

Diplomarbeit

**Renales Oligohydramnion
Inzidenz, Ursachen und Prognose**

eingereicht von

Lukas Gamillscheg

Geboren am 1.12.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Dr. Christoph J. Mache

Graz, 5. Juli 2013

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 5. Juli 2013

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph J. Mache für die Möglichkeit, meine Diplomarbeit bei ihm schreiben zu dürfen. Durch seine kompetente und gewissenhafte Betreuung habe ich nicht nur viel im Bereich der Kindernephrologie gelernt sondern auch in dem des exakten und gewissenhaften wissenschaftlichen Arbeitens. Ich weiß es sehr zu schätzen, wie viel Zeit und Geduld er für diese Arbeit aufgebracht hat. Seine Fachkompetenz und insbesondere sein Engagement haben mir das Schreiben der Diplomarbeit sehr erleichtert.

Ein großer Dank gilt auch ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Häusler, der als Leiter des Steirischen Fehlbildungsregisters mir dieses für meine Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat und somit diese Diplomarbeit erst ermöglichte. Weiters möchte ich mich bei ao. Univ.-Prof. Dipl. Ing. Dr.techn. Josef Haas bedanken für die Decodierung der Fälle aus dem Steirischen Fehlbildungsregister.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie, meiner Freundin und meinen guten Freunden bedanken, die mir während meines Studiums immer zur Seite standen und mir in allen emotionalen Höhen und Tiefen immer eine wichtige Stütze waren. Danke!

Zusammenfassung

Einleitung: Bilaterale Fehlbildungen der Nieren und/oder ableitenden Harnwege können zu einem intrauterinen Nierenversagen mit renalem Oligohydramnion (ROH) führen. Das ROH bedingt oft eine Lungenhypoplasie, die postnatal zum Tod führen kann. Jene Feten, die neonatal überleben, haben häufig eine chronische Niereninsuffizienz, teilweise kommen sie aber viele Jahre ohne Nierenersatztherapie aus. Ziel der Studie war es, die gegenwärtige Situation bei Feten mit ROH festzustellen.

Methodik: In dieser retrospektiven Datenanalyse im Zeitraum von 1996 bis 2009 wurden aus dem Steirischen Fehlbildungsregister 27 Fälle mit ROH identifiziert und weiter analysiert. Bei Interruptio oder postpartalem Versterben endete die Analyse nach der pathologischen Überprüfung der renalen Diagnose. In der Gruppe der postpartal Überlebenden wurden die weiteren pulmonalen und renalen Verläufe (Stadien der chronischen Nierenerkrankung CKD 1-5) erhoben.

Ergebnisse: Bei 13/27 (48%) Fällen wurde eine Interruptio durchgeführt. 5/27 (18,5%) Feten verstarben unmittelbar postpartal in Folge einer Lungenhypoplasie, einer hatte eine zusätzliche extrarenale Fehlbildung. 9/27 (33,3%) Feten überlebten den gesamten Beobachtungszeitraum (Median 9 Jahre, 3-17). Auf Grund einer Lungenhypoplasie benötigten 3/9 (33,3%) Überlebende postpartal eine mechanische Beatmung ohne Komplikationen. Aktuell sind 5/9 Patienten in CKD 1, 1/9 in CKD 2, 1/9 in CKD 3 und 2/9 in CKD 5.

Der Median der ROH-Diagnosestellung war in der Gruppe der Interruptiones die 19. SSW(13-33), in der Gruppe der postpartal Verstorbenen die 25. SSW(17-31) und bei den Überlebenden die 30. SSW (19-34). Häufigste renale Diagnose in der Gruppe der Interruptiones und postpartal Verstorbenen war die bilaterale Nierenagenesie, hingegen in der Gruppe der Überlebenden eine posteriore Urethralklappe. Das Geburtsgewicht der postpartal Verstorbenen (Median 2078g, 710-3500g) lag unter jenem der Überlebenden (Median 3074g, 1460-3850g).

Diskussion: Zusammenfassend haben 9/27 (33,3%) Feten mit ROH die Perinatalperiode und in weiterer Folge überlebt. Eine ROH-Diagnosestellung ab der 30. SSW war in unserer Studie mit einer guten Prognose assoziiert. Die Prognose eines ROH vor der 30. SSW bleibt unklar, da auch aus diesem Kollektiv 4/8 (50%) Feten ohne Interruptio überlebten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten ROH-Diagnosezeitpunkt, renale Diagnose, extrarenale Anomalien und intrauterines Wachstum in die Beratung der Eltern fließen, ob eine Fortführung oder Beendigung der Schwangerschaft sinnvoll erscheint.

Abstract

Introduction: Bilateral congenital anomalies of the kidney and urinary tract can result in fetal renal failure and renal oligohydramnios (ROH). ROH frequently leads to pulmonary hypoplasia and the risk of postnatal respiratory death. Those fetuses, who survive the neonatal period, are often in chronic renal failure, however may not require renal replacement therapy for a long time. The aim of this retrospective study was to investigate the outcome of fetuses with ROH.

Methods: From 1996 to 2009, 27 fetuses with ROH were identified from the Styrian Registry of Congenital Malformations. In the event of termination of pregnancy or postnatal death, analysis was finished after the pathological verification of the renal diagnosis. In the group of postnatal survivors, the subsequent pulmonary and renal courses (chronic kidney disease, CKD stages 1-5) were analysed.

Results: In 13/27 (48,2%) cases of ROH pregnancy was terminated. 5/27 (18,5%) fetuses died shortly after birth due to pulmonary hypoplasia, one had an additional extrarenal malformation. 9/27 (33,3%) survived postnatally and the entire observation period (median 9 years, range 3-17). As a consequence of pulmonary hypoplasia 3/9 (33,3%) of survivors required postnatal mechanical ventilation without complications. Currently 5/9 patients have CKD 1, 1/9 CKD 2, 1/9 CKD 3 and 2/9 CKD5.

In the abortion group the median time of ROH was the 19th (13-33) week of gestation, in the group of postnatal death the 25th (17-31) week, and in survivors the 30th week (19-34), respectively. The most common renal diagnosis in the groups of abortion and postnatal death was bilateral renal agenesis, in the group of survivors renal hypodysplasia in posterior urethral valve. In the group of postnatal death the median birthweight (2078 g, range 710-3500 g) was lower than in survivors (3074g, range 1460-3850 g).

Discussion: In summary, 9/27 (33,3%) fetuses with ROH survived postnatally and later on. In our study, diagnosis of ROH after the 30th week of gestation was associated with a good prognosis. In case of ROH diagnosis prior to the 30th week of gestation, the prognosis remains unclear, since 4/8 (50%) of the fetuses without abortion survived. Currently, the time of ROH-diagnosis, the renal disease, additional extrarenal anomalies and fetal growth should be considered in parental counselling, whether pregnancy should be continued or terminated.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung	1
1.1 Congenital anomalies of the kidney and urinary tract-(CAKUT)	1
1.1.1 Nierenagenesie.....	2
1.1.2 Nierenhypodysplasie	2
1.1.3 Fehlbildungen der ableitenden Harnwege.....	3
1.2 Polyzystische Nierenerkrankungen (PKD).....	9
1.3 Renal-tubuläre Dysgenese (RTD)	11
1.4 Toxische Nephropathie.....	12
1.5 Fruchtwasser.....	13
1.5.1 Bedeutung.....	13
1.5.2 Fruchtwasserkreislauf.....	13
1.5.3 Zusammensetzung des Fruchtwassers	15
1.5.4 Messung der Fruchtwassermenge.....	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	17
2.2 Datenerhebung und statistische Auswertung.....	18
3 Ergebnisse – Resultate.....	20
3.1 Pulmonaler Verlauf der postpartal Überlebenden	24
3.2 Renaler Verlauf der postpartal Überlebenden	25
4 Diskussion	27
5 Literaturverzeichnis	36
6 Curriculum Vitae	42
Anhang – Case Report Form.....	44

Glossar und Abkürzungen

ADPKD	engl.: autosomal dominant polycystic kidney disease
ARPKD	engl.: autosomal recessive polycystic kidney disease
BOI	engl.: best oxygenation index
CAKUT	engl.: congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EGF	engl.: epidermal growth factor
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
FI	Fruchtwasserindex
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HER2	engl.: humane epidermal growth factor receptor 2
IRDS	engl.: idiopathic respiratory distress syndrome
MCDK	engl.: multicystic dysplastic kidneys
NET	Nierenersatztherapie
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
PBS	Prune Belly Syndrom
PKD	engl.: polycystic kidney disease
PKHD1	engl.: polycystic kidney and hepatic disease 1
POM	Primär obstruktiver Megaureter
ROH	Renales Oligohydramnion
SSW	Schwangerschaftswoche
TVD	tiefste vertikale Fruchtwasserdepot
UAS	Ureterabgangsstenose
VUR	vesiko-ureteraler Reflux

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Schematische Darstellung der Einteilung des VUR in Grad I bis V.....	4
Abbildung 1-2 Ausscheidungsurographie: deutlich dilatiertes Nierenbecken bei UAS	5
Abbildung 1-3 Ausscheidungsurographie: Primär-obstruktiver Megaureter	5
Abbildung 1-4 A: fetale Sonografie: Megazystis eines 15 Wochen alten Fetus im Ultraschall B: fetale Sonografie: hochgradig Hydronephrose beim selben Fetus	7
Abbildung 1-5 A: Postpartale Miktionszystourethrographie bei PUV: Stenose in der posterioren Urethra, dilatierte proximale Urethra und Trabekelharnblase B: Fetale Sonografie, Transversschnitt: Dilatierte Blase und proximales Urethra entsprechend einem Schlüssellochzeichen bei einem 16 Wochen alten Fetus	7
Abbildung 1-6 Anlage eines vesiko-amniotischen Shunts unter sonografischer Kontrolle ..	8
Abbildung 1-7 A: Fetale Sonografie: ARPKD mit vergrößerten, echoreichen Nieren bei normalem Fruchtwasservolumen.....	9
Abbildung 1-8 B: Fetale Sonografie: ARPKD mit vergrößerten, echoreichen, zystisch veränderten Nieren in Kombination mit einem ROH.....	9
Abbildung 1-9 Überlebenskurve bei ARPKD während der ersten Lebensjahre	10
Abbildung 1-10 Einflussfaktoren auf den Phänotyp von ADPKD und ARPKD	11
Abbildung 1-11 Fruchtwasserumsätze in und aus der Amnionblase während der Spätschwangerschaft. Alle Angaben sind in ml angegeben	14
Abbildung 1-12 Über sechs Routen erfolgt der Transport von Fruchtwasser in und aus der Fruchtblase	14
Abbildung 3-1 Übersicht über die Ergebnisse der Studie	20
Abbildung 3-2 Geschlechterverteilung der Feten mit ROH.....	20
Abbildung 3-3 Häufigkeit der einzelnen Diagnosen bei ROH..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung 3-4 Häufigkeit der Obduktionsdiagnosen nach Schwangerschaftsabbruch bei ROH.....	21
Abbildung 3-5 Häufigkeit der Obduktionsdiagnosen der postpartal verstorbenen Fälle	22
Abbildung 3-6 Häufigkeit der postpartal gestellten Diagnosen aller Überlebender	23
Abbildung 3-7 Zeitpunkt der ROH-Diagnosestellung in den verschiedenen Gruppen.....	24
Abbildung 3-8 Erfordernis einer NET bei den überlebenden Patienten.....	25

Abbildung 3-9 postpartale GFR Verläufe der 8 PatientInnen, die keine postpartale NET benötigten	26
Abbildung 4-1 Verteilung der Zeitpunkte der ROH-Diagnosestellung bei postpartal Verstorbenen in verschiedenen Studien	31
Abbildung 4-2 Zeitpunkt der ROH Diagnosestellung bei postpartal Überlebenden in verschiedenen Studien	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Diverse Definitionen eines Oligohydramnion in der Literatur	16
Tabelle 2-1 Einteilung der chronischen Nierenerkrankung nach den Richtlinien der Kidney Disease/ Improving Global Outcomes (KDIGO)-Foundation.....	19
Tabelle 3-1 Patientendaten der Gruppe der Schwangerschaftsabbrüche.....	22
Tabelle 3-2 Patientendaten der Gruppe der postpartal Verstorbenen.....	23
Tabelle 3-3 Patientendaten der Gruppe der postpartal Überlebenden.....	24
Tabelle 4-1 Schematische Darstellung des Outcomes der Feten, bei denen ein ROH vor bzw. ab der 30 SSW diagnostiziert worden waren.....	27
Tabelle 4-2 CKD Stadien der postpartal Überlebenden in diversen Studien	34
Tabelle 4-3 CKD-Stadien postpartal Überlebender mit PUV und ROH diverser Studien..	34

1 Einleitung

Kongenitale Anomalien der Nieren und/oder ableitenden Harnwege umfassen 20 - 30% aller Fehlbildungen. Treten diese beidseitig auf, können sie zu einem intrauterinen Nierenversagen mit fehlender fetaler Harnproduktion und in Folge dessen zu einem renalen Oligohydramnion (ROH) führen. Da alle Feten über die Plazenta dialysiert werden, ist prinzipiell ein intrauterines Überleben auch ohne fetale Nierenfunktion möglich. Das Fruchtwasser ist aber auch essentiell für die Lungenentwicklung verantwortlich, sodass bei ROH häufig als Folge eine Lungenhypoplasie auftritt, die dann zum perinatalen Tod führen kann. Die häufigsten Ursachen eines ROH sind kongenitale Fehlbildungen der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege (congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CAKUT), genetisch determinierte polyzystische Nierenerkrankungen (polycystic kidney disease; PKD), eine renal-tubuläre Dysgenese (RTD) oder toxische Ursachen¹. In der älteren Literatur wurde die Prognose eines ROH als äußerst schlecht beschrieben, die meisten Feten mit ROH und CAKUT verstarben^{2,3}. Infolgedessen wurden bei Feten mit ROH auch häufig Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt. In den letzten Jahren wurden nun für diese Feten bessere Überlebenschancen als ursprünglich angenommen beschrieben^{4,5}. Kürzlich wurde sogar von Fällen berichtet, bei denen von ärztlicher Seite ein Schwangerschaftsabbruch empfohlen worden war, aber auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt wurde. Ein Teil dieser Kinder überlebte ohne gravierende pulmonale Probleme und ohne Erfordernis einer Nierenersatztherapie (NET)⁶. Auch Verbesserungen in der neonatalen Versorgung sowie die Möglichkeit einer chronischen Nierenersatztherapie bereits ab dem Neugeborenenalter erfordern es, möglichst viele Daten über den Krankheitsverlauf der Feten mit ROH zu sammeln⁷. Mit zunehmender Kenntnis des Outcomes dieser Patientengruppe sollten vor allem die pränatale Vorgangsweise und Beratung der betroffenen Eltern verbessert werden.

1.1 Congenital anomalies of the kidney and urinary tract- (CAKUT)

Der Begriff CAKUT umfasst alle Fehlbildungen des renalen Systems, sowohl der Nieren (z.B. Dysplasie, Agenesie, Hypoplasie), als auch der ableitenden Harnwege (z.B. Hydronephrose, Megaureter, Urethralatresie, Urethralklappen,...)⁸.

CAKUT zählen zu den häufigsten Gründen einer pränatalen Konsultation und weisen eine Inzidenz von 1:250 bis 1:1000 Lebendgeburten auf⁹. Die meisten dieser Fälle treten

sporadisch auf und betreffen alleine den Harntrakt, nur selten gibt es eine positive Familienanamnese. Mit 31 % sind CAKUT die häufigste Ursache eines terminalen Nierenversagens im Kindesalter⁸.

1.1.1 Nierenagenesie

Die schwerste Form von CAKUT ist die Nierenagenesie, die durch eine fehlende Verbindung des Urnierenganges mit dem metanephrogenen Blastem oder durch eine fehlende Entwicklung der Ureterknospe entsteht, und somit zu einem Fehlen von Niere und Ureter führt. Eine unilaterale Nierenagenesie tritt bei 1/5000 aller Neugeborenen auf⁸. Zumeist fehlt die linke Niere, Jungen sind häufiger als Mädchen betroffen. In der Regel ist die vorhandene Niere hypertrophiert und kompensiert die Funktion der fehlenden. Entsprechend verursacht eine einseitige Nierenagenesie keine Symptome und wird zumeist zufällig bei fetalen oder neonatalen Screening-Untersuchungen entdeckt¹⁰.

