

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. M. Schrappe)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein-Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Febriler Harnwegsinfekt
als Indikation zur
Miktionszystourethrographie?**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
JULIA MILLER
aus Krasnoutilowka

Kiel 2009

1. Berichtstatter:	Prof. Dr. Eggert
2. Berichtstatter:	Priv. Doz. Dr. Claaß
Tag der mündlichen Prüfung:	26. April 2010
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	26. April 2010

gez : Prof. Dr. Holterhus

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	3
2.1 Patientenkollektiv	3
2.1.1 Einschlusskriterien	3
2.1.2 Ausschlusskriterien	3
2.2 Dokumentation	4
2.2.1 Anamnestische Daten	4
2.2.2 Urinstatus und Urinkultur	4
2.2.3 Entzündungsparameter	5
2.2.4 Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege	5
2.2.5 Miktionszystourethrographie	5
2.3 Statistische Auswertung	6
3. Ergebnisse	7
3.1 Geschlechts- und Altersverteilung	7
3.2 Keimspektrum	8
3.3 Febriler/ afebriler Harnwegsinfekt	11
3.4 Sonographischer Befund	13
3.4.1 Megaureter	13
3.4.2 Nierenbeckenerweiterung	14
3.4.3 Nierenbeckenkelchsystemerweiterung	15
3.4.4 Klinisch und sonographisch diagnostizierte Pyelonephritis	16
3.5 Miktionszystourethrographie	17
4. Diskussion	19
4.1 Methodenkritik	19
4.1.1 Studiendesign	19
4.1.2 Patientenkollektiv	20
4.1.3 Anamnestische Daten	20
4.1.4 Laborchemische Parameter	20
4.1.5 Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege	21
4.2 Ergebnisse im Vergleich zu aktuellen Literatur	21

4.2.1 Febriler/ afebriler Harnwegsinfekt	21
4.2.2 Weitere Ergebnisse zur Indikation einer Miktionszysto- urethrographie	22
4.2.3 Diagnostik eines vesikoureteralen Refluxes	25
4.3 Weitere Ergebnisse im Literaturvergleich	26
4.4 Schlussfolgerung	27
5. Zusammenfassung	29
6. Literaturverzeichnis	31
7. Danksagung	36
8. Curriculum vitae	37

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Refluxgradeinteilung des vesikoureteralen Refluxes	6
Abbildung 2: Häufigkeit der Harnwegsinfekte bei Mädchen versus Alter zum Zeitpunkt der MCU-Untersuchung	7
Abbildung 3: Häufigkeit der Harnwegsinfekte bei Jungen versus Alter zum Zeitpunkt der MCU-Untersuchung	8
Abbildung 4: Keimspektrum des Gesamtkollektivs	9
Abbildung 5: Keimspektrum bei Mädchen	9
Abbildung 6: Keimspektrum bei Jungen	10
Abbildung 7: Keimspektrum bei febrilem Harnwegsinfekt	10
Abbildung 8: Keimspektrum bei afebrilem Harnwegsinfekt	11

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Aufteilung der Kulturbefunde in Gruppen	4
Tabelle 2:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem febrilen Harnwegsinfekt bei den Mädchen	11
Tabelle 3:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem febrilen Harnwegsinfekt bei den Jungen	12
Tabelle 4:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einem sonographisch festgestellten Megaureter bei den Jungen	13
Tabelle 5:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einem sonographisch festgestellten Megaureter bei den Mädchen	14
Tabelle 6:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten Nierenbeckenerweiterung bei den Jungen	14
Tabelle 7:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten Nierenbeckenerweiterung bei den Mädchen	15
Tabelle 8:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten Nierenbeckenkelchsystemerweiterung bei den Jungen	15
Tabelle 9:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten Nierenbeckenkelchsystemerweiterung bei den Mädchen	16
Tabelle 10:	Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einer klinisch und sonographisch festgestellten Pyelonephritis bei den Jungen	16

Tabelle 11: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einer klinisch und sonographisch festgestellten Pyelonephritis bei den Mädchen	17
Tabelle 12: Refluxgradverteilung bei den Jungen	17
Tabelle 13: Refluxgradverteilung bei den Mädchen	18
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung des Refluxgrades in Abhängigkeit von einem febrilen beziehungsweise afebrilen Harnwegsinfekt	18
Tabelle 15: Scoresystemverteilung nach Oostenbrink	24

Abkürzungen

UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C- reaktives Protein
NBE	Nierenbeckenerweiterung
NBKSE	Nierenbeckenkelchsystemerweiterung
E.coli	Escherichia coli

1. Einleitung

Der Harnwegsinfekt ist einer der häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter (Hoberman et al. 1993). Etwa 1% aller Jungen und 7% aller Mädchen erkranken vor ihrem sechsten Lebensjahr an einer Infektion der Harnwege (Marild et al. 1998).

Bei beiden Geschlechtern werden die Harnwegsinfekte durch Harntransportstörungen begünstigt. Ursachen dieser Funktionsstörungen können sein: die Ureterabgangs- beziehungsweise Uretermündungsstenose, der vesikoureterale Reflux, die Urethralklappe sowie die Ureterozele (Corteville et al. 1991). Die häufigste Harntransportstörung ist der vesikoureterale Reflux (Weiß et al. 1998). Dabei ist ein Problem des Refluxes der sogenannte „Wasserhammer-effekt“ (Fischer et al. 1995). Dieser anschauliche Begriff beschreibt eine Hypothese, bei der durch die Druckübertragung aus der Blase auf die Papillen das Nierenparenchym geschädigt werden soll (Fischer et al. 1995). Nach heutiger Diskussion ist dieser Effekt jedoch nicht die Hauptursache für die Schädigung des Nierenparenchyms. Viel mehr soll die Niere durch rezidivierende bakterielle Harnwegsinfekte geschädigt werden. Dabei kommt es durch die Vermehrung der Bakterien im Pendelvolumen zu einer Invasion der Bakterien über das Nierenbecken in das Nierengewebe und verursacht eine Pyelonephritis. Durch diese entstehen segmentale Nierenparenchymnarben (Reinhardt 2004). Mögliche Folgen sind die Entwicklung einer Niereninsuffizienz sowie einer renalen Hypertonie (Jacobsen et al. 1999). In der Literatur besteht daher kein Zweifel an einer engen Korrelation zwischen einem vesikoureteralen Reflux und dem Vorkommen einer Pyelonephritis (Arant 1991, Gordon 1995).

Die oben genannte Tatsache macht es notwendig, dass bei Kindern mit vorausgegangenen Harnwegsinfekten eine Harntransportstörung insbesondere der vesikoureterale Reflux als Risikofaktor ausgeschlossen wird. Während die meisten Harntransportstörungen, die mit einer bleibenden Erweiterung des Hohlraumsystems einhergehen, sich in der Regel sonographisch gut darstellen lassen, kann der vesikoureterale Reflux häufig so nicht erkannt werden (Kass et al. 2000, DiPietro et al. 1997 und Smellie et al. 1995).

Seit langem stellt daher die röntgenologische Miktionszystourethrographie den Goldstandard zur Diagnostik beziehungsweise zum Ausschluss eines Refluxes dar (Downs 1999). Bei dieser Untersuchung wird die Blase transurethral über einen

dünnen Katheter mit jodhaltigem Kontrastmittel in einer Konzentration von 150 mg/ml gefüllt. Bei maximaler Blasenfüllung und während der Miktion werden durchleutungsgezielte Aufnahmen der Urethra dargestellt. So kann das Vorliegen eines vesikoureteralen Refluxes sowie dessen Grad- und Seitenverteilung mit hoher Sicherheit erkannt werden (Benz-Bohm et al. 2005).

Es gelten strenge Indikationen für die Miktionszystourethrographie. Denn diese Untersuchungsmethode hat den Nachteil, dass sie für Kinder durch die Katheterisierung der Blase sehr unangenehm ist. Vor allem aber ist die Miktionszystourethrographie ein Röntgenverfahren mit entsprechender Strahlenbelastung. Insbesondere bei den Mädchen liegen die Gonaden im Zentralstrahl der Röntgenröhre (Schreiber 2007). In der Literatur finden sich uneinheitliche Empfehlungen bezüglich der Indikation zur Miktionszystourethrographie. Zum einen wird geraten, diese nach bereits *afebrilen* Harnwegsinfekten, falls diese rezidivierend >2 auftreten, durchzuführen, zum anderen wird die Untersuchung erst nach dem ersten *febrilen* Infekt veranlasst (Riccabona 2003).

In der vorliegenden Arbeit soll daher überprüft werden, ob es sinnvoll ist, die Miktionszystourethrographie zur Diagnostik eines vesikoureteralen Refluxes bereits nach *afebrilen* Harnwegsinfekten oder erst nach Auftreten eines *febrilen* Harnwegsinfektes bei Kindern zu veranlassen. Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, eventuell zusätzliche klinische Prädiktoren zu identifizieren, die möglicherweise auf einen vesikoureteralen Reflux hinweisen.

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung, die in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikum Schleswig–Holstein, Campus Kiel (UKSH) in Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische Radiologie durchgeführt wurde. Die Grundlage für diese Studie stellten Daten von Patienten dar, bei denen eine Miktionszystourethrographie in der Kinderradiologie durchgeführt wurde. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die Indikation - *febriler* beziehungsweise *afebriler* Harnwegsinfekt - die Veranlassung der Miktionszystourethrographie rechtfertigt, um einen vesikoureteralen Reflux zu diagnostizieren oder auszuschließen.

