

Identifizierung von Harntransportstörungen bei Eltern von Kindern mit Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Pauline Anne Elisabeth Wagner

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heiko Reutter
2. Gutachter: Prof. Dr. Manuel Ritter

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.05.2024

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Ganschow

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO)	1
1.2 Klinisches Bild der LUTO	2
1.3 Diagnostik der LUTO	2
1.3.1 Pränatale Diagnostik	2
1.3.2 Postnatale Diagnostik	5
1.4 Klassifikation der LUTO	5
1.5 Therapie der LUTO	7
1.5.1 Pränatale Therapie	7
1.5.2 Postnatale Therapie	8
1.6 Outcome nach der Therapie	8
1.6.1 Pränatale Therapie	8
1.6.2 Postnatale Therapie	10
1.7 Aktueller Wissensstand zu Ätiologie von LUTO	10
1.8 Fragestellung und Zielsetzung	11
2 Patienten, Material und Methoden	14
2.1 Patientenkollektiv – Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2 Anamnesebogen	14
2.3 International Prostate Symptom Score (IPSS)	15
2.4 Familienanamnese – Stammbaum	17
2.5 Uroflowmetrie	17
2.5.1 Referenzwerte für das Miktionsvolumen	18
2.5.2 Grenzwerte für den maximalen Harnfluss (Q _{max})	18
2.5.3 Zusammenhang zwischen dem maximalen Harnfluss (Q _{max}) und dem Miktionsvolumen (Liverpool-Nomogramm)	19
2.5.4 Harnfluss-Kurve	20
2.6 Sonographie	21
2.6.1 Screening auf Hydronephrose	21

2.6.2	Restharnbestimmung.....	22
2.7	Labor	23
2.7.1	Harnstoff	23
2.7.2	Kreatinin.....	24
2.7.3	Cystatin-C	24
2.7.4	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	25
2.8	Statistische Analyse	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs	28
3.2	Anamnesebogen	29
3.2.1	Ausschlusskriterien	29
3.2.2	Vorerkrankungen und vorangegangene Operationen	29
3.2.3	Harnwegsinfekte (HWI) und Pyelonephritiden im Kindes- und Erwachsenenalter	30
3.2.4	Anzahl der Miktionen in 24 Stunden	31
3.2.5	Bestehende Schwangerschaften und Aborte.....	31
3.3	International Prostate Symptome Score (IPSS)	31
3.4	Familienanamnese – Stammbaum.....	35
3.5	Uroflowmetrie	39
3.6	Sonographische Befunde	46
3.6.1	Hydronephrose	46
3.6.2	Sonographische Restharnmessung.....	48
3.7	Laborergebnisse.....	50
4	Diskussion.....	52
4.1	Demographie des Patientenkollektivs	52
4.2	Anamnesebogen	53
4.2.1	Ausschlusskriterien	53
4.2.2	Vorerkrankungen und vorangegangene Operationen	54
4.2.3	Harnwegsinfekte (HWI) und Pyelonephritiden im Kindes- und Erwachsenenalter	55
4.2.4	Anzahl der Miktionen in 24 Stunden	55

4.2.5	Bestehende Schwangerschaften und Aborte.....	58
4.3	International Prostate Symptome Score (IPSS)	58
4.4	Familienanamnese - Stammbaum.....	62
4.5	Uroflowmetrie	64
4.5.1	Miktionsvolumen und Miktionszeit	64
4.5.2	Maximaler Harnfluss (Qmax)	65
4.5.3	Liverpool-Nomogramme	67
4.5.4	Harnfluss-Kurvenverläufe	67
4.6	Sonographie	68
4.6.1	Hydronephrose	68
4.6.2	Restharnvolumen.....	68
4.7	Laborergebnisse.....	70
4.8	Auftreten von Auffälligkeiten und LUTO-ähnlichen Harntransportstörungen ...	72
4.9	Schlussfolgerung und Ausblick.....	75
5	Zusammenfassung	77
6	Abbildungsverzeichnis.....	79
7	Tabellenverzeichnis.....	82
8	Literaturverzeichnis.....	84
9	Publikationen	92
10	Anhang	93
11	Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

BPH	benigne Prostatahyperplasie
CKD-EPI	Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration
CURE-NET	Network for Congenital Uro-Rectal Malformation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
eGFR	errechnete Glomeruläre Filtrationsrate
HWI	Harnwegsinfekt
IPSS	International Prostate Symptome Score
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
LUTO	Lower urinary tract obstruction
m	männlich
M	Mittelwert
MCU	Miktionszystourethrogramm
MRT	Magnetresonanztomographie
NAD/NADH	Nikotinsäureamid-Adenindinukleotid (oxidiert/reduziert)
PUV	Posteriore Urethralklappe
Qmax	maximaler Harnfluss
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
VAS	Vesiko-amnialer Shunt
w	weiblich

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO)

Unter dem Begriff LUTO wird eine phänotypisch heterogene Gruppe angeborener Fehlbildungen der ableitenden Harnwege zusammengefasst. Betroffen sind hauptsächlich Jungen. Die häufigste Entität in dieser Gruppe ist die Posteriore Urethralklappe (engl. posterior urethral valves, PUV) gefolgt von der Urethralstenose und der Atresie der Urethra (Malin et al., 2012). Bei betroffenen Mädchen kann LUTO in Form einer Harnröhrenstenose oder -atresie auftreten und ist häufig Teil einer komplexeren Fehlbildung in Assoziation mit einer Malformation der Blase, Vagina oder des Rektums auf (Rasouly und Lu, 2013). Des Weiteren sind verschiedene syndromale monogene Erkrankungen, wie das Megazystis-Mikrokolon-Syndrom und chromosomale Störungen wie die Trisomien 18 und 21 mit dem Auftreten einer LUTO assoziiert (Malin et al., 2012).

In einer epidemiologischen Studie aus England, die den Zeitraum zwischen 1995 und 2007 betrachtete, betrug die LUTO-Prävalenz 3,34 in 10.000 Schwangerschaften. In der Studie entschieden sich 24,6 % der Eltern nach der LUTO-Diagnose für eine Beendigung der Schwangerschaft. Bei 4,6 % kam es zum Spontanabort. 3,9 % der Mütter hatten eine Totgeburt. Nur 66,9 % der Kinder wurden lebend geboren. Damit betrug die Prävalenz unter den Lebendgeburten 2,24 in 10.000 (Malin et al., 2012).

Die klinische Relevanz dieser seltenen Fehlbildung resultiert aus der häufig konsekutiven Niereninsuffizienz und funktionellen Blasenentleerungsstörungen. Laut des jährlichen Bericht der North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) (2008) sind obstruktive Uropathien, zu denen auch die LUTO zählt, mit 20,7 % die häufigsten Auslöser einer chronischen Nierenerkrankung im Kindesalter, der dritthäufigste Grund für eine Dialyse und mit 15,6 % die zweithäufigste Ursache für eine Nierentransplantation im Kindesalter.

1.2 Klinisches Bild der LUTO

Das klinische Bild kann in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der LUTO stark variieren. Bereits pränatal sind – als Folge der Obstruktion – Blase und oberer Harntrakt einem erhöhten Druck ausgesetzt. Es kann zu Veränderungen der Blase in Form einer Megazystis, zu uni- oder bilaterale Hydronephrosen, zu sekundären Nierendysplasien und in Folge zu eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zu chronischer Nierenschädigung kommen. Tritt aufgrund der urethralen Obstruktion in den ersten beiden Trimenen der Schwangerschaft ein Oligohydramnion auf, kann sich aufgrund der fehlenden Lungenreifung in der wichtigen kanalikulären Phase der Lungenentwicklung (zwischen der 16. und 25. Schwangerschaftswoche (SSW)) eine schwere Lungenhypoplasie entwickeln (Laudy und Wladimiroff, 2000). In der Postnatalperiode ist eine häufige Komplikation der LUTO deswegen, neben der Urosepsis, auch eine respiratorische Anpassungsstörung. Bei leichter Ausprägung kann eine LUTO postnatal zunächst aber auch nur durch eine tröpfelnde Miktion auffallen. Im Kleinkindes- bis Jugendalter können leichte LUTO-Varianten sich erstmals durch rezidivierende Harnwegsinfekte (HWI) bemerkbar machen (Schreuder et al., 2008; Trembath und Rijhsinghani, 2002). Auch eine prolongierte Enuresis wurde als einziges Symptom einer LUTO beschrieben (Hanlon-Lundberg et al., 1994). Bislang sind zwei Fälle dokumentiert, bei denen erst im hohen Erwachsenenalter die angeborene Urethralstenose diagnostiziert wurde (Kolvenbach et al., 2019). Vermutlich können leichte LUTO-Formen lebenslang subklinisch bleiben.

1.3 Diagnostik der LUTO

1.3.1 Pränatale Diagnostik

Schwerere Formen von LUTO werden heute meist bereits im pränatalen Ultraschall entdeckt. Studien belegen eine deutliche Verbesserung der pränatalen Diagnostik der LUTO in den vergangenen Jahren (Anumba et al., 2005). In der epidemiologischen, populationsbasierten Studie von Malin et al. (2012) fielen rund zwei Drittel der LUTO Fälle bereits pränatal sonographisch auf; in 76,5 % der Fälle wurde sogar spezifisch eine LUTO diagnostiziert.

Ein zuverlässiges Zeichen im pränatalen Ultraschall für eine obstruktive Uropathie – unabhängig von der Ebene der Obstruktion – ist die Dilatation des fetalen Nierenbeckens

(Capone et al., 2022). Bei Obstruktionen der Urethra sind eine Dilatation und Wandverdickung der fetalen Blase (Megazystis) sowie eine dilatierte proximale Urethra typisch. Dieses Phänomen wird als Keyhole-Sign bezeichnet (siehe Abb. 1)(Mahony et al., 1985). Außerdem sind Oligohydramnion und fehlende spontane Miktion des Kindes während der Ultraschalluntersuchung Hinweise auf eine LUTO (Robyr et al., 2005).

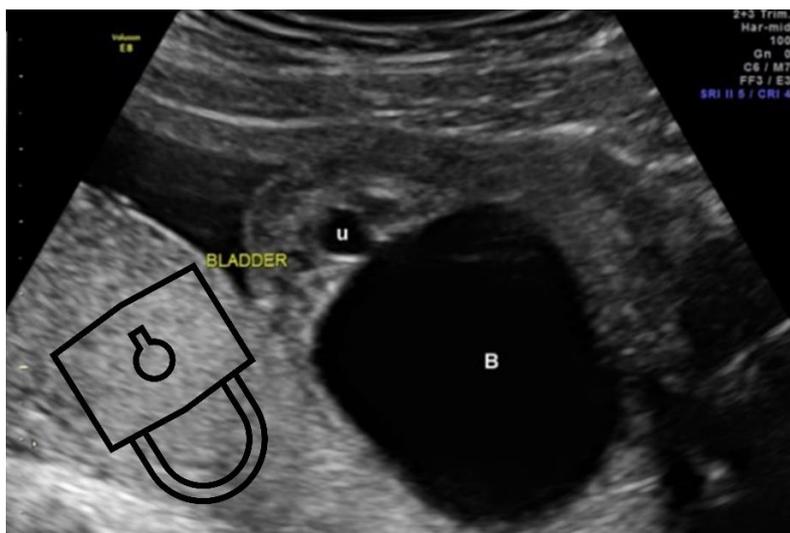


Abb. 1: Ultraschallaufnahme eines Keyhole-Sign, (modifiziert nach Haeri, 2015)
B: Blase; U: Urethra

Insbesondere wenn die Ultraschalldiagnostik durch einen Oligohydramnion erschwert wird, kann nach der 20. SSW ergänzend eine Magnetresonanztomographie-(MRT)-Untersuchung sinnvoll sein. Eine MRT kann nicht nur die Verdachtsdiagnose einer LUTO bestätigen, sondern auch zusätzliche Informationen zum Vorliegen weiterer Anomalien oder einer Lungenhypoplasie liefern (siehe Abb. 2) (Fazecas et al., 2019).

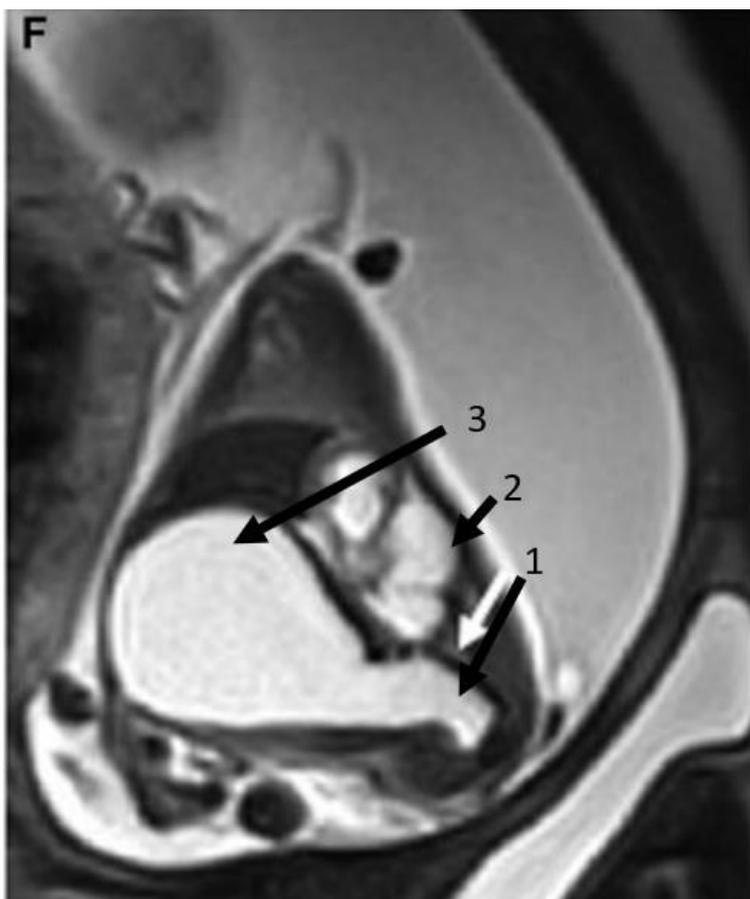


Abb. 2: Fetales Magnetresonanztomogramm (MRT) bei einer Posterioren Urethral-klappe (PUV); (modifiziert nach Fazecas et al., 2019)

1 = dilatierte Urethra; 2 = dilatiertes Ureter; 3 = dilatierte Blase

Eine Karyotypisierung ist zum Ausschluss einer Chromosomenanomalie und der genauen Bestimmung des Geschlechts zu erwägen. Diese Informationen beeinflussen gegebenenfalls die Therapieentscheidung, da weibliche Feten mit LUTO und Feten mit zusätzlich vorliegenden Chromosomenaberrationen häufig eine schlechte Prognose haben und wahrscheinlich nicht von einer Intervention profitieren (Freedman et al., 2000). Eine fetale Urinuntersuchung kann Hinweise über den Schweregrad der LUTO liefern und folglich helfen, die Indikation für eine pränatale Intervention zu stellen (Freedman et al., 2000).

In aktuellen Studien wurde eine Gruppe fetaler Biomarker identifiziert, die möglicherweise eine höhere Aussagekraft für das Outcome der Nierenfunktion von Kindern mit PUV besitzen als fetaler Ultraschall oder Urinanalysen allein (Klein et al., 2013; Buffin-Meyer et al., 2020).

1.3.2 Postnatale Diagnostik

Besteht postnatal der Verdacht einer LUTO ist neben der körperlichen Untersuchung und Sonographie von Nieren und ableitenden Harnwegen das Miktionszystourethrogramm (MCU) das diagnostische Mittel der Wahl (siehe Abb. 3) (Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie, 2020). Die Methode ermöglicht den Nachweis einer Harnröhrenklappe, Stenose oder Atresie und eine Beurteilung der Blasenkontur. Auch ein vesikourethraler Reflux lässt sich mit der MCU visualisieren (Clayton und Brock, 2014).

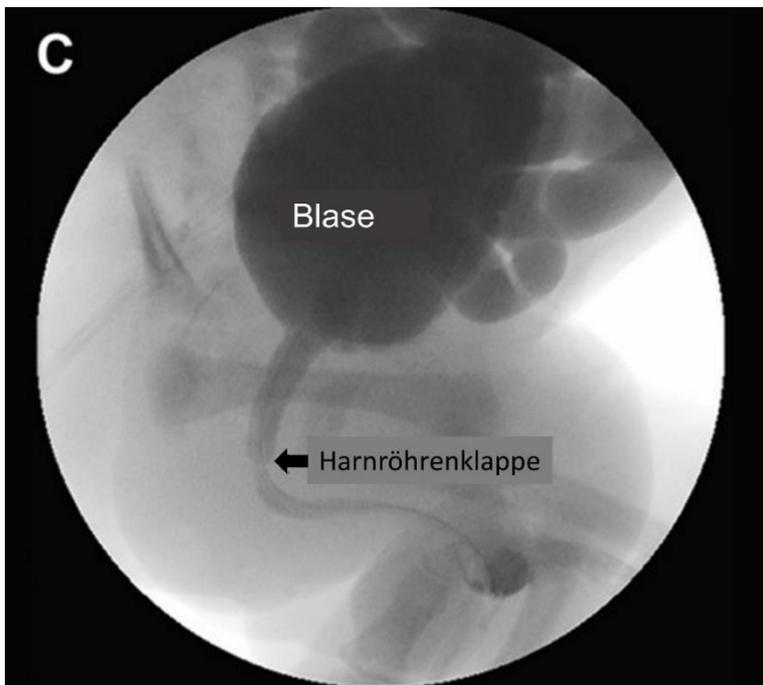


Abb. 3: Postnatale Diagnose einer Posterioren Urethralklappe (PUV) mittels Miktionszystourethrogramm (MCU), modifiziert nach (Clayton und Brock, 2014)

1.4 Klassifikation der LUTO

Für pränatal diagnostizierte LUTO-Fälle haben Ruano et al. (2017) ein Klassifikationssystem entwickelt, das die Therapieentscheidung erleichtern soll (siehe AFI = Fruchtwasserindex; IFRF = Intrauterine fetal renal failure; SSW = Schwangerschaftswoche; VAS = Vesiko-amnialer Shunt). Dabei wird der Schweregrad in Abhängigkeit von Sonographie-Befunden und Urinwerten in Stadien von I bis IV eingeteilt. Stadium I erfordert lediglich sonographische Kontrollen. Bei Stadium II sollte eine intrauterine Therapie in Betracht gezogen werden, um eine Lungenhypoplasie und eine Nierenschädigung zu vermeiden. Bei

Stadium III ist die Nierenschädigung bereits eingetreten, die Intervention dient der Vermeidung einer Lungenhypoplasie. Im Stadium IV sollte aufgrund der schlechten Prognose für ein postnatales Überleben ein palliativer Behandlungsansatz oder eine Termination der Schwangerschaft mit den Eltern diskutiert werden (Ruano et al., 2017).

Tab. 1: Pränatale Stadieneinteilung der Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO) (Ruano et al., 2017)

Stadium	Sonographie	Urinserienuntersuchung zwischen der 18. und 30. SSW	Therapieempfehlung
Stadium I (Mild LUTO)	<ul style="list-style-type: none"> – Normaler AFI nach der 18. SSW – Normale Nierenechogenität – Keine Nierenrindenzysten – Keine Nierendysplasie 	<ul style="list-style-type: none"> – Natrium < 100 mEq/L – Chlorid < 90 mEq/L – Osmolalität < 200 mOsm/L – β-2-Mikroglobulin < 6 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> – keine intrauterine Therapie – wöchentliche Ultraschallkontrollen
Stadium II (Moderate LUTO)	<ul style="list-style-type: none"> – Oligohydramnion oder Anhydramnion – Hyperechogene Nieren – Keine Nierenrindenzysten – Keine Anzeichen einer Nierendysplasie 	<ul style="list-style-type: none"> – Natrium < 100 mEq/L – Chlorid < 90 mEq/L – Osmolalität < 200 mOsm/L – β-2-Mikroglobulin < 6 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> – VAS oder – fetale Zystoskopie
Stadium III (Severe LUTO)	<ul style="list-style-type: none"> – Oligohydramnion oder Anhydramnion – Hyperechogene Nieren – kortikale Nierenzysten – Nierendysplasie 	<ul style="list-style-type: none"> – Natrium > 100 mEq/L oder – Chlorid > 90 mEq/L oder – Osmolalität > 200 mOsm/L oder – β-2-Mikroglobulin > 6 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> – VAS
Stadium IV (IFRF)	<ul style="list-style-type: none"> – Anhydramnion – Hyperechogene Niere – Schwere Nierendysplasie 	<ul style="list-style-type: none"> – Anurie (nach Vesikozentese füllt sich die fetale Blase nicht mehr adäquat) 	<ul style="list-style-type: none"> – Palliativer Therapieansatz – Termination der Schwangerschaft

AFI = Fruchtwasserindex; IFRF = Intrauterine fetal renal failure; SSW = Schwangerschaftswoche; VAS = Vesiko-amnialer Shunt

1.5 Therapie der LUTO

1.5.1 Pränatale Therapie

1982 wurde erstmals eine erfolgreiche pränatale Intervention bei einem Kind mit Hydro-nephrose beschrieben (Harrison et al., 1982). Von einer damals offenen Operation entwi-ckelte sich die Methodik weiter bis zu den heute verwendeten Minimalinvasiven Therapie-konzepten.

Vesiko-amnialer Shunt (VAS)

Der häufigste Eingriff ist der Vesiko-amniale Shunt (VAS). Beim VAS kann minimalinvasiv z.B. ein Double-Pigtail Katheter von der fetalen Harnblase in die Fruchthöhle gelegt (siehe Abb. 4) werden, wodurch ein Abfluss des Urins in die Amnionhöhle ermöglicht wird, der dem Oligohydramnion entgegenwirkt. Außerdem wird der Druck auf die Blase und conse-kutiv den oberen Harntrakt reduziert.

Fetale Zystoskopie

Bei der fetalen Zystoskopie wird unter sonographischer Kontrolle durch ein Fetoskop ein Zystoskop in die fetale Blase eingeführt und die Urethra aufgesucht (siehe Abb. 4). Die fetale Zystoskopie erlaubt eine genaue Analyse der Pathologie, die zum Verdacht einer LUTO im Ultraschall geführt hat (Quintero et al., 1995) und diese – im Falle einer PUV – direkt zu therapieren (Ruano et al., 2015).

VAS und vor allem die fetale Zystoskopie bergen hohe Komplikationsrisiken, die in der Literatur mit 30–40 % angegeben werden. Die häufigste Komplikation der VAS ist die sekundäre Deplatziierung oder Verlegung des Shunts bei der Zystoskopie die Schädigung der Urethra (Morris et al., 2010). Zu den Komplikationen zählen aber auch fetale oder mütterliche Infektionen, ein vorzeitiger Blasensprung, eine Fistelbildung oder iatrogene Hernien (Morris et al., 2013b; Ruano et al., 2015; Morris et al., 2010).

