserer Studienkohorte ihre QoL ähnlich gut ein wie die Vergleichsgruppe mit gesunden Kindern (Varni et al., 2001). Ein noch höherer mittlerer Score mit 86.14 für Patienten mit PUVs wurde in der Studienkohorte von Biard et al. erreicht (Biard et al., 2005). In verschiedenen Studien wurde die QoL mit dem PedsQL von Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ermittelt mit einer Range von 58.4-88.9 (Ruidiaz-Gómez & Higuaita-Gutiérrez, 2021). In diesem Vergleich liegt unsere Studienkohorte, in der alle Patienten eine CKD haben, im oberen Bereich. Der untersuchte Teilbereich mit dem größten Unterschied zu gesunden Kindern war der schulische Bereich, gefolgt vom physischen und dem sozialen Bereich. Der emotionale Bereich wurde als der Bereich mit dem geringsten Unterschied zwischen gesunden und chronisch-nierenkranken Kindern identifiziert (Ruidiaz-Gómez & Higuaita-Gutiérrez, 2021). Dies könnte eine Erklärung für die in unserer Studienkohorte beobachteten höheren Scores sein. 73 % der Patienten waren beim Ausfüllen des Fragebogens noch im Kleinkindalter und entsprechend nicht bis wenig von schulischen oder sozialen Problemen betroffen. Aus diesem Grund wäre eine erneute Erhebung der QoL in höherem Lebensalter interessant. Auch die Modalität des Nierenersatzverfahrens, sofern notwendig, hat erheblichen Einfluss auf die QoL (Goldstein et al., 2006; Goldstein et al., 2009). Eine weitere mögliche Erklärung für die guten Scores könnte in der Entscheidung der Eltern zur antenatalen interventionellen Therapie liegen. Die Eltern könnten die Lebensqualität ihrer Kinder hoch einschätzen, da sie sich evtl. schlechtere Verläufe im Vorhinein vorgestellt haben und nun diese Vorstellung mit der Realität vergleichen. Zudem liegt die Annahme nahe, dass Eltern,

die sich für eine fetale Therapie entscheiden, einen positiven und hoffnungsvollen Charakter haben, der sich auch in der Bewertung der Lebensqualität widerspiegelt.

#### 4.9 Auswirkungen auf die Familie

Als Teilaspekt einer guten Aufklärung erhoben wir ebenfalls Daten zu den Auswirkungen der Erkrankung auf die Familie. Hier wurden ebenfalls validierte PedsQL-Fragebögen verwendet (Varni et al., 2004). Es ergab sich ein mittlerer Total Score von 68.64. Der Maximalpunktzahl von 100 Punkten entsprächen geringe Auswirkungen auf die Familie mit hoher QoL der Eltern und guter Familienfunktionalität. Medrano et al. testeten den Fragebogen in einer zufälligen Kohorte mit insgesamt 726 Elternteilen. Hier ergab sich ein mittlerer Total Score von 70.8 ( $SD = 14.5$ ) bei einem mittleren PedsQL Total Score von 80.9 ( $SD = 12.5$ ) bezogen auf die QoL der Kinder (Medrano et al., 2013). Im Vergleich zu der zufälligen Vergleichsgruppe könnten die Auswirkungen auf die Familie durch die Erkrankung in der vorliegenden Studienkohorte als gering eingeschätzt werden. Hier könnten ähnliche Einflussfaktoren wie im vorangegangenen Absatz bezüglich der Lebensqualität der LUTO-Patienten eine Rolle spielen wie beispielsweise die charakterlichen Eigenschaften der Eltern. Die Eltern nannten zudem individuelle Situationen, die Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens hatten, zum Beispiel die Corona-Pandemie und eine bevorstehende Nierentransplantation. Differenziert betrachtet wurden außerdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Eltern und die Familienfunktionalität. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Eltern ergab sich der größte Unterschied zur Vergleichskohorte mit 66.96 in der vorliegenden Studie zu 69.4 ( $SD = 15.5$ ) in der Vergleichskohorte. Diese Beobachtung könnte bedeuten, dass die Auswirkungen auf die Eltern durchaus höher sind als bei Eltern des Bevölkerungsdurchschnittes, jedoch eine hohe Resilienz und ausreichende Unterstützung vorliegt. Anhand der Ergebnisse zur Familienfunktionalität zeigt sich ein großer familiärer Zusammenhalt. Für die vorliegende Kohorte wurde ein mittlerer Score von 69.53 festgestellt, der im Vergleich zur Kohorte von Medrano et al. mit einem mittleren Score von 65.5 ( $SD = 18.5$ ) höher liegt. Eine mögliche Erklärung könnte eine wachsende Verbundenheit und daraus resultierendem Zusammenhalt bei aktiver und bewusster, gemeinsamer Entscheidung zur fetalen Therapie und zur Betreuung eines Kindes mit chronischer Erkrankung sein. Die positive Korrelation zwischen dem Score zu den Auswirkungen auf die Familie und dem QoL-Score der Kinder spiegelt sich auch in den Ergebnissen dieser Studie wider. Die Eltern schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder als gut ein, was mit den gering eingeschätzten Auswirkungen auf die Familie korreliert. In der Studie von Medrano et al. wurde außerdem eine negative Korrelation zwischen dem Score zu den Auswirkungen auf die Familie und zu einem Angst- sowie

Depressions-Score der Eltern festgestellt (Medrano et al., 2013). Aus dieser Beobachtung lässt sich vielleicht ebenfalls eine charakterliche Einschätzung der Eltern der vorliegenden Kohorte ableiten, mit entsprechend niedrigem Angst- bzw. Depressions-Profil.

#### 4.10 Entscheidungsfindung und vorgeburtliche Aufklärung der Eltern

Mit dem erweiternden Fragebogen sollte die Entscheidungsfindung und die präinterventionelle Aufklärung betrachtet werden. Die pränatale Diagnose einer zuvor unentdeckten angeborenen Fehlbildung ist in der Regel bei den Eltern mit Schock und Trauer verbunden und führt zu einer sofortigen Veränderung der Wahrnehmung der Schwangerschaft. Die anschließende Entscheidungsfindung der schwangeren Frau bzw. der Eltern ist häufig von der Hoffnung auf ein besseres Ergebnis geprägt. Diese Hoffnung wird oft durch eine Reihe von Faktoren geweckt, darunter die Ratschläge und die Beratung durch die behandelnden Ärzte im Hinblick auf innovative Behandlungsmethoden, die Wünsche der Familie, die sozioökonomischen Umstände und in einigen Fällen spezielle rechtliche Erwägungen. Diese Bedingungen gefährden die Autonomie der Mutter bzw. der Eltern und können der schwangeren Frau bzw. den Eltern sogar das Gefühl geben, zu einer Entscheidung gedrängt zu werden. Bei jeder Entscheidungsfindung sollten drei ethische Konzepte berücksichtigt werden: (1) die Autonomie der schwangeren Frau, (2) die Wahrnehmung des Fetus als Patienten, (3) das individuelle Gewissen der behandelnden Ärzte (Moaddab et al., 2017)

Die Aufklärung im Allgemeinen wurde von 87,5 % der Eltern als „gut“ bis „sehr gut“ bewertet. Es sollten neben möglichen Erfolgchancen, insbesondere bestehende Ungewissheiten, die Komplikationen für Mutter und Kind sowie mögliche Alternativen zur fetalen Therapie besprochen werden.

Des Weiteren wurden die Aufklärungen bezüglich des operativen Eingriffs und verbundenen Komplikationen, bezüglich möglicher Folgeerkrankungen (Herz-/Kreislauf, Lunge) und bezüglich des Risikos einer chronischen Nierenerkrankung bis hin zu einer lebenslangen Nierenersatztherapie unterteilt und unabhängig voneinander beurteilt. Bis auf eine Familie, die lediglich durch die Kollegen der Fetalchirurgie aufgeklärt wurde, wurden alle anderen Befragten seitens der Gynäkologie, der (Fetal-) Chirurgie und der Kinderneurologie bzw. der Pädiatrie aufgeklärt. Die Aufklärungen bezüglich des operativen Eingriffs und einer möglichen chronischen Nierenerkrankung und entsprechendem Nierenersatzverfahren wurden jeweils zu 90 % mit „gut“ bis „sehr gut“ bewertet.

Das Urteil zur Aufklärung bezüglich möglicher Folgeerkrankungen von Herz-/Kreislauf oder der Lungen fiel insgesamt schlechter aus. Hier fühlten sich je 30 % „sehr gut“ bzw.



„gut“ aufgeklärt und je 20 % fühlten sich „mittel“ bzw. „sehr schlecht“ aufgeklärt. Die Fokussierung der behandelnden Ärzte auf „LUTO als Nierenerkrankung“ könnte zu einer Vernachlässigung anderer Folgeerkrankungen bei der Aufklärung führen. An dieser Stelle gilt nochmals das Ziel zu betonen, die Erkrankung gesamtheitlich zu betrachten und dementsprechend die Aufklärung zu gestalten.

Weiterhin wollten wir von den Eltern wissen, wie gut sie das Ausmaß der Erkrankung und ihre Folgen vor der Geburt abschätzen konnten. 20 % der Familien antworteten mit „sehr gut“, jeweils 10 % mit „gut“ bzw. „mittel“, 20 % mit „schlecht“ und 40 % mit „sehr schlecht“. Das Ergebnis zeigt, dass obwohl 87.5 % der Eltern die vorgeburtliche Aufklärung als „gut“ oder „sehr gut“ bewerteten, 60 % die Erkrankung und ihre Folgen „schlecht“ bzw. „sehr schlecht“ einschätzen konnten.

Und trotz dessen, dass die Mehrheit der Familien die Erkrankung und ihre Folgen nicht gut einschätzen konnte, hätten sich nur 25 % zusätzliche bzw. ausführlichere Informationen gewünscht. Das bedeutet, dass es den Familien häufig beim Treffen der Entscheidung zur fetalen Therapie (noch) nicht möglich ist, die Erkrankung in ihrer Gesamtheit und die entsprechenden Folgen abzusehen. Und das, trotz einer guten Aufklärung. Im Freitext wurden Kontakte zu anderen betroffenen Familien und die Beschreibung konkreter Abläufe, den Alltag betreffend, gewünscht. Die Frage: „Was erwartet uns?“, anhand von konkreten Beispielen, sollte ausführlich beantwortet werden und kann mit dem Kontakt zu anderen betroffenen Familien weiter unterstützt werden. Wie wichtig eine gute Aufklärung ist, bestätigt das Resultat der Frage: „Wenn Sie sich nicht ausreichend oder überhaupt nicht aufgeklärt gefühlt haben, hätten Sie sich bei besserer Aufklärung anders entschieden?“ Eine Familie beantwortete diese Frage mit „ja“. Jedoch dachte ein Großteil der Eltern (90 %) „nie“ bis „fast nie“ darüber nach, dass sie sich in Bezug auf die fetale Therapie womöglich anders hätten entscheiden sollen. Die Mehrheit dachte im Gegenteil „sehr häufig“ (56 %) daran, sich richtig entschieden zu haben. Wichtig für die beratenden Ärzte ist es, den werdenden Eltern alle verfügbaren Optionen zu benennen und zu erklären, die Risiken und Chancen aufzuzeigen und den Eltern ausreichend Zeit für eine Entscheidung zu geben.

Bei der letzten Frage des erweiternden Fragebogens hatten die Eltern die Möglichkeit als Freitext anderen zukünftigen LUTO-Eltern vor der Entscheidung zur Therapie bzw. keiner Therapie etwas zu raten (ausführliche Antworten: siehe Anhang 2).

Im Folgenden sind die Antworten und Ratschläge zusammengefasst:

Die Eltern sollten sich die Zukunft des Kindes bewusst machen und alle Folgen, Verläufe und „worst case“-Szenarien durchdenken und ggf. mit dem anderen Elternteil durchsprechen. Hierbei haben die Beteiligten die Möglichkeit, „eigene Grenzen zu setzen“ (auf welches Thema sich diese Grenzen beziehen wurde an dieser Stelle nicht

genauer definiert). Es sollten ebenfalls Aspekte der Resilienz und mögliche Ressourcen besprochen werden wie die Familie, die finanzielle Situation und die psychische Stärke. Es sollten nicht voreilig Entscheidungen getroffen werden und bei Bedarf eine Zweitmeinung eingeholt werden. Die Eltern sollten sich nicht unter Druck setzen lassen und keine Angst haben, Fragen zu stellen. Es sollte die Möglichkeit bedacht werden, eine vertraute Person zu schwierigen Gesprächen mitzunehmen, die zusätzlich Fragen stellen und nach dem Gespräch die Antworten für die betroffenen Eltern wiederholen kann. Häufig empfohlen wurde der Austausch mit anderen betroffenen Eltern. Zusätzlich sollte die Inanspruchnahme einer psychologischen Betreuung erwogen werden. Informationen über Hilfen (finanziell, bei Antragstellungen, beim Haushalt, bei der Betreuung etc.) sollten frühzeitig eingeholt bzw. zur Verfügung gestellt werden.