Bilaterale Nierenagenesien treten mit einer Inzidenz von 1:30 000 deutlich seltener auf und sind immer mit einem ROH assoziiert, da kein Urin in die Amnionhöhle ausgeschieden werden kann⁸. Sofern nicht nach fetaler Diagnosestellung die Schwangerschaft beendet wurde, versterben die Kinder intrauterin oder peripartal. Die betroffenen Feten zeigen als Folge des ROH die charakteristische Potter Sequenz, die mit einer Lungenhypoplasie, Klumpfüßen, Fehlstellungen der Wirbelsäule/Finger und der Potter-Facies (Hypertelorismus, Epikanthus, Ohrmuscheldystrophie, Mikrogenie) einhergeht¹¹.

1.1.2 Nierenhypodysplasie

Nieren, die sonografisch abnormal groß oder abnormal differenziert erscheinen, werden als dysplastisch bezeichnet. Ursache dafür ist eine abnormale Verbindung des Urnierenganges mit dem metanephrogenen Blastem und bewirkt eine Anlagestörung im Sinne einer Nierenhypodysplasie^{8,12}. Diese tritt in der Gesamtpopulation unilateral mit einer Inzidenz von 1:1000 und bilateral von 1:5000 auf⁸. Im Ultraschall präsentieren sich hypodysplastische Nieren als echoreiche, verkleinerte Nieren, mit oder ohne Zysten. Der Schweregrad der Dysplasie kann daraus geschlossen werden, wie weit die Größe der Nieren von der Norm abweicht, wie echoreich sie sind, und ob Zysten zu sehen sind. Findet man nur multiple dünnwandige Zysten, ohne sichere Darstellung von Parenchym, handelt es sich um multizystisch-dysplastische Nieren (multicystic dysplastic kidneys; MCDK), die meistens anfangs vergrößert sind. MCDK sind funktionslos, da

funktionstüchtige Nephrone fehlen. Ein arterieller Blutfluss ist mittels Doppler-Sonografie meistens nicht erkennbar. Es besteht kein erhöhtes Malignitätsrisiko. Meist kommt es zu einer spontanen Rückbildung¹³. Eine elektive Entfernung dieser funktionslosen Nieren ist nur im Falle von Komplikationen indiziert¹⁴.

Die Prognose einer Hypodysplasie hängt, wie bei der Nierenagenesie, hauptsächlich davon ab, ob sie uni- oder bilateral auftritt und ob weitere Organdefekte, besonders des ZNS oder des Herzens, vorhanden sind. Beidseitige Hypodysplasien können entsprechend dem Ausmaß der Anlagestörungen mit einem chronischen Nierenversagen einhergehen, in schweren Fällen führen sie zu einem ROH⁸.

Bei einseitigen Hypodysplasien hängt die renale Gesamtfunktion von der kontralateralen Niere ab, die im Normalfall immer kompensatorisch hypertrophiert sein sollte¹³. Das Risiko von CAKUT (z.B. primär-obstruktiver Megaureter; POM, vesiko-ureteraler Reflux; VUR) auch der kontralateralen Niere beträgt jedoch zwischen 30% und 50%¹⁵.

Eine Nierenhypodysplasie kann entweder isoliert oder auch in Kombination mit einer Obstruktion im oberen Harntrakt, einem VUR und/oder einer Fehlbildung des unteren Harntrakts vorkommen¹⁶.

Eine Studie von Ardissino et al. (2003)¹⁷ zeigte, dass eine renale Hypodysplasie mit urogenitaler Fehlbildung die häufigste Ursache für chronische und terminale Niereninsuffizienz im Kindesalter ist. Häufigste Fehlbildung bei bilateraler renaler Hypodysplasie mit Niereninsuffizienz war in 25,8% der Fälle ein VUR¹⁷. Die zweitwichtigste Fehlbildung, die einen Risikofaktor für eine Niereninsuffizienz bei renaler Hypodysplasie darstellt, ist die posteriore Urethralklappe (posterior urethral valves; PUV)¹⁷.

1.1.3 Fehlbildungen der ableitenden Harnwege

Fehlbildungen der ableitenden Harnwege lassen sich in obstruktive und refluxive Uropathien einteilen. Der VUR ist eine refluxive Störung, bei der ein unphysiologischer Rückfluss von Harn aus der Blase in die Ureteren besteht. Prädilektionsstellen für Obstruktionen in den ableitenden Harnwegen sind im oberen Harntrakt der pyelo-ureterale Übergang (Ureterabgangsstenose; UAS) und der uretero-vesikale Übergang (POM). Im unteren Harntrakt betreffen Obstruktionen vor allem die Urethra (Lower Urinary Tract Obstruction; LUTO).

1.1.3.1 Vesiko-ureteraler Reflux (VUR)

Etwa 10-30% aller pränatal diagnostizierten Hydronephrosen haben einen VUR als Ursache¹⁸. Je nach Ausmaß des Refluxes wird der VUR in Grad I (Reflux in die Ureteren, Nierenbecken werden nicht erreicht) bis Grad V (Ureteren und Nierenbecken sind stark geschlängelt und dilatiert, Impressionen der Nierenpapillen sind nicht mehr sichtbar) eingeteilt¹⁹ (Abbildung 1-1). Männliche Feten sind dabei in einem Verhältnis von 5:1 deutlich häufiger betroffen²⁰. Mehrere Studien kommen zum Ergebnis, dass die Ursache für einen hochgradigen VUR eine abnorme Mündung der Ureteren in die Blasenwand ist, und es dadurch zu einem Rückfluss von Urin aus der Blase in den oberen Harntrakt kommt^{21,22,23}. Vor allem ein höhergradiger VUR ist häufig mit einer renalen Hypodysplasie vergesellschaftet, wobei der Grad des VUR mit dem Ausmaß der Hypodysplasie korreliert²³.

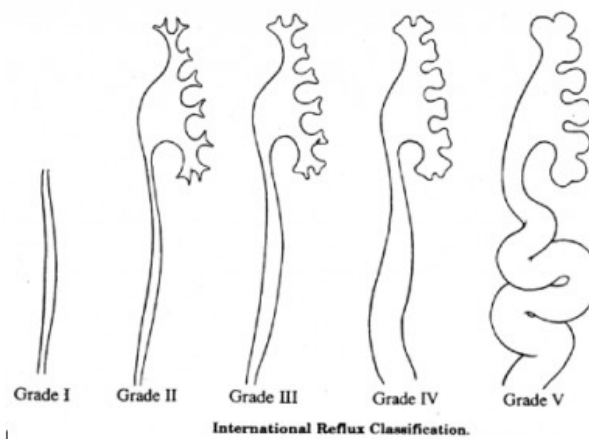


Abbildung 1-1 Schematische Darstellung der Einteilung des VUR in Grad I bis V²⁴

1.1.3.2 Ureterabgangsstenose (UAS) und primär-obstruktiver Megaureter (POM)

Eine UAS ist eine Obstruktion des Überganges vom Nierenbecken zum Harnleiter, dadurch kommt es zu einem Harnstau im Nierenbecken, der zu einer Schädigung des Nierengewebes führen kann²⁰ (Abbildung 1-2). Diese Engstelle kann auf Grund einer Wandtexturstörung des Ureters oder von außen z.B. durch einen abnormalen Gefäßverlauf bedingt sein. Eine UAS kann auch mit einer Nierenhypodysplasie vergesellschaftet sein. Eine Niereninsuffizienz auf Grund einer beidseitigen Dysplasie bei UAS ist jedoch selten¹⁷.



Abbildung 1-2 Ausscheidungsurographie: deutlich dilatiertes Nierenbecken rechts bei UAS (►)²⁵

Ein POM ist eine Erweiterung des Ureters auf Grund einer Obstruktion im uretero-vesikalen Übergang (Abbildung 1-3). Er hat eine Neugeborenen-Inzidenz von 0,3:1000²⁶ und kommt bei Jungen deutlich häufiger vor als bei Mädchen²⁷. Ursache für einen POM ist wie bei der UAS eine Wandtexturstörung unterschiedlicher Länge am uretero-vesikalen Übergang. In 26–40% der Fälle besteht eine weitere urogenitale Anomalie, dabei handelt es sich meistens um eine unilaterale Nierenagenesie oder einen kontralateralen VUR^{28,29}. Eine bilaterale renale Hypodysplasie in Kombination mit einem POM verursacht ebenfalls selten eine chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter¹⁷. Manche Megaureteren weisen sowohl eine Obstruktion als auch einen VUR auf und werden dann als obstruktiv-refluxive Megaureteren bezeichnet³⁰.



Abbildung 1-3 Ausscheidungsurographie: Primär-obstruktiver Megaureter rechts bei prävesikaler Engstelle(→)³¹

1.1.3.3 LUTO - Lower Urinary Tract Obstruction

Der Begriff LUTO umfasst sowohl anatomische Engstellen (PUV, Urethralatresien) als auch Funktionsstörungen des unteren Harntraktes (z.B. Prune Belly Syndrom, neurogene Blase,...).

Die Inzidenz von LUTO beträgt 3,34:10000 Geburten und wird meistens durch PUV (2,1:10000) verursacht, die betroffenen Feten sind dann immer männlich³². Weitere häufige Ursachen sind die Urethralatresie (0,3:10000) und das Prune Belly Syndrom (PBS)³². Mehrere Studien bestätigen die hohe Mortalitätsrate von LUTO, die zwischen 33-75% schwankt^{33,34,35}, auch abhängig davon, ob weitere strukturelle oder chromosomale Anomalien, oder ob ein ROH mit daraus folgender Lungenhypoplasie vorliegen. In der Studie von Mahoney et al. (1985) lag die Gesamtmortalität von Feten mit Obstruktion des unteren Harntraktes bei 63%, allerdings bei gleichzeitigem Vorliegen eines ROH bei 80%, 25-30% entwickelten ein terminales Nierenversagen³³.

PUV sind membranöse obstruierende Klappen innerhalb der posterioren Urethra³⁶. Je nach Ausmaß der Obstruktion kommt es als erstes Zeichen zu einer fetalen Megazystis, anschließend zu Erweiterungen des oberen Harntraktes durch Obstruktion und/oder VUR. Häufig sind die Nieren hypodysplastisch. Anhand von Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass urethrale Obstruktionen zu renalen Dysplasien,³⁷ ROH und infolgedessen zu Lungenhypoplasie führen können, und dass die Morbidität mit der Dauer der Obstruktion korreliert³⁸.

Häufig werden PUV bereits pränatal im Rahmen der sonografischen Routinediagnostik bei männlichen Feten anhand des männlichen Geschlechts und einer Schlüssellochkonfiguration der Megazystis vermutet³⁹ (Abbildung 1-5). Eine bilaterale Hydronephrose, renale Hypodysplasie und ROH können hinzutreten²³ (Abbildung 1-4 und 1-5).

PUV in Kombination mit renalen Hypodysplasien ist, wie zuvor schon erwähnt, die zweithäufigste Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter¹⁷. Das Risiko eines terminalen Nierenversagens bereits im Kindesalter liegt zwischen 13 und 38%^{32,40}. Ein gleichzeitig vorhandener bilateraler VUR ist ein ungünstiges prognostisches Zeichen, wohingegen ein unilateraler VUR auf Grund eines „pop-off Mechanismus“ als positiver Faktor für die Prognose gilt⁴¹.

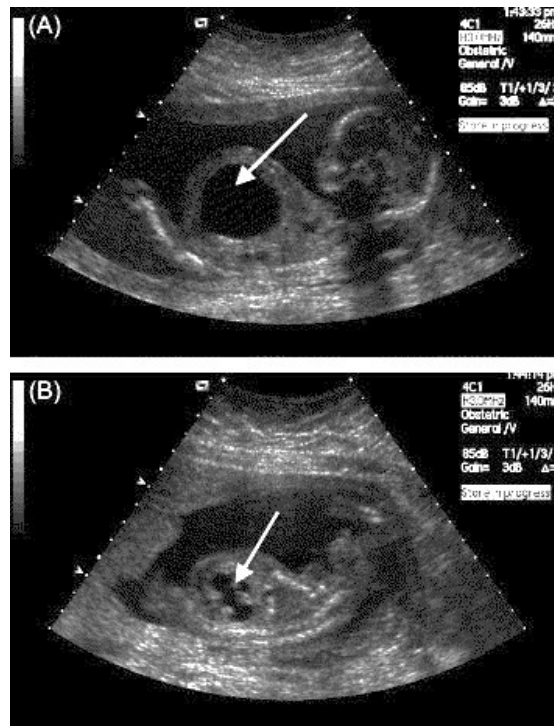


Abbildung 1-4 A: fetale Sonografie: Megazystis eines 15 Wochen alten Fetus im Ultraschall (↖)¹⁸
 B: fetale Sonografie: hochgradig Hydronephrose beim selben Fetus (↖)¹⁸

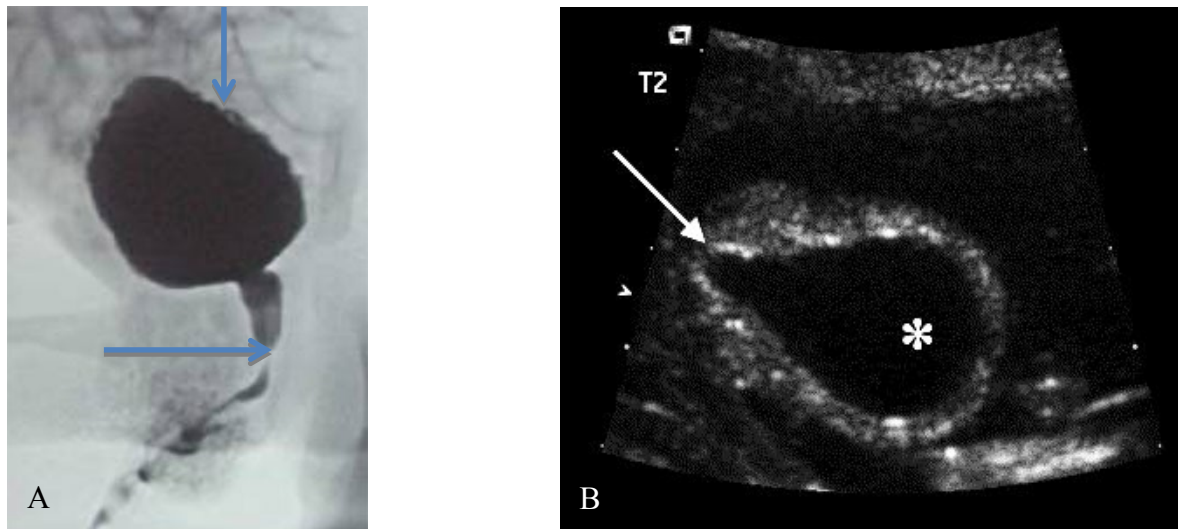


Abbildung 1-5

A: Postpartale Miktionszystourethrographie bei PUV: Stenose in der posterioren Urethra (→), dilatierte proximale Urethra und Trabekelharnblase (↙)⁴²

B: Fetale Sonografie, Transverserschnitt: Dilatierte Blase (*) und proximales Urethra (↖) entsprechend einem Schlüssellochzeichen bei einem 16 Wochen alten Fetus¹⁸

Die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik führte zu fetalen Interventionen, wobei am häufigsten ein vesiko-amniotischer Shunt angelegt wird. Das Grundprinzip der *in utero*-Therapie bei LUTO ist die Ableitung der infravesikalen Obstruktion zur Druckentlastung

im Harntrakt. Beim vesiko-amniotischen Shunt wird unter Ultraschall-Kontrolle und lokaler Anästhesie perkutan ein S-förmiger Katheter eingesetzt.

Das distale Ende wird in der fetalen Blase und das proximale Ende in der Amnionhöhle platziert (siehe Abbildung 1-6)⁴³.

