

Diplomarbeit

Die unilaterale multizystische Nierendysplasie

eingereicht von

Robert Lawrenz

Mat.Nr.:0534353

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde -
Pädiatrische Nephrologie

unter der Anleitung von

**Prof. Dr. Ekkehard Ring und
Ass. Prof. Dr. Christoph Mache**

Ort, Datum: Graz, 20.10.2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.10.2010

Robert Lawrenz

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ekkehard Ring für seine hervorragende Betreuung, wie man sie sich nur wünschen kann, bedanken.

Ganz besonderer Dank gebührt meinen Eltern. Durch ihr Vertrauen und ihre Unterstützung haben sie mir dieses Zweitstudium ermöglicht. Die leider nur selten stattfindenden Abende mit persönlichen und fachlichen Diskussionen, haben mir sehr viel Freude bereitet. Sie haben dazu beigetragen, Lösungen für schwierige Entscheidungen zu finden und mich auf dem Weg unterstützt, ein eigenes medizinethisches Bewusstsein zu entwickeln. Liebe Gloria, lieber Bernd, euch sei diese Arbeit gewidmet.

Meiner Oma Editha möchte ich ebenfalls besonderen Dank aussprechen. Sie hat mich die vielen Jahre meines Studiums emotional und finanziell unterstützt, wodurch sich das Studentenleben stets etwas angenehmer gestalten ließ.

Meine liebe Freundin Marieke hat durch ihr stetiges Korrekturlesen und dank häufigen kritischen Hinterfragens, zur Entstehung dieser Arbeit maßgeblich beigetragen. Für das mir entgegenbrachte Vertrauen, Verständnis und all die Liebe bin ich ihr unendlich dankbar.

Erwähnen möchte ich auch meine Lerngruppe aus Berlin, insbesondere Ines und Phillip. Ohne ihre Hilfe, Geduld und gemeinsames Durchhalten wäre das Vordiplom in Wirtschaftsingenieurwesen nie in Regelstudienzeit möglich gewesen.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Einleitung

Die unilaterale multizystische Nierendysplasie (MCDK) ist mit einer Prävalenz von 1 zu 4300 Lebendgeburten eine der häufigsten angeborenen Nierenfehlbildungen. In der Vergangenheit wurde die MCDK häufig durch eine Nephrektomie entfernt. Mittlerweile hat sich ein Konsensus gebildet, dass Kinder mit einer MCDK eine relativ gute Prognose haben und ein konservatives Follow-up mit regelmäßigen Ultraschallkontrollen adäquat ist. Diskutiert wird aktuell, wie häufig die Patienten mittels Ultraschall untersucht werden müssen und bis zu welchem Lebensalter das Follow-up fortgeführt werden muss, um mögliche Komplikationen wie Hypertonie oder die maligne Entartung zu einem Wilms-Tumor rechtzeitig zu entdecken.

Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden alle MCDK-Patienten, die in den Jahren 1984 bis 2009 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut wurden, berücksichtigt. Die Patientenakten wurden hinsichtlich relevanter Daten zur Epidemiologie, Diagnostik und zum anschließenden Follow-up ausgewertet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 85 Patienten in die Studie aufgenommen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 7,4 Jahre. 55,3% der Patienten waren Mädchen und die MCDK war in 52,4% der Fälle auf der linken Seite lokalisiert. Bei 88,1% der Patienten wurde die Diagnose pränatal gestellt. Ein DMSA- Nierenzintigraphie wurde bei 79,3% und eine Miktionscysturographie (MCU) bei 93,8% der Patienten durchgeführt. Es wurden bei 25,3% auf der ipsilateralen und bei 28,6% auf der kontralateralen Seite begleitende Harntraktfehlbildungen festgestellt. Ein kontralateraler VUR wurde bei 13% beobachtet. Es wurde eine Prävalenz der MCDK im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz für den Zeitraum von 1993 bis 2007 von 1 zu 1839 bestimmt. Die durchschnittliche Zeit, bis es zu einer kompletten Involution der MCDK gekommen war, betrug 9,3 Jahre. In die Berechnung der Involutionsrate wurde der Faktor der neonatalen Länge der MCDK mit einbezogen und es konnte ein hoch signifikanten

Unterschied in der Involutionsrate für die Gruppe 1 (MCDK Länge $\leq 5,4$ cm) im Vergleich zu der Gruppe 2 (MCDK Länge $> 5,4$ cm) festgestellt werden.

Abstract

Introduction

The unilateral multicystic dysplastic Kidney (MCDK) is one of the most common congenital renal malformations, with a prevalence of 1 in 4300 live births. In the past the MCDK were often nephrectomized. Today there is a consensus, that the prognosis for the children with MCDK is good and a conservative long-term follow-up with continuous ultrasound examinations is appropriate. There is a discussion how often the patients have to be examined by ultrasound-scanning of the kidney and how long the follow-up has to be performed to discover possible complications, such as hypertension or malignant development to a Wilms-tumor.

Patients and methods

In this retrospective Study all patients with MCDK who were treated from 1984 to 2009 at the University Clinic for Pediatrics and Adolescent Medicine of Graz were included. The charts were reviewed to collect data about epidemiology, diagnostics and the follow-up.

Results

Overall, 85 patients were included in the study. The mean observation time of the patients was 7.4 years. 55.3% of the patients were girls and the MCDK was located on the left side in 52.3%. In 88.1% the diagnosis was made prenatally. A DMSA renal scintigraphy was performed in 79.3% and 93.8% of the patients underwent a voiding cystourethrography (VCUG). In 25.3% of the patients additional urinary tract abnormalities were found ipsilaterally and in 28.6% on the contralateral side. A contralateral vesicoureteral reflux (VUR) was detected in 13%. The prevalence of the MCDK in the area of the University Clinic for Pediatrics and Adolescent Medicine of Graz was determined for the period from 1993 to 2007 and was 1 in 1839 live births. The mean time to complete involution of the MCDK was 9.3 years. In the calculation of the involution rate we involved the neonatal measured length of the MCDK and we found a highly significant difference between group 1 (MCDK length \leq 5.4 cm) and group 2 (MCDK length $>$ 5.4 cm).

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	IV
Abstract	VI
Abkürzungen	IX
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1. Einleitung.....	1
1.1 Ätiologie / Pathogenese	2
1.1.1 Physiologische Nierenentwicklung.....	2
1.1.2 Pathogenese.....	2
1.2 Epidemiologie.....	4
1.3 Diagnostik	5
1.4 Follow-up.....	8
1.4.1 Wilms-Tumor.....	9
1.4.2 Kontralaterale Niere	11
1.4.3 Involution	12
1.4.4 Hypertonie.....	13
1.4.5 Frequenz und Dauer des Follow-up	14
2. Patienten und Methoden.....	18
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Geschlechterverteilung.....	21
3.2 Alter und Beobachtungszeit	21
3.3 Herkunft der Patienten	22
3.4 Prävalenz	23
3.5 Diagnostik	26
3.5.1 Diagnose – Ultraschall, Szintigraphie.....	26
3.5.2 Miktionszystourethrographie (MCU).....	27

3.5.3	MRT	27
3.6	MCDK.....	27
3.6.1	Seite.....	27
3.6.2	Größe/Länge der MCDK: Involutionsrate.....	27
3.6.3	Ipsilaterale Fehlbildungen	30
3.6.4	Nephrektomie	30
3.7	Kontralaterale Niere	30
3.7.1	Fehlbildungen kontralateral.....	30
3.7.2	Kompensatorische Hypertrophie.....	32
3.8	Genitale Fehlbildungen	32
3.9	Komplikationen.....	33
3.9.1	Chronisches Nierenversagen	33
3.9.2	HWI.....	33
3.9.3	Hypertonus	34
3.9.4	Maligne Entartungen.....	34
3.9.5	Follow-up an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz.....	34
4.	Diskussion	36
4.1	Prävalenz	37
4.2	Involution.....	38
4.3	Follow-up.....	39
4.4	Limitationen der Studie.....	41
5.	Anhang	42
6.	Literaturverzeichnis.....	44
7.	Lebenslauf	49

Abkürzungen

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
DMSA	Dimercaptosuccinat
FB	Fehlbildung
HWI	Harnwegsinfekt
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhaus Informations System
LKH	Landeskrankenhaus
MCDK	Multicystic dysplastic kidney
Medocs	Medizinisches Dokumentationssystem
MRT	Magnetresonanztomographie
SD	Standartabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
US	Ultraschall
VUR	Vesicoureteraler Reflux

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ultraschallbild einer MCDK.....	6
Abbildung 2 Ultraschallbild einer Hydronephrose.....	6
Abbildung 3 MRT (T2) einer MCDK.....	6
Abbildung 4 MRT (T2) einer Hydronephrose.....	6
Abbildung 5 Alter der Patienten.....	22
Abbildung 6 Beobachtungszeit der Patienten.....	22
Abbildung 7 Prävalenz: 1 MCDK Fall pro Lebendgeburten nach Bezirken	24
Abbildung 8 Geographische Verteilung der Prävalenzen	24
Abbildung 9 Prävalenz: 1 MCDK Fall pro Lebendgeburten nach Jahren	25
Abbildung 10 Alter in Monaten bei Durchführung der DMSA-Szintigraphie.....	26
Abbildung 11 Alter in Monaten bei Durchführung der MCU.....	27
Abbildung 12 Boxplot neonatale Länge der MCDK	28
Abbildung 13 Komplette Involutionsrate der MCDK	28
Abbildung 14 Komplette Involutionsrate der MCDK n. neonataler Länge im US..	29
Abbildung 15 ipsilaterale Fehlbildungen.....	30
Abbildung 16 VUR kontralateral in Prozent.....	31
Abbildung 17 Anzahl der Pat. mit HWI nach Alter	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)	1
Tabelle 2 VUR bei Patienten mit unilateraler MCDK nach Schreuder et al.(1)	5
Tabelle 3 US Diagnosekriterien MCDK nach Stuck <i>et al.</i> (25).....	6
Tabelle 4 Zusammenf. von in Studien durchgeführter bzw. empf. Follow-ups	17
Tabelle 5 Auswertungsparameter.....	19
Tabelle 6 Ausgewählte Bezirke der Steiermark zur Bestimmung der Prävalenz..	20
Tabelle 7 Schreuder et al. (1): Studien mit Angaben zur Prävalenz	20
Tabelle 8 Gründe die zum Studienausschluss führten	21
Tabelle 9 Herkunft der Patienten: Bezirke in der Steiermark.....	23
Tabelle 10 Herkunft der Patienten: Bundesländer.....	23
Tabelle 11 Explorative Datenanalyse der Prävalenzen von Schreuder et al.	25
Tabelle 12 Extremwerte der Prävalenzen von Schreuder et al.....	26
Tabelle 13 Klassifikation des vesikoureteralen Reflux nach Lebowitz <i>et al.</i>	31
Tabelle 14 Genitale Fehlbildungen Mädchen	32
Tabelle 15 Genitale Fehlbildungen bei Jungen	32
Tabelle 16 Lebendgeburten in der Steiermark 1993-2000 (56).....	42
Tabelle 17 Lebendgeburten in der Steiermark 2001-2007 (56).....	42
Tabelle 18 Prävalenz der ausgewählten Bezirke der Stmk. f. 1993-2007	43
Tabelle 19 Prävalenz d. Jahre 1993-2007 f. die ausgewählten Bezirke der Stmk.	43

1. Einleitung

Die unilaterale multizystische Nierendysplasie ist mit einer Prävalenz¹ von 1 auf 4300 Lebendgeburten (1), eine der häufigsten angeborenen Nierenfehlbildungen (2,3). Die multizystische Nierendysplasie gehört in die Familie der Erkrankungen, die unter dem Begriff CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) subsumiert werden. In Tabelle 1 sind diese Erkrankungen zusammengefasst (4,5).

Tabelle 1 CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)

Nierenanomalien:

- Nierenaplasie
- Multizystische Nierendysplasie
- Nierenhypoplasie / Nierendysplasie
- Doppelniere

Ureteranomalien:

- Ureterabgangsstenose
- Uretermündungsstenose
- Ektopie des Ureterostiums
- Ureter duplex

Blasen- und Urethrafehlbildungen

Die multizystische Nierendysplasie (MCDK) tritt in der Regel unilateral auf mit einer relativ guten Prognose für die betroffenen Kinder. Bilaterale MCDK sind selten und enden letal (2,6). Es ist allgemein akzeptiert, dass die MCDK eine sporadisch auftretende Erkrankung ist (2). Es existieren jedoch Fallberichte von Familien mit mehreren Kinder mit einer MCDK (7). Vor dem verbreiteten Gebrauch von hochauflösender pränataler Ultraschall Diagnostik wurde die MCKD entweder, wenn sie asymptomatisch war, nicht entdeckt oder hat sich als abdominale Masse in der Neonatalperiode präsentiert (8).

Die MCDK wird in der aktuell gültigen ICD-10 Klassifikation (2010) mit Q61.4 kodiert (9).

¹ „Häufigkeiten von Fehlbildungen werden nach internationaler Übereinkunft nicht als Inzidenz, sondern als Prävalenz angesehen, denn es handelt sich nicht um eine Neuerkrankung sondern um einen Istwert bei Geburt.“(62)

1.1 Ätiologie / Pathogenese

1.1.1 Physiologische Nierenentwicklung

Aus dem intermediären Mesoderm entwickeln sich drei Nierengenerationen: Die Vorniere (Pronephros), die Urniere (Mesonephros) und die Nachniere (Metanephros). Die rudimentäre Vorniere hat keine Funktion. Die Urniere dagegen entwickelt sich für kurze Zeit so weit, dass sie als exkretorisches Organ fetalen Harn produziert. Ab der 5. Woche beginnt sich die definitive Niere zu entwickeln. Sie bildet sich aus dem metanephrogenen Blastem und der Ureterknospe (10,11).

Die weitere Entwicklung der Niere geschieht durch gegenseitige Beeinflussung von Ureterknospe und metanephrogenem Blastem.

Die Ureterknospe dringt in das metanephrogene Blastem ein, verzweigt sich und differenziert sich schließlich in Sammelrohre, Nierenbecken und Ureter. Es werden von der Ureterknospe Signale an das metanephrogene Blastem ausgesendet, die die Entwicklung der Nephrone induzieren (3). Die exkretorische Einheit der Niere, das Nephron, setzt sich zusammen aus dem Nierenkörperchen (Glomerulus und Bowman-Kapsel), dem proximalen Tubulus, der Henle-Schleife und dem distalen Tubulus. Der distale Tubulus und das Sammelrohr (aus der Ureterknospe) verschmelzen miteinander, so dass das Nephron Verbindung mit dem harnableitenden System bekommt (10,11).

Zwischen der 10. und 12. SSW beginnt die Urinproduktion. Ab der 16. SSW bereits größtenteils von der Niere produziert. Das Fruchtwasser besteht ab dem letzten Trimenon überwiegend aus fetalem Harn (12).

1.1.2 Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der MCDK ist noch nicht vollständig geklärt. Es existieren mehrere Theorien zur Entstehung der MCDK. Eine der ersten Hypothesen wurde von Osathanondh und Potter 1964 aufgestellt. Sie vermuteten, dass eine Störung der Interaktion zwischen dem metanephrogenen Blastem und der Ureterknospe verantwortlich ist. Die Ureterknospe beendet frühzeitig ihre Verzweigungsaktivität. Als Folge bleibt die Stimulation des

metanephrogenen Blastems aus und die weitere Differenzierung zu funktionsfähigen Nephronen findet nicht statt (13-15).

Mackie und Stephens fanden eine Korrelation zwischen einer ektopten Lage des Ureterostiums und dem Grad einer Nierendysplasie bzw. -hypoplasie (16). Sie entwickelten daraus die „Ureteric Bud Theory“, die davon ausgeht, dass eine Dysplasie entstehen kann, wenn die Ureterknospe von einer „falschen“ Seite mit dem metanephrogenen Blastem Kontakt aufnimmt. Daraus resultiert zum einen eine gestörte Interaktion zwischen der Ureterknospe und dem metanephrogenen Blastem und zum anderen eine ektope Lage des Ureterostiums in der Blase (3,4,16,17). Mit der ektopten Lage des Ureterostiums geht ein zu kurzer submuköser Tunnel des Ureters einher. Die Klappenfunktion ist defekt und ein vesicoureteraler Reflux kann entstehen. Aus einem embryologischen Ereignis können zwei klinische Manifestationen resultieren: zum einen eine Dysplasie/Hypoplasie und zum anderen ein VUR (17).