Eine Stärke dieser Studie ist die umfassende Auswertung einer Kohorte mit LUTO-Patienten nach interventioneller antenataler Therapie mit VAS. Allgemeine Limitationen dieser Studie sind das retrospektive Design und eine fehlende Vergleichsgruppe. Des Weiteren besteht ein mögliches Bias in der Auswahl der Patienten für eine Therapie mit VAS, welche zu Beginn der Verfahrensetablierung unter keinen festgelegten Kriterien erfolgt ist. Die Prognosestellung ist bei LUTO durch die große Varianz der Ausprägung und individueller Schwere der Erkrankung besonders schwierig. Es konnten jedoch einige Prädiktoren ermittelt werden, die auch für die Therapieentscheidung von großer Relevanz sind. Fontanella et al. entwickelten eine pränatale Einteilung des Schweregrades basierend auf dem Blasenvolumen und dem Gestationsalter beim ersten Nachweis eines Oligo- oder Anhydramnions. Sie unterschieden „severe“ mit einem Blasenvolumen  $\geq 5,4 \text{ cm}^3$  und/oder Oligo-/Anhydramnion vor der 20. SSW, „moderate“ mit einem Blasenvolumen  $< 5,4 \text{ cm}^3$  und/oder normaler Fruchtwassermenge ab der 20. SSW, sowie „mild“ mit normaler Fruchtwassermenge ab der 26. SSW. Feten, die mit einer milden Form klassifiziert wurden, hatten eine Überlebenschance von etwa 90 % bei guter Nierenfunktion, während bei mittelschweren und schweren LUTO-Fällen das perinatale Überleben auf 75 % bzw. 45 % reduziert war. Bei den Überlebenden wurde in 31 % bzw. 44 % der Fälle mit mittelschwerer bzw. schwerer LUTO eine schwere Nierenfunktionsstörung ( $\text{eGFR} < 30 \text{ }\mu\text{L}/\text{min}/1,73 \text{ }\mu\text{m}^2$ ), die eine Nierentransplantation oder Dialyse im ersten Jahr nach der Geburt erforderte, beobachtet. Das bedeutet, umso früher ein Oligo- oder Anhydramnion auftritt, desto höher ist die perinatale Mortalität. Der optimale Schwellenwert für die Vorhersage eines negativen Outcomes lag bei 26 Schwangerschaftswochen (Fontanella, van Scheltema, et al., 2019; Laudy & Wladimiroff, 2000).

Eine andere diskutierte Möglichkeit für die Stratifizierung in Gruppen mit günstiger oder ungünstiger Prognose ist die serielle fetale Urinprobenentnahme durch Vesikozentese.

Beurteilt werden die Konzentrationen von Calcium, Natrium, Chlorid und Beta-2-Mikroglobulin im Urin sowie die Osmolalität. Diese werden im Verlauf beurteilt (Clayton & Brock, 2018; Freedman et al., 1997; Johnson et al., 1995; Koch et al., 2021). Jedoch sind die Messungen invasiv und somit mit Komplikationen wie massivem Aszites, Blasenkollaps oder Ablösung der fetalen Membranen verbunden, die die Therapie verzögern oder verhindern können. Zudem ergaben verschiedene Studien keinen Beweis für den Vorhersagewert dieses Verfahrens (Clark et al., 2003; Martínez et al., 2015; Morris et al., 2009).

Die sichere und möglichst frühe Identifikation von LUTO-Patienten spielt eine große Rolle, da sie eine optimale Beratung und Planung der Vorgehensweise ermöglicht.

Weitere umfassendere Studien für ein ganzheitlicheres Verständnis der LUTO-Patienten sind erforderlich. Der bisherige Forschungsschwerpunkt lag klar auf der postnatalen Mortalität und der Nierenfunktion im Verlauf. Hier bleibt weiterhin ungeklärt, ob die fetale Therapie die Nierenfunktion positiv beeinflussen kann. Es ist jedoch ebenfalls wichtig, einen genaueren Überblick über häufige Komorbiditäten bzw. Komplikationen, der Krankheitslast und die allgemeinen Auswirkungen der Krankheit auf die Familie und auf den Patienten zu gewinnen. Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und den kleinen Fallzahlen der unterschiedlichen Behandlungszentren gibt es von Studie zu Studie teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse. Aufgrund dessen sollte eine multizentrische Vergrößerung der Kohorte durch ein LUTO-Register Ziel sein. Diese Pilotstudie kann als Übersichtsarbeit dienen, um zu erfassende Parameter in einem solchen Register festzulegen.

Große Herausforderungen bei den fetalen Interventionen bleiben insbesondere die Verbesserung der pränatalen Diagnostik mit entsprechender Bewertung, die Bestimmung des idealen Patienten für die Intervention und die Auswahl der effektivsten und am wenigsten gefährdenden Interventionstechnik. Aus diesem Grund ist eine ausführliche und interdisziplinäre Beratung von großer Bedeutung. Diese sollte ebenfalls eine sorgsame Aufklärung über die Möglichkeit eines palliativen Vorgehens bzw. eines Schwangerschaftsabbruches beinhalten.

Die Auswahl der richtigen Therapiestrategie ist eine individuelle Entscheidung der Eltern gemeinsam mit den beratenden Ärzten. Sie ist abhängig vom Diagnosezeitpunkt in der Schwangerschaft, dem Schweregrad der Erkrankung und der hiermit verbundenen Prognose des Kindes sowie der elterlichen Ressourcen (Fontanella, van Scheltema, et al., 2019; Ruano et al., 2017).

## 5 Zusammenfassung

Der Begriff *Lower Urinary Tract Obstruction* (LUTO) umfasst kongenitale Fehlbildungen der unteren ableitenden Harnwege, die durch eine Megazystis und abnehmende Fruchtwassermenge auffallen können. Die frühe antenatale Manifestation ist mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate verbunden. Häufigste Ursache bei männlichen Feten ist die posteriore Harnröhrenklappe (PUV), die den Urinabfluss aus der Harnblase behindert. Eine mögliche experimentelle pränatale Therapie in spezialisierten Zentren besteht in der Anlage eines vesicoamniotischen Shunts (VAS). Der Nutzen der pränatalen Therapie bezüglich einer reduzierten Mortalität scheint inzwischen bewiesen zu sein. Ziel der vorliegenden Studie ist die Beobachtung der längerfristigen und ganzheitlichen Entwicklung einer Studienkohorte von pränatal therapierten LUTO-Patienten.

Die postnatale Mortalität in dieser Studie war mit 14 % gering. Im Mittelpunkt der Morbidität der Patienten steht die Nierenfunktion. Diese war trotz fetaler Therapie in erheblichem Maße eingeschränkt. Nach einem Jahr hatten 59 % der Kinder eine Niereninsuffizienz im Stadium 5. Bei den zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Daten hatten alle Patienten eine Einschränkung ihrer Nierenfunktion, mindestens in Stadium 2. Diese Daten unterstützen die Ergebnisse anderer Studien, welche keinen Vorteil der VAS-Therapie im 2. Trimenon bezüglich der Nierenfunktion erkennen lassen. Dementsprechend erfolgte in unserer Studienkohorte im Alter von 3 Jahren eine Dialysetherapie bei 43 % und 29 % der Patienten waren bereits nierentransplantiert. Zum Zeitpunkt der Geburt mit im Mittel 35 Schwangerschaftswochen zeigte sich zunächst noch ein altersentsprechendes Gedeihen. Im Verlauf stellten wir eine eingeschränkte somatische Entwicklung fest. Auch bei der motorischen Entwicklung fielen im ersten Lebensjahr Defizite bei 75 % der Patienten auf. Hingegen schienen die kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten gut zu sein. Häufig detektierte Komorbiditäten waren Kryptorchismen, Leistenhernien und kardiale Auffälligkeiten. In den ersten Lebensjahren können zudem vermehrte Operationen und eine beträchtliche Anzahl an Krankenhaustagen auf die Kinder und ihre Eltern zukommen. Nichtsdestotrotz empfanden die Eltern die Lebensqualität (QoL) der Patienten überwiegend als gut und schätzten die Auswirkungen auf die Familie als gering ein. Zu berücksichtigen sind jedoch die individuell sehr unterschiedlichen Schweregrade und Verläufe. Die ganzheitliche und individuelle Betrachtung der LUTO-Patienten ist daher für die optimale Behandlung und Beratung der Eltern bereits pränatal von großer Wichtigkeit. Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und den kleinen Fallzahlen der unterschiedlichen Behandlungszentren ist die Aussagekraft wie auch in dieser Studie meist limitiert. Aus diesem Grund sollte eine multizentrische Vergrößerung der Kohorte durch ein LUTO-Register das Ziel sein. Diese Pilotstudie kann als Übersichtsarbeit dienen, um zu erfassende Parameter in einem solchen Register festzulegen.

## Literaturverzeichnis

- Abbo, O., Bouali, O., Ballouhey, Q., Mouttalib, S., Lemandat, A., Decramer, S., . . . Galinier, P. (2013). [Is there an outcome difference between posterior urethral valves diagnosed prenatally and postnatally at the time of antenatal screening?]. *Prog Urol*, *23*(2), 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2012.10.015>
- Agarwal, S. (1999). Urethral valves. *BJU Int*, *84*(5), 570-578. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00307.x>
- Agarwal, S. K., & Fisk, N. M. (2001). In utero therapy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, *21*(11), 970-976. <https://doi.org/10.1002/pd.226>
- Al-Refai, A., Ryan, G., & Van Mieghem, T. (2017). Maternal risks of fetal therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, *29*(2), 80-84. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000346>
- Anumba, D. O., Scott, J. E., Plant, N. D., & Robson, S. C. (2005). Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in the northern region of England. *Prenat Diagn*, *25*(1), 7-13. <https://doi.org/10.1002/pd.1074>
- Bajpai, M., Dave, S., & Gupta, D. K. (2001). Factors affecting outcome in the management of posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int*, *17*(1), 11-15. <https://doi.org/10.1007/s003830000496>
- Barnes, C., & Dydyk, A. (2022). *Talipes Equinovarus*. StatPearls Publishing.
- Baudin, M., Herbez, C., Guellec, I., Dhombres, F., Guilbaud, L., Parmentier, C., . . . Ulinski, T. (2022). Predictive factors for survival in patients with oligohydramnios secondary to antenatal kidney disease. *Pediatr Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05800-1>
- Bernardes, L. S., Aksnes, G., Saada, J., Masse, V., Elie, C., Dumez, Y., . . . Benachi, A. (2009). Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol*, *34*(4), 419-423. <https://doi.org/10.1002/uog.6413>
- Berte, N., Vrillon, I., Larmure, O., Gomola, V., Ayav, C., Mazeaud, C., & Lemelle, J. L. (2018). Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. *Prog Urol*, *28*(12), 596-602. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.06.005>
- Biard, J. M., Johnson, M. P., Carr, M. C., Wilson, R. D., Hedrick, H. L., Pavlock, C., & Adzick, N. S. (2005). Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol*, *106*(3), 503-508. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000171117.38929.eb>
- Bildau, J., Enzensberger, C., Degenhardt, J., Kawecky, A., Tenzer, A., Kohl, T., . . . Axt-Fliedner, R. (2014). [Lower urinary tract obstruction (LUTO)--clinical picture, prenatal diagnostics and therapeutic options]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, *218*(1), 18-26. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367042>
- Bilgutay, A. N., Roth, D. R., Gonzales, E. T., Janzen, N., Zhang, W., Koh, C. J., . . . Seth, A. (2016). Posterior urethral valves: Risk factors for progression to renal failure. *J Pediatr Urol*, *12*(3), 179.e171-177. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.10.009>
- Boer, D. P., de Rijke, Y. B., Hop, W. C., Cransberg, K., & Dorresteyn, E. M. (2010). Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol*, *25*(10), 2107-2113. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1533-y>
- Bowling, K., Hart, N., Cox, P., & Srinivas, G. (2017). Management of paediatric hernia. *BMJ*, *359*, j4484. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4484>
- Brownlee, E., Wragg, R., Robb, A., Chandran, H., Knight, M., McCarthy, L., & BAPS-CASS. (2019). Current epidemiology and antenatal presentation of posterior urethral valves: Outcome of BAPS CASS National Audit. *J Pediatr Surg*, *54*(2), 318-321. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.091>
- Capone, V., Persico, N., Berrettini, A., Decramer, S., De Marco, E. A., De Palma, D., . . . Montini, G. (2022). Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nat Rev Urol*, *19*(5), 295-303. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00563-8>
- Chalouhi, G. E., Millischer, A., Mahallati, H., Siauve, N., Melbourne, A., Grevent, D., . . . Salomon, L. J. (2020). The use of fetal MRI for renal and urogenital tract anomalies. *Prenat Diagn*, *40*(1), 100-109. <https://doi.org/10.1002/pd.5610>