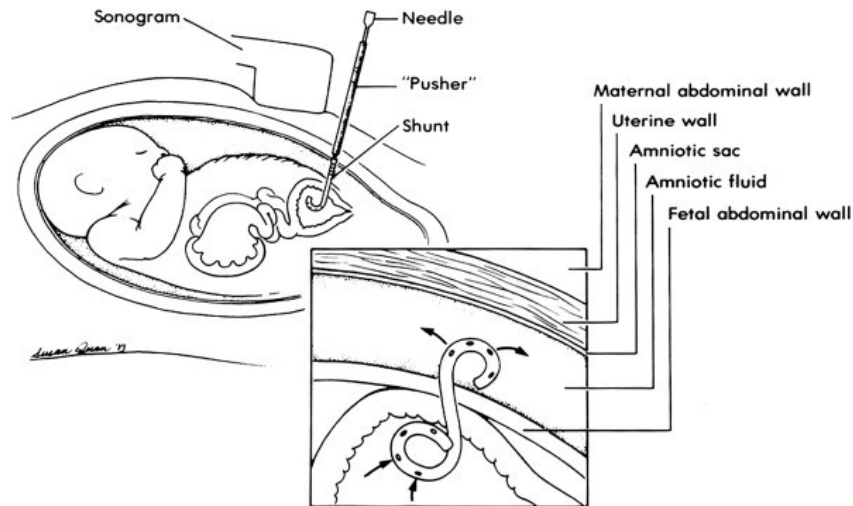


Abbildung 1-5 Anlage eines vesiko-amniotischen Shunts unter sonografischer Kontrolle⁴⁴

Ein kürzlich erschienener Review Artikel, der das Outcome von 300 Feten mit vesiko-amniotischem Shunt berichtet, zeigt, dass eine pränatale Blasendrainage bei LUTO das perinatale Überleben deutlich verbessert, jedoch trotzdem ein hohes Restrisiko einer postnatalen Niereninsuffizienz bestehen bleibt⁴⁵. Komplikationen treten bei diesem Verfahren in 45% der Fälle auf, dazu zählen u.a. eine Verstopfung oder Dislokation des Shunts (entsprechend 25% bzw. 20%), fetaler Aszites, vorzeitige Wehentätigkeit, Infektionen der Chorion- bzw. Amnionhöhle und iatrogene Gastroschisis⁴⁶.

Das PBS ist eine seltene angeborene Fehlbildung mit einer Inzidenz von 1,1 - 3,76:100000^{47,48}, die beinahe ausschließlich männliche Feten betrifft (95%) und teilweise in Verbindung mit chromosomalen Veränderungen steht^{49,50,51}. Das PBS weist typischerweise die Symptomtrias (1) Hypo-/Aplasie der Abdominalmuskulatur, (2) Malformationen der Nieren und Harnwege und (3) Kryptorchismus auf⁵². Im Ultraschall sind typische Zeichen des PBS eine dünnwandige Megazystis, bilaterale Megaureteren, Nierenhypodysplasien und ein ROH. Steht das PBS in Verbindung mit einer beidseitigen Hypodysplasie und einer Lungenhypoplasie, so ist die Mortalität innerhalb der ersten Lebenstage sehr hoch⁵³.

1.2 Polyzystische Nierenerkrankungen (PKD)

Die polyzystischen Nierenerkrankungen sind genetisch determinierte Erkrankungen des primären Ziliums, bei denen das Nierengewebe beider Nieren durch die Entstehung multipler Zysten geschädigt wird, wobei keine primäre Dysplasie vorhanden ist⁵⁴.

Diese Zysten stellen zumeist Erweiterungen des Tubulussystems dar, und entstehen durch eine erhöhte Zellproliferation und -sekretion und das Herauslösen der Zellen aus ihrem Verband. Die zwei wichtigsten Formen der PKD werden autosomal rezessiv (autosomal recessive polycystic kidney disease; ARPKD) oder autosomal dominant (autosomal dominant polycystic kidney disease; ADPKD) vererbt⁸.

Die rezessive Form hat eine Inzidenz von 1:20000-40000 und ist seltener als die dominante Form, jedoch tritt die Zystenbildung meist deutlich früher auf. Mutationen beider Allele des Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 (PKHD1) Gens auf Chromosom 6 führen zur ARPKD⁵⁵. Diese Patienten haben immer zusätzlich eine kongenitale Leberfibrose⁵⁶. Die Mehrzahl der Fälle von ARPKD werden schon *in utero* diagnostiziert, dabei fallen sonographisch vergrößerte, echoreiche Nieren („large bright kidneys“) und in weiterer Folge bei fetalem Nierenversagen ein ROH auf⁵⁶ (Abbildung 1-8, 1-9).

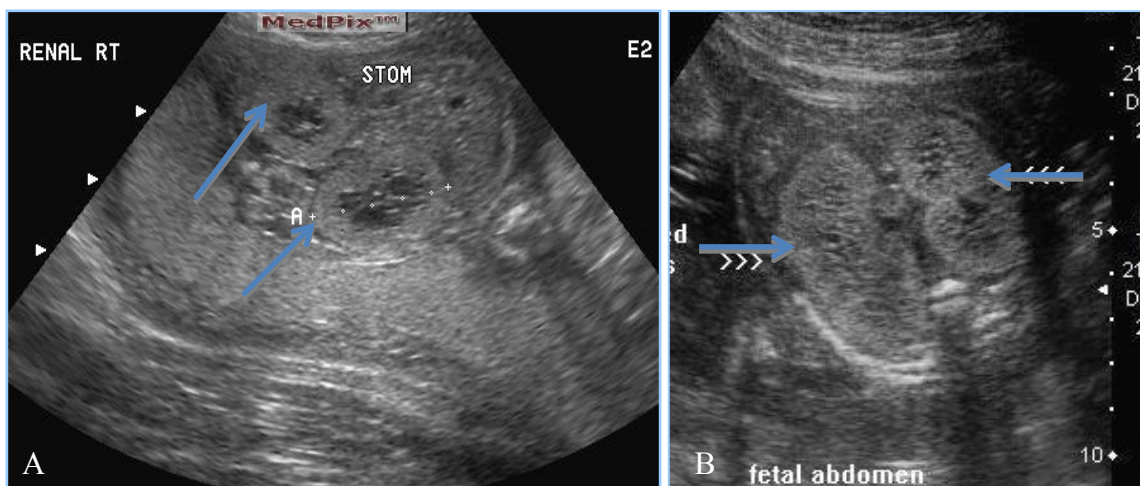


Abbildung 1-6 A: Fetale Sonografie: ARPKD mit vergrößerten, echoreichen Nieren (↗) bei normalem Fruchtwasservolumen

Abbildung 1-7 B: Fetale Sonografie: ARPKD mit vergrößerten, echoreichen, zystisch veränderten Nieren (→, ←) in Kombination mit einem ROH

In der Schwangerschaft und Perinatalperiode beträgt die Mortalitätsrate circa 58% und ist somit die höchste im Verlauf der Erkrankung. Für jene Lebendgeborenen, die auch das

erste Monat überleben, liegt die Mortalität im späteren Kindesalter unter 10%⁵⁶ (Abbildung 1-10).

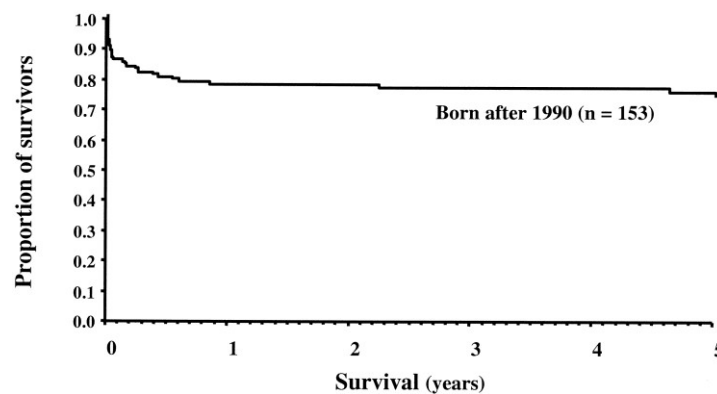


Abbildung 1-8 Überlebenskurve bei ARPKD während der ersten Lebensjahre⁵⁶

Jene Betroffenen, die die perinatale Periode überleben, haben zumeist eine Hyponatriämie, arterielle Hypertonie und ein chronisches Nierenversagen⁵⁶.

Die dominant vererbte Form der Erkrankung (ADPKD) hat zumeist einen milderen Verlauf, ist mit einer Inzidenz von 1:500-1000 einer der häufigsten genetisch determinierten Erkrankungen und wird durch Mutationen im PKD1-Gen auf Chromosom 16 oder im PKD2-Gen auf Chromosom 4 verursacht^{57,58}.

Das klinische Bild der ADPKD ist innerhalb der Familien sehr variabel. Das Spektrum reicht von Fällen mit normaler Nierenfunktion bis ins hohe Lebensalter, bis zu *in utero* bereits massiv vergrößerten, funktionsgestörten Nieren. Nur in 1-2% führt die ADPKD zu einem fatalen perinatalen Verlauf^{59,60}.

Abbildung 1-11 veranschaulicht die Faktoren, die den Phänotyp von ADPKD bzw. ARPKD beeinflussen. Bei beiden polyzystischen Erkrankungen beeinflussen die Art der Mutationen sowie modifizierende genetische Veränderungen die Krankheitsprognose. Vor allem nach der Geburt können auch Umwelteinflüsse oder hormonelle Faktoren (Östrogenexposition) ein schnelleres Fortschreiten der renalen Erkrankung bewirken⁶¹.

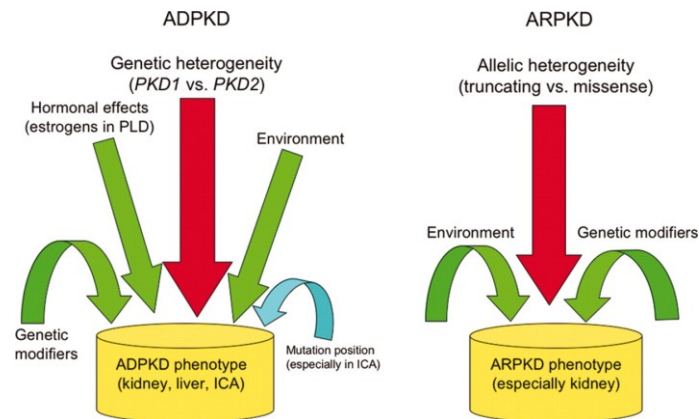


Abbildung 1-9 Einflussfaktoren auf den Phänotyp von ADPKD und ARPKD⁶¹

1.3 Renal-tubuläre Dysgenese (RTD)

Die RTD ist eine schwere fetale Anlagestörung mit fehlender Ausbildung der proximalen Tubuli, die zu fetaler Anurie und ROH führt⁶². Häufig assoziiert ist eine defekte Verknöcherung des Schädels („kidney skull connection“). Die primäre RTD ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit Mutationen im Renin-Angiotensin-System (RAS), dadurch kommt es zu einer mangelnden bzw. fehlenden Produktion von Angiotensin II. Zumeist tritt das ROH in der Mitte des zweiten Trimenon auf. Die primäre RTD ist zumeist nicht mit einem neonatalen Überleben vereinbar⁶³.

Die sekundäre RTD ist nicht genetisch determiniert, und Folge mangelhafter Perfusion der fetalen Nieren. Typischerweise wird eine sekundäre RTD beim Spender im Rahmen eines fetofetalen Transfusionssyndroms (FFTS) beobachtet.

Weitere Ursachen sind Nierenarterienstenosen, schwere kardiale Fehlbildungen, schwere Lebererkrankungen (z.B. Hämochromatose) und die mütterliche Einnahme von Medikamenten während der Fetalperiode. Zum Beispiel kann die Einnahme von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorblockern im zweiten und dritten Trimenon zu einer RTD mit ROH und Lungenhypoplasie führen. Postpartal steht eine Anurie mit schwerer Kreislaufhypotension im Vordergrund⁶⁴. Auch Medikamente aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) können die fetale Nierenperfusion und Entwicklung negativ beeinflussen. Eine Studie ergab, dass der als Tokolytikum verwendete Cyclooxygenase-1(COX-1)-Inhibitor Indomethacin bei Einnahme während der Schwangerschaft zu einer neonatalen Oligurie mit erhöhten Kreatininwerten in den ersten Lebenstagen führen kann. Bei hoher Gesamtdosis kann sich auch ein ROH entwickeln⁶⁵.

Ähnliche Folgen konnte man auch bei Einnahme von nicht-spezifischen COX-Inhibitoren beobachten⁶⁶.

Erstes Anzeichen für eine RTD ist meistens der sonografische Nachweis eines Oligohydramnion ohne erkennbaren Verlust von Fruchtwasser bei gleichzeitig relativ unauffälligen Nieren. Postpartal sind eine verzögerte Verknöcherung des Schädels, die sich in Form von großen Fontanellen und Suturen zeigt, und eine hartnäckige Kreislaufhypotension charakteristisch⁶³.

1.4 Toxische Nephropathie

Auch andere von der Mutter während der Schwangerschaft eingenommene Medikamente können sich negativ auf die fetale Nierenfunktion und -entwicklung auswirken und ein ROH verursachen.

Da in dieser Studie in einem Fall ein ROH in Folge einer mütterlichen Chemotherapie während der Schwangerschaft erworben wurde, möchte ich auf die durch Trastuzumab (Herceptin®) bedingte toxische Nephropathie eingehen. Trastuzumab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen den human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) und wird als Standardtherapeutikum bei HER2-positiven Mammakarzinomen eingesetzt⁶⁷. Die Einnahme von Trastuzumab ist während der Schwangerschaft wegen des bekannten Risikos eines ROH und unbekannter Spätfolgen kontraindiziert. Im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika verursacht Trastuzumab keine Amenorrhö, wodurch eine nicht beabsichtigte Schwangerschaft möglich ist⁶⁸. Eine Meta-Analyse von Zagouri et al. (2013) kam zum Ergebnis, dass die Einnahme von Trastuzumab während des zweiten und dritten Trimenons in 73,3% der Fälle zu einem ROH führt. Ungefähr die Hälfte der betroffenen Feten war zum Zeitpunkt der Geburt trotzdem gesund und hatte keine postpartalen Probleme⁶⁶. Unter jenen Feten, die postpartal renale und/oder pulmonale Symptome aufwiesen, wurden hingegen einige Todesfälle berichtet. Die neonatale Nierenfunktionsstörung war aber in den meisten Fällen innerhalb von Monaten vollständig reversibel⁶⁶. Der Mechanismus, warum es zu einem ROH bei Einnahme von Trastuzumab kommt, ist noch nicht restlos geklärt. Es wird vermutet, dass Trastuzumab den HER 2 auch in den fetalen Nieren blockiert und dadurch die renale Funktion beeinträchtigt⁶⁹.

1.5 Fruchtwasser

1.5.1 Bedeutung

Die Amnionflüssigkeit hat eine große Rolle in der Entwicklung und für das Wachstum des Fetus. Zu den wichtigsten Aufgaben zählen: Sie dient als Schutzhülle für den Embryo, so fängt sie zum Beispiel Stöße von außen ab und ermöglicht ein symmetrisches Wachstum des Embryo/Feten. Eine normale Menge an Fruchtwasser ermöglicht eine normale Entwicklung der Lunge, unterbindet das Verwachsen des Embryo/Feten mit dem Amnion und ermöglicht fetale Bewegungen, wodurch sich die Muskulatur besser entwickeln kann. Des Weiteren ermöglicht sie eine relativ konstante Umgebungstemperatur und reguliert den fetalen Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt⁷⁰. Während der Geburt bilden die intakten Eihäute einen hydrostatischen Keil, was die Eröffnung des Zervikalkanals unterstützt⁷¹.

1.5.2 Fruchtwasserkreislauf

Während des ersten Trimenons einer Schwangerschaft wird das Fruchtwasser vom mütterlichen Gewebe gebildet und gelangt durch die Decidua parietalis der Plazenta in die Amnionhöhle⁷.

Ab der neunten Schwangerschaftswoche (SSW) beginnen die Nieren Urin zu produzieren und werden ab der 14.-16. SSW zum wichtigsten Produzenten des Fruchtwassers⁷⁰. Die Fruchtwassermenge nimmt langsam zu, in der zehnten Woche werden etwa 30 ml gemessen, in der 20. Woche 350 ml und 700-1000ml in der 37. SSW¹⁰.