Matsell *et al.* haben zwei multizystische dysplastische Nieren von 14 und 19 Wochen alten Feten untersucht. In dieser frühen Phase der Entwicklung haben sie histologisch neben klassisch dysplastischen Arealen auch Inseln von metanephrogenem Blastem gefunden, die von Zonen mit normaler Nephrogenese umgeben waren. Die histologischen Untersuchungen der zahlreichen Zysten lassen vermuten, dass die Zysten aus allen Segmenten des Nephrons entstehen können; einschließlich des Glomerulus, des proximalen Tubulus und dem Sammelrohr (18).

Shibata *et al.* meinen, dass die Ergebnisse von Matsell *et al.* vermuten lassen, dass vor der Entwicklung der Nierendysplasie eine normale Nephrogenese stattfindet. Diese Erkenntnis ist allerdings widersprüchlich zu den oben erläuterten Theorien von Potter und Stephens (19).

Peters *et al.* haben in einer experimentellen Studie an Schafen bei 55 bis 60 Tage alten Feten *in utero* eine komplette Obstruktion des Ureters bzw. der Urethra erzeugt, um die Auswirkungen auf die Nierenentwicklung zu beobachten. Nach 140 Tagen wurden die Nieren extrahiert und histopathologisch untersucht. Als Reaktion auf die Obstruktion haben Peters *et al.* hydronephrotische, zystische und „dysgenetische“ Nieren gefunden (20).

Shibata *et al.* vertreten die Theorie, dass eine intrauterine Harnwegsobstruktion die Ursache für die Entwicklung einer MCDK ist. Vor der Entwicklung der Zysten kommt es zu einer normalen Nephronentwicklung mit Filterfunktion (vgl. Matsell). Entwickelt sich nun eine Harnwegsobstruktion, führt dies zu einer Urinstase und zur Zystogenese. Je nach Entwicklungsstadium bilden sich Zysten aus den verschiedenen Nephronabschnitten, bis hin zu Zysten aus funktionsfähigen Glomeruli. Shibata *et al.* vermuten, dass die Zystenentstehung in den sich entwickelnden Nephronen der initiale pathologische Entstehungsort der Dysplasie ist (19).

Man geht davon aus, dass die MCDK zwar keine hereditäre Erkrankung ist, jedoch wird diskutiert, dass möglicherweise eine genetische Komponente in der Pathogenese vorhanden ist. Mittlerweile sind mehr als 30 Gene bekannt, die an der Embryogenese der Säugetiernieren beteiligt sind. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen in einigen Genen, wie *Agtr2*, *Bmp4*, *Foxc1*, *Pax2* und *Eya1*, gleichzeitig Nieren- und Ureteranomalien auslösen können (4).

1.2 Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten zur MCDK zeigen in der aktuellen Literatur kein einheitliches Bild und basieren in der Regel auf relativ kleinen Fallzahlen.

Schreuder *et al.* haben eine umfangreiche Metaanalyse durchgeführt. Darin werden aus 67 publizierten Studien epidemiologische Daten zur MCDK von insgesamt 3557 Patienten zusammengetragen. 18 Studien enthielten vollständige Angaben zur Prävalenz der MCDK. Insgesamt ergab sich eine Prävalenz von gerundet 1 zu 4300 ($1/4281 \cong 371/1.588.271$) für den Zeitraum von 1986 bis 2008. Es zeigte sich ein Trend mit einem Anstieg der Inzidenz über die Jahre. Dieser Trend ist vermutlich durch die Zunahme der Sensitivität in der Ultraschalldiagnostik zu erklären (1).

Für das Geschlechterverhältnis ermittelten Schreuder *et al.* mit 59,2% Jungen einen signifikanten Überhang des männlichen Geschlechts ($p < 0,0001$, verglichen mit erwarteten 51%). Die MCDK trat mit 53% signifikant häufiger auf der linken Seite auf ($p < 0,02$, verglichen mit erwarteten 50%). Die Diagnose wurde in 80,8% der Fälle pränatal gestellt. Von den 19,2 % der Patienten, die erst postnatal

diagnostiziert wurden, waren für 64,2% eine palpable abdominelle Masse und für 7,1% eine Harnwegsinfektion der Grund für eine Ultraschalluntersuchung (1).

Kinder mit unilateraler MCDK haben ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen der kontralateralen Niere und des unteren Harntraktes (21). Schreuder *et al.* kamen zu dem Ergebnis, dass ca. ein Drittel der Patienten (31,3%) begleitende Harntraktfehlbildungen aufweisen. Am häufigsten trat ein vesikoureteraler Reflux (19,7%) auf. Weitere Fehlbildungen waren Ureterabgangsstenosen (4,8%), Ureterocelen (1,3%), Hufeisennieren (0,6%) und posteriore Urethralklappen (0,42%) (1). Die Ergebnisse von Schreuder *et al.* zum vesicoureteralen Reflux sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 VUR bei Patienten mit unilateraler MCDK nach Schreuder et al.(1)

Anzahl Studien	67
Gesamtzahl Patienten	3557
VUR	19,7% (415/2104)
Kontralateral	15% (267/1783)
Ipsilateral	3,3% (59/1766)
Bilateral	2,4% (42/1766)
VUR kontralateral	
leicht (I-II)	59,5% (100/168)
Schwer (III-V)	40,5% (68/168)
Grad I	15,6% (21/135)
Grad II	40,0% (54/135)
Grad III	23,7% (32/135)
Grad IV	15,6% (21/135)
Grad V	5,2% (7/135)

1.3 Diagnostik

Die Diagnose der multizystischen Nierendysplasie gliedert sich in mehrere Schritte. In der Vergangenheit wurde die MCDK meist durch eine palpable abdominale Masse, erst postnatal auffällig (22). Die (flächendeckende) Einführung des pränatalen Ultraschallscreenings und die technische Verbesserung der Ultraschallgeräte haben dazu geführt, dass bei den meisten Kindern mit einer MCDK diese bereits pränatal diagnostiziert wird. Die Pränataldiagnose erfordert eine postnatale Ultraschalluntersuchung (US), die das Vorhandensein einer MCDK bestätigt (23).

Als Differentialdiagnose zur MCDK kommen eine Hydronephrose mit geringer Funktion (aufgrund einer hochgradigen Ureterabgangsstenose) und ein multilokulärer zystischer Nierentumor in Frage (24).

Stuck *et al.* haben 1982 die wichtigsten sonographischen Kriterien zur Diagnose der MCDK aufgestellt, die sie von der Hydronephrose als Differentialdiagnose abgrenzen. Die Kriterien sind in Tabelle 3 zusammengefasst (25) (vgl. Abb.1-4).

Tabelle 3 US Diagnosekriterien MCDK nach Stuck *et al.* (25)

1. Vorhandensein von multiplen runden oder ovalen nichtkommunizierende Zysten
 2. die größte Zyste liegt nicht medial
 3. zwischen den Zysten befinden sich Grenzflächen
 4. ein Nierensinus ist nicht zu identifizieren
 5. ein Nierenparenchym kann nicht dargestellt werden
-

Die MCDK hat eine unregelmäßige Begrenzung und die Verteilung der Zysten ist zufällig und ungeordnet (26).

Abbildung 1 Ultraschallbild einer MCDK



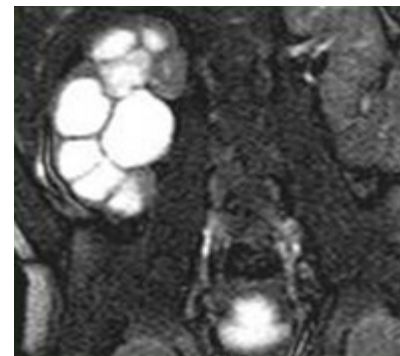
Abbildung 2 Ultraschallbild einer Hydronephrose



Abbildung 3 MRT (T2) einer MCDK



Abbildung 4 MRT (T2) einer Hydronephrose



Eckoldt *et al.* kamen in einer retrospektiven Studie zu einem positiven Vorhersagewert (positiv predictive value = die richtig positiven zu den falsch positiven) von 65,5% für eine pränatale MCDK Ultraschalldiagnose (27). In

Studien mit kleineren Fallzahlen wurden dagegen 100% der pränatalen Ultraschalldiagnosen postnatal bestätigt (27-29). Die häufigste Differentialdiagnose ist die Hydronephrose, die durch verschiedene Ätiologien entstehen kann (Ureterabgangsstenose, Uretermündungsstenose, VUR, Urolithiasis) (27).

Bei der Hydronephrose findet sich ein dilatiertes Nierenbecken mit nach außen erweiterten Nierenkelchen. Das funktionsfähige Nierenparenchym umgibt die zentrale zystische Struktur. Ist die Differentialdiagnose mittels Ultraschall nicht eindeutig möglich, so kann eine Nierenszintigraphie im Falle einer Hydronephrose eine Tracer-Aufnahme feststellen (aufgrund von funktionsfähigem Parenchym), die MCDK ist dagegen in der Nierenszintigraphie stumm (23).

Allerdings hat sich die Sensitivität der Nierenszintigraphie mittlerweile so erhöht, dass heute bei einigen MCDK Fällen eine Restfunktion der dysplastischen Niere nachgewiesen werden kann, die früher wahrscheinlich nicht entdeckt worden wäre. Metcalfe *et al.* sind der Meinung, dass eine minimale nachgewiesene Nierenfunktion in der Szintigraphie die Diagnose einer MCDK nicht ausschließt (30). Roach *et al.* sind ebenfalls zu diesem Ergebnis gekommen (31).

Der sehr seltene multilokuläre zystische Nierentumor als radiologische Diagnose beinhaltet zwei histologische Entitäten: Zum Einen das multilokuläre zystische Nephrom und zum Anderen das zystische partiell differenzierte Nephroblastom (32). Der multilokuläre zystische Nierentumor setzt sich vorwiegend aus großen Zysten zusammen. Das Ultraschallbild ist ähnlich zur MCDK, allerdings sind die Zysten im Gegensatz dazu von einer dicken Kapsel umgeben und zwischen den Zysten können solide Bereiche dargestellt werden (24).

Als weiteren Schritt in der Diagnostik der MCDK wird eine Miktionszysturographie (MCU) empfohlen, um einen kontralateralen vesikoureteralen Reflux (VUR) und weitere genitouretrale Fehlbildungen festzustellen bzw. auszuschließen (6,33).

Ismaili *et al.* haben in einer Studie an 76 Kindern mit pränatal diagnostizierter MCDK die postnatale Diagnostik evaluiert. Alle Kinder wurden nach dem gleichen systematischen Bildgebungsprotokoll untersucht. Zwei Ultraschalluntersuchungen wurden durchgeführt. Die Erste erfolgte drei Tage post partum und die Zweite nach ca. einem Monat. Die weitere Diagnostik beinhaltete eine

Miktionszysturographie (MCU) und eine Szintigraphie. Ismaili *et al.* haben retrospektiv evaluiert, ob zwei Ultraschalluntersuchungen ausreichen, um signifikante Fehlbildungen der kontralateralen Niere auszuschließen und eine Routine-MCU dadurch nicht mehr notwendig ist. Die statistische Auswertung ergab für die Sensitivität, die Spezifität, den positive Vorhersagewert und den negative Vorhersagewert, Werte von 75%, 95%, 80% und 95%. Ismaili *et al.* vertreten auf Grundlage ihrer Daten die Meinung, dass eine Routine-MCU bei Patienten mit einer pränatal diagnostizierten MCDK nicht notwendig ist, wenn zwei erfolgreiche postnatale Ultraschalluntersuchungen eine normale kontralaterale Niere festgestellt haben. In vier Fällen waren die Ultraschalluntersuchungen unauffällig. In der MCU wurde dann jedoch ein VUR niedrigen Grades festgestellt. Die Autoren bewerten das Risiko für die nicht entdeckten Fälle geringer, als das Risiko bei allen MCDK Patienten eine routinemäßige invasive MCU durchzuführen (33).

Die Ergebnisse von Ismaili *et al.* wurden jedoch unter speziellen Rahmenbedingungen erreicht. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden von sehr erfahrenem Personal mit optimalem Equipment durchgeführt. Zusätzlich beinhalteten die Untersuchungen Messungen (z.B. Nierenbeckendurchmesser), die nicht in jedem Pädiatriezentrum zur Standardultraschalldiagnostik gehören (34).

1.4 Follow-up

Kinder mit der Diagnose MCDK benötigen ein Follow-up aufgrund des Vorhandenseins nur einer funktionsfähigen Niere und um mögliche Komplikationen, wie die Entwicklung eines Hypertonus oder einer malignen Entartung, frühzeitig zu erkennen, um diese adäquat behandeln zu können.

In der Literatur der letzten Jahre hat sich ein Konsensus gebildet bezüglich eines konservativen Follow-up der MCDK Patienten mit regelmäßigen Ultraschallkontrollen der ipsi- und kontralateralen Niere.

Es wird jedoch kontrovers diskutiert, in welchen Zeitabständen und wie umfangreich die Untersuchungen zu diesen regelmäßigen Konsultationen durchgeführt werden müssen, um etwaige Komplikationen rechtzeitig zu

entdecken. Es herrscht außerdem keine einheitliche Meinung, zu welchem Zeitpunkt die Patienten aus dem Follow-up entlassen werden können.

Karen Psooy hat 2006 die Mitglieder der „Pediatric Urologist of Canada (PUC)“ befragt, aus welchen Hauptindikationen sie ein Follow-up mittels Ultraschalluntersuchungen bei MCDK Patienten durchführen. Als Begründung für ein Langzeit Follow-up wurde am häufigsten die Notwendigkeit genannt, die Entwicklung eines Wilms-Tumors rechtzeitig erkennen zu können (54%). Weitere Indikationen waren die Beobachtung der kontralateralen Niere (46%), die Involution der MCDK zu bestätigen (36%) und einen möglichen Hypertonus zu entdecken (32%) (35).

1.4.1 Wilms-Tumor

Pérez *et al.* haben bei einer Literaturübersicht insgesamt 11 veröffentlichte Fälle von Wilms-Tumor bei Kindern mit MCDK gefunden. Sechs Fälle stammen aus den USA, zwei aus Canada und jeweils einer aus Brasilien, Italien und Frankreich. Der älteste Patient war 6,5 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Kinder mit MCDK, die einen Wilms-Tumor entwickelten, lag mit 25 Monate unter dem typischen Alter von 3 bis 4 Jahren der allgemeinen pädiatrischen Population. Es besteht ein konkretes Risiko einen Wilms-Tumor zu entwickeln bei Kindern mit MCDK. Bei Ca. 4% nach einer Nephrektomie untersuchten dysplastischen Nieren wurden veränderte Anteile („nephrogenic rests“) gefunden, die als mögliche Vorläufer eines Wilms-Tumor gelten (36).

Das Risiko für Patienten mit MCDK einen Wilms´ Tumor zu entwickeln wird auf ca. 1 zu 1000-3300 geschätzt. Für die allgemeine pädiatrische Population liegt das Risiko bei ca. 1 zu 8000-10000 (22,36).

Narchi hat in einem systematischen Review von 26 Studien, die in der Zeit von 1986 bis 2004 veröffentlicht wurden, mit insgesamt 1041 konservativ betreuten MCDK Fällen, keinen Fall eines histologisch gesicherten Wilms-Tumors gefunden. Das kalkulierte maximale Risiko für nicht entdeckte Fälle (die obere Grenze des 95% Konfidenzintervall = maximale Risiko = $3/N$ (für $N > 30$) (37)) liegt hier bei 2,8 auf 1000 Patienten (38).