- Cheung, K. W., Morris, R. K., & Kilby, M. D. (2019). Congenital urinary tract obstruction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *58*, 78-92. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.003>
- Chitrit, Y., Bourdon, M., Korb, D., Grapin-Dagorno, C., Joinau-Zoulovits, F., Vuillard, E., . . . Oury, J. F. (2016). Posterior urethral valves and vesicoureteral reflux: can prenatal ultrasonography distinguish between these two conditions in male fetuses? *Prenat Diagn*, *36*(9), 831-837. <https://doi.org/10.1002/pd.4868>
- Cho, Y., & Johnson, D. W. (2014). Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis*, *64*(2), 278-289. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.02.025>
- Clark, T. J., Martin, W. L., Divakaran, T. G., Whittle, M. J., Kilby, M. D., & Khan, K. S. (2003). Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, *102*(2), 367-382. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00577-5](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00577-5)
- Clayton, D. B., & Brock, J. W. (2018). Current State of Fetal Intervention for Lower Urinary Tract Obstruction. *Curr Urol Rep*, *19*(1), 12. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0760-9>
- Clemens, H. J., Schubert, G. E., & Baumüller, A. (1986). *Entwicklung, Anatomie und Fehlbildungen des Urogenitalsystems*. J. F. Bergmann Verlag. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-97808-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-97808-1_1)
- Cnatingius, S., Johansson, S., & Razaz, N. (2020). Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. *N Engl J Med*, *383*(1), 49-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915075>
- Cohen, J., Lévassieur, S., Simpson, L., Miller, R., & Freud, L. (2019). Fetal cardiac findings and hemodynamic changes associated with severe lower urinary tract obstruction in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *54*(6), 780-785. <https://doi.org/10.1002/uog.20271>
- Coleman, R., King, T., Nicoara, C. D., Bader, M., McCarthy, L., Chandran, H., & Parashar, K. (2015). Nadir creatinine in posterior urethral valves: How high is low enough? *J Pediatr Urol*, *11*(6), 356.e351-355. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.06.008>
- Colodny, A. H. (1987). Antenatal diagnosis and management of urinary abnormalities. *Pediatr Clin North Am*, *34*(5), 1365-1381. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36336-2](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36336-2)
- Cozzi, D. A., Morgante, D., Frediani, S., Iaconelli, R., Ceccanti, S., Mele, E., & Cozzi, F. (2011). Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. *Urology*, *77*(5), 1209-1212. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.08.014>
- DeFoor, W., Clark, C., Jackson, E., Reddy, P., Minevich, E., & Sheldon, C. (2008). Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Urol*, *180*(4 Suppl), 1705-1708; discussion 1708. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.090>
- Dejardin, A., Robert, A., & Goffin, E. (2007). Intra-peritoneal pressure in PD patients: relationship to intra-peritoneal volume, body size and PD-related complications. *Nephrol Dial Transplant*, *22*(5), 1437-1444. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl745>
- Deshpande, A. V. (2018). Current strategies to predict and manage sequelae of posterior urethral valves in children. *Pediatr Nephrol*, *33*(10), 1651-1661. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3815-0>
- Dinneen, M. D., Dhillon, H. K., Ward, H. C., Duffy, P. G., & Ransley, P. G. (1993). Antenatal diagnosis of posterior urethral valves. *Br J Urol*, *72*(3), 364-369. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1993.tb00734.x>
- Drozd, D., Drozd, M., Gretz, N., Möhring, K., Mehls, O., & Schäfer, K. (1998). Progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol*, *12*(8), 630-636. <https://doi.org/10.1007/s004670050517>
- Edouga, D., Hugué, B., Gasser, B., Bussièrès, L., & Laborde, K. (2001). Recovery after relief of fetal urinary obstruction: morphological, functional and molecular aspects. *Am J Physiol Renal Physiol*, *281*(1), F26-37. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.281.1.F26>
- Elder, J. S. (1997). Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am*, *44*(5), 1299-1321. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70558-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70558-7)

- Elder, J. S., Duckett, J. W., & Snyder, H. M. (1987). Intervention for fetal obstructive uropathy: has it been effective? *Lancet*, *2*(8566), 1007-1010. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92567-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92567-0)
- Fontanella, F., Duin, L., Adama van Scheltema, P. N., Cohen-Overbeek, T. E., Pajkrt, E., Bekker, M., . . . Bilardo, C. M. (2019). Antenatal Workup of Early Megacystis and Selection of Candidates for Fetal Therapy. *Fetal Diagn Ther*, *45*(3), 155-161. <https://doi.org/10.1159/000488282>
- Fontanella, F., Duin, L. K., Adama van Scheltema, P. N., Cohen-Overbeek, T. E., Pajkrt, E., Bekker, M., . . . Bilardo, C. M. (2018). Prenatal diagnosis of LUTO: improving diagnostic accuracy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *52*(6), 739-743. <https://doi.org/10.1002/uog.18990>
- Fontanella, F., Maggio, L., Verheij, J. B. G. M., Duin, L. K., Adama Van Scheltema, P. N., Cohen-Overbeek, T. E., . . . Bilardo, C. M. (2019). Fetal megacystis: a lot more than LUTO. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *53*(6), 779-787. <https://doi.org/10.1002/uog.19182>
- Fontanella, F., van Scheltema, P. N. A., Duin, L., Cohen-Overbeek, T. E., Pajkrt, E., Bekker, M. N., . . . Bilardo, C. M. (2019). Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *53*(4), 520-524. <https://doi.org/10.1002/uog.19172>
- Freedman, A. L., Bukowski, T. P., Smith, C. A., Evans, M. I., Berry, S. M., Gonzalez, R., & Johnson, M. P. (1997). Use of urinary beta-2-microglobulin to predict severe renal damage in fetal obstructive uropathy. *Fetal Diagn Ther*, *12*(1), 1-6. <https://doi.org/10.1159/000264415>
- Freedman, A. L., Johnson, M. P., Smith, C. A., Gonzalez, R., & Evans, M. I. (1999). Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet*, *354*(9176), 374-377. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11006-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11006-1)
- Frese, S., Weigert, A., Hoppe, B., Feldkötter, M., Ludwig, M., Weber, S., . . . Hilger, A. C. (2019). A classic twin study of lower urinary tract obstruction: Report of 3 cases and literature review. *Low Urin Tract Symptoms*, *11*(2), O85-O88. <https://doi.org/10.1111/luts.12222>
- Ghi, T., Sotiriadis, A., Calda, P., Da Silva Costa, F., Raine-Fenning, N., Alfirevic, Z., . . . (ISUOG), I. S. o. U. i. O. a. G. (2016). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *48*(2), 256-268. <https://doi.org/10.1002/uog.15945>
- Goldstein, S. L., Graham, N., Burwinkle, T., Warady, B., Farrah, R., & Varni, J. W. (2006). Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol*, *21*(6), 846-850. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0081-y>
- Goldstein, S. L., Rosburg, N. M., Warady, B. A., Seikaly, M., McDonald, R., Limbers, C., & Varni, J. W. (2009). Pediatric end stage renal disease health-related quality of life differs by modality: a PedsQL ESRD analysis. *Pediatr Nephrol*, *24*(8), 1553-1560. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1174-1>
- Gotoh, T., Asano, Y., Seki, T., Nonomura, K., & Koyanagi, T. (1991). [Unilateral massive vesicoureteral reflux associated with congenital mechanical obstruction of lower urinary tract]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, *82*(2), 225-231. <https://doi.org/10.5980/jpnjurol1989.82.225>
- Gottschalk, I., Berg, C., Menzel, T., Abel, J. S., Kribs, A., Dübbers, M., . . . Weber, E. C. (2023). Single-center outcome analysis of 46 fetuses with megacystis after intrauterine vesico-amniotic shunting with the Somatex®intrauterine shunt. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06905-6>
- Grandjean, H., Larroque, D., & Levi, S. (1999). The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*, *181*(2), 446-454. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70577-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70577-6)
- Graupner, O., Enzensberger, C., Götte, M., Wolter, A., Müller, V., Kawecky, A., . . . Axt-Fliedner, R. (2019). Myocardial function in fetuses with lower urinary tract obstruction: Is there a cardiac remodeling effect due to renal damage? *Prenat Diagn*, *39*(7), 495-504. <https://doi.org/10.1002/pd.5453>
- Haeri, S. (2015). Fetal Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO): a practical review for providers. *Matern Health Neonatol Perinatol*, *1*, 26. <https://doi.org/10.1186/s40748-015-0026-1>
- Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, *27*(3), 363-373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>

- Harrison, M. R., Nakayama, D. K., Noall, R., & de Lorimier, A. A. (1982). Correction of congenital hydronephrosis in utero II. Decompression reverses the effects of obstruction on the fetal lung and urinary tract. *J Pediatr Surg*, *17*(6), 965-974. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(82\)80476-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(82)80476-4)
- Harrison, M. R., Ross, N., Noall, R., & de Lorimier, A. A. (1983). Correction of congenital hydronephrosis in utero. I. The model: fetal urethral obstruction produces hydronephrosis and pulmonary hypoplasia in fetal lambs. *J Pediatr Surg*, *18*(3), 247-256. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(83\)80094-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(83)80094-3)
- Hassett, S., Smith, G. H., & Holland, A. J. (2012). Prune belly syndrome. *Pediatr Surg Int*, *28*(3), 219-228. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-3046-6>
- Heikkilä, J., Holmberg, C., Kyllönen, L., Rintala, R., & Taskinen, S. (2011). Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. *J Urol*, *186*(6), 2392-2396. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.109>
- Hutson, J. M., Balic, A., Nation, T., & Southwell, B. (2010). Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg*, *19*(3), 215-224. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.04.001>
- Hutton, K. A., Thomas, D. F., Arthur, R. J., Irving, H. C., & Smith, S. E. (1994). Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol*, *152*(2 Pt 2), 698-701. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32684-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32684-8)
- Hwang, D. Y., Dworschak, G. C., Kohl, S., Saisawat, P., Vivante, A., Hilger, A. C., . . . Hildebrandt, F. (2014). Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*, *85*(6), 1429-1433. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.508>
- Ichikawa, I., Kuwayama, F., Pope, J. C., Stephens, F. D., & Miyazaki, Y. (2002). Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int*, *61*(3), 889-898. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00188.x>
- Jank, M., Stein, R., & Younsi, N. (2021). Postnatal Management in Congenital Lower Urinary Tract Obstruction With and Without Prenatal Vesicoamniotic Shunt. *Front Pediatr*, *9*, 635950. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.635950>
- Johnson, M. P., Corsi, P., Bradfield, W., Hume, R. F., Smith, C., Flake, A. W., . . . Evans, M. I. (1995). Sequential urinalysis improves evaluation of fetal renal function in obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol*, *173*(1), 59-65. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90170-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90170-1)
- Jouannic, J. M., Hyett, J. A., Pandya, P. P., Gulbis, B., Rodeck, C. H., & Jauniaux, E. (2003). Perinatal outcome in fetuses with megacystis in the first half of pregnancy. *Prenat Diagn*, *23*(4), 340-344. <https://doi.org/10.1002/pd.593>
- Kaefler, M., Peters, C. A., Retik, A. B., & Benacerraf, B. B. (1997). Increased renal echogenicity: a sonographic sign for differentiating between obstructive and nonobstructive etiologies of in utero bladder distension. *J Urol*, *158*(3 Pt 2), 1026-1029.
- Kagan, M., Pleniceanu, O., & Vivante, A. (2022). The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*, *37*(10), 2231-2243. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05420-1>
- Keefe, D. T., Kim, J. K., Mackay, E., Chua, M., Van Mieghem, T., Yadav, P., . . . Rickard, M. (2021). Predictive accuracy of prenatal ultrasound findings for lower urinary tract obstruction: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Prenat Diagn*, *41*(9), 1039-1048. <https://doi.org/10.1002/pd.6025>
- Keil, C., Bedei, I., Sommer, L., Koemhoff, M., Axt-Flidner, R., Köhler, S., & Weber, S. (2021). Fetal therapy of LUTO (lower urinary tract obstruction) - a follow-up observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1988562>
- Kilby, M., Khan, K., Morris, K., Daniels, J., Gray, R., Magill, L., . . . Group, P. C. S. (2007). PLUTO trial protocol: percutaneous shunting for lower urinary tract obstruction randomised controlled trial. *BJOG*, *114*(7), 904-905, e901-904. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01382.x>
- Koch, A., Favre, R., Weingertner, A. S., Zaloszcyc, A., Kohler, M., Guerra, F., . . . Sananès, N. (2021). Evaluation of Sequential Urine Analysis when Selecting Candidates for Vesicoamniotic Shunting in Lower Urinary Tract Obstruction. *Fetal Diagn Ther*, *48*(4), 265-271. <https://doi.org/10.1159/000514911>
- Kohl, S., Habbig, S., Weber, L. T., & Liebau, M. C. (2021). Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr*, *8*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40348-021-00112-0>