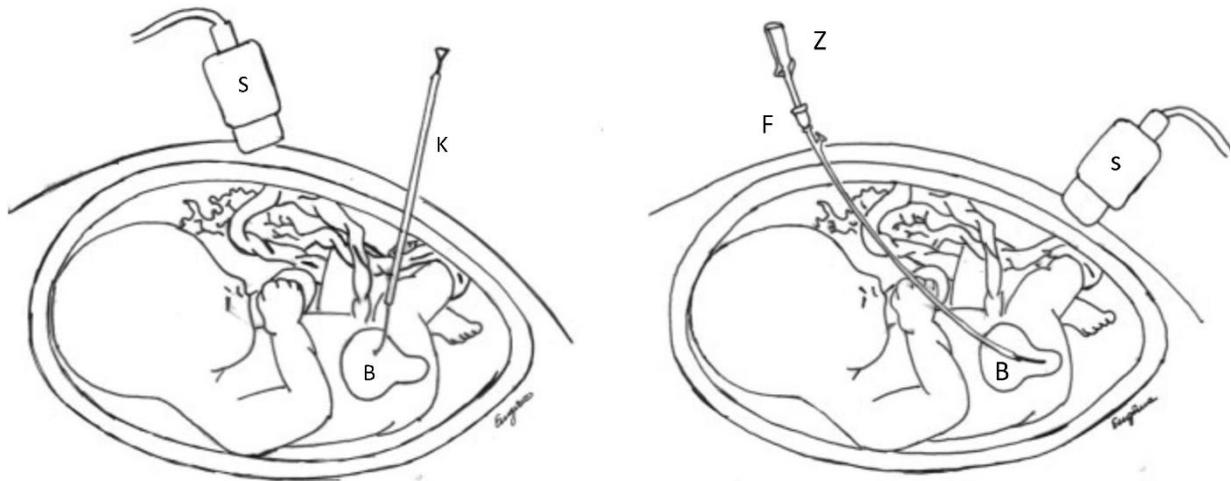


Abb. 4: Vesiko-amniotischer Shunt (links) und fetale Zystoskopie (rechts), (modifiziert nach Ruano, 2011)

B: Blase; F: Fetoskop; K: Katheter S: Sonographie; Z: Zystoskop

1.5.2 Postnatale Therapie

Erfolgt die Diagnose erst postnatal oder wurde pränatal die Ursache der LUTO trotz Diagnosestellung nicht behoben, kann zunächst mittels eines suprapubischen Katheters der Harnabfluss gewährleistet werden. Auf diese Weise kann über einige Tage der Elektrolyt-haushalt ausgeglichen sowie das Serum-Kreatinin und die Harntrakt-Dilatation beobachtet werden. Zu einem geeigneten Zeitpunkt erfolgt dann eine an die Entität der LUTO angepasste transurethrale Ablation der Obstruktion. Bei einer PUV ist eine Schlitzzung der Klappe mittel Cold-Knife oder Laser möglich. Liegt eine Urethralstenose oder Atresie vor, ist eine endoskopische Punktion der Membran, eine endoskopische Dilatation der Urethra oder eine offene Rekonstruktion notwendig (Clayton und Brock, 2014). In seltenen Fällen ist eine langfristige supravesikale Harnableitung oder eine Vesikostomie sinnvoll (López Pereira et al., 2004).

1.6 Outcome nach der Therapie

1.6.1 Pränatale Therapie

Die Prognose und das Outcome bei einer LUTO hängen vom Schweregrad der Erkrankung ab. Ist eine pulmonalen Hypoplasie oder Nierenschädigung aufgetreten, ist die fetale

und perinatale Mortalität deutlich erhöht (Anumba et al., 2005). Die Wirksamkeit pränataler Therapien wird kontrovers diskutiert. Für verlässliche Aussagen fehlen randomisierte kontrollierte Studien mit großen Patientenkohorten. Die Durchführung solcher Studien gestaltet sich aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung, ethischen Bedenken, niedriger Krankheitsprävalenz und breitem Spektrum der Prognose schwierig (van Mieghem und Ryan, 2013; Ruano et al., 2015), wie man auch an der aufgrund niedriger Rekrutierung vorzeitig abgebrochenen Percutaneous shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Studie erkennen kann (Morris et al., 2013a).

Vesiko-amnialer Shunt (VAS)

Laut einer systematischen Literaturrecherche senkt ein pränataler VAS die perinatale Mortalität. Besonders stark betroffene Feten mit einer schlechten Prognose aufgrund der Urinanalyse profitieren von einem Shunt (Morris et al., 2010). Die bis zum Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs erhobenen Daten der PLUTO Studie unterstützen diese These. Im Widerspruch hierzu steht eine Meta-Analyse von Nassr et al. (2017), laut der eine pränatale VAS-Anlage keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens nach sechs bis zwölf Monaten oder zwei Jahren bringt. Für die Nierenfunktion zeigte sich mit und ohne Intervention eine gleichermaßen schlechte Prognose (Morris et al., 2013b).

Auch weitere Literaturrecherchen und Meta-Analysen fanden kein verbessertes Outcome der Nierenfunktion nach einer VAS (Ruano et al., 2015; Nassr et al., 2017).

Zwei kleine Studien von Freedman et al. (1999) und Biard et al. (2005) fanden vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das Langzeit-Outcome nach VAS. Die Follow-up Untersuchung fand mit durchschnittlich etwa fünf Jahren statt. In der Studie von Freedman et al. (1999) zeigten zum Untersuchungszeitpunkt 46 % eine normale Nierenfunktion, 21 % der Kinder eine Niereninsuffizienz und 36 % ein terminales Nierenversagen. In der Studie von Biard et al. (2005) hatten 45 % eine akzeptable Nierenfunktion, 22 % eine milde Niereninsuffizienz und 33 % waren dialysepflichtig. 33 % der Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits nierentransplantiert. Die Hälfte der Kinder litt unter respiratorischen Problemen wie Asthma und häufigen Infektionen des Respirationstraktes. Die Größe und das Gewicht der Hälfte der Kinder lag unterhalb der 25. Perzentile. Die kognitive Entwicklung der Kinder war nicht beeinträchtigt. In einem Fragebogen zur Lebensqualität erreichten sie ähnliche Werte wie eine gesunde Vergleichsgruppe.

Fetale Zystoskopie

Eine fetale Zystoskopie senkt laut Ruano et al. (2015) die Mortalität. Erste Studien weisen darauf hin, dass es auch hinsichtlich der Nierenfunktion bis zum sechsten Lebensmonat zu einem besseren Outcome kommt (Ruano et al., 2015; Ruano et al., 2010). Eine Studie die das Outcome zwei Jahren nach Zytoskopie und VAS vergleicht, ergab zwar eine deutlich geringere Gesamtüberlebensrate nach einer VAS; 75 % der überlebenden Kinder hatten jedoch eine normale Nierenfunktion (Sananes et al. (2016). Dagegen fanden Vinit et al. (2020) bei einem mittleren Follow-up von 3,6 Jahren nach einer fetalen Zystoskopie weder für das renale Outcome noch für das Langzeitüberleben signifikante Unterschiede zwischen einer fetalen Zystoskopie und VAS.

1.6.2 Postnatale Therapie

Auch eine frühzeitige postnatale Therapie kann Folgeerkrankungen nicht immer verhindern. Coquillette et al. (2020) diagnostizierten in einer Langzeitstudie bei Kindern mit PUV (mittleres Follow-up Alter 5 Jahre) in 9 % der Fälle eine leichte sowie in 26 % der Fälle eine schweren Niereninsuffizienz; in 15 % der Fälle kam es zu einer terminalen Nierenschädigung mit Transplantationsbedarf. Heikkilä et al. (2011) bezifferten das Lebenszeitrisiko für eine terminale Nierenschädigung bei Männern, die zwischen 1953 und 2003 wegen einer PUV behandelt worden waren, mit fast 30 %.

1.7 Aktueller Wissensstand zu Ätiologie von LUTO

In der Literatur werden verschiedene Konzepte zur embryonalen Genese von PUV, der häufigsten Form von LUTO, beschrieben. Angenommen wird die Bildung einer segelartigen membranösen Struktur, die vom Verumontanum der posterioren Urethra in einem frühen embryonalen Stadium ausgeht (Rasouly und Lu, 2013).

Die meisten LUTO-Fälle treten sporadisch auf. In der Literatur werden aber auch Fälle familiärer Häufung der an sich seltenen Erkrankung beschrieben; bei Geschwistern (Schreuder et al., 2008), Zwillingen (Reule und Ansell, 1967) und in aufeinanderfolgenden Generationen (Schreuder et al., 2008; Kolvenbach et al., 2019; Hanlon-Lundberg et al., 1994). Eine Vererbung scheint sowohl über die Mutter (Trembath und Rijhsinghani, 2002; Kolvenbach et al., 2019) als auch über den Vater (Hanlon-Lundberg et al., 1994) möglich

zu sein. Innerhalb einer Familie können deutliche phänotypische Unterschiede auftreten (Schreuder et al., 2008; Kolvenbach et al., 2019). In einer klassischen Zwillingsstudie von Frese et al. (2019) war die Konkordanzrate von LUTO bei monozygoten im Vergleich zu dizygoten Zwillingen mehr als doppelt so hoch, was die Beteiligung von genetischen Faktoren bei der Entstehung von LUTO nahelegt. Da es auch monozygote Zwillinge gibt, bei denen nur ein Zwilling den Phänotyp einer LUTO aufweist, scheinen auch Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entstehung einer LUTO zu spielen (Frese et al., 2019). Kolvenbach et al. (2019) beschrieben eine Familie, bei der LUTO über drei Generationen monogenetisch über eine Nonsense-Variante im *Basonuclein2* (*BNC2*) Gen vererbt wurde. Bei einigen Betroffenen identifizieren Schierbaum et al. (2021) *de novo* Kopienzahl-Variationen als Auslöser einer LUTO. Zuvor hatten bereits Boghossian et al. (2016) und Verbitsky et al. (2019) seltene Kopienzahl-Variationen bei Jungen mit PUV beschrieben.

1.8 Fragestellung und Zielsetzung

Die Eltern von LUTO-Kindern finden in der Literatur kaum Berücksichtigung. Einzelne Fallberichte zu familiär auftretenden LUTO liefern jedoch interessante Hinweise. Kolvenbach et al. (2019) berichteten über einen männlichen Säugling mit ausgeprägter Urethralstenose. Bei seiner Mutter wurde die gleiche Diagnose im Alter von 16 Jahren gestellt. Vor der Schwangerschaft mit dem Indexpatienten hatte sie zwei Aborte unklarer Ätiologie. Bei der Großmutter sowie bei einer weiteren weiblichen Familienangehörigen in der maternalen Linie wurde die Diagnose einer Urethralstenose erst nach dem 40. Lebensjahr gestellt. Hanlon-Lundberg et al. (1994) beschrieben einen männlichen Säugling mit schwerer LUTO und terminaler Nierenschädigung durch eine PUV, bei dessen Vater und Onkel väterlicherseits die gleiche Diagnose mit sechs bzw. acht Jahren gestellt wurde. Trembath und Rijhsinghani (2002) berichten über zwei Brüder mit LUTO, deren Mutter unter rezidivierenden HWI unklarer Genese litt.

Das Forschungsnetzwerkes für kongenitale uro-rektale Malformationen (engl. Network for Congenital Uro-Rectal Malformation, CURE-NET) erforscht seit 2009 Ursachen der LUTO. Im Rahmen der Studie "Genome-Wide Survey for Microdeletions or -Duplications in 155 Patients with Lower Urinary Tract Obstructions (LUTO)" (Schierbaum et al., 2021)

wurden Verwandte ersten Grades von Patienten mit LUTO nach HWI und Miktionsverhalten gefragt. Nur wenn sich hier Auffälligkeiten zeigten, erfolgte eine Ultraschalldiagnostik und Uroflowmetrie. Die Ergebnisse wurden bisher nicht veröffentlicht aber für die hier vorliegende Studie zur Verfügung gestellt. 5 Elternteile zeigten Auffälligkeiten (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Bisher unveröffentlichte Daten der Arbeitsgruppe, die bereits vor Studienbeginn erhoben wurden

	Auffälligkeit	Diagnose	Intervention
Vater	Uroflowmetrie: – Qmax 2 ml/sec – zweizeitige Entleerung Restharn: 236 ml	Obstruktive Uro- pathie	Keine
Vater	Uroflowmetrie: – Qmax erniedrigt – Miktionszeit erhöht – Intermittierender Kurvenverlauf Weitere Untersuchungen wurden abgelehnt	V. a. Obstruktive Uropathie	Keine
Vater	Anamnese: – bis zum 3. postnatalen Tag tröp- felnde Miktion, danach Normali- sierung – 10 Miktionen/Tag; 2 Miktionen/ Nacht Urologische Untersuchung: Einzelne Untersuchungsergebnisse unbekannt, Diagnose bekannt	Obstruktive Uro- pathie	Keine
Vater	Anamnese: – postnatal tröpfelnde Miktion – im Alter von 25 Jahren akuter Harnverhalt, daraufhin Urologische Untersuchung: Diagnose bekannt, einzelne Unter- suchungsergebnisse unbekannt	Urethralstenose	Dilatation der Urethralste- nose
Mutter	Anamnese: Niereninsuffizienz	Ätiologie unbe- kannt	Dialyse

Qmax = maximaler Harnfluss; V.a. = Verdacht auf

Zurzeit werden Eltern von Kindern mit LUTO nicht routinemäßig auf eine Harntransportstörung getestet. Vor dem Hintergrund der Beobachtungen der vorangegangenen Studie und aufgrund einzelner Fallberichte über bis ins fortgeschrittene Alter subklinisch verlaufenden Formen von LUTO besteht die Möglichkeit, dass familiäre LUTO-Fälle unentdeckt bleiben. Der Anteil familiärer LUTO-Formen und somit die Rolle der genetischen Faktoren bei der Entstehung von LUTO könnte hierdurch unterschätzt werden.

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war die systematische Analyse des Auftretens von LUTO-ähnlichen Harntransportstörung bei beiden Elternteilen von LUTO-Kindern.

Die Rolle von erblichen Faktoren bei der Entstehung von LUTO besser zu verstehen könnte helfen das Wiederholungsrisiko für nachgeborene Geschwister einzuschätzen. Hierdurch könnte durch frühzeitige Diagnose und Therapie das Outcome betroffener Patienten verbessert werden.

Nach bestem Wissen handelt es sich um die erste veröffentlichte klinische Studie, die Eltern von Kindern mit LUTO untersucht.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv – Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienteilnehmer*innen wurden aus einer Kohorte von Eltern mit Kindern mit LUTO rekrutiert, die zwischen 2014 und 2020 in die Datenbank der CURE-NET aufgenommen wurden. Alle Eltern, deren Kontaktdaten vorlagen und die schriftlich der Rekrutierung für weitere Studien zugestimmt hatten, wurden kontaktiert.

Ausgeschlossen wurden die in Tabelle 2 vorgestellten Familien, die bereits vor Beginn der Studie wegen des Verdachtes einer Harntransportstörung untersucht worden waren, sowie Familien deren Väter zu Beginn der Studie über 50 Jahre alt waren. Alle Ein- und Ausschlusskriterien werden in Tab. 3 dargestellt. Familien, bei denen nur ein Elternteil an der Studie teilnehmen konnte, wurde die Teilnahme angeboten. Sie wurden darüber informiert, dass ihre Daten nicht in der Studie berücksichtigt würden. Der erste Kontakt fand, wenn möglich, telefonisch statt, ansonsten per E-Mail. Bei Interesse wurde ein Informationsbogen verschickt.

Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter ≥ 18 Jahre	Alter < 18 Jahre
Kind mit LUTO	Alter > 50 Jahre
schriftliches Einverständnis	♀ bekannte Blasensenkung
Teilnahme beider Elternteile	♂ bekannte Prostatahyperplasie
	Bekannte obstruktive Uropathie
	♀ Schwangerschaft ≥ 2 . Trimenon
	Dialyse

Die Studie entsprach der Deklaration von Helsinki. Die Nummer der Ethikvotums lautet 031/19.

2.2 Anamnesebogen

Mithilfe eines für die Studie entworfenen, standardisierten Anamnesebogens wurden Ausschlusskriterien und die Krankenvorgeschichte der Proband*innen erfasst. Unter anderem

wurden rezidivierende HWI im Kindes -und Erwachsenenalter, die Zahl der täglichen Miktionen, und bei weiblichen Studienteilnehmerinnen Aborte in vorangegangenen Schwangerschaften erfragt (siehe Abb. 37).

2.3 International Prostate Symptome Score (IPSS)

Der IPSS ist ein validierter Fragebogen, der 1992 als „American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia“ für den klinischen Alltag und für klinische Studien entwickelt wurde (Barry et al., 1992). Der Schweregrad alltäglicher Symptome, die bei einer Verengung im unteren Harntrakt auftreten können, werden mit sieben Fragen erfasst. Vier Fragen beziehen sich dabei auf obstruktive Symptome (Q1, Q3, Q5, Q6), drei Fragen (Q2, Q4, Q7) auf irritative Symptome. Die letzte Frage (Q8) erhebt die Zufriedenheit mit der Lebensqualität in Bezug auf die Symptome (siehe Tab. 5).

Der IPSS gehört zu den häufig genutzten Fragebögen, die Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) erfassen, quantifizieren und Therapieerfolge kontrollieren (Gratzke et al., 2015).

Die Antwortmöglichkeiten bei den Fragen Q1–7 (0 = niemals, 1 = seltener als in einem von fünf Fällen, 2 = seltener als in der Hälfte der Fälle, 3 = ungefähr in der Hälfte der Fälle, 4 = in mehr als der Hälfte der Fälle, 5 = fast immer) und bei Q8 (0 = ausgezeichnet zufrieden, 1 = zufrieden, 2 = überwiegend zufrieden, 3 = teils zufrieden, teils unzufrieden, 4 = überwiegend unzufrieden, 5 = unglücklich, 6 = sehr schlecht) beziehen sich auf die vorangegangenen vier Wochen

Die Addition der Punktzahl der einzelnen Fragen ergibt die Gesamtpunktzahl (Spanne 0–35). Das Ausmaß der Beschwerden beim Wasserlassen wird in „asymptomatisch“ (0 Punkte), „milde Symptome“ (1–7 Punkte), „mittlere Symptome“ (8–19 Punkte) und „schwere Symptome“ (20–35 Punkte) eingeteilt. Die Frage zur Lebensqualität (Q8) wird isoliert ausgewertet (European Association of Urology, 2022).

Item		nie	seltener als in 1 von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer
Q1	Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz geleert war?	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
Q2	Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als zwei Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
Q3	Wie oft während des letzten Monats mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und neu beginnen?	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
Q4	Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
Q5	Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
Q6	Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
Q7	Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen?	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte
Q8	Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen künftig nicht mehr ändern würden?	ausgezeichnet zufrieden	überwiegend zufrieden	gemischt, teils zufrieden/ unzufrieden	überwiegend unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
		0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	5 Punkte

Abb. 5: International Prostate Symptome Score (IPSS), (modifiziert nach Barry et al., 1992).

2.4 Familienanamnese – Stammbaum

Zur Erhebung der Familienanamnese wurde mit den Eltern ein Stammbaum gezeichnet, wobei Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, rezidivierende HWI in der Kindheit und im Erwachsenenalter sowie Fehlgeburten bei weiblichen Familienangehörigen erfasst wurden. Bei allen Familien wurden in die Anamnese die Geschwister, die Eltern, die Großeltern, Onkel und Tanten sowie Cousins und Cousinen ersten Grades des Indexpatienten einbezogen. Bei Familien, in denen Beschwerden bei weiter entfernten Verwandten bekannt waren, wurden diese in den Stammbaum miteingeschlossen.

2.5 Uroflowmetrie

Die Uroflowmetrie ist eine häufig genutzte, nicht invasive, diagnostische Methode zur Objektivierung von Harnblasenentleerungsstörungen. Die Methode wurde 1972 als „The Flow Rate Monogram“ entwickelt, um Patienten mit einer Obstruktion des Blasenhalses zu identifizieren (Siroky et al., 1979). Bei der Uroflowmetrie wird die Harnflussrate (engl. flow; Harnvolumen (ml)/Miktionszeit (s)) erfasst. Sie ist abhängig vom Miktionsdruck und vom Harnröhrengesamtwiderstand. Die wichtigsten ableitbaren Parameter sind das Miktionsvolumen (V), der maximale Harnfluss (Q_{\max}) und der Verlauf der Harnfluss-Kurve (Gratzke et al., 2015) (siehe Abb. 6).

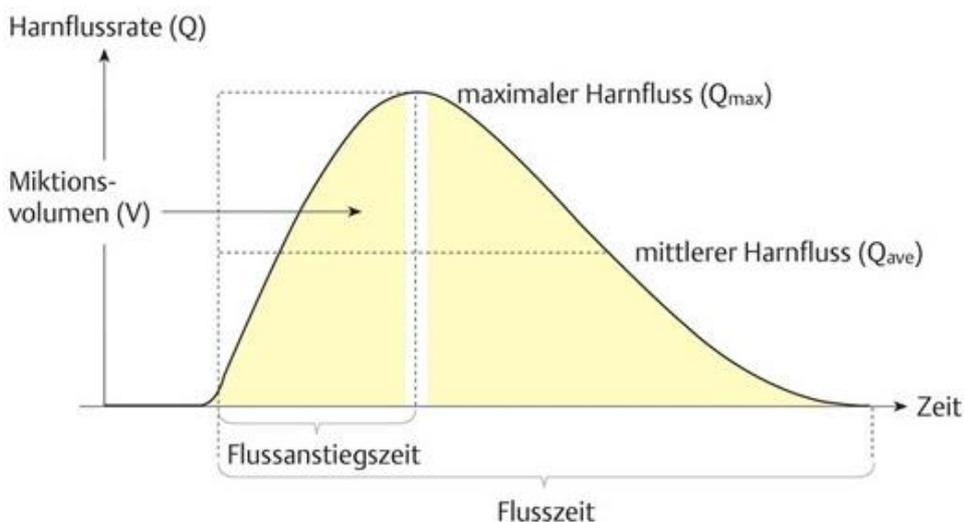


Abb. 6: Parameter der Uroflowmetrie, (modifiziert nach Hauri und Jaeger, 2000)

Die Teilnehmenden wurden gebeten vor dem Studientermin auf eine ausreichende Hydratation zu achten. Während des Termins wurde der Harndrang abgewartet. Anschließend fand die Uroflowmetrie-Untersuchung in einer separaten, abschließbaren Toilette statt. Alle Proband*innen urinierten im Sitzen. Die Uroflowmetrie wurde mit einem gravimetrischen Uroflowmeter durchgeführt (SmartFlow, Creo Medical, Langenfeld, Deutschland). Ausgewertet wurde die Parameter Alter, Geschlecht, Qmax, Miktionsvolumen und Harnfluss-Kurvenverlauf.

Die Auswertung der Uroflowmetrie erfolgte nach dem Vier-Augen-Prinzip durch Prof. Dr. Raimund Stein, Leiter der Universitätskinderurologie Mannheim, sowie durch die Autorin der vorliegenden Arbeit.

2.5.1 Referenzwerte für das Miktionsvolumen

Das Miktionsvolumen lässt Rückschlüsse auf den Füllungsgrad der Blase zu, bei dem Harndrang auftritt. Ein Miktionsvolumen < 150 ml korreliert bei männlichen Patienten mit dem Vorhandensein einer obstruktiven Uropathie (Reynard et al., 1998). In einer systematischen Übersichtsarbeit (Sorel et al., 2017) zu den Referenzwerten gesunder Frauen (Durchschnittsalter 37,1 Jahre) für die Uroflowmetrie lag das durchschnittliche Miktionsvolumen bei 339 ml ($Q_{max} = 23,5$ ml/s).

2.5.2 Grenzwerte für den maximalen Harnfluss (Q_{max})

Die diagnostische Aussagekraft des mittels Uroflowmetrie gemessenen Q_{max} für eine Blasenentleerungsstörung hängt von dem festgelegten Grenzwert ab.