Das Review von Narchi enthält nach eigener Aussage einige Schwächen, die eventuell die Schätzung des Risikos für die Entwicklung eines Wilms tumor bei MCDK Patienten positiv bzw. negativ beeinflusst haben könnten. Die 26 Studien waren nicht homogen. Weiterhin wurden die pränatal diagnostizierten MCDK Fälle und die postnatal diagnostizierten MCDK Fälle als eine Gruppe betrachtet. Es ist allerdings möglich, dass die natürliche Entwicklung und das Risiko für eine maligne Entartung sich zwischen diesen beiden Gruppen unterscheiden. Die Länge der Follow-ups und die Frequenz der Ultraschalluntersuchungen variierten stark zwischen den 26 Studien dieses systematischen Review. Narchi fordert daher ein europäisches Register für Kinder mit MCDK zu entwickeln, mit einem prospektiven systematischen und uniformen Langzeit Follow-up, um das wirkliche Risiko verlässlicher einschätzen zu können (38).

Seit 1986 registriert die American Academy of Pediatrics Patienten mit MCDK. 1993 wurden vorläufige Ergebnisse veröffentlicht. Insgesamt wurden 441 Patienten in das Register aufgenommen, von denen 260 konservativ in einem Follow-up betreut wurden. Es wurden keine malignen Entartungen registriert (39). Auch in der prospektiven Studie von Aslam *et al.* mit 202 MCDK Patienten wurde bei keinem Patienten die Entwicklung eines Wilms-Tumors beobachtet (40). Es existieren keine veröffentlichten Fallberichte über Wilms-Tumore, die sich aus einer involutierten MCDK entwickelt haben (22).

Pérez *et al.* sind der Meinung, dass, wenn es das Ziel ist, mit Hilfe des Ultraschallscreenings einen Wilms-Tumor rechtzeitig zu erkennen, dann müsste alle drei Monate eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um den Tumor in einem Frühstadium zu entdecken, da die Verdoppelungszeit des Tumor zwischen 6 und 40 Tagen liegt. Ein derartiges Screening müsste bis zum 8. Lebensjahr durchgeführt werden, was enorme Kosten verursachen würde. Pérez *et al.* haben berechnet, dass von den reinen Kosten ausgehend, eine frühzeitige Nephrektomie ökonomischer ist, als eine Observation mittels Ultraschall (36).

Ein Screening, welches seltener durchgeführt wird als alle drei Monate, hilft nicht das Tumorstadium bei der Entdeckung zu senken. Eine monatliche Palpation des Abdomens durch die Eltern wäre in diesem Fall ebenso gut geeignet, um eine abdominale Masse zu identifizieren (36). Onal und Kogan bewerten dies dagegen

als eine zu aggressive Vorgehensweise und meinen, es könnte zu einer unberechtigter Sorge und Angst der Eltern führen (41).

Cambio *et al.* vergleichen das Risiko des Wilms-Tumors mit anderen malignen Erkrankungen im Kindesalter. Die Inzidenz für einen Wilms-Tumor, einen Hirntumor und Leukämie pro einer Million Kinder pro Jahr liegt bei 8, 33 bzw. 44. Es existiert leider keine ökonomische bzw. nicht invasive Methode, alle Kinder auf die zwei letztgenannten signifikant tödlicheren Krankheiten zu screenen. Für die relativ kleine Anzahl an Patienten mit MCDK ist durch regelmäßige Ultraschalluntersuchungen eine relativ kostengünstige, nichtinvasive Screeningmethode vorhanden. Bis jetzt ist die Frage noch nicht beantwortet, in welcher Frequenz eine Ultraschallkontrolle durchgeführt werden muss. Cambio *et al.* meinen, wenn man das Ziel verfolgt, durch das Screening den Wilms-Tumor in einem frühen Stadium zu entdecken, dann sollte ein Screening alle vier Monate bis zum 4. Lebensjahr eingehalten werden (22).

1.4.2 Kontralaterale Niere

Die Prognose für Kinder mit MCDK ist abhängig von der Funktion der kontralateralen Niere und des Harntraktes. Ein Follow-up mit kurzen Zeitabständen ist daher notwendig (24). Ca. ein Drittel der MCDK Patienten (31,3%) weisen begleitende Harntraktfehlbildungen auf. Am häufigsten tritt ein vesikoureteraler Reflux (19,7%) auf (1). Kinder mit Reflux haben ein höheres Risiko für eine Pyelonephritis und renale Narbenbildung, insbesondere bei einer verzögerten antibiotischen Therapie (24,42).

Bei den meisten MCDK Patienten findet eine kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Niere statt, um den Verlust an funktionsfähigem Nierenparenchym auszugleichen. Durch welchen Mechanismus die Hypertrophie ausgelöst wird, ist bis jetzt noch nicht bekannt, allerdings beginnt die Hypertrophie schon *in utero* (3). Eine kompensatorische Hypertrophie der normalen Niere ist definiert als Nierenlänge, die größer als +2 Standardabweichungen von der Durchschnittslänge einer normalen Niere ist (40,43).

Bei annähernd 90% MCDK Patienten in Studienpopulationen entwickelte sich eine kompensatorische Hypertrophie. Hains *et al.* schließen daraus, dass das Fehlen

einer Hypertrophie in diesem Falle als ein pathologischer Zustand anzusehen ist. Auch aus diesem Grund ist eine Überwachung in einem Follow-up notwendig (3).

1.4.3 Involution

Die MCDK neigt mit der Zeit zur Involution. Bis jetzt ist noch nicht vollständig bekannt, welcher Mechanismus für das Fortschreiten der Involution verantwortlich ist. Weiterhin weiß man noch nicht, warum sie bei einigen Patienten sehr schnell voranschreitet und dagegen bei anderen ausbleibt. Je nach Studie variieren die Raten für eine komplette Involution von 19% bis 74% innerhalb von neun Monaten bis zu zehn Jahren (3).

Rabelo *et al.* haben versucht, prädiktive Faktoren für die Involution der MCDK zu identifizieren. Sie haben getestet, ob das Geschlecht, eine palpable Niere und die Länge der MCDK in der ersten Ultraschalluntersuchung (zwei Schwellenwerte von 62 und 72mm), mit einer kompletten Involution assoziiert sind. Sie sind zu dem Ergebnis gekommen, dass nur eine Länge von <62 mm im ersten Ultraschall nach der Geburt mit einer schnelleren Involution der MCDK assoziiert ist (44).

Onal und Kogan haben festgestellt, dass die Zeit bis zu einer kompletten Involution bei Patienten mit einer kontralateralen kompensatorischen Hypertrophie kürzer ist, als bei Patienten ohne diese. Das Geschlecht, die Seite der MCDK, HWIs und zusätzliche urologische Anomalien auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite hatten keinen Einfluss auf die Involution der MCDK (41).

In der frühen Kindheit sind die schnellsten Involutionen zu beobachten. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Größe der MCDK und einer kompletten Involution (3).

In der Studie von Gough *et al.* wurde bei vier MCDK-Patienten, bei denen es zu einer kompletten Involution gekommen war, auf Wunsch der Eltern, mögliche Reste der MCDK chirurgisch entfernt. Es konnte bei allen Patienten eine signifikante zelluläre Masse entfernt werden. Die histologische Untersuchung bestätigte das Vorhandensein von renalem Gewebe und klassischen histopathologischen Veränderungen einer MCDK. Bei keinem Patienten konnte vor der Operation im Ultraschall solides oder zystisches Gewebe identifiziert werden. Auch eine zusätzlich bei einem Patienten durchgeführte präoperative

Computertomographie, zeigte kein Gewebe auf der Seite der MCDK. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass aufgrund einer kompletten Involution im Ultraschall nicht darauf geschlossen werden kann, dass kein zelluläres Material mehr vorhanden ist. Trotz einer diagnostizierten kompletten Involution, meinen Gough *et al.*, müssen diese Patienten weiterhin in einem Langzeit Follow-up betreut werden. Eine chirurgische Intervention sollte den Eltern als eine Option nicht vorenthalten werden (45).

1.4.4 Hypertonie

Arterielle Hypertonie ist eine mögliche Komplikation der MCDK (46). In der Vergangenheit wurde die Entwicklung einer Hypertonie als Grund für eine Nephrektomie angesehen (3).

Narchi hat versucht mit Hilfe eines systematischen Reviews von 29 Studien die Häufigkeit einer Hypertonie bei MCDK Patienten zu bestimmen. Von den insgesamt 1115 konservativ betreuten MCDK Patienten entwickelten 6 Patienten eine Hypertonie. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit eine Hypertonie zu entwickeln beträgt 5,4 pro 1000 MCDK Patienten. Dieses Risiko ist geringer, als das der allgemeinen pädiatrischen Population von 1 - 4,5% eine Hypertonie zu entwickeln.

Die Studie von Narchi weist nach eigener Aussage einige Schwächen auf, die möglicherweise das kalkulierte Risiko beeinflusst haben könnten. Die Beobachtungszeit der 29 Studien wies eine große Varianz auf. Weiterhin wurden in den Studien unterschiedliche Grenzwerte verwendet, ab wann eine Hypertonie diagnostiziert worden ist. Die längste Beobachtungszeit der Studien betrug 13 Jahre. Das Risiko der allgemeinen pädiatrischen Population eine Hypertonie zu entwickeln, wurde in prospektiven Studien, die auch ältere Kinder bis zur Adoleszenz mitberücksichtigt haben, bestimmt. Es ist daher schwer, diese beiden Populationen miteinander zu vergleichen (47).

Bei den 441 MCDK Patienten, die in die „Multicystic Kidney Registry“ aufgenommen wurden, haben Wacksman *et al.* keinen Fall mit Hypertonie gefunden (22,39). Auch Aslam *et al.* konnten bei keinem ihrer 202 Patienten eine

Hypertonie feststellen. Die Beobachtungszeit betrug für 165 Patienten zwei Jahre, für 117 Patienten fünf Jahre und für 43 Patienten zehn Jahre (40).

In einer Studie an 25 MCDK Patienten haben Seeman *et al.* 24h Blutdruckprofile mit der Methode der Ambulanten Blutdruckmessung (ABPM) erstellt. Es wurden fünf Patienten (20%) mit einer Hypertonie registriert. Zwei Patienten wiesen Tag und Nacht eine Hypertonie auf und bei drei Patienten wurde nur in der Nacht eine Hypertonie festgestellt. Alle hypertensiven Kinder zeigten im Ultraschall bei der kontralateralen Niere hyperechogene Strukturen und/oder Zeichen einer tubulären oder glomerulären Dysfunktion in den Laborparametern. Drei der hypertensiven Kinder wurden früher nephrektomiert. Es zeigte sich kein Unterschied in den ambulanten Blutdruckwerten der hypertensiven Kinder mit oder ohne Nephrektomie. Seeman *et al.* schließen aus diesen Ergebnissen, dass die erhöhten Blutdruckwerte eher mit den kontralateralen Nierenschäden zusammenhängen als mit der MCDK. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, die bei drei Kindern festgestellte isolierte nächtliche Hypertonie, die im Rahmen der normalen klinischen Blutdruckmessung nicht aufgefallen wäre. Seeman *et al.* empfehlen daher die ambulante Blutdruckmessung (ABPM) als Routineuntersuchung bei Patienten mit MCDK durchzuführen, insbesondere bei Kindern mit kontralateralen Nierenanomalien (46).

Kiyak *et al.* haben in ihrer Studienpopulation, bestehend aus 69 Patienten, ebenfalls eine relativ hohe Hypertonierate von 28% festgestellt. Das Studienprotokoll beinhaltete in den ersten sechs Lebensmonaten eine monatliche Blutdruckmessung. Vom 7. bis zum 12. Lebensmonat wurde alle 3 Monate gemessen und zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr wurde alle sechs Monate der Blutdruck gemessen. Bei zehn der 16 Patienten mit Hypertonie wurde diese in den ersten sechs Monaten diagnostiziert. Kiyak *et al.* glauben, dass MCDK Patienten öfter als angenommen eine Hypertonie entwickeln. Häufiger durchgeführte Blutdruckuntersuchungen würden wahrscheinlich dazu führen, dass eine höhere Hypertonierate bei MCDK Patienten festgestellt werden würde (2).

1.4.5 Frequenz und Dauer des Follow-up

Die oben dargestellten unterschiedlichen Meinungen bezüglich der Risiken für mögliche Komplikationen bei MCDK Patienten spiegeln sich auch in den

durchgeführten bzw. empfohlenen Follow-ups wieder. Es wird kontrovers diskutiert, wie häufig, mit welchem Abstand und bis zu welchem Lebensalter die MCDK Patienten betreut werden müssen.

Onal und Kogan unterstützen durch ihre Studie Bestrebungen, einen Teil der notwendigen Untersuchungen und Kontrollen, wie z.B. die Überwachung des Blutdrucks, den niedergelassenen Kinderärzten bzw. Allgemeinärzten zu übergeben und die Abstände zwischen den Kontrollen in den spezialisierten Kinderkliniken zu vergrößern. Sie haben retrospektiv die Akten von 61 MCDK Patienten aus dem Zeitraum von 1991 und 2005 mit dem Ziel analysiert, welchen klinischen Nutzen ein Follow-up mittels Ultraschall hat. Es wurden 253 Ultraschalluntersuchungen durchgeführt mit einem Durchschnitt von vier Untersuchungen pro Patient. Die Ultraschalluntersuchungen lieferten Informationen zu Größenveränderungen der MCDK und der kontralateralen Niere. Aus diesen Ergebnissen wurden keinerlei klinischen Konsequenzen gezogen. Onal und Kogan haben zusätzlich den Eindruck gewonnen, dass Eltern durch ein jahrelanges Follow-up, insbesondere wenn es zu keiner kompletten Involution der MCDK gekommen ist, enttäuscht und frustriert reagiert haben. Sie kommen auf Grundlage ihrer Daten zu dem Schluss, dass ein Follow-up der MCDK Patienten nur notwendig ist, wenn in der Neonatalperiode urologische Probleme aufgetreten sind. Routineuntersuchungen auf Hypertonie, eine abdominale Masse oder Harnwegsinfekte sollten durch den betreuenden Hausarzt bzw. Kinderarzt durchgeführt werden (41).

Karen Psooy empfiehlt in einer Guideline der „Canadian Urological Association“, die MCDK Patienten in „simple“ und „complex“ Fälle auf Grundlage der Kriterien von Feldenberg *et al.* einzuteilen und das urologische Follow-up dementsprechend zu gestalten (48). Folgenden Kriterien haben Feldenberg *et al.* aufgestellt nach denen sie die 35 MCDK Patienten ihrer Studien in „simple“ und „complex“ Fälle eingeteilt haben: Patienten wurden der Gruppe „simple“ MCDK Fälle zugeordnet, wenn die Dysplasie unilateral war, die kontralaterale Niere als normal erschien und keine assoziierten genitouretralen Anomalien durch eine Nierenultraschalluntersuchung oder eine klinische Untersuchung entdeckt wurden. Patienten wurden in die Gruppe „complex“ MCDK Fälle eingeteilt, wenn sie eine bilaterale zystische Dysplasie oder eine unilaterale Nierendysplasie mit einer oder

mehr der folgenden strukturellen genitouretralen Anomalien hatten: Ureter duplex, Dilatation des Ureters oder des Nierenbeckens, posteriore Urethralklappe, neurogene Blasenfunktionsstörung, Ureterocele oder Kryptorchismus. Ein VUR wurde bei dieser Einteilung nicht berücksichtigt. Feldenberg *et al.* bewerteten am Ende ihrer Studie das Outcome der Patienten mit einer „simple“ MCDK als exzellent, unabhängig, ob ein VUR vorhanden war oder nicht. Die Prognose und das Outcome ist für „complex“ MCDK Fälle wie erwartet schlechter (49).

Psooy empfiehlt Patienten mit einer „complex“ MCDK durch ein urologisches und/oder nephrologischen Follow-up zu betreuen, dass an die vorhandenen assoziierten Anomalien angepasst ist. Bei Patienten bei denen eine „simple“ MCDK diagnostiziert wurde, muss die Diagnose mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung nach 12 bis 24 Monaten bestätigt werden, bei der auch auf die kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Niere geachtet werden muss. Ein weiteres urologisches Follow-up ist für „simple“ MCDK Patienten dann nicht mehr notwendig. Der niedergelassenen Kinderarzt bzw. Allgemeinmediziner sollte jährlich den Blutdruck kontrollieren und die die Funktion der Einzelniere überwachen (48).