- Kohlhase, J. (2000). SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat*, 16(6), 460-466. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200012\)16:6<460::AID-HUMU2>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200012)16:6<460::AID-HUMU2>3.0.CO;2-4)
- Kolvenbach, C. M., Dworschak, G. C., Frese, S., Japp, A. S., Schuster, P., Wenzlitschke, N., . . . Hilger, A. C. (2019). Rare Variants in BNC2 Are Implicated in Autosomal-Dominant Congenital Lower Urinary-Tract Obstruction. *Am J Hum Genet*, 104(5), 994-1006. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.03.023>
- Kozinszky, Z., Sikovanyecz, J., & Pásztor, N. (2014). Severe midtrimester oligohydramnios: treatment strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 26(2), 67-76. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000051>
- Kurtz, M. P., Koh, C. J., Jamail, G. A., Sangi-Haghpeykar, H., Shamshirsaz, A. A., Espinoza, J., . . . Ruano, R. (2016). Factors associated with fetal shunt dislodgement in lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, 36(8), 720-725. <https://doi.org/10.1002/pd.4850>
- Laudy, J. A., & Wladimiroff, J. W. (2000). The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16(5), 482-494. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00252.x>
- Lee, K. H., Gee, H. Y., & Shin, J. I. (2017). Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investig Clin Urol*, 58(Suppl 1), S4-S13. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.S1.S4>
- Loder, R. T., Guiboux, J. P., Bloom, D. A., & Hensinger, R. N. (1992). Musculoskeletal aspects of prune-belly syndrome. Description and pathogenesis. *Am J Dis Child*, 146(10), 1224-1229. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1992.02160220110034>
- Lowsley, O. S. (1914). CONGENITAL MALFORMATION OF THE POSTERIOR URETHRA. *Ann Surg*, 60(6), 733-741. <https://doi.org/10.1097/00000658-191412000-00009>
- Maggio, L., Carr, S. R., Watson-Smith, D., O'Brien, B. M., Lopes, V., Muratore, C. S., & Luks, F. I. (2015). Iatrogenic Preterm Premature Rupture of Membranes after Fetoscopic Laser Ablative Surgery. *Fetal Diagn Ther*, 38(1), 29-34. <https://doi.org/10.1159/000369250>
- Malin, G., Tonks, A. M., Morris, R. K., Gardosi, J., & Kilby, M. D. (2012). Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG*, 119(12), 1455-1464. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03476.x>
- Malin, G. L., Morris, R. K., & Khan, K. S. (2010). Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340, c1471. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1471>
- Mandal, S., Goel, A., Kumar, M., Singh, M. K., Singh, V., Sankhwar, S. N., . . . Dalela, D. (2013). Use of holmium:YAG laser in posterior urethral valves: another method of fulguration. *J Pediatr Urol*, 9(6 Pt B), 1093-1097. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.03.015>
- Martínez, J. M., Masoller, N., Devlieger, R., Passchyn, E., Gómez, O., Rodo, J., . . . Gratacós, E. (2015). Laser ablation of posterior urethral valves by fetal cystoscopy. *Fetal Diagn Ther*, 37(4), 267-273. <https://doi.org/10.1159/000367805>
- Matsell, D. G., Mok, A., & Tarantal, A. F. (2002). Altered primate glomerular development due to in utero urinary tract obstruction. *Kidney Int*, 61(4), 1263-1269. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00274.x>
- Medrano, G. R., Berlin, K. S., & Hobart Davies, W. (2013). Utility of the PedsQL™ family impact module: assessing the psychometric properties in a community sample. *Qual Life Res*, 22(10), 2899-2907. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0422-9>
- Mehler, K., Beck, B. B., Kaul, I., Rahimi, G., Hoppe, B., & Kribs, A. (2011). Respiratory and general outcome in neonates with renal oligohydramnios--a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 26(11), 3514-3522. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr046>
- Mehler, K., Gottschalk, I., Burgmaier, K., Volland, R., Büscher, A. K., Feldkötter, M., . . . Habbig, S. (2018). Prenatal parental decision-making and postnatal outcome in renal oligohydramnios. *Pediatr Nephrol*, 33(4), 651-659. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3812-3>
- Mitsniefes, M. M. (2012). Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 23(4), 578-585. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111115>

- Moaddab, A., Nassr, A. A., Belfort, M. A., & Shamshirsaz, A. A. (2017). Ethical issues in fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, *43*, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.02.005>
- Morris, R. K., Malin, G. L., Khan, K. S., & Kilby, M. D. (2009). Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. *BJOG*, *116*(10), 1290-1299. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02194.x>
- Morris, R. K., Malin, G. L., Quinlan-Jones, E., Middleton, L. J., Hemming, K., Burke, D., . . . Group, P. v. s. i. L. U. T. O. P. C. (2013). Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*, *382*(9903), 1496-1506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60992-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60992-7)
- Morris, R. K., Middleton, L. J., Malin, G. L., Quinlan-Jones, E., Daniels, J., Khan, K. S., . . . Group, P. C. (2015). Outcome in fetal lower urinary tract obstruction: a prospective registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *46*(4), 424-431. <https://doi.org/10.1002/uog.14808>
- Moscardi, P. R. M., Katsoufis, C. P., Jahromi, M., Blachman-Braun, R., DeFreitas, M. J., Kozakowski, K., . . . Alam, A. (2018). Prenatal renal parenchymal area as a predictor of early end-stage renal disease in children with vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *J Pediatr Urol*, *14*(4), 320.e321-320.e326. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.07.004>
- Nakai, H., Asanuma, H., Shishido, S., Kitahara, S., & Yasuda, K. (2003). Changing concepts in urological management of the congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT. *Pediatr Int*, *45*(5), 634-641. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2003.01782.x>
- Nassr, A. A., Hessami, K., Shazly, S. A., Meshinchi, N., Corroenne, R., Espinoza, J., . . . Shamshirsaz, A. A. (2021). Perinatal outcomes of iatrogenic chorioamniotic separation following fetoscopic surgery: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *58*(3), 347-353. <https://doi.org/10.1002/uog.23588>
- Nassr, A. A., Shazly, S. A. M., Abdelmagied, A. M., Araujo Júnior, E., Tonni, G., Kilby, M. D., & Ruano, R. (2017). Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *49*(6), 696-703. <https://doi.org/10.1002/uog.15988>
- Nef, S., Neuhaus, T. J., Spartà, G., Weitz, M., Buder, K., Wisser, J., . . . Laube, G. F. (2016). Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur J Pediatr*, *175*(5), 667-676. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2687-1>
- Nicolaou, N., Renkema, K. Y., Bongers, E. M., Giles, R. H., & Knoers, N. V. (2015). Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*, *11*(12), 720-731. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>
- Nyirady, P., Thiruchelvam, N., Fry, C. H., Godley, M. L., Winyard, P. J., Peebles, D. M., . . . Cuckow, P. M. (2002). Effects of in utero bladder outflow obstruction on fetal sheep detrusor contractility, compliance and innervation. *J Urol*, *168*(4 Pt 1), 1615-1620. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000030163.89771.61>
- O'Hare, E. M., Jelin, A. C., Miller, J. L., Ruano, R., Atkinson, M. A., Baschat, A. A., & Jelin, E. B. (2019). Amnioinfusions to Treat Early Onset Anhydramnios Caused by Renal Anomalies: Background and Rationale for the Renal Anhydramnios Fetal Therapy Trial. *Fetal Diagn Ther*, *45*(6), 365-372. <https://doi.org/10.1159/000497472>
- Oktar, T., Salabas, E., Acar, O., Atar, A., Nane, I., Ander, H., & Ziylan, O. (2013). Residual valve and stricture after posterior urethral valve ablation: how to evaluate? *J Pediatr Urol*, *9*(2), 184-187. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.01.016>
- Osorio, S., Rivillas, N. D., & Martinez, J. A. (2021). Urofacial (ochoa) syndrome: A literature review. *J Pediatr Urol*, *17*(2), 246-254. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.01.017>
- Pellegrino, C., Capitanucci, M. L., Forlini, V., Zaccara, A., Lena, F., Sollini, M. L., . . . Mosiello, G. (2022). Posterior urethral valves: Role of prenatal diagnosis and long-term management of bladder function; a single center point of view and review of literature. *Front Pediatr*, *10*, 1057092. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1057092>

- Peters, C. A., Carr, M. C., Lais, A., Retik, A. B., & Mandell, J. (1992). The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urol*, *148*(2 Pt 2), 503-509. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36640-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36640-5)
- Pico, H., Dabadie, A., Bourliere-Najean, B., Philip, N., Capelle, M., Aschero, A., . . . Gorincour, G. (2014). Contribution of the foetal uro-MRI in the prenatal diagnosis of uronephropathies. *Diagn Interv Imaging*, *95*(6), 573-578. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.02.011>
- Poutamo, J., Vanninen, R., Partanen, K., & Kirkinen, P. (2000). Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*, *79*(1), 65-71.
- Quintero, R. A., Johnson, M. P., Romero, R., Smith, C., Arias, F., Guevara-Zuloaga, F., . . . Evans, M. I. (1995). In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet*, *346*(8974), 537-540. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91381-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91381-5)
- Rajab, A., Freeman, N. V., & Patton, M. (1996). The frequency of posterior urethral valves in Oman. *Br J Urol*, *77*(6), 900-904. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1996.98624.x>
- Ramachandran, V., Edwards, C. F., & Bichianu, D. C. (2020). Inguinal Hernia in Premature Infants. *Neoreviews*, *21*(6), e392-e403. <https://doi.org/10.1542/neo.21-6-e392>
- Razaz, N., Cnattingius, S., & Joseph, K. S. (2019). Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ*, *365*, l1656. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1656>
- Roby, R., Benachi, A., Daikha-Dahmane, F., Martinovich, J., Dumez, Y., & Ville, Y. (2005). Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *25*(5), 478-482. <https://doi.org/10.1002/uog.1878>
- Ruano, R. (2011). Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, *31*(7), 667-674. <https://doi.org/10.1002/pd.2736>
- Ruano, R., Dunn, T., Braun, M. C., Angelo, J. R., & Safdar, A. (2017). Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr Nephrol*, *32*(10), 1871-1878. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3593-8>
- Ruano, R., Safdar, A., Au, J., Koh, C. J., Gargollo, P., Shamshirsaz, A. A., . . . Braun, M. C. (2016). Defining and predicting 'intrauterine fetal renal failure' in congenital lower urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol*, *31*(4), 605-612. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3246-8>
- Ruano, R., Sananes, N., Sangi-Haghpeykar, H., Hernandez-Ruano, S., Moog, R., Becmeur, F., . . . Favre, R. (2015). Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *45*(4), 452-458. <https://doi.org/10.1002/uog.14652>
- Ruidiaz-Gómez, K. S., & Higuaita-Gutiérrez, L. F. (2021). Impact of chronic kidney disease on health-related quality of life in the pediatric population: meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*, *97*(5), 478-489. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.10.013>
- Rychik, J., McCann, M., Tian, Z., Bebbington, M., & Johnson, M. P. (2010). Fetal cardiovascular effects of lower urinary tract obstruction with giant bladder. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *36*(6), 682-686. <https://doi.org/10.1002/uog.7664>
- Sacco, A., Van der Veecken, L., Bagshaw, E., Ferguson, C., Van Mieghem, T., David, A. L., & Deprest, J. (2019). Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*, *39*(4), 251-268. <https://doi.org/10.1002/pd.5421>
- Saccone, G., D'Alessandro, P., Escolino, M., Esposito, R., Arduino, B., Vitagliano, A., . . . Zullo, F. (2020). Antenatal intervention for congenital fetal lower urinary tract obstruction (LUTO): a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, *33*(15), 2664-2670. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1555704>
- Sananes, N., Cruz-Martinez, R., Favre, R., Ordorica-Flores, R., Moog, R., Zaloszy, A., . . . Ruano, R. (2016). Two-year outcomes after diagnostic and therapeutic fetal cystoscopy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, *36*(4), 297-303. <https://doi.org/10.1002/pd.4771>
- Sanna-Cherchi, S., Ravani, P., Corbani, V., Parodi, S., Haupt, R., Piaggio, G., . . . Ghiggeri, G. M. (2009). Renal outcome in patients with congenital anomalies of