Bei männlichen Probanden hat ein Q_{max} -Grenzwert von 10 ml/s für die Diagnose einer obstruktiven Uropathie eine Sensitivität von 47 %, einen positiven prädiktiven Wert von 70 % und eine Spezifität von 70 %. Bei einem Q_{max} -Grenzwert von 15 ml/s steigt die Sensitivität auf 82 %, während der positive prädiktive Wert auf 67 % und die Spezifität auf 38 % absinken (Reynard et al., 1998).

Bei weiblichen Probanden zeigt ein Q_{max} -Grenzwert von 12 ml/s für die Diagnose einer obstruktiven Uropathie eine Sensitivität von 71,4 % und eine Spezifität von 90,3 %. Bei einem Q_{max} -Grenzwert von 15 ml/s steigt die Sensitivität auf 85,7 %, während die Spe-

zifität auf 78,2 % sinkt (Chassagne et al., 1998). Da in der vorliegenden Studie die Uroflowmetrie dem Screening der Probanden auf LUTO diene, wurde für beide Geschlechter ein Qmax-Grenzwert von 15 ml/s zugunsten der höheren Sensibilität gewählt.

2.5.3 Zusammenhang zwischen dem maximalen Harnfluss (Qmax) und dem Miktionsvolumen (Liverpool-Nomogramm)

Siroky et al. (1979) wiesen eine starke Abhängigkeit des Qmax vom Miktionsvolumen nach. Haylen et al. erstellten 1989 die Liverpool-Nomogramme für die Veränderung von Qmax in Abhängigkeit vom Miktionsvolumen in der Uroflowmetrie für Männer und Frauen. Diese Perzentilenkurven wurden bei der Interpretation der vorliegenden Uroflowmetrie-Ergebnisse verwendet (siehe Abb. 7 und Abb. 8).

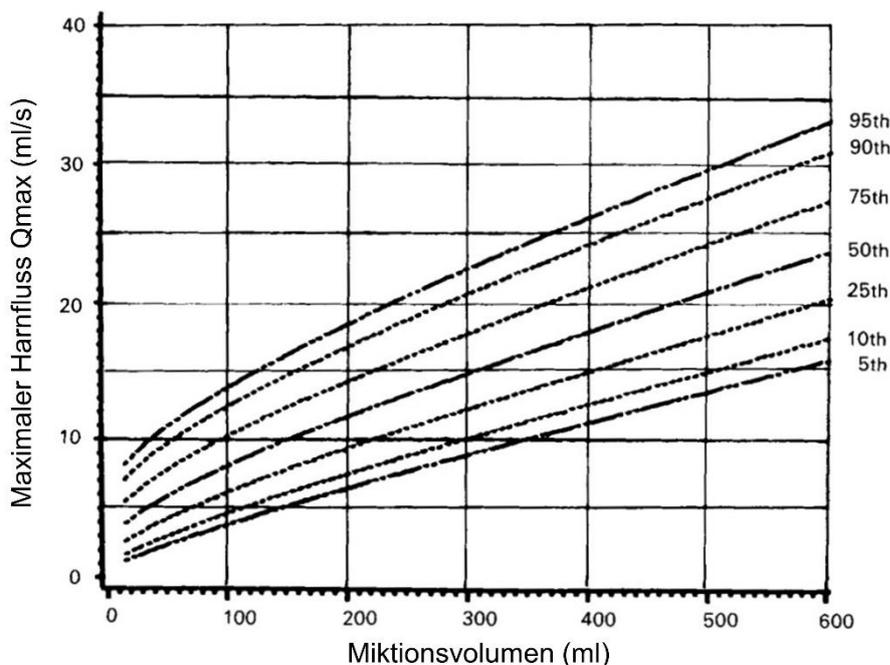


Abb. 7: Liverpool-Nomogramm für Männer < 50 Jahren, (modifiziert nach Haylen et al., 1989)

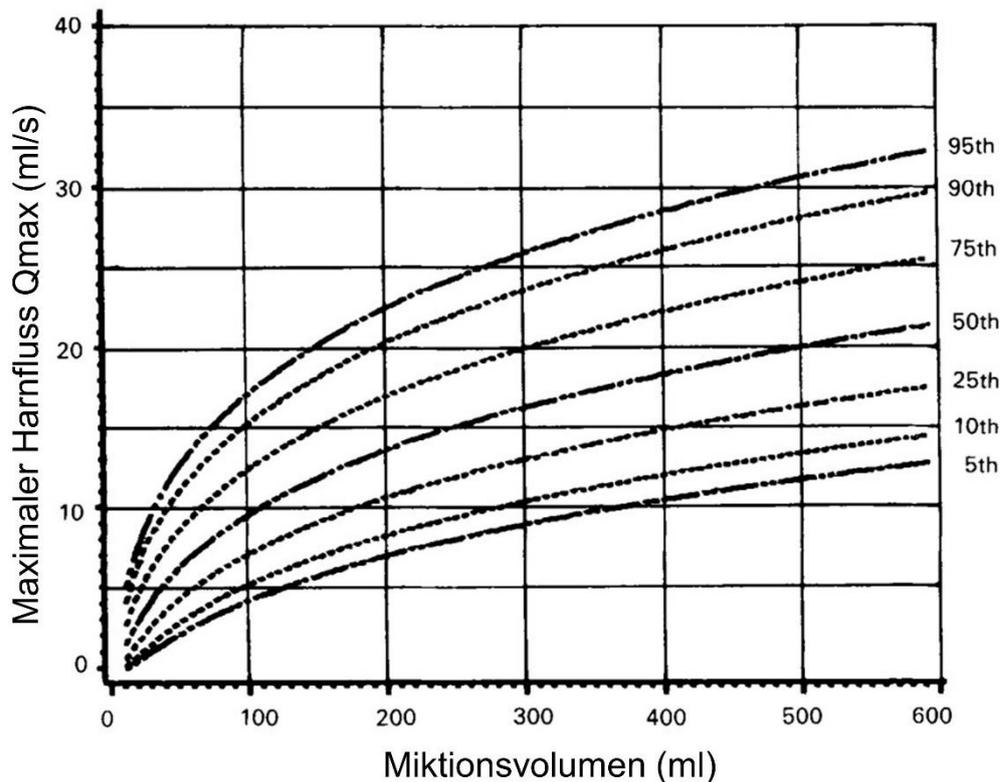


Abb. 8: Liverpool-Nomogramm für Frauen, (modifiziert nach Haylen et al., 1989)

2.5.4 Harnfluss-Kurve

Die Harnfluss-Kurve lässt Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Erkrankung zu (siehe Abb. 9). Eine normale Harnfluss-Kurve hat einen annähernd glockenförmigen Verlauf. Eine elastische Verengung der Urethra (z. B. aufgrund einer Prostatahyperplasie) führt zu einer Abflachung der glockenförmigen Kurve. Bei einer starren Verengung der Harnröhre (z. B. aufgrund einer Harnröhrenstriktur/Harnröhrenklappe) ist ein plateauförmiger Verlauf der Kurve erkennbar. Eine intermittierende Harnfluss-Kurve ist ein Hinweis auf einen erhöhten abdominellen Druck während der Miktion aufgrund einer obstruktiven Uropathie. Bei einem sägezahnförmigen Verlauf geht man von einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination aus. Das Supervoider-Muster entsteht nach der Operation einer obstruktiven Uropathie oder bei einer Detrusor-Überaktivität (Jarvis et al., 2012).

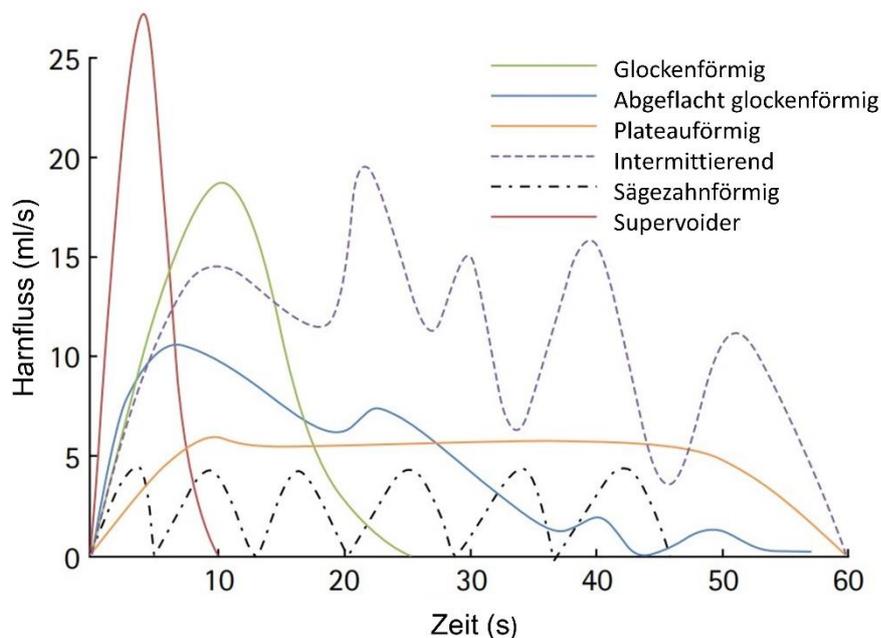


Abb. 9: Harnfluss-Kurven in der Uroflowmetrie, (modifiziert nach Jarvis et al. 2012)

2.6 Sonographie

Bei allen Probanden wurden die Nieren transabdominal mit einem C5-1 Breitband-Con-
vex-Schallkopf in Niere- und Abdomen-Voreinstellung dargestellt und auf eine Erweite-
rung des Nierenbeckens (Hydronephrose) hin untersucht (CX Cart, Diagnostic Ultrasound
System, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland). Zudem wurde die Harnblase
geschallt und deren Füllstand erfasst. Nach der Uroflow-Untersuchung wurde das Rest-
harnvolumen mittels transabdominaler Sonographie bestimmt. Alle Untersuchungen er-
folgten nach den Dokumentationsempfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft
für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) zur Untersuchung des Harntraktes von derselben
zuvor geschulten Untersucherin (DEGUM ÖGUM Arbeitskreis für Sonografie im Kindes-
alter, 2008).

2.6.1 Screening auf Hydronephrose

Der Begriff Hydronephrose beschreibt eine Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems.
Eine Hydronephrose kann Ausdruck einer supra- oder subvesikalen Harnabflussstörung
oder eines vesikourethralen Refluxes sein. In der Sonographie zeigt sie sich als echo-
arme Erweiterung des Nierenbeckens (ab Grad I); bei höhergradigen Befunden ist auch

das Kelchsystem der Niere betroffen (ab Grad II). Schließlich kommt es zu einer Parenchym-Atrophie (ab Grad III) und final zu einer Aufhebung der Grenze zwischen Kelchsystem und Pyelon (Reimold et al., 2020) (siehe Abb. 10).

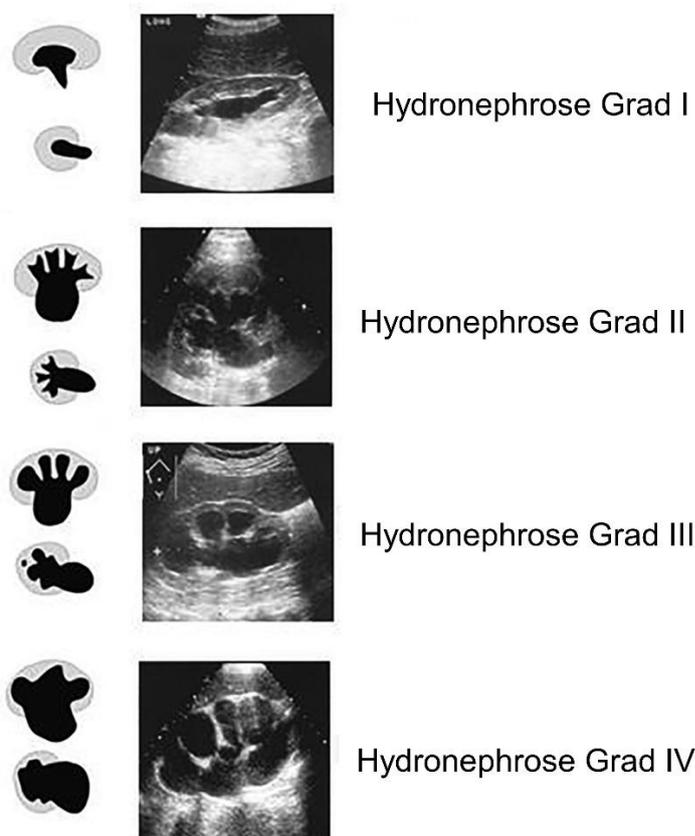


Abb. 10: Stadieneinteilung der Hydronephrose, (modifiziert nach Reimold et al. 2020)

2.6.2 Restharnbestimmung

Die Restharnbestimmung mittels Sonographie ist eine einfach durchzuführende, nicht invasive Methode. Eine erhöhte Restharnmenge kann Ausdruck einer Obstruktion der Urethra oder einer Detrusor-Funktionsstörung sein. Der Restharn ließe sich auch mittels Einmalkatheterisierung und Bladder-Scan bestimmen. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und hohen Akzeptanz bei den Probanden wurde für diese Studie die sonographische Methode gewählt.

Bei der Bestimmung des Restharns wurde abgewartet, bis der Proband ausreichend Harndrang verspürte. Direkt nach dem Wasserlassen wurde die Harnblase sonographisch

in Frontal- und Sagittalebene dargestellt und ausgemessen. Das Volumen wurde mittels der im Niere- und Abdomen-Modus voreingestellten Formel berechnet (CX Cart, Diagnostic Ultrasound System, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland).

Bei Männern wurde eine Restharmessung von ≤ 50 ml als normal und eine Menge von > 50 ml als pathologisch gewertet. Für eine Blasenauslassobstruktion zeigt dieser Cut-Off Wert eine Sensitivität von 72 % eine Spezifität von 42 % und einen positiven prädiktiven Wert von 52 % (Oelke et al., 2007). Für Frauen fehlen in der Literatur Daten zur Korrelation zwischen dem Restharnvolumen und einer Urethralobstruktion. Nachgewiesen wurde aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Restharmenge > 30 ml und einer erhöhten Prävalenz von rezidivierenden HWI (Haylen et al., 2008). Daher wurde in der vorliegenden Studie eine Restharmenge von ≤ 30 ml als normal gewertet und eine Menge von > 30 ml als pathologisch.

2.7 Labor

Bei allen Probanden wurde mit einer Safety-Multifly-Kanüle Blut abgenommen. Die Teilnehmer*innen mussten zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht nüchtern sein. Im Anschluss wurde das Vollblut über eine Zentrifugation bei 4000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten fraktioniert und das Serum abpipettiert. Die Patientenserum wurden bei -80 °C eingefroren. Am Ende der Datenerhebung (2022) wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Bonn die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Cystatin-C bestimmt.

2.7.1 Harnstoff

Harnstoff ist ein Abbauprodukt von Proteinen. Die Harnstoffkonzentration hängt von der Eiweißaufnahme und -synthese, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der tubulären Rückresorption in der Niere ab. Ein erhöhter Serum-Harnstoffwert kann Ausdruck einer Nierenfunktionsstörung sein (Kuhlmann U, Böhrer J, Luft F, Alscher M, Kunzendorf U, 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Harnstoff-Serumwerte mittels visueller Photometrie (VIS-Photometrie) bestimmt. Dabei wird Harnstoff durch das Enzym Urease zu Ammonium und Carbonat hydrolysiert. In einer zweiten Reaktion reagiert 2-Oxoglutarat mit Am-

monium in Anwesenheit der Glutamat-Dehydrogenase und dem reduzierten Nikotinsäureamid-Adenindinukleotid (NADH) zu L-Glutamat. Dabei werden pro Mol Harnstoff zwei Mol NADH zu NAD⁺ oxidiert. Die Geschwindigkeit der Abnahme der NADH-Konzentration ist direkt proportional zur Harnstoff-Konzentration der Probe und wird photometrisch gemessen (Reagenz: UREAL, Roche Diagnostics; Gerät: cobas® c702, Roche Diagnostics) (Lothar Thomas, 2012).

Die Harnstoff-Serumwerte wurden auf Basis des vom Hersteller angegebenen Referenzbereichs von 16,6–48,5 mg/dL interpretiert.

2.7.2 Kreatinin

Kreatinin ist ein Abbauprodukt der Muskelstoffwechsels und wird unter normalen Umständen in konstanter Menge vom Körper hergestellt. In den Glomeruli wird es frei filtriert und nur in geringem Maße rückresorbiert. Daher eignet sich Kreatinin zur Bestimmung der GFR. Die Konzentration hängt aber auch von der Aufnahme mit der Nahrung, der Muskelmasse und der tubulären Sekretion ab. Durch eine variable Muskelmasse, tubuläre Sekretion und Kompensationsmechanismen der Niere kann ein „Kreatinin-blinder“ Bereich entstehen, in dem der Kreatinin-Wert im Normbereich verbleibt auch wenn die Nierenfunktion um bis zu 50 % abnimmt (Kuhlmann U, Böhler J, Luft F, Alscher M, Kunzendorf U, 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kreatinin-Serumwerte photometrisch bestimmt. Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrat einen gelb-orange gefärbten Komplex. Die Bildungsgeschwindigkeit des Farbstoffes ist proportional zur Kreatinin-Konzentration in der Probe. Bei dem Test wird mittels "Rate-Blanking" die Interferenz durch Bilirubin minimiert. (Reagenz: CREJ2, Roche Diagnostics Gerät: cobas® c702, Roche Diagnostics) (Lothar Thomas, 2012).

Der Referenzbereich für Serum-Kreatinin liegt für Frauen bei 44–80 µmol/L (0,50–0,90 mg/dL) und für Männer bei 62–106 µmol/L (0,70–1,20 mg/dL).

2.7.3 Cystatin-C

Der Cystein-Protease Inhibitor Cystatin-C wird in allen kernhaltigen Zellen in konstanter Menge gebildet. Da Cystatin-C in der Niere frei filtriert wird, eignet es sich als Marker für

die Nierenfunktion und für die Abschätzung der GFR. Cystatin-C-Serumkonzentrationen hängen hauptsächlich von der GFR ab und werden von der Muskelmasse und der Ernährung weniger beeinflusst als Kreatinin (Kuhlmann U, Böhler J, Luft F, Alscher M, Kunzendorf U, 2015). Mögliche Störfaktoren sind Schilddrüsenfunktionsstörungen und Glucocorticoid-Therapien (Risch et al., 2001; Manetti et al., 2005)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Cystatin-C-Serumkonzentrationen mit einem turbidimetrischen Immunoassay (TIA) bestimmt. Dabei agglutiniert Cystatin-C mit Anti-Cystatin-C-Antikörper-beschichteten Latexpartikeln. Das Aggregat wird turbidimetrisch bei 546 nm gemessen (Reagenz: Tina-quant Cystatin C Gen.2, Roche Diagnostics; Gerät: cobas® c702, Roche Diagnostics) (Lothar Thomas, 2012). Der Cystatin-C Referenzbereich liegt zwischen 0,61–0,95 mg/L.

2.7.4 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die GFR beschreibt die Menge des Primärharns, die innerhalb eines festgelegten Zeitraums von der Niere des Patienten filtriert wird und ist somit ein Maß für die Nierenfunktion. Die Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) empfiehlt aktuell die Bestimmung der errechneten GFR (eGFR) über die von Levey et al. (2009) entwickelte Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-(CKD-EPI)-Kreatinin-Gleichung (KDIGO, 2012).

CKD-EPI-Kreatinin-Gleichung für Männer:

$$\text{Kreatinin} \leq 0,9 \text{ mg/l:} \quad GFR \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} / 1,73\text{m}^2 \right] = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

$$\text{Kreatinin} > 0,9 \text{ mg/l:} \quad GFR \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} / 1,73\text{m}^2 \right] = 144 \times (\text{Scr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

Scr = Serum-Kreatinin [mg/l]; *Age* = Alter [Jahre]

CKD-EPI-Kreatinin-Gleichung für Frauen:

$$\underline{\text{Kreatinin} \leq 0,7 \text{ mg/l:}} \quad GFR \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} / 1,73\text{m}^2 \right] = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

$$\underline{\text{Kreatinin} > 0,7 \text{ mg/l:}} \quad GFR \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} / 1,73\text{m}^2 \right] = 141 \times (\text{Scr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

Scr = Serum-Kreatinin [mg/l]; *Age* = Alter [Jahre]

Weiter ist eine Bestimmung der eGFR über den Serum-Cystatin-C-Wert möglich, mit der von Stevens et al.(2008) entwickelten CKD-EPI-Cystatin-C-Gleichung.

CKD-EPI-Cystatin-C-Gleichung:

Cystatin-C \leq 0,8 mg/l: $GFR \left[\frac{ml}{min} / 1,73m^2 \right] = 131 \times (Scys/0,8)^{-0,499} \times (0,996)^{Age} [\times 0,932 \text{ wenn weiblich}]$

Cystatin C $>$ 0,8 mg/l: $GFR \left[\frac{ml}{min} / 1,73m^2 \right] = 131 \times (Scys/0,8)^{-1,328} \times (0,996)^{Age} [\times 0,932 \text{ wenn weiblich}]$

$Scys = \text{Serum-Cystatin-C [mg/l]}; Age = \text{Alter [Jahre]}$

In der vorliegenden Arbeit wurden die eGFR sowohl mit der von der KDIGO empfohlenen CKD-EPI-Kreatinin-Gleichung als auch mit der CKD-EPI-Cystatin-C-Gleichung bestimmt. Als Grenzwert für eine normale Nierenfunktion wurde der KDIGO-Leitlinie folgend eine eGFR $>$ 90 festgelegt (KDIGO, 2012).

2.8 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde die SPSS Version 28 für Microsoft (IBM, Armonk, NY, USA) sowie JASP Version 0.18.2 (University of Amsterdam, Netherlands) verwendet. Bestimmt wurde die Verteilung der Messgrößen Alter, Miktionen pro Tag, IPSS-Gesamtwert, Qmax, Miktionszeit, Miktionsvolumen und Restharn. Für nominale Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt. Für kontinuierliche Variablen wurden der Median, der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD) berechnet. Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft, um die Anwendungsvoraussetzung des parametrischen Tests zu validieren.

Die Mittelwerte wurden mit Literaturdaten von – soweit vorhanden – gesunden Populationen mit ähnlicher Altersstruktur verglichen.

Bei gegebener Normalverteilung wurde der Einstichproben t-Test eingesetzt, um signifikante Unterschiede zwischen der Studienkohorte und der Literaturkohorte zu identifizieren.

Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Einstichproben Wilcoxon Test angewendet. Dieser nichtparametrische Test ermöglicht die Analyse nicht normalverteilter Daten.

Es wurde zweiseitig getestet. Um statistische Signifikanz zu bewerten, wurde ein Alpha-Fehler-Niveau von 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

42 Familien mit von einer LUTO betroffenen Kinder wurden zwischen 2014 und 2020 in die in die Datenbank der CURE-NET aufgenommen. Von 32 Familien lagen die Kontaktdaten und die Einwilligung für eine Kontaktaufnahme zur Teilnahme an weiteren Studien vor. Fünf Familien, bei denen ein Elternteil bereits urologisch untersucht worden war (siehe Tab. 2) und zwei Familien mit Vätern > 50 Jahre wurden von der Rekrutierung ausgeschlossen. Mit einer Familie wurde kein Kontakt aufgenommen, da das Kind an den Folgen der LUTO verstorben war. Von den übrigen 24 Familien erklärten sich neun bereit, an einer weiteren klinischen Studie der Universitäts-Kinderklinik Bonn teilzunehmen. Die Untersuchungen fanden zwischen August 2020 und November 2021 statt.