Weinstein *et al.* haben 80 Patienten mit einer „simple“ MCDK retrospektiv untersucht und auf Grundlage der Studienergebnisse Empfehlungen für ein Follow-up für Patienten mit einer „simple“ MCDK formuliert. Wenn die Diagnose einer „simple“ MCDK bestätigt wurde, empfehlen Weinstein *et al.* ein periodisches Follow-up nach 6 Monaten, einem Jahr und danach jährlich um das Entstehen von möglichen Komplikationen zu erkennen. Ultraschalluntersuchungen sollten mit einem, mit zwei Lebensjahren und danach alle zwei bis drei Jahre wiederholt werden, um die Involution der MCDK und die kontralaterale kompensatorische Hypertrophie zu überwachen. Die Patienten mit einer „simple“ MCDK können aus dem Follow-up entlassen werden wenn in den Untersuchungen keine Zeichen einer Niereninsuffizienz, Proteinurie, HWI oder einer Hypertonie beobachtet werden, die Involution der MCDK komplett ist bzw. begonnen hat und die kontralaterale kompensatorische Hypertrophie über der 95. Perzentile liegt (50).

In Tabelle 4 sind die in Studien durchgeführten bzw. empfohlenen Follow-ups für MCDK Patienten überblicksmäßig zusammengefasst.

Tabelle 4 Zusammenf. von in Studien durchgeführter bzw. empfohlener Follow-ups

Autoren	Jahr	Zeitpunkte oder Frequenz der Ultraschalluntersuchungen	Ende Follow-up	zusätzlich durchgeführte Untersuchungen bzw. Anmerkungen
Minevich et al. (51)	1997	US alle 3 bis 4 Monate im 1. Lj. bei Patienten mit suspekter MCDK	Keine Angaben	Es wurden nur Empfehlungen fürs erste Lj. gegeben.
Pérez et al. (36)	1998	US alle 3 Monate	8. Lj.	In der Studie untersuchtes Screeningprotokoll: US alle 6 Monate in den ersten 2 Lj., danach 1x jährlich: <u>Ergebnis</u> : diese Protokoll ist insuffizient um Frühstadien eines WT zu entdecken: daher Empfehlung s. 3. Spalte
John et al. (52)	1998	US alle 6 Monate im 1. Lj., danach alle 1 bis 2 Jahre	Keine Angaben	Urinanalyse, RR-Messung
Oliveira et al. (53)	1999	US in 6 bis 12 Monatsintervallen	Keine Angaben	Klinische Untersuchung inkl. Evaluation des Wachstums , RR-Messung, Urinkultur, Plasma Kreatinin
Rabelo et al. (54)	2004	US in 6 Monatsintervallen in d. ersten 2 Lj., danach 1x jährlich	Keine Angaben	komplette klinische Untersuchung, inkl. RR und Wachstum: alle 6 Monate; Urinkultur und Plasma-Kreatinin: postnatal und dann 1x jährlich
Kuwertz-Broeking et al. (24)	2004	US alle 3 bis 6 Monate im 1. Lj., danach: 1x jährlich	Keine Angaben	RR-Messung, Urin- und Blutanalyse
Onal, Kogan (41)	2006	s.5. Spalte	Keine Angaben	US Follow-up ist nicht notwendig bei MCDK Kindern ohne begleitende urologische Probleme in der neugeborenen Periode. Routine Untersuchungen auf Hypertonie, abdominale Masse und HWI sollten vom Kinderarzt durchgeführt werden.
Merrot et al. (55)	2006	US alle 6 Monate im 1. Lj, danach 1x jährlich	bis Ende Pubertät	Klinische Untersuchung, Urinanalyse; Follow-up bis zum Ende der Pubertät um genitoureterale Anomalien zu entdecken
Aslam et al. (40)	2006	US postnatal, 2. Lj., 5. Lj. und 10. Lj.	10. Lj.	Klinische Untersuchung zum 3. Lm., 6. Lm., 12. Lm. und dann 1x jährlich bis zum 5. Lj.; dann alle 2 Jahre bis zum 10. Lj.; Bei jeder Konsultation: Anamnese nach klinischer Symptome, Messungen der Wachstumsparameter, Urinanalyse mit "dipstick", Blutdruckmessung mit Doppler bei jüngeren Kindern und bei älteren Kindern mit Standard Blutdruckmessgeräten
Psooy (35)	2007	Kinder mit „simple“ MCDK benötigen US mit 12-24 Monaten, um Diagnose „simple“ MCDK zu bestätigen und können dann aus dem Follow-up entlassen werden.	Keine Angaben	Beim Kinderarzt sollten regelmäßig RR-Messungen durchgeführt werden; Kinder mit „complex“ MCDK brauchen Langzeit-Follow-up abhängig von begleitenden Anomalien; Einteilung „simple“/„complex“ MCDK nach Feldenberg <i>et al.</i>
Weinstein et al. (50)	2007	US alle 6 Monate im 1. Lj., 2. Lj., dann alle 2 bis 3 Jahre:	Keine Angaben	Gilt nur für „simple“ MCDK
Cambio et al. (22)	2008	US alle 3 bis 6 Monate im 1.Lj.; alle 6 Monate im 2. Lj.; danach 1x jährlich	Keine Angaben	Ergebnis eines Reviews

US: Ultraschall, Lj.: Lebensjahr, Lm.: Lebensmonat, RR: Blutdruck

2. Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden die Akten der Patienten mit der Diagnose unilaterale multizystische Nierendysplasie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz der Jahre 1984 bis September 2009 systematisch ausgewertet.

Durch eine Suche mit Hilfe der Begriffe: „Multizystische Nierendysplasie“ und „Multizystisch dysplastische Niere“ sind die Patientennamen in den Dokumentationssystemen des LKH-Universitätsklinikums Graz (KIS und Medocs) gefunden worden. Gesucht wurde in den „KIS-Befunden“ der Kinderklinik sowie in den folgenden „Medocs-Dokumenten“: Nephrologie/Urologie Befundberichte, Arztbriefe Allgemeine Pädiatrie und Arztbriefe Neonatologie.

Die Patientensuche wurde vom Institut für med. Informatik, Statistik und Dokumentation durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte anonymisiert aus den Ambulanzkarten, Krankengeschichten und z. T. direkt aus dem Medocs-System. Tabelle 5 zeigt die Auswertungsparameter, die in eine Excel-Tabelle eingetragen wurden.

Die Diagnose der unilateralen multizystischen Nierendysplasie ist bei einigen Patienten bereits intrauterin mit Ultraschall in den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen gestellt worden und wurde postnatal bei allen Patienten durch Ultraschall gesichert. Eine DMSA (Dimercaptosuccinat)-Nierenzintigraphie wurde bei den meisten Patienten zum Ausschluss einer Restfunktion der dysplastischen Niere durchgeführt.

Ausschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie war eine Restfunktion der dysplastischen Niere in der DMSA-Nierenzintigraphie.

Tabelle 5 Auswertungsparameter

<u>Patienten Daten</u>	<u>kontralaterale Niere</u>
Pat.ID	kontralaterale Fehlbildungen: ja/nein
Geburtsdatum	genitale Fehlbildungen: ja/nein
Geschlecht	kompensatorische kontralat. Hypertrophie: ja/nein
Wohnort, Bezirk	
Zeitpunkt der letzten Untersuchung	
<u>Diagnostik</u>	<u>Weitere Daten</u>
pränatal Diagnose: ja/nein	Harnwegsinfekt: ja/nein + Alter
MCU: ja/nein + Alter	Hypertonus: ja/nein
DMSA-Szintigraphie: ja/nein + Alter	Chronisches Nierenversagen: ja/nein
MRT: ja/nein	
<u>MCDK</u>	
Seite MCDK: links/rechts	
Länge in cm (US):	
1. neonatal	
2. 12. - 15. Lebensmonat	
3. 2. Lebensjahr	
4. 4. Lebensjahr	
5. 7. - 8. Lebensjahr	
6. letzte Untersuchung + Alter	
ipsilaterale Fehlbildungen: ja/nein	
Nephrektomie: ja/nein	

Die Auswertung der erfassten Daten erfolgte mit MS Excel[®] und PASW Statistics 17.0[®] (SPSS).

Zur Überprüfung, ob eine Geschlechterwendigkeit in der untersuchten Studienpopulation vorliegt und ob eine Seitenpräferenz der MCDK zu verzeichnen ist, wurde ein nicht parametrischer Test auf Binomialverteilung angewendet, da es sich um dichotome Merkmale handelt.

Zur Bestimmung der Prävalenz der MCDK, ist auf Daten der Statistik Austria zur Anzahl der Lebendgeburten in den Bezirken der Steiermark von 1980 bis 2008 zurückgegriffen worden (56). Der Zeitraum wurde auf die Jahre 1993 bis 2007 und auf die in Tabelle 6 aufgeführten Bezirke der Steiermark eingegrenzt, da hier sicher davon ausgegangen werden konnte, dass alle aufgetretenen MCDK-Fälle an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut wurden.

Tabelle 6 Ausgewählte Bezirke der Steiermark zur Bestimmung der Prävalenz

Graz- Stadt	Hartberg
Deutschlandsberg	Leibnitz
Feldbach	Radkersburg
Fürstenfeld	Voitsberg
Graz-Umgebung	Weiz

Um das Ergebnis der Prävalenz der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Studien besser einschätzen zu können, wurde eine explorative Datenanalyse der Prävalenzen von den 18 Studien, die Schreuder *et al.* (1) in ihre Metaanalyse zur Ermittlung der Prävalenz einbezogen haben, mit Hilfe von PASW Statistics 17.0[®] (SPSS) durchgeführt (Tabelle 7).

Tabelle 7 Schreuder et al. (1): Studien mit Angaben zur Prävalenz

Nr.	Studie	Jahr	Land	Anzahl der MCDK-Fälle	Populationsgröße	Prävalenz
1	Helin	1989	Schweden	7	11986	1/1712
2	Gordon	1988	UK	10	43175	1/4318
3	Evans	1989	Kanada	14	83893	1/5992
4	Sheih	1989	China	21	132686	1/6318
5	Al-Khaldi	1994	UK	14	43419	1/3101
6	Gloor	1995	USA	11	26770	1/2434
7	Gunn	1995	Neuseeland	8	3856	1/482
8	Kim	1996	Korea	5	5442	1/1088
9	Liebschuetz	1997	UK	14	33537	1/2396
10	Dillon	1998	UK	10	25382	1/2538
11	James	1998	UK	22	105542	1/4797
12	Harmat	2001	Ungarn	13	46858	1/3604
13	Vial	2001	Schweiz	23	38110	1/1657
14	Hiraoka	2002	Japan	1	4000	1/4000
15	Raboei	2002	Saudi-Arabien	21	19400	1/924
16	Ylinen	2002	Finnland	51	209125	1/4100
17	Wiesel	2005	Europa	105	709030	1/6753
18	Mallik	2008	UK	21	46060	1/2193

Die Bestimmung der Involutionsrate der MCDK in der Studienpopulation erfolgte mit Hilfe der Überlebens- bzw. Ereignisdatenanalyse nach der Kaplan-Maier Methode (57).

Zusätzlich wurde die Involutionsrate in Beziehung zu der neonatal per Ultraschall gemessenen Länge der MCDK gebracht

3. Ergebnisse

Die Suche ergab 95 Patienten. Zehn Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. In Tabelle 8 sind die Gründe aufgeführt, die zu einem Studienausschluss geführt haben. Insgesamt konnten daher 85 Patienten analysiert werden.

Tabelle 8 Gründe die zum Studienausschluss führten

	Anzahl
Restspeicherung in der DMSA-Szintigraphie	2
V.a. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrom	2
autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration	1
Doppelniere und Nierenzysten beidseits	1
Trisomie 18 mit Nierendysplasie	1
Patientenakten nicht vorhanden	3

In den Patientenakten waren teilweise nicht alle Daten vorhanden und auch eine erweiterte Suche direkt im Medocs-System konnte diesen Mangel nicht bei allen Daten beheben. Es beziehen sich deshalb nicht alle prozentualen Angaben auf 85 Patienten, sondern teilweise, aufgrund der fehlenden Daten, auf eine geringere Anzahl (s. Angaben in Klammern: n/N).

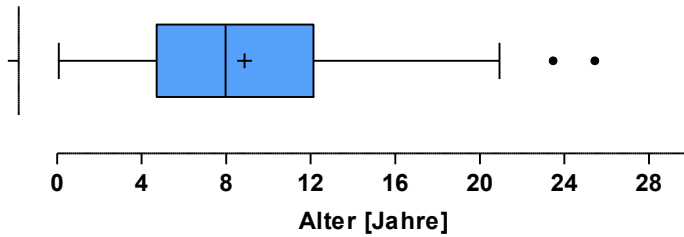
3.1 Geschlechterverteilung

Von 85 Patienten waren 55,3% (47/85) Mädchen und 44,7% (38/85) Jungen. Der Test auf Binomialverteilung mit einem Testanteil von 0,5 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung der Studienpopulation ($p=0,386$).

3.2 Alter und Beobachtungszeit

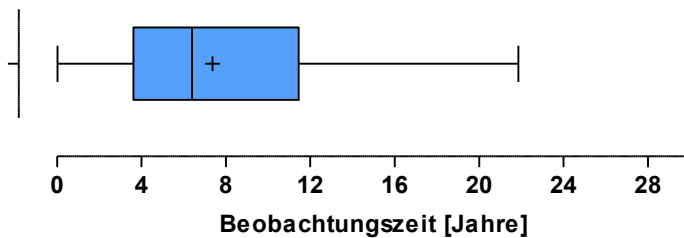
Die Patienten waren zum Ende der Auswertungsperiode (29.9.2009) im Mittel 8,87 (SD: $\pm 5,37$) Jahre alt. Abbildung 5 zeigt den Boxplott zur Altersverteilung der Patienten.

Abbildung 5 Alter der Patienten



Die Beobachtungszeit der Patienten (Abb. 6) betrug im Durchschnitt 7,37 (SD: $\pm 5,29$) Jahre.

Abbildung 6 Beobachtungszeit der Patienten



3.3 Herkunft der Patienten

Von den 85 Patienten kamen 76 aus der Steiermark. Die Verteilung auf die einzelnen Bezirke ist in Tabelle 9 aufgeführt. Die übrigen 9 Patienten kamen aus anderen Bundesländern, deren Randgebiete zum Teil auch zum Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz gehören (Tab. 10).

Tabelle 9 Herkunft der Patienten: Bezirke in der Steiermark

Bezirk	Anzahl MCDK Fälle	Anteil
Graz Stadt	14	16,5%
Feldbach	6	7,1%
Fürstenfeld	1	1,2%
Graz-Umgebung	13	15,3%
Deutschlandsberg	7	8,2%
Hartberg	4	4,7%
Leibnitz	6	7,1%
Liezen	2	2,4%
Mürzzuschlag	1	1,2%
Radkersburg	3	3,5%
Voitsberg	8	9,4%
Weiz	11	12,9%
Gesamt	76	89,4%

Tabelle 10 Herkunft der Patienten: Bundesländer

Bundesland	Anzahl MCDK Fälle	Anteil
Steiermark	76	89,4%
Kärnten	1	1,2%
Burgenland	5	5,9%
Oberösterreich	2	2,4%
Tirol	1	1,2%
Gesamt	85	100%

3.4 Prävalenz

Für den Zeitraum von 1993 bis 2007, in den ausgewählten Bezirken (Tab. 6), ergab sich insgesamt bei 65 Fällen auf 119.510 Lebendgeburten eine Prävalenz von 5,44 MCDK-Fälle pro 10.000 Lebendgeburten. Dem entspricht ein MCDK-Fall pro 1839 Lebendgeburten. Im Zeitraum zwischen 1993 und 1999 lag die durchschnittliche Prävalenz bei 1 zu 2948. Im Zeitraum von 2000 bis 2007 stieg die durchschnittliche Prävalenz auf 1 zu 1332.