- the kidney and urinary tract. *Kidney Int*, 76(5), 528-533.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2009.220>
- Schierbaum, L. M., Schneider, S., Herms, S., Sivalingam, S., Fabian, J., Reutter, H., . . . Hilger, A. C. (2021). Genome-Wide Survey for Microdeletions or -Duplications in 155 Patients with Lower Urinary Tract Obstructions (LUTO). *Genes (Basel)*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/genes12091449>
- Schwartz, G. J., Feld, L. G., & Langford, D. J. (1984). A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*, 104(6), 849-854. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80479-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80479-5)
- Schwartz, G. J., Haycock, G. B., Edelmann, C. M., & Spitzer, A. (1976). A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 58(2), 259-263.
- Schwartz, G. J., Muñoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 20(3), 629-637. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
- Schönfelder, E. M., Knüppel, T., Tasic, V., Miljkovic, P., Konrad, M., Wühl, E., . . . Group, E. T. (2006). Mutations in Uroplakin IIIA are a rare cause of renal hypodysplasia in humans. *Am J Kidney Dis*, 47(6), 1004-1012.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.02.177>
- Song, R., & Yosypiv, I. V. (2011). Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*, 26(3), 353-364. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1629-4>
- Strizek, B., Gottschalk, I., Recker, F., Weber, E., Flöck, A., Gembruch, U., . . . Berg, C. (2020). Vesicoamniotic shunting for fetal megacystis in the first trimester with a Somatex. *Arch Gynecol Obstet*, 302(1), 133-140.  
<https://doi.org/10.1007/s00404-020-05598-z>
- Stuart, H. M., Roberts, N. A., Burgu, B., Daly, S. B., Urquhart, J. E., Bhaskar, S., . . . Newman, W. G. (2013). LRIG2 mutations cause urofacial syndrome. *Am J Hum Genet*, 92(2), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.12.002>
- Tanaka, K., Koike, J., Obayashi, J., Seki, Y., Nagae, H., Manabe, S., . . . Kitagawa, H. (2015). Pressure limited vesico-amniotic shunt allows normal lung growth in a fetal lamb model of obstructive uropathy. *J Pediatr Surg*, 50(12), 2063-2067.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.029>
- Thomas, I. T., & Smith, D. W. (1974). Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia. *J Pediatr*, 84(6), 811-815. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80753-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80753-5)
- Tisekar, O. R., & Ajith Kumar, A. K. (2022). *Hypoplastic Lung Disease*. StatPearls Publishing.
- Varni, J. W., Seid, M., & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*, 39(8), 800-812.  
<https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
- Varni, J. W., Sherman, S. A., Burwinkle, T. M., Dickinson, P. E., & Dixon, P. (2004). The PedsQL Family Impact Module: preliminary reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes*, 2, 55. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-55>
- Verbitsky, M., Westland, R., Perez, A., Kiryluk, K., Liu, Q., Krithivasan, P., . . . Sanna-Cherchi, S. (2019). The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet*, 51(1), 117-127.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0281-y>
- Vinit, N., Bessières, B., Spaggiari, E., Heidet, L., Gubler, M. C., Dreux, S., . . . Collaborators. (2022). Pathological and sonographic review of early isolated severe lower urinary tract obstruction and implications for prenatal treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 59(4), 513-521. <https://doi.org/10.1002/uog.23718>
- Vinit, N., Gueneuc, A., Bessières, B., Dreux, S., Heidet, L., Salomon, R., . . . Ville, Y. (2020). Fetal Cystoscopy and Vesicoamniotic Shunting in Lower Urinary Tract Obstruction: Long-Term Outcome and Current Technical Limitations. *Fetal Diagn Ther*, 47(1), 74-83. <https://doi.org/10.1159/000500569>
- Wang, C. Y., Davoodi-Semiromi, A., Shi, J. D., Yang, P., Huang, Y. Q., Agundez, J. A., . . . She, J. X. (2003). High resolution mapping and mutation analyses of candidate genes in the urofacial syndrome (UFS) critical region. *Am J Med Genet A*, 119A(1), 9-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20042>
- Weber, S., Mir, S., Schlingmann, K. P., Nürnberg, G., Becker, C., Kara, P. E., . . . Schaefer, F. (2005). Gene locus ambiguity in posterior urethral valves/prune-

- belly syndrome. *Pediatr Nephrol*, 20(8), 1036-1042.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-005-1977-7>
- Weber, S., Moriniere, V., Knüppel, T., Charbit, M., Dusek, J., Ghiggeri, G. M., . . . Salomon, R. (2006). Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol*, 17(10), 2864-2870. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030277>
- Weber, S., Taylor, J. C., Winyard, P., Baker, K. F., Sullivan-Brown, J., Schild, R., . . . Burdine, R. D. (2008). SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol*, 19(5), 891-903.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2006111282>
- Weber, S., Thiele, H., Mir, S., Toliat, M. R., Sozeri, B., Reutter, H., . . . Wolf, A. S. (2011). Muscarinic Acetylcholine Receptor M3 Mutation Causes Urinary Bladder Disease and a Prune-Belly-like Syndrome. *Am J Hum Genet*, 89(5), 668-674. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.10.007>
- Wheatley, J. M., Stephens, F. D., & Hutson, J. M. (1996). Prune-belly syndrome: ongoing controversies regarding pathogenesis and management. *Semin Pediatr Surg*, 5(2), 95-106.
- Wilson, R. D., & Nelson, G. (2021). Evaluation of the Fetal Therapy Evidence in Lower Urinary Tract Obstruction: Would an ERAS Guideline Improve Outcomes? *Fetal Diagn Ther*, 48(7), 504-516. <https://doi.org/10.1159/000517624>
- Wittel, U. A. (2010). Nabelhernie. *DoctorConsult - The Journal. Wissen für Klinik und Praxis.*, 1(3), 167-169. <https://doi.org/10.1016/j.dcjwkp.2010.10.004>
- Wolff, F., & Schaefer, R. (1994). [Oligohydramnios--perinatal complications and diseases in mother and child]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 54(3), 139-143.  
<https://doi.org/10.1055/s-2007-1023569>
- Wu, S., & Johnson, M. P. (2009). Fetal lower urinary tract obstruction. *Clin Perinatol*, 36(2), 377-390, x. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.03.010>
- Wullich, B. Z., Klaus Dieter. (2000). *Genetik von Krankheiten des Urogenitalsystems* (1 ed.). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-59589-9>
- Xu, R., Zhou, J., Zhou, Q., & Zeng, S. (2020). Decreased biventricular myocardial deformation in fetuses with lower urinary tract obstruction. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20(1), 459. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03152-y>
- Yang, S. F., Liu, C. J., Yang, W. C., Chang, C. F., Yang, C. Y., Li, S. Y., & Lin, C. C. (2015). The risk factors and the impact of hernia development on technique survival in peritoneal dialysis patients: a population-based cohort study. *Perit Dial Int*, 35(3), 351-359. <https://doi.org/10.3747/pdi.2013.00139>
- Ylinen, E., Ala-Houhala, M., & Wikström, S. (2004). Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. *Pediatr Nephrol*, 19(8), 874-879. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1474-4>
- Young, H. H., Frontz, W. A., & Baldwin, J. C. (2002). Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol*, 3: 289-365, 1919. *J Urol*, 167(1), 265-267; discussion 268.

## Anhangsverzeichnis

1. Fragebögen	71
1.1. Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung	71
1.2. Fragebogen zur Auswirkung auf die Familie	86
1.3. Erweiterter Fragebogen: Studie zum Outcome von Patienten mit LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction) nach interventioneller antenataler Therapie	89
2. Antworten der Eltern zu „Würden Sie gerne Eltern vor der Entscheidung zur Therapie bzw. keiner Therapie etwas raten?“	91
3. Ethikvotum	93
4. Lebenslauf	94
5. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	95
6. Danksagung	96
7. Ehrenwörtliche Erklärung	97

## Anhang

### 1. Fragebögen

#### 1.1. Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung

ID-Nr. _____
Datum: _____

# PedsQL™

## Fragebogen Chronische Nierenkrankheit

Version 3.0 - German (Switzerland)

### FRAGEBOGEN FÜR ÄLTERE KINDER (8-12 Jahre)

#### ANLEITUNG

Kinder mit chronischer Nierenkrankheit haben manchmal besondere Probleme. Bitte sage uns, **wie sehr** diese Dinge im **VERGANGENEN Monat ein Problem** für dich waren, indem du die zutreffende Zahl ankreuzt:

- 0 Es war **nie** ein Problem
- 1 Es war **fast nie** ein Problem
- 2 Es war **manchmal** ein Problem
- 3 Es war **oft** ein Problem
- 4 Es war **fast immer** ein Problem

Es gibt keine «richtigen» oder «falschen» Antworten.  
Wenn Du eine Frage nicht verstehst, bitte um Hilfe.

Hattest du im **VERGANGENEN Monat** folgende **Probleme**?

<b>PROBLEME MIT ALLGEMEINER ERSCHÖPFUNG</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. Ich habe mich müde gefühlt	0	1	2	3	4
2. Ich habe mich körperlich schwach gefühlt (nicht stark)	0	1	2	3	4
3. Ich habe mich zu müde gefühlt, um Dinge zu tun, die ich gern tue	0	1	2	3	4
4. Ich habe mich zu müde gefühlt, um Zeit mit Freunden zu verbringen	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME IN BEZUG AUF DIE NIERENKRANKHEIT</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. Mein Gesicht war geschwollen	0	1	2	3	4
2. Mir war schwindlig	0	1	2	3	4
3. Ich hatte Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
4. Ich war durstig	0	1	2	3	4
5. Ich hatte Muskelkrämpfe	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER BEHANDLUNG</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. Es ist mir schwergefallen, daran zu denken, meine Medikamente zu nehmen	0	1	2	3	4
2. Ich mochte es nicht, wie ich mich gefühlt habe, nachdem ich meine Medikamente genommen hatte	0	1	2	3	4
3. Es ist mir schwergefallen, so viel zu trinken, wie ich sollte	0	1	2	3	4
4. Ich war verärgert, wenn ich nicht das essen konnte, was ich wollte	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME BEIM ZUSAMMENSEIN MIT FAMILIE UND GLEICHALTRIGEN</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. Es war schwierig für mich, wenn andere Leute meine Krankheit nicht verstanden haben	0	1	2	3	4
2. Ich konnte wegen meiner Behandlung nichts mit meiner Familie unternehmen	0	1	2	3	4
3. Ich habe mich wegen meiner Behandlung ausgeschlossen gefühlt, weil ich nichts mit meinen Freunden unternehmen konnte	0	1	2	3	4



Hattest du im **VERGANGENEN Monat** folgende **Probleme**?

<b>PROBLEME MIT SORGEN</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. Ich habe mir Sorgen darüber gemacht, ob die medizinischen Behandlungen wirken	0	1	2	3	4
2. Ich habe mir Sorgen gemacht, dass ich vielleicht operiert werden muss	0	1	2	3	4
3. Ich habe mir Sorgen gemacht, dass ich vielleicht lange Zeit krank sein werde	0	1	2	3	4
4. Ich habe mir Sorgen gemacht, dass ich vielleicht im Spital bleiben muss	0	1	2	3	4
5. Ich habe mir Sorgen um meinen Blutdruck gemacht	0	1	2	3	4
6. Ich habe mir Sorgen gemacht, dass ich krank werden könnte, wenn ich meine Medikamente nicht nehme	0	1	2	3	4
7. Ich habe mir Sorgen um mein Gewicht gemacht	0	1	2	3	4
8. Ich habe mir Sorgen gemacht, dass ich vielleicht eine Infektion bekommen könnte	0	1	2	3	4
9. Ich hatte Angst vor Nadelstichen (z. B. bei Spritzen, Blutuntersuchungen, Infusionen)	0	1	2	3	4
10. Ich hatte Angst vor den Ergebnissen meiner Blutuntersuchungen	0	1	2	3	4
<b>PROBLEME MIT DER WAHRNEHMUNG DES AUSSEHENS</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. Ich möchte es nicht, dass andere meine Narben sehen	0	1	2	3	4
2. Ich fand es schlimm, dass ich nicht so alt aussehe wie andere Kinder in meinem Alter	0	1	2	3	4
3. Ich habe mich dafür geschämt, dass meine Medikamente mein Aussehen verändern	0	1	2	3	4
<b>PROBLEME MIT DER KOMMUNIKATION</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. Es ist mir schwergefallen, den Ärzten oder Schwestern zu sagen, wie es mir geht	0	1	2	3	4
2. Es ist mir schwergefallen, den Ärzten oder Schwestern Fragen zu stellen	0	1	2	3	4
3. Es ist mir schwergefallen, anderen Menschen im Spital (z. B. Spieltherapeuten, Ernährungsberatern, Sozialarbeitern) zu erklären, wie ich mich fühle	0	1	2	3	4
4. Es ist mir schwergefallen, anderen Menschen meine Krankheit zu erklären	0	1	2	3	4
5. Es ist mir schwergefallen, meinen Eltern zu sagen, wie ich mich fühle	0	1	2	3	4

ID-Nr. \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Fragebogen Chronische Nierenkrankheit

Version 3.0 - German (Switzerland)

### ELTERNFRAGEBOGEN FÜR ÄLTERE KINDER (8-12 Jahre)

#### ANLEITUNG

Kinder mit chronischer Nierenkrankheit haben manchmal besondere Probleme. Auf der folgenden Seite finden Sie eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Ihr Kind** ein Problem darstellen. Bitte sagen Sie uns, **wie sehr** diese Dinge im **VERGANGENEN Monat ein Problem** für **Ihr Kind** waren, indem Sie die zutreffende Zahl ankreuzen:

- 0 Es war **nie** ein Problem
- 1 Es war **fast nie** ein Problem
- 2 Es war **manchmal** ein Problem
- 3 Es war **oft** ein Problem
- 4 Es war **fast immer** ein Problem

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.  
Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, bitten Sie um Hilfe.