Das durchschnittliche Alter der Väter betrug 33,7 Jahre (SD = 4,53 Jahre) und das der Mütter 33,33 Jahre (SD = 5,29 Jahre) (siehe Abb. 11). Die Mütter waren bei der Geburt des Indexpatienten im Mittel 30 Jahre (SD = 3,35 Jahre) und die Väter 30,22 Jahre (SD = 2,64 Jahre) alt.

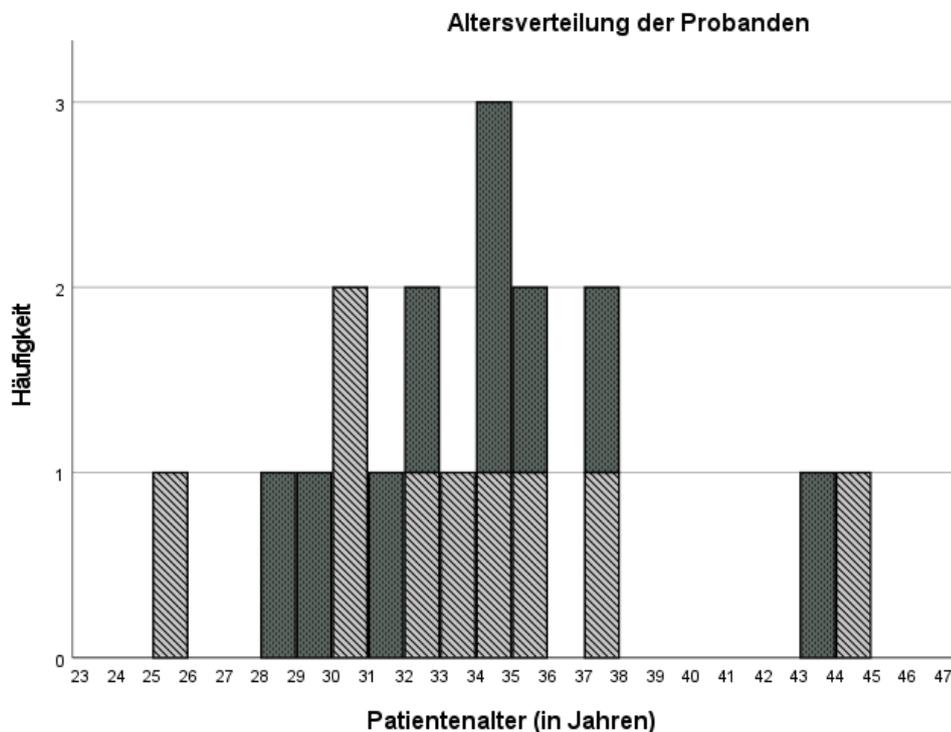


Abb. 11: Altersverteilung der Proband*innen, Gepunktet: männlich; gestreift: weiblich

Bei allen neun Indexpatienten handelte es sich um Jungen, die zwischen 2007 und 2020 geboren wurden. Acht litten an einer PUV, bei einem Kind wurde eine Urethralstenose diagnostiziert.

3.2 Anamnesebogen

3.2.1 Ausschlusskriterien

Bei den Vätern wurden keine Ausschlusskriterien im Sinne einer bekannten Prostatatyperplasie festgestellt. Zwei Mütter litten nach der Geburt unter einer leichten, nicht behandlungsbedürftigen Belastungsinkontinenz ohne Blasensenkung.

3.2.2 Vorerkrankungen und vorangegangene Operationen

Die Ergebnisse der Anamneseerhebung sind in Tab. 4 dargestellt.

Tab. 4: Vorerkrankungen, Voroperationen und Medikamenteneinnahme

		n (%)
Vorerkrankung	Cholelithiasis	1 (5,56)
	Inguinalhernie	1 (5,56)
	Asymptomatische Hämaturie	1 (5,56)
	Belastungsinkontinenz (nicht therapiebedürftig)	2 (22,2) *
	Asthma bronchiale	1 (5,56)
	Atopische Dermatitis	1 (5,56)
	Kälteurtikaria	1 (5,56)
Medikamente	L-Thyroxin	1 (5,56)
Voroperationen	Appendektomie	2 (11,1)
	Cholezystektomie	1 (5,56)
	Konisation	1 (11,1)
	Kaiserschnitt	3 (33,3) *
	Pränatale Shunt Operation	3 (33,3) *
	Schilddrüsen Resektion	1 (5,56)
	Vasektomie	1 (11,1) *
	Zirkumzision	1 (11,1) *
Inguinalhernien-Resektion	1 (5,56)	

*geschlechterspezifische Häufigkeit

3.2.3 Harnwegsinfekte (HWI) und Pyelonephritiden im Kindes- und Erwachsenenalter

Mütter

Zwei der Mütter (22,2 %) gaben sporadische HWI in der Kindheit oder Jugend an. Die eine Mutter hatte als Jugendliche mehrere, mindestens aber drei HWI, die andere Mutter erinnerte sich an HWI während der Kindheit. Eine Mutter (11,1 %) erinnerte sich an rezidivierende HWI, sie gab an mindestens fünf HWI im Alter zwischen sieben und neun Jahren gehabt zu haben. Bei einer weiteren Mutter bestand der Verdacht auf einen zurückliegend stattgehabten HWI, da sie sich an eine Episode mit Pollakisurie im Alter von circa sechs Jahren erinnerte. Vier der Mütter (44,4 %) hatten im Erwachsenenalter bereits einen HWI. Drei Mütter (33,3%) bewerteten die Häufigkeit der HWI im Erwachsenenalter als sporadisch. Eine Mutter (11,1%) gab rezidivierende HWI zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr an (siehe Tab. 5). Pyelonephritiden kamen unter den Müttern nicht vor.

Väter

Bei zwei der Väter (22,2%) bestand der Verdacht auf eine zurrückliegenden HWI im Kindesalter. Der eine Vater konnte sich an Episoden in der Jugend mit Antibiotikaeinnahmen erinnern, die er sich mit einem HWI erklärte, der andere erinnerte sich an einen fieberhaften Infekt mit Flankenschmerzen in der Kindheit. Ein Vater (11,1 %) gab einen fieberhaften HWI mit Hämaturie im Erwachsenenalter an, der ohne antibiotische Therapie vorüberging (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Häufigkeit von Harnwegsinfekten (HWI) im Kindes- und Erwachsenenalter

	Väter n (%*)		Mütter n (%*)	
	Kindheit	Erwachsenenalter	Kindheit	Erwachsenenalter
Nie	7 (77,8)	8 (88,9)	5 (55,6)	5 (55,6)
Verdacht auf HWI (nicht bestätigt)	2 (22,2)	0	1 (11,1)	0
Sporadische HWI	0	1 (11,1)	2 (22,2)	3 (33,3)
Rezidivierende HWI	0	0	1 (11,1)	1 (11,1)

m = männlich; w = weiblich *geschlechterspezifische Häufigkeit

3.2.4 Anzahl der Miktionen in 24 Stunden

Die Proband*innen gaben zwischen 2 und 13 Miktionen in 24 Stunden an. Der Mittelwert lag für die Väter bei 6,78 (SD 1,86) und für die Mütter bei 7,67 (SD 3,74) Miktionen in 24 Stunden. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 12 dargestellt.

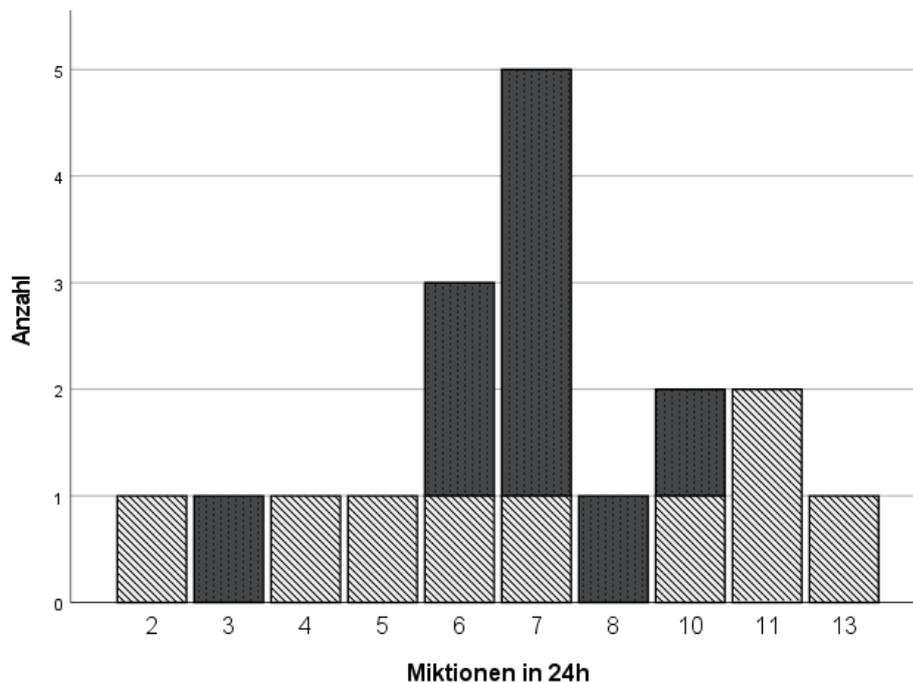


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Miktionen in 24 Stunden bei Müttern und Vätern, Gepunktet: männlich; gestreift: weiblich

3.2.5 Bestehende Schwangerschaften und Aborte

Zwei Mütter (22,2 %) waren beim Untersuchungstermin schwanger, eine in der 9. und eine in der 12. SSW. Eine Mutter (11,1 %) berichtete über einen zurückliegenden Abort in der Frühschwangerschaft (10. SSW).

3.3 International Prostate Symptom Score (IPSS)

Tab. 6 zeigt die Ergebnisse des IPSS nach Geschlecht.

Die Items 1, 3, 5, 6 und 7 thematisieren eine obstruktive Symptomatik. Die Frage nach der Häufigkeit von Entleerungsstörungen der Blase beim Wasserlassen (Item Q1) beantworteten 55,6 % der Mütter und 44,4 % der Väter mit „seltener als in einem von fünf Fällen“. 11,1 % der Männer bewerteten die Häufigkeit mit „seltener als in der Hälfte der Fälle“. Die Frage nach der Häufigkeit von Harnstottern (Item Q3) beantworteten jeweils 11,1 % der Väter und Mütter mit in „ungefähr in der Hälfte der Fälle“. Die Frage nach der Häufigkeit eines schwachen Harnstrahls beim Wasserlassen (Item Q5) beantworteten 11,1 % der Väter und Mütter mit „seltener als in einem von fünf Fälle“. 11,1 % der Mütter bewerteten die Häufigkeit mit „in mehr als der Hälfte der Fälle“. Die Frage nach der Häufigkeit von Pressen beim Wasserlassen (Item Q6) beantworteten 11,1% der Mütter mit „ungefähr in der Hälfte der Fälle“. Die Frage nach der Häufigkeit von nächtlichem Urinieren (Item Q7) beantworteten 22,2 % der Mütter und 33,3 % der Väter mit „einmal pro Nacht“.

Die Items 2 und 4 beziehen sich auf Drangsymptomatik. Die Frage nach der Häufigkeit eines wiederholten Wasserlassens innerhalb von zwei Stunden (Item Q2) beantworteten 44,4 % der Mütter und Väter mit „seltener als in einem von fünf Fällen“, 11,1 % der Mütter und Väter mit „seltener als in der Hälfte der Fälle“ und eine Mutter (11,1 %) mit „in der Hälfte der Fälle“. Die Frage nach der Häufigkeit von Schwierigkeiten beim Hinauszögern des Wasserlassens (Item Q4) beantwortete ein Vater mit „seltener als in einem von fünf Fällen“ und eine Mutter mit „in der Hälfte der Fälle“.

Das Item Q 8 bezieht sich auf die Zufriedenheit mit der durch die LUTS beeinflussten Lebensqualität. Hier antworteten 55,6% der Mütter und 66,7% der Väter mit „ausgezeichnet zufrieden“, jeweils 22,2% der Mütter und Väter mit „zufrieden“ und 11.1% der Mütter mit „teils zufrieden, teils unzufrieden“. Die Antworten eines Elternpaares zum Item Q8 liegen nicht vor.

Tab. 6: International Prostate Symptome Score (IPSS) nach Geschlecht

Items n = 18	Ge- schlecht	Antwortmöglichkeiten*						M (SD)
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	
Q1	w	4 (44,4)	5 (55,6)	0	0	0	0	0,56 (0,53)
	m	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)	0	0	0	0,67 (0,71)
Q2	w	3 (33,3)	4 (44,4)	1 (11,1)	1 (11,1)	0	0	1 (0,99)
	m	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)	0	0	0	0,67 (0,71)
Q3	w	8 (88,8)	0	0	1 (11,1)	0	0	0,33 (1)
	m	8 (88,8)	0	0	1 (11,1)	0	0	0,33 (1)
Q4	w	8 (88,8)	0	1 (11,1)	0	0	0	0,33 (1)
	m	8 (88,8)	1 (11,1)	0	0	0	0	0,11 (0,33)
Q5	w	7 (77,7)	1 (11,1)	0	0	1 (11,1)	0	0,56 (1,33)
	m	8 (88,8)	1 (11,1)	0	0	0	0	0,11 (0,33)
Q6	w	8 (88,8)	0	0	1 (11,1)	0	0	0,33 (1)
	m	9 (100)	0	0	0	0	0	0
Q7	w	7 (77,7)	2 (22,2)	0	0	0	0	0,22 (0,44)
	m	6 (66,6)	3 (33,3)	0	0	0	0	0,33 (0,5)
IPSS- Total	w							3,33 (4,96)
	m							2,22 (2,05)
Q8 fehlend = 2	w	5 (55,6)	2 (22,2)	0	1 (11,1)	0	0	0,5 (0,76)
	m	6 (66,7)	2 (22,2)	0	0	0	0	0,25 (0,46)

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich; **Items:** Q1 = Entleerungsstörungen beim Wasserlassen; Q2: wiederholtes Wasserlassen innerhalb von 2 Stunden; Q3: Harnstottern; Q4: Schwierigkeiten beim Hinauszögern des Wasserlassens; Q5: schwacher Harnstrahl beim Wasserlassen; Q6: Notwendigkeit des Pressens beim Wasserlassen; Q7: nächtliches Urinieren; Q8: Beurteilung der Symptome beim Wasserlassen; **Antwortmöglichkeiten Q1–Q7:** 0 = niemals, 1 = seltener als in einem von fünf Fällen, 2 = seltener als in der Hälfte der Fälle, 3 = ungefähr in der Hälfte der Fälle, 4 = in mehr als der Hälfte der Fälle, 5 = fast immer); **Antwortmöglichkeiten Q8:** 0 = ausgezeichnet zufrieden, 1 = zufrieden, 2 = überwiegend zufrieden, 3 = teils zufrieden, teils unzufrieden, 4 = überwiegend unzufrieden, 5 = unglücklich, 6 = sehr schlecht

Der IPSS-Gesamtwert (Q1–Q7) nach Geschlecht ist in Abb. 13 dargestellt. Eine Mutter und ein Vater erreichten mit 5 und 7 Punkten hohe Werte im Bereich einer milden Symptomatik (1–7 Punkte) und eine Mutter mit 15 Punkten einen Wert, der eine mittlere Symptomatik abbildete (8–19 Punkte). IPSS-Gesamtwerte entsprechend einer schweren Symptomatik (20–35 Punkte) traten nicht auf.

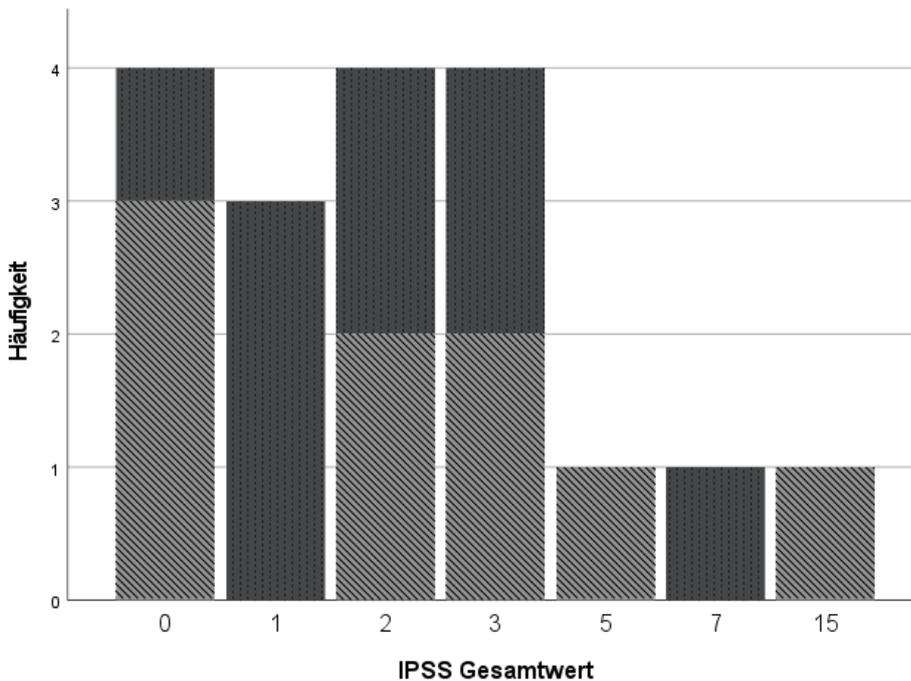


Abb. 13: Gesamtwerte des International Prostate Symptome Score (IPSS) nach Geschlecht, Gepunktet: männlich; gestreift: weiblich

Das Ausmaß der Beschwerden beim Wasserlassen wird in „asymptomatisch“ (0 Punkte), „milde Symptome“ (1–7 Punkte), „mittlere Symptome“ (8–19 Punkte) und „schwere Symptome“ (20–35 Punkte) eingeteilt.

3.4 Familienanamnese – Stammbaum

Abb. 14 zeigt die in den Stammbäumen verwendeten Symbole für die im Rahmen der Familienanamnese erhobenen Parameter.

-  : Index Patient
-  : Abort
-  : andere Erkrankung
-  : HWI Kindheit
-  : HWI Erwachsenenalter
-  : Pyelonephritis im Kindesalter
-  : Pyelonephritis im Erwachsenenalter
- () : Verdacht auf
- PUV : Posterior Urethral Valve
- SSW : Schwangerschaftswoche

Abb. 14: Symbole der Parameter der Stammbäume

Bei der Erstellung des Stammbaums von Familie 1 berichtete die Mutter über vermehrte Aborte ihrer Schwester. Bei der Mutter des Vaters seien im Erwachsenenalter vereinzelte HWI aufgetreten. Außerdem sei dem Vater ein Abort (SSW fraglich) seiner Mutter bekannt (siehe Abb. 15).

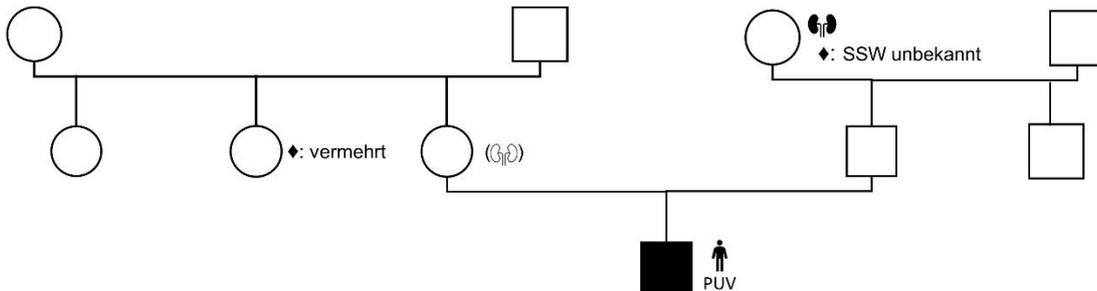


Abb. 15: Stammbaum der Familie 1 (Legende siehe Abb. 14)

Der Vater von Familie 2 berichtete von häufigen HWI seiner Schwester im Erwachsenenalter. Die Mutter erinnerte sich an einen Abort ihrer Mutter in der 12. SSW (siehe Abb. 16).

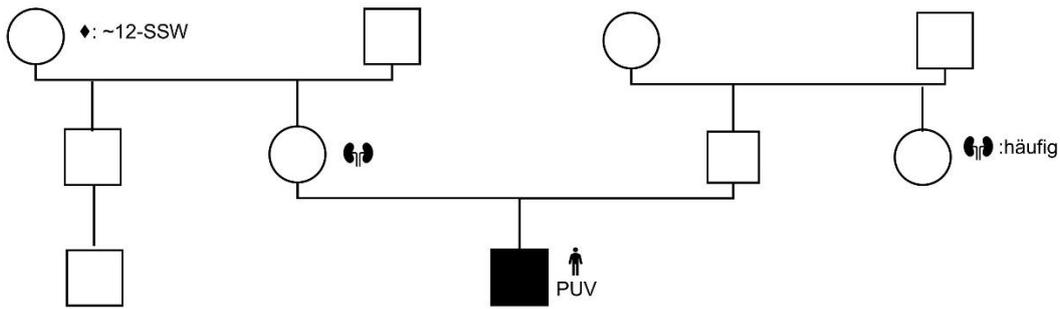


Abb. 16: Stammbaum der Familie 2 (Legende siehe Abb. 14)

Bei der Erstellung des Stammbaums von Familie 3 erinnerte sich der Vater an HWI seiner Mutter im Erwachsenenalter sowie an einen Abort in der Spätschwangerschaft. Als junge Frau habe die Mutter einen Harnverhalt gehabt. Bei dem nach dem Studientermin geborenen Bruder des Indexpatienten wurde eine LUTO diagnostiziert (siehe Abb. 17).

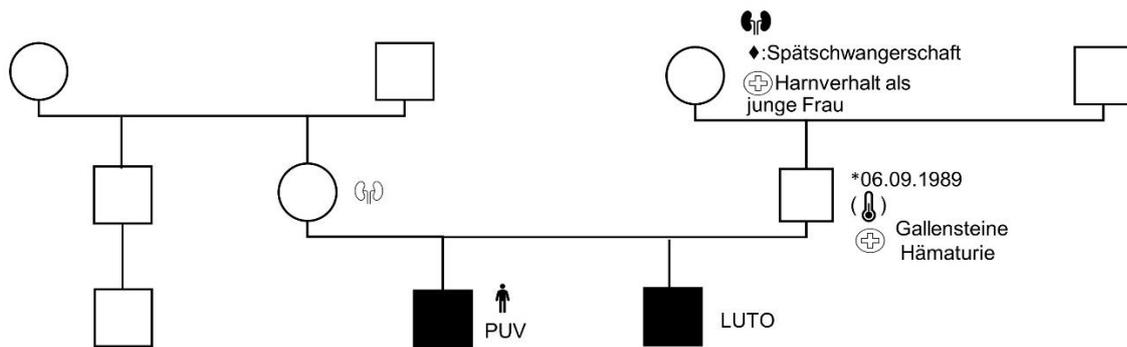


Abb. 17: Stammbaum der Familie 3 (Legende siehe Abb. 14)

Bei der Erstellung des Stammbaums der Familie 4 gab die Mutter bei ihren Eltern seltene HWI im Erwachsenenalter an (siehe Abb. 18).