In Abbildung 7 und 8 sind die Prävalenzen für die einzelnen Bezirke und in Abbildung 9 für die einzelnen Jahre von 1993 bis 2007 dargestellt (vgl. Anhang).

Abbildung 7 Prävalenz: 1 MCDK Fall pro Lebendgeburten nach Bezirken

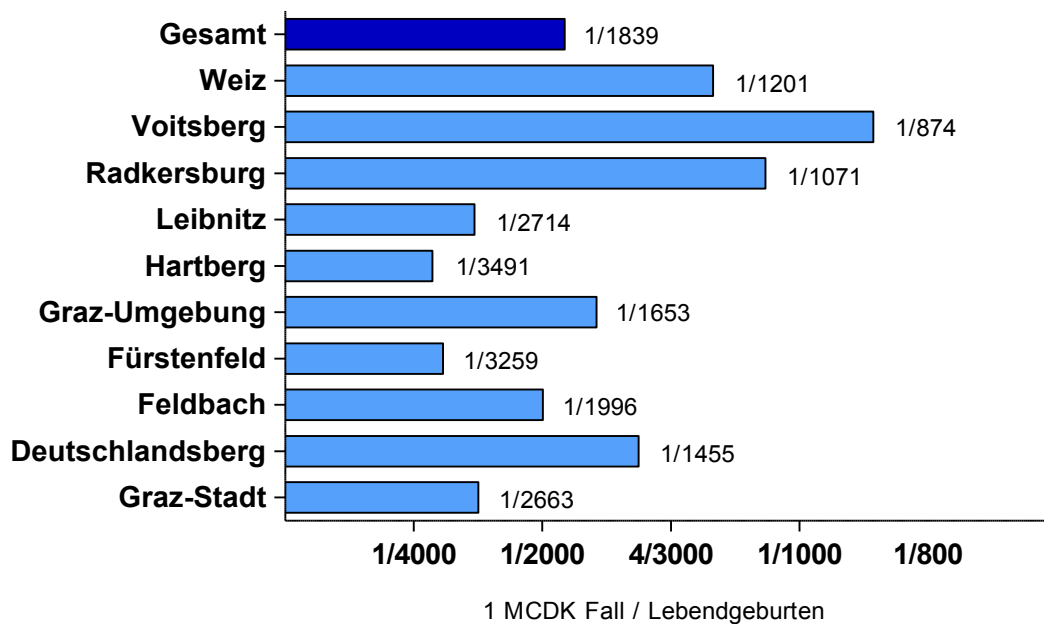
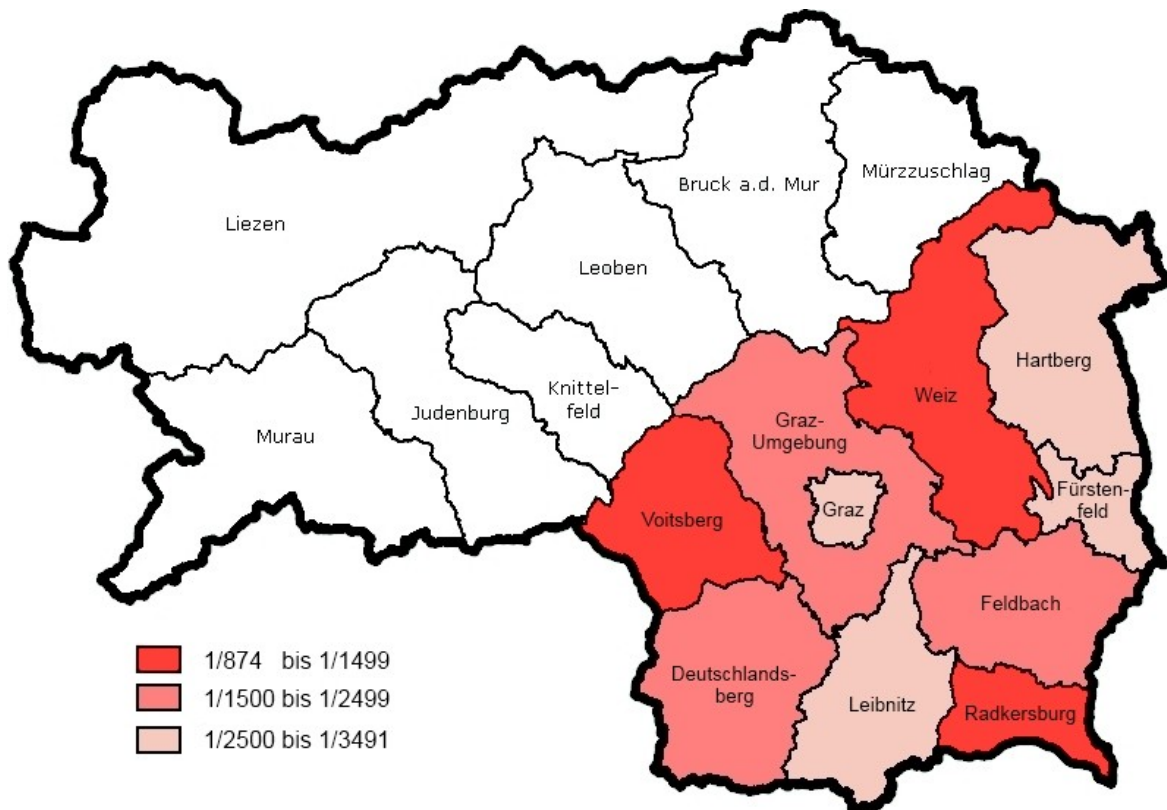
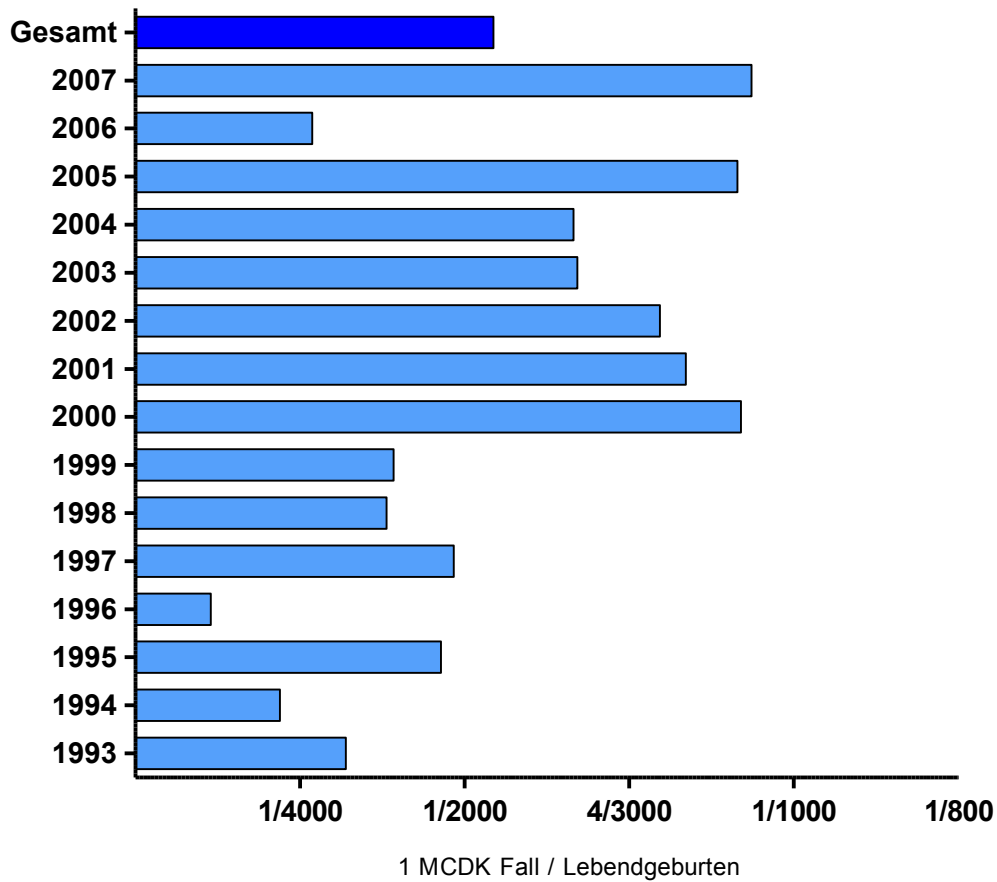


Abbildung 8 Geographische Verteilung der Prävalenzen²



² Graphik modifiziert nach <http://www.weiterbildung.steiermark.at/karte.php>

Abbildung 9 Prävalenz: 1 MCDK Fall pro Lebendgeburten nach Jahren



Das Ergebnis der explorativen Datenanalyse der Prävalenzen aus der Metaanalyse von Schreuder *et al.* ist in Tabelle 11 und 12 dargestellt.

Tabelle 11 Explorative Datenanalyse der Prävalenzen von Schreuder *et al.*

		MCDK-Fälle/ Lebendgeburten	1 MCDK Fall / Lebendgeburten
Mittelwert		$4,97 E^{-04}$	1/2011
95% KI für den	untere Grenze	$2,63 E^{-04}$	1/3797
Mittelwert	obere Grenze	$7,31 E^{-04}$	1/1368
Median		$3,58 E^{-04}$	1/2791
Varianz		$2,21 E^{-07}$	
Standartabweichung		$4,70 E^{-04}$	1/2127
Minimum		$1,48 E^{-04}$	1/6753
Maximum		$20,75 E^{-04}$	1/482

Tabelle 12 Extremwerte der Prävalenzen von Schreuder et al.

Extremwerte	Studie	Lebendgeburten	/	1 MCDK Fall / Lebendgeburten
Höchsten				
1	Gunn et al.	20,75 E^{-04}		1/482
2	Raboei et al.	10,82 E^{-04}		1/924
3	Kim et al.	9,19 E^{-04}		1/1088
4	Vial et al.	6,04 E^{-04}		1/1657
5	Helin et al.	5,84 E^{-04}		1/1712
Niedrigsten				
1	Wiesel et al.	1,48 E^{-04}		1/6753
2	Sheih et al.	1,58 E^{-04}		1/6318
3	Evans et al.	1,67 E^{-04}		1/5992
4	James et al.	2,09 E^{-04}		1/4797
5	Gordon et al.	2,32 E^{-04}		1/4318

3.5 Diagnostik

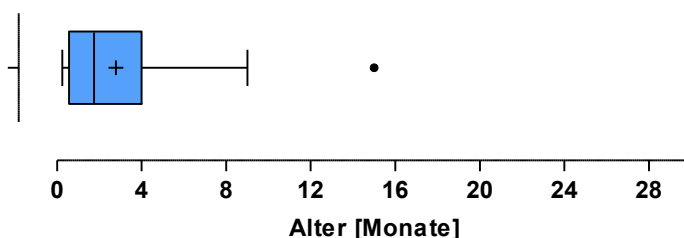
3.5.1 Diagnose – Ultraschall, Szintigraphie

Die Diagnose unilaterale Multizystische Nierendysplasie konnte bei 88,1% (74/84) bereits pränatal mittels Ultraschall gestellt werden. Bei zehn Kindern kam es erst postnatal zur Diagnose. Meistens fielen diese postpartal durch urogenitale Komplikationen oder Fehlbildungen auf.

Die Diagnose wurde bei 79,3% (65/82) der Kinder durch eine fehlende Speicherung in der DMSA-Nierenzintigraphie bestätigt.

Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde bei 60 Kindern erfasst. Der Mittelwert lag bei 2,8 Monaten (SD: $\pm 2,9$)

Abbildung 10 Alter in Monaten bei Durchführung der DMSA-Szintigraphie

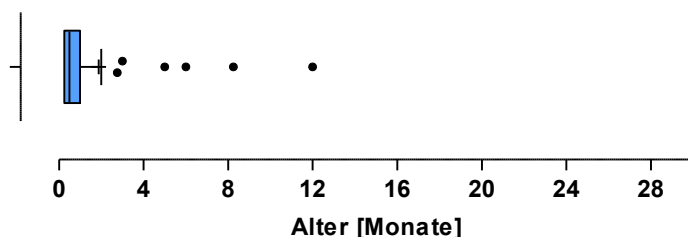


Die Szintigraphie wurde zum frühesten Zeitpunkt innerhalb der ersten Lebenswoche durchgeführt und bei einem Kind fand die DMSA-Szintigraphie erst im 15. Lebensmonat statt.

3.5.2 Miktionszystourethrographie (MCU)

Eine MCU ist bei 93,8% (76/81) der Kinder durchgeführt worden. Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde bei 67 Kindern erfasst. Im Mittel fand die Untersuchung nach 1,8 (SD: $\pm 6,2$) Lebensmonaten statt (Abb.10).

Abbildung 11 Alter in Monaten bei Durchführung der MCU



Die MCU wurde zum frühesten Zeitpunkt innerhalb der ersten Lebenswoche durchgeführt, der späteste Zeitpunkt lag im 50. Lebensmonat.

Bei fünf Kindern wurde auf die MCU verzichtet oder die Eltern hatten sich gegen eine Untersuchung entschieden.

3.5.3 MRT

Eine Magnetresonanztomographie wurde bei 14,5% (12/83) der Kinder durchgeführt.

3.6 MCDK

3.6.1 Seite

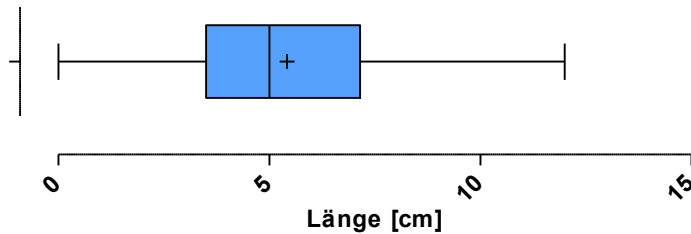
Die MCDK befand sich bei 52,9% (45/85) der Kinder auf der linken und bei 47,1% (40/85) auf der rechten Seite. Ein Test auf Binomialverteilung mit einem Testanteil von 0,5 ergab keine signifikante Präferenz für eine bestimmte Seite ($p=0,665$).

3.6.2 Größe/Länge der MCDK: Involutionsrate

In den Befunden der neonatal durchgeführten Ultraschalluntersuchungen ist bei 65 von 85 Kindern die Länge der MCDK in cm eindeutig dokumentiert worden. Der Mittelwert lag bei 5,4 cm (SD: $\pm 2,8$; Median: 5,0). Die größte neonatal gemessene

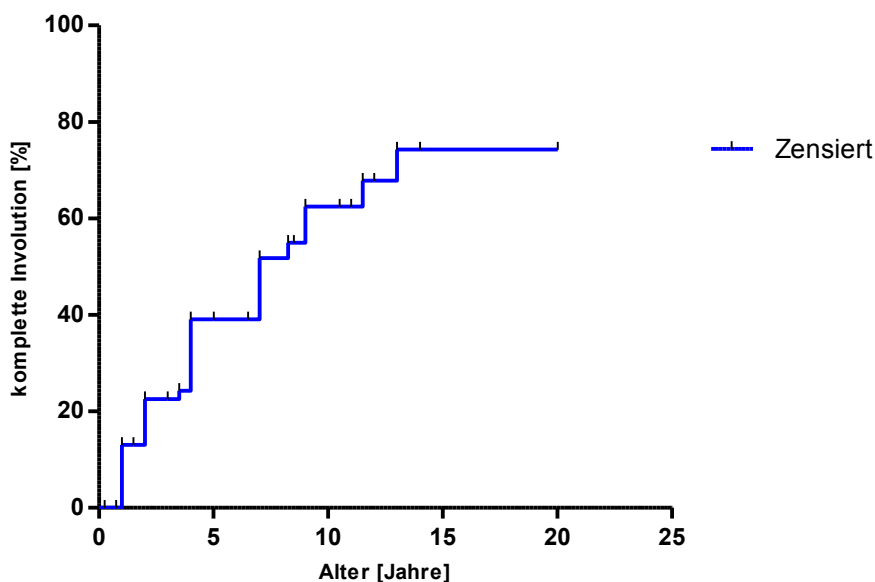
MCDK war 12,0 cm lang. Bei einem Kind lag eine schon intrauterin bereits erfolgte komplette Involution der dysplastischen Niere vor (Abb. 11).