In der Spätschwangerschaft, wenn das mittlere Volumen an Flüssigkeit in der Amnionhöhle 700-800ml beträgt, werden etwa 1000ml täglich ausgetauscht⁷⁰(Abbildung 1-12). Das erklärt auch, warum nur geringe Aberrationen dieser Flüssigkeitsbewegungen innerhalb von Tagen bis Wochen zu einem Oligo- bzw. Polyhydramnion führen können. Ab der 38. SSW bis zur Geburt verringert sich das Flüssigkeitsvolumen um 150 ml pro Woche⁷⁰.

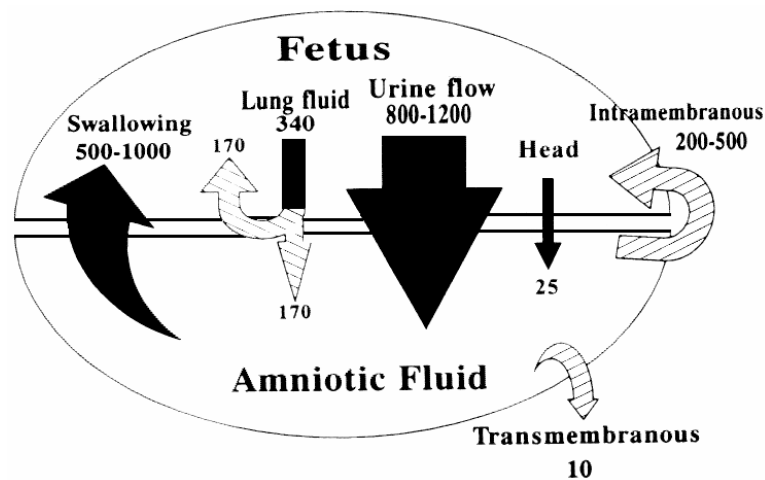


Abbildung 1-10 Fruchtwasserumsätze in und aus der Amnionblase während der Spätschwangerschaft. Alle Angaben sind in ml angegeben⁷²

Ungefähr ab der 11. SSW existieren insgesamt 6 Wege für Eintritt oder Austritt von Fruchtwasser in oder aus der Amnionhöhle (Abbildung 1-13). Die zwei wichtigsten Mechanismen der Absorption von Flüssigkeit aus der Amnionhöhle sind die Schluckbewegungen des Feten und die Resorption über die fetale Oberfläche der Plazenta. Dabei trinkt der Fetus im letzten Stadium der Schwangerschaft schätzungsweise 500-1000ml Fruchtwasser pro Tag⁷⁰.

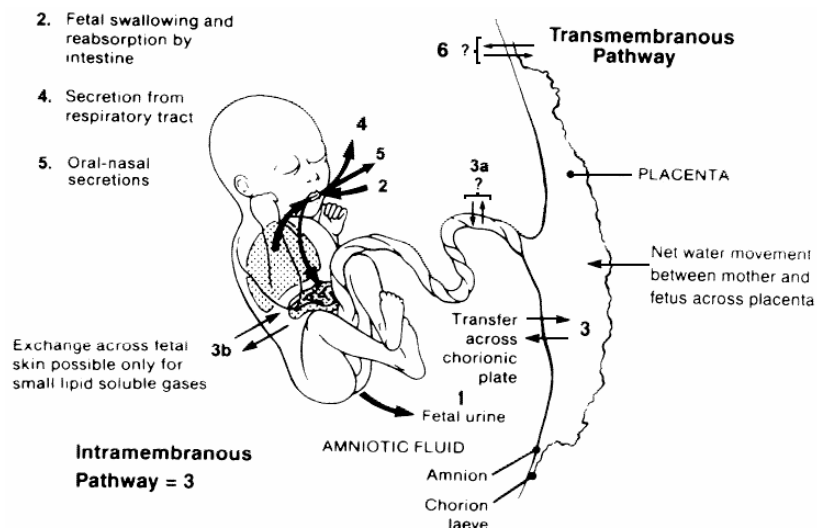


Abbildung 1-11 Über sechs Routen erfolgt der Transport von Fruchtwasser in und aus der Fruchtblase⁷³

1.5.3 Zusammensetzung des Fruchtwassers

Hauptbestandteil der Amnionflüssigkeit ist zu 99% Wasser. Mit Dauer der Schwangerschaft und dem Fortschritt der Nephronogenese sinkt die Natriumkonzentration und steigen die Konzentrationen von Kreatinin, Kalzium und Ammoniak im fetalen Urin, und somit auch im Fruchtwasser. Bei renaler Hypodysplasie, zeigen sich ein zu hoher Natrium- und Kalziumspiegel im fetalen Urin⁷⁴.

Ein weiterer Marker für eine Störung des proximalen Tubulussystems ist β_2 -Mikroglobulin im fetalen Serum oder Urin⁷⁵. Mehrere Studien berichten aber, dass diese Parameter weder die Vorhersage der renalen Prognose noch die Entscheidungsfindung bezüglich einer fetalen Therapie signifikant verbessern können^{18,76}. Das liegt daran, dass in der Frühschwangerschaft der fetale Urin auf Grund des unreifen Tubulussystems auch bei normaler Entwicklung annähernd isoton ist und die Harn-/Fruchtwasserelektrolytkonzentrationen keine ausreichende Aussagekraft über die Nierenfunktion zulassen.⁷⁷

1.5.4 Messung der Fruchtwassermenge

Die Standardmethode zur Quantifizierung des Fruchwasservolumens ist die Sonografie. Sonografisch sind zwei Methoden der Bewertung des Fruchwasservolumens etabliert: (1) das tiefste vertikale Fruchtwasserdepot (TVD)⁷⁸ und (2) der Fruchtwasserindex (FI)^{79,80}. Beim tiefsten vertikalen Fruchtwasserdepot erfolgt die Messung, indem der Durchmesser des größten Quadranten in der Fruchthöhle in cm gemessen wird⁷⁷. Zur Bestimmung des FI wird der Bauch der Schwangeren in vier Quadranten geteilt und in jedem Quadranten vertikal das jeweils größte Fruchtwasserdepot in cm gemessen. Die gewonnenen Werte werden addiert und ergeben somit den FI^{78,79,81}. Es herrscht kein allgemeiner Konsens in der allgemeinen und sonografischen Definition eines Oligohydramnion, da zahlreiche Studien mit unterschiedlichen Meßmethoden und Definitionen publiziert wurden⁸². Die unterschiedlichen sonografischen Definitionen werden in Tabelle 1-1 erklärt.

Horsager et al. (1994)⁸³ verglich die sonografisch mittels FI und TVD gemessene Fruchtwassermenge mit der während einer elektiven Sectio gewonnenen Fruchtwassermenge. Magann et al. (2004)⁸⁴ kam zum Entschluss, dass FI Perzentilen die beste Methode sind, um ein Oligohydramnion während einer Schwangerschaft zu identifizieren.

Zitat	Methode	Messgröße	ROH-Definition
Magann et al. (2004) ⁸⁵	FI	cm	FW-Volumen < 5. Perzentile
Morris et al. (2003) ⁸⁶ , Magann et al. (2000) ⁸⁷	TVD	cm	TVD < 2 cm
Casey et al. (2000) ⁸⁸ , Baron et al. (1995) ⁸⁹	FI	cm	FI < 5 cm

Tabelle 1-1 Diverse Definitionen eines Oligohydramnion in der Literatur

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse aus dem Steirischen Fehlbildungsregister während des Zeitraumes von 1996 bis 2009. Um eine Datenerhebung aus dem Steirischen Fehlbildungsregister durchzuführen, wurde ein Ethikantrag an die Ethikkommission am 5. Juli 2011 gestellt, welcher am 5. August 2011 genehmigt wurde (EK-Nummer 23-505 ex 10/11.).

Aus dem Steirischen Fehlbildungsregister wurden elektronisch alle Feten/Kinder mit Fehlbildungen der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege selektiert. Alle beidseitigen renalen Erkrankungen, die zu einem ROH führen können, wurden manuell daraus herausgefiltert. Dann erfolgten die Decodierung der pseudonymisierten StudienteilnehmerInnen und anschließend die Durchsicht der Krankenakten. Alle Feten mit beidseitiger Nierenfehlbildung und/oder der ableitenden Harnwege, bei denen in der retrospektiven Datenerfassung ein ROH verifiziert worden war, wurden anschließend analysiert. Ausgeschlossen wurden alle Feten, die trotz beidseitiger Nierenfehlbildung eine normale Fruchtwassermenge und somit auch eine normale intrauterine Harnproduktion hatten. Zur Datenerfassung wurde eine ausgearbeitete Case Report Form verwendet, die auch im Anhang zu finden ist. In dieser wurden das fetale Geschlecht, das Alter der Mutter während der Schwangerschaft und die Parität abgefragt. Des Weiteren wurde aus den Ultraschallbefunden dokumentiert, ob jemals eine normale Fruchtwassermenge gemessen wurde, wann die Diagnose eines Oligohydramnions gestellt wurde, welche renalen Diagnosen gestellt wurden und ob schwere assoziierte Fehlbildungen bzw. ein Syndrom vorlagen. Im Falle einer genetischen Diagnosestellung wurde auch diese festgehalten. Im Falle eines intrauterinen Fruchttodes oder Schwangerschaftsabbruchs wurde die Diagnose – sofern vorliegend – anhand der Obduktionsbefunde des Instituts für Pathologie überprüft und die Analyse anschließend beendet.

In der Gruppe der Lebendgeborenen wurden das Gestationsalter, das Geburtsgewicht und der Geburtsmodus vermerkt. Danach wurden die pulmonalen Verläufe analysiert. Dazu wurden Krankenakten der Klinischen Abteilung für Neonatologie und für allgemeine Pädiatrie (Ambulanz für Nephrologie und Urologie) der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde verwendet. Dabei wurde protokolliert, ob das Neugeborene eine Atemunterstützung benötigte, ob nach der Geburt ein Idiopathic Respiratory Distress

Syndrome (IRDS), ein Pneumothorax, ein pulmonaler Hochdruck oder später eine bronchopulmonale Dysplasie vorlag.

Bei den pulmonal Überlebenden wurde der renale Verlauf max. bis zum 18. Lebensjahr erhoben. Sofern eine Atemunterstützung nötig war, wurde dokumentiert, wie lange eine mechanische Ventilation bzw. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) angewendet wurde. Ebenso wurden Surfactantapplikation, Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen, die Erfordernis einer NO-Gabe und die max. inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) festgehalten.

Anschließend wurde bei den pulmonal Überlebenden der renale Verlauf analysiert. Dieser setzte sich zusammen aus der postpartalen renalen Diagnose, dem Verlauf des Serum-Kreatinins und der Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie aus dem Zeitpunkt einer möglichen NET (Peritonealdialyse, Hämodialyse, Nierentransplantation).

Abgeschlossen wurde die Datenerhebung mit dem Last follow-up. Dabei wurde der Zeitpunkt und das Alter beim Last follow-up erhoben, ob ein Minderwuchs oder eine abnormale neurologische Entwicklung vorlag, ob Wachstumshormone notwendig waren, das aktuelle Stadium der chron. Nierenerkrankung, und ob und welche NET durchgeführt wird. Danach wurden alle Daten erneut pseudonymisiert und im Rahmen einer deskriptiven Statistik beschrieben.

2.2 Datenerhebung und statistische Auswertung

Das Steirische Fehlbildungsregister, aus dem wir unsere Daten erhoben, erfasst seit dem Jahr 1985 alle Feten/Kinder mit angeborenen Fehlbildungen in der Steiermark. Aus diesem Kollektiv konnten mittels Setzen entsprechender Filter (ICD 9 und ICD 10) im Zeitraum von 1996 bis 2009 alle Fälle mit uni- oder bilateralen Anomalien der Niere und/oder ableitender Harnwege identifiziert werden (n=1097) (fecit ao. Univ.-Prof. Dr. M Häusler). Danach wurden manuell jene Fälle herausgefiltert, die eine beidseitige Fehlbildung der Nieren und/oder ableitenden Harnwege aufwiesen, die mit einem ROH assoziiert sein konnten (n=77) (fecit ao. Univ.-Prof. Dr. C Mache). Nach erfolgreich genehmigtem Antrag an die Ethikkommission wurden diese pseudonymisierten Fälle decodiert (fecit ao. Univ.-Prof. Dipl. Ing. Dr.techn. J Haas). Um jene Fälle mit einem tatsächlichen ROH aus dem Fehlbildungsregister herauszufiltern, wurden Krankenakten aus dem Archiv der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe herangezogen. Die gesamten Auswertungsparameter zeigt der Datenerhebungsbogen im Anhang. Die gewonnen Daten

wurden danach zur weiteren statistischen Verarbeitung in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

Als Oligohydramnion wurde ein Fruchtwasservolumen unterhalb der fünften Perzentile, gemessen im tiefsten vertikalen Fruchtwasserdepot definiert.

Die Berechnung der GFR wurde nach der Methode für Kinder von Schwartz *et al.* (1987) berechnet⁹⁰.

Die Einteilung der chronischen Nierenerkrankung (Chronical Kidney Disease; CKD) erfolgte nach den aktuellen Richtlinien der Kidney Disease/ Improving Global Outcomes (KDIGO)-Foundation⁹¹.

CKD- Stadium	Nierenfunktion	GFR (ml/min/1,73m²)
1	Normal oder hoch	≥90
2	Mild eingeschränkt	60-89
3	Mild bis schwer eingeschränkt	30-59
4	Schwer eingeschränkt	15-29
5	Terminales Nierenversagen	<15

Tabelle 2-1 Einteilung der chronischen Nierenerkrankung nach den Richtlinien der Kidney Disease/ Improving Global Outcomes (KDIGO)-Foundation⁹¹

3 Ergebnisse – Resultate

Im Zeitraum von 1996 bis 2009 wurden 27 Fälle von ROH registriert. Abbildung 3-1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Studie.

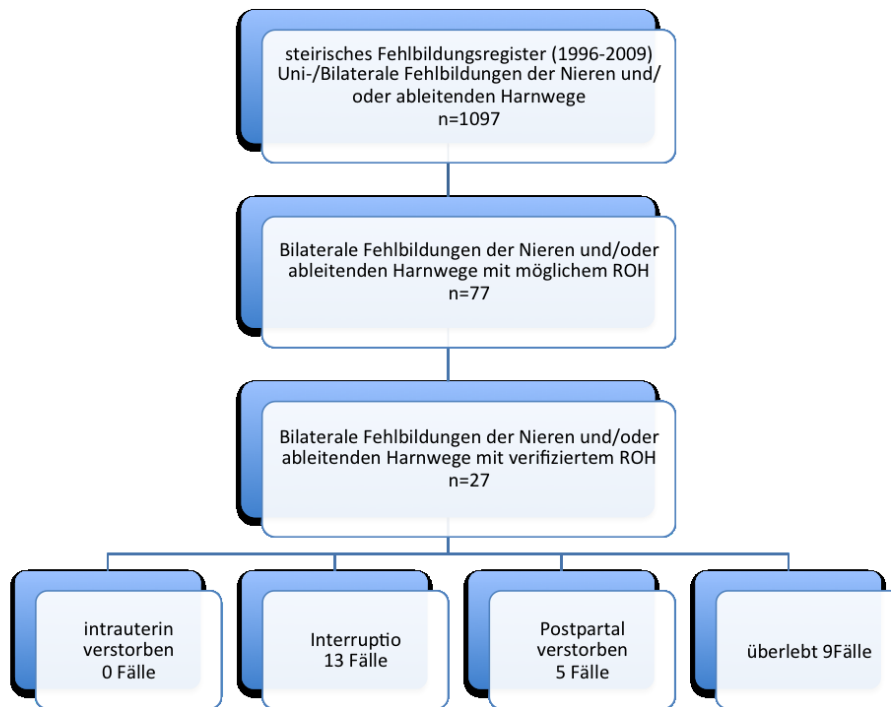


Abbildung 3-1 Übersicht über die Ergebnisse der Studie

Von den 27 Fällen mit verifiziertem ROH waren 20 (74%) männlich, 5 (18,5%) weiblich und in 2 (7,4%) Fällen ist das Geschlecht unbekannt (siehe Abbildung 3-2).