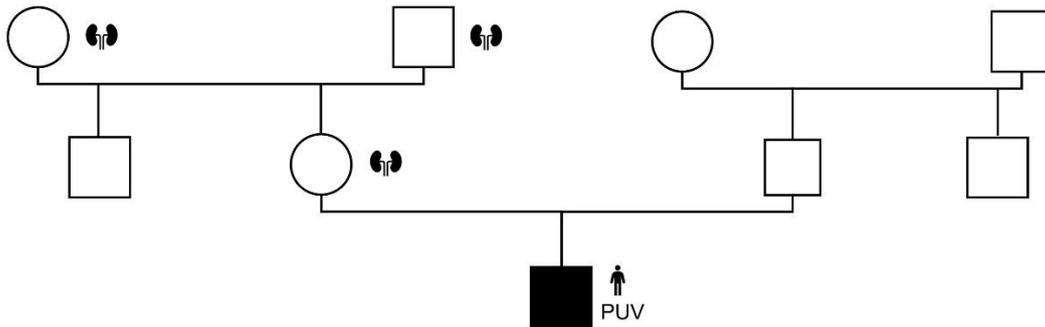


Abb. 18: Stammbaum der Familie 4 (Legende siehe Abb. 14)

Der Vater von Familie 5 berichtete über einen Abort seiner Schwester in der Frühschwangerschaft. (siehe Abb. 19).

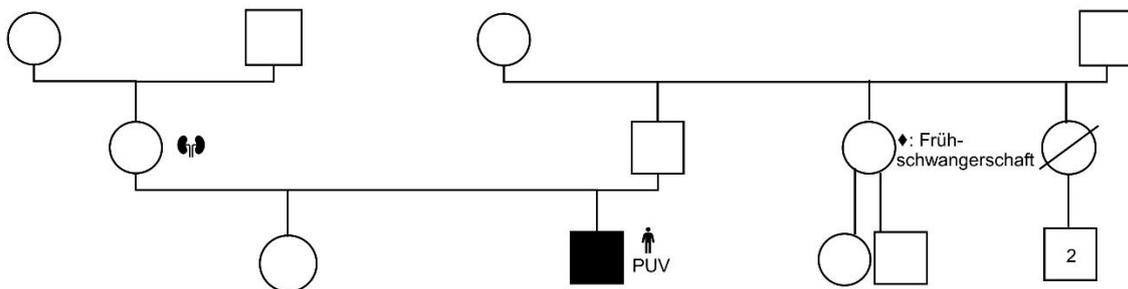


Abb. 19: Stammbaum der Familie 5 (Legende siehe Abb. 14)

Bei der Erstellung des Stammbaums der Familie 6 berichtete der Vater, sein Bruder leide unter Nierensteinen. Bei seiner Mutter seien im Kindesalter HWI und Pyelonephritiden aufgetreten. Die Schwester seiner Mutter habe im Kindesalter unter HWI gelitten. Im jungen Erwachsenenalter sei dann eine Inkontinenz aufgetreten. Schließlich sei eine Urethralstenose diagnostiziert worden. Auch die Großmutter des Vaters habe unter HWI und Pyelonephritiden im Kindes- und Erwachsenenalter gelitten (siehe Abb. 20).

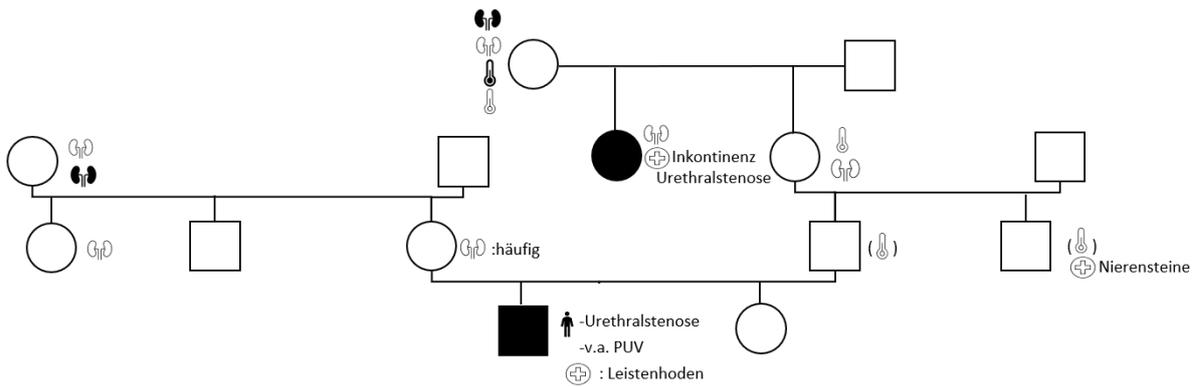


Abb. 20: Stammbaum der Familie 6 (Legende siehe Abb. 14)

Bei der Erstellung des Stammbaums von Familie 7 gaben die Eltern bei dem Indexpatienten neben der PUV auch einen Leistenhoden als Vorerkrankung an. Bei dem Bruder des Indexpatienten seien postnatal gestaute Nieren aufgetreten. Dieser Befund hätte sich ohne Therapie normalisiert. Dem Vater war ein Abort seiner Mutter in der 11. SSW bekannt (siehe Abb. 21).

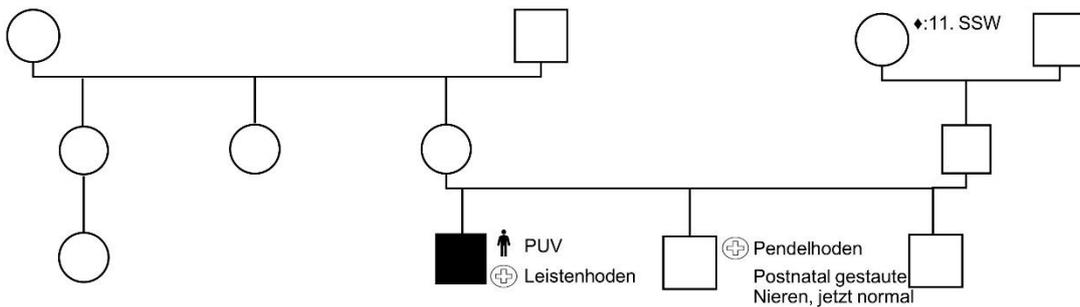


Abb. 21: Stammbaum der Familie 7 (Legende siehe Abb. 14)

Bei der Erstellung des Stammbaums von Familie 8 gaben die Eltern beim Indexpatienten neben einer PUV auch eine Analtresie an. Die Mutter des Vaters habe einen Abort gehabt, die SSW sei jedoch unbekannt (siehe Abb. 22).

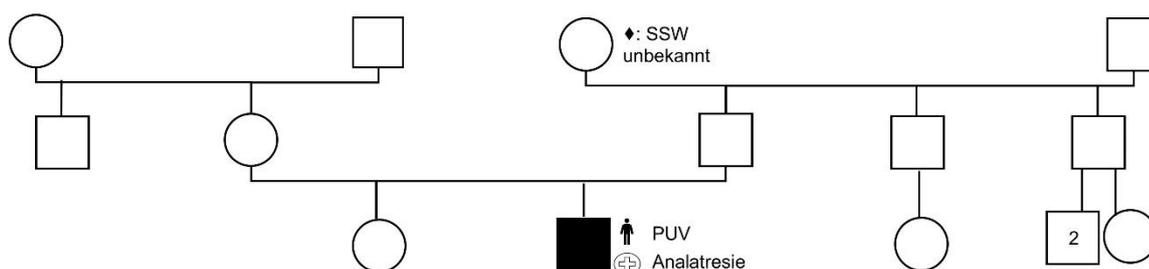


Abb. 22: Stammbaum der Familie 8 (Legende siehe Abb. 14)

Bei der Erstellung des Stammbaums von Familie 9 ergaben sich keine Auffälligkeiten (siehe Abb. 23).

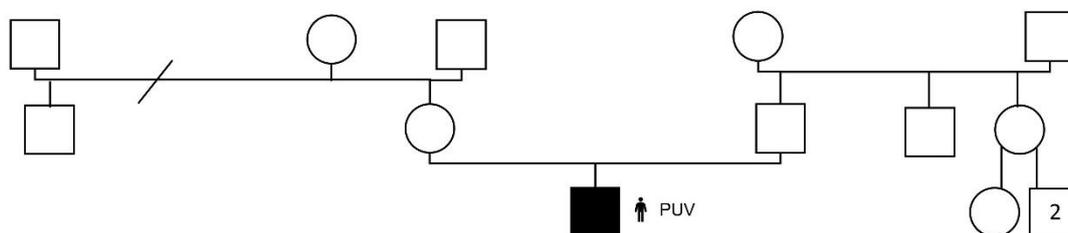


Abb. 23: Stammbaum der Familie 9 (Legende siehe Abb. 14)

3.5 Uroflowmetrie

Bei acht von neun Elternpaaren wurde eine Uroflowmetrie durchgeführt. Bei einem Paar war die Durchführung aufgrund eines technischen Problems nicht möglich. Ein erneuter Untersuchungstermin wurde aufgrund eines weiten Anfahrtsweges abgelehnt.

Die mittels Uroflowmetrie gemessenen Miktionsvolumina (siehe Abb. 24 und Tab. 7) betragen bei den Vätern im Mittel 662 ml (SD = 189 ml) und für die Mütter 459 ml (SD = 208 ml).

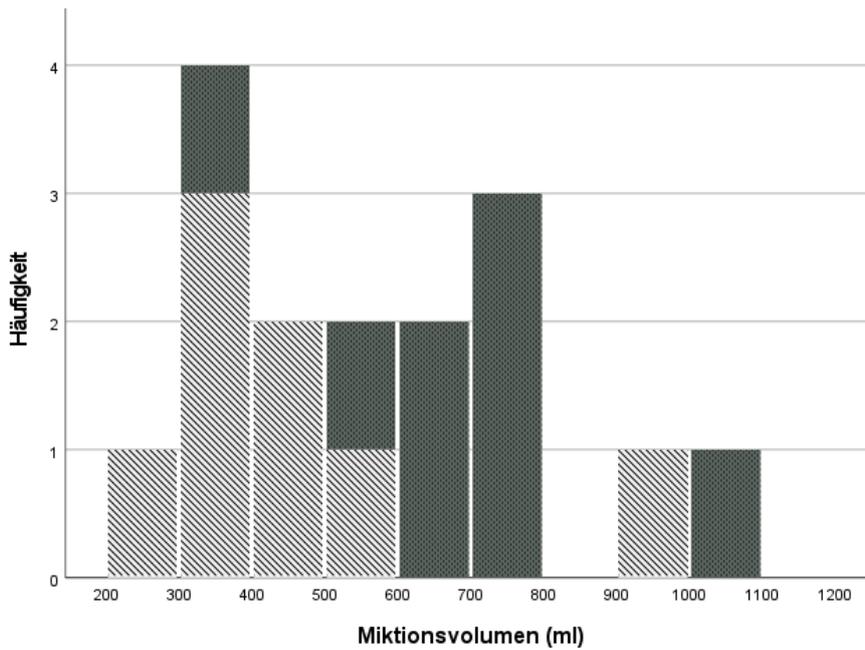


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der Miktionsvolumina in der Uroflowmetrie nach Geschlecht. Gepunktet: männlich; gestreift: weiblich

Die Miktionszeit betrug bei den Vätern im Mittel 53,25 s (SD = 43,42 s; Median = 37,5 s) und bei den Müttern 39,95 s (SD = 21,04 s; Median = 34, 5 s; siehe Abb. 25 und Tab. 7).

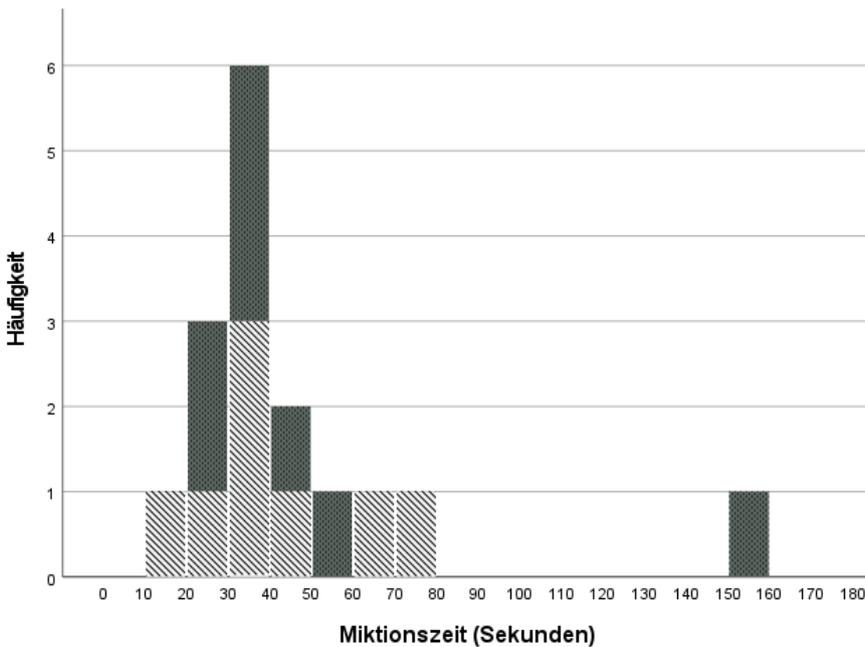


Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der Miktionszeit in der Uroflowmetrie nach Geschlecht. Gepunktet: männlich; gestreift: weiblich

Der durchschnittliche Qmax lag bei den Vätern bei 30,01 ml/s (SD = 11,42 ml/s) und bei den Müttern bei 29,72 ml/s (SD = 10,86 ml/s). 15 Proband*innen (83,33 %) erreichten Werte oberhalb des Qmax-Normbereichs (Grenzwert 15 ml/s). Eine Mutter (5,55 %) lag mit einem Qmax von 13,4 ml/s unterhalb des festgelegten Grenzwertes von 15 ml/s (siehe Abb. 26 und Tab. 7).

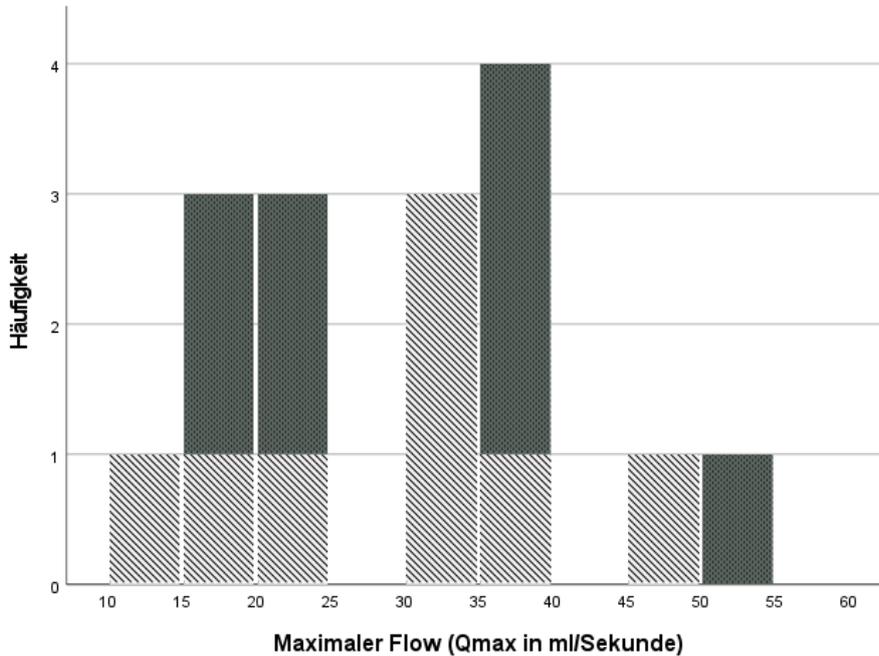


Abb. 26: Häufigkeitsverteilung des Maximalen Flows (Qmax) in der Uroflowmetrie nach Geschlecht. Gepunktet: männlich; gestreift: weiblich

Tab. 7 fasst die Ergebnisse der Uroflowmetrie der Väter und Mütter zusammen.

Tab. 7: Zusammenfassung der Uroflowmetrie-Ergebnisse nach Geschlecht

		Miktionsvolumen (ml)		Miktionszeit (s)		Qmax (ml/s)	
		m	w	m	w	m	w
Studien Kohorte n = 16	M (SD)	662 (188,78)	458,5 (208,44)	53,25 (43,42)	39,95 (21,04)	30,01 (11,42)	29,72 (10,86)
	Median	665	387	35,5	34,5	28,9	30,95

m = männlich; M = Mittelwert; Qmax = maximaler Harnfluss; SD = Standardabweichung; w = weiblich

Die folgenden Liverpool-Nomogramme zeigen den Zusammenhang zwischen Q_{\max} und dem Miktionsvolumen bei den Vätern und Müttern (siehe Abb. 27 und Abb. 28).

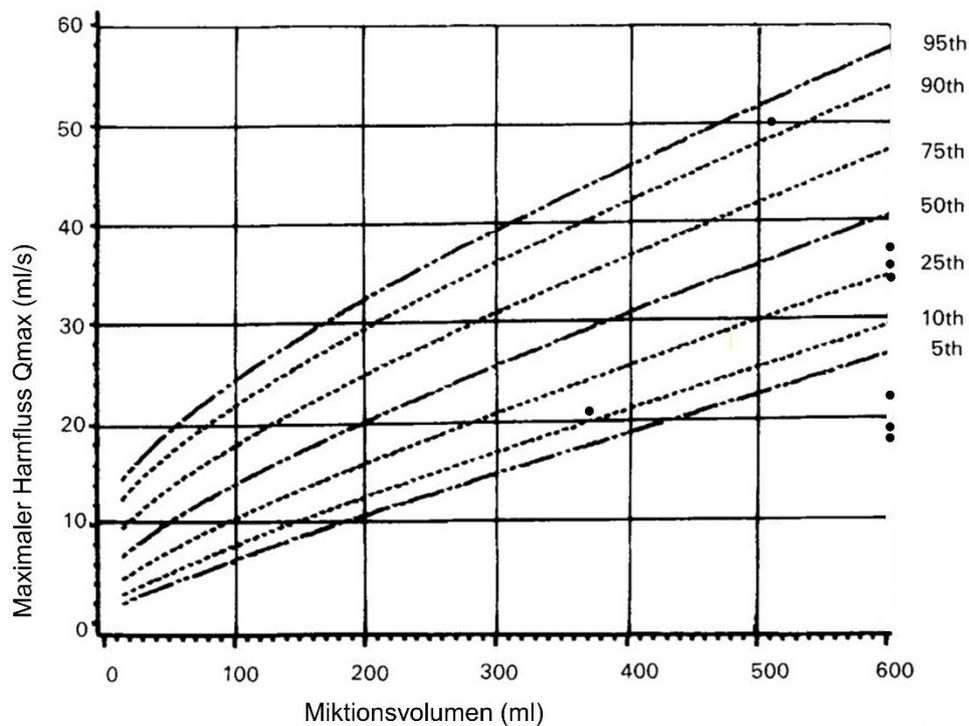


Abb. 27: Liverpool-Nomogramm der Väter. Dargestellt sind die 95., 90., 75., 50., 25., 10. und 5. Perzentile. Die Punkte entsprechen den Werten der Väter.

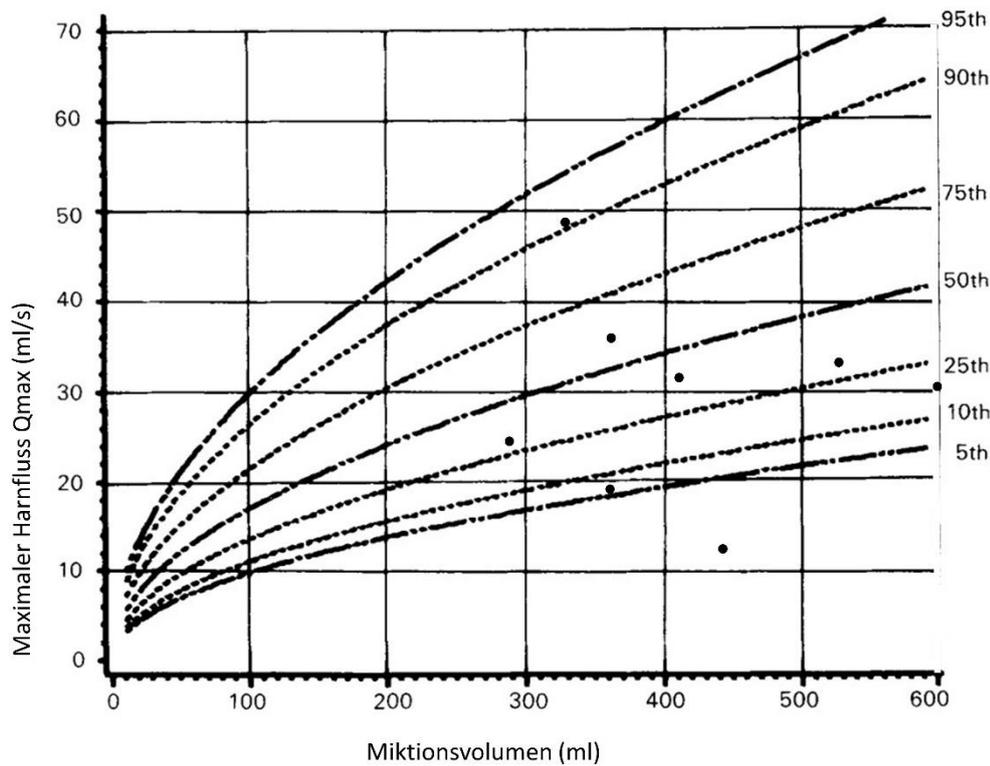


Abb. 28: Liverpool-Nomogramm der Mütter. Dargestellt sind die 95., 90., 75., 50., 25., 10. und 5. Perzentile. Die Punkte entsprechen den Werten der Mütter.

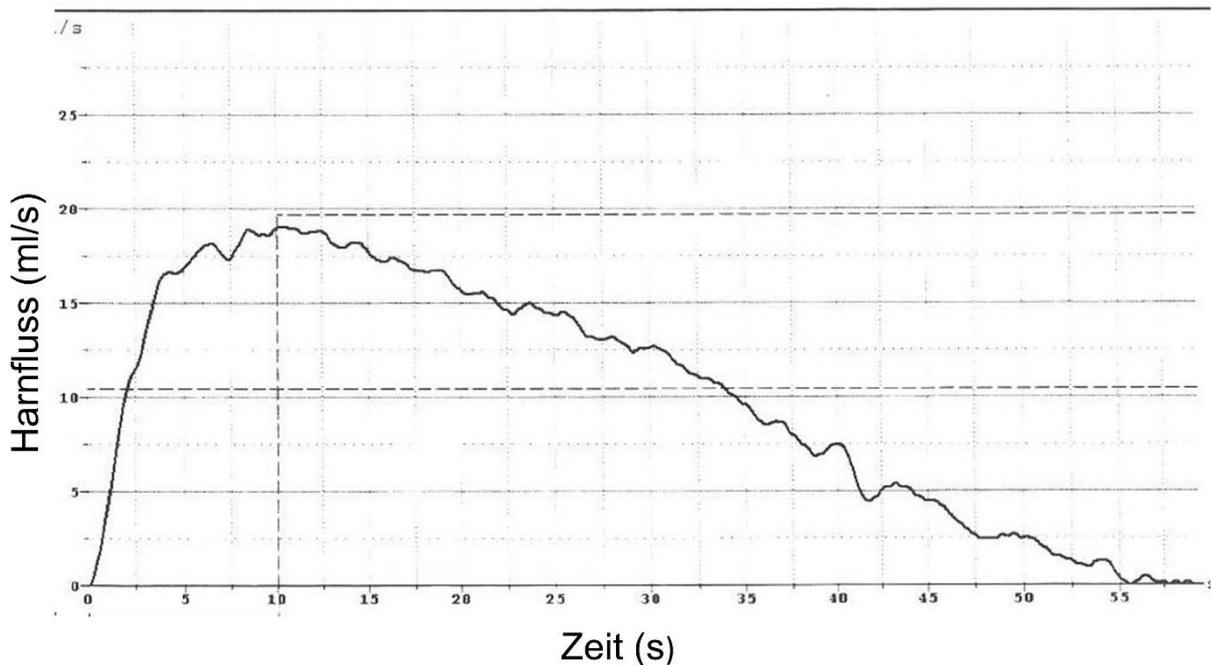
Die Werte eines Drittels der Väter und einer der Mütter (11,1 %) lagen unterhalb der 5. Perzentile.