Abbildung 12 Boxplot neonatale Länge der MCDK



Mit Hilfe der Ereignisdatenanalyse nach der Kaplan-Maier Methode konnte eine Involutionsrate für die MCDK errechnet werden. Der Mittelwert der Jahre nach denen es zu einer kompletten Involution gekommen war, lag bei 9,3 Jahren (95% KI: 7,2 – 11,4; Median: 7J.). Nach einem Jahr ergab sich eine Involutionsrate von 14,2%. Sie erhöhte sich nach 2 Jahren auf 23,5%, nach 4 Jahren auf 39,8% und nach 7 Jahren wurde eine Involutionsrate von 52,4% ermittelt. Nach 10 Jahren ist es bei mehr als 60% der Patienten zu einer kompletten Involution gekommen (Abb. 12).

Abbildung 13 Komplette Involutionsrate der MCDK

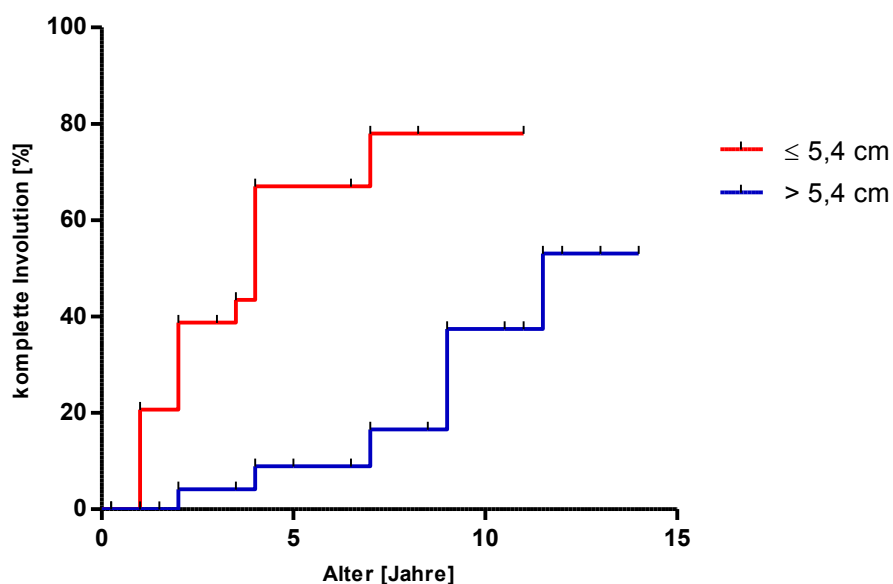


Entsprechend dem Mittelwert der neonatal gemessenen Länge der MCDK im US wurden zwei Gruppen gebildet (Gruppe 1: $\leq 5,4$ cm, Gruppe 2: $> 5,4$ cm), um den Einfluss der Länge auf die Involutionsrate zu testen. Die Involutionsrate konnte in diesem Kontext aufgrund fehlender Daten zur neonatalen Länge der MCDK nur für 55 Kinder bestimmt werden.

Es wurde ein hoch signifikanter Unterschied der Involutionsraten zwischen den beiden Gruppen ermittelt (Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,0001$). In der Patientengruppe mit einer neonatal gemessenen MCDK $> 5,4$ cm, kam es zu einer kompletten Involution im Mittel nach 11,1 Jahren. Die Involutionsrate betrug nach einem Jahr 0%. Nach zwei Jahren waren es 4,2% nach vier Jahren 9% und nach sieben Jahren lag die Involutionsrate bei 16,5%.

Dagegen dauerte es in der anderen Patientengruppe mit einer neonatal gemessenen Länge von $\leq 5,4$ cm im Mittel 4,7 Jahre, bis es zu einer kompletten Involution der dysplastischen Niere kam. Nach einem Jahr wurde eine Involutionsrate von 23,1% ermittelt. Sie erhöhte sich nach zwei Jahren auf 40,6%, nach vier Jahren auf 68 % und nach sieben Jahren betrug die Involutionsrate 78,7% (Abb. 13).

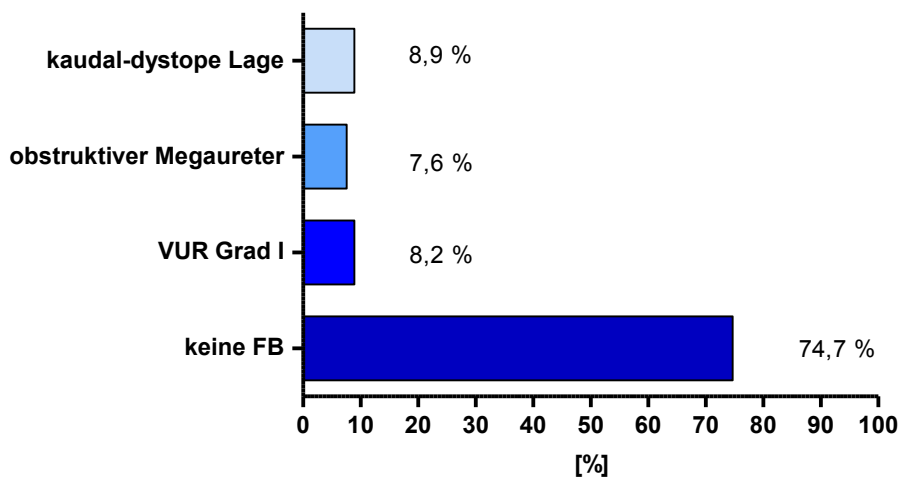
Abbildung 14 Komplette Involutionsrate der MCDK nach neonataler Länge im US



3.6.3 Ipsilaterale Fehlbildungen

Auf der ipsilateralen Seite traten bei 25,3% (20/79) der Kinder weitere Fehlbildungen auf. Ein vesicoureteraler Reflux (VUR) Grad 1 wurde bei 8,9% (7/79) beobachtet. 7,6% (6/79) der Kinder hatten einen obstruktiven Megaureter und es konnte in 8,9% (7/79) der Fälle eine kaudal-dystope Lage der dysplastischen Niere diagnostiziert werden (Abb. 14).

Abbildung 15 ipsilaterale Fehlbildungen



3.6.4 Nephrektomie

Insgesamt wurde bei 9 von 85 (10,6%) Kindern die MCDK operativ entfernt. Bei vier Kindern war die Größe der MCDK und eine daraus resultierende Verdrängungssymptomatik der Grund für eine Nephrektomie. In vier Fällen lagen ipsilaterale Fehlbildungen vor (einmal VUR, dreimal Megaureteren mit ektoper Mündung) und bei einem Kind war ein Hypertonus, der Grund für eine Nephrektomie, der sich nach dieser wieder normalisierte.

3.7 Kontralaterale Niere

3.7.1 Fehlbildungen kontralateral

Auf der kontralateralen Seite ist insgesamt bei 28,6% (22/77) der Kinder mindestens eine Fehlbildung mittels Ultraschall bzw. MCU festgestellt worden.

Ein obstruktiver Megaureter kam bei 7,1% (6/79) der Kinder vor. Bei 9,4% (8/76) wurde eine Ureterabgangsstenose festgestellt und 4,7% (4/76) der Kinder hatten eine Dysplasie auf der kontralateralen Seite.

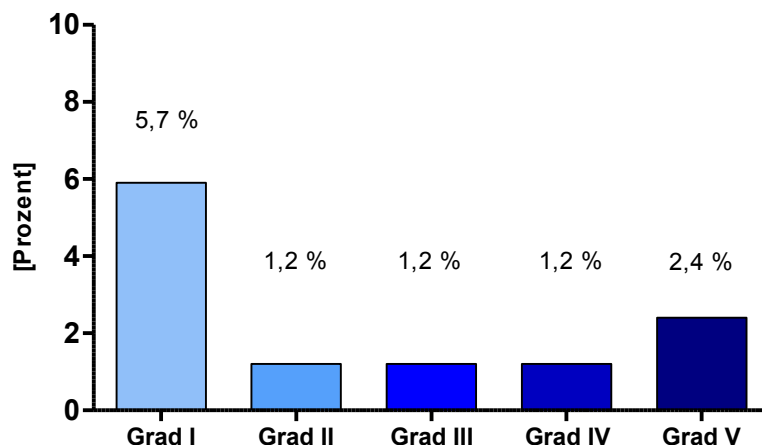
Insgesamt konnte in 13% (10/77) der Fälle eine VUR auf der kontralateralen Seite festgestellt werden. In Tabelle 13 sind Diagnosekriterien, die verwendet wurden, zur Graduierung des VUR nach dem „International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux“ dargestellt (58,59).

Tabelle 13 Klassifikation des vesikoureteralen Reflux nach Lebowitz *et al.*

I	Urinreflux in einen nicht dilatierten Ureter
II	Urinreflux in ein nicht dilatiertes Nierenbecken
III	Urinreflux in einen dilatierten Ureter bis zum Nierenbecken mit möglicher Abflachung der Nierenkelche
IV	Urinreflux in ein stark dilatierten Ureter mit moderater Abflachung der Nierenkelche
V	Urinreflux in ein massiv dilatierten gewundenen Ureter mit Verlust der papillären Impressionen

Ein milder Reflux (Grad I-II) hatten 7,8% (6/77) der Kinder. Ein starker Reflux (Grad III-V) kam bei 3,9% (3/77) der Kinder vor. In Abbildung 15 ist die prozentuale Verteilung auf die einzelnen VUR Grade dargestellt.

Abbildung 16 VUR kontralateral in Prozent



Zwei Kinder hatten auf beiden Seiten einen VUR. Zu dem VUR Grad I ipsilateral hatte das eine Kind einen VUR Grad II kontralateral und das zweite Kind hatte kontralateral einen VUR Grad III.

Die beiden Kinder sind in den oben aufgeführten Prozentwerten für ipsilateralen und kontralateralen vesikoureteralen Reflux jeweils enthalten.

3.7.2 Kompensatorische Hypertrophie

Die Größe der kontralateralen Niere wurde bei 84 Kindern neonatal dokumentiert. 83 (98,8%) Kinder zeigten eine kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Niere. Bei einem Kind blieb die Hypertrophie aus.

3.8 Genitale Fehlbildungen

Insgesamt hatten 18,1% (15/83) der Kinder zusätzlich genitale Fehlbildungen. Von den 15 Kindern waren 7 Mädchen (Tab. 14) und 8 Jungen (Tab. 15). Die Fehlbildungen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet die genitalem Fehlbildungen, die langfristig von Bedeutung sind und in der Regel einer chirurgische Intervention bedürfen und in die zweite Gruppe wurden die Fehlbildungen eingeteilt, die in der Regel nicht therapiebedürftig und längerfristig nicht von Bedeutung sind.

Tabelle 14 Genitale Fehlbildungen Mädchen

Gruppe 1	Anzahl
rudimentäre Vagina duplex mit Uterus bicornis	1
Uterus bicornis	1
ektope Ureterocele genitale Mündung	1
Vaginalzyste	1
Vaginal münd. Megaureter	1
Gruppe 2	
zystisches Ovar	1
Hydrokolpos	1
Gesamt	15,2% (7/46)

Tabelle 15 Genitale Fehlbildungen bei Jungen

Gruppe 1	Anzahl
Hypospadie	1
Urethralstenose	1
Gruppe 2	
Zystische Malformation der Vesica seminalis	3
Hydrocele testis	2
Zystische Malformation des Epididymis	1
Gesamt	21,6% (8/37)

3.9 Komplikationen

3.9.1 Chronisches Nierenversagen

Drei Kinder entwickelten ein chronisches Nierenversagen, das schon bei der Geburt vorlag und über den Beobachtungszeitraum konstant blieb. Das erste Kind hatte nach dem ersten Lebensmonat einen Kreatininwert von 1,24 mg/dl und der letzte bei diesem Kind gemessenen Kreatininwert betrug mit 14 Jahren 1,4 mg/dl. Das zweite Kind, zeigte im ersten Lebensmonat einen Kreatininwert von 1,7 mg/dl und der letzte mit vier Jahren gemessene Wert lag bei 1,1 mg/dl.

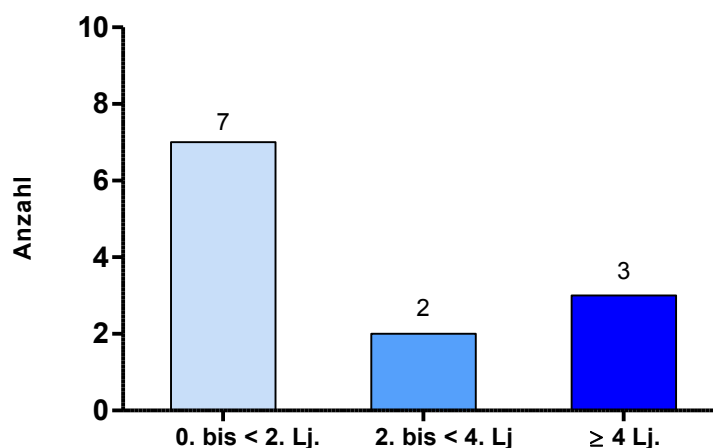
Das dritte Kind hatte am 5. Lebenstag einen Kreatininwert von 1,3 mg/dl. Er sank jedoch nach 3 Wochen auf 0,8mg/dl und mit 4 Jahren wurde Kreatinin mit 0,7 mg/dl bestimmt.

Die kontralaterale Niere der drei Kinder wies jeweils eine Dysplasie auf.

3.9.2 HWI

Im Beobachtungszeitraum trat bei insgesamt zwölf Kindern mindestens ein Harnwegsinfekt auf. Bei sieben Kindern trat der erste Harnwegsinfekt im Zeitraum 0. bis < 2. Lebensjahr, bei 2 Kindern im Zeitraum 2. bis < 4. Lebensjahr und drei Kinder waren 4 Jahre oder älter (Abb. 7).

Abbildung 17 Anzahl der Pat. mit HWI nach Alter



3.9.3 Hypertonus

Zwei (2,4%) der 85 Kinder entwickelten im Beobachtungszeitraum einen Hypertonus. Allerdings ist zu vermuten, dass der Hypertonus des einen Kindes eher durch Adipositas und einer familiären Hypertonie bedingt ist.

3.9.4 Maligne Entartungen

Im Beobachtungszeitraum ist bei keinem Patienten ein maligner Tumor diagnostiziert worden. Bei einem Kind, dessen Vater ein Nierenzellkarzinom hatte, wurde eine HNF1 β -Mutation festgestellt.

3.9.5 Follow-up an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz, beginnt die Betreuung der Kinder mit einer MCDK bereits vor der Geburt. Wird bei den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen der Verdacht auf eine MCDK gestellt, so wird den Eltern empfohlen mit den Kinderneurologen der Kinderklinik des LKH Graz Kontakt aufzunehmen. In einem ersten Beratungsgespräch werden die Eltern über die Krankheit aufgeklärt. Die in den meisten Fällen gute Prognose der Kinder mit MCDK und das notwendige postnatale Follow-up, werden den Eltern erläutert. Die weitere Betreuung findet dann parallel in Absprache mit den Gynäkologen statt.

Nach der Geburt, während das Neugeborene noch stationär auf der Geburtsstation liegt, wird die erste Untersuchung durch die Kinderneurologen des LKH Graz durchgeführt. Im Rahmen dieser wird eine Ultraschalldiagnostik durchgeführt, um die Diagnose der MCDK zu bestätigen und nach etwaigen assoziierten Harntraktanomalien zu suchen. Insbesondere wird bei Mädchen nach genitalen Fehlbildungen gesucht, da postnatal durch die Stimulation mütterlicher Hormone eine Beurteilung dieses gut möglich ist. Es wird weiterhin eine körperliche Untersuchung mit Palpation des Abdomens nach einer Resistenz, Bestimmung der Wachstumsparameter, Urinanalyse, Kreatininbestimmung und Messung des Blutdrucks durchgeführt.