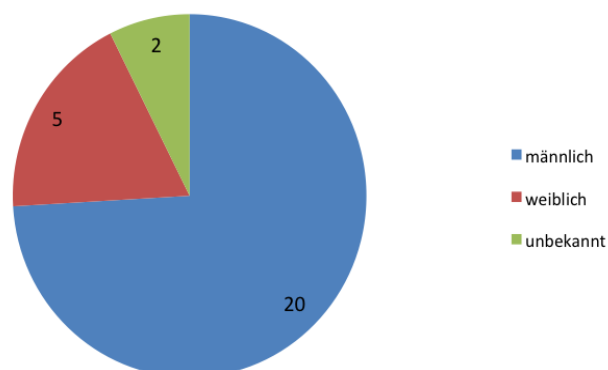


Abbildung 3-2 Geschlechterverteilung der Feten mit ROH

Die häufigste Ursache eines ROH waren CAKUT (21/27, 77,7%; bilat. Hypodysplasie 12/27, 44,4%; bilat. Nierenagenesie 9/27, 33,3%), gefolgt von PKD (3/27, 11,1%). Abbildung 3-3 stellt die Häufigkeit aller Grunddiagnosen graphisch dar.

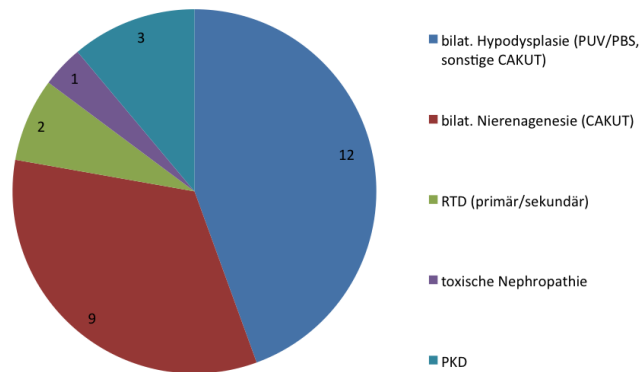


Abbildung 3-3 Häufigkeit der einzelnen Diagnosen bei ROH

In 13/27 (48%) Fällen mit ROH wurde ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. Dieser erfolgte zwischen der 16. und 34. (Median 20.) SSW. Der Medianwert der sonografischen Diagnosestellung eines ROH war die 18. SSW, bei einer Streuweite von der 13. bis zur 33. SSW. In den Obduktionsberichten findet man in 6/13 (46,2%) Fällen die Diagnose bilat. Nierenagenesie, in 5/13 (38,4%) sonstige CAKUT (bilat. renale Hypodysplasie n=2, PUV n=2, PBS n=1) und in 2/13 (15,4%) eine PKD als Ursache für das ROH (Abbildung 3-4). Extrarenale Fehlbildungen bzw. eine Triploidie konnten in 4 Fällen diagnostiziert werden. Tabelle 3-1 zeigt die individuellen Daten der PatientInnen bei denen ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wurde.

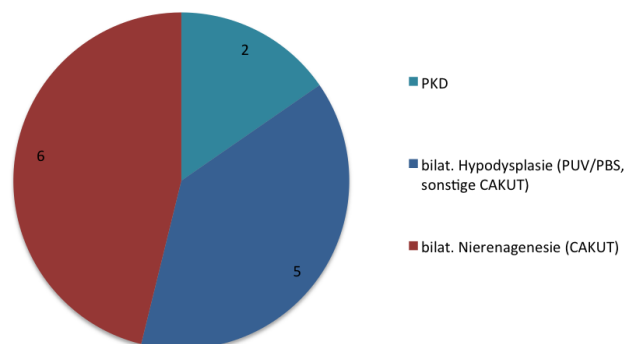


Abbildung 3-4 Häufigkeit der Obduktionsdiagnosen nach Schwangerschaftsabbruch bei ROH

Patient	Geschlecht	Diagnose ROH (SSW)	Interruptio (SSW)	Geburtsgewicht (g)	Renale Diagnose	Extrarenale Diagnose
1	m	18	19	274	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	Anal- Rektumagenesie
2	m	33	34	1730	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	Ösophagusatresie
3	w	16	21	unbekannt	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	keine
4	w	14	27	620	bilat. Hypodysplasie (CAKUT)	keine
5	m	18	18	250	PUV (CAKUT)	keine
6	unbekannt	16	16	100	PKD	keine
7	m	18	19	190	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	keine
8	m	22	23	480	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	kongenitale Herzerkrankung
9	m	18	22	370	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	keine
10	w	19	20	78	bilat. Hypodysplasie (CAKUT)	Triploidie, Hydrocephalus
11	m	19	19	110	PKD	keine
12	unbekannt	13	18	unbekannt	PUV (CAKUT)	keine
13	m	24	24	unbekannt	PBS (CAKUT)	keine

Tabelle 3-1 Patientendaten der Gruppe der Schwangerschaftsabbrüche

Fünf von 27 (18,6%) PatientInnen verstarben an den Folgen eines ROH postpartal. Sie wurden zwischen der 25. und 37. (Median 35.) SSW geboren. Der Medianwert der sonografischen Diagnosestellung eines ROH war die 25. SSW, bei einer Streuweite von der 17. bis zur 31. SSW. In den Obduktionsberichten findet sich in 3/5 (60%) postpartal verstorbenen Fällen die Diagnose bilat. Nierenagenesie, je einmal die Diagnose RTD und bilat. renale Hypodysplasie (Abbildung 3-5). Extrarenale Anomalien konnten nur in einem Fall nachgewiesen werden. Die Daten der einzelnen PatientInnen sind in Tabelle 3-2 zu finden.

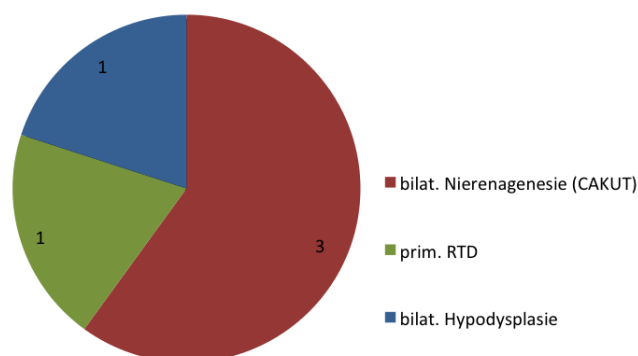


Abbildung 3-5 Häufigkeit der Obduktionsdiagnosen der postpartal verstorbenen Fälle

Patient	Geschlecht	Diagnose ROH (SSW)	Geburt (SSW)	Geburtsgewicht (g)	Renale Diagnose	Extrarenale Diagnose
1	m	31	37	2730	bilat. Hypodysplasie (CAKUT)	keine
2	w	17	33	1610	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	kongenitale Herzerkrankung
3	m	25	25	710	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	keine
4	w	25	35	1840	prim. RTD	keine
5	m	26	37	3500	bilat. Nierenagenesie (CAKUT)	keine

Tabelle 3-2 Patientendaten der Gruppe der postpartal Verstorbenen

Neun von 27 (33,3%) PatientInnen mit ROH überlebten postpartal. Sie wurden zwischen der 33. und 39. (Median 37.) SSW geboren. Bis auf zwei Fälle wurden alle anderen mittels Sectio zur Welt gebracht. Der Medianwert der sonografischen Diagnosestellung eines ROH war die 30. SSW, bei einer Streuweite von der 19. bis zur 34. SSW. Postpartal wurde in 7/9 (77%) Fällen CAKUT (PUV n=4, bilat. hypodysplastische Nieren n=2, PBS n=1) diagnostiziert, in je einem weiteren Fall eine toxische Nephropathie und eine sek. RTD bei FFTS (Abbildung 3-6) (Tabelle 3-3).

Der mediane Zeitpunkt der Diagnosestellung des ROH war in der Gruppe der überlebenden PatientInnen (30.SSW) wesentlich später als in der Gruppe der postpartal verstorbenen (25.SSW) oder der Interruptio-Gruppe (18.SSW)(Abbildung 3-7).

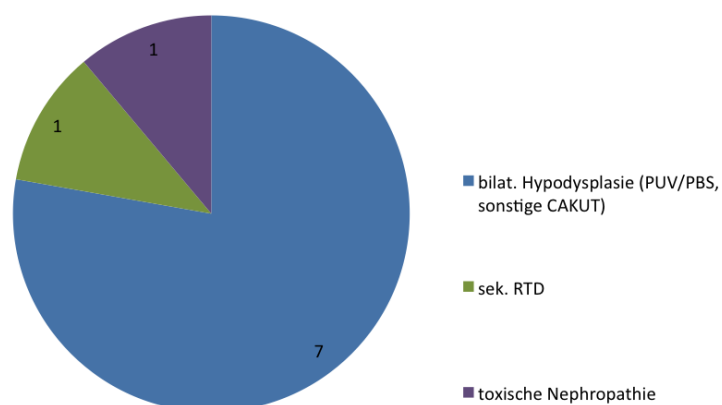


Abbildung 3-6 Häufigkeit der postpartal gestellten Diagnosen aller Überlebender

Patient	Geschlecht	Diagnose ROH (SSW)	Geburt (SSW)	Geburts-gewicht (g)	Renale Diagnose	Extrarenale Diagnose	APGAR (5 min)	Ventilations-unterstützung (Tage)
1	m	34	36	2340	Hypodysplasie (CAKUT)	keine	9	0
2	m	32	39	3850	PBS (CAKUT)	keine	8	4
3	m	19	39	3350	PUV (CAKUT)	keine	10	0
4	m	20	39	3090	Hypodysplasie (CAKUT)	keine	n.d.	0
5	m	29	35	1745	PUV (CAKUT)	keine	8	0
6	m	30	33	1460	Toxische Nephropathie	keine	10	7
7	m	32	37	3180	PUV (CAKUT)	keine	10	0
8	m	32	37	3074	PUV (CAKUT)	keine	9	2
9	m	19	36	1960	FFTS	keine	9	0

Tabelle 3-3 Patientendaten der Gruppe der postpartal Überlebenden

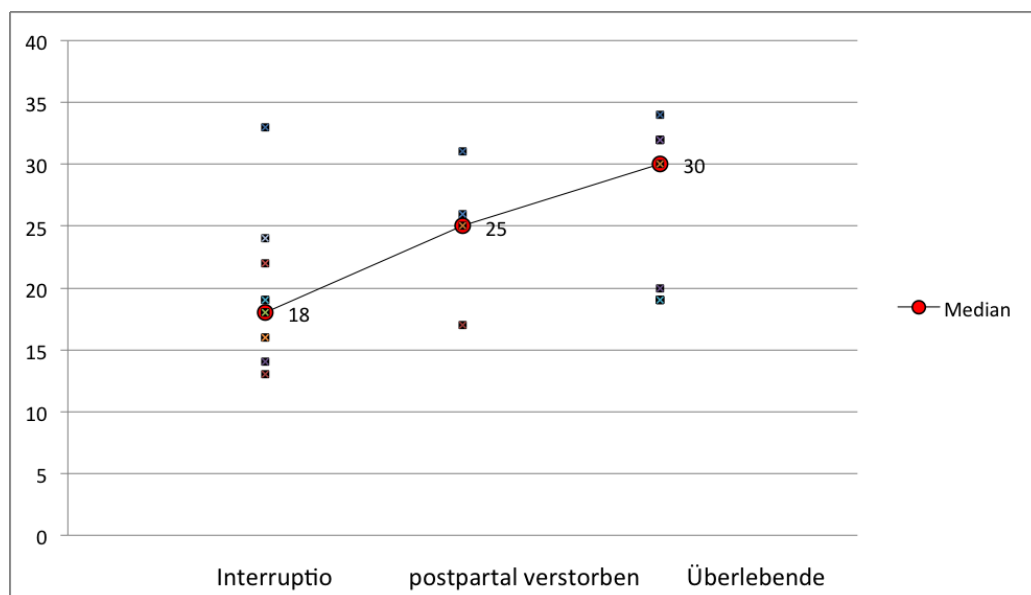


Abbildung 3-7 Zeitpunkt der ROH-Diagnosestellung in den verschiedenen Gruppen

3.1 Pulmonaler Verlauf der postpartal Überlebenden

Eine Lungenhypoplasie lag in 3/9 (33,3%) Fällen vor. Sie benötigten eine mechanische Beatmung und danach eine CPAP-Unterstützung. Zwei dieser Fälle benötigten zusätzlich Surfactant auf Grund eines IRDS. Der maximale FiO₂ während der mechanischen Atemunterstützung lag zwischen 21 und 90 %. Komplikationen wie Pneumothorax, pulmonaler Hochdruck mit Erfordernis einer NO-Gabe, oder eine spätere bronchopulmonale Dysplasie traten nicht auf (Tabelle 3-3).

3.2 Renaler Verlauf der postpartal Überlebenden

Alle neun PatientInnen, die die postpartale Phase überlebten, überlebten auch unseren Beobachtungszeitraum, der zwischen 3 und 17 (Median 9) Jahre betrug. Ein Patient wurde ab der Geburt über zwei Jahre dialysiert und erhielt dann ein Nierentransplantat. Ein weiterer Patient wurde 16 Jahre konservativ behandelt und erhielt dann präemptiv eine Nierentransplantation. Alle anderen sieben Patienten wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes konservativ behandelt (Abbildung 3-8).

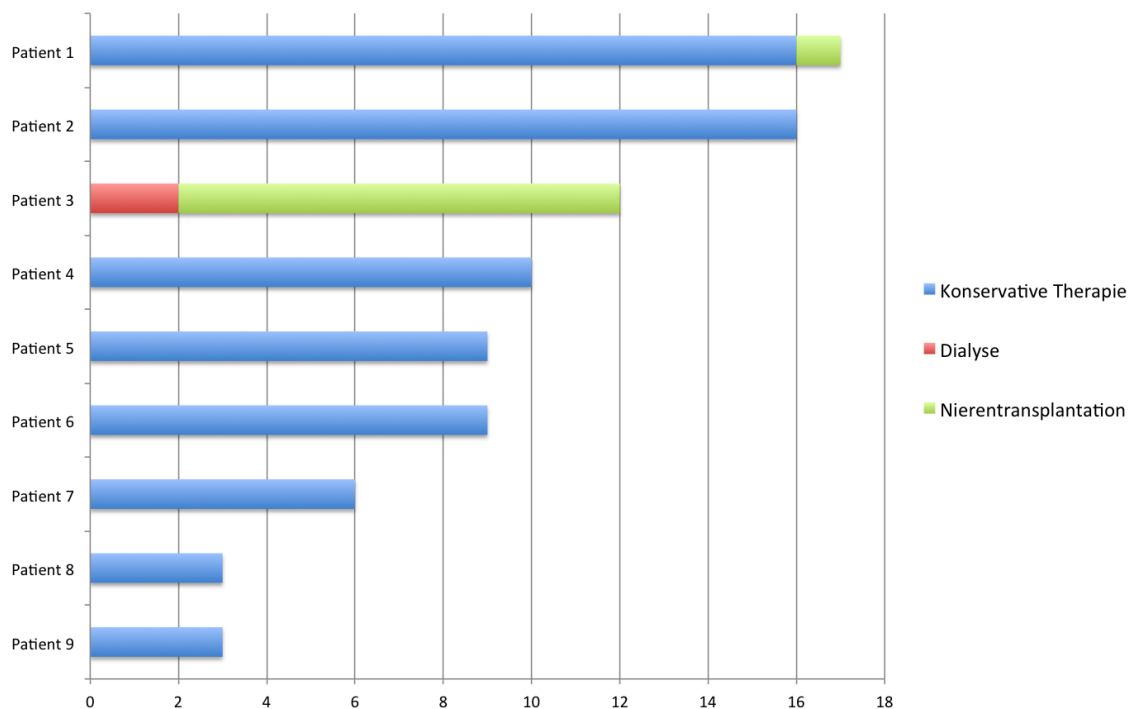


Abbildung 3-8 Erfordernis einer NET bei den überlebenden Patienten

Beobachtet man die GFR-Verläufe der postpartal Überlebenden, so erkennt man, dass eine $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ am Ende des ersten Lebensjahres, mit einer anschließenden Zunahme der Nierenfunktion einhergeht (Abbildung 3-9). Der GFR-Verlauf jenes Patienten, der ab der Geburt eine NET hatte, wird hier nicht angeführt.