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde anhand der archivierten Terminbücher in der Kinderradiologie des UKSH in dem Zeitraum von 1997 bis 2004 ermittelt. In diesen Büchern sind alle Namen und Geburtsdaten von Patienten vermerkt, bei denen eine Miktionszystourethrographie durchgeführt wurde. Mit Hilfe dieser Angaben wurden Akten aus dem Archiv und der Poliklinik aufgesucht und Daten bezüglich der Anamnese, der laborchemischen Untersuchungen sowie der sonographischen und miktionszystourethrographischen Befunde gewonnen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden *ausschließlich* Patienten in die Studie aufgenommen, die in der Vorgeschichte an Harnwegsinfekten litten. Weiterhin wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen eine Miktionszystourethrographie im UKSH durchgeführt wurde.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die keine Harnwegsinfekte in der Vergangenheit aufwiesen und bei denen die Miktionszystourethrographie offensichtlich aus einem anderen Grund indiziert wurde. In der Regel waren es Patienten mit perinatal sonographisch festgestellten Harntraktanomalien.

Nicht in die Studie aufgenommen wurden außerdem Patienten, deren Krankenakten nicht vollständig waren.

2.2 Dokumentation

Die aus den Krankenakten entnommenen Parameter wurden in einem Dokumentationsbogen erfasst. Zum Datenschutz wurden die Patientennamen verschlüsselt, indem nur die Initialien, der Monat und das Jahr der Geburt aufgenommen wurden.

2.2.1 Anamnestische Daten

Protokolliert wurde die Anzahl der vorausgegangenen Harnwegsinfekte der Kinder sowie die Tatsache eines febrilen oder eines afebrilen Harnwegsinfektes (Fieber > 38,5°C, wie in der Klinik üblich).

2.2.2 Urinstatus und Urinkultur

Zu den erfassten Parametern der Urinuntersuchung bei der Aufnahme gehörten das Vorhandensein von Bakterien, Leukozyten, Erythrozyten oder Nitrit.

Die nachgewiesenen Bakterien in der Urinkultur wurden wie folgt in Gruppen unterteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Aufteilung der Kulturbefunde in Gruppen

1. Gruppe	Steril
2. Gruppe	Escherichia coli
3. Gruppe	Enterobacter
4. Gruppe	Proteus
5. Gruppe	Klebsiella
6. Gruppe	Enterokokken
7. Gruppe	Staphylokokken
8. Gruppe	Streptokokken
9. Gruppe	Pseudomonas aeruginosa
10. Gruppe	Unbekannt

2.2.3 Entzündungsparameter

Aus den Krankenblättern der Patienten wurden Entzündungsparameter im Blut wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und/oder C-reaktives Protein (CRP) dokumentiert.

2.2.4 Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege

Die sonographischen Befunde wurden auf folgende Veränderungen mit Seitenlokalisation durchgesehen:

- Megaureter,
- Nierenbeckenerweiterung (NBE),
- Nierenbeckenkelchsystemerweiterung (NBKSE) und
- Restharn.

2.2.5 Miktionszystourethrographie

Die Miktionszystourethrographie wurde bei allen Kindern in einem infektfreien Intervall durchgeführt. In der Regel waren es 4 bis 6 Wochen nach einem Harnwegsinfekt. Die Untersuchung erfolgte mit standardisierter Technik. Dabei waren die Kinder nicht sediert. Nach der gründlichen Reinigung der Genitale wurde die Harnblase transurethral katherisiert und über einen dünnen Katheter mit Kontrastmittel gefüllt. Bei „maximaler“ Blasenfüllung und während der Miktion wurden durchleutungsgezielte Aufnahmen der Urethra angefertigt.

Aus dem schriftlichen Befund der Miktionszystourethrographie wurde das Vorliegen des vesikoureteralen Refluxes sowie dessen Seitenlokalisation erfasst. Die Schweregradeinteilung erfolgte nach dem International Reflux Study Committee (Lebowitz et al. 1985).

Bei Grad I war ein Reflux nur in den Ureter zu sehen. Waren Nierenbecken und Nierenkelche ohne Dilatation beteiligt, handelte es sich um Grad II. Das Vorliegen beginnender Dilatationen des Ureters sowie des Nierenbeckens und der Nierenkelche, aber ohne oder gering vorhandener Abstumpfung des Nierengewölbes wurde als Grad III angesehen. Bei Grad IV war eine weitere Zunahme der Dilatation sowohl der Ureteren als auch des Nierenbeckenkelchsystems mit Verplumpung der Papillen festzustellen. Massive Dilatationen aller zuvor genannten Strukturen und Verlust der Abgrenzung der einzelnen Kelche stellten Grad V dar (Abbildung 1).

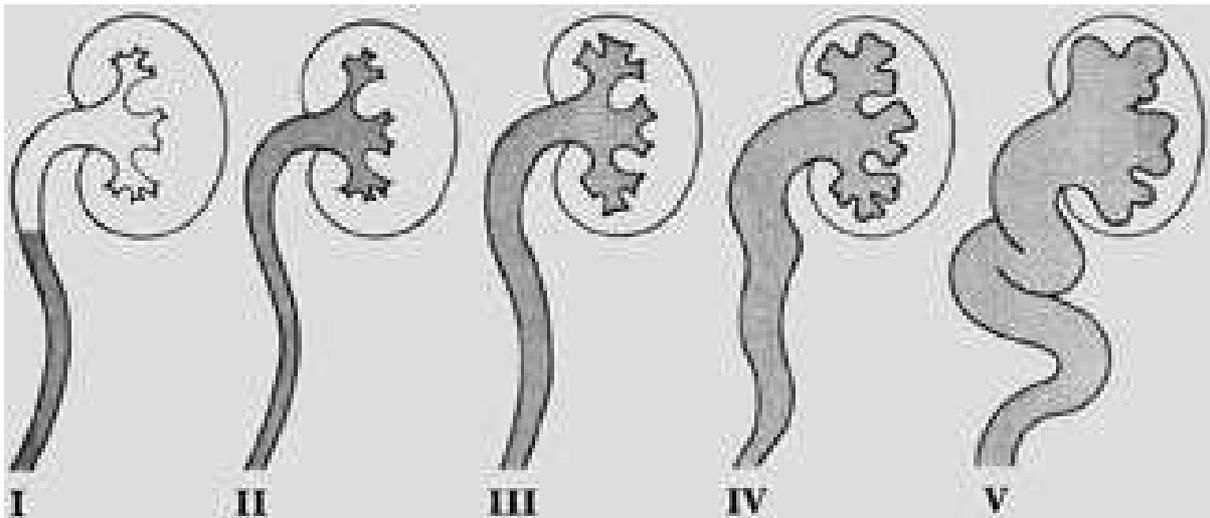


Abbildung 1: Refluxgradeinteilung des vesikoureteralen Refluxes (Hansen 2003)

2.3 Statistische Auswertung

Alle genannten Daten wurden in einem Datenerhebungsbogen dokumentiert. Zur Auswertung der Daten wurden Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Spannweite und 95% Vertrauensbereich für den Median angegeben. Zur Testung auf Unterschiede wurde der χ^2 -Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

In der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UKSH wurde im Zeitraum von 1997 bis 2004 bei insgesamt 169 Kindern mit vorausgegangenen Harnwegsinfekten eine Miktionszystourethrographie durchgeführt. Das Kollektiv setzte sich aus 63 männlichen (37,3%) und 106 weiblichen Patienten zusammen. Es ergab sich für das männliche Patientenkollektiv ein Altersmittelwert von $2,1 \pm 3,2$ Jahren. Der Altersmedian lag bei 6 Monaten, 95%iger Vertrauensbereich für den Median war 0,08 Jahre. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Miktionszystourethrographie war der jüngste männliche Patient 0,08 und der älteste 12,25 Jahre alt. Bei den Mädchen ergab sich ein Altersmittelwert von $4,7 \pm 3,7$ Jahren. Der Altersmedian lag bei 4,7 Jahren, wobei die jüngste Patientin 0,08 und die älteste 14,66 Jahre alt war. Der 95%iger Vertrauensbereich für den Median lag zwischen 0,08 und 0,17 Jahren.

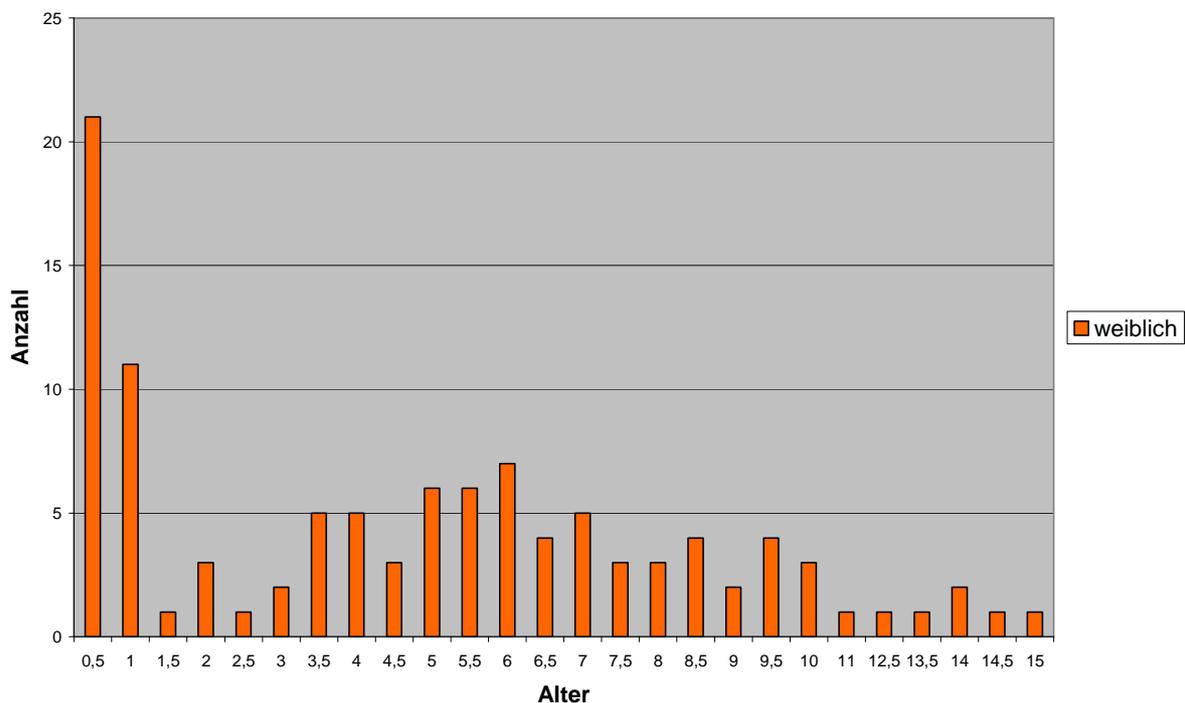


Abbildung 2: Häufigkeit der Harnwegsinfekte bei Mädchen versus Alter zum Zeitpunkt der MCU- Untersuchung