Zur weiteren Diagnostik der MCDK gehört, wie oben schon beschrieben eine Nierenzintigraphie und einen MCU. In der Vergangenheit wurden in der Regel bei jedem Patienten diese beiden Untersuchungen durchgeführt. Mittlerweile wurde das Untersuchungsprotokoll dahingehend abgewandelt, dass auf eine MCU verzichtet werden kann, wenn sich die kontralaterale Niere im Ultraschall als normal darstellt. Eine MCU wird durchgeführt, falls im Ultraschall auf der kontralateralen Seite ein Megaureter, ein Harnstau oder eine Dysplasie beobachtet wird. Tritt im Säuglingsalter eine HWI auf, so stellt dies ebenfalls eine Indikation für eine MCU dar.

An der Kinderklinik in Graz wird versucht, die Nierenzintigraphie bis zum zweiten Lebensjahr hinauszuzögern, da sie ab diesem Zeitpunkt ambulant durchgeführt werden kann. Es wird inzwischen auf die Nierenzintigraphie ganz verzichtet, wenn sich die MCDK im Ultraschall charakteristisch präsentiert und eine Involution dieser zu beobachten ist.

Das weitere Follow-up wird für jeden MCDK Patienten individuell festgelegt. Bei unkompliziertem Verlauf wird alle drei Monate eine Ultraschalluntersuchung bis zum zweiten Lebensjahr durchgeführt. Ab dann wird das Intervall auf einmal jährlich verlängert und bis zum Schuleintritt fortgeführt. Falls in den Ultraschallkontrollen keine Involution zu beobachten ist, so werden die Intervalle verkürzt. Bei Mädchen wird insbesondere am Anfang der Pubertät mit Hilfe des Ultraschalls der Genitouretraltrakt untersucht, da zu diesem Zeitpunkt durch die Hormonstimulation weibliche Fehlbildungen erneut gut zu entdecken sind.

Die Messung des Blutdrucks wird bei jeder ambulanten Kontrolle oszillometrisch mit Hilfe eines Dinamap® Vitaldatenmonitor bestimmt. Die Diagnose Hypertonie wird bei wiederholt gemessenen Blutdrücken über der 95. Perzentile gemäß der Normtabelle der amerikanischen National High Blood Pressure Working Group (60) gestellt. Zur weiteren Evaluation einer Hypertonie wird eine ambulante 24h Blutdruckmessung (ABPM) durchgeführt.

Mit Erreichen der Volljährigkeit werden die MCDK Patienten an einen Internisten bzw. Nephrologen überwiesen und damit aus dem Follow-up der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz entlassen.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten zur Epidemiologie, zur Diagnostik und zum Follow-up von 85 MCDK- Patienten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz zusammengetragen und analysiert. Die Patienten wurden im Mittel über 7,4 Jahre beobachtet. Zu diesem Thema wurden in der Vergangenheit viele Studien veröffentlicht. Schreuder *et al.* haben 2009 in ihrer Metaanalyse 67 Studien analysiert. Die Patientenanzahl pro Studie lag bei 58 Studien unter 80 (1). Demzufolge ist die Anzahl der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch. Allerdings ist die statistische Aussagekraft, bezogen auf die in der vorliegenden Arbeit erhobenen epidemiologischen Daten im Vergleich zur Metaanalyse von Schreuder *et al.*, mit insgesamt 3557 Patienten, geringer einzuschätzen. Ein Beispiel dafür ist Geschlechterverteilung und die Lokalisation der MCDK. In der vorliegenden Arbeit waren häufiger Mädchen betroffen und die MCDK war häufiger auf der linken Seite lokalisiert. Allerdings konnte keine Signifikanz für beide Werte ermittelt werden. Schreuder *et al.* haben dagegen festgestellt, dass eine MCDK signifikant häufiger bei Jungen und signifikant häufiger auf der linken Seite auftritt.

In 88,1% der Fälle wurde die Diagnose der MCDK pränatal gestellt. Ein DMSA-Nierenzintigraphie wurde bei 79,3% und eine MCU bei 93,8% der Patienten durchgeführt. Begleitende Harntraktfehlbildungen sind bei Kindern mit einer MCDK relativ häufig (1). Dies konnte auch bei unseren Patienten beobachtet werden. Es wurden bei 25,3% auf der ipsilateralen und bei 28,6% auf der kontralateralen Seite Harntraktfehlbildungen festgestellt. Bei 13% trat ein VUR auf der kontralateralen Seite auf. Schreuder *et al.* haben im Vergleich mit 19% dagegen häufiger einen VUR auf der kontralateralen Seite registriert (1). Genitale Fehlbildungen wurden bei 18,1% der Patienten beobachtet.

Bei nahezu allen Patienten dieser Studie konnte eine kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Niere festgestellt werden. Dies ist im Vergleich zu Schreuder *et al.* (24-46%) ein relativ hoher Anteil (1). Kiyak *et al.* und Aslam *et al.* haben dagegen ebenfalls mit 89,8% und 81% einen relativ hohen Anteile beobachtet (2,40). Es ist noch nicht bekannt, welcher Mechanismus zu einer

kompensatorischen Hypertrophie führt und unter welchen Umständen sie ausbleibt (3).

Wie auch John *et al.* und Miller *et al.* beschrieben haben, konnten wir keinen Unterschied beim Wachstum der kontralateralen Nieren mit und ohne Fehlbildungen bzw. VUR feststellen (52,61). Obwohl bei 28,6% mindestens eine Fehlbildung und bei 13% ein VUR auf der kontralateralen Seite festgestellt wurde, kam es bei nahezu allen Patienten zu einer kontralateralen Hypertrophie.

Zwölf Kinder entwickelten im Beobachtungszeitraum einen HWI. Bei zwei Kindern wurde ein Hypertonus festgestellt und es wurden keine malignen Entartungen der MCDK beobachtet. Ein chronisches Nierenversagen wurde bei drei Kindern festgestellt, bei denen auf der kontralateralen Seite eine Dysplasie vorlag.

4.1 Prävalenz

Schreuder *et al.* haben in ihrer Metaanalyse eine Prävalenz von ca. 1 zu 4300 ermittelt. Im Vergleich ist die von uns bestimmte Prävalenz von 1 zu 1839 mehr als doppelt so hoch. Schreuder *et al.* haben allerdings die MCDK Fälle und die Lebendgeburten der 18 einbezogenen Studien aggregiert und als eine große Studienpopulation betrachtet, um anschließend die Prävalenz zu bestimmen. Dieses Vorgehen ist jedoch aufgrund der Heterogenität und der großen Spannweite der Prävalenzen (Min.: 1/6753; Max.: 1/482) der 18 Studienpopulationen kritisch zu bewerten (1). Wir haben den Mittelwert der Prävalenzen der 18 Studien ermittelt, der eher die Verteilung widerspiegelt. Die durchschnittliche Prävalenz für die 18 Studien aus der Metaanalyse von Schreuder *et al.* beträgt 1 zu 2011 (Median: 1/2791; 95% KI: untere Grenze: 1/3797, obere Grenze: 1/1368). Dem entspricht eine Prävalenz von 4,97 MCDK-Fällen pro 10.000 Lebendgeburten. Diese Statistische Auswertung zeigt, dass die Prävalenz der MCDK im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz sehr nahe am Mittelwert der 18 Studien aus der Metaanalyse von Schreuder *et al.* liegt.

Wie bereits Schreuder *et al.* (1) beschrieben haben, konnten wir ebenfalls einen Anstieg der Prävalenz über die Jahre beobachten. Im Zeitraum zwischen 1993 und 1999 lag die durchschnittliche Prävalenz bei 1 zu 2948. Im Zeitraum von 2000

bis 2007 stieg die durchschnittliche Prävalenz auf 1 zu 1332. Dies ist eine Steigerung um mehr als das Doppelte. Diese ist teilweise durch die Verbesserung der pränatalen Ultraschalldiagnostik zu erklären, wodurch mehr MCDK-Fälle entdeckt wurden. Für den Zeitraum von 2000 bis 2007 liegt die durchschnittliche Prävalenz jedoch nicht mehr im 95% Konfidenzintervall der durchschnittlichen Prävalenz der 18 Studien aus der Metaanalyse von Schreuder *et al.*. Zukünftige Studien sind nötig, um festzustellen, ob es sich hierbei um einen statistischen Ausreißer handelt, oder ob es auch in Zukunft es zu einem regionalen gehäuften Auftreten der MCDK im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz kommt.

4.2 Involution

Es konnten gezeigt werden, dass es im Durchschnitt nach 9,3 Jahren (95% KI: 7,2 – 11,4) bei den Patienten dieser Studie zu einer kompletten Involution gekommen ist. Rabelo *et al.* haben einen vergleichbaren Durchschnittswert mit 10,1 Jahren (95% KI: 8,3 – 11,8) ermittelt (44). Wir konnten auf Grundlage der Überlebens- bzw. Ereignisdatenanalyse nach der Kaplan-Maier Methode nach vier Jahren eine Involutionsrate von ca. 40% registrieren. Nach 10 Jahren war bei mehr als 60% der Patienten die MCDK im Ultraschall nicht mehr nachweisbar. Aslam *et al.* haben mit 40% nach fünf Jahren und mit 59% nach zehn Jahren vergleichbare Involutionsraten beobachtet (40).

Rabelo *et al.* haben die neonatal gemessene Länge der MCDK im US als einen prädiktiven Faktor für eine schnellere Involution identifiziert (44).

In die Berechnung der Involutionsrate haben wir den Faktor der neonatalen Länge der MCDK mit einbezogen und konnten einen hoch signifikanten Unterschied in der Involutionsrate für Gruppe 1 (MCDK Länge \leq 5,4 cm) im Vergleich zur Gruppe 2 (MCDK Länge $>$ 5,4 cm) feststellen. Soweit uns bekannt ist, ist die vorliegende Studie die erste die eine Überlebensdaten- bzw. Ereignisdatenanalyse der Involution für zwei Gruppen getrennt nach der neonatal gemessenen Länge der MCDK durchgeführt hat.

Entgegen Onal und Kogan (41) wurde kein Zusammenhang zwischen der Involution und einer kontralateralen Hypertrophie feststellen, da es bei nahezu

allen Patienten der vorliegenden Studie zu einer Hypertrophie gekommen ist, obwohl sich die Involutionsraten unterschieden. Allerdings haben wir diesen Parameter nur dahingehend erfasst, ob am Ende der Auswertungsperiode eine Hypertrophie vorlag oder nicht. Der Zeitpunkt oder die Geschwindigkeit der kontralateralen Hypertrophie wurde in dieser Studie nicht näher betrachtet

4.3 Follow-up

In den ersten zwei Lebensjahren wird bei den MCDK Patienten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz alle drei Monate eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Erst nach dem 2. Lebensjahr wird der Abstand zwischen zwei Untersuchungen auf 6 Monate ausgeweitet. Dies ist im Vergleich mit der Literatur (s. Tab. 4) ein relativ kurzer Abstand zwischen zwei Untersuchungen. Es besteht eine kontroverse Diskussion, auf der einen Seite den Abstand zwischen zwei Kontrollen möglichst gering zu halten, um etwaige Komplikationen insbesondere einen Wilms-Tumor rechtzeitig zu entdecken. Auf der anderen Seite besteht die Ansicht, dass das Risiko einen Wilms-Tumor zu entwickeln für MCDK Patienten nicht erhöht ist (35). Karen Psooy empfiehlt daher in einer Guideline der „Canadian Urological Association“, dass Patienten mit einer „simple“ MCDK, bereits nach 12 bis 24 Monaten aus dem Follow-up entlassen werden können und die Betreuung durch den niedergelassenen Kinderarzt bzw. Allgemeinmediziner fortgeführt werden kann (48). Pérez *et al.* fordern dagegen einen drei Monatsabstand zwischen den Ultraschalluntersuchungen bis zum achten Lebensjahr beizubehalten, wenn es ein Ziel des Follow-up ist, einen Wilms-Tumor in einem Frühstadium zu entdecken (36). Aslam *et al.* haben in einer der wenigen prospektiven Studien ein Ultraschalluntersuchungsprotokoll für MCDK Patienten evaluiert. Sie sind zu dem Ergebnis gekommen, dass aufgrund der nicht vorhandenen signifikanten Komplikationen wie Hypertonie oder einer malignen Entartung, Ultraschalluntersuchungen, nach dem sie bis zum zweiten Lebensjahr jährlich durchgeführt wurden, erst wieder mit 5 Jahren notwendig werden. Die Eltern müssen allerdings darüber informiert werden, dass eine Untersuchung früher notwendig wird, falls das Kind einen HWI entwickelt oder an abdominale Beschwerden, Wachstumsstörungen oder Kopfschmerzen leidet. Das Follow-up endet mit zehn Jahren, nachdem nochmals die Nierenfunktion überprüft

wurde (40). Hains *et al.* vertreten die Meinung, dass ein Routinescreening auf Wilms-Tumor bei MCDK-Patienten nicht notwendig ist und halten das Untersuchungsprotokoll von Aslam *et al.* für angemessen (3).

Es stellt sich die Frage in wie weit die Frequenz reduziert werden, um den Kindern „unnötige“ Untersuchungen zu ersparen und zusätzlich auch in finanzieller Hinsicht ein Follow-up effektiv zu gestalten. Dennoch sollte die Möglichkeit einen Wilms-Tumor in einem frühen behandelbaren Stadium zu entdecken, gewährleistet sein. Die vorliegende Studie ist durch ihr retrospektives Design nicht geeignet diese Frage zu beantworten. Die meisten zu diesem Thema veröffentlichten Studien sind ebenfalls retrospektiv aufgebaut. Daher ist die Forderung von Narchi zu unterstützen (38), ein europäisches Register für Kinder mit einer MCDK zu entwickeln, mit einem prospektiven systematischen und uniformen Langzeit Follow-up, um ein suffizientes und effektives Follow-up für Patienten mit MCDK gestalten zu können.

Bis jetzt wurden, soweit uns bekannt ist, keine Studien veröffentlicht, die die psychologische Belastung eines konservativen Langzeit Follow-up für die Familien und insbesondere für die Kinder untersucht haben. Es wäre wünschenswert, auch diesen Aspekt in zukünftigen prospektiven Studien zu evaluieren.

Zusammenfassend sind die beobachteten starken Schwankungen in der Prävalenz der MCDK zwischen den einzelnen Bezirken der Steiermark bemerkenswert. Die Spannweite reicht von 1/3491 in Hartberg bis 1/878 in Voitsberg (vgl. Abb. 7). Es zeigt sich auf regionaler Ebene ein ähnlich heterogenes Bild der Prävalenzen, wie international bei den 18 Studien von Schreuder *et al.* (1). Es existieren leider, soweit uns bekannt ist, keine vergleichbaren Studien, die die Prävalenz auf lokaler Ebene untersuchen. Daher ist die Bewertung dieses Ergebnisses schwierig. Es könnte sich um einen statistischen Effekt handeln, der sich, wenn die Beobachtung weiter durchgeführt werden würde, über die Jahre durch höhere Fallzahlen normalisiert oder es existieren bis jetzt noch unbekannte Faktoren, die die Entstehung einer MCDK beeinflussen, die regional unterschiedlich wirken.

Der von Rabelo *et al.* (44) festgestellte Zusammenhang zwischen der neonatalen Größe der MCDK und der Involutionsgeschwindigkeit, wird durch die

Beobachtungen der vorliegenden Studie gestützt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 1 und 2 bezogen auf die Involutionsrate wurde ermittelt. Dieses Ergebnis kann als Grundlage für weitere Studien dienen, die die neonatale Größe der MCDK für die Gestaltung eines individuellen Follow-up untersuchen.

Das über die Jahre modifizierte Follow-up der Patienten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz ist, im Vergleich zur Literatur, relativ intensiv. Das individuelle Vorgehen bei jedem Patienten ermöglicht jedoch, die Belastungen für die Patienten durch das Follow-up so gering wie möglich zu halten.