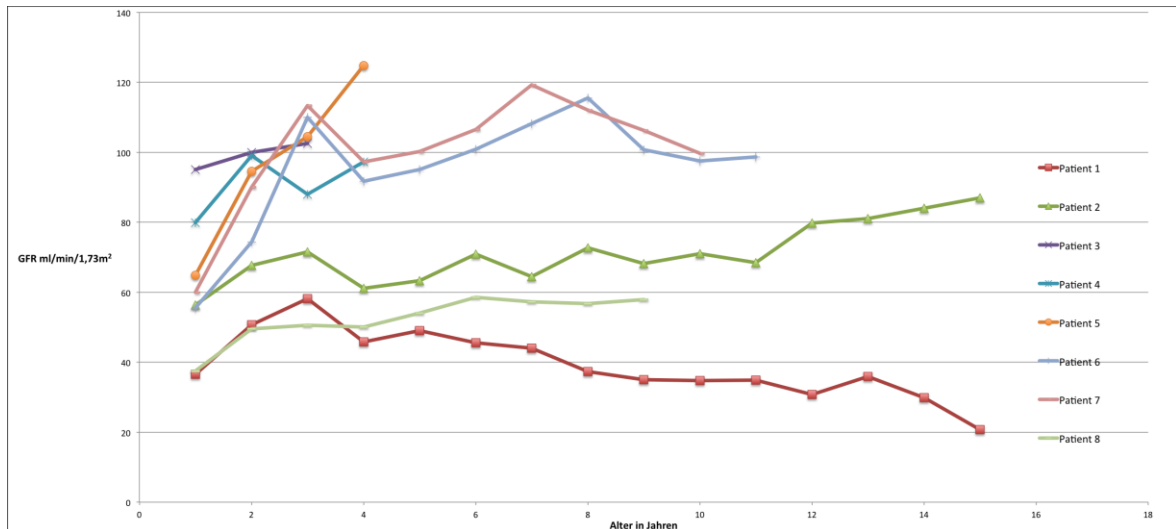


Abbildung 3-9 postpartale GFR Verläufe der 8 PatientInnen, die keine postpartale NET benötigten

Zum Zeitpunkt des Studienendes befanden sich fünf Patienten dieser Gruppe im CKD Stadium 1, je einer in Stadium 2 und 3, und zwei in Stadium 5. Nur ein Patient benötigte auf Grund seines Minderwuchses eine Therapie mit Wachstumshormon. Alle Patienten zeigten eine normale neurologische Entwicklung.

4 Diskussion

Ich befasste mich im Rahmen dieser retrospektiven Studie mit 27 Fällen, bei denen pränatal ein ROH diagnostiziert worden war. In zahlreichen Studien wurde bereits bestätigt, dass der Zeitpunkt des Beginns eines ROH ein wesentlicher prognostischer Parameter ist ^{1,7,93} (Tabelle 4-1).

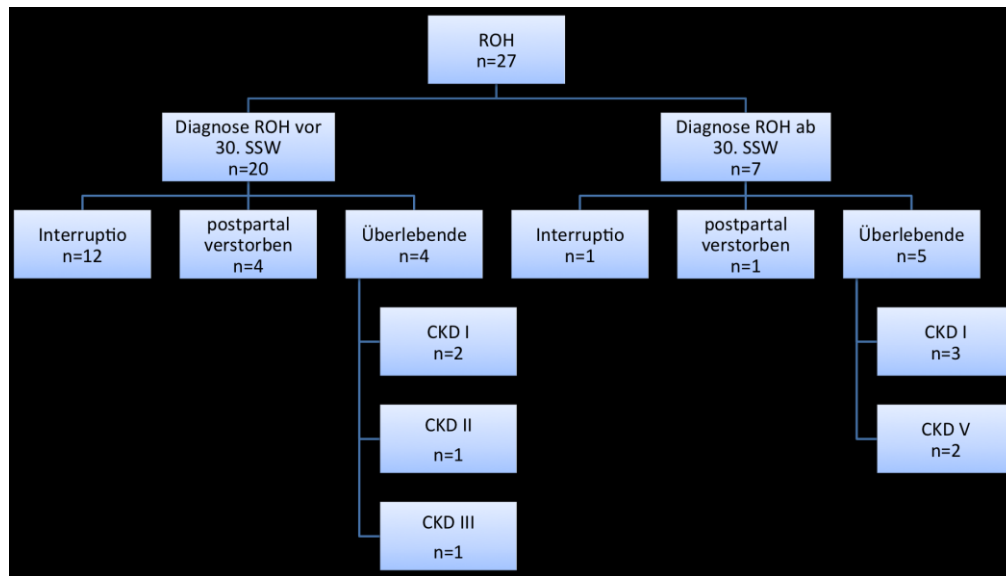


Tabelle 4-1 Schematische Darstellung des Outcomes der Feten, bei denen ein ROH vor bzw. ab der 30 SSW diagnostiziert worden waren

Es muss aber dabei bedacht werden, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung eines ROH nicht immer dem Beginn des ROH entspricht. Auch in unserem Kollektiv hatten 17/27 (63%) PatientInnen keine fetale Sonografie vor Diagnose des ROH. Somit bleibt auch bei 63% unserer Patienten der exakte Beginn des ROH unklar. Das bedeutet, dass der Diagnosezeitpunkt des ROH teilweise ein unsicherer Prognosefaktor ist.

Kein Fetus verstarb während des Beobachtungszeitraumes intrauterin. In der Arbeit von Grijseels et al. (2011)⁷ verstarben insgesamt 3/71 Feten intrauterin, zwei davon im Rahmen einer PKD und einer bei nicht näher beschriebener Dysplasie.

Insgesamt wurde in unserer Studie in 13 von 27 Fällen (48%) ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt, dabei war ein ROH in dieser Gruppe zwischen der 13. und 33. (Median 18.) SSW diagnostiziert worden.

Die häufigsten renalen Diagnosen waren die bilaterale Nierenagenesie (6/13, 46%) und bilaterale MCDK (2/13, 15%), die mit dem postpartalen Leben fast nie vereinbar sind ¹⁸. In den übrigen Fällen waren je zwei mal PKD und PUV und einmal ein PBS die renale Ursache des ROH (Abbildung 3-4).

Es ist bekannt, dass zusätzliche extrarenale Fehlbildungen die Prognose wesentlich verschlechtern können⁹². Extrarenale Fehlbildungen (kongenitaler Herzfehler n=1, Analatresie n=1, Ösophagusatresie n=1) bzw. eine Chromosomenanomalie (Triploidie n=1) wurden in dieser Gruppe nur bei PatientInnen mit bilat. Nierenagenesie und bilat. MCDK diagnostiziert.

Bei 9/13 Feten mit ROH (bilat. Nierenagenesie n=4, PKD n=2, bilat. MCDK n=1, PUV n=1, PBS n=1) wurde ein Schwangerschaftsabbruch in derselben bzw. in der darauffolgenden Woche durchgeführt. Bei 4/13 Feten mit ROH (bilat. Nierenagenesie n=2, bilat. MCDK n=1, PUV n=1) wurde die Schwangerschaft erst nach mehreren Wochen Beobachtung beendet.

Auch in einer Studie von Grijseels et al. (2011)⁷ wurde erfasst, wie häufig ein Schwangerschaftsabbruch bei der pränatalen Diagnose ROH durchgeführt wurde. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen wurden in jener Studie Schwangerschaften häufiger beendet, nämlich in 43/71 (60%) Fällen. Auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde nicht näher eingegangen, sondern nur so viel erwähnt, dass 84% der Schwangerschaften, bei denen ein ROH im 2. Trimenon (vor der 24. SSW) entdeckt worden war, beendet wurden⁷. In unserer Studie wurden zum Vergleich 73% der Schwangerschaften mit ROH-Diagnose im 2. Trimenon beendet.

In der Arbeit von Grijseels et al. (2011)⁷ wurden bilaterale Nierenagenesien und MCDK unter dem Begriff Dysplasie zusammengefasst und waren bei 29/43 (67%) Interruptiones die renale Ursache für das ROH. In den restlichen 33% der Fälle wurden PKD (n=5) und „Hydronephrosen auf Grund einer Abflussstörung“ (n=9) diagnostiziert. Diese Grunderkrankungen schließen prinzipiell ein postpartales Überleben nicht aus und machten sowohl in der zuvor erwähnten Arbeit als auch in dieser Studie etwa ein Drittel aller Interruptiones aus.

Hogan et al. (2012)⁶ unterstrich mit seiner Arbeit die schwierige Entscheidungsfindung zur Beendigung der Schwangerschaft bei renalen Anomalien. Er untersuchte 19 Fälle mit pränatal diagnostiziertem CAKUT (bilat. Nierenagenesie, bilat. MCDK, PUV), bei denen eine Beendigung der Schwangerschaft von ärztlicher Seite empfohlen worden war. Die Indikation zur Interruptio wurde in 12 Fällen auf Grund von ROH und in sieben Fällen ohne ROH gestellt. In 10 Fällen wurde die Empfehlung zur Interruptio von den Eltern abgelehnt, von denen 5 innerhalb eines Monats nach Geburt verstarben. Bei allen postpartal Verstorbenen war pränatal ein ROH diagnostiziert worden. Alle fünf Überlebenden, von denen zwei ein ROH während der Schwangerschaft hatten, hatten zum

Zeitpunkt des Studienendes einen normalen Serum-Kreatininwert und eine gute Lebensqualität⁶. Eine Indikation zur Interruptio ist bei Patienten ohne ROH sicher in Frage zu stellen.

Allgemein kann gesagt werden, dass gewisse pränatale Diagnosen, wie bilaterale Nierenagenesie, bilaterale MCDK, primäre RTD oder zusätzliche schwere extrarenale Fehlbildungen, mit dem postpartalen Überleben zumeist nicht vereinbar sind und deshalb eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft indiziert scheint. Bei anderen Diagnosen, wie LUTO, PKD, sekundäre RTD, ist ein neonatales Überleben prinzipiell möglich, und die Prognose für jene Überlebende oft gut. Hier sollte die Entscheidung zur Interruptio vorsichtig getroffen werden, zumal auch der exakte Beginn des ROH teilweise unklar ist. Eine genaue Richtlinie bezüglich der Beendigung der Schwangerschaft bei ROH gibt es nicht. Auch die Entscheidungsfindung der Eltern ist von zentraler Bedeutung. Das erklärt auch in manchen Fällen unserer PatientInnen die Zeitspanne zwischen ROH-Diagnose und Beendigung der Schwangerschaft.

In unserer Arbeit verstarben fünf PatientInnen an den Folgen eines ROH postpartal. In der Zeit danach verstarben keine weiteren PatientInnen. Somit beträgt die postpartale Mortalität in unserer Studie 36%. Alle fünf Feten verstarben unmittelbar nach Geburt an den Folgen einer Lungenhypoplasie. Im Median wurde das ROH in der Gruppe der postpartal Verstorbenen in der 25. SSW (17. – 31. SSW) diagnostiziert, also deutlich später als in der Gruppe der Interruptiones (Median 18. SSW, 13-33). Trotz dieser sehr unterschiedlichen Mediane überschneiden sich die Streubreiten beider Gruppen klar (Abbildung 3-7). Bei 3/5 (60%) postpartal Verstorbenen wurde vor der ROH-Diagnose keine Sonografie durchgeführt. Es ist also möglich, dass der Beginn des ROH bei den Feten 1-3 (Tabelle 3-2) wesentlich früher eintrat, als er diagnostiziert wurde. Die Geburt erfolgte in allen Fällen vor dem errechneten Geburtstermin zwischen der 25. und der 37. SSW (Median 35. SSW), was auch das Geburtsgewicht zwischen 710 und 3500g (Median 2078g) erklärt. In dieser Gruppe hatten 3/5 Feten eine bilat. Nierenagenesie, jeweils einer eine primäre RTD und eine bilaterale MCDK (Tab. 3-2). Man kann davon ausgehen, dass diese fünf Fälle auf Grund ihrer infausten renalen Diagnose keine reelle Chance auf ein postpartales Überleben hatten, aber dennoch ausgetragen wurden. In 4/5 Fällen war das ROH so stark ausgeprägt, dass eine Potter-Sequenz vorlag und von einer mechanischen Atemunterstützung abgesehen wurde. In jenem Fall, bei dem eine bilaterale Nierenagenesie und eine schwere Wachstumsretardierung festgestellt worden war, erfolgte

die Geburt in derselben Woche wie die Diagnosestellung des ROH. In allen anderen vier Fällen lagen zwischen ROH-Diagnose und Geburt Zeiträume von 6 bis 16 Wochen.

Die postpartale Mortalität in Studien, die sich mit ROH beschäftigten, reicht von 10% bis 60%^{4,7}. Diese große Spanne entsteht auf Grund der unterschiedlichen renalen Erkrankungen, die zum ROH führen, ob Fälle mit extrarenale Fehlbildungen aus der Studie ausgeschlossen wurden, wie die Entscheidung zur Interruptio getroffen wurde, und der unterschiedlichen postpartalen Therapien. Klaasen et al. (2007)⁹³ beobachtete den Verlauf von 23 Neugeborenen, die ein ROH in ihrer Vorgeschichte hatten. Die postpartale Mortalität betrug ähnlich wie in unserer Studie 30% (7/23; prim. RTD n=2, PUV n=2, ARPKD n=2, bilat. MCDK n=1, extrarenale Fehlbildungen n=2). Allerdings benötigte zu Studienende die Hälfte der Überlebenden eine NET.

Deutlich höher, nämlich 60% betrug hingegen die pulmonale Mortalität in der Studie von Grijseels et al. (2011)⁷ Allerdings benötigte kein Patient eine neonatale NET. Das zeigt, dass die Ergebnisse diverser Studien schwer vergleichbar sind.

Eine Studie von Biard et al. (2005)⁴ beobachtete nur Feten mit einem durch LUTO verursachten ROH nach Intervention mittels vesiko-amniotischen Shunts und berichtete von einer postpartalen Mortalitätsrate von 10 %. Jedoch gibt diese Arbeit keine Auskunft über die neonatale Morbidität und es bleibt auch unklar, ob Feten ohne einen Shunt eine schlechtere Prognose gehabt hätten, da diese Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde⁴. Einige Arbeiten bestätigen die geringe Mortalität nach Intervention mittels eines vesiko-amniotischen Shunts⁹⁴, andere beschreiben hingegen eine äußerst hohe Mortalität von bis zu 100% bei Shunting^{2,3}. E.g. Coplen et al. (1997)⁹⁵ beobachtete 169 Fälle nach Anlage eines vesiko-amniotischer Shunts über 14 Jahre. Die perinatale Überlebensrate betrug nur 47 % und 40% der Überlebenden entwickelten im Beobachtungszeitraum ein terminales Nierenversagen. Die häufigsten Komplikationen der vesiko-amniotischen Shunt-Intervention wurden bereits in Kapitel 1.1.3.3. beschrieben. Wie man sieht, ist eine Entscheidung für oder gegen die fetale Intervention auf Grund der sehr unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur ebenfalls nicht leicht zu treffen.

In vergleichbaren Arbeiten von Klaasen et al. (2007)⁹³, Grijseels et al. (2011)⁷ und Mehler et al. (2011)¹, wurde in der Gruppe der postpartal Verstorbenen ein ROH im Median in der 25. bzw. in der 28. SSW erstmals diagnostiziert. Diese Ergebnisse decken sich mit dem Median der postpartal Verstorbenen in unserer Studie (25. SSW). Die Spannweite der Zeitpunkte, wann das ROH diagnostiziert wurde, ist ebenfalls sehr breit (Abbildung 4-1).