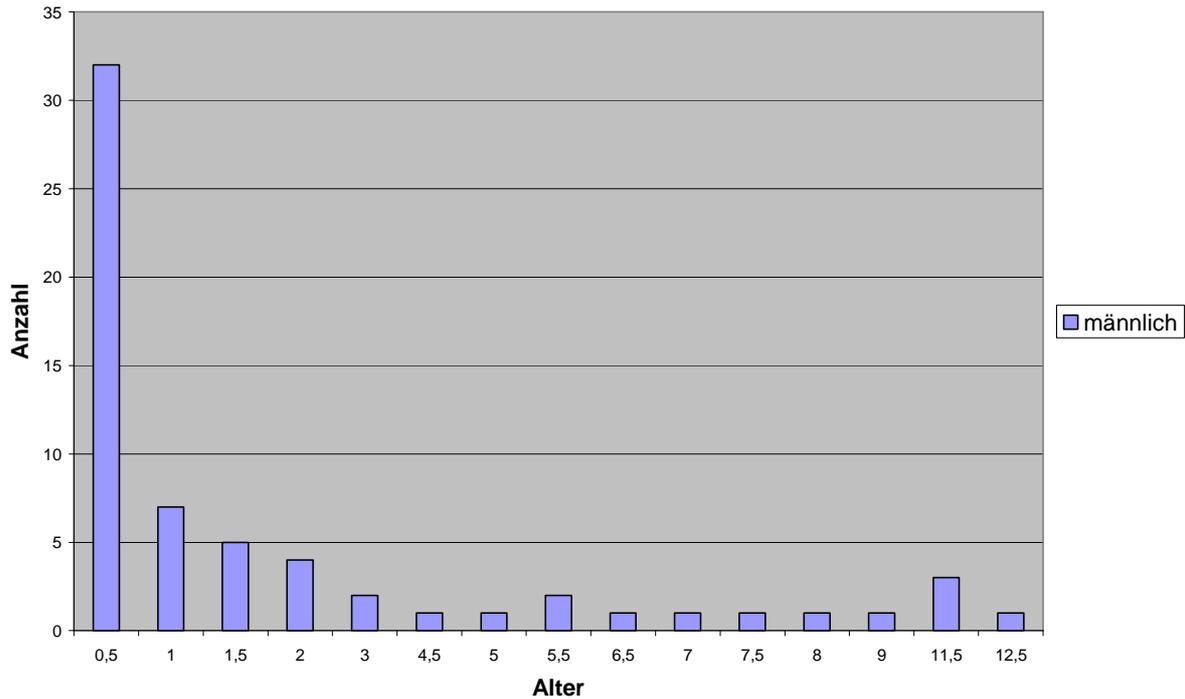


Abbildung 3: Häufigkeit der Harnwegsinfekte bei Jungen versus Alter zum Zeitpunkt der MCU- Untersuchung

3.2 Keimspektrum

Aus den gewonnenen Daten geht hervor, dass der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen beim Gesamtkollektiv demnach *Escherichia coli* (49,9%) ist, gefolgt von Enterokokken (26,6%) und Staphylokokken (16%). Zu den restlichen Erregern des Harnwegsinfektes gehören *Pseudomonas aeruginosa* (13,6%), Streptokokken (7,7%), *Enterobacter* (7,1%), *Proteus* (6,5%), *Klebsiella* (4,7%).

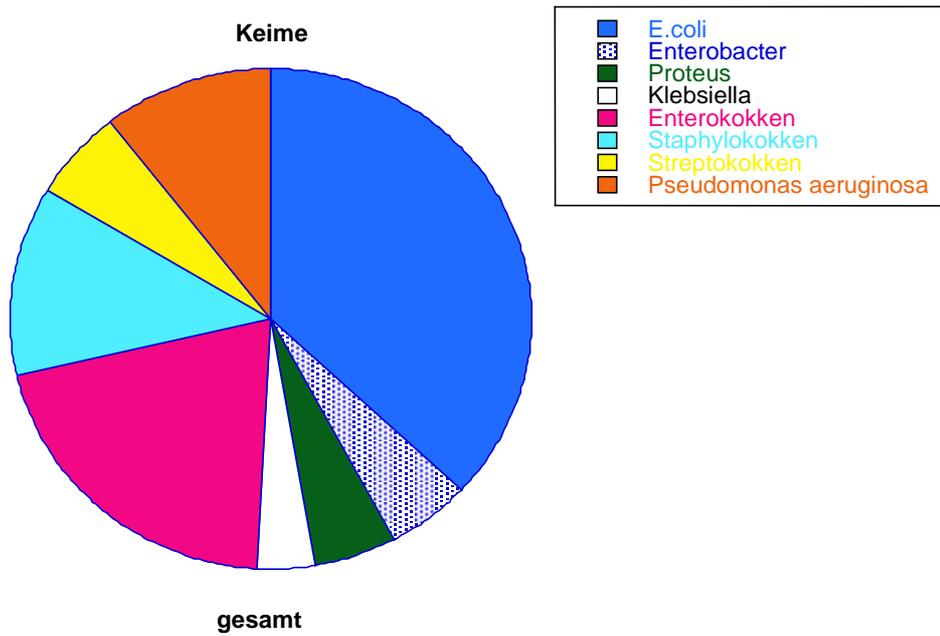


Abbildung 4: Keimspektrum des Gesamtkollektivs

Die Häufigkeitsverteilung des Erregerspektrums weist deutliche Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen auf. Bei den weiblichen Patienten überwiegt *Escherichia coli* mit 69,1%, bei den männlichen Enterokokken mit 53,3%. Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, Streptokokken, *Proteus* und Enterobacter sind sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen in gleichem Maße vertreten.

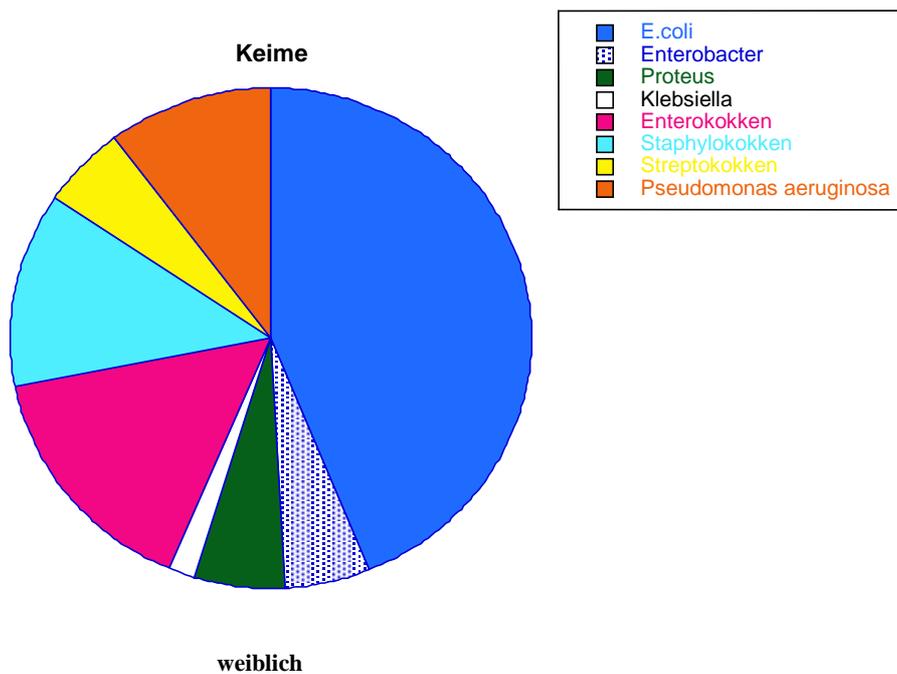


Abbildung 5: Keimspektrum bei Mädchen

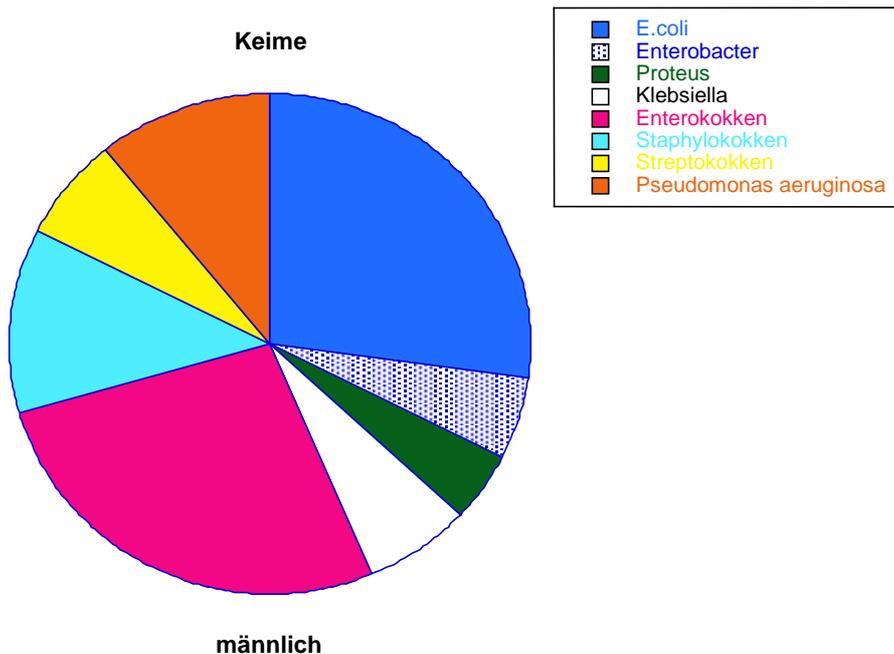


Abbildung 6: Keimspektrum bei Jungen

Die erhobenen Daten zeigen, dass bei einem febrilen Harnwegsinfekt Escherichia coli und Klebsiella viel häufiger vorkommen als bei einem afebrilen Infekt. Während die Verteilung bei Enterokokken, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Staphylokokken, Streptokokken bezüglich des febrilen/ afebrilen Harnwegsinfektes gleichverteilt ist.