4.4 Limitationen der Studie

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist durch das retrospektive Design beschränkt. Die Datenerhebung erfolgte aus den Krankenakten der Patienten, in denen nicht immer alle benötigten Auswertungsparameter vorhanden waren. Die Anzahl der Studienpatienten ist zwar im Vergleich zu anderen Studien zu diesem Thema relativ hoch, jedoch für eine valide statistische Aussage, mit der man auf die Grundgesamtheit schließen kann, nur bedingt geeignet. Die retrospektive Bestimmung der Prävalenz der MCDK im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz, beruht auf der Annahme dass alle Kinder mit einer MCDK, die in diesem Gebiet im betrachteten Zeitraum geboren wurden, zur Betreuung in die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz gekommen sind, denn nur dann konnten sie als Fälle in dieser Studie gezählt werden. Wir haben deshalb zur Schätzung der Prävalenz nur die Bezirke der Steiermark ausgewählt, von denen wir mit relativer Sicherheit ausgehen konnten, dass die Patienten auch in Graz betreut wurden. Trotzdem könnte hier ein Bias vorliegen.

Der Unterschied in den Involutionsraten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 wurde beschrieben. Es ist nicht möglich aus diesem Ergebnis eine Korrelation zwischen der Involutionsrate und der neonatal gemessenen Länge der MCDK im Ultraschall festzustellen bzw. eine Kausalität abzuleiten. Das Ergebnis hat beschreibenden Charakter und bedarf der Überprüfung in zukünftigen Studien.

5. Anhang**Tabelle 16 Lebendgeburten in der Steiermark 1993-2000 (56)**

Bezirk	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Graz-Stadt	2468	2414	2341	2365	2272	2176	2226	2225
Deutschlandsberg	739	731	661	638	605	558	539	585
Feldbach	779	772	726	765	709	701	630	628
Fürstenfeld	246	245	235	238	218	222	214	215
Graz-Umgebung	1405	1365	1312	1348	1226	1179	1131	1136
Hartberg	929	859	769	796	776	703	628	683
Leibnitz	889	866	785	842	751	731	745	692
Radkersburg	288	300	232	281	265	227	218	188
Voitsberg	539	510	544	531	509	461	450	431
Weiz	1104	1047	1014	937	940	905	871	829
Summe	9386	9109	8619	8741	8271	7863	7652	7612

Tabelle 17 Lebendgeburten in der Steiermark 2001-2007 (56)

Bezirk	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Graz-Stadt	2101	2254	2234	2264	2443	2408	2430
Deutschlandsberg	500	566	564	570	507	479	487
Feldbach	606	624	641	615	579	600	607
Fürstenfeld	181	204	183	223	230	201	204
Graz-Umgebung	1090	1192	1090	1111	1192	1190	1200
Hartberg	624	619	662	603	629	614	579
Leibnitz	634	656	656	705	645	629	631
Radkersburg	213	173	173	170	178	161	145
Voitsberg	445	455	455	438	440	402	384
Weiz	783	790	790	815	812	764	815
Summe	7177	7533	7448	7514	7655	7448	7482

Tabelle 18 Prävalenz der ausgewählten Bezirke der Stmk. f. 1993-2007

Bezirk	Lebendgeburten	MCDK Fälle	MCDK Fälle pro 10.000 Lebendgeburten	Prävalenz
Graz-Stadt	34621	13	3,75	1/2663
Deutschlandsberg	8729	6	6,87	1/1455
Feldbach	9982	5	5,01	1/1996
Fürstenfeld	3259	1	3,07	1/3259
Graz-Umgebung	18167	11	6,05	1/1652
Hartberg	10473	3	2,86	1/3491
Leibnitz	10857	4	3,68	1/2714
Radkersburg	3212	3	9,34	1/1071
Voitsberg	6994	8	11,44	1/874
Weiz	13216	11	8,32	1/1201
Gesamt	119510	65	5,44	1/1839

Tabelle 19 Prävalenz d. Jahre 1993-2007 f. die ausgewählten Bezirke der Stmk.

Jahr	Lebendgeborene	MCDK Fälle	MCDK Fälle pro 10.000 Lebendgeburten	Prävalenz
1993	9386	3	3,20	1/3129
1994	9109	2	2,20	1/4555
1995	8619	4	4,64	1/2155
1996	8741	1	1,14	1/8741
1997	8271	4	4,84	1/2068
1998	7863	3	3,82	1/2621
1999	7652	3	3,92	1/2551
2000	7612	7	9,20	1/1087
2001	7177	6	8,36	1/1196
2002	7533	6	7,96	1/1256
2003	7448	5	6,71	1/1490
2004	7514	5	6,65	1/1503
2005	7655	7	9,14	1/1094
2006	7448	2	2,69	1/3724
2007	7482	7	9,36	1/1069
Gesamt	119510	65	5,44	1/1839

6. Literaturverzeichnis

(1) Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2009 Jun;24(6):1810-1818.

(2) Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P, Sander S, Aydin G, Aydogan G. Unilateral multicystic dysplastic kidney: single-center experience. *Pediatr.Nephrol.* 2009 Jan;24(1):99-104.

(3) Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr.Nephrol.* 2009 Feb;24(2):233-241.

(4) Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC,4th, Stephens FD, Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int.* 2002 Mar;61(3):889-898.

(5) Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1987 May;148(5):959-963.

(6) Goodyer PR. Renal dysplasia / hypoplasia. In: Avner ED, Harmon W, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 87-88.

(7) Belk RA, Thomas DF, Mueller RF, Godbole P, Markham AF, Weston MJ. A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J.Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 1):666-669.

(8) Webb NJ, Lewis MA, Bruce J, Gough DC, Ladusans EJ, Thomson AP, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy. *Arch.Dis.Child.* 1997 Jan;76(1):31-34.

(9) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), World Health Organization. ICD-10-GM Version 2010. 16.10.2009; Available at: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2010/block-q60-q64.htm>. Accessed 05.08.2010, 2010.

(10) Moore KL, Persaud TVN, Viebahn C. Urogenitalsystem. In: Moore KL, Persaud TVN, Viebahn C, editors. *Embryologie* :. 5 Aufl ed. München ;Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2007. p. 319.

(11) Sadler TW, Langman J, Drews U. Urogenitalsystem. In: Sadler TW, Langman J, Drews U, editors. *Medizinische Embryologie* : die normale menschliche

Entwicklung und ihre Fehlbildung. 10., korrigierte Auflage ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2008. p. 278.

(12) Scharf A, Baier PM, Wilhelm C, Sohn C. Urogenitaltrakt, Fruchtwasser. In: Sohn C, editor. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. 1.. ed. Stuttgart, Deutschland: Thieme; 1995. p. 248.

(13) Shibata S, Shigeta M, Shu Y, Watanabe T, Nagata M. Initial pathological events in renal dysplasia with urinary tract obstruction in utero. *Virchows Arch.* 2001 Oct;439(4):560-570.

(14) Potter EL. Pathology of the fetus and infant. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1961.

(15) Woolf AS. Unilateral multicystic dysplastic kidney. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(1):190-193.

(16) Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J.Urol.* 1975 Aug;114(2):274-280.

(17) Pope JC,4th, Brock JW,3rd, Adams MC, Stephens FD, Ichikawa I. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J.Am.Soc.Nephrol.* 1999 Sep;10(9):2018-2028.

(18) Matsell DG, Bennett T, Goodyer P, Goodyer C, Han VK. The pathogenesis of multicystic dysplastic kidney disease: insights from the study of fetal kidneys. *Lab.Invest.* 1996 May;74(5):883-893.

(19) Shibata S, Nagata M. Pathogenesis of human renal dysplasia: an alternative scenario to the major theories. *Pediatr.Int.* 2003 Oct;45(5):605-609.

(20) Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J. The response of the fetal kidney to obstruction. *J.Urol.* 1992 Aug;148(2 Pt 2):503-509.

(21) Damen-Elias HA, Stoutenbeek PH, Visser GH, Nikkels PG, de Jong TP. Concomitant anomalies in 100 children with unilateral multicystic kidney. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2005 Apr;25(4):384-388.

(22) Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. *BJU Int.* 2008 Apr;101(7):804-808.

(23) Greenbaum LA, Avner ED. Cystic kidney diseases. In: Kher KK, editor. *Clinical pediatric nephrology.* 2nd ed. Abingdon: Informa Healthcare; 2007. p. 261-274.

(24) Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, Sciuk J, Freund S, Bulla M, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int.* 2004 Feb;93(3):388-392.

- (25) Stuck KJ, Koff SA, Silver TM. Ultrasonic features of multicystic dysplastic kidney: expanded diagnostic criteria. *Radiology* 1982 Apr;143(1):217-221.
- (26) Winyard P, Chitty L. Dysplastic and polycystic kidneys: diagnosis, associations and management. *Prenat.Diagn.* 2001 Nov;21(11):924-935.
- (27) Eckoldt F, Woderich R, Smith RD, Heling KS. Antenatal diagnostic aspects of unilateral multicystic kidney dysplasia--sensitivity, specificity, predictive values, differential diagnoses, associated malformations and consequences. *Fetal.Diagn.Ther.* 2004 Mar-Apr;19(2):163-169.
- (28) Bhide A, Sairam S, Farrugia MK, Boddy SA, Thilaganathan B. The sensitivity of antenatal ultrasound for predicting renal tract surgery in early childhood. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2005 May;25(5):489-492.
- (29) Chang LW, Chang FM, Chang CH, Yu CH, Cheng YC, Chen HY. Prenatal diagnosis of fetal multicystic dysplastic kidney with two-dimensional and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med.Biol.* 2002 Jul;28(7):853-858.
- (30) Metcalfe PD, Wright JR,Jr, Anderson PA. MCDK not excluded by virtue of function on renal scan. *Can.J.Urol.* 2002 Dec;9(6):1690-1693.
- (31) Roach PJ, Paltiel HJ, Perez-Atayde A, Tello RJ, Davis RT, Treves ST. Renal dysplasia in infants: appearance on 99mTc DMSA scintigraphy. *Pediatr.Radiol.* 1995;25(6):472-475.
- (32) Hammon G, Deeg KH, Wolf2 A, Seitz G, Spindler-Thiele S. Multilokuläres zystisches Nephrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003(3):308-310.
- (33) Ismaili K, Avni FE, Alexander M, Schulman C, Collier F, Hall M. Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J.Pediatr.* 2005 Jun;146(6):759-763.
- (34) Welch TR, Wacksman J. The changing approach to multicystic dysplastic kidney in children. *J.Pediatr.* 2005 Jun;146(6):723-725.
- (35) Psooy K. Long-term urological follow-up of multicystic dysplastic kidneys: Is it still indicated in 2007? *Can.Urol.Assoc.J.* 2007 Jun;1(2):113-116.
- (36) Perez LM, Naidu SI, Joseph DB. Outcome and cost analysis of operative versus nonoperative management of neonatal multicystic dysplastic kidneys. *J.Urol.* 1998 Sep;160(3 Pt 2):1207-11; discussion 1216.
- (37) Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ* 1995 Sep 2;311(7005):619-620.
- (38) Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch.Dis.Child.* 2005 Feb;90(2):147-149.

- (39) Wacksman J, Phipps L. Report of the Multicystic Kidney Registry: preliminary findings. *J.Urol.* 1993 Dec;150(6):1870-1872.
- (40) Aslam M, Watson AR, Trent & Anglia MCDK Study Group. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch.Dis.Child.* 2006 Oct;91(10):820-823.
- (41) Onal B, Kogan BA. Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney-what followup is needed? *J.Urol.* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1607-1611.
- (42) Linshaw MA. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J.Urol.* 1999 Dec;17(6):383-395.
- (43) Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1998 Dec;171(6):1693-1698.
- (44) Rabelo EA, Oliveira EA, Silva GS, Pezzuti IL, Tatsuo ES. Predictive factors of ultrasonographic involution of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):868-871.
- (45) Gough DC, Postlethwaite RJ, Lewis MA, Bruce J. Multicystic renal dysplasia diagnosed in the antenatal period: a note of caution. *Br.J.Urol.* 1995 Aug;76(2):244-248.
- (46) Seeman T, John U, Blahova K, Vondrichova H, Janda J, Misselwitz J. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic dysplastic kidney. *Eur.J.Pediatr.* 2001 Feb;160(2):78-83.
- (47) Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch.Dis.Child.* 2005 Sep;90(9):921-924.
- (48) Psooy K. Multicystic dysplastic kidney in the neonate: the role of the urologist. *Can.Urol.Assoc.J.* 2010 Apr;4(2):95-97.
- (49) Feldenberg LR, Siegel NJ. Clinical course and outcome for children with multicystic dysplastic kidneys. *Pediatr.Nephrol.* 2000 Oct;14(12):1098-1101.
- (50) Weinstein A, Goodman TR, Iragorri S. Simple multicystic dysplastic kidney disease: end points for subspecialty follow-up. *Pediatr.Nephrol.* 2008 Jan;23(1):111-116.
- (51) Minevich E, Wacksman J, Phipps L, Lewis AG, Sheldon CA. The importance of accurate diagnosis and early close followup in patients with suspected multicystic dysplastic kidney. *J.Urol.* 1997 Sep;158(3 Pt 2):1301-1304.
- (52) John U, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Misselwitz J. Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr.Nephrol.* 1998 Sep;12(7):567-571.

- (53) Oliveira EA, Diniz JS, Vilasboas AS, Rabelo EA, Silva JM, Filgueiras MT. Multicystic dysplastic kidney detected by fetal sonography: conservative management and follow-up. *Pediatr.Surg.Int.* 2001;17(1):54-57.
- (54) Rabelo EA, Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, Filgueiras MT, Pezzuti IL, et al. Natural history of multicystic kidney conservatively managed: a prospective study. *Pediatr.Nephrol.* 2004 Oct;19(10):1102-1107.
- (55) Merrot T, Lumenta DB, Tercier S, Morisson-Lacombes G, Guys JM, Alessandrini P. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: experience in children. *Urology* 2006 Mar;67(3):603-607.
- (56) Landesstatistik Steiermark, Statistic Austria. Lebendgeborene insgesamt. 2008; Available at:
http://www.verwaltung.steiermark.at/cms/dokumente/10002714_98002/624156f2/Lebengeborene-08.pdf.
- (57) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Statis Ass* 1958 (Jun., 1958);Vol. 53(No. 282):457-481.
- (58) Becker AM. Postnatal evaluation of infants with an abnormal antenatal renal sonogram. *Curr.Opin.Pediatr.* 2009 Apr;21(2):207-213.
- (59) Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr.Radiol.* 1985;15(2):105-109.
- (60) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
- (61) Miller DC, Rumohr JA, Dunn RL, Bloom DA, Park JM. What is the fate of the refluxing contralateral kidney in children with multicystic dysplastic kidney? *J.Urol.* 2004 Oct;172(4 Pt 2):1630-1634.
- (62) Queisser-Luft.A., Spranger.J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Dtsch Arztebl* 2006.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname, Name	Robert Lawrenz
Familienstand	ledig
Staatsbürgerschaft	Deutschland
Geburtsdatum	26.11.1980
Eltern	Bernd Lawrenz Gloria Linda Lawrenz
Geschwister	Philipp Lawrenz David Lawrenz

Ausbildung

1987 bis 1992	Freie Waldorfschule Rendsburg
1992 bis 2001	Gymnasium Kronwerk Rendsburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
2002 bis 2005	Wirtschaftsingenieurstudium Fachrichtung Informations- und Kommunikationssysteme an der TU Berlin
Mai 2005	Rettungshelferausbildung an der Medakademie Berlin
Juni 2005	Dreimonatiges Krankenpflegepraktikum am Paritätischen Krankenhaus Berlin Lichtenberg
seit Okt. 2005	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Ersatzdienst

2001 bis 2002	Heilpädagogisches Therapeutikum Berlin - Sonderschule für Geistigbehinderte
---------------	---

Famulaturen

Juli 2007	Krankenhaus Rendsburg - Klinik für Unfall-, Wiederherstellungschirurgie und Orthopädie (4 Wochen)
Februar 2008	Ev. Elisabethklinik Berlin - Abteilung Innere Medizin (3 Wochen)
Juli 2008	Klinikum Schwabing München - Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin (5 Wochen)
Juli 2009	Klinikum Dritter Orden München - Klinik für Kinder- und Jugendmedizin: Notfallambulanz (4 Wochen)