

1. Einleitung

1.1. Allgemein

Die apparative pränatale Diagnostik hat in den letzten Jahren einen wichtigen Stellenwert als Standardprozedur in der Früherkennung angeborener Fehlbildungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge erlangt. Dabei hat sich die Sonografie als nichtinvasive Untersuchungsmaßnahme der Wahl in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt, so dass heute bereits pränatal die Diagnostik vieler angeborener Fehlbildungen mit hoher Genauigkeit möglich ist. Das hat auch zur Folge, dass die Anzahl diagnostizierter Fehlbildungen heutzutage höher liegt als vor der Einführung routinemäßiger Ultraschalluntersuchungen, da viele, vormals lange Zeit asymptomatische, Anomalien nun frühzeitig erkannt werden.

Die sonografische Beurteilung des urogenitalen Systems findet routinemäßige im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft statt, wobei die Nieren schon ab der 13. -14. Schwangerschaftswoche sichtbar gemacht werden können (1).

Während die Inzidenz angeborener Fehlbildungen zwischen 1-2% angegeben wird, hat das Urogenitalsystem, mit dem sich diese Arbeit im folgenden beschäftigt, daran einen Anteil von ca. 20% (2-4).

Aufgrund dieser Häufigkeit angeborener Fehlbildungen des urogenitalen Systems ist es für den Untersucher und beratenden Gynäkologen wichtig zu wissen, welche Möglichkeiten und Grenzen die pränatale Diagnostik besitzt und wie hoch die prädiktive Sicherheit der einzelnen Diagnosen aufzufassen ist. Dies ist vor allem relevant, wenn man bedenkt, dass falsch positive Befunde die schwangere Frau unnötiger Belastung aussetzen. Auch im Hintergrund von akuten oder langfristigen Untersuchungs- und Therapieentscheidungen spielt dieses Wissen eine wichtige Rolle.

Die pränatale Diagnostik von Fehlbildungen des Urogenitalsystems erlaubt es, betroffene Kinder postnatal optimal zu untersuchen und zu behandeln. Ziel ist, entweder akut therapeutisch tätig zu werden, um eine unmittelbare Gefährdung des Kindes abzuwenden, oder prognostisch gesehen, die Langzeitmorbidity zu senken. So kann z.B. die Mutter vor der Geburt bei einer erwarteten Gefährdung in ein Perinatalzentrum verlegt oder eine engmaschige postnatale Kontrolle oder Therapie initiiert werden.

In der vorliegenden Arbeit soll, speziell die Fehlbildungen des urogenitalen Systems bei Lebendgeborenen betreffend, erarbeitet werden, wie hoch die Treffsicherheit der pränatalen

Diagnosen liegt, welche zusätzlichen diagnostischen und epidemiologischen Merkmale sowie Besonderheiten bestehen und in wie weit Differentialdiagnosen aufgetreten und zu beachten sind. Fehlbildungen anderer Körpersysteme bei Lebendgeborenen und Fehlbildungen nur Aborte betreffend wurden in separaten Dissertationen behandelt.

1.2. Isolierte Hydronephrose

Uropathien unterschiedlicher Ätiologie manifestieren sich pränatal zum Teil als isolierte Erweiterung des Nierenbeckensystems. Hierzu existieren mehrere unterschiedliche Begriffsdefinitionen mit teils gleicher Bedeutung, die sich in einem unklaren Gebrauch in der Literatur widerspiegeln. Während Hydronephrose im deutschen Sprachgebrauch als Nierenbeckenerweiterung mit Parenchymveränderung verwendet wird, bedeutet sie in der englischen Literatur eine Nierenbeckenerweiterung jeder Ätiologie und Manifestation. Pyelektasie bezieht sich strenggenommen nur auf das Nierenbecken, während Caliektasie eine Erweiterung der Nierenkelche beschreibt (1,5). Unabhängig von diesen Definitionen werden in der Literatur die Begriffe oft synonym verwendet (1). In dieser Arbeit wird generell für jede Erweiterung des Nierenbeckensystems der Begriff Hydronephrose verwendet. Die Inzidenz der Hydronephrose wird zwischen 0,2% und 1% aller pränatal untersuchten Schwangerschaften angegeben (6).

Eine entscheidende Frage in der pränatalen Diagnostik der isolierten Hydronephrose ist die Grenze, ab wann eine Nierenbeckenerweiterung als pathologisch, also als pränatal relevante Hydronephrose anzusehen ist. Als aussagekräftigster biometrischer Parameter hat sich in den letzten Jahren der anterioposteriore (AP) Durchmesser des Nierenbeckens erwiesen. Während zu Beginn Corteville et al. die Grenze vor der 33. Schwangerschaftswoche bei 4 mm und danach bei 7 mm sahen, setzten Mandell et al. diese Grenze während der 15.-20. SSW bei 5 mm, zwischen der 20. und 30. SSW bei 8mm und ab der 30. SSW bei 10mm (7,8). Der optimale untere Grenzwert wird auch jetzt noch kontrovers diskutiert und schwankt je nach Autor und Schwangerschaftszeitpunkt zwischen 4mm und 10mm (1,9-11).

Der Schweregrad einer Hydronephrose kann nach Feldman, wie auch in dieser Arbeit geschehen, in Abhängigkeit von Gestationsalter und AP-Durchmesser eingeteilt werden in milde, moderate und schwere Hydronephrosen (siehe Tabelle im Abschnitt 3.2.2) (12). Während von der 15.-20. Schwangerschaftswoche die Hydronephrosen als mild bei AP-Durchmessern von 4-7 mm und als moderat bei Werten größer 7 mm klassifiziert sind, werden von der 20.-30. Schwangerschaftswoche milde Hydronephrosen erst ab 5 mm und ab der 30. Woche erst ab 7 mm als pathologisch angesehen. Analoge vom Schwangerschaftsalter

abhängige Steigerungen gibt es bei der moderaten Hydronephrose, während die Klassifikation „schwer“ generell ab der 20. Woche bei AP-Durchmessern größer 15 mm eingesetzt wird (12). Eine andere gebräuchliche Einteilung wurde von der Amerikanischen Gesellschaft für fetale Urologie veröffentlicht und umfasst Grade 0-4, wobei Grad 0 keine Dilatation zeigt, Grad 1 eine Nierenbeckenerweiterung, Grad 2 eine zusätzliche geringe Erweiterung der Kelche, Grad 3 eine starke Erweiterung der Kelche und Grad 4 schließt außerdem eine Verschmälerung des Parenchyms mit ein (13).

Wie die Perzentiltabellen von Chitty und Altman zeigen, nimmt mit steigendem Gestationsalter auch der AP-Durchmesser zu (14). Der AP-Durchmesser ist darüber hinaus von verschiedenen Umständen wie dem Füllungszustand der Blase und der mütterlichen Hydratation abhängig, so dass der Untersucher sich nicht auf einen einzigen Wert verlassen kann (15-17).

Zusätzlich zu einem hohen AP-Durchmesser sind außerdem Umstände wie beidseits betroffene Nieren, eine koexistente strukturelle Nierenschädigung, Oligohydramnion und Pulmonalhypoplasie prognostisch ungünstig (1,18).

Eine pränatal diagnostizierte Hydronephrose kann unterschiedliche Ursachen haben und muss nicht immer pathologisch sein. Woodward und Frank zeigten in ihrer Arbeit, dass die transiente Hydronephrose mit 48% die häufigste Ursache in ihrer Patientengruppe war. Zusätzlich wurden physiologische Nierenbeckenerweiterungen (15%), wie sie bei anatomisch großen oder extrarenalen Nierenbecken zu finden sind, Ureterabgangsstenosen (11%), der vesikoureterale Reflux (9%) und Megaureteren (4%) sowie seltenere Ursachen angegeben (19).

Als transiente Hydronephrose bezeichnet man eine vorübergehende Erweiterung des Nierenbeckens, die pränatal diagnostiziert wird und bei weiteren pränatalen Untersuchungen oder postnatal nicht mehr nachzuweisen ist. Ursächlich kommen eine verzögerte Reifung und Kanalisation des harnableitenden Systems in Betracht. Auch an eine verzögerte Entwicklung der Übergangsstellen zwischen Niere, Ureter, Blase und Urethra muss gedacht werden (20,21).

Die Festlegung eines optimalen Grenzwertes des AP-Durchmessers zur Bestimmung einer relevanten Hydronephrose ist von Bedeutung für eine pränatal erkannte Pathologie, da sie bei den Eltern häufig Angst um das ungeborene Kind auslöst. Ein niedriger Grenzwert resultiert zwar in einer hohen Sensitivität, es werden aber auch viele postnatal gesunde Kinder als

pathologisch eingestuft. Die Spezifität ist also ebenso wie der positiv prädiktive Wert gering. In dieser Arbeit wird die prognostische Bedeutung unterschiedlicher Schweregrade der Hydronephrose dargestellt. Der Geburtshelfer muss in der Lage sein, anhand des Ausmaßes der Hydronephrose die Prognose des Kindes gut einschätzen zu können, um die Eltern optimal zu beraten und das postnatale Management planen zu können. Dazu ist das Wissen um den positiv prädiktiven Wert der pränatalen Diagnose im Zusammenspiel mit biometrischen Parametern, wie dem AP-Durchmesser, von entscheidender Bedeutung.

1.3. Ureterabgangsstenose

Der Begriff Ureterabgangsstenose bezieht sich auf die Erweiterung des Nierenbeckensystems durch Urinstau aufgrund einer Enge im Bereich des Überganges vom Nierenbecken zum Ureter. Ursächlich können u.a. intrinsische Stenosen, ektope Übergänge, peripelvische Fibrosierungen, hypoplastische Uretersegmente und kreuzende Gefäße in Frage kommen (19). Einige Autoren legen dar, dass kreuzende Gefäße erst sekundär das Nierenbecken in Folge einer bereits bestehenden intrinsischen Stenose einengen und somit nicht als ursächlich anzusehen sind (22). Die Stenose ist meist nur partiell, da eine komplette Stenose mit einer schweren Parenchymschädigung einhergehen würde.

Die Inzidenz der Ureterabgangsstenose beträgt 1 pro 2000 Kinder mit einem Geschlechterverhältnis (m:w) von 3:1 und ist in 20-25% der Fälle bilateral lokalisiert (19).

Pränatal kann die Diagnose bei einer isolierten Hydronephrose, also einer Nierenbeckenerweiterung in Abwesenheit von Megaureter, Megazystis, Urethradilatationen und bei normaler Fruchtwassermenge gestellt werden. Häufig wird aber pränatal nur die Diagnose einer Hydronephrose gestellt, die nicht näher spezifiziert wird. Der Schweregrad der Hydronephrose, gemessen am AP-Durchmesser des Nierenbeckens, bestimmt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Ureterabgangsstenose. Der Anteil der Ureterabgangsstenosen an pränatal diagnostizierten isolierten Hydronephrosen liegt je nach Autor und benutzten Kriterien zwischen 11% und 50% (19,23,24).

Postnatal wird die Diagnose im Rahmen der Abklärung pränataler Hydronephrosen mit Hilfe der Sonografie und Diuresiszintigraphie unter Anwendung von Technetium-99m Mercaptoacetyltriglycine (99mTc-MAG 3) und Bestimmung verschiedener Parameter, wie MAG 3 Clearance, Halbwertszeit nach Furosemidgabe und seitengetrennter Nierenfunktionsbestimmung, die Diagnose gesichert (5,25).

Eine abdominelle Raumforderung wird heute aufgrund der frühzeitigen Diagnostikergebnisse fast nicht mehr gefunden (26). Weitere klinische Manifestationsformen einer Ureterabgangsstenose können fieberhafte Harnwegsinfektionen, Bauch- und Flankenschmerzen, Bluthochdruck, Hämaturie und Nierensteine sein (22).

Die Handhabung diagnostizierter Ureterabgangsstenosen ist nach wie vor Gegenstand von Diskussionen. Während einige Autoren die konservative Behandlung bevorzugen, sehen andere die operative Korrektur mit Hilfe von Verfahren, wie der Pyeloplastik nach Anderson & Hynes, unter bestimmten Bedingungen indiziert: Gonzalez und Schimke z.B. empfehlen eine frühzeitige operative Korrektur bei einer dritt- bis viertgradigen Dilatation (eingeteilt nach der Klassifikation der Amerikanischen Gesellschaft für fetale Urologie, siehe Abschnitt 1.2) und verminderter Nierenfunktion der betroffenen Niere, sowie generell bei Einzelnieren und Beteiligung beider Nieren. Konservativ beobachtete Fälle werden laut diesen Autoren bei zunehmender Dilatation oder zunehmendem Funktionsverlust, sowie bei klinischer Symptomatik operiert (22). Hensle und Shabsigh sehen ähnlich die Indikation bei signifikanter und persistierender Dilatation und verminderter Funktion (26). Neuere Operationsverfahren, wie die laparoskopische Pyeloplastik oder die Endopyelotomie, sind nicht Standardverfahren der Wahl (20,22).

Palmer et al. verglichen in ihrer prospektiven Studie operatives und konservatives Management bei asymptomatischen Kindern mit einer Nierenfunktion $> 40\%$ sowie dritt- und höhergradiger Dilatation der betroffenen Niere und stellten in der operativen Kohorte zwar eine signifikante Reduktion der Hydronephrose und Obstruktion fest, die Nierenfunktion in beiden Gruppen blieb dabei aber annähernd gleich, wobei die Aussagekraft bei 32 Patienten eingeschränkt ist (27).

Capolicchio et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass die Nierenfunktion nach Behandlung bei pränataler Diagnose der Hydronephrose signifikant besser ist als die bei Kindern, deren Hydronephrose erst postnatal entdeckt wurde. Es zeigte sich aber auch, dass sich die Nierenfunktion nach erfolgter Operation bei schon vorhandener schlechter Nierenfunktion nicht entscheidend besserte (28).

Dies verdeutlicht den Einfluss der pränatalen Diagnostik auf die Langzeitprognose der Ureterabgangsstenose, denn eine, auf eine pränatal erkannte relevante Hydronephrose folgende, enge postnatale Überwachung der Nierenfunktion kann eine Verschlechterung dieser frühzeitig anzeigen und somit therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

1.4. Primärer Megaureter

Unter einem Megaureter versteht man eine Erweiterung des Ureters, die bereits pränatal diagnostiziert werden kann und verschiedenen Ätiologien zu Grunde liegt. Man unterscheidet einen obstruktiven von einem refluxivem Megaureter, daneben werden noch obstruktiv und gleichzeitig refluxive und nicht-obstruktiv-nicht-refluxive Formen beobachtet. Der primäre Megaureter ist durch eine den Ureter betreffende Pathologie gekennzeichnet, während beim sekundären Megaureter diese außerhalb des Ureters liegt, beispielsweise in der Urethra als Blasenauflusstörung, die sich sekundär als Megaureter manifestiert.

Primäre Megaureteren machen ca. 4-5% aller pränatal erkannten Fehlbildungen des Urogenitalsystems aus (19,29).

Der refluxive Megaureter entsteht aufgrund eines zu kurzen oder fehlenden intravesikalen Uretersegments, das normalerweise den Reflux durch die Muskelspannung der Blase verhindert. Der obstruktive Megaureter ist die Folge eines aperistaltischen juxtavesikalen Segments, das nicht in der Lage ist, genügend Urin zu transportieren, so dass hier eine funktionelle Engstelle entsteht. Die Ätiologie des nicht-obstruktiv-nicht-refluxiven Megaureters ist noch nicht geklärt. Die erhöhte fetale Urinproduktion könnte hier eine Rolle spielen (30).

Während der normale Ureter im Ultraschall nicht sichtbar ist, präsentiert sich der Megaureter sonografisch als echofreie längliche, geschlängelte Struktur, die ab der 18. SSW sichtbar ist (31). Häufig besteht auch die Kombination mit einer Hydronephrose.

Pränatal kann nicht zwischen obstruktivem und refluxivem Megaureter unterschieden werden, da dazu invasive Untersuchungen nötig sind, die im postnatalen Follow-Up durchgeführt werden. Dazu gehören vor allem die Sonografie und bei unklarer Fragestellung die Radioisotopen-Renographie um Obstruktionen zu sichern, und das Miktionszystourethrogramm, um einen Reflux zu diagnostizieren.

Aufgrund einer hohen postnatalen Rückbildungswahrscheinlichkeit des Megaureters ist das Management zunächst konservativ (32). Dazu gehören eine Antibiotikaphylaxe und regelmäßige sonografische Untersuchungen. Indikationen zur Operation sind Symptome wie z.B. Pyelonephritis, Nierensteine und Schmerzen sowie eine Verringerung der Nierenfunktion als auch Progredienz des Befundes (29). Dabei ist die Ureteroneozystostomie die Methode der Wahl, bei der das distale Uretersegment exzidiert und in die Blase reimplantiert wird.

Eine bereits pränatale Diagnose ermöglicht ein effizientes postnatales Management, das eine frühzeitige postnatale Diagnosesicherung und gegebenenfalls Therapien, wie die Antibiotikaphylaxe, umfasst. In dieser Arbeit wird untersucht, wie treffsicher die pränatale Diagnose für primäre Megaureter ist und welche Differentialdiagnosen in Betracht kommen.

1.5. Syndrom der leeren Fossa renalis

Die fehlende Darstellbarkeit der Niere in der zugehörigen Fossa renalis bezeichnet man als Syndrom der leeren Fossa renalis. Ursächlich kommen hier die angeborene Agenesie der Niere, eine ektope Lage, die vor allem im Beckenbereich zu finden ist, oder schwere Hypoplasien in Frage (33). Technische Schwierigkeiten während der pränatalen Ultraschalluntersuchung aufgrund ungünstiger fetaler Position oder bedingt durch den mütterlichen Habitus kommen ebenfalls ursächlich für das Nichtauffinden der Niere in Frage (34). Die Inzidenz wird mit einer Häufigkeit von ca. 1:343 angegeben (33).

Differentialdiagnostisch können u.a. fetale Darmschlingen das Vorhandensein einer orthotopen Niere vortäuschen (33). Die fetale Nebenniere, die sich üblicherweise auf dem oberen Nierenpol befindet, ist beim Syndrom der leeren Fossa renalis longitudinal positioniert. Dieses sog. „Lying down“ Zeichen ist ebenfalls hilfreich in der Diagnose (33,34). Die pränatale Diagnose des Syndroms der leeren Fossa renalis muss eine genaue Suche nach ektope Lagen sowie assoziierten Fehlbildungen zur Folge haben.

1.5.1 Unilaterale Nierenagenesie

Als Nierenagenesie bezeichnet man das angeborene Fehlen von Niere und Ureter. Die Nierenagenesie ist die Folge einer fehlenden Induktion des metanephrogenen Blastems seitens der Ureterknospe zwischen der fünften und siebenten Schwangerschaftswoche (35). Pathogenetisch kann eine Nierenagenesie auch Folge einer in-utero Regression einer multizystischen Nierendysplasie sein (36).

Die Nierenagenesie kommt sowohl uni- als auch bilateral vor, wobei bilaterale Fälle im Sinne einer Potter-Sequenz nicht lebensfähig sind oder kurz nach der Geburt versterben. Die Inzidenz variiert zwischen 1:500 und 1:3200 Fällen (33,37-39).

Unilaterale Nierenagenesien sind häufig mit anderen Fehlbildungen assoziiert: Diese können zum einen die kontralaterale Niere (z.B. vesikoureterorenaler Reflux bei ca. 30% der Fälle), als auch andere Körpersysteme, wie das Genitalsystem (Uterus didelphys), das Skelettsystem (Gliedmaßendefekte) und das kardiovaskuläre System, betreffen und sowohl mit

chromosomalen als auch nichtchromosomalen Syndromen verknüpft sein (z.B. VACTERL Assoziation) (37,38).

Pränatal kann die Diagnose bei sonografisch fehlender Niere in der Fossa renalis und gleichzeitigem Ausschluss einer ektopten Lage gestellt werden. Postnatal kann eine DMSA-Szintigraphie zum Nachweis kleiner oder ektopter Nieren erforderlich sein (35). Aufgrund einer erhöhten Inzidenz eines kontralateralen vesikoureterorenen Refluxes ist postnatal ein Miktionszysturogramm erforderlich sowie eine intensiverte Suche nach Begleitfehlbildungen (38).

Eine bereits pränatal korrekte Diagnosestellung ist bei der unilateralen Nierenagenesie wichtig, um Begleitfehlbildungen frühzeitig zu erkennen und diese ggf. vor dem Auftreten von Symptomen zu behandeln. Besonders wichtig ist dies bei Anomalien der kontralateralen Niere, um die Nierenfunktion langfristig zu erhalten.

1.5.2 Beckennieren

Als ektope Nierenposition bezeichnet man die Lage der Niere außerhalb der Fossa renalis. Die häufigste Position dabei ist die Lage im Becken, wobei auch andere, z.B. im Thorax, vorkommen können (33,34). Die ektope Niere kann dabei entweder ipsilateral oder kontralateral vorkommen (40). Auch Fusionsanomalien, wie die Hufeisenniere oder die gekreuzte fusionierte renale Ektopie, werden beobachtet. Ektope Nieren haben gewöhnlich eine atypische Form und eine variable Blutversorgung (41).

Da die Lage der Niere im Becken die häufigste Form ektopter Nierenpositionen darstellt, wird diese speziell in dieser Arbeit besprochen werden (33).

Die fetale Niere befindet sich ursprünglich im Becken, aszendiert aber im Rahmen des embryonalen Wachstums und rotiert um 90° in der Längsachse, um dann ihren physiologischen Platz in der Fossa renalis in der 10. SSW einzunehmen (40,42). Fehlentwicklungen in diesem Prozess führen dann zu einer ektopten Lage. Die Beckenniere befindet sich gegenüber dem Os sacrale unter der Aortenbifurkation und lässt sich sonografisch in der Nähe der fetalen Blase darstellen (33,42).

Die Inzidenz wird mit einer Häufigkeit von 1:464 bis zu 1:1200 angegeben, wobei diese Werte sich teilweise auf Autopsien beziehen und aufgrund des häufig asymptomatischen Verlaufs nur geschätzt werden können (33,41,42). Beckennieren sind häufig mit anderen Fehlbildungen des urogenitalen Systems sowie anderer Körperregionen assoziiert (41). Aufgrund der möglichen Malrotation und des somit anterior stehenden Nierenbeckens der

betroffenen Niere besteht außerdem eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Hydronephrose (40).

Die pränatale Diagnose einer Beckenniere muss folglich immer Anlass sein, gezielt nach weiteren Anomalien zu suchen. Die korrekte pränatale Diagnose einer Beckenniere ermöglicht es, aufgrund einer intensivierten Untersuchung, assoziierte Fehlbildungen früher zu erkennen und somit die Eltern entsprechend zu beraten und das postnatale Management optimal zu planen. Die Abgrenzung zur Hauptdifferentialdiagnose, der unilateralen Nierenagenesie, gestattet auch, bereits pränatal die Nierenfunktion prognostisch besser abschätzen zu können, vor allem in der Situation einer Anomalie der kontralateralen Niere.

1.6. Doppelnieren

Der Begriff Doppelnieren beschreibt eine Vielzahl von morphologischen Varianten eines zweigeteilten Nierenbeckensystems, die entstehen, wenn entweder zusätzlich zur physiologischen eine ektope Ureterknospe aus dem Wolffschen Gang entspringt oder eine sich im Verlauf teilende Ureterknospe im metanephrogenen Blastem die Nierenentwicklung induziert. So entsteht entweder ein Ureter duplex oder ein Ureter fissus. Doppelnieren besitzen jeweils einen oberen und unteren Pol und im Fall von Doppelureten überkreuzen sich diese entsprechend der Meyer-Weigertschen Regel: Der Ureter des unteren Pols mündet ektop kranial und lateral in der Blase, während der Ureter des oberen Pols ektop kaudal und medial der physiologischen Mündung endet. Der Ureter kann auch ektop in der Vagina oder Urethra münden.

Der Ureter des oberen Pols ist gewöhnlich teilweise stenosiert und mit einer Ureterozele assoziiert. Eine intravesikale Ureterozele ist eine zystische Erweiterung des submukösen Anteils des Ureters im Blasenlumen, während eine ektope Ureterozele teilweise außerhalb der Blase entweder am Blasen Hals, in der Vagina oder Urethra gefunden wird.

Die Stenosierung und die Ureterozele resultieren in einer Abflussbehinderung des Urins und sind somit als Hydronephrose des oberen Nierenpols sowie ggf. als Megaureter diagnostisch erkennbar. Das Parenchym ist im Oberpol häufig dysplastisch. Eine Hydronephrose des unteren Pols basiert auf einem vesikoureterorenenalen Reflux des ektop mündenden Ureters.

Vergani et al. beschrieben eine Inzidenz von 1:1800 in ihrer Studie, bei der die Feten von ca. 20000 Frauen pränatal untersucht wurden (43).

Pränatal gibt es sonografisch keinen sicheren Anhalt für eine Doppelniere. Abuhamed et al. beschrieben aber fünf typische Zeichen, die, vor allem in Kombination auftretend, die

Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer Doppelniere erhöhen (44). Dazu gehört eine Nierenlänge über der 95. Perzentile, eine zystische Struktur im oberen Nierenpol, zwei eigenständige Nierenbecken, ein dilatierter Ureter sowie eine vorhandene Ureterozele (44). Der Nachweis von zwei versorgenden Gefäßen gibt zusätzliche Hinweise auf das Vorhandensein einer Doppelniere.

Postnatal wird bei Verdacht in der ersten Woche eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt und bei positivem Befund ca. 6-12 Wochen später in Kombination mit einem Miktionszysturothrogramm wiederholt. Zur Bestimmung der Nierenfunktion wird in diesem Zeitraum außerdem eine Radioisotopenzintigraphie durchgeführt. Während dieses Zeitraumes sollte eine Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden (44,45).

Operativ können bei guter Nierenfunktion die Ureteren in die Blase reimplantiert werden, während bei schlechter die Indikation zur Heminephrektomie bei einem und eine komplette Nephrektomie bei beiden betroffenen Polen gegeben ist. Bei diagnostiziertem vesikoureterorenalem Reflux kann bei guter Nierenfunktion und niedrigem Refluxgrad eine Spontanremission abgewartet werden, während bei schlechter werdender Funktion und Harnwegsinfekten trotz Antibiotikaphylaxe operiert werden sollte (45).

Bereits pränatal erkannte Doppelnieren erlauben es, das postoperative Management optimal zu planen und frühzeitig eine Antibiotikaphylaxe zu beginnen, um eine weitere Schädigung der Nieren zu verringern. Eine korrekte pränatale und postnatale Diagnose verhindert, dass Patienten unnötigen invasiven Tests und operativen Prozeduren unterzogen werden und gestattet es, die Eltern frühzeitig mit den möglichen Verläufen und Behandlungsoptionen vertraut zu machen. In wie weit eine pränatale Diagnose die Prognose verbessert, ist zur Zeit noch Gegenstand von Diskussionen. So zeigten Hulbert und Rabinowitz in einer retrospektiven Analyse von 79 Patienten, dass die pränatale Diagnostik keine Vorteile gegenüber erst postnatal klinisch auffälligen Patienten in Bezug auf die Nierenfunktion hat, wobei dazu aber noch weitere Studien notwendig sind (46).

1.7. Urethralklappen

Als hintere Urethralklappen bezeichnet man diaphragmaartige, klappenähnliche Obstruktionen der prostatichen Urethra mit ventilartiger Wirkung, die bereits frühzeitig pränatal symptomatisch werden können.

Nach Young werden 3 Typen eingeteilt: Typ 1 ist die häufigste Form und wird distal des Colliculus seminalis gefunden, Typ 2 befindet sich proximal des Colliculus seminalis und Typ 3 wird als diaphragmaartige Stenose mit posterioren Öffnungen beschrieben.

Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 1:3000 und 1:30000 angegeben (47-49). Die weite Verbreitung der Sonografie hat aufgrund erweiterter diagnostischer Möglichkeiten zu einem Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren geführt, und fast alle Fälle werden heutzutage in der Pränatal- oder Neonatalperiode erkannt. Hintere Urethralklappen werden ausschließlich bei Jungen gefunden (49). Urethralklappen stellen die schwerwiegendste obstruktive Uropathie dar mit einem hohen Anteil an Patienten (20-50%) mit schwerer Nierendysplasie, Nierenversagen, Pulmonalhypoplasie und intrauterinem Tod (49-51).

Sonografisch können Urethralklappen pränatal nicht dargestellt werden, dafür aber Folgeerscheinungen wie z.B. Hydronephrosen, Ureterdilatationen, eine verdickte und hypertrophierte Blasenwand sowie eine als Schlüssellochphänomen bezeichnete Dilatation der proximalen Urethra. In schwerwiegenden Fällen werden zusätzlich ein Oligohydramnion und Aszites beobachtet. Trotz einer frühzeitigen pränatalen Diagnose konnte gezeigt werden, dass sich die Langzeitprognose im Vergleich zu einer erst postnatalen Diagnose nicht verbesserte (52). Dennoch erlaubt das Fehlen ungünstiger Zeichen eine gute Prognose abzugeben (51).

Mehrere Faktoren hinsichtlich der Prognose von Urethralklappen wurden untersucht. Mit einer schlechten Entwicklung gehen statistisch signifikant als pränataler Faktor ein Oligohydramnion und als postnataler Faktor eine notwendige maschinelle Beatmung, ein erhöhter Harnstoffwert im Blut ($>40\text{mg/dl}$) und ein beidseitiger vesikoureterorener Reflux einher (50). Dagegen scheint ein unilateraler vesikoureterorener Reflux einen positiven Einfluss zu haben, da dieser als „pop-off“-Mechanismus den erhöhten Druck in der Blase verringert und somit die kontralaterale Niere geschützt wird (52). In einer früheren Studie konnte zusätzlich gezeigt werden, dass hohe Schweregrade der Nierenbecken- und Uretererweiterung im zweiten Trimenon mit einer schlechteren Prognose im Sinne einer schwereren Stenose einhergehen (53).

Der Stellenwert fetaler Chirurgie wird kontrovers diskutiert. Um schwere Folgen wie Pulmonalhypoplasien zu vermeiden, stehen unterschiedliche Techniken, wie der vesikoamniotische Shunt, die in-utero Klappenablation und die kutane Ureterostomie, zur Verfügung. Holmes et al. konnten aber in ihrer Studie zeigen, dass die fetale Intervention eine hohe Mortalitätsrate von 43% besitzt und hinsichtlich der Langzeitprognose der

Nierenfunktion keinen entscheidenden Vorteil zeigt (54). Die Autoren empfehlen hier eine sorgsame Indikationseinschränkung auf Patienten mit Oligohydramnion und normal erscheinenden Nieren (54).

Postnatal werden Urethralklappen mit Hilfe eines Miktionszysturethrogramms diagnostiziert. Die Operationsmethode der Wahl ist die Klappenablation.

Der Stellenwert der pränatalen Diagnostik von Urethralklappen liegt also heutzutage weniger in der in-utero Therapie als vielmehr in der Risikoabschätzung und der Möglichkeit, anhand verschiedener Befunde, wie dem Fruchtwasserzustand und dem Schweregrad der Stauung des harnableitenden Systems, die Prognose zu bestimmen, um die Eltern zu beraten und postnatal spezifische Diagnostik und Therapien einleiten zu können. Von besonders hohem Stellenwert ist die Möglichkeit, die Mutter vor der Geburt in ein Perinatalzentrum zu verlegen, so dass Mutter und Kind nach der Geburt optimal versorgt werden können.

1.8. Angeborene Zystennieren

Angeborene zystische Nierenerkrankungen werden nach Potter in 4 Typen eingeteilt. Während die autosomal rezessive (Typ 1) und autosomal dominante Form (Typ 3) der polyzystischen Nierendegeneration vererbt werden und auch die Gene dafür bekannt sind, tritt Typ 2, die multizystische Nierendysplasie, bis auf wenige Fälle spontan auf. Der Typ 4 entsteht sekundär durch postrenale Obstruktionen (z.B. Harnröhrenklappen).

1.8.1 Polyzystische Nierendegeneration

Die polyzystische Nierendegeneration wird in eine autosomal rezessive und dominante Form unterteilt. Da in dieser Arbeit im Patientengut nur die autosomal dominante Form vorkommt, wird auch nur diese hier besprochen.

Die autosomal dominante polyzystische Nierendegeneration (ADPKD) tritt mit einer Inzidenz von 1:1000 in der Bevölkerung auf (55). Mindestens 3 Gene können für die ADPKD verantwortlich sein: Während das Gen PKD1 auf Chromosom 16 für 85-90% aller Fälle verantwortlich ist, zeichnet sich das Gen PKD2, das auf Chromosom 4 liegt und für 10-15% aller Fälle verantwortlich ist, durch einen späteren Eintritt des terminalen Nierenversagens aus, Mutationen im PKD3 Gen sind sehr selten (55-57).

Bei der ADPKD ist die initiale Nephron- und Sammelrohrentwicklung unauffällig, später aber kommt es zu einer zystischen Dilatation und somit zum Funktionsverlust dieser Strukturen (58). Es wird vermutet, dass diese Entwicklung in Anlehnung an die Knudson-Hypothese

Folge einer somatischen Mutation des zweiten Allels desjenigen Gens sei, das schon vorher von einer Mutation des ersten Allels betroffen war und somit in der Zelle kein funktionsfähiges Gen mehr vorhanden ist (55,57,59).

Klinisch manifestiert sich die ADPKD durch die Formation und Vergrößerung von Nierenzysten (60). Immer sind beide Nieren betroffen und gewöhnlich tritt im Verlauf das terminale Nierenversagen ein. Extrarenal können Leber- und Pankreaszysten, sowie intrakranielle und coronare Aneurysmen entstehen (60). Eine Häufung von assoziierten Fehlbildungen wurde in der Literatur nicht beobachtet (58).

Obwohl das typische Alter der klinischen Erstmanifestation zwischen der dritten und fünften Dekade liegt, gibt es in einigen Fällen auch schon pränatale Veränderungen, die per Ultraschall erfassbar sind. So zeigten Brun et al. in ihrer Arbeit, dass Nieren, die von einer ADPKD betroffen sind, typischerweise im dritten Trimenon eine moderate Vergrößerung von 1-2 Standardabweichungen über dem Durchschnitt aufweisen und durch einen hyperechogenen Cortex und ein hypoechogenes Mark gekennzeichnet sind (erhöhte cortikomedulläre Differenzierung) (58). Zysten wurden pränatal nur bei 15% gefunden, sind also als Hinweiszeichen nicht primär verwertbar (58). Die autosomal rezessive polyzystische Nierendegeneration als eine der Hauptdifferentialdiagnosen zeichnet sich dagegen durch sehr große Nieren (4-6 Standardabweichungen über dem Durchschnitt), fehlende oder verringerte cortikomedulläre Differenzierung und ein oft vorhandenes Oligohydramnion aus (58). Eine eventuell vorliegende Familienanamnese kann zusätzliche Hinweise geben.

Die korrekte pränatale Diagnose der ADPKD gestattet es, bereits frühzeitig die Schwangerschaft regelmäßig zu überwachen, um Komplikationen, wie die Präeklampsie, zu vermeiden (61). Da die Prognose der ADPKD, wenn bereits pränatal oder in den ersten Lebensmonaten erkannt, schlecht ist, wie MacDermot et al. zeigten (43% der Patienten starben innerhalb eines Jahres), gestattet es die Früherkennung, die Eltern frühzeitig zu beraten und prognostische Aussagen treffen zu können (62).

1.8.2 Multizystische Nierendysplasie

Die multizystische Nierendysplasie, Potter Typ 2, ist eine angeborene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:2500 bis 1:4300, wobei mit steigendem Gebrauch des pränatalen Ultraschalls auch mit einem Anstieg der Inzidenz zu rechnen ist (63-66).

Die Pathogenese ist noch weitgehend unklar. Man vermutet, dass die Integration und Verzweigung der Ureterknospe im metanephrogenen Blastem gestört ist und somit

vorhandene Sammelrohre als blind endende Zysten resultieren (67,68). Die Entwicklung des metanephrogenen Blastem verläuft also anormal. Kitagawa et al. untersuchten in ihrer Arbeit am Lamm den Stellenwert einer fetalen Obstruktion bei der Entwicklung einer dysplastischen Niere und stellten fest, dass sich bei einer Ligation der Urethra und des Urachus am 60. Tag das Bild einer multizystischen Nierendysplasie entwickelte. Die Autoren vermuten, dass der hohe Druck im harnableitenden System während der Glomerulogenese die Entwicklung stört (69).

Die Zysten sind anfänglich klein, nichtkommunizierend und peripher lokalisiert, aber vergrößern sich im Laufe der Entwicklung und verdrängen das normale Nierenparenchym (63,70). Die Zysten entstammen fehlgebildeten tubulären oder glomerulären Strukturen. Die Größe der Zysten variiert von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern (70). Die multizystische Niere selber ist entweder vergrößert oder hypoplastisch, dazu ungeformt und besitzt einen atretischen Ureter (64).

Obwohl seltene Fälle autosomal dominanter Vererbung beschrieben worden sind, wird die multizystische Nierendysplasie nicht vererbt (66,71). Betroffen sein können sowohl beide Nieren, wobei dies im Rahmen einer Potter-Sequenz, mit Pulmonalhypoplasie und Oligohydramnion einhergehend, eine sehr schlechte Prognose darstellt, sowie auch nur eine Seite, wobei hier die kontralaterale Niere die Prognose des Kindes bestimmt (66).

Patienten mit multizystischer Nierendysplasie weisen auffällig häufig andere urologische und nicht-urologische Fehlbildungen auf, wobei sich dazu unterschiedliche Häufigkeitsangaben von 33-75% finden und der Vesikoureterorenale Reflux der kontralateralen Niere die häufigste Fehlbildung darstellt (14-25%) (63,64,70,72-75). Unter den nicht-urologischen Fehlbildungen ist das Herz, wie eine Studie von Aubertin zeigte, mit 7% am häufigsten betroffen (63).

Mit einer schlechten Prognose geht auch der pränatale Befund eines Oligohydramnions einher, so waren in einer Arbeit von Lazebnik et al. von 34 Patienten mit Oligohydramnion nach dem 7. Lebenstag keine mehr am Leben (74).

Bei multizystischen Nieren ist nach unterschiedlich langen Zeiträumen bei vielen Patienten eine Involution festzustellen. Diese kann sowohl partiell als auch komplett sein, so dass prä- oder postnatal die Fehldiagnose einer Nierenagenesie gestellt werden könnte (63,72,74,75). So zeigten Rabelo et al. in ihrer Studie, dass eine komplette Involution in 19% und eine partielle Involution bei 70% ihrer Patienten beobachtet werden konnte (76). Kessler et al.

zeigten bei ihrer Kohorte sogar eine komplette Involution bei 73,6% nach einer durchschnittlichen Zeit von 9,6 Monaten (72).

Während pränatal die Sonografie das Nachweisverfahren der Wahl ist, steht postnatal zusätzlich zur Sonografie noch die Nierenzintigraphie zur Verfügung, wobei die Nierenzintigraphie für schwierige und atypische Fälle vorbehalten werden sollte (73,77). Die betroffene Niere besitzt in den meisten Fällen keine Funktion mehr, so konnte in einer Studie gezeigt werden, dass in einer Kohorte von 83 Patienten nur drei noch eine minimale Restnierenfunktion von 3-7% besitzen (64).

Aufgrund der hohen Prävalenz eines vesikoureterorenen Refluxes auf der kontralateralen Niere empfehlen einige Autoren ein routinemäßiges Miktionszysturogramm durchzuführen und bis dahin eine Antibiotikaphylaxe zu verabreichen (65,74).

Während früher die standardmäßige Nephrektomie aufgrund der Befürchtungen vor Bluthochdruck, maligner Entartung und Infektionen Therapie der Wahl war, steht heute das konservative Management aufgrund der hohen Rate an Involutionen im Vordergrund (72,77). Rudnik-Schöneborn et al. konnten auch zeigen, dass die prophylaktische Nephrektomie bezüglich des Bluthochdrucks keinen Vorteil zeigt (75). Seeman et al. empfahlen außerdem eine Langzeit-Blutdruckmessung und stellten fest, dass der Hauptrisikofaktor für das Entwickeln eines arteriellen Hypertonus eine Pathologie der kontralateralen Niere ist (78). Die maligne Transformation ist sehr selten, so konnten bisher erst neun Fälle in der Literatur nachgewiesen werden, die sich in drei Wilmstumoren, fünf Nierenzellkarzinome und ein Mesotheliom aufteilten (79). Die Indikationen zur Nephrektomie werden heute bei großen Raumforderungen, die die respiratorische oder intestinale Funktion beeinträchtigen oder bei kontinuierlich größer werdenden Läsionen und maligner Transformation gesehen (73).