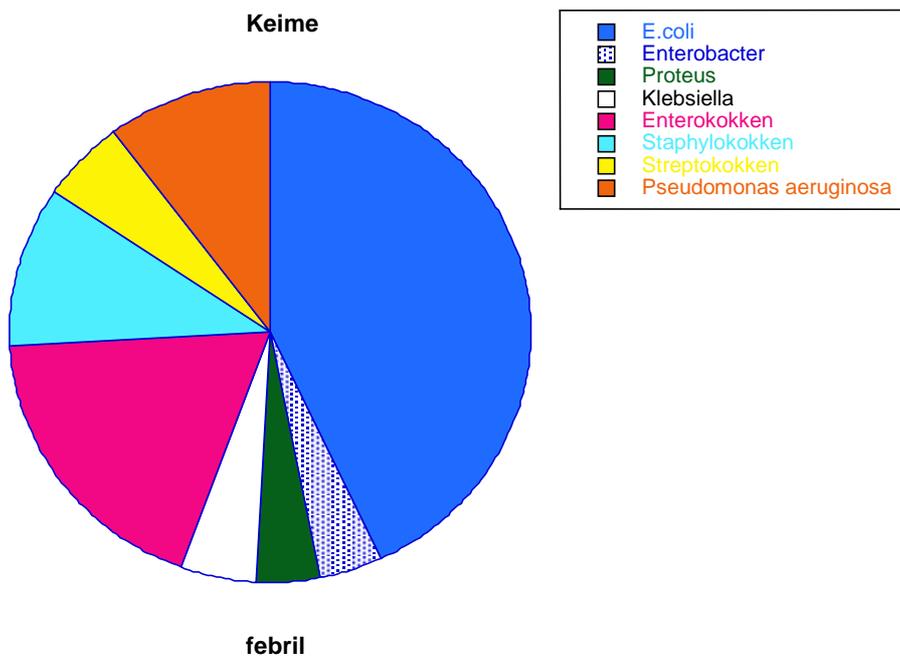


Abbildung 7: Keimspektrum bei febrilem Harnwegsinfekt

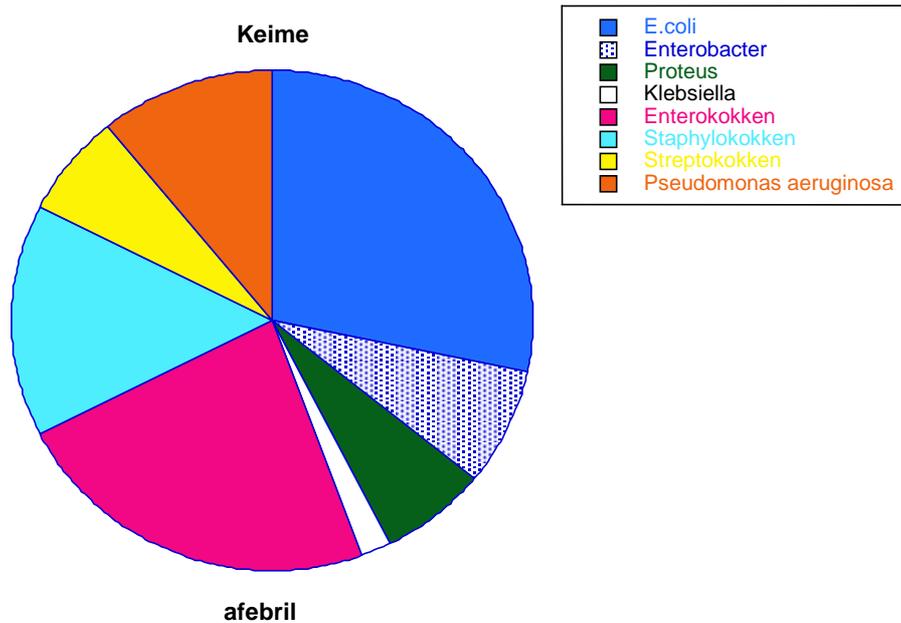


Abbildung 8: Keimspektrum bei afebrilem Harnwegsinfekt

3.3 Febriler/ afebriler Harnwegsinfekt

56 Mädchen hatten einen febrilen Harnwegsinfekt. Dabei wurde bei 33 von ihnen (61,1%) ein vesikoureteraler Reflux in der Miktionszystourethrographie diagnostiziert, die restlichen 23 wiesen keinen Reflux auf. Bei 50 weiblichen Patienten, die an einem afebrilen Harnwegsinfekt litten, zeigte sich in 14 Fällen (28%) eine Refluxerkrankung.

Tabelle 2: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem febrilen Harnwegsinfekt bei den Mädchen

	febril	afebril	
vesikoureteraler Reflux	33	14	47
kein vesikoureteraler Reflux	23	36	59
	56	50	106

Bei den Jungen war die Verteilung wie folgt: Von 63 hatten 42 (66,7%) Jungen einen febrilen Harnwegsinfekt. Bei 20 (47,6%) von ihnen wurde ein Reflux diagnostiziert und bei den restlichen 22 männlichen Patienten konnte kein Reflux nachgewiesen werden. 21 Patienten litten an einem afebrilen Harnwegsinfekt. In 8 (38,1%) von diesen Fällen wurde ein Reflux beobachtet.

Tabelle 3: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem febrilen Harnwegsinfekt bei den Jungen

	febril	afebril	
vesikoureteraler Reflux	20	8	28
kein vesikoureteraler Reflux	22	13	35
	42	21	63

Bezüglich der Fragestellung dieser Arbeit wird der sogenannte χ^2 -Test angewandt. Dabei werden zwei Merkmale febriler/ afebriler Harnwegsinfekt und das Auftreten eines vesikoureteralen Refluxes/ keines Refluxes miteinander verglichen. Für das Gesamtkollektiv ergibt sich χ^2 von 8,9 und damit eine absolute Wahrscheinlichkeit von 0,003. Es zeigt sich, dass beide Variablen unabhängig voneinander sind. Betrachtet man die Jungen und Mädchen getrennt voneinander, beobachtet man erstaunlicherweise folgendes Ergebnis: Für die Mädchen ergibt sich χ^2 von 10,2. Damit liegt die absolute Wahrscheinlichkeit bei 0,002. Bei den Jungen dagegen ist χ^2 gleich 0,5 und damit eine Wahrscheinlichkeit von 0,5.

Es zeigt sich somit, dass vor allem Jungen mit einem febrilen Harnwegsinfekt ein erhöhtes Risiko für eine Refluxerkrankung haben. Während bei den Mädchen die Wahrscheinlichkeit viel kleiner ist nach einem fieberhaften Infekt an einen vesikoureteralen Reflux zu leiden.

3.4 Sonographischer Befund

3.4.1 Megaureter

Von den 169 Kindern wurde bei 43 (25,4%) ein Megaureter bei der Ultraschalluntersuchung festgestellt. Die Lokalisation des Megaureters sah wie folgt aus: 15 Patienten hatten den Megaureter nur rechts, 18 nur links und 10 von ihnen wiesen diesen auf beiden Seiten auf.

Die Mehrheit der Kinder (70,6%) mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt und sonographisch nachgewiesenen Megaureter litten an einem vesikoureteralen Reflux. Bei den Mädchen waren es 11 (73,3%), bei den Jungen 13 (68,4%). Überblick in den Tabellen 4 und 5.

Tabelle 4: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einem sonographisch festgestellten Megaureter bei den Jungen

	febril Megaureter	afebril Megaureter	
vesikoureteraler Reflux	13	2	15
kein vesikoureteraler Reflux	6	0	6
	19	2	21

Tabelle 5: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einem sonographisch festgestellten Megaureter bei den Mädchen

	febril Megaureter	afebril Megaureter	
vesikoureteraler Reflux	11	5	16
kein vesikoureteraler Reflux	4	2	6
	15	7	22

3.4.2 Nierenbeckenerweiterung

Eine NBE wurde bei 86 Kindern festgestellt. Dabei kam diese in 30 Fällen nur rechts, in 33 nur links und in 23 auf beiden Seiten vor. Von den weiblichen Patienten, die einen febrilen Harnwegsinfekt und in der Sonographie eine NBE aufwiesen, hatten 73,1% einen vesikoureteralen Reflux. Im Vergleich dazu war die Verteilung bei den männlichen Patienten gleichmäßig. Überblick in den Tabellen 6 und 7.

Tabelle 6: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten NBE bei den Jungen

	febril NBE	afebril NBE	
vesikoureteraler Reflux	17	4	21
kein vesikoureteraler Reflux	15	8	23
	32	12	44

Tabelle 7: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten NBE bei den Mädchen

	febril NBE	afebril NBE	
vesikoureteraler Reflux	19	5	24
kein vesikoureteraler Reflux	7	11	18
	26	16	42

3.4.3 Nierenbeckenkelchsystemerweiterung

Bei 51 Patienten wurde die NBKSE dokumentiert. Diese befand sich in 17 Fällen rechts, in 18 links und in 16 auf beiden Seiten. Die Mehrheit der Kinder (76,3%) mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer NBKSE in der Sonographie litten an einer Refluxerkrankung. Überblick in den Tabellen 8 und 9.