Die Auswertung der Uroflowmetrie-Kurven ergab bei 66,6 % der Teilnehmenden einen glockenförmigen Normalverlauf und bei jeweils 5,56 % einen abgeflacht glockenförmigen oder plateauförmigen Verlauf. Zwei Proband*innen (11,1 %) zeigten einen intermittierenden Verlauf, der bei dem betroffenen Vater stark und bei der betroffenen Mutter leicht ausgeprägt war (siehe Tab. 8 und Abb. 29, Abb. 30, Abb. 31, Abb. 32).

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung der Uroflowmetrie-Kurvenverläufe nach Geschlecht

	Geschlecht	n (%)
Glockenförmiger Normalverlauf	m	6 (33,3)
	w	6 (33,3)
Abgeflacht glockenförmiger Verlauf (elastische Obstruktion: z. B. BPH)	m	1 (5,56)
	w	0
Plateauförmiger Verlauf (Starre Obstruktion: z. B. Urethralstenose, PUV)	m	0
	w	1 (5,56)
Intermittierender Verlauf (Erhöhter intrabdomineller Druck: z. B. Bladder-Outlet-Obstruktion)	m	1 (5,56)
	w	1 (5,56)
Sägezahnartiger Verlauf (Detrusor Sphinkter Dyskoordination: z. B. hohe Rückenmarksverletzung)	m	0
	w	0

BPH = benigne Prostat hyperplasie; m = männlich; PUV = Posteriore Urethralklappe; w = weiblich

**Abb. 29:** Abgeflacht glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei einem Vater (Familie 6)

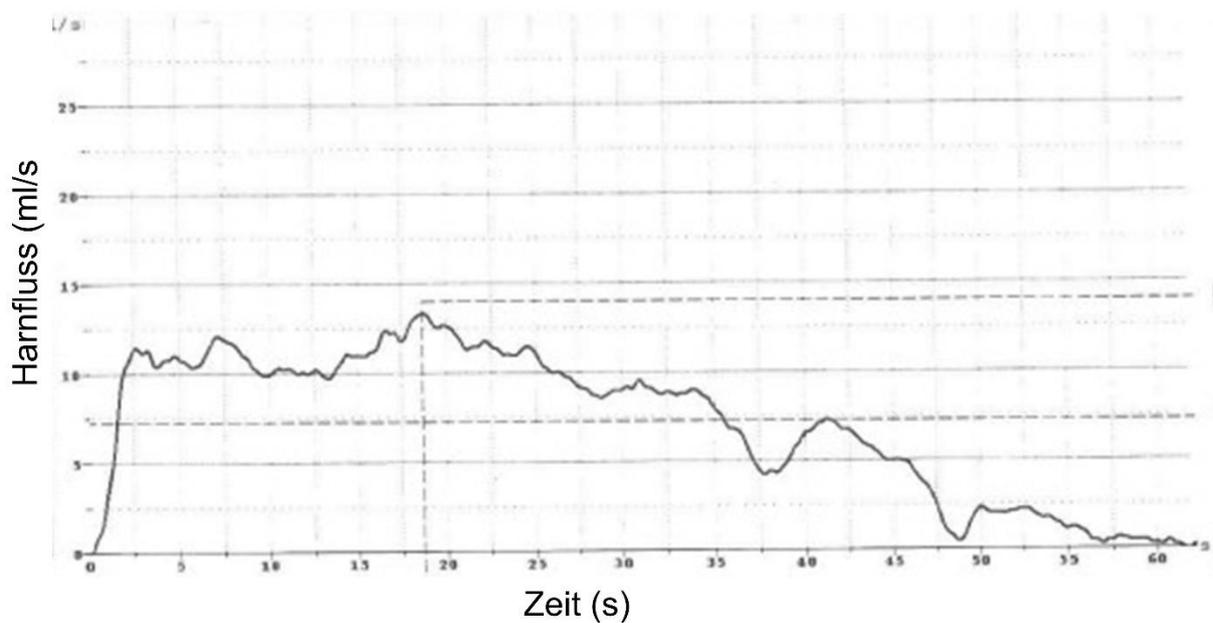


Abb. 30: Plateauförmiger Verlauf in der Uroflowmetrie bei einer Mutter (Familie 8)

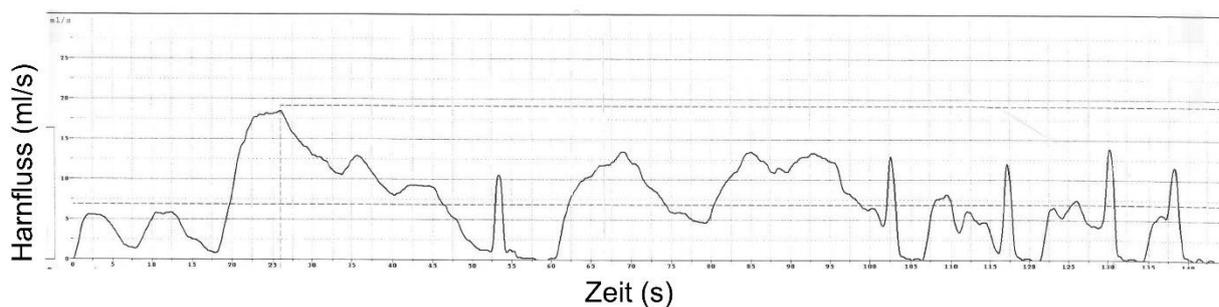


Abb. 31: Intermittierender Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei einem Vater (Familie 2)

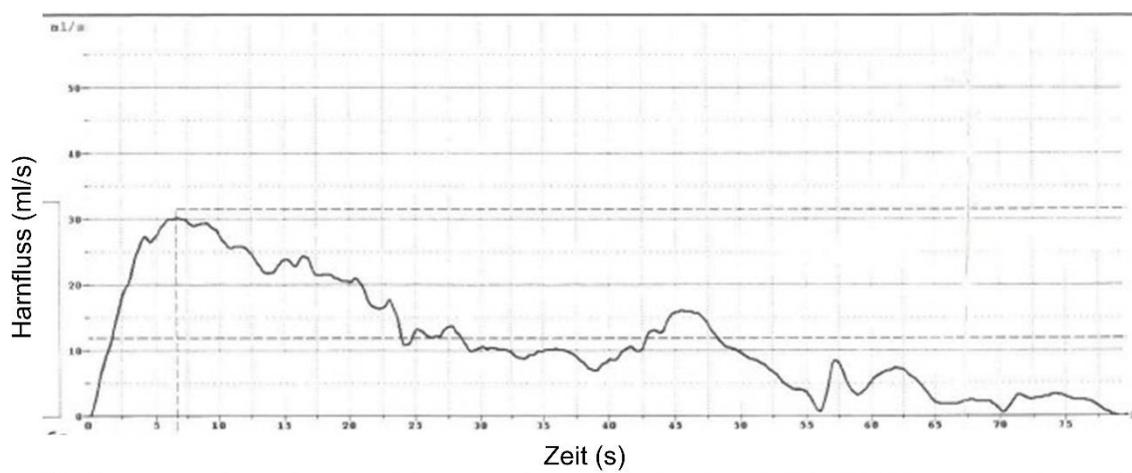


Abb. 32: Leicht intermittierender Verlauf in der Uroflowmetrie bei einer Mutter (Familie 2)

Alle weiteren Uroflowmetrie Kurven Befunde finden sich im Anhang (Abb. 39–50).

3.6 Sonographische Befunde

3.6.1 Hydronephrose

Bei einem Vater (5,56 %) wurde eine Hydronephrose Grad I links festgestellt (siehe Abb. 33 und Abb. 34). Die sonographischen Befunde der anderen Proband*innen waren unauffällig (94,44 %).

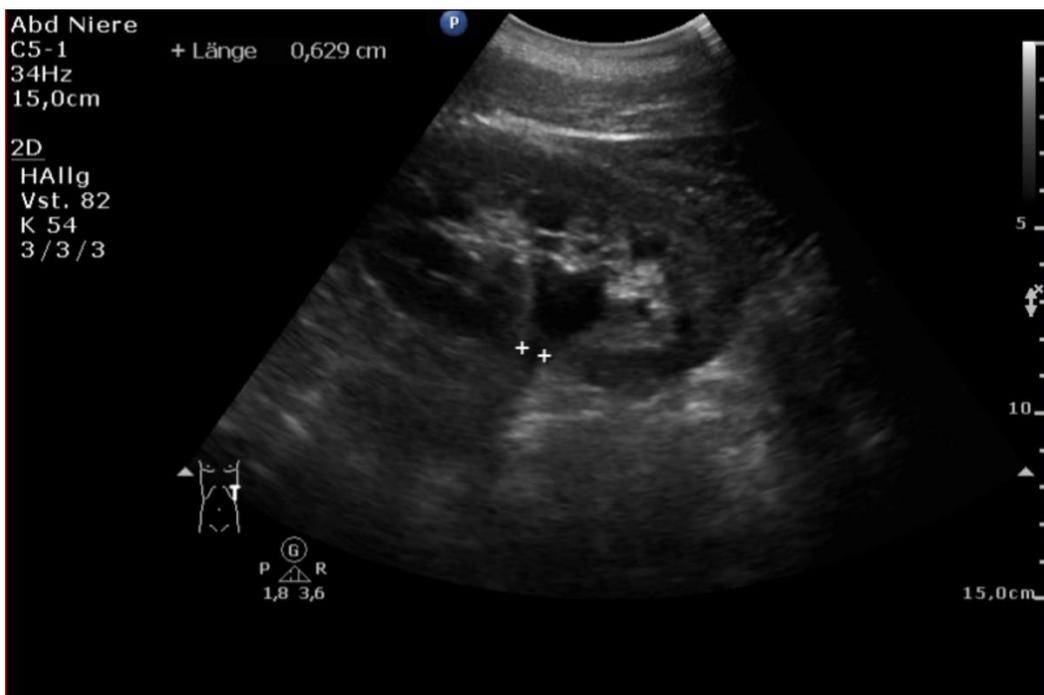


Abb. 33: Linke Niere im Sagittalschnitt – Hydronephrose Grad I

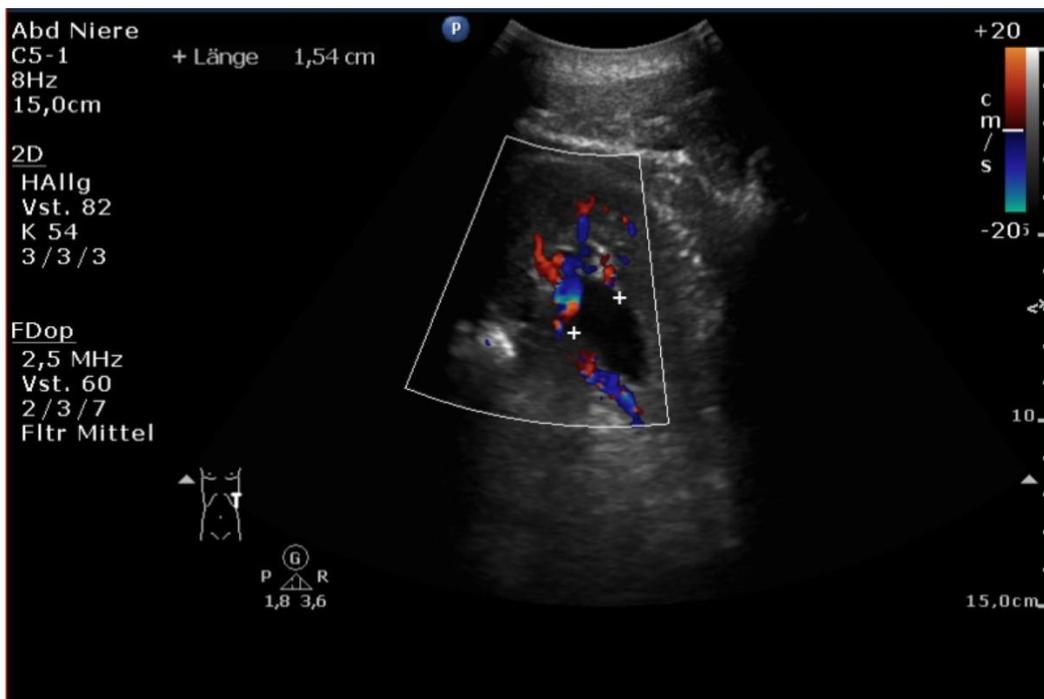


Abb. 34: Linke Niere im Transversalschnitt – Hydronephrose Grad I

3.6.2 Sonographische Restharnmessung

Bei einer Familie wurde die genaue Restharnmenge aufgrund eines technischen Fehlers nicht gespeichert. Es wurde jedoch schriftlich festgehalten, dass sie bei beiden Elternteilen unterhalb der festgelegten Grenzwerte von 50 bzw. 30 ml lag.

Bei den Vätern betrug das sonographisch gemessene Restharnvolumen durchschnittlich 79,53 ml (SD = 114,29 ml; Median = 35,45 ml). Bei vier Vätern (44,4 %) lag das Restharnvolumen oberhalb des Grenzwertes von 50 ml (siehe Abb. 35 und Tab. 9). Bei den Müttern wurden durchschnittlich 20,62 ml (SD = 15,31 ml; Median = 17,75 ml) Restharn gemessen. Die Restharnmenge von zwei Müttern (22,2 %) lag oberhalb des Grenzwertes von 30 ml (siehe Abb. 36 und Tab. 9).

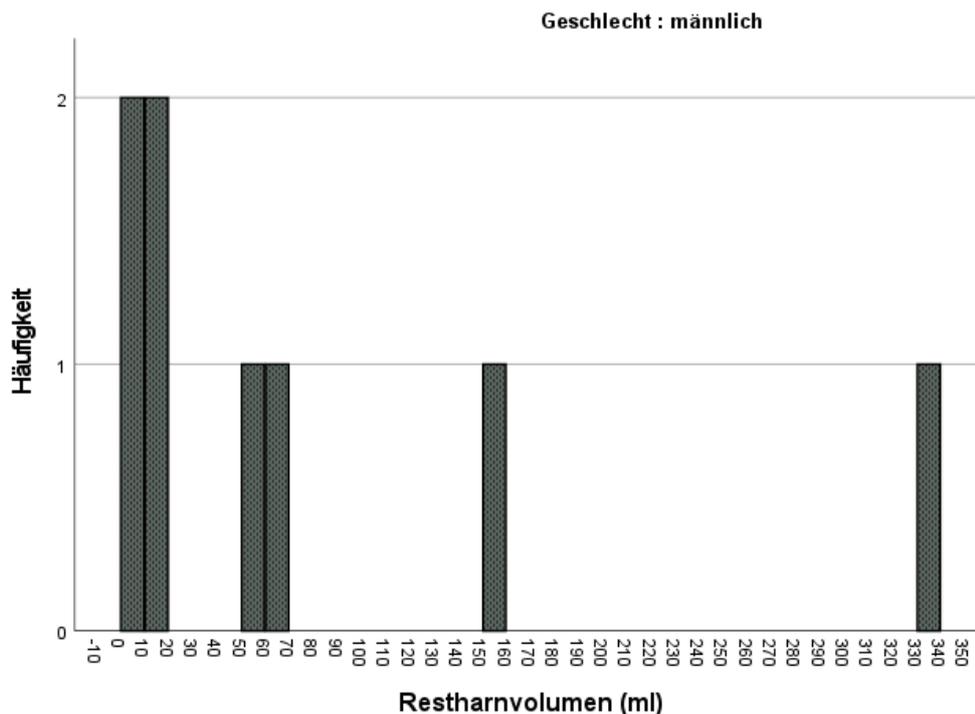


Abb. 35: Häufigkeitsverteilung des sonographisch gemessenen Restharnvolumens bei den Vätern

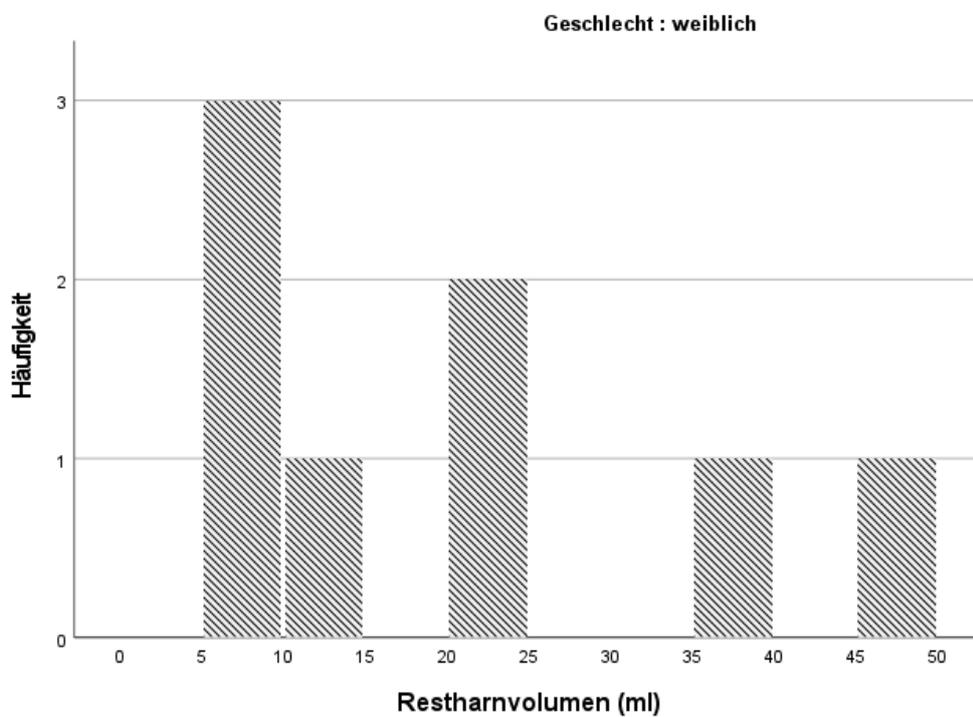


Abb. 36: Häufigkeitsverteilung des sonographisch gemessenen Restharnvolumens bei den Müttern

Tab. 9: Sonographisch gemessene Restharmengen nach Geschlecht

	Restharnvolumen (ml)	
	Männer (n=8)	Frauen (n=8)
Mittelwert (SD)	79,5 (114,29)	20,6 (15,31)
Median	35,5	17,8

SD = Standardabweichung

3.7 Laborergebnisse

Die Ergebnisse der im März 2022 vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn ausgewerteten Serumproben sind in Tab. 10 dargestellt.

Bei einer Mutter (5,56 %) fiel eine gegenüber dem Referenzbereich leicht erniedrigte Harnstoff-Serumkonzentration von 15,7 mg/dL auf (Referenzbereich 16,6–48,5 mg/dL). Die Harnstoff-Werte aller anderen Proband*innen (94,5 %) lagen im Normbereich.

Ein Vater (5,56 %) hatte mit 0,98 mg/L einen leicht erhöhten Cystatin-C-Wert (Referenzbereich 0,61–0,95 mg/L). Bei diesem Vater lag die Cystatin-C-basierte eGFR mit 89 ml/min knapp unter dem Normwert von >90 ml/min. Bei den anderen Teilnehmer*innen (94,5 %) lag der Cystatin-C-Wert und die Cystatin-C-basierte eGFR im Normbereich.

Der Kreatinin-Serumwert lag bei allen Proband*innen im vom Hersteller angegebenen Normbereich (Frauen 0,50–0,90 mg/dL; Männer 0,70–1,20 mg/dL). Ein Vater und eine Mutter (11,1 %) zeigten Kreatinin-basierte eGFR unter dem Grenzwert von > 90 ml/min. Alle anderen Proband*innen (88,9 %) erreichten normwertige auf Kreatinin basierende eGFR.

Tab. 10: Nierenretentionsparameter nach Geschlecht (n = 18)

	Serum-Harnstoff [mg/dl]		Serum-Kreatinin [mg/dl]		Serum-Cystatin-C [mg/L]	
	m	w	m	w	m	w
M (SD)	27,87 (4,39)	24,61 (6,42)	0,95 (0,08)	0,74 (0,12)	0,85 (0,08)	0,78 (0,09)
25. Perzentile	24,5	18,7	0,89	0,65	0,80	0,72
50. Perzentile	27,6	25,3	0,95	0,78	0,85	0,75
75. Perzentile	32	28,6	1,03	0,81	0,90	0,86

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

4 Diskussion

4.1 Demographie des Patientenkollektivs

Die vorliegende Studie untersuchte erstmals systematisch eine Elternkohorte von Kindern mit LUTO mit dem Ziel, das Auftreten von LUTO-ähnlichen Harntransportstörungen zu detektieren.

Zwischen 2014 und 2020 wurden 42 Familien von mit LUTO betroffenen Kindern in die Datenbank der CURE-NET aufgenommen. Hiervon hatten 10 Familien der Rekrutierung zu weiteren Studien nicht zugestimmt. Bei 5 Familien hatte aufgrund von Auffälligkeiten bei einem Elternteil bereits eine urologische Diagnostik stattgefunden, deren Ergebnisse vorlagen, weshalb von einer erneuten urologischen Untersuchung im Rahmen der Studie abgesehen wurde (siehe Tab. 2). Mit den in der Studie genutzten Untersuchungen war eine Unterscheidung zwischen einer angeborenen LUTO und Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) nicht eindeutig möglich. Vor dem 50. Lebensjahr liegt die Inzidenz für eine BPH $< 0,3\%$ und steigt mit fortschreitendem Alter stark an (Verhamme et al., 2002). Daher wurden zwei Familien mit Vätern >50 Jahren aus der Studie ausgeschlossen. Bei einer Familie wurde von einer Kontaktaufnahme aus Respekt vor der Trauer der Familie abgesehen, da das Kind zwischenzeitlich an den Folgen der LUTO verstorben war.

Die 24 verbleibenden Elternpaare wurden kontaktiert, mit 19 kam es zu einem Telefongespräch. 9 Paare willigten zur Teilnahme an der Studie ein. Drei Paare standen der Studie aus verschiedenen Gründen ablehnend gegenüber. Sieben Paare nahmen aus organisatorischen Gründen nicht an der Studie teil. Der am häufigsten genannte Grund war ein langer Anfahrtsweg. Viele Paare wären bereit gewesen, im Rahmen einer Routineuntersuchung ihres erkrankten Kindes im betreuenden Zentrum an der Studie teilzunehmen.

Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll Eltern von Kindern mit LUTO an ihrem behandelnden Zentrum zu rekrutieren. Zur Erhöhung der Teilnehmerzahl trotz niedriger Inzidenz wäre außerdem eine multizentrische Studie sinnvoll. Beides würde auch einem Selektionsbias entgegenwirken, der durch die freiwillige Teilnahme entsteht. Durch eine angepasste Rekrutierung könnte Eltern mit eingeschränkter Mobilität oder weniger Interesse

an wissenschaftlicher Grundlagenforschung sowie Eltern mit schwer kranken, pflegeintensiven Kindern die Teilnahme an der Studie erleichtert werden.