Hatte Ihr Kind im **VERGANGENEN Monat** folgende **Probleme**?

<b>PROBLEME MIT ALLGEMEINER ERSCHÖPFUNG Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. fühlte sich müde	0	1	2	3	4
2. fühlte sich körperlich schwach (nicht stark)	0	1	2	3	4
3. fühlte sich zu müde, um Dinge zu tun, die es gern tut	0	1	2	3	4
4. fühlte sich zu müde, um Zeit mit Freunden zu verbringen	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME IN BEZUG AUF DIE NIERENKRANKHEIT Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hatte Schwellungen im Gesicht	0	1	2	3	4
2. fühlte sich schwindlig	0	1	2	3	4
3. hatte Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
4. hatte Durst	0	1	2	3	4
5. hatte Muskelkrämpfe	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER BEHANDLUNG Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hatte Schwierigkeiten, daran zu denken, seine Medikamente einzunehmen	0	1	2	3	4
2. mochte nicht, wie es sich fühlte, nachdem es seine Medikamente genommen hatte	0	1	2	3	4
3. hatte Schwierigkeiten, die Menge an Flüssigkeit zu trinken, die es trinken sollte	0	1	2	3	4
4. war verärgert, wenn es nicht das essen konnte, was es wollte	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME BEIM ZUSAMMENSEIN MIT FAMILIE UND GLEICHALTRIGEN Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hatte Schwierigkeiten damit, wenn andere seine Krankheit nicht verstanden	0	1	2	3	4
2. konnte aufgrund seiner Behandlung nichts mit der Familie unternehmen	0	1	2	3	4
3. fühlte sich aufgrund seiner Behandlung von Aktivitäten mit seinen Freunden ausgeschlossen	0	1	2	3	4

Hatte Ihr Kind im **VERGANGENEN Monat** folgende **Probleme**?

<b>PROBLEME MIT SORGEN Mein Kind...</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. hat sich Sorgen darüber gemacht, ob die medizinischen Behandlungen wirken	0	1	2	3	4
2. hat sich Sorgen gemacht, dass es vielleicht operiert werden muss	0	1	2	3	4
3. hat sich Sorgen gemacht, dass es lange Zeit krank sein wird	0	1	2	3	4
4. hat sich Sorgen gemacht, dass es im Spital bleiben muss	0	1	2	3	4
5. hat sich Sorgen um seinen Blutdruck gemacht	0	1	2	3	4
6. hat sich Sorgen gemacht, dass es krank werden könnte, wenn es seine Medikamente nicht nimmt	0	1	2	3	4
7. hat sich Sorgen wegen seines Gewichts gemacht	0	1	2	3	4
8. hat sich Sorgen gemacht, eine Infektion zu bekommen	0	1	2	3	4
9. hatte Angst vor Nadelstichen (d. h. Injektionen, Bluttests, intravenöse Infusionen)	0	1	2	3	4
10. hatte Angst vor den Ergebnissen seiner Blutuntersuchungen	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER WAHRNEHMUNG DES AUSSEHENS Mein Kind...</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. mochte es nicht, dass andere seine Narben sehen	0	1	2	3	4
2. hatte Schwierigkeiten damit, nicht so alt wie andere Kinder in seinem Alter auszusehen	0	1	2	3	4
3. schämte sich dafür, dass seine Medikamente sein Aussehen verändern	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER KOMMUNIKATION Mein Kind...</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. hatte Schwierigkeiten, den Ärzten und dem Pflegepersonal zu sagen, wie es sich fühlt	0	1	2	3	4
2. hatte Schwierigkeiten, den Ärzten und dem Pflegepersonal Fragen zu stellen	0	1	2	3	4
3. hatte Schwierigkeiten, anderen Personen im Spital (z. B. Spieltherapeuten, Ernährungsberatern, Sozialarbeitern) zu sagen, wie es sich fühlt	0	1	2	3	4
4. hatte Schwierigkeiten, anderen zu erklären, was es für eine Krankheit hat	0	1	2	3	4
5. hatte Schwierigkeiten, seinen Eltern zu erklären, wie es sich fühlt	0	1	2	3	4

ID-Nr. _____
Datum: _____

# PedsQL™

## Fragebogen Chronische Nierenkrankheit

Version 3.0 - German (Switzerland)

### FRAGEBOGEN FÜR JÜNGERE KINDER (5-7 Jahre)

Anleitung für den Interviewer:

***Ich werde dich jetzt zu einigen Dingen befragen, die für manche Kinder schwer oder schlimm sein können. Ich möchte von dir wissen, wie schwer oder schlimm diese Dinge für dich sind.***

Zeigen Sie dem Kind die Antworttafel und deuten Sie beim Vorlesen auf die entsprechenden Gesichter.

***Wenn es überhaupt nicht schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das lachende Gesicht.***

***Wenn es manchmal schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das mittlere Gesicht.***

***Wenn es sehr schwer oder schlimm für dich ist, dann zeige bitte auf das schlecht gelaunte Gesicht.***

***Ich lese dir nun die Fragen vor. Als Antwort zeigst du bitte auf eines der Gesichter, je nachdem, wie schwer oder schlimm das für dich ist. Probieren wir einmal ein Beispiel:***

	Überhaupt nicht	Manchmal	Sehr
Ist es schwer für dich, mit den Fingern zu schnipsen?	😊	😐	😞

Bitte Sie das Kind, mit den Fingern zu schnipsen, damit Sie sehen, ob es die Frage richtig beantwortet hat. Wiederholen Sie die Frage, wenn Reaktion und Antwort des Kindes nicht zusammenpassen.

**Denke nun daran, wie es dir in den letzten Wochen gegangen ist. Höre bitte genau zu, wenn ich dir die Fragen stelle und sage mir bei jeder Frage, wie das bei dir war.**

Nachdem Sie die jeweilige Frage gestellt haben, zeigen Sie auf die Antworttafel. Wenn das Kind zögert und nicht zu verstehen scheint, wie es antworten soll, lesen Sie ihm die drei Antwortmöglichkeiten vor und zeigen Sie dabei auf das jeweilige Gesicht.

<b>PROBLEME MIT ALLGEMEINER ERSCHÖPFUNG</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Sehr</b>
1. Hast du dich müde gefühlt?	0	2	4
2. Hast du dich körperlich schwach gefühlt (nicht stark)?	0	2	4
3. Hast du dich zu müde gefühlt, um Dinge zu tun, die du gern tust?	0	2	4
4. Hast du dich zu müde gefühlt, um Zeit mit deinen Freunden zu verbringen?	0	2	4

**Bitte denke daran, dass du mir sagst, wie das in den letzten Wochen bei dir war.**

<b>PROBLEME IN BEZUG AUF DIE NIERENKRANKHEIT</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Sehr</b>
1. War dein Gesicht geschwollen?	0	2	4
2. War dir schwindlig?	0	2	4
3. Hattest du Kopfschmerzen?	0	2	4
4. Warst du durstig?	0	2	4
5. Hattest du Muskelkrämpfe?	0	2	4

<b>PROBLEME MIT DER BEHANDLUNG</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Sehr</b>
1. Ist es dir schwergefallen, daran zu denken, deine Medikamente zu nehmen?	0	2	4
2. Mochtest du nicht, wie du dich gefühlt hast, nachdem du deine Medikamente genommen hattest?	0	2	4
3. Ist es dir schwergefallen, so viel zu trinken, wie du solltest?	0	2	4
4. Hast du dich geärgert, wenn du nicht das essen konntest, was du wolltest?	0	2	4

**Denke nun daran, wie es dir in den letzten Wochen gegangen ist. Höre bitte genau zu, wenn ich dir die Fragen stelle und sage mir bei jeder Frage, wie das bei dir war.**

<b>PROBLEME BEIM ZUSAMMENSEIN MIT FAMILIE UND GLEICHALTRIGEN</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Sehr</b>
1. War es schlimm für dich, wenn andere Leute deine Krankheit nicht verstanden haben?	0	2	4
2. Konntest du wegen deiner Behandlung nichts mit deiner Familie unternehmen?	0	2	4
3. Hast du dich wegen deiner Behandlung ausgeschlossen gefühlt, weil du nichts mit deinen Freunden unternehmen konntest?	0	2	4

<b>PROBLEME MIT SORGEN</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Sehr</b>
1. Hast du dir Sorgen gemacht, ob deine Medikamente überhaupt wirken?	0	2	4
2. Hast du dir Sorgen gemacht, dass du vielleicht operiert werden musst?	0	2	4
3. Hast du dir Sorgen gemacht, dass du vielleicht lange Zeit krank sein wirst?	0	2	4
4. Hast du dir Sorgen gemacht, dass du vielleicht im Spital bleiben musst?	0	2	4
5. Hast du dir Sorgen um deinen Blutdruck gemacht?	0	2	4
6. Hast du dir Sorgen gemacht, dass du krank werden könntest, wenn du deine Medikamente nicht nimmst?	0	2	4
7. Hast du dir Sorgen um dein Gewicht gemacht?	0	2	4
8. Hast du dir Sorgen gemacht, dass du vielleicht eine Infektion bekommen könntest?	0	2	4
9. Hattest du Angst vor Nadelstichen (z. B. bei Spritzen, Blutuntersuchungen, Infusionen)?	0	2	4
10. Hattest du Angst vor den Ergebnissen deiner Blutuntersuchungen?	0	2	4

<b>PROBLEME MIT DER WAHRNEHMUNG DES AUSSEHENS</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Sehr</b>
1. Hat es dich gestört, wenn andere deine Narben gesehen haben?	0	2	4
2. Fandest du es schlimm, dass du nicht so alt aussiehst wie andere Kinder in deinem Alter?	0	2	4
3. Hast du dich dafür geschämt, dass deine Medikamente dein Aussehen verändern?	0	2	4

**Denke nun daran, wie es dir in den letzten Wochen gegangen ist. Höre bitte genau zu, wenn ich dir die Fragen stelle und sage mir bei jeder Frage, wie das bei dir war.**

PROBLEME MIT DER KOMMUNIKATION	Überhaupt nicht	Manchmal	Sehr
1. Ist es dir schwergefallen, den Ärzten oder Schwestern zu sagen, wie du dich fühlst?	0	2	4
2. Ist es dir schwergefallen, den Ärzten oder Schwestern Fragen zu stellen?	0	2	4
3. Ist es dir schwergefallen, anderen Menschen im Spital (z. B. Spieltherapeuten, Ernährungsberatern, Sozialarbeitern) zu erklären, wie du dich fühlst?	0	2	4
4. Ist es dir schwergefallen, anderen deine Krankheit zu erklären?	0	2	4
5. Ist es dir schwergefallen, deinen Eltern zu erklären, wie du dich fühlst?	0	2	4

## Wie schwer oder wie schlimm war das für dich?

Überhaupt nicht



Manchmal



Sehr





ID-Nr. \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Fragebogen Chronische Nierenkrankheit

Version 3.0 - German (Switzerland)

### ELTERNFRAGEBOGEN FÜR JÜNGERE KINDER (5-7 Jahre)

#### ANLEITUNG

Kinder mit chronischer Nierenkrankheit haben manchmal besondere Probleme. Auf der folgenden Seite finden Sie eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Ihr Kind** ein Problem darstellen. Bitte sagen Sie uns, **wie sehr** diese Dinge im **VERGANGENEN Monat ein Problem** für **Ihr Kind** waren, indem Sie die zutreffende Zahl ankreuzen:

- 0 Es war **nie** ein Problem
- 1 Es war **fast nie** ein Problem
- 2 Es war **manchmal** ein Problem
- 3 Es war **oft** ein Problem
- 4 Es war **fast immer** ein Problem

Es gibt keine «richtigen» oder «falschen» Antworten.  
Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, bitten Sie um Hilfe.

Hatte Ihr Kind im **VERGANGENEN Monat** folgende **Probleme**?

<b>PROBLEME MIT ALLGEMEINER ERSCHÖPFUNG Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. fühlte sich müde	0	1	2	3	4
2. fühlte sich körperlich schwach (nicht stark)	0	1	2	3	4
3. fühlte sich zu müde, um Dinge zu tun, die es gern tut	0	1	2	3	4
4. fühlte sich zu müde, um Zeit mit Freunden zu verbringen	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME IN BEZUG AUF DIE NIERENKRANKHEIT Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hatte Schwellungen im Gesicht	0	1	2	3	4
2. fühlte sich schwindlig	0	1	2	3	4
3. hatte Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
4. hatte Durst	0	1	2	3	4
5. hatte Muskelkrämpfe	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER BEHANDLUNG Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hatte Schwierigkeiten, daran zu denken, seine Medikamente einzunehmen	0	1	2	3	4
2. mochte nicht, wie es sich fühlte, nachdem es seine Medikamente genommen hatte	0	1	2	3	4
3. hatte Schwierigkeiten, die Menge an Flüssigkeit zu trinken, die es trinken sollte	0	1	2	3	4
4. war verärgert, wenn es nicht das essen konnte, was es wollte	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME BEIM ZUSAMMENSEIN MIT FAMILIE UND GLEICHALTRIGEN Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hatte Schwierigkeiten damit, wenn andere seine Krankheit nicht verstanden haben	0	1	2	3	4
2. konnte aufgrund seiner Behandlung nichts mit der Familie unternehmen	0	1	2	3	4
3. fühlte sich aufgrund seiner Behandlung von Aktivitäten mit seinen Freunden ausgeschlossen	0	1	2	3	4

Hatte Ihr Kind im **VERGANGENEN Monat** folgende **Probleme**?