Tabelle 8: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten NBKSE bei den Jungen

	febril NBKSE	afebril NBKSE	
vesikoureteraler Reflux	15	3	18
kein vesikoureteraler Reflux	4	4	8
	19	7	26

Tabelle 9: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einem fieberhaften Harnwegsinfekt und einer sonographisch festgestellten NBKSE bei den Mädchen

	febril NBKSE	afebril NBKSE	
vesikoureteraler Reflux	14	2	16
kein vesikoureteraler Reflux	5	4	9
	19	6	25

3.4.4 Klinisch und sonographisch diagnostizierte Pyelonephritis

Insgesamt 42 von 169 Patienten litten an einer Pyelonephritis, davon 26 (61,9%) Mädchen und 16 Jungen. Es wurde bei den weiblichen Patienten in 18 (69,2%) Fällen ein Reflux durch die Miktionszystourethrographie festgestellt, während die restlichen 8 Fälle keinen Reflux aufwiesen. Unter den 16 männlichen Patienten hatten 8 (50%) einen Reflux und die andere Hälfte keinen. Überblick in den Tabellen 10 und 11.

Tabelle 10: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einer klinisch und sonographisch festgestellten Pyelonephritis bei den Jungen

	Pyelonephritis	keine Pyelonephritis	
Vesikoureteraler Reflux	8	21	29
kein vesikoureteraler Reflux	8	26	34
	16	47	63

Tabelle 11: Auftreten des vesikoureteralen Refluxes in Abhängigkeit von einer klinisch und sonographisch festgestellten Pyelonephritis bei den Mädchen

	Pyelonephritis	keine Pyelonephritis	
vesikoureteraler Reflux	18	30	48
kein vesikoureteraler Reflux	8	50	58
	26	80	106

3.5 Miktionszystourethrographie

Insgesamt wurde bei 75 Kindern in der Miktionszystourethrographie ein Reflux nachgewiesen. Hiervon trat dieser in 25 Fällen rechts, in 26 Fällen links und in 24 beidseitig auf. Während die männlichen Patienten häufiger an einem Reflux Grad IV litten, wiesen die weiblichen Patienten eher einen Reflux Grad II auf. Überblick in den Tabellen 12 und 13. Bei einem afebrilen Harnwegsinfekt wurde ein Reflux Grad I und II häufiger als höhere Grade diagnostiziert. Überblick in der Tabelle 14.

Tabelle 12: Refluxgradverteilung bei den Jungen

Refluxgrad	Anzahl Jungen
I	8
II	6
III	7
IV	10
V	3
	34

Tabelle 13: Refluxgradverteilung bei den Mädchen

Refluxgrad	Anzahl Mädchen
I	19
II	21
III	17
IV	5
V	3
	55

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung des Refluxgrades in Abhängigkeit von einem febrilen beziehungsweise afebrilen Harnwegsinfekt

Refluxgrad	febril	afebril
I	15	9
II	12	10
III	16	7
IV	19	1
V	8	1
	70	28

4. Diskussion

Die Frage nach einer sinnvollen Indikation zur Miktionszystourethrographie bei Kindern ist nach wie vor nicht befriedigend beantwortet. In der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UKSH wie auch in den meisten anderen Kliniken wird die Untersuchung bei den Mädchen nach dem zweiten *febrilen* Harnwegsinfekt und bei den Jungen nach dem ersten durchgeführt. Es gibt in der Literatur auch Meinungen bereits nach rezidivierenden *afebrilen* Harnwegsinfekten die Untersuchung zu empfehlen, um einen vesikoureteralen Reflux auszuschließen (Riccabona 2003).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Indikationen zur Miktionszystourethrographie – *febriler* oder *afebriler* Harnwegsinfekt – überprüft und zwar vor allem auf die folgende Fragestellung hin: Ist die Durchführung einer Miktionszystourethrographie erst nach Auftreten eines *febrilen* Harnwegsinfektes oder schon beim Vorkommen rezidivierender *afebriler* Infekte sinnvoll?

Nach Auswertung der erhobenen Daten ließ sich diese Frage folgendermaßen beantworten: Bei einem febrilen Harnwegsinfekt konnte der vesikoureterale Reflux in 54% und bei einem afebrilen in 31% der Fälle nachgewiesen werden. Damit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem febrilen Harnwegsinfekt und dem Auftreten eines vesikoureteralen Refluxes. Betrachtete man allerdings Jungen und Mädchen getrennt voneinander, so zeigte sich folgendes Ergebnis: Nach einem fieberhaften Harnwegsinfekt hatten die Jungen im Gegensatz zu den Mädchen ein erhöhtes Risiko für eine Refluxerkrankung.

4.1 Methodenkritik

Bevor auf die genannten Ergebnisse eingegangen wird, soll im nächsten Kapitel die angewandte Methode bezüglich des Studiendesigns, des Patientenkollektivs sowie der Datenerhebung kritisch betrachtet werden.

4.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde als retrospektive Studie durchgeführt. Ein häufiges Problem der retrospektiven Datenerhebung anhand von Patientenakten ist, dass nicht immer von allen Kindern vollständige Daten zu allen Untersuchungsparametern vorliegen. Um trotzdem eine einheitliche Datengrundlage zu erhalten, wurden nur diejenigen Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen Angaben zu

Harnwegsinfektanamnese, sonographischen und miktionszystourethrographischen Befund dokumentiert waren. Inwieweit dadurch eine unerwünschte Selektion vorgenommen wurde, kann nicht sicher beurteilt werden. Sie scheint jedoch eher unwahrscheinlich.

4.1.2 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten eines Patientenkollektivs, die anhand der Terminbücher in der Kinderradiologie ermittelt wurden, ausgewertet. Da die technischen Voraussetzungen für die miktionszystourethrographische Untersuchung nicht ausschließlich an dem Universitätsklinikum sondern auch im ambulanten Bereich in Kiel gegeben sind, handelt es sich in dieser Studie um ein selektives Patientenkollektiv.

Die Indikation zur Miktionszystourethrographie wurde aufgrund von zwei Kriterien gestellt. Entweder litten die Patienten an perinatal sonographisch diagnostizierten Harntransportstörungen oder es lagen rezidivierende Harnwegsinfekte vor. In der vorliegenden Studie wurde *ausschließlich* die letztere Gruppe betrachtet, so dass eine vorwiegend einheitliche Gruppe beobachtet wurde.

4.1.3 Anamnestische Daten

Bei der Erhebung der Daten zu Häufigkeit der Harnwegsinfekte, die teilweise auch von den niedergelassenen Kinderärzten behandelt wurden, muss berücksichtigt werden, dass diese zum Teil auf die Angaben der Eltern der Patienten basieren. Aus diesem Grund kann nicht ausgeschlossen werden, dass die genaue Anzahl der Harnwegsinfekte bei den Kindern in der Vorgeschichte unvollständig dargestellt wurde. Außerdem ist anzumerken, dass ein großer Teil der Harnwegsinfekte unerkannt bleibt.

4.1.4 Laborchemische Parameter

Die laborchemische Untersuchung wurde bei allen Patienten im Labor der Kinderklinik des UKSH durchgeführt, so dass hier im Rahmen der Meßgenauigkeit von einer weitgehenden Konstanz der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Bei der Dokumentation der BSG und des CRP ist zu beachten, dass nicht bei allen Patienten diese Untersuchungen veranlasst wurden. Dabei waren selten die genauen Werte in den Krankenakten angegeben.

Kritisch zu betrachten ist in dieser Studie die Vernachlässigung der Dokumentation der verwendeten Methode zur Harngewinnung. Aufgrund der problemlosen und schnellen Durchführbarkeit ist das Auffangen mittels Urinbeutel die am häufigsten verwendete Methode bei Säuglingen und Kleinkindern. Diese Probengewinnung ist jedoch äußerst unzuverlässig bezüglich der regelmäßig keimbesiedelten anogenitalen Region. Lediglich ein negativer Befund einer Beutelurinuntersuchung kann eine Harnwegsinfektion ausschließen. Deshalb gilt als diagnostisch besser geeignet der Mittelstrahlurin bei älteren Kindern, der Katheterurin sowie der durch suprapubische Harnblasenpunktion gewonnene Urin. Als Goldstandard wird zurzeit die suprapubische Blasenpunktion angesehen (Hohenfellner et al. 1986, Mersdorf et al. 1997, Sigel et al. 2001).

Ein weiterer kritischer Punkt ist der Nachweis von Nitrit im Urin, der in dieser Studie nur bei 102 Patienten bestimmt wurde. Nitrit ist zwar ein hochspezifischer Marker, hat jedoch eine geringe Sensitivität. Besonders bei den Säuglingen ist aufgrund hoher Miktionsfrequenzen die Verweilzeit des Urins in der Blase oft zu kurz für die Bakterien, um ausreichend nachweisbares Nitrit zu produzieren (Al-Daghistani et al. 2002, Bachur et al. 2001, Doley et al. 2003, Gorelick et al. 1999, Sood et al. 1999, Winkens et al. 2003).

4.1.5 Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege

Bei allen in die Studie aufgenommenen Kindern wurde ein Ultraschall der Nieren und der ableitenden Harnwege ausgewertet. Bei der Erhebung dieser Daten sollte berücksichtigt werden, dass sich die Entwicklung der Ultraschallgeräte in dem erfassten Zeitraum vom 1997 bis 2004 verbessert hatte und somit kein absolut einheitlicher technischer Ausgangspunkt in der Diagnostik gegeben war.

4.2 Ergebnisse im Vergleich zu aktuellen Literatur

4.2.1 Febriler/ afebriler Harnwegsinfekt

In der aktuellen Literatur wird dokumentiert, dass bei 1% der Kinder in der gesunden Bevölkerung ein vesikoureteraler Reflux vorkommt. Im Vergleich dazu leiden nach febrilen Harnwegsinfekten 20-40% der Kinder an einer Refluxerkrankung (Baxer et al. 1966, Wennerstrom et al. 1998, Jodal et al. 2006, Oostenbrink et al. 2000). In unserer Studie lag der Prozentanteil höher: Etwa 54% zeigten nach rezidivierenden

febrilen Harnwegsinfekten einen Reflux. Mit der Fragestellung, ob die Miktionszystourethrographie zum Ausschluss eines Refluxes erst nach einem *febrilen* Harnwegsinfekt oder nach rezidivierenden *afebrilen* Infekten indiziert ist, haben sich bisher allerdings nur wenige Autoren befasst.