Das durchschnittliche Alter der Proband*innen betrug zum Studientermin 33,5 Jahre (SD = 4,78 Jahre). Das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt des Indexpatienten betrug 30 Jahre (SD = 3,35 Jahre) und das der Väter 30,22 Jahre (SD = 2,64 Jahre). Das Durchschnittsalter war damit vor allem bei den Vätern etwas geringer als das vom statistischen Bundesamt angegebene Alter für die deutsche Bevölkerung bei der Geburt eines Kindes im Jahr 2019 (Männer 34,6 Jahre, Frauen 31,5 Jahre) (Statistisches Bundesamt, 16.10.2020), was sich durch den Ausschluss von Vätern >50 Jahre erklären lässt.

Bei allen Indexpatienten handelte es sich um Jungen. Sie wurden zwischen 2007 und 2020 geboren. Wie in der Literatur beschrieben, kam als häufigste Form von LUTO die PUV (88,8 %) vor, gefolgt von einer Urethralstenose (11,1 %) (Malin et al., 2012).

Als Kontrollgruppen zum Vergleich mit den vorliegenden Daten wurden verschiedene Kollektive aus der Literatur verwendet. Dabei wurde auf eine möglichst gleiche Altersverteilung geachtet, um altersbedingte physiologische und anatomische Veränderungen (z. B. Blasensenkung, BPH) als Ursache für eine urethrale Obstruktion auszuschließen. Dennoch waren die Kohorten in ihrer Altersstruktur oft inhomogen, was den Vergleich der Daten mit den vorliegenden Studienergebnissen erschwerte. Ein möglicher Lösungsansatz für künftige Untersuchungen wäre die Aufnahme einer Kontrollgruppe mit vergleichbaren demographischen Daten.

4.2 Anamnesebogen

Der Anamnesebogen diente der systematischen Erfassung der Krankengeschichte inklusive möglicher Ausschlusskriterien und Aborte.

4.2.1 Ausschlusskriterien

Eine Inkontinenz kann ein Anzeichen für eine Blasensenkung sein. Zwei Mütter gaben eine leichte Belastungsinkontinenz ohne diagnostizierte Blasensenkung an. Ein Therapiebedarf bestand nicht. Daher wurden beide Mütter in die Studie eingeschlossen.

4.2.2 Vorerkrankungen und vorangegangene Operationen

Die Fragen nach Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wurde offen gestellt, um eine mögliche, bisher unbekannte Assoziation zu LUTO zu detektieren. Die Häufigkeit der Krankheitsbilder wurden mit Angaben zu Prävalenzen aus der Literatur verglichen. Ein Vater (5,56 %) gab ein Asthma bronchiale an. Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt im Erwachsenenalter in Deutschland bei circa 5 % (Nowak et al., 1996). Ein weiterer Vater (5,56 %) litt an einer Neurodermitis, deren Prävalenz in Deutschland im Erwachsenenalter 1–3 % beträgt (Schmitt et al., 2009). Eine Mutter (5,56 %) gab eine Kälteurtikaria als Vorerkrankung an. Zur Prävalenz dieser Erkrankung konnten keine Angaben in der Literatur gefunden werden. Ein Vater (5,56 %) litt in der Kindheit an Gallensteinen und im Jugendalter an einer daraus resultierenden biliären Pankreatitis. Im Erwachsenenalter fiel eine asymptomatische, idiopathische Hämaturie auf. Gallensteine im Kindesalter sind mit einer Prävalenz von 0,10–0,14 % selten und mit hämolytischen Erkrankungen assoziiert (Reif et al., 1991). Die Prävalenz der asymptomatischen Hämaturie beträgt im Erwachsenenalter 4–5 % (Bolenz et al., 2018). Aufgrund der kleinen Patientenkohorte fiel die Einordnung der Häufigkeit der erhobenen Vorerkrankungen schwer. Unter Berücksichtigung der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung erschien das Vorhandensein von Gallensteinen im Kindesalter bei einem Vater unwahrscheinlich. Ein Zusammenhang zwischen Gallenstein-auslösenden Erkrankungen im Kindesalter und LUTO konnte nicht nachgewiesen werden. Die Häufigkeit der anderen Vorerkrankungen entsprach den Prävalenzdaten der Literatur.

Der Frage nach vorangegangenen Operationen diente der Identifizierung möglicher Störfaktoren für die vorliegende Auswertung. Von besonderem Interesse waren Operationen am Urogenitaltrakt oder in seiner anatomischen Nähe. Erwartungsgemäß gaben mehrere Mütter pränatale Shunt-Operationen und Kaiserschnitte an. Weitere Eingriffe waren Appendektomien (1 Mutter, 1 Vater), Cholezystektomien (1 Vater), Leistenhernien-Operationen (1 Vater), Konisationen (1 Mutter), Vasektomien (1 Vater) und Zirkumzisionen (1 Vater). Komplikationen (z. B. Verletzung des Harntrakts) traten während der Operationen nicht auf, so dass davon auszugehen ist, dass die Operationen die Daten nicht beeinflusst haben.

4.2.3 Harnwegsinfekte (HWI) und Pyelonephritiden im Kindes- und Erwachsenenalter

Bei einer spät diagnostizierten LUTO können rezidivierende HWI das einzige Symptom sein. In einer gesonderten Frage wurde daher speziell nach HWI im Kindes- und Erwachsenenalter gefragt. Auch Pyelonephritiden wurden erfragt.

Mütter

Sieben von neun Müttern (77,7 %) gaben an, mindestens einen diagnostizierten HWI in ihrem Leben gehabt zu haben. Bei drei Müttern (33,3 %) war mindestens ein HWI bereits in der Kindheit oder Jugend aufgetreten. Zusätzlich gab es bei einer Mutter einen anamnestischen Verdacht auf einen HWI in der Kindheit. Im Vergleich dazu gaben in einer repräsentativen Erhebung aus Großbritannien nur 37 % der Frauen über 16 Jahre an, mindestens eine HWI in ihrem Leben gehabt zu haben (Butler et al., 2015). Die Inzidenz für HWI im Kindesalter liegt für Mädchen bei 3–8 % (Bialek et al., 2018). Die erhöhte Prävalenz von HWI bei den Müttern der vorliegenden Kohorte könnte als Hinweis auf das Vorliegen von Harntransportstörungen gewertet werden. Bei den meisten Müttern handelte es sich jedoch um sporadische HWI. Nur zwei Mütter (22,2 %) durchlebten Phasen mit rezidivierenden HWI, eine davon in der Kindheit eine im Erwachsenenalter. Pyelonephritiden wurden nicht berichtet.

Väter

In der vorliegenden Kohorte berichteten drei Väter (33,3 %) von Symptomen eines HWI oder einer Pyelonephritis in der Kindheit oder im Erwachsenenalter. Studien zur Lebenszeitprävalenz für HWI und Pyelonephritiden existieren für Männer nicht. Die HWI-Inzidenz liegt für Jungen bei 1–2 % und für Männer bei 1,65 % (den Heijer, Casper D J et al., 2012; Bialek et al., 2018). Da in den vorliegenden Fällen die ärztliche Diagnose eines HWI oder einer Pyelonephritis fehlte, wurde die erhöhte Prävalenz nicht als Auffälligkeit gewertet.

4.2.4 Anzahl der Miktionen in 24 Stunden

In der Literatur wird die normale Miktionsfrequenz meist mit 4–7 Miktionen/Tag angegeben. van Haarst et al. (2004) erhoben die altersabhängige Miktionsfrequenz von 1152 Frauen und Männern über 20 Jahren ohne Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Da das mittlere

Alter der vorliegenden Kohorte 33,5 Jahre (SD = 4,78 Jahre) betrug, wurden die Daten mit der Altersgruppe 30–39 Jahre verglichen (siehe Tab. 11). Die mittlere Miktionsfrequenz in 24 Stunden war normalverteilt (siehe Tab.) und lag in der vorliegenden Studienpopulation etwas höher als bei van Haarst et al. (2004). Ein signifikanter Unterschied zwischen Literaturkohorte und Studienkohorte zeigte sich jedoch nicht. (siehe Tab. 12 u. Tab. 13) Da die Miktionsfrequenz lediglich retrospektiv erfragt wurde, ist ein Recall-Bias anzunehmen. Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll, die Eltern bereits vor dem Studientermin einen 24-h-Miktionsfrequenz-Fragebogen ausfüllen zu lassen, den sie dann zum Studientermin mitbringen.

Tab. 11: Ergebnisse Miktionsfrequenz Literaturkohorte (van Haarst et al. (2004) vs. Studienkohorte

		van Haarst et al. (Alter 30–39 Jahre)		Studienkohorte (M = 33,5 Jahre)	
Geschlecht		m	w	m	w
n		114	127	9	9
Miktions in 24 h	M (SD)	6,46 (2,31)	7,14 (2,11)	6,78 (1,86)	7,67 (3,74)
	Median			7	7
Miktions pro Tag	M (SD)	5,80 (1,97)	6,38 (1,83)	6,44 (1,94)	7,33 (3,35)
	Median			6	7
Miktions pro Nacht	M (SD)	0,66 (0,77)	0,76 (0,84)	0,33 (0,5)	0,33 (0,5)
	Median			0	0

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

Tab. 12: Einstichproben z-Test- Miktionsfrequenz Literaturkohorte (van Haarst et al. (2004) vs. männliche Studienkohorte

m	M (SD) Median	van Haarst et al. (Alter 30–39 Jahre)	Studienkohorte (M = 33,5 Jahre)	Einstichproben z-Test
n		114	9	
Miktionen in 24 h	M (SD)	6,46 (2,31)	6,78 (1,86)	p=0,68
	Median		7	
Miktionen pro Tag	M (SD)	5,80 (1,97)	6,44 (1,94)	p=0,33
	Median		6	
Miktionen pro Nacht	M (SD)	0,66 (0,77)	0,33 (0,5)	p=0,05 ¹
	Median		0	

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

¹ wenn die Normalverteilungsbedingung nicht gegeben ist, dann wird hier der p-Wert des Einstichproben Wilcoxon Test angegeben

Tab. 13: Einstichproben z-Test- Miktionsfrequenz Literaturkohorte (van Haarst et al. (2004) vs. weibliche Studienkohorte

w	M (SD) Median	van Haarst et al. (Alter 30–39 Jahre)	Studienkohorte (M = 33,5 Jahre)	Einstichproben z-Test
n		127	9	
Miktionen in 24 h	M (SD)	7,14 (2,11)	7,67 (3,74)	p=0,45
	Median		7	
Miktionen pro Tag	M (SD)	6,38 (1,83)	7,33 (3,35)	p=0,12
	Median		7	
Miktionen pro Nacht	M (SD)	0,76 (0,84)	0,33 (0,5)	p=0,05 ¹
	Median		0	

w= weiblich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

¹ wenn die Normalverteilungsbedingung nicht gegeben ist, dann wird hier der p-Wert des Einstichproben Wilcoxon Test angegeben

4.2.5 Bestehende Schwangerschaften und Aborte

In der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Veränderungen des Harntraktes, die die Testergebnisse dieser Studie verfälschen könnten. In der Literatur werden Veränderungen am Harntrakt vor allem ab dem zweiten Trimester beschrieben, sodass schwangere Mütter nur eingeschlossen wurden, wenn sie sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im ersten Trimester befanden (FitzGerald und Graziano, 2007). Zwei Mütter (22,2 %) waren beim Untersuchungstermin schwanger, eine davon in der 9. und eine in der 12. SSW. Bei der Auswertung der Ergebnisse fiel die Differenzierung zwischen der Schwangerschaft und den gesuchten LUTO-Minimalvarianten als mögliche Auslöser für Auffälligkeiten trotz des frühen Stadiums der Schwangerschaft schwer. Für zukünftige Studien sollten auch Frauen mit Schwangerschaften im ersten Trimester von der Rekrutierung ausgeschlossen werden.

Eine LUTO ist bei schwerem Ausprägungsgrad mit einer erhöhten fetalen Mortalität assoziiert, daher wurde in der vorliegenden Kohorte die Prävalenz von Aborten erhoben. Eine Mutter (11,1 %) berichtete über einen Abort in der Frühschwangerschaft (10. SSW). Cohain et al. (2017) werteten über 50.000 Krankendaten von Patientinnen, die mindestens ein Kind zur Welt gebracht hatten, aus. 43 % der Frauen hatten mindestens eine spontane Fehlgeburt erlebt. In der mit der vorliegenden Studie vergleichbaren Altersgruppe von 33 Jahren betrug der Anteil mit einer spontanen Fehlgeburt etwa 50 %. Somit waren Fehlgeburten in der vorliegenden Kohorte deutlich unterrepräsentiert, was der initialen Annahme einer erhöhten Fehlgeburtenrate widerspricht. Aufgrund der niedrigen Teilnehmer*innenanzahl sind definitive Aussagen zu dieser Thematik nicht möglich. Vorstellbar ist auch ein Response-Bias. Für zukünftige Studien sollte vorab ein anonymer Fragebogen verschickt werden, um den Response-Bias zu reduzieren.

4.3 International Prostate Symptome Score (IPSS)

Der IPSS wurde für Männer mit Prostatahyperplasie entworfen, hat sich aber inzwischen für die Erhebung von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) bei Männern und Frauen etabliert. Zum Nachweis von Symptomen, die auf eine Verengung der unteren Harnwege hindeuten können, wurde in der vorliegenden Studie der IPSS- Fragebogen mit allen Teilnehmer*innen ausgefüllt.

Im Mittel erzielten die Väter einen IPSS-Gesamtwert von 2,22 Punkten (SD = 2,05 Punkte). Die Mütter erreichten durchschnittlich 3,33 Punkte (SD = 4,69 Punkte). Bei 18 der 19 Proband*innen lag der Wert im Bereich milder Symptome. Eine Mutter erreichte 15 Punkte, was einer mittleren Symptomatik entsprach. Punktwerte im Bereich der Kategorie schwere Symptome kamen nicht vor. Auffällig waren die Ergebnisse zu den Fragen bezüglich der Entleerungsstörungen der Blase beim Wasserlassen (Item 1) und des mehrfachen Wasserlassens innerhalb von 2 Stunden (Item 2). Mehr als die Hälfte der Teilnehmenden beider Geschlechter hatte hier – wenn auch selten – Symptome. Beide Symptome ließen sich mit dem Vorhandensein von Restharn erklären, der sich bei drei der symptomatischen Väter in der Sonographie bestätigte.

In der Literatur fand sich keine IPSS-Studie mit einer Kohorte gesunder Proband*innen mit vergleichbarer Altersstruktur. Booth et al. (2018) veröffentlichten alters- und geschlechtsspezifische Normwerte für den IPSS. Die mit 60–64 Jahren jüngste dort berücksichtigte Altersgruppe wurden für den Vergleich (siehe Tab. 14) herangezogen. Erwartungsgemäß lagen die Werte der deutlich jüngere Studienpopulation (M = 33,5 Jahre) bei den IPSS-Items und beim Gesamtscore teils auch signifikant niedriger als die der Vergleichspopulation (siehe Tab. 15). Einschränkungen bei der Vergleichbarkeit der Mittelwerte ergaben sich aus der fehlenden Normalverteilung der Ergebnisse für den IPSS-Gesamtwert (siehe Tab. 23) sowie durch die große Altersdifferenz der beiden Kohorten. Für zukünftige Studien wäre eine Kontrollgruppe mit ähnlicher Altersstruktur sinnvoll.

Tab. 14: Ergebnisse des International Prostate Symptome Score (IPSS) – Literaturkohorte (Booth et al., (2018)) vs. Studienkohorte

	Geschlecht	Booth et al. (Alter 60–64 Jahre) m/w n=161/166	Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre) m/w n=9/9	
		M (SD)	M (SD)	Median
Q1	m	0,92 (1,37)	0,67 (0,71)	1
	w	0,59 (1,08)	0,56 (0,53)	1
Q2	m	1,34 (1,29)	0,67 (0,71)	1
	w	1,21 (1,33)	1 (0,99)	1
Q3	m	0,83 (1,36)	0,33 (1)	0
	w	0,45 (0,97)	0,33 (1)	0
Q4	m	1,01 (1,45)	0,11 (0,33)	0
	w	1,12 (1,55)	0,33 (1)	0
Q5	m	1,08 (1,46)	0,11 (0,33)	0
	w	0,52 (1,02)	0,56 (1,33)	0
Q6	m	0,41 (0,93)	0	0
	w	0,16 (0,62)	0,33 (1)	0
Q7	m	1,54 (1,35)	0,33 (0,50)	0
	w	1,34 (1,22)	0,22 (0,44)	0
IPSS-Gesamt	m	7,16 (6,73)	2,22 (2,05)	2
	w	5,37 (5,39)	3,33 (4,96)	2

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich. **Items:** Q1 = Entleerungsstörungen der Blase beim Wasserlassen; Q2: wiederholtes Wasserlassen innerhalb von zwei Stunden; Q3: Harnstottern; Q4: Schwierigkeiten beim Hinauszögern des Wasserlassens; Q5: schwacher Harnstrahl beim Wasserlassen; Q6: Notwendigkeit des Pressens beim Wasserlassen; Q7: nächtliches Urinieren; Q8: Beurteilung der Symptome beim Wasserlassen

Tab. 15: Einstichproben z-Test- Ergebnisse des International Prostate Symptome Score (IPSS) – Literaturkohorte (Booth et al., (2018)) vs. Studienkohorte

	Geschlecht	Booth et al. (Alter 60–64 Jahre) m/w n=161/166	Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre) m/w n=9/9	Einstichproben z-Test
		M (SD)	M (SD)	
Q1	m	0,92 (1,37)	0,67 (0,71)	p= 0,72 ¹
	w	0,59 (1,08)	0,56 (0,53)	p= 0,39 ¹
Q2	m	1,34 (1,29)	0,67 (0,71)	p= 0,04 ¹
	w	1,21 (1,33)	1 (0,99)	p= 0,64
Q3	m	0,83 (1,36)	0,33 (1)	p= 0,10 ¹
	w	0,45 (0,97)	0,33 (1)	p= 0,10 ¹
Q4	m	1,01 (1,45)	0,11 (0,33)	p= 0,005 ¹
	w	1,12 (1,55)	0,33 (1)	p= 0,10 ¹
Q5	m	1,08 (1,46)	0,11 (0,33)	p= 0,005 ¹
	w	0,52 (1,02)	0,56 (1,33)	p= 0,13 ¹
Q6	m	0,41 (0,93)	0	n.a.
	w	0,16 (0,62)	0,33 (1)	p= 0,10 ¹
Q7	m	1,54 (1,35)	0,33 (0,50)	p= 0,007 ¹
	w	1,34 (1,22)	0,22 (0,44)	p= 0,006 ¹
IPSS- Gesamt	m	7,16 (6,73)	2,22 (2,05)	p= 0,009 ¹
	w	5,37 (5,39)	3,33 (4,96)	p= 0,12 ¹

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich. **Items:** Q1 = Entleerungsstörungen der Blase beim Wasserlassen; Q2: wiederholtes Wasserlassen innerhalb von zwei Stunden; Q3: Harnstottern; Q4: Schwierigkeiten beim Hinauszögern des Wasserlassens; Q5: schwacher Harnstrahl beim Wasserlassen; Q6: Notwendigkeit des Pressens beim Wasserlassen; Q7: nächtliches Urinieren; Q8: Beurteilung der Symptome beim Wasserlassen

n.a.= nicht anwendbar

¹ wenn die Normalverteilungsbedingung nicht gegeben ist, dann wird hier der p-Wert des Einstichproben Wilcoxon Test angegeben

4.4 Familienanamnese - Stammbaum

Das Erstellen von Stammbäumen mit den Proband*innen diene der systematischen Erhebung der Familienanamnese und ggf. der Beschreibung des Erbgangs bei familiärer LUTO. Um auch Familienangehörigen mit subklinischen LUTO-Formen zu erfassen, wurden nicht nur bekannte LUTO-Fälle in der Familie erhoben, sondern auch nach HWI oder Pyelonephritiden gefragt. Bei weiblichen Familienangehörigen wurden zudem spontane Aborte erfragt. Bei der Erstellung der Stammbäume konnten zwei Familien mit familiärer LUTO identifiziert werden.

Beim Indexpatient von Familie 6 wurde die LUTO pränatal diagnostiziert und mittels VAS therapiert. Postnatal wurde mittels Urethrozystoskopie eine Urethralstenose diagnostiziert und der Verdacht auf eine PUV geäußert. Nebenbefundlich wurde ein Leistenhoden diagnostiziert. Die Schwester und der Vater des Patienten sind gesund. Der Bruder des Vaters leidet unter Nierensteinen. Die Großmutter des Indexpatienten väterlicherseits litt unter HWI und Pyelonephritiden in der Kindheit. Bei ihrer Schwester wurde nach häufigen HWI und einer Inkontinenz im jungen Erwachsenenalter eine Urethralstenose diagnostiziert. Die Mutter der Verwandten mit Urethralstenose (Urgroßmutter des Indexpatienten) litt unter HWI und Pyelonephritiden im Kindes- und Erwachsenenalter. Bei der Mutter des Indexpatienten und ihrer Schwester traten in der Kindheit HWI auf. Die Großmutter des Indexpatienten mütterlicherseits litt an HWI im Kindes- und Erwachsenenalter (siehe Abb. 20).

Auch bei Familie 3 wurde eine familiäre LUTO festgestellt. Beim Indexpatient wurde pränatal eine PUV diagnostiziert. Die Mutter war zum Zeitpunkt des Studientermins erneut schwanger. Sie gab einzelne HWI in der Kindheit an. Beide Eltern der Mutter, ein Bruder und dessen Sohn seien gesund. Der Vater des Indexpatienten litt in der Kindheit unter Gallensteinen. Im Erwachsenenalter fiel eine asymptomatische, idiopathische Hämaturie auf. Eine Episode mit Hämaturie und Fieber könnte retrospektiv als fieberhafter HWI interpretiert werden. Die Großmutter väterlicherseits litt im Erwachsenenalter unter HWI. Als junge Frau hatte sie einen Harnverhalt, die Ursache war dem Vater nicht bekannt. Außerdem wusste der Vater von einem spontanen Spätabort. Einige Monate nach dem Studientermin wurde auch bei dem zum Zeitpunkt des Treffens noch ungeborenen Geschwisterkind des Indexpatienten LUTO diagnostiziert (siehe Abb. 17).

In den Generationen der Familie 6 zeigten sich unterschiedliche LUTO-Ausprägungsgrade von diskreten Symptomen (z. B. HWI) über eine Inkontinenz im jungen Erwachsenenalter bis hin zu einer schweren Form beim Indexpatienten, die einen pränatalen Eingriff erforderte. Unterschiedliche Phänotypen bei Urethralstenosen und PUV wurden bei anderen Fällen von familiärer LUTO bereits beschrieben (Schreuder et al., 2008). Erstmals wurden in der vorliegenden Studie aber auch HWI und Aborte dokumentiert, die Hinweise auf eine nicht identifizierte LUTO geben könnten. Durch diese Vorgehensweise wurden bei der Großmutter väterlicherseits der Familie 3 interessante Auffälligkeiten (Harnverhalt, HWI, Abort) identifiziert, die als Hinweise auf eine unentdeckte LUTO-Minimalvariante interpretiert werden können.

In der Literatur werden verschiedene Vererbungsmodi bei familiärer LUTO diskutiert. Dazu zählen X-chromosomal rezessive und autosomal dominante Erbgänge mit reduzierter Penetranz oder eine polygenetische Vererbung (Hanlon-Lundberg et al., 1994; Trembath und Rijhsinghani, 2002).