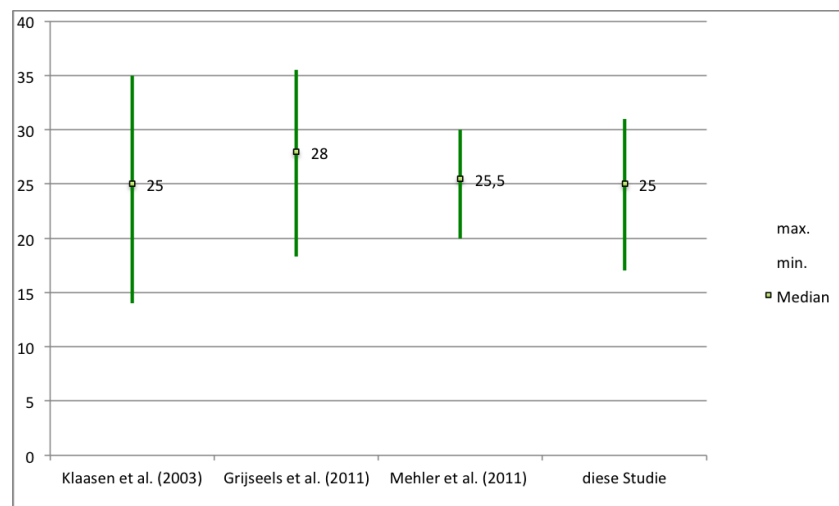


Abbildung 4-1 Verteilung der Zeitpunkte der ROH-Diagnosestellung bei postpartal Verstorbenen in verschiedenen Studien

Prinzipiell kamen alle drei Studien zum selben Ergebnis, dass je früher die Diagnose eines ROH gestellt wird, desto höher ist das Risiko auf Grund einer Lungenhypoplasie zu versterben. Als besonders schlecht wird die Prognose bei Diagnosestellung im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft beschrieben^{1,93}. Bei Diagnosestellung im dritten Trimenon ist jedoch unklar, ob das ROH bereits seit längerem bestand oder nicht⁵. Klaasen et al. (2007)⁹³ und Mehler et al. (2011)¹ geben in ihren Arbeiten die 30. SSW als „Cut off“ an. Eine Diagnosestellung von ROH vor dieser Woche wird hier mit einer höheren Mortalität assoziiert (60%⁹³ bzw. 65%¹), danach mit einer geringeren (9%⁹³ bzw. 23%¹). Auch die Ergebnisse unserer Studie bekräftigen diese Daten. Die postpartale Mortalität bei Diagnose vor der 30. SSW war deutlich höher (4/8, 50%) als bei Diagnose danach (1/6, 16,6%) (Tabelle 4-1). Allerdings ist zu erwähnen, dass jener eine Verstorbene mit ROH-Diagnose nach der 30. SSW auch eine extrarenale Anomalie, nämlich eine kongenitale Herzerkrankung hatte, sodass dieser Patient einen schweren zusätzlichen Risikofaktor hatte.

Die 30. SSW gilt als Bruchlinie zwischen hoher und geringer Mortalität. Dennoch muss man beachten, dass auch Feten mit einem ROH vor der 30. SSW, bei denen keine Interruptio erfolgte, postpartal überlebten⁹⁷. Dies war in dieser Arbeit bei 4/8 (50%) der

Fall. Das bedeutet, dass man bei Diagnose eines ROH nach dem Cut-off in der 30. SSW eine zumeist gute Prognose abgeben kann. Bei Diagnose davor kann aber keine sichere schlechte Prognose abgeben werden, da aus diesem Kollektiv auch einige Feten überlebten.

Neun PatientInnen überlebten nicht nur die Neonatalperiode, sondern den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie. Der Median der sonografischen Diagnosestellung des ROH war die 30. SSW (19. – 34. SSW). Der Zeitpunkt der Diagnosestellung des ROH war in dieser Gruppe wesentlich später als in der Gruppe der postpartal Verstorbenen (Median 25. SSW) oder der Interruptio-Gruppe (Median 18. SSW) (Abbildung 3-7). Man kann also eine eindeutige Tendenz erkennen, die These früherer Studien, je früher die Diagnose gestellt wird, desto schlechter das Outcome, bestätigt sich auch in unserer Studie. Bis auf zwei Fälle wurden alle Neugeborenen mittels Kaiserschnitt zwischen der 33. und 39. SSW (Median 37. SSW) zur Welt gebracht. Im Vergleich zur Gruppe der postpartal Verstorbenen (Median 35. SSW) ist hier kein wesentlicher Unterschied in der Schwangerschaftsdauer zu erkennen. Sehr wohl ist jedoch ein Unterschied beim Geburtsgewicht zu erkennen. Das Geburtsgewicht in der Gruppe der Überlebenden lag zwischen 1460g und 3850g (Median 3074g) über jenem der postnatal Verstorbenen, das zwischen 710 und 3500g (Median 1840g) war, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Vier der neun Überlebenden hatten PUV als renale Ursache für ein ROH, wovon keiner einen vesiko-amniotischen Shunt erhalten hatte, was auf eine mögliche gute Prognose von PUV auch ohne Shunt-Intervention hinweist. In zwei Fällen lag eine bilaterale Hypodysplasie und je einmal ein PBS, eine toxische Nephropathie und eine sekundäre RTD im Rahmen eines FETS vor.

Wenn man unsere Daten mit jenen anderer Studien vergleicht, so fällt auf, dass unser Median des ROH-Diagnosezeitpunktes etwas niedriger ist und die Spanne, wann ein ROH diagnostiziert wurde, im Vergleich groß (Abbildung 4-2).

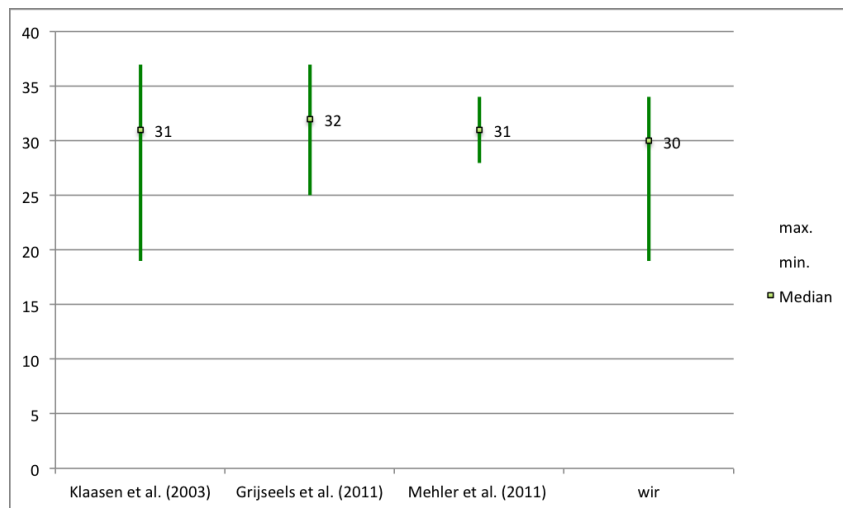


Abbildung 4-2 Zeitpunkt der ROH Diagnosestellung bei postpartal Überlebenden in verschiedenen Studien

Drei von neun überlebenden Neugeborenen hatten postpartal eine Lungenhypoplasie, zwei davon kombiniert mit einem IRDS. Alle drei erhielten eine mechanische Ventilation mit darauffolgender CPAP-Unterstützung. In der Studie von Klaasen et al. (2007)⁹³ trat ein Pneumothorax bei 11 von 14 beatmeten Neugeborenen auf. In jener von Grijseels et al. (2011)⁷ wurden 16 von 29 Neugeborene mechanisch beatmet, wobei in sechs Fällen ein Pneumothorax auftrat. Die neonatale mechanische Beatmung bringt also das Risiko eines Pneumothorax mit sich. Bei unseren drei Patienten traten pulmonale Komplikationen wie Pneumothorax, pulmonaler Hochdruck oder eine spätere bronchopulmonale Dysplasie nicht auf. Die drei Patienten mit Lungenhypoplasie in unserer Studie unterschieden sich hinsichtlich ihres fetalen Verlaufes, Geburtsgewicht und Geburtszeitpunkt nicht von jenen 6 Fällen ohne Lungenhypoplasie.

In der Neugeborenenphase benötigten acht unserer neun postpartal Überlebenden keine NET. Ein Neugeborenes mit PBS wurde schon ab Geburt bis zu seinem 2. Lebensjahr dialysiert und erhielt dann ein Nierentransplantat. Ein zweiter Patient mit bilateraler Nierenhypodysplasie wurde 16 Jahre konservativ behandelt und dann präemptiv transplantiert (Abbildung 3-8). Beobachtet man die GFR-Verläufe der postpartal Überlebenden, so erkennt man, dass eine $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ im ersten Lebensjahr mit einer anschließenden Zunahme der Nierenfunktion einher ging. Die Nierenfunktion jenes Fetus mit einer toxischen Nephropathie (Patient 6) als Ursache für sein ROH, erholte sich besonders schnell, wie es auch in der Literatur beschrieben ist⁶⁶ (Abbildung 3-9). Grijseels et al. (2011)⁷ konnte in seiner Arbeit eine inverse Korrelation zwischen dem

Zeitpunkt der ROH-Diagnose und dem Serum-Kreatininwert nach einem Jahr erkennen. Dieser Zusammenhang konnte auf Grund unserer Ergebnisse nicht sicher bestätigt werden. Am Ende des Beobachtungszeitraumes dieser Studie hatten fünf PatientInnen eine CKD 1, je einer CKD 2 und 3 und zwei Patienten CKD 5.

Auch wenn die Mediane der Diagnoszeitpunkte des ROH bei den Studien von Klaasen et al. (2007)⁹³, Grijseels et al. (2011)⁷, Mehler et al. (2011)¹ und dieser Studie sehr ähnlich sind, so ist das renale Outcome doch sehr unterschiedlich (Tabelle 4-2). In unserer Studie hatte über die Hälfte der Überlebenden eine normale Nierenfunktion wohingegen in der Studie von Klaasen et al. (2007) jeder Überlebende entweder eine Niereninsuffizienz hat oder transplantiert ist.

Zitat	CKD 1	CKD 2-4	CKD 5
Klaasen et al. (2007) ⁹³	0/16	8/16	8/16
Grijseels et al. (2011) ⁷	5/21	12/21	4/21
Mehler et al. (2011) ¹	2/10	4/10	4/10
diese Studie	5/9	2/9	2/9

Tabelle 4-2 CKD Stadien der postpartal Überlebenden in diversen Studien

Der Verlauf von Überlebenden mit PUV und ROH wurde an Hand der Studien von Klaasen et al. (2007)⁹³, Mehler et al. (2011)¹ und unserer Studie verglichen. In allen drei Arbeiten sind PUV die häufigste renale Grunderkrankung in der Gruppe der Überlebenden. Dabei erkennt man, dass die Mediane der ROH-Diagnosestellung zwar sehr ähnlich sind, jedoch das renale Outcome sehr unterschiedlich ist.

Zitat	Anzahl	ROH-Diagnose (SSW) Median (Streubreite)	Geburt (SSW) Median (Streubreite)	Geburtsgewicht (Median, g) Median (Streubreite)	CKD
Klaasen et al. (2007) ⁹³	7	32 (19-37)	36 (34-38)	keine Angaben	CKD II n=2 CKD III n=2 CKD V n=3
Mehler et al. (2011) ¹	14	32 (27-38)	35 (31-39)	2780 (1900-3680)	CKD I n=3 CKDII-IV n=9 CKD V n=2
diese Studie	4	30,5 (19-32)	37 (35-39)	3127 (1745-3350)	CKD I n=3 CKD II n=1

Tabelle 4-3 CKD-Stadien postpartal Überlebender mit PUV und ROH diverser Studien

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden alle 27 Feten mit ROH weiter analysiert. Trotz des langen Beobachtungszeitraumes sind durch die hohe Anzahl an Interruptiones die Gruppen der postpartal Verstorbenen und Überlebenden klein. Zusätzlich wurden

sämtliche renale Diagnosen mit eingeschlossen, die per se schon zu unterschiedlichen Outcomes führen. Dadurch war eine detaillierte statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Zusammenfassend haben 9/27 (33,3%) Feten mit ROH die Perinatalperiode und in weiterer Folge überlebt. Eine ROH-Diagnosestellung ab der 30. SSW war auch in unserer Studie mit einer guten Prognose assoziiert. Die Prognose eines ROH vor der 30. SSW bleibt dennoch unklar, da auch in unserem Kollektiv einige Feten überlebten. Die optimale Beratung bleibt also unklar und wird erst in Zukunft an Hand von Studien oder Register mit größeren Fallzahlen zu beantworten sein. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollte man den ROH-Diagnosezeitpunkt, die renale Diagnose, extrarenale Anomalien und intrauterines Wachstum in die Beratung der Eltern einfließen lassen, ob eine Fortführung oder Beendigung der Schwangerschaft sinnvoll erscheint.

5 Literaturverzeichnis

-
- ¹ Mehler K, Beck BB, Kaul I, Rahimi G, Hoppe B, Kribs A. Respiratory and general outcome in neonates with renal oligohydramnios—a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 0: 1-8.
- ² Gloor JM, Ogburn PL, Breckle RJ et al. Urinary tract abnormalities detected by prenatal ultrasound examination at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 526–530.
- ³ Rani R, Cameron A, Munro F. Prenatal diagnosis and management of urethral obstruction. *J Obstet Gynecol Res* 1997; 23: 59–62.
- ⁴ Biard JM, Johnson MP, Carr MC, Wilson RD, Hedrick HL, Pavlock C, Adzick NS. Long-Term Outcomes in Children Treated by Prenatal Vesicoamniotic Shunting for Lower Urinary Tract Obstruction. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 503-508.
- ⁵ Kemper MJ, Mueller-Wiefel DE. Prognosis of antenatally diagnosed oligohydramnios of renal origin. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 393–398.
- ⁶ Hogan J, Dourthe M-E, Blondiaux E, Jouannie J-M, Garel C, Ulinski T. Renal outcome in children with antenatal diagnosis of severe CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 497-502.
- ⁷ Grijseels EWM, van-Hornstra E, Govaerts LCP, Cohen-Overbeek TE, de Krijger RR, Smit BJ, Cransberg K. Outcome of pregnancies complicated by oligohydramnios or anhydramnios of renal origin. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1039–1045.
- ⁸ Song R, Yosypiv IV, Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 353-364.
- ⁹ Morris R, Kilby M. An overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: Percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 49: 6-10.
- ¹⁰ Moore K, Persaud T. Entwicklung von Nieren und Ureteren. In: Moore K, Persaud T. Embryologie. 5.Aufl. München: Urban Fischer Verlag; 2007. 328 ff.
- ¹¹ Pschyrembel W, Dornblüth O. et al. Klinisches Wörterbuch. 260. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter; 2007. 1544f.
- ¹² Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005; 48 (2): 131-144.

-
- ¹³ Winyard P, Chitty L. Dysplastic kidneys. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2008; 13: 142-151.
- ¹⁴ Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90 (9): 921-924.
- ¹⁵ Rudnik-Schoneborn S, John U, Deget F, Ehrich J, Misselwitz J, Zerres K. Clinical features of unilateral multicystic renal dysplasia in children. *Eur J Pediatr* 1998, 157 (8); 666-672.
- ¹⁶ John C, Pope IV, John W, Brock III, Mark C, Adams F. Douglas S, Iekuni 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; 10: 2018–2028.
- ¹⁷ Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project. *Pediatrics* 2003;111; e382-e387.
- ¹⁸ Vanderheyden T, Kumar S, Fisk N. Fetal renal impairment. *Seminars in Neonatology* 2003;8: 279-289.
- ¹⁹ Oswald J, Riccabona M. Vesico (uretero) renaler Reflux. In: Oswald J, Riccabona M. *Kinderurologie: Diagnostische und therapeutische Leitlinien*. 1. Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 1999. 59.
- ²⁰ Thomas DFM. Prenatal diagnosis: does it alter outcome? *Prenatal Diagnosis* 2001; 21: 1004-1011.
- ²¹ Sillen U. Neonatal urodynamics. *Dialogue Paediatr Urol* 1998; 21: 5.
- ²² Chandra M, Maddix H, McVicar M. Transient urodynamic dysfunction of infancy: relationship to urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1996; 155: 673–677.
- ²³ Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, et al. The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *B J Urol* 1997; 80: 319–327.
- ²⁴ San Francisco, Department of Urology, University of California (Online) (Zitat vom 22. Juni 2013) <http://urology.ucsf.edu/sites/urology.ucsf.edu/files/styles/large/public/uploaded-images/basic-page/Vesicoureteral.png>.
- ²⁵ David A. Schulsinger (Online) 2001 (Zitat vom: 20.Juni 2013) <http://www.urologystone.com/CH13UrinaryTractObstruction/images/1.jpg>
- ²⁶ Stoll C, Alembik Y, Roth MP et al. Risk factors in internal urinary system malformations. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:319–323.