So ermittelten Soylu und seine Kollegen (Soylu et al. 2007) retrospektiv die signifikante Korrelation zwischen dem vesikoureteralen Reflux und dem Auftreten eines febrilen Harnwegsinfektes. Anhand ihrer Daten stellten sie fest, dass das Auftreten von Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ein sinnvoller Parameter für das Vorkommen eines vesikoureteralen Refluxes ist. Diese Ergebnisse stimmten mit den Befunden der vorliegenden Arbeit nicht überein. Von den 98 Patienten, die einen febrilen Harnwegsinfekt hatten, zeigten 53 einen vesikoureteralen Reflux und die restlichen 45 keinen. Damit ist der Unterschied nicht signifikant. Allerdings liegen Geschlechtsunterschiede vor. Es zeigt sich nämlich, dass bei Jungen mit einem febrilen Harnwegsinfekt sehr wohl ein erhöhtes Risiko für einen vesikoureteralen Reflux vorliegt.

4.2.2 Weitere Ergebnisse zur Indikation einer Miktionszystourethrographie

Nach jedem febrilen oder afebrilen Harnwegsinfekt gehört zur weiteren Abklärung eine Ultraschalluntersuchung. In der vorliegenden Studie wurde bei allen 169 Kindern eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege durchgeführt. Dabei wurde besonders auf folgende Veränderungen geachtet: Megaureter, NBE, NBKSE, Restharn. Es stellte sich heraus, dass bei 104 (61%) von 169 Patienten, die einen Megaureter, eine NBE, NBKSE im Ultraschall hatten, ein vesikoureteraler Reflux diagnostiziert wurde. Es war auffällig, dass 71% der Kinder, die sonographisch einen Megaureter aufwiesen, an einem Reflux litten. Auch dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu den in der Literatur dargestellten Befunden: Sofern berichteten Mahant und seine Kollegen anhand ihrer retrospektiven Daten, dass lediglich bei 14 von 35 Kindern, die einen Harnwegsinfekt hatten, eine Refluxerkrankung im Ultraschall anhand sonographischer Veränderungen diagnostiziert wurde (Mahant et al. 2002). Auch Kass et al., DiPiero et al., und Smellie et al. bestätigten die Unzuverlässigkeit der Ultraschalluntersuchung bezüglich des Refluxes in ihren Studien (Kass et al. 2000, DiPietro et al. 1997, Smellie et al. 1995). Die zuletzt zitierten Daten bezogen sich lediglich auf ein relativ kleines Kollektiv von 35 Patienten, die an einem vesikoureteralen Reflux litten. Im Vergleich dazu

umfasste die vorliegende Studie alle durch eine Miktionszystourethrographie erfassten vesikoureteralen Refluxes (n=104). Möglicherweise sind die Unterschiede damit zu erklären.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass die klinisch und sonographisch diagnostizierte Pyelonephritis mit dem Auftreten eines vesikoureteralen Refluxes korreliert. Bei 62% der Kinder mit einer Pyelonephritis wurde eine Refluxerkrankung anhand der führenden Klinik wie Fieber, Dysurie, Enuresis, schmerzhafte Harnentleerung und sonographischer Veränderungen wie Echogenitätsvermehrung, verwaschene Mark-Rinden-Grenze, Nierenvergrößerung erfasst. Dieses Resultat lag weit höher als bei Lin, der sich mit der Inzidenz eines vesikoureteralen Refluxes nach einer akuten Pyelonephritis beschäftigt hatte. Er stellte in seiner Arbeit fest, dass nur bei 31% der Patienten ein Reflux auftrat. Er beschrieb damit die Pyelonephritis als keinen sinnvollen Parameter für die Einschätzung eines Refluxes (Lin et al. 2003).

Anhand der oben genannten Daten stellt sich die Frage nach einem möglichen Scoresystem zur Einschätzung des Vorkommens eines vesikoureteralen Refluxes, um somit auf eine Miktionszystourethrographie möglicherweise zu verzichten. Schon Oostenbrink und seine Kollegen (Oostenbrink et al. 2000) versuchten lediglich anhand anamnestischer und klinischer Daten den vesikoureteralen Reflux zu erfassen. In ihrer Studie wurden alle Kinder, nicht älter als 5 Jahre, mit einem ersten febrilen Harnwegsinfekt untersucht. Oostenbrink entwickelte ein Scoresystem bestehend aus drei großen Säulen. Die erste umfasste anamnestische Daten (Alter, Geschlecht, Familienanamnese bezüglich der Harntraktpathologien), die zweite laborchemische Parameter (CRP) und die dritte den sonographischen Befund (NBE) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Scoresystemverteilung nach Oostenbrink

Score	Alter	Geschlecht	Familien- Anamnese	CRP-Wert	NBE
0	<1	weiblich	Nein		keine
1	1-2	männlich	Ja	0-9 mg/l	< 10mm
2	2-3			10-19 mg/l	10<25 mm
3	3-4			20-29 mg/l	>25 mm
4	4-5			30-39 mg/l	
				max. 20 Punkte für >200 mg/l	

Dieser Score wurde zur Risikoabschätzung des vesikoureteralen Refluxes bei den Kindern mit Hilfe der folgenden Formel bestimmt:

$$6 \times \text{Geschlecht} + 7 \times \text{Familienanamnese} - 1 \times \text{Alter} + 1 \times \text{CRP} + 14 \times \text{NBE} .$$

Je höher der Score war, desto größer war das Risiko an einem Reflux zu leiden.

Oostenbrink ermittelte eine 100% Sensitivität des Scoresystems für das Vorkommen eines vesikoureteralen Refluxes bei einem Score >0 und er berichtete über einen signifikanten Einfluss zwischen Score >5 und dem Auftreten eines Refluxes >3 Grades (Oostenbrink et al. 2000). Leroy et al. stellten dieses Scoresystem in Frage und überprüften anhand ihrer erhobenen Daten die Annahme von Oostenbrink (Leroy et al. 2006). Ihre Befunde widersprachen denen von Oostenbrink, da in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Scoresystem und dem Auftreten eines vesikoureteralen Refluxes dargestellt wurde. Aus diesem Grund hält Leroy nur die Miktionszystourethrographie für eine 100% sensitive Diagnostikmethode für den Nachweis eines Refluxes (Leroy et al. 2006).

4.2.3 Diagnostik eines vesikoureteralen Refluxes

In der aktuellen Literatur ist allerdings die Methode für den Nachweis eines vesikoureteralen Refluxes sehr umstritten. Nicht jeder Reflux wird mit der Miktionszystourethrographie erfasst, denn es ist bekannt, dass der Reflux auch intermittierend sein kann (Partiel et al. 1992, Polito et al. 2000, Rubenstein et al. 2003). Auch Jequier und seine Mitarbeiter erkannten dieses Phänomen. Sie betonten allerdings, dass sich die Treffsicherheit einer Miktionszystourethrographie zum Nachweis eines vesikoureteralen Refluxes mit der Wiederholung der Untersuchung erhöht (Jequier et al. 1989). Während einige Autoren die Miktionszystourethrographie als Goldstandard bezeichnen (Hellström et al. 1989, American Academy of Pediatrics 1999, Jodal et al. 1999, Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique 2001, Guillot et al. 1998), wird in einer Studie von Polito die Isotopennephrographie (Polito et al. 2006) als die sensitivste Methode zur Ermittlung eines vesikoureteralen Refluxes dokumentiert. Diese einzelne Meinung konnte sich bisher nicht durchsetzen.

Der Wunsch eine andere Methode zu etablieren ist verständlich, denn trotz der wesentlichen Reduktion der Strahlenexposition durch optimale Einblendung ist die miktionszystourethrographische Untersuchung weiterhin strahlendbelastend (Schneider et al. 2008).

So gibt es Versuche durch die kontrastverstärkte Miktionsurosonographie die klassische Miktionszystourethrographie zu ersetzen. Den Grundstein für diese strahlungsfreie Diagnostik legte Tremewan (Tremewan et al. 1976). Seit dieser Zeit wurde versucht die Miktionsurosonographie zum einem in der Entwicklung stabiler Ultraschallkontrastmittel, zum anderen in der Entwicklung neuer Ultraschalltechnologien zu verbessern (Schreiber 2007). In einer aktuellen Studie von Darge wurde die Miktionszystourethrographie mit der Miktionsurosonographie mit Anwendung eines Ultraschallkontrastmittels der zweiten Generation bezüglich der Diagnostik des vesikoureteralen Refluxes verglichen. Zusammenfassend wurde dabei festgestellt, dass die Miktionsurosonographie im Vergleich zur Miktionszystourethrographie höhere Sensitivität bezüglich des vesikoureteralen Refluxes Grad II-V aufweist. Dagegen konnte der vesikoureterale Reflux Grad I mittels Miktionszystourethrographie häufiger entdeckt werden. Trotz der hohen Sensitivität und keiner bestehenden Strahlenbelastung ist die Miktionsurosonographie zum einen aufgrund der hohen Kosten für die Ultraschallkontrastmittel wesentlich teurer als die

Miktionszystourethrographie, zum anderen benötigt diese viel längere Untersuchungszeiten (Darge 2008).

4.3 Weitere Ergebnisse im Literaturvergleich

Die häufigste bakterielle Erkrankung des Säuglings- und Kleinkindesalter ist eine Infektion der Nieren und Harnwege. Es wird angenommen, dass bis zu 5% aller fieberhaften Erkrankungen im Kleinkindesalter einer Infektion des Urogenitaltraktes zugrunde liegen (Hoberman et al. 2003). Etwa bei 1-2% aller Jungen und bei 3-5% aller Mädchen kommt es während der Kindheit zu einem Harnwegsinfekt (Beetz et al. 1998, Steiss et al. 1998). Während der ersten Lebensmonate dominiert eine Infektion des Harntraktes bei männlichen Patienten und danach bei weiblichen (Beetz et al. 1998). Bei der Auswertung der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls, dass bis zum 1. Lebensjahr die Jungen häufiger an einem Harnwegsinfekt erkrankten und in der Altersgruppe ab dem 1. Lebensjahr die Mädchen überwogen.