<b>PROBLEME MIT SORGEN Mein Kind...</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. hat sich Sorgen darüber gemacht, ob die medizinischen Behandlungen wirken	0	1	2	3	4
2. hat sich Sorgen gemacht, dass es vielleicht operiert werden muss	0	1	2	3	4
3. hat sich Sorgen gemacht, dass es lange Zeit krank sein wird	0	1	2	3	4
4. hat sich Sorgen gemacht, dass es im Spital bleiben muss	0	1	2	3	4
5. hat sich Sorgen um seinen Blutdruck gemacht	0	1	2	3	4
6. hat sich Sorgen gemacht, dass es krank werden könnte, wenn es seine Medikamente nicht nimmt	0	1	2	3	4
7. hat sich Sorgen wegen seines Gewichts gemacht	0	1	2	3	4
8. hat sich Sorgen gemacht, eine Infektion zu bekommen	0	1	2	3	4
9. hatte Angst vor Nadelstichen (d. h. Injektionen, Bluttests, intravenöse Infusionen)	0	1	2	3	4
10. hatte Angst vor den Ergebnissen seiner Blutuntersuchungen	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER WAHRNEHMUNG DES AUSSEHENS Mein Kind...</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. mochte es nicht, dass andere seine Narben sehen	0	1	2	3	4
2. hatte Schwierigkeiten damit, nicht so alt wie andere Kinder in seinem Alter auszusehen	0	1	2	3	4
3. schämte sich dafür, dass seine Medikamente sein Aussehen verändern	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER KOMMUNIKATION Mein Kind...</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Oft</b>	<b>Fast immer</b>
1. hatte Schwierigkeiten, den Ärzten und dem Pflegepersonal zu sagen, wie es sich fühlt	0	1	2	3	4
2. hatte Schwierigkeiten, den Ärzten und dem Pflegepersonal Fragen zu stellen	0	1	2	3	4
3. hatte Schwierigkeiten, anderen Personen im Spital (z. B. Spieltherapeuten, Ernährungsberatern, Sozialarbeitern) zu sagen, wie es sich fühlt	0	1	2	3	4
4. hatte Schwierigkeiten, anderen zu erklären, was es für eine Krankheit hat	0	1	2	3	4
5. hatte Schwierigkeiten, seinen Eltern zu erklären, wie es sich fühlt	0	1	2	3	4

ID-Nr. \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Fragebogen Chronische Nierenkrankheit

Version 3.0 - German (Switzerland)

### ELTERNFRAGEBOGEN FÜR KLEINKINDER (2-4 Jahre)

#### ANLEITUNG

Kinder mit chronischer Nierenkrankheit haben manchmal besondere Probleme. Auf der folgenden Seite finden Sie eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Ihr Kind** ein Problem darstellen. Bitte sagen Sie uns, **wie sehr** diese Dinge im **VERGANENEN Monat ein Problem** für **Ihr Kind** waren, indem Sie die zutreffende Zahl ankreuzen:

- 0 Es war **nie** ein Problem
- 1 Es war **fast nie** ein Problem
- 2 Es war **manchmal** ein Problem
- 3 Es war **oft** ein Problem
- 4 Es war **fast immer** ein Problem

Es gibt keine «richtigen» oder «falschen» Antworten.  
Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, bitten Sie um Hilfe.

Hatte Ihr Kind im **VERGANGENEN Monat** folgende **Probleme**?

<b>PROBLEME MIT ALLGEMEINER ERSCHÖPFUNG Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. fühlte sich müde	0	1	2	3	4
2. fühlte sich körperlich schwach (nicht stark)	0	1	2	3	4
3. fühlte sich zu müde, um Dinge zu tun, die es gern tut	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME IN BEZUG AUF DIE NIERENKRANKHEIT Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hatte Schwellungen im Gesicht	0	1	2	3	4
2. hatte Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
3. hatte Durst	0	1	2	3	4
4. hatte Muskelkrämpfe	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT DER BEHANDLUNG Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. mochte nicht, wie es sich fühlte, nachdem es seine Medikamente genommen hatte	0	1	2	3	4
2. hatte Schwierigkeiten, die Menge an Flüssigkeit zu trinken, die es trinken sollte	0	1	2	3	4
3. war verärgert, wenn es nicht das essen konnte, was es wollte	0	1	2	3	4

<b>PROBLEME MIT SORGEN Mein Kind...</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
1. hat sich Sorgen gemacht, dass es vielleicht operiert werden muss	0	1	2	3	4
2. hat sich Sorgen gemacht, dass es im Spital bleiben muss	0	1	2	3	4
3. hatte Angst vor Nadelstichen (d. h. Injektionen, Bluttests, intravenöse Infusionen)	0	1	2	3	4

## 1.2. Fragebogen zur Auswirkung auf die Familie

ID-Nr.:	_____
Datum:	_____

# PedsQL™

## Modul zu Auswirkungen auf die Familie

Version 2.0 - German (Germany)

### ELTERNFRAGEBOGEN

#### ANLEITUNG

In Familien mit Kindern treten manchmal aufgrund der Gesundheit des Kindes bestimmte Sorgen oder Schwierigkeiten auf. Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Liste von Dingen, die möglicherweise ein Problem für **Sie** sein können. Bitte sagen Sie uns, ob diese Dinge in den **vergangenen 4 WOCHEN ein Problem für Sie** waren, indem Sie die zutreffende Zahl ankreuzen:

- 0** es war **nie** ein Problem
- 1** es war **fast nie** ein Problem
- 2** es war **manchmal** ein Problem
- 3** es war **häufig** ein Problem
- 4** es war **fast immer** ein Problem

Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.  
Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, bitten Sie um Hilfe.

Hatten **Sie** in den **vergangenen 4 WOCHEN** wegen des Gesundheitszustands Ihres Sohnes/Ihrer Tochter folgende Probleme oder Schwierigkeiten?

<b>Probleme IM KÖRPERLICHEN BEREICH</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Häufig	Fast immer
1. Ich habe mich tagsüber müde gefühlt	0	1	2	3	4
2. Ich habe mich müde gefühlt, wenn ich morgens aufgewacht bin	0	1	2	3	4
3. Ich habe mich zu müde gefühlt, um Dinge zu tun, die ich gerne tue	0	1	2	3	4
4. Ich bekam Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
5. Ich fühlte mich körperlich schwach	0	1	2	3	4
6. Mir war schlecht	0	1	2	3	4
<b>Probleme IM EMOTIONALEN BEREICH</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Häufig	Fast immer
1. Ich war ängstlich	0	1	2	3	4
2. Ich war traurig	0	1	2	3	4
3. Ich war wütend	0	1	2	3	4
4. Ich war frustriert	0	1	2	3	4
5. Ich war hilflos oder ohne Hoffnung	0	1	2	3	4
<b>Probleme IM UMGANG MIT ANDEREN</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Häufig	Fast immer
1. Ich fühlte mich von anderen Menschen isoliert	0	1	2	3	4
2. Ich hatte Mühe, von anderen Unterstützung zu bekommen	0	1	2	3	4
3. Es war schwer, Zeit für Unternehmungen mit anderen zu finden	0	1	2	3	4
4. Ich hatte nicht genug Energie für Unternehmungen mit anderen	0	1	2	3	4
<b>Probleme IM KOGNITIVEN BEREICH</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Häufig	Fast immer
1. Ich hatte Schwierigkeiten, meine Aufmerksamkeit auf Dinge gerichtet zu halten	0	1	2	3	4
2. Ich hatte Schwierigkeiten, mir zu merken, was Leute mir erzählen	0	1	2	3	4
3. Ich hatte Schwierigkeiten, mir Dinge zu merken, die ich gerade gehört habe	0	1	2	3	4
4. Ich hatte Schwierigkeiten, schnell zu denken	0	1	2	3	4
5. Ich hatte Mühe, mich zu erinnern, was ich gerade gedacht habe	0	1	2	3	4
<b>KOMMUNIKATIONSPROBLEME</b>	Nie	Fast nie	Manchmal	Häufig	Fast immer
1. Ich hatte das Gefühl, dass andere Menschen die Situation meiner Familie nicht verstehen	0	1	2	3	4
2. Es fiel mir schwer, mit anderen über den Gesundheitszustand meines Sohnes/meiner Tochter zu sprechen	0	1	2	3	4
3. Es fiel mir schwer, den Ärzten und Krankenschwestern zu sagen, wie es mir geht	0	1	2	3	4

Hatten **Sie** in den **vergangenen 4 WOCHEN** wegen des Gesundheitszustands Ihres Sohnes/Ihrer Tochter folgende Probleme oder Schwierigkeiten?

<b>SORGEN</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Häufig</b>	<b>Fast Immer</b>
1. Ich habe mir Sorgen gemacht, ob die Medikamente, die mein Sohn/meine Tochter bekommt, wirken	0	1	2	3	4
2. Ich habe mir Sorgen über die Nebenwirkungen der Medikamente/der medizinischen Behandlung meines Sohnes/meiner Tochter gemacht	0	1	2	3	4
3. Ich habe mir Sorgen gemacht, wie andere auf die Erkrankung meines Sohnes/meiner Tochter reagieren	0	1	2	3	4
4. Ich habe mir Sorgen gemacht, wie die Krankheit meines Sohnes/meiner Tochter sich auf andere Familienmitglieder auswirkt	0	1	2	3	4
5. Ich habe mir Sorgen um die Zukunft meines Sohnes/meiner Tochter gemacht	0	1	2	3	4

#### ANLEITUNG

Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Ihre Familie** ein Problem darstellen. Bitte sagen Sie uns, ob diese Dinge in den **vergangenen 4 WOCHEN ein Problem für Ihre Familie** waren.

Hatte **Ihre Familie** in den **vergangenen 4 WOCHEN** wegen des Gesundheitszustands Ihres Sohnes/Ihrer Tochter folgende Probleme oder Schwierigkeiten?

<b>Probleme BEI ALLTAGSAKTIVITÄTEN</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Häufig</b>	<b>Fast Immer</b>
1. Unternehmungen mit der Familie haben mehr Zeit und Mühe gekostet	0	1	2	3	4
2. Schwierigkeiten, Zeit zu finden für die Erledigung von Aufgaben im Haushalt	0	1	2	3	4
3. Zu müde zu sein, um Aufgaben im Haushalt zu erledigen	0	1	2	3	4

<b>Probleme MIT BEZIEHUNGEN INNERHALB DER FAMILIE</b>	<b>Nie</b>	<b>Fast nie</b>	<b>Manchmal</b>	<b>Häufig</b>	<b>Fast Immer</b>
1. Mangel an Kommunikation zwischen Familienmitgliedern	0	1	2	3	4
2. Konflikte zwischen Familienmitgliedern	0	1	2	3	4
3. Schwierigkeiten, als Familie gemeinsam Entscheidungen zu treffen	0	1	2	3	4
4. Schwierigkeiten, Familienprobleme gemeinsam zu lösen	0	1	2	3	4
5. Stress oder Spannungen zwischen Familienmitgliedern	0	1	2	3	4



1.3. Erweiterter Fragebogen: Studie zum Outcome von Patienten mit LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction) nach interventioneller antenataler Therapie



Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin • Baldingerstraße • 35033 Marburg

ID-Nummer:  
Datum:



Standort Marburg  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

**Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II**  
mit den Schwerpunkten Pädiatrische Nephrologie,  
Transplantationsnephrologie und Allgem. Pädiatrie

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Weber  
E-Mail: stefanie.weber@med.uni-marburg.de

Sekretariat: Frau Rühmann  
Telefon: 06421/58-62671  
Telefax: 06421/58-66824  
E-Mail: katharina.ruehmann@uk-gm.de

**Erweiterter Fragebogen: „Studie zum Outcome von Patienten mit LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction) nach interventioneller antenataler Therapie“**

Beantworten Sie die Fragen 1 und 2 in Hinblick auf die letzten 4 Wochen. Die restlichen Fragen (3-8) beziehen sich nur auf die Aufklärung bzw. Beratung vor dem Therapieverfahren und bedürfen keiner zeitlichen Einordnung.

	Nie	Fast nie	Manchmal	Häufig	Sehr häufig
1. Wie oft denken Sie darüber nach, dass Sie sich in Bezug auf die pränatale Therapie womöglich hätten anders entscheiden sollen?					
2. Wie oft denken Sie darüber nach, dass Sie sich in Bezug auf die pränatale Therapie richtig entschieden haben?					