Der Stammbaum von Familie 6 spricht am ehesten für eine autosomal dominante Vererbung mit reduzierter Penetranz, da die Generation des Vaters übersprungen wurde und eine Schwester des Indexpatienten gesund ist. Auch der Stammbaum von Familie 3 würde zu dieser Vererbungsform passen, ginge man bei der Großmutter väterlicherseits von einer leichten Form der LUTO aus, die die Generation des Vaters übersprungen hat und bei dem Indexpatienten und seinem Bruder wieder phänotypisch sichtbar ist. Eine x-chromosomal rezessive Vererbung kommt hingegen bei beiden Familien nicht infrage.

Über familiäre LUTO gibt es vereinzelte Fallberichte in der Literatur. Der Anteil, den sie bei angeborenen Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege (engl. congenital anomalies of the kidney and the urinary tract, CAKUT), zu denen auch LUTO-Fehlbildungen zählen, ausmachen wird mit 10 % angegeben (Weber, 2012). Die hier vorliegenden Daten lassen vermuten, dass familiäre LUTO-Formen für mehr als 20 % der Fälle verantwortlich sind. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist aber aufgrund der kleinen Patientenkohorte begrenzt.

4.5 Uroflowmetrie

Die Uroflowmetrie ist ein in der Klinik häufig verwendetes nicht invasives Verfahren zur Identifizierung von Harntransportstörungen. Die Auswertung in der vorliegenden Studie erfolgte nach dem Vier-Augen-Prinzip (Autorin der Dissertation/Spezialist auf dem Fachgebiet der Urologie). Laut Jørgensen et al. (1990) erreichen nur Spezialisten bei der Auswertung urodynamischer Tests eine ausreichende Inter-Observer-Reliability.

4.5.1 Miktionsvolumen und Miktionszeit

Alle Teilnehmenden erfüllten die Grundanforderung von 150 ml Miktionsvolumen für ein aussagekräftiges Ergebnis in der Uroflowmetrie (Schäfer et al., 2002). Das mittlere Miktionsvolumen betrug bei den Vätern 662 ml (SD = 189 ml) und bei den Müttern 459 ml (SD = 208 ml). Das durchschnittliche Miktionsvolumen der Mütter der vorliegenden Studie überstieg das Miktionsvolumen gesunder Frauen (Durchschnittsalter: 32 Jahre). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nicht (Kumar et al., 2009) (siehe Tab. 16). In der männlichen Kohorte konnten signifikant höhere Miktionsvolumina im Vergleich zur Studienkohorte beobachtet werden. (siehe Tab. 17). In der vorliegenden Studie könnte eine Overperformance zu den hohen Miktionsvolumina geführt haben, da die Proband*innen gebeten wurden, vor dem Studientermin auf eine ausreichende Trinkmenge zu achten. Zusätzlich wurde auf Harndrang gewartet, um für die Uroflow-Untersuchung zu niedrige Miktionsvolumina zu vermeiden. Für zukünftige Studien wäre es eventuell ausreichend, Getränke beim Untersuchungstermin zur Verfügung zu stellen und Harndrang abzuwarten, ohne die Teilnehmenden zu bitten, im Vorfeld viel zu trinken. Alternativ könnte eine bestimmte Trinkmenge in einem definierten Zeitraum vorgegeben werden.

Die mittlere Miktionszeit der Vätern in der vorliegenden Studie war etwa 15 s länger als die mittlere Miktionszeit der Vergleichsgruppe aus der Literatur (Kumar et al., 2009); die der Mütter war nur unwesentlich länger als die der Vergleichsgruppe (siehe Tab. 16). Signifikante Unterschiede zeigten sich weder bei der männlichen noch bei der weiblichen Kohorte (siehe Tab. 17 u. Tab. 18). Das im Vergleich zur Literaturkohorte erhöhte Miktionsvolumen in der Studienpopulation könnte auch die längere Miktionszeit erklären.

4.5.2 Maximaler Harnfluss (Qmax)

Alle Väter und sieben der acht Mütter erreichten einen Qmax oberhalb des festgelegten Grenzwertes von 15 ml/s. In der der Studienpopulation lag der mittlere Qmax sowohl für Männer als auch für Frauen signifikant höher als in Vergleichsgruppe aus der Literatur (siehe Tab. 16 u. Tab. 18).

Tab. 16: Ergebnisse der Uroflowmetrie – Literaturkohorte (Kumar et al. 2009) vs. Studienkohorte

		Kumar et al. (mittleres Alter 31,5 Jahre)		Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre)	
		m	w	m	w
Geschlecht					
n		262	207	8	8
Miktions-volumen (ml)	M (SD)	440 (215)	399 (189)	662 (189)	458,5 (208)
	Median			665	387.5
Miktionszeit (s)	M (SD)	37 (19,3)	35,66 (16,5)	53,25 (43,4)	39,95 (21)
	Median			37.5	34.5
Qmax (ml/s)	M (SD)	22,5 (9,2)	21,8 (8,2)	30,01 (11,4)	29,72 (10,9)
	Median			28.9	30.95

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

Tab. 17: Einstichproben z-Test- Ergebnisse der Uroflowmetrie – Literaturkohorte (Kumar et al. 2009) vs. männliche Studienkohorte

m		Kumar et al. (mittleres Alter 31,5 Jahre)	Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre)	Einstichproben z-Test
n		262	8	
Miktions-vo- lumen (ml)	M (SD)	440 (215)	662 (189)	p=0,003
	Median		665	
Miktionszeit (s)	M (SD)	37 (19,3)	53,25 (43,4)	p=0,55 ¹
	Median		37.5	
Qmax (ml/s)	M (SD)	22,5 (9,2)	30,01 (11,4)	p=0,021
	Median		28.9	

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

¹ wenn die Normalverteilungsbedingung nicht gegeben ist, dann wird hier der p-Wert des Einstichproben Wilcoxon Test angegeben

Tab. 18: Einstichproben z-Test- Ergebnisse der Uroflowmetrie – Literaturkohorte (Kumar et al. 2009) vs. weibliche Studienkohorte

w		Kumar et al. (mittleres Alter 31,5 Jahre)	Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre)	Einstichproben z-Test
n		207	8	
Miktions-vo- lumen (ml)	M (SD)	399 (189)	458,5 (208)	p=0,84 ¹
	Median		387.5	
Miktionszeit (s)	M (SD)	35,66 (16,5)	39,95 (21)	p=0,46
	Median		34.5	
Qmax (ml/s)	M (SD)	21,8 (8,2)	29,72 (10,9)	p=0,006
	Median		30.95	

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

¹ wenn die Normalverteilungsbedingung nicht gegeben ist, dann wird hier der p-Wert des Einstichproben Wilcoxon Test angegeben

4.5.3 Liverpool-Nomogramme

Der Qmax sollte nicht nur isoliert betrachtet werden, da er vom Miktionsvolumen abhängt (Siroky et al., 1979; Haylen et al., 1989). Haylen et al. (1989) entwarfen geschlechtsspezifische Liverpool-Nomogramme für Qmax in Abhängigkeit vom Miktionsvolumen (mittleres Alter der Frauen/Männer: 32/35 Jahre). Drei der Väter (33,3%) der vorliegenden Studien lagen unter der 5. Perzentile (siehe Abb. 27). Dieser auffällig niedrige Wert trat trotz eines Qmax oberhalb des Grenzwertes von 15 ml/s auf. Zwei der drei Väter zeigten zudem Auffälligkeiten in der Harnfluss-Kurve. Auch eine der Mütter zeigte (11,1 %) einen Miktionsvolumen-abhängigen Qmax unterhalb der 5. Perzentile (siehe Abb. 28). Mit einem Qmax von 13,4 ml/s unterschritt sie auch den unabhängig vom Miktionsvolumen festgelegten unteren Grenzwert von 15 ml/s. Zudem zeigte sie ein auffälliges Profil in der Harnfluss-Kurve.

Die Kohorte, anhand derer Haylen et al. (1989) die Liverpool-Nomogramme entwickelt hat, besitzt eine ähnliche Altersstruktur wie die vorliegende Studienkohorte. Dennoch sind die Werte der Studienkohorte nur eingeschränkt beurteilbar, da die Nomogramme für ein maximales Miktionsvolumen von 600 ml entwickelt wurden, der Großteil der Werte der Väter aber teils deutlich über diesem Wert lag. Laut Studien erreicht der Miktionsfluss bei Volumina von 350–700 ml sein Maximum, bleibt dann auf vergleichbarem Niveau und sinkt bei weiter steigendem Volumen wieder ab (Pernkopf et al., 2005; Kumar et al., 2009). Damit ließen sich möglicherweise die unterdurchschnittlichen Qmax-Werte der Väter erklären. Ebenso könnten sie aber auch Ausdruck einer LUTO-ähnlichen Harntransportstörungen sein. Weitere Studien zum Verhalten von Qmax in Bezug auf das Miktionsvolumen könnten hier Klarheit bringen.

4.5.4 Harnfluss-Kurvenverläufe

Zwei der Väter wiesen auffällige Harnfluss-Kurvenverläufe auf. Eine Kurve zeigte einen intermittierenden Verlauf, der als Zeichen eines erhöhten intraabdominellen Drucks während der Miktion (z. B. bei einer Urethraobstruktion) gewertet werden kann. Der Miktionsvolumen-abhängige Qmax lag unterhalb der 5. Perzentile der Vergleichsgruppe (siehe Abb. 31). Die andere Kurve wies einen abgeflacht glockenförmigen Verlauf auf, wie er

beispielsweise bei einer elastischen Obstruktion der Urethra durch eine beginnende Prostatahyperplasie auftritt. Auch hier lag der Miktionsvolumen-abhängige Q_{max} unterhalb der 5. Perzentile (siehe Abb. 29). Auch zwei Mütter zeigten eine auffällige Harnfluss-Kurve. Die eine Kurve verlief abgeflacht-plateauförmig, was auf eine starre Obstruktion (z. B. bei einer PUV, Urethralstenose) hinweist. Der Q_{max} lag unterhalb des festgelegten Grenzwertes von 15 ml/s, der Miktionsvolumen-abhängige Q_{max} unterhalb der 5. Perzentile (siehe Abb. 30). Eine Mutter mit normwertigem Q_{max} zeigte einen leicht intermittierenden Kurvenverlauf als Anzeichen einer leichten obstruktiven Uropathie (siehe Abb. 32). 22,2 % der Proband*innen wiesen somit eine auffällige Harnfluss-Kurve auf. In der Literatur fehlen Daten zur Prävalenz auffälliger Uroflowmetrie-Kurven für gesunde junge Populationen. Ein Grund ist unter anderem die fehlende einheitliche Bewertung von Uroflowmetrie-Kurven (Sorel et al., 2017). Zukünftig könnten Studiendesigns mit einer Kontrollgruppe Vergleichsdaten liefern.

4.6 Sonographie

Die transabdominale Sonographie ist eine einfach durchführbar, nicht invasive Methode zur Diagnose von Harntransportstörungen. Eine Hydronephrose oder ein erhöhtes Restharnvolumen können Ausdruck einer Dysfunktion des unteren Harntraktes sein und bei obstruktiven Uropathien auftreten (Asimakopoulos et al., 2016).

4.6.1 Hydronephrose

In der sonographischen Untersuchung der Nieren wurde bei einem Vater eine Hydronephrose Grad I an der linken Niere festgestellt. Interessanterweise zeigte er auch in den anderen Untersuchungen Auffälligkeiten. Die Inzidenz einer Hydronephrose in der Sonographie gesunder Proband*innen beträgt laut Literatur 0,5 % (Spouge et al., 1996). Im Vergleich hierzu war die Inzidenz in der vorliegenden Kohorte mit 5,56 % erhöht. Dieses Ergebnis muss aufgrund der geringen Kohorten Größe jedoch zurückhaltend interpretiert werden.

4.6.2 Restharnvolumen

Bei einem Drittel der Proband*innen wurde sonographisch ein erhöhtes Restharnvolumen nachgewiesen. Dieser Parameter besitzt laut Literatur für die Diagnose einer Blasenaus-

lassobstruktion eine Spezifität von 42 % (Oelke et al., 2007). Das durchschnittliche Restharnvolumen der Väter überstieg den Wert einer gesunden Kohorte mit ähnlicher Altersstruktur deutlich, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (Unsal und Cimentepe, 2004) (siehe Tab. 20). Bei den Müttern lag das mittlere Restharnvolumen signifikant höher als das von Unsal und Cimentepe (2004) bei gesunden Frauen in vergleichbarem Alter gemessene Volumen (siehe Tab. 19). Bei der Einordnung der Daten sollte berücksichtigt werden, dass die Sonographie eine hohe Inter-Observer Variabilität aufweist und auch bei der Messung des Restharns und bei der Berechnung Unterschiede auftreten können. Dieser Bias könnte in zukünftigen Studien durch eine Kontrollkohorte, bei denen der Restharn identisch bestimmt wird (z. B. Sonographie durch die gleiche Person), ausgeschlossen werden.

Tab. 19: Ergebnisse der Messung des Restharnvolumens – Literaturkohorte (Unsal und Cimentepe, 2004) vs. Studienkohorte

		Unsal und Cimentepe (mittleres Alter 31 Jahre)		Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre)	
Geschlecht		m	w	m	w
n		36	36	8	8
Restharn- Volumen (ml)	M (SD)	13,52 (1,02)	11,82 (0,99)	79,53 (114,3)	20,62 (15,3)
	Median			35,45	17,75

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

Tab. 20: Einstichproben z-Test- Ergebnisse der Messung des Restharnvolumens – Literaturkohorte (Unsal und Cimentepe, 2004) vs. Studienkohorte

		Unsal und Cimentepe (mittleres Alter 31 Jahre)		Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre)		Einstichproben z-Test	
Geschlecht		m	w	m	w	m	w
n		36	36	8	8		
Restharn- Volumen (ml)	M (SD)	13,52 (1,02)	11,82 (0,99)	79,53 (114,3)	20,62 (15,3)	p=0,25 ¹	p=<0,001
	Median			35,45	17,75		

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

¹ wenn die Normalverteilungsbedingung nicht gegeben ist, dann wird hier der p-Wert des Einstichproben Wilcoxon Test angegeben

4.7 Laborergebnisse

Die Bestimmung der Nierenretentionsparameter im Patientenserum diene dem Screening auf eine Nierenschädigung durch eine potenzielle Harnabflussstörung. Neben den üblichen Retentionsparametern Kreatinin und Harnstoff wurde zusätzlich der für Nierenschädigungen sensitivere Parameter Cystatin-C bestimmt. Auf der Basis der Cystatin-C- und Kreatinin-Werte wurde die eGFR bestimmt. Die Resultate der Proband*innen wurden unter Berücksichtigung der vom Hersteller angegebenen Normwerte ausgewertet. Die Mittelwerte wurden, wenn möglich, mit gesunden Kohorten aus der Literatur verglichen

Die Harnstoff- und Kreatinin-Serumwerte waren bei keinem der Proband*innen erhöht. Bei einem Vater (5,56 %) lag der Cystatin-C-Serumwert knapp oberhalb des vom Hersteller angegebenen Referenzbereichs und folglich die eGFR-Cystatin-C mit 89 ml/min knapp unter dem Normwert von > 90 ml/min. Laut den in der Literatur veröffentlichten Cystatin-C-Perzentilen für gesunde, kaukasische Männer (20–39 Jahre) lag der Wert aber zwischen der 75. und 95. Perzentile (Köttgen et al. (2008). Daher wurde die geringe Abweichung vom Referenzbereich nicht als Nierenschädigung gewertet

Bei einer Mutter und einem Vater (11,1 %) lagen die eGFR-Kreatinin-Werte mit 85,31 und 85,98 ml/min unterhalb des von der KDIGO angegebenen Grenzwerts von > 90 ml/min

(KDIGO, 2012). Laut den in der Literatur beschriebenen Normwerten für gesunde Männer und Frauen der entsprechenden Altersgruppe befanden sich die Werte beider Teilnehmer*innen jedoch unterhalb der 75. Perzentile (Wetzels et al., 2007). Die Abweichungen wurden folglich nicht als Hinweis auf einer Nierenschädigung gewertet.

Bei einem Vergleich der mittleren Kreatinin- und Cystatin-C-Serumwerte der vorliegenden Kohorte mit einer gesunden Vergleichsgruppe mit ähnlicher Altersstruktur (20–39 Jahre) zeigten sich vergleichbare Werte zwischen beiden Gruppen. Lediglich der Kreatininwert der männlichen Kohorte war signifikant höher als der der Vergleichskohorte, lag jedoch im Normbereich, sodass sich keine klinische Relevanz daraus ergab (Köttgen et al., 2008) (siehe Tab. 22). Für den Serum-Harnstoff-Wert wurde keine passende Vergleichsgruppe in der Literatur gefunden.

Tab. 21: Nierenretentionsparameter – Literaturkohorte (Köttgen et al., 2008) vs. Studienkohorte

		Köttgen et al. (Alter 20–39) Jahre		Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre)	
Geschlecht		m	w	m	w
n		3.611	3.985	9	9
Serum-Kreatinin [mg/dl]	M (SD)	0,92 (0,01)	0,70 (0,01)	0,95 (0,08)	0,74 (0,12)
	Median			0,95	0,78
Serum-Cystatin-C [mg/dl]	M (SD)	0,85 (0,01)	0,78 (0,01)	0,85 (0,08)	0,776 (0,09)
	Median			0,85	0,75

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

Tab. 22 Einstichproben z-Test- Nierenretentionsparameter – Literaturkohorte (Köttgen et al., 2008) vs. Studienkohorte

		Köttgen et al. (Alter 20–39) Jahre		Studienkohorte (mittleres Alter 33,5 Jahre)		Einstichproben z-Test	
Ge- schlecht		m	w	m	w	m	w
n		3.611	3.985	9	9		
Serum- Kreatinin [mg/dl]	M (SD)	0,92 (0,01)	0,70 (0,01)	0,95 (0,08)	0,74 (0,12)	p=<0,01	p=0,41 ¹
	Median			0,95	0,78		
Serum- Cystatin- C [mg/dl]	M (SD)	0,85 (0,01)	0,78 (0,01)	0,85 (0,08)	0,776 (0,09)	P=0,74	p=0,18
	Median			0,85	0,75		

m = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; w = weiblich

¹ wenn die Normalverteilungsbedingung nicht gegeben ist, dann wird hier der p-Wert des Einstichproben Wilcoxon Test angegeben

4.8 Auftreten von Auffälligkeiten und LUTO-ähnlichen Harntransportstörungen

Für eine definitive Diagnose einer anatomischen Harnabflussstörung (z. B. PUV, Urethralstenose) ist eine invasive Diagnostik erforderlich. In der Klinik wird häufig eine MCU verwendet. Auch durch einer Urethrozystoskopie kann eine anatomische Harnabflussstörung sicher diagnostiziert werden. Im Rahmen der vorliegenden Studie waren solche invasiven Untersuchungen weder gerechtfertigt noch sinnvoll. Aufgrund der Seltenheit von LUTO war es wichtig, dass möglichst viele in Frage kommende Personen sich zu einer Teilnahme bereiterklärten. Bei der Durchführung invasiver Tests hätten sich möglicherweise deutlich weniger Proband*innen zu einer Teilnahme bereiterklärt. Zur Maximierung der Aussagekraft der Studie wurden die Ergebnisse zahlreicher nicht invasiver Methoden berücksichtigt, die Hinweise auf eine Harnabflussstörung liefern können. In deren Zusammenschau konnte eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Teilnehmer*innen mit Auffälligkeiten dargestellt. 50 % der Teilneh-

mer*innen zeigten keine Auffälligkeiten in den Untersuchungen. Eine tabellarische Darstellung der wichtigsten Resultate der Teilnehmer*innen sind im Anhang zu finden (Tab. 24).

Fälle mit auffälligen Untersuchungsergebnissen – kein Verdacht auf LUTO-ähnliche Harntransportstörungen

Bei zwei Vätern und vier Müttern (33,3 %) waren zwar Anomalien nachweisbar, diese zeichneten sich aber entweder nur durch leichte Abweichungen von der Norm aus oder ließen sich auch durch andere Ursachen erklären, so dass die Befunde nicht für eine LUTO-ähnliche Harntransportstörungen sprachen.

Der Vater von Familie 1 hatte unauffällige Anamnese-Daten sowie IPSS-Werte, zeigte aber in der Sonographie eine deutlich erhöhte Restharmenge von 153 ml, im Liverpool-Nomogramm lag der auf das Miktionsvolumen bezogene Qmax unterhalb der 5. Perzentile. Die Harnfluss-Kurve zeigte einen normwertigen, glockenförmigen Verlauf. Daher war eine LUTO-ähnliche Harntransportstörungen als Ursache für die Auffälligkeiten unwahrscheinlich.

Bei dem Vater von Familie 8 zeigte sich ein leicht erhöhtes Restharnvolumen von 60,1 ml. Da alle anderen Untersuchungen unauffällige Ergebnisse ergaben, war eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung unwahrscheinlich.

Bei der Mutter von Familie 2, die zum Untersuchungszeitpunkt in der 12. Woche schwanger war, zeigte sich bei hohem Miktionsvolumen in der Uroflowmetrie ein leicht intermittierender Miktionsverlauf. Der Qmax lag im Normbereich. Die sonographische Untersuchung ergab ein leicht erhöhtes Restharnvolumen von 38,3 ml. Die lediglich geringen Abweichungen und die bestehende Schwangerschaft als mögliche Ursache dieser Veränderungen (FitzGerald und Graziano, 2007) sprachen gegen eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung.

Die Mutter von Familie 4 gab in der Anamnese 13 Miktionen in 24 Stunden an. Des Weiteren gab sie an hin und wieder pressen zu müssen, um die Miktion zu initiieren. Im IPSS erreichte sie mit 15 Punkten im Gesamtscore einen hohen Wert im Bereich „mittlerer Symptome“. Die Befunde in der Uroflowmetrie, Sonographie und Blutuntersuchung waren

jedoch unauffällig, sodass eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung als Ursache unwahrscheinlich schien.

Die Mutter von Familie 6 gab in der Anamnese rezidivierende HWI im Kindesalter an. Die Anzahl der Miktionen in 24 Stunden bezifferte sie mit zwei. Der IPSS-Gesamtscore war ebenso wie die Uroflowmetrie- und Sonographie-Befunde unauffällig. Der bei Berücksichtigung der KDIGO-Grenzwerte leicht erniedrigte eGFR, erwies sich bei Betrachtung der Altersperzentilen als normwertig (Wetzels et al., 2007). Daher schien eine geringe Trinkmenge als Auslöser der Auffälligkeiten wahrscheinlicher als eine LUTO-bedingte Harntransportstörung.

Die Mutter von Familie 7 gab in der Anamnese an, sich selten vor der Miktion bewusst entspannen zu müssen. In der Sonographie zeigte sich ein erhöhtes Restharnvolumen von 46,1 ml. Die IPSS-Befunde und Laboruntersuchung waren unauffällig. Aufgrund technischer Probleme war eine Uroflowmetrie am Untersuchungstag nicht möglich. Eine erneute Untersuchung wurde aufgrund eines langen Anfahrtsweges abgelehnt. Ohne diese Daten konnte nicht auf eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung geschlossen werden.

Fälle mit auffälligen Untersuchungsergebnissen – Verdacht auf LUTO-ähnliche Harntransportstörung

Bei zwei Vätern und einer Mutter (16,67 %) machte die Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung wahrscheinlich.

Der Vater von Familie 2 lag mit einem IPSS-Gesamtscore von 7 Punkte im oberen Bereich der Kategorie milder Symptome