Die häufigsten Erreger von Infektionen der Nieren und Harnwege sind zweifellos *Escherichia coli* Bakterien. In der Literatur wird ihr prozentualer Anteil am Keimspektrum der Harnwegsinfektionserreger mit 60 - 90% angegeben (Beetz et al. 1998, Ghio et al. 2002, Hohenfellner et al. 1986, Mersdorf et al. 1997, Sigel et al. 2001, Ronald 2003). Die Ergebnisse der Erregeranalyse in der vorliegenden Arbeit decken sich mit den beobachteten Häufigkeiten dieser Publikationen. In den kulturellen Befunden (n=169), von denen die Mehrheit Mischkulturen waren, fanden sich 49,9% *Escherichia coli*, 26,6% Enterokokken, 16% Staphylokokken, 13,6% *Pseudomonas aeruginosa*, 7,7% Streptokokken, 7,1% *Enterobacter*, 6,5% *Proteus*, 4,7% *Klebsiella* sowie in einzelnen Fällen *Corynebakterien*, *Citrobacter* und einmalig Sproßpilze. Somit gehören *Escherichia coli* auch bei unserem Patientenkollektiv zu den häufigsten Harnwegsinfektionserregern.

Ein stark erhöhter CRP-Wert ist ein Hinweis auf eine ausgeprägte bakterielle Entzündungsreaktion. Bei den 139 ausgewerteten Patienten mit einem Harnwegsinfekt hatten 53 eine pathologische CRP- Erhöhung. In einer Studie von 2006 fanden Soylyu et al., dass das Auftreten eines hochgradigen Refluxes mit dem CRP-Grenzwert >50 mg/l korreliert (Soylyu et al. 2007). Unsere Ergebnisse stimmten mit dieser Tatsache nicht überein, denn von den 32 Kindern, die einen CRP-

Wert > 50 mg/l aufwiesen, hatte die Mehrheit (18 Kinder) keinen vesikoureteralen Reflux. Damit fanden wir in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Reflux eines hohen Grades und dem CRP-Wert > 50 mg/l.

4.4. Schlussfolgerung

Für die Festlegung einer eindeutigen Indikation zur Durchführung einer Miktionszystourethrographie bei Kindern kann die Auswertung der vorliegenden Arbeit nur zu einem Teil beitragen. Es wurden von den 169 Kindern, die sich einer Miktionszystourethrographie in dem Universitätsklinikum für Allgemeine Pädiatrie in Kiel unterzogen, Daten erhoben. Es stellte sich bei der Auswertung heraus, dass lediglich der Parameter „*febriler* Harnwegsinfekt“ für die Indikationsstellung unzureichend ist. Vielmehr zeigten die Daten, dass der vesikoureterale Reflux sowohl nach *febrilen* als auch nach *afebrilen* Harnwegsinfekten vorkommen kann und kein eindeutiger Zusammenhang zwischen vesikoureteralen Reflux und febrilen Harnwegsinfekt beim Gesamtkollektiv besteht. Betrachtete man die Geschlechter getrennt voneinander, so stellte man fest, dass die Jungen im Gegensatz zu den Mädchen nach einem febrilen Harnwegsinfekt häufiger an einem vesikoureteralen Reflux litten. Weiterhin zeigten die erhobenen Daten, dass nach einem afebrilen Harnwegsinfekt die Mehrheit der Kinder keinen vesikoureteralen Reflux aufwiesen.

Um die Sensitivität der Refluxprüfung zu erhöhen, wird heute üblicherweise zusätzlich zur radiologischen eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Dennoch besteht zum einen in der Miktionszystourethrographie weiterhin eine Strahlenbelastung, zum anderen in der Miktionsurosonographie der hohe Kostenfaktor für das Ultraschallkontrastmittel, so dass der Wunsch nach einer nicht invasiven Methode zum Nachweis eines vesikoureteralen Refluxes verständlich ist.

Schon Oostenbrink versuchte in seiner Studie von 2000 mit Hilfe von nicht invasiven klinischen Methoden, den vesikoureteralen Reflux zu erfassen. Er verwendete dabei ein Scoresystem, das in einer weiteren Studie von Leroy aus dem Jahr 2006 widerlegt wurde. Trotz dieses in der Literatur umstrittenen Versuchs mit möglichst wenig invasiven Methoden den vesikoureteralen Reflux zu ermitteln, ergeben sich neue Ansatzpunkte für das Erfassen eines Refluxes bei Kindern. Nach den vorliegenden Daten müsste das Scoresystem mit anderen neuen Parametern wie Megaureter, NBE, NBKSE, klinisch und sonographisch erfasste Pyelonephritis erweitert werden, um somit das Risiko für einen vesikoureteralen Reflux nach einem

febrilen Harnwegsinfekt besser beurteilen zu können und damit die belastende Miktionszystourethrographie zu vermeiden.

5. Zusammenfassung

Der bakterielle Harnwegsinfekt ist die häufigste Infektion im Kindesalter. Dieser wird von Harntransportstörungen, von denen der vesikoureterale Reflux am häufigsten vorkommt, begünstigt. Ein besonderes Problem bei einem Reflux ist die Schädigung des Nierenparenchyms. Dieser Schaden wird vor allem durch rezidivierende bakterielle Harnwegsinfekte, insbesondere durch eine Pyelonephritis verursacht. Mögliche Folgen sind die Entwicklung einer Niereninsuffizienz sowie einer renalen Hypertonie. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass bei Kindern mit vorausgegangenen Harnwegsinfekten eine Harntransportstörung, insbesondere der vesikoureterale Reflux als Risikofaktor ausgeschlossen wird. Zurzeit stellt die röntgenologische Miktionszystourethrographie den Goldstandard zur Diagnostik beziehungsweise zum Ausschluss eines Refluxes dar. Da diese Untersuchung für Kinder sehr unangenehm und vor allem strahlendbelastend ist, gelten strenge Indikationen. In der Literatur finden sich verschiedene Vorstellungen bezüglich der Durchführung der Miktionszystourethrographie. Diese Untersuchung wird zum einen nach dem ersten *febrilen* Harnwegsinfekt veranlasst, zum anderen nach den rezidivierenden *afebrilen* Infekten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu überprüfen, ob es sinnvoll ist, die Miktionszystourethrographie schon nach einem *afebrilen* Harnwegsinfekt oder erst nach Auftreten eines *febrilen* Infektes bei Kindern zu veranlassen.

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 169 Patienten untersucht, bei denen zwischen 1997 und 2004 in der Kinderradiologie des UKSH eine Miktionszystourethrographie durchgeführt wurde. Es wurden *ausschließlich* Kinder mit vorausgegangenen Harnwegsinfekten in die Arbeit aufgenommen.

Bei den untersuchten Daten gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem febrilen Harnwegsinfekt und dem Auftreten eines vesikoureteralen Refluxes. Von den 98 Patienten, die einen febrilen Harnwegsinfekt hatten, wiesen 53 (54%) einen Reflux auf und die restlichen 45 (47%) keinen. Bei den Kindern, die an einem afebrilen Harnwegsinfekt litten, sah die Verteilung wie folgt aus: 22 von den 71 litten an einem vesikoureteralen Reflux und 49 Patienten (69%) an keinem. Anhand dieser Daten wurde gezeigt, dass die Refluxerkrankung unabhängig von *febrilen* oder *afebrilen* Harnwegsinfekt bei Kindern in der Miktionszystourethrographie vorkommt. Jedoch ist das Risiko eines vesikoureteralen Refluxes nach einem afebrilen

Harnwegsinfekt geringer als bei febrilen Harnwegsinfekt. Trotz dieser erhobenen Daten wiesen immer noch 31% der Kinder, die an einem afebrilen Harnwegsinfekt litten, einen vesikoureteralen Reflux auf. Dies rechtfertigt die Aussage, dass auch bei afebrilen Harnwegsinfekt eine Miktionszystourethrographie durchzuführen ist.

Auffällig in der Arbeit war, dass die Jungen nach einem fieberhaften Harnwegsinfekt ein erhöhtes Risiko aufwiesen an einem vesikoureteralen Reflux zu erkranken.

Zusätzlich wurde in dieser Studie ermittelt, dass 61% der Kinder, bei denen klinisch und sonographisch eine Pyelonephritis diagnostiziert wurde, an einem Reflux litten.

Auch anhand sonographischer Hinweise wie Megaureter, NBE, NBKSE zeigte sich, dass bei 104 von 169 (61%) Patienten ein vesikoureteraler Reflux diagnostiziert wurde. Dabei war auffällig, dass 71% der Kinder, die sonographisch einen Megaureter aufwiesen, auch an einem Reflux litten.

Der Parameter „*febriler* Harnwegsinfekt“ reicht alleine nicht für die Indikationsstellung einer Miktionszystourethrographie aus. Viele andere Parameter wie Urinuntersuchung, Blutbild, sonographischer Befund nehmen eine wichtige Stellung ein. Mit Hilfe dieser Faktoren könnte man das Risiko für einen vesikoureteralen Reflux nach einem febrilen Harnwegsinfekt besser beurteilen, um damit eine unnötige Miktionszystourethrographie zu vermeiden.