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Sitz der Gesellschaft: Gießen  
Amtsgericht Gießen HRB 6384  
www.ukgm.de

Geschäftsführung  
Dr. Günther K. Weiß (Vors.)  
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)  
Dr. Christiane Hinc-Kneip  
Prof. Dr. Harald Renz

Aufsichtsratsvorsitzender  
Dr. Dr. Martin Siebert

	Sehr schlecht	Schlecht	Mittel	Gut	Sehr gut
3. Wie haben Sie die Aufklärung bzw. Beratung vor der pränatalen Therapie im Allgemeinen empfunden?  Im Speziellen bezüglich der folgenden Aspekte:					
(a) Aufklärung über den operativen Eingriff/Komplikationen?					
(b) Aufklärung über die möglichen Folgeerkrankungen (Herz (-Kreislauf) /Lunge)?					
(c) Aufklärung über das Risiko einer lebenslangen chronischen Nierenerkrankung bis hin zu lebenslanger Nierenersatztherapie?					
4. Konnten Sie vor der Geburt Ihres Kindes das Ausmaß der Erkrankung und ihre Folgen abschätzen?					

5. Von Ärzten welcher Fachrichtungen wurden Sie beraten/ aufgeklärt vor der Intervention?

- Gynäkologie (Frauenheilkunde)
- (Pränatal-) Chirurgie
- Pädiatrie (Kinder-/ Jugendheilkunde)
- Nephrologie (Nierenheilkunde)

6. Wenn Sie sich nicht ausreichend oder überhaupt nicht aufgeklärt gefühlt haben, hätten Sie sich bei besserer Aufklärung anders entschieden?

- Nein
- Ja

**7. Hätten Sie sich noch zusätzliche/ ausführlichere Informationen gewünscht?**

- Nein
- Wenn ja, welche:

**8. Würden Sie gerne Eltern vor der Entscheidung zur Therapie bzw. keiner Therapie etwas raten? Wenn ja:**

2. Antworten der Eltern zu „Würden Sie gerne Eltern vor der Entscheidung zur Therapie bzw. keiner Therapie etwas raten?“

Datenreihe 4:

„Sich ausführlich mit betroffenen Eltern austauschen. Der Weg mit einem doch sehr kranken Kind ist schwierig. Viele Gespräche mit dem Partner, ob man sich diesen Weg zutraut und es familiär, finanziell, mental möglich ist.“

Datenreihe 5:

„Optimismus hilft ungemein, Kraft zu finden und das Kind das spüren zu lassen. Nicht voreilige Entscheidungen treffen, Zweitmeinung einholen. Sich nicht unter Druck setzen lassen. Keine Angst haben Fragen zu stellen. Versuchen positiv zu bleiben und Ruhe zu bewahren, das Kind spürt Stress. Keine Angst haben jemanden mitzunehmen, der in diesem Moment die richtigen Fragen stellen kann (z.B. Hebamme o.ä.), da man oft überfordert ist, wenn man vor dieser Entscheidung steht, sich alles dann in Ruhe nochmal erklären zu lassen. Sich nicht auf Abbruch drängen lassen (Zweitmeinung ist wichtig!!). Sich austauschen mit Eltern vorgeburtlich erkrankter Kinder, um einen Einblick zu bekommen, Tipps einzuholen (z.B. bfveK e.V.)! Sozialberater parallel kontaktieren, um Infos zu erhalten, welche Hilfe es nachgeburtlich gibt (finanziell, Hilfen bei Antragstellung, Haushaltshilfe, Betreuung, ggf. Behindertenausweis, Jugendamt, Entlastung etc.), diese Aufgabe würde ich einer Person des Vertrauens übergeben zur Entlastung. Urlaub nehmen, oder krankschreiben lassen (für arbeitende Familienmitglieder), um Zeit für die Situation und einen "klareren" Kopf zu haben.“

Datenreihe 12:

„Gute psychologische Betreuung finden (gab es bei uns nicht).“

Datenreihe 14:

„Auf sein Bauchgefühl hören! Austausch über Elternforen nutzen. Und: eine 100%ige Prognose ist nicht möglich! Worst case Szenarien durchsprechen und eigene Grenzen setzen. Das Leben mit einem LUTO-Kind ist nicht vergleichbar mit einem gesunden Kind.“

Datenreihe 17:

„Jeder muss sich der Entscheidung und somit der Zukunft des Kindes bewusst sein und sie auch so treffen. Nur nach guter Aufklärung und einer 100%-Sicherheit Entscheidungen treffen.“

Datenreihe 18:

„Auf das Bauchgefühl hören, man darf es in keinem Fall zu einem gesunden Kind vergleichen. Egal wie gut es ausgeht, es wird immer anders und besonders sein. Wenn die Kinder älter werden und die Fragen kommen: Warum bin ICH krank? Warum bin ICH anders? Darauf muss man auch vorbereitet sein. Und ich bin überaus glücklich, dass es den vorgeburtlichen Eingriff gibt, denn der hat meinem Sohn das Leben geschenkt und eine einigermaßen "gesunde" linke Niere (das war die geschuntete).“

### 3. Ethikvotum



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Frau  
Prof. Dr. Stefanie Weber  
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin II  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Fachbereich Medizin

Dekanat/Ethikkommission

**PD Dr. med. Carola Seifart (Vors.)**

Tel.: 06421 586 6487  
Fax: 06421 586 6585  
Sek.: D. Raiss/S. Hausmann  
E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de  
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360  
35032 Marburg  
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm  
Az.: Studie 143/19

Marburg, den 13.02.2020

**Studie:** "Studie zum Outcome von Patienten mit LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction) nach interventioneller antenataler Therapie".

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihr Schreiben vom 09.01.2020
  - Ethikantrag Version 2, 09.01.2020 und 30.08.2019
  - Information und Einwilligungserklärung für Eltern Version 02, 09.01.2020
  - Information und Einwilligungserklärung für Kinder von 8-11Jahren Version 02, 09.01.2020

Sehr geehrte Frau Professor Weber,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 09.01.2020 (Eingang in der Geschäftsstelle der Ethikkommission am 12.02.2020), in welchem Sie Stellung nehmen zu unserem Gutachten und letzten Schreiben vom 16.12.2019.

Es bestehen nunmehr keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie, sofern Sie die unten aufgeführten Auflagen erfüllen.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

***positiven Ethikkommissionsvotum unter Auflagen***

ab.

**Auflagen:**

In der Patienteninformation und –Einwilligung sind zusätzlich die Kontaktdaten von der/dem Verantwortlichen für die Datenverarbeitung anzugeben. Die Person ist namentlich zu nennen. Zur Orientierung verweisen wir auf die formale Mustervorlage DSGVO, welche Sie auf der Homepage der Ethikkommission finden können.

**Sekretariat: Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr**

**Frau Hausmann Montag – Freitag 12.00 – 14.00 Uhr**

**Kommissionsmitglieder: Prof. Dr. K. Becker, Prof. Dr. F. Czubyko, Prof. Dr. N. Donner-Banzhoff, Dr. B. Greene, Prof. Dr. A. Kirschbaum, Prof. Dr. H. Korbmacher-Steiner, Prof. Dr. R. Maier (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. A. Neubauer, Dr. T. Neubert, B. Nieth, Dr. D. Pedrosa, Prof. Dr. J. Puschke, PD Dr. J.-P. Reese, S. Riedemann, PD Dr. C. Seifart (Vorsitzende), Prof. Dr. Uwe Wagner, Prof. Dr. S. Weber.**

#### 4. Lebenslauf

Persönliche Angaben	Charlotte Hahn geb. 16.03.1996 in Dortmund Steinweg 2 1/2, 35037 Marburg  Staatsangehörigkeit: deutsch Familienstand: ledig
<b>Beruf</b>	
Seit 2022	Universitätsklinikum Marburg Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Assistenzärztin Pädiatrie
<b>Studium</b>	
2015 - 2021	Philipps-Universität Marburg Studium der Humanmedizin
2020 - 2021	Praktisches Jahr 1. Tertial: Pädiatrie, UKGM Marburg 2. Tertial: Innere Medizin, GRN-Klinik Weinheim 3. Tertial: Chirurgie, Klinikum Dortmund
2021	Philipps-Universität Marburg Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2020	Philipps-Universität Marburg Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2017	Philipps-Universität Marburg Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
<b>Forschung</b>	
Seit 2020	Dissertation, Nephrologie Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
2021 und 2023	Abstracts: Jahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie, Marburg  52. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); 30. September – 2. Oktober 2021, digital. 2021; 50: 353-399. doi: 10.5414/NHX02212, Abstract: Langzeit-Outcome von LUTO-Patienten nach interventioneller antenataler Therapie.  54. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); 03. – 06. Mai 2023, Marburg. 2023; 52: 123-178. doi: 10.5414/NHX02301, Abstract: Allgemeine Entwicklung und Lebensqualität von LUTO-Patienten nach interventioneller antenataler Therapie
<b>Schulausbildung</b>	
2014	Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium, Weinheim Allgemeine Hochschulreife

## 5. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Vorklinik:

Dr. Feuser, Prof. Dr. B. Neumüller, Prof. Dr. R. Lill, Prof. Dr. R. Kinscherf, Dr. C. Wrocklage, Prof. Dr. W. Meißner, Prof. Dr. A. Brehm, Prof. Dr. T. Stiewe, Dr. B. Rost, Prof. Dr. M. Rust, Dr. B. Stahl, Dr. M. Wanzel, Prof. Dr. D. Oliver, Prof. Dr. K. Thieme, Prof. Dr. M. Geraedts, Prof. Dr. A. Becker, Prof. Dr. T. Pommerening.

Klinik:

Prof. Dr. C. Denkert, Prof. Dr. M. Jesinghaus, Prof. Dr. Pagenstecher, Dr. Keber, Dr. F. Helmprobst, Prof. Dr. T. Plant, PD Dr. R. Geßner, Prof. Dr. M. Lohoff, Prof. Dr. A. Maisner, Prof. Dr. S. Bauer, Dr. A. Klemmer, Dr. U. Homm, Dr. L. Schmidt, Prof. Dr. H. R. Chung, Prof. Dr. Hirsch, Prof. Dr. Kuhn, Dr. D. Josephs, Dr. S. T. Pöttgen, Dr. C. Wack, Dr. S. Sevinc, Dr. M. Derigs, J. Beckmann, Dr. P. Karschuck, Prof. Dr. S. Vogt, Prof. Dr. Roelcke, PD Dr. Knipper, Prof. Dr. U. Wagner, Dr. M. Jansen, F. Wiemers, Prof. Dr. S. Weber, Prof. Dr. Seitz, PD Dr. H. Printz, Prof. Dr. A. Neubauer, Prof. Dr. J. Schumacher, Dr. A. Viniol, Dr. G. Kalmus, Dr. M. Weske, PD Dr. C. Seifart, Dr. O. Simon, Dr. M. Bopp, Dr. M. Pojskic, Prof. Dr. Kemmling, Prof. Dr. Beeres, Prof. Dr. Pagenstecher, PD Dr. S. Hoch, PD Dr. S. Schulze, Dr. I. Kluge, Dr. N. Cabanel, Dr. A. Thum, Dr. U. Homm, Prof. Dr. C. F. Vogelmeier, Prof. Dr. J. Schäfer, Prof. Dr. W. Pfützner, Prof. Dr. F. Czubayko, Prof. Dr. F. Günther, Prof. Dr. C. Denkert, Prof. Dr. S. Vogt, Prof. Dr. J. Schneider, Prof. Dr. Gerhard Kernbach-Wighton, Dr. L. Schmidt, Dr. J. Figiel, Dr. B. Vojnar, Dr. J. Riera-Knorrenschild, Dr. A. Kussin.

## 6. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Stefanie Weber für die Ermöglichung und die großartige Unterstützung bei der Umsetzung der Promotion.

Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei den Teilnehmenden und ihren Familien für ihre ausführlichen Antworten, die mir einen besseren Einblick gegeben haben.

Meiner Familie zu danken, dafür gibt es viele Gründe. Die Unterstützung bei meiner Dissertation ist einer davon.



## 7. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Studie zum Outcome von Patienten mit LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction) nach interventioneller antenataler Therapie“ in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin unter Leitung von Prof. Dr. Stefanie Weber ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen

Abstract: Langzeit-Outcome von LUTO-Patienten nach interventioneller antenataler Therapie. 52. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); 30. September – 2. Oktober 2021, digital. 2021; 50: 353-399. doi: 10.5414/NHX02212

Abstract: Allgemeine Entwicklung und Lebensqualität von LUTO-Patienten nach interventioneller antenataler Therapie. 54. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); 03. – 06. Mai 2023, Marburg. 2023; 52: 123-178. doi: 10.5414/NHX02301

veröffentlicht.

Marburg, 26.06.2023

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Marburg, 26.06.2023