-
- ²⁷ Liu HY, Dhillon HK, Yeung CK et al. Clinical outcome and management of prenatally diagnosed primary megaureters. *J Urol* 1994; *152*: 614–617.
- ²⁸ Pfister RC, Hendren WH. Primary megaureter in children and adults. Clinical and pathophysiological features of 150 ureters. *Urology* 1978; *12*:160– 176.
- ²⁹ Pitts WR Jr, Muecke EC. Congenital mega- loureter: a review of 80 patients. *J Urol* 1974; *111*:468– 473.
- ³⁰ Anheuser P, Kranz J, Steffens J, Beetz R. Primärer Megaureter. *Urologe* 2013; *52*: 33–38.
- ³¹ Gumpinger R. (Online) (Zitat vom 20.Juni 2013) http://www.urology-textbook.com/01/Megaureter_RPG1.jpg
- ³² Malin G, Tonks A, Morris R, Gardosi J, Kilby M. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG* 2012;*119*:1455–1464.
- ³³ Lissauer D, Morris R, Kilby M. Fetal lower urinary tract obstruction. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2007; *12*: 464-470.
- ³⁴ Thomas DF, Irving HC, Arthur RJ. Prenatal diagnosis: how useful is it? *Br J Urol* 1985; *57*:784-787.
- ³⁵ Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in the northern region of England. *Prenat Diagn* 2005; *25*(1): 7-13.
- ³⁶ Opsomer R, Wese F, Dardenne A, Van Cangh P. Posterior urethral valves in adults males. *Urology* 1990; *36*: 35–37.
- ³⁷ Glick P, Harrison M, Adzick N. Correction of congenital hydronephrosis in utero IV: in utero decompression prevents renal dysplasia. *J Pediatr Surg* 1984; *19* (6): 649-657.
- ³⁸ Morris M, Nakayama D, Noall R, et al. Correction of congenital hydronephrosis in utero II: decompression reverses the effects of obstruction on the fetal lung and urinary tract. *J Pediatr Surg* 1982; *17*: 965-974.
- ³⁹ Robyr A, Benachi A, Daikha-Dahman F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; *25*: 478-482.
- ⁴⁰ Smith GHH, Canning DA, Schulman SL, Snyder HM, Duckett JW. The Long term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol* 1996; *155*: 1730–1734.
- ⁴¹ Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikstrom S. Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. *Pediatr Nephrol* 2004; *19*: 874–879.

-
- ⁴² Rotansky A. (Online) (Zitat vom 20. Juni 2013)
http://www.kidsdoc.at/images/krankheitsbilder/harnroehrenklappe_01.jpg
- ⁴³ Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2011; *31*: 667-674.
- ⁴⁴ Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. The unborn patient: prenatal diagnosis and treatment. Band 2, 377. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
- ⁴⁵ Morris R, Malin G, Khan K, Kilby M. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. *BJOG* 2010; *117*: 382-390.
- ⁴⁶ Lewis K, Pinckert T, Cain M, Chidini A. Complications of intrauterine placement of a vesicoamniotic shunt. *Obstet Gynecol* 1998; *91*: 825–827
- ⁴⁷ Routh J, Huang L, Retik A, Nelson C. Contemporary epidemiology and characterization of newborn males with prune belly syndrome. *Urology* 2010; *76*: 44-48.
- ⁴⁸ Druschel C. A descriptive study of prune belly in New York State, 1983 to 1989. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; *149*: 70-76.
- ⁴⁹ Beckmann H, Rehder H, Rauskolb R. Prune belly sequence associated with trisomy 13. *Am J Med Genet* 1984; *19*: 603-604.
- ⁵⁰ Frydman M, Magenis R, Kaback M, Mohandas T. Chromosome abnormalities in infants with prune belly anomaly: association with trisomy 18. *Am J Med Genet* 1983; *15*: 145-148.
- ⁵¹ Baird P, Sadovnick A. Prune belly anomaly in down syndrome. *Am J Med Genet* 1987; *26*: 747-748.
- ⁵² Hassett S, Smith G, Holland A. Prune belly syndrome. *Pediatr Surg Int* 2012; *28*: 219-228.
- ⁵³ Sutherland R, Mecorach R, Kogan B. The prune-belly syndrome: current insights. *Pediatr Nephrol* 1995; *9*: 770-778.
- ⁵⁴ Ong ACM, Wheatley DN. Polycystic kidney disease—the ciliary connection. *Lancet* 2003; *361*: 774–76.
- ⁵⁵ Bijma H, Schoonderwaldt E, van der Heide A, Wildschut H, van der Maas P, Waldimiroff J. Ultrasound diagnosis of fetal anomalies: an analysis of perinatal management of 318 consecutive pregnancies in a multidisciplinary setting. *Perinat Diagn* 2004; *24*: 890-895.
- ⁵⁶ Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: The clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; *111*: 1072–1080.

-
- ⁵⁷ Nagao S, Kugita M, Yoshihara D, Yamaguchi T. Animal models for human polycystic kidney disease. *Exp Anim* 2012;61: 477-488.
- ⁵⁸ Harris P. Molecular basis of polycystic kidney disease: PKD1, PKD2 and PKHD1. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(3): 309-314.
- ⁵⁹ Pei Y, Paterson A, Wang K, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 355–363.
- ⁶⁰ Ong ACM, Wheatley DN. Polycystic kidney disease—the ciliary connection. *Lancet* 2003; 361: 774–76.
- ⁶¹ Rossetti S, Harris PC. Genotype–Phenotype Correlations in Autosomal Dominant and Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1374–1380.
- ⁶² Allanson JE, Pantzar JT, MacLeod PM. Possible new autosomal recessive syndrome with unusual renal histopathological changes. *Am J Med Genet* 1983;16:57–60.
- ⁶³ Gubler M. Renal tubular dysgenesis. *Pediatr Nephrol* 2013; Epub ahead of print.
- ⁶⁴ Sedman A, Kershaw D, Bunchman T. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(3): 382-385.
- ⁶⁵ Norton M, Merrill J, Cooper B, et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329 (22): 1602-1607.
- ⁶⁶ Khan K, Paulson S, Verburg K, Lefkowitz J, Maziasz T. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int* 2002; 61(4): 1210–1219.
- ⁶⁷ Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos M-A, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 349–357.
- ⁶⁸ Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 2010; 116: 791–798.
- ⁶⁹ Goodyer PR, Cybulsky A, Goodyer C. Expression of the epidermal growth factor receptor in fetal kidney. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:612–615.
- ⁷⁰ Brace R. Physiology of Amniotic Fluid Volume Regulation. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1997; 40(2): 280-289.
- ⁷¹ Sadler T. Die Amnionflüssigkeit. In: Sadler T. Medizinischer Embryologie. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008. 117.
- ⁷² Gilbert WM, Brace RA. Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Semin Perinatol* 1993; 17:150-157.

-
- ⁷³ Seeds AE. Current concepts of amniotic fluid dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 1980; *138*: 575-586.
- ⁷⁴ Nicolini U, Fisk N, Rodeck C. Fetal urine biochemistry: an index of renal maturation and dysfunction. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; *1*: 46-50.
- ⁷⁵ Dommergues M, Muller F, Ngo S, Hohlfeld P, Oury J-F, Bidat L, Mahieu-Caputo D, Sagot P, Body G, Favre R, Dumez Y. Fetal serum β 2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. *Kidney International* 2000; *58*: 312-316.
- ⁷⁶ Guez S, Assael BM, Melzi ML et al. Shortcomings in predicting postnatal renal function using prenatal urine biochemistry in fetuses with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 1996; *31(10)*: 1401-1404.
- ⁷⁷ Niccolini U, Spelzini F. Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. *Prenat Diagn* 2001; *21* (11): 964-969.
- ⁷⁸ Manning F, Hill L, Platte L. Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: antepartum detection of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981; *139*: 254-258.
- ⁷⁹ Baron C, Morgan MA, Garite TJ. The amniotic fluid volume assessed intrapartum on perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; *173*: 167-174.
- ⁸⁰ Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; *162*:1168-1174.
- ⁸¹ Chamberlain P, Manning F, Morrison I, Marman C, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume, I: the relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; *150*: 245-249.
- ⁸² Magann E, Sandlin A, Ounpraseuth S. Amniotic Fluid and the Clinical Relevance of the Sonographically Estimated Amniotic Fluid Volume. *J Ultrasound Med* 2011; *30*: 1573-1585.
- ⁸³ Horsager R, Nathan L, Leveno K. Correlation of measured amniotic fluid volume and sonographic predictions of oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 1994; *83*: 955-958.
- ⁸⁴ Magann E, Doherty D, Chauchan S, Busch F, Mecacci F, Morrison J. How well do the amniotic fluid index and single deepest pocket indices below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol* 2004; *190*: 164-169.
- ⁸⁵ Magann E, Doherty D, Chauchan S, Busch F, Mecacci F, Morrison J. How well do the amniotic fluid index and single deepest pocket indices below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol* 2004; *190*: 164-169.

-
- ⁸⁶ Morris J, Thompson K, Smithey J, et al. The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy: a prospective blinded observational study. *BJOG* 2003; *110*: 989-994.
- ⁸⁷ Magann E, Sanderson M, Martin J, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; *182*: 1581-1588.
- ⁸⁸ Casey B, McIntire D, Bloom S, et al. Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; *182*: 909-912.
- ⁸⁹ Baron C, Morgan M, Garite T. The amniotic fluid volume assessed in- trapartum on perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; *173*: 167-174.
- ⁹⁰ Schwartz G, Brion L, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; *34*: 571-590.
- ⁹¹ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; *3(1)*: 1-150.
- ⁹² Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MCF, Aguiar RL, Pereira AK, Paixão GM, Linhares MC, Valerio FC, Simões e Silva AC, Oliveira EA. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr Nephrol* 2012; *27*:965–972.
- ⁹³ Klaassen I, Neuhaus TJ, Mueller-Wiefel DE, Kemper MJ. Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; *22*: 432–439.
- ⁹⁴ Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, Gonzalez R, Evans MI. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 1999; *354* (9176):374–377.
- ⁹⁵ Coplen DE. Prenatal intervention for hydronephrosis. *J Urol* 1997;*157(6)*:2270–2277.

6 *Curriculum vitae*

PERSÖNLICHE DATEN:

Lukas Gamillscheg	Geburtsdatum: 01.12.1987
Gartengasse 22	Geburtsort: Graz
A-8010-Graz	Familienstand: ledig
0043 (0)69910269629	lukas.gamillscheg@stud.medunigraz.at

AUSBILDUNG

1994 – 1998 Volksschule St. Johann, Graz
1998 – 2006 BG/BRG Lichtenfels, Graz Matura (Abitur) mit ausgezeichnetem Erfolg
2006 – 2007 Neunmonatiger Zivildienst beim Roten Kreuz Graz als Sanitäter
seit 2007 Studium für Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
Sept. 2013 Voraussichtlicher Abschluss Dr. med univ.

FAMULATUREN

Feb. 2009 Krankenhaus Tamsweg, Abteilung für Unfallchirurgie, Österreich (4 Wochen)
Feb. 2010 Krankenhaus Tamsweg, Abteilung für Innere Medizin, Österreich (4 Wochen)
Feb. 2011 Vivantes Klinikum am Urban, Abteilung für Gynäkologie & Geburtshilfe, Berlin (2 Wochen)
Feb.–März 2011 Evangelisches Geriatriezentrum, Berlin (3 Wochen)
März 2011 Kinderarztpraxis Dr. Seyyedi, Berlin (3 Wochen)
August 2011 University of Medicine and Pharmacy Ho Chi Minh City, Abteilung für Tropenmedizin, Vietnam (4 Wochen)
Oktober 2012 Universitätsklinikum Graz, Internistische Notaufnahme EBA, Österreich (4 Wochen)

PRAKTISCHES JAHR

1. Tertial Krankenhaus Waldfriede, Anästhesie
2. Tertial Berlin DRK Kliniken Berlin Westend, Abteilung für
Gastroenterologie
3. Tertial DRK Kliniken Berlin Westend, Abteilung Kinder- & Jugendmedizin

AUSLANDSAUFENTHALTE

- 2004-2005 Sechsmonatiger Schüleraustausch am Presentation College Bray,
Irland
- 2010-2011 Fünfmonatiges Erasmusauslandssemester an der Universitätsmedizin
Berlin Charité, Berlin
- 2013 Praktisches Jahr in den DRK Kliniken Berlin Westend &
Krankenhaus Waldfriede, Berlin

SPRACHKENNTNISSE

- | | |
|-------------|--|
| Deutsch | Muttersprache |
| Englisch | Fortgeschrittenenkenntnisse (Cambridge Certificate in English) |
| Italienisch | Grundkenntnisse |

SONSTIGE ERFAHRUNGEN UND KENNTNISSE

- Ausbildung zum Rettungssanitäter
- Mitglied einer Pfadfindergruppe seit 1998
- Leiter einer Pfadfindergruppe seit 2006
- Organisation einiger Gruppenlager der Pfadfinder
- Arbeitserfahrung im Congress Graz im Bereich Kundenservice
- Cambridge Certificate in English (ESOL)

Anhang – Case Report Form

Patientennummer

Allgemeines

Fetales Geschlecht: m w

Einling Zwilling Mehrling

Alter der Mutter:.....Jahre

Errechneter Geburtstermin:.....

Normale Fruchtwassermenge dokumentiert:

Nein

Ja zuletzt dokumentiert in SSW:.....

Diagnose eines Oligohydramnions in SSW

- Sonografische renale Diagnose.....
.....
 - Schwere assoziierte Fehlbildungen:
nein
ja
 - Syndrom
nein
ja
 - Genetische Diagnose (falls vorhanden)
-

Outcome:

intrauterin verstorben am SSW:

Schwangerschaftsabbruch amSSW:

Postpartal verstorben am Tag:..... Todesursache:.....

überlebt

Obduktion: nein ja → Diagnose:.....

Geburt:

Geburtsdatum: GA :.....SSW Geburtsgewicht:g

Geburtsmodus: Spontan Sectio Interruptio

Pulmonaler Verlauf

- RDS: ja nein
-

- Pneumothorax: ja nein
 - Wenn ja: einseitig Beidseitig
- Pulmonaler Hochdruck: ja nein
- Bronchopulmonale Dysplasie: ja nein

- Respiratory Support: ja nein
 - W-Äenn ja: wie lange mechanische Ventilation:Tage
 wie lange CPAP:Tage
- Surfactantapplikation: ja nein
- Vasopressor Support: ja (wie lange:Tage) nein
- NO Gabe: ja (wie lange:Tage) nein
- Max. FiO₂:

Renaler Verlauf

- Postpartale renale Diagnose:.....
- Verlauf von Serum-Kreatinin und GFR

Datum	Alter	Serum-Kreatinin mg/dl	GFR ml/min/1,73 m ² KO

- Beginn der Nierenersatztherapie:.....Tag
 - Peritonealdialyse: Beginn ab Tag
 - Hämodialyse: Beginn ab Tag
 - Nierentransplantation: am Tag

Last follow-up:

am Alter

- Minderwuchs ja/nein
KG: kg (Perc.:.....) KL:cm (Perc.:.....)
- Wachstumshormon: ja nein
- Normale neurologische Entwicklung
 ja
 nein Diagnose.....
.....

-
- Aktuelles Stadium des chron. Nierenversagens

- Stadium I
- Stadium II
- Stadium III
- Stadium IV

- Derzeitige Nierenersatztherapie

- Peritonealdialyse
- Hämodialyse
- Transplantation
- konservative Therapie

Verstorben: amAlter:.....

- Todesursache
.....