6. Literaturverzeichnis

- Al- Daghistani H. I., Abdel-Dayem M. (2002): Diagnostic value of various urine tests in the Jordanian population with urinary tract infection. *Clin Chem Lab Med* 40(10): 1048-1051
- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection (1999): The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 103: 843-52
- Arant B. S. (1991): Vesikoureteral reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 17: 491-511
- Bachur R., Harper M. B. (2001): Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155(1): 60-65
- Baxer R., Maxted W., Maylath J., Schulman I. (1966): Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 95: 27-32
- Beetz R., Mannhardt- Laakmann W., Schofer O. (1998): Kinderurologische Sprechstunde. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 73-89
- Benz-Bohm G., Alzen G., Staatz G. (2005): Kinderradiologie: Urogenitaltrakt. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 230-231
- Corteville J. E., Gray D. L., Crane J. P. (1991): Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infants outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 165: 384-388
- Darge K. (2008): Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesikoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 38: 54-63
- DiPietro M. A., Blane C. E., Zerin J. M. (1997): Vesicoureteral reflux in older children: concordance of US and voiding cystourethrographic findings. *Radiology* 205: 821-822
- Doley A., Nelligan M. (2003): Is a negative dipstick urinalysis good enough to exclude urinary tract infection in paediatric emergency department patients? *Emerg Med Fremantle* 15(1): 77-80
- Downs S. M. (1999): Urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 103: 25-26

- Fischer W., Kölbl H. (1995): Urogynäkologie in Praxis und Klinik. De Gruyter Verlag, Berlin, New York, 148-149
- Ghiro L., Cracco A. T., Sartor M., Comacchio S., Zacchello G., Dall Amico R. (2002): Retrospective study of children with acute pyelonephritis. Evaluation of bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies. *Nephron* 90(1): 8-15
- Gordon I. (1995): Vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *Lancet* 346: 489-490
- Gorelick M. H., Shaw K. N. (1999): Screening tests for urinary tract infection in children: a metaanalysis. *Pediatrics* 104(5): e54
- Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique (2001): Traitement des infections urinaires chez l'enfant. *Paediatrica* 12(1): 16-21
- Guillot M., Eckart P., Dacher J. N. (1998): Initial imaging in pediatric urinary tract infection. *Arch Pediatr* 5(suppl 3): 282S-4S
- Hellström M., Jacobsson B., Marild S., Jodal U. (1989): Voiding cystourethrography as a predictor of reflux nephropathy in children with urinary tract infection. *AJR* 152: 801-804
- Hansen M. (2003): Vesikoureteraler Reflux im Kleinkindalter – konservative Therapie und Zeitpunkt der Operation. Med Diss, Berlin
- Hoberman A., Charron M., Hickey R. W. (2003): Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 348: 195-202
- Hoberman A., Chao H. P., Keller D. M. (1993): Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 123: 17-23
- Hohenfellner R., Thüroff J. W., Schulte-Wisserman H. (1986): Kinderurologie in Klinik und Praxis, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 219-235
- Jacobsen S. H., Hansson S., Jakobsson B. (1999): Vesikoureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr* 88(suppl 431): 22-30
- Jequier S., Jequier J. C. (1989): Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux. *AJR* 153: 807-810
- Jodal U., Lindberg U. (1999): Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesicoureteric reflux. Recommendations from a Swedish state of the art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr* 88(suppl 431): 88-9

- Jodal U., Smellie J. M., Lax H., Hoyer P. F. (2006): Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the international reflux study in children. *Pediatr Nephrol* 21: 785-792
- Kass E. J., Kernen K. M., Carey J. M. (2000): Paediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging. *BJU Int* 86: 94-96
- Lebowitz R. L., Olbing H., Parkkulainen K. V., Smellie J. M., Tamminen- Möbius T. E. (1985): International system of radiographic grading of vesikoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 15: 105-109
- Leroy S., Marc E., Adamsbaum C., Gendrel D., Bréart G., Chalumeau M. (2006): Prediction of vesicoureteral reflux after a first febrile urinary tract infection in children: validation of a clinical decision rule. *Arch Dis Child* 91: 241-244
- Lin K. Y., Chiu N. T., Chen M. J., Lai C. H., Huang J. J., Wang Y. T., Chiou Y. Y. (2003): Akute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 18: 362-365
- Mahant S., Friedman J., Arthur C. M. (2002): Renal ultrasound findings and vesico-ureteral reflux in children hospitalized with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 86: 419-420
- Marild S, Jodal U. (1998): Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 87: 549-52
- Mersdorf A., Jung P., Wildberger J. E. , Alzen G., Jaske G. (1997): Der Harnwegs-infekt. *Paediatr Prax* 53: 267-278
- Oostenbrink R. , Van der Heijden A. J., Moons K. G. M., Moll H. A. (2000): Prediction of vesicoureteric reflux in childhood urinary tract infection: a multivariate approach. *Acta Paediatr* 89: 806-810
- Partiel H. J., Rupic R. C., Kiruluta H. G. (1992): Enhanced detection of vesicoureteral reflux in infants and children with use of cyclic voiding cystourethrography. *Radiology* 184: 753-755
- Polito C., Moggio G., La Manna A., Cioce F., Cappabianca S., Di Toro R. (2000): Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesico-ureteric reflux in infants and children. *Pediatr Nephrol* 14: 39-41
- Polito C., Rambaldi P. F., Signoriello G., Mansi L., La Manna A. (2006): Permanent renal parenchymal defects after a febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 21: 521-526

- Reinhardt D. (2004): Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1244-1249
- Riccabona M. (2003): Urinary tract infections in children. *Current Opinion in Urology* 13: 59-62
- Ronald A. (2003): The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 49(2): 71-82
- Rubenstein J. N., Maizels M., Kim S., Houston J. T. B. (2003): The PIC cystogram: a novel approach to identify "occult" vesicoureteric reflux in children with febrile urinary tract infections. *J Urol* 169: 2339-2343
- Schneider K., Seidenbusch M. C., Regulla D. (2008): Radiation exposure of children in pediatric radiology. Part 3: Conversion coefficients for reconstruction of organ doses achieved during chest x-ray examinations. *RoFo* 180(12): 1061-81
- Schreiber F. (2007): Kontrastverstärkte sonographische Diagnostik des vesikoureteralen Refluxes mit Einsatz von einer 2. Generation US- Kontrastmittel im Vergleich zur Röntgen- Miktionszystourethrographie. *Med Diss, Würzburg*
- Sigel A., Ringert R. H. (2001): *Kinderurologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 49-58
- Smellie J. M., Rigden S. P. A., Prescod N. P. (1995): Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child* 72: 247-250
- Sood S., Upadhyaya P., Kapil A., Lodha R., Jain Y., Bagga A. (1999): An indigenously developed nitrite kit to aid in the diagnosis of urinary tract infection. *Indian Pediatr* 36 (9): 887-890
- Soylu A., Kasap B., Demir K., Türkmen M., Kavukçu S. (2007): Predictive value of clinical and laboratory variables for vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 22: 844-848
- Steiss J. O., Rascher W. (1998): Akute Pyelonephritis im Säuglingsalter. *Paediatr Prax* 54: 89-95
- Tremewan R. N., Bailey R. R., Little P. J., Maling T. M. J., Peters T. M., Tait J. J. (1976): Diagnosis of gross vesicoureteric reflux using ultrasonography. *BJU Int* 48: 431-435
- Weiß R. A. (1998): Update on childhood urinary tract infections and reflux. *Semin Nephrol* 18: 264-269
- Wennerstrom M., Hansson S., Jodal U., Stokland E. (1998): Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152: 879-883

Winkens R., Nelissen- Arets H., Stobberrigh E. (2003): Validity of the urine dipslide under daily practice conditions. Fam Pract 20(4): 410-412

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Paul Eggert. Sein Engagement, seine Unterstützung und die aufmunternde Betreuung meiner Arbeit waren mir stets eine große Hilfe und einfach hervorragend. Er begleitete diese Studie zu jeder Zeit mit Kritik, vielen Ideen, Ratschlägen und vor allem Menschlichkeit.

Ein ganz großer Dank geht an Frau Dombrowski, Archiv, für die tatkräftige Unterstützung bei der Suche vieler für mich „unauffindbarer“ Akten. Die unermüdliche Hilfsbereitschaft und vor allem die Freundlichkeit erleichterten mir immer wieder den Gang in die „dunklen Räume“.

Des Weiteren danke ich vom ganzen Herzen meinen lieben Freunden, die mit aufmunternden Telefonaten die Höhen und Tiefen während meiner Doktorarbeitszeit mit durchlebt haben. Sonja und Birte seien hier besonders erwähnt.

Mein besonderer Dank geht an meine Familie, meinen lieben Eltern und wunderbaren Schwestern, Natalie und Irene. Mit Hilfe ihrer liebevollen Art, uneingeschränkter Unterstützung schafften sie es immer wieder mich zu motivieren, um schlussendlich einen meiner größten Träume zu verwirklichen. Ohne Euch hätte ich es niemals geschafft. Ich danke Euch vom ganzen Herzen dafür, Ihr seid einfach großartig.

Einen weiteren ganz besonderen Menschen möchte ich noch an dieser Stelle sehr danken, T.S.D. Er stand trotz meinen stark schwankenden Gemütslagen zu jeder Tageszeit mit Rat und Hilfe bei der formalen Ausführung dieser Arbeit zu Seite. Ich danke ihm für seine stetige Geduld und vor allem für die Begleitung und Ermutigung während dieser Zeit.

8. Curriculum vitae

Name, Vorname: Miller, Julia
 Geburtsdatum: 24.06.81
 Geburtsort: Krasnoputilowiez, Russland
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig

Schulbildung

1988- 1992 Gesamtschule Omsk, Russland
 1992- 1994 Orientierungsstufe Cloppenburg, Deutschland
 1994- 2001 Clemens- August- Gymnasium, Cloppenburg
 2001 Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulstudium

2001 – 2003 Studium der Humanmedizin an der Christian- Albrechts-
 Universität zu Kiel (1.- 4. Semester)
 08/2003 Physikum
 09/2004 Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik für Allgemeine
 Pädiatrie und der Klinik für diagnostische Radiologie des UKSH
 Kiel mit dem Thema: „Febriler Harnwegsinfekt als Indikation zur
 Miktionszystourethrographie“
 2003 – 2006 Studium: 5. bis 10. Semester an der CAU zu Kiel
 07/2006-07/2007 Praktisches Jahr
 10/2007 Staatsexamen

Berufserfahrung

03/2008 Assistenzärztin im Klinikum „Links der Weser“ in Bremen