Die pränatale Diagnostik hat bei der multizystischen Nierendysplasie einen hohen Stellenwert, da bei korrekter Diagnose sowohl prä- als auch postnatal intensiv nach begleitenden Fehlbildungen gesucht werden kann, um solche dann entsprechend zu behandeln. Dabei sollten die kontralaterale Niere und das Herz aufgrund der Häufigkeitsverteilung eine besondere Beachtung finden. In dieser Arbeit wird deshalb die Treffsicherheit der pränatalen Diagnose multizystische Nierendysplasie genauer untersucht. Besonderer Wert wird dabei auch auf die Begleitfehlbildungen gelegt.

1.9. Ovarialzysten

Ovarialzysten sind die häufigsten pränatal diagnostizierten intraabdominellen Zysten und treten bevorzugt im dritten Trimenon auf (80,81). Die meisten Zysten sind folliculären Ursprungs und entstehen aufgrund hormoneller Einflüsse, u.a. durch mütterliches Östrogen und plazentares Choriongonadotropin (80-83). Als Risikofaktoren gelten mütterlicher Diabetes mellitus und Rhesus-Immunsation aufgrund damit verbundener Plazentainsuffizienz und -vergrößerung und zusätzlich fetaler Hypothyreodismus (80,83,84).

Die Häufigkeit von fetalen Ovarialzysten beträgt bis zu 1:6000 Lebendgeborene (85).

Sonografisch können Ovarialzysten vermutet werden bei weiblichem Geschlecht, einer abdominellen Zyste und Ausschluss von mit der Zyste in Zusammenhang stehenden urologischen, gastrointestinalen und vertebrealen Anomalien (86). Differentialdiagnostisch kommen u.a. Darmduplikaturen und -obstruktionen, Duodenalatresien, Hydronephrosen, Harnblasenvergrößerungen, eine zystische Mekoniumperitonitis, ein Hydrometrocolpos, Lymphangiome sowie Nieren-, Mesenterial-, Urachus- und Choledochuszysten in Frage (87). Pränatal sicher können diese Differentialdiagnosen nicht ausgeschlossen werden. Dazu ist die intraoperative und histologische Evaluation notwendig (80).

Ovarialzysten können in einfache und komplizierte Formen eingeteilt werden. Während einfache Zysten echofrei sind und einen dünnen Rand besitzen, sind komplizierte durch Binnenechos, Septen, Flüssigkeitsspiegel und Kalzifikationen ausgezeichnet (86,88). Diese entstehen durch Torsion und Einblutungen, welche auch die Hauptkomplikation von Ovarialzysten ausmachen und oft den Verlust des Ovars zur Folge haben (80,83,89).

Der Verlauf von einfachen Ovarialzysten und das Risiko Komplikationen zu entwickeln, hängt von der Größe ab (84). Während kleine Zysten eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, sich aufgrund von Hormonumstellungen nach der Geburt zurückzubilden, besteht vor allem bei Zysten größer als 5 cm Durchmesser die Gefahr einer Torsion (84). Das generelle Risiko einer Torsion ist pränatal höher als postnatal (90).

Einfache Zysten mit einer Größe kleiner als 5 cm werden regelmäßig pränatal per Ultraschall kontrolliert. Dagegen wird das pränatale Management bei größeren kontrovers diskutiert: Während einige Autoren diese Zysten punktieren und den Inhalt aspirieren, um somit die Größe zu verringern, lehnen andere dies aufgrund der möglichen Komplikationen ab oder sehen die Indikation nur bei sehr großen Zysten (80,81,83,87). Weitere Anhaltspunkte für

Komplikationen sind ein Polyhydramnion und fetaler Aszites, möglicherweise aufgrund einer Obstruktion des gastrointestinalen Systems (80,81,88).

Postnatal werden komplizierte Ovarialzysten und nekrotische Ovarien postoperativ entfernt. Einfache Zysten werden dagegen primär konservativ behandelt und engmaschig per Ultraschall kontrolliert und nur bei klinischer Symptomatik oder fehlender Regression über Monate hinweg operiert (89,91,92).

Die korrekte pränatale Diagnostik von Ovarialzysten und somit der mögliche Ausschluss von Differentialdiagnosen gestattet es, die Zysten entweder pränatal zu punktieren, um somit Komplikationen, wie eine Torsion, zu verhindern oder diese engmaschig zu überwachen und postnatal das Therapiemanagement optimal zu planen, um Komplikationen zu verhindern.

In dieser Arbeit wird daher untersucht, wie zuverlässig die pränatale Diagnostik der Ovarialzyste ist und welche Differentialdiagnosen vorgekommen sind.

1.10. Zielstellung

Diese retrospektive Studie stellt einen Beitrag zur Fragestellung der Treffsicherheit pränataler Diagnostik von angeborenen urogenitalen Fehlbildungen dar. Unter Berücksichtigung einzelner Diagnosegruppen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Treffsicherheit, d.h. der positiv prädiktive Wert der pränatalen Diagnostik der einzelnen Diagnosegruppen?
2. Welche falsch positiven Diagnosen und Differentialdiagnosen kommen jeweils in Betracht?
3. Welche epidemiologischen Merkmale besitzen die einzelnen Diagnosegruppen?
4. Welche Risikofaktoren hinsichtlich des Verlaufes gibt es?
5. Welche Faktoren zur Prognoseabschätzung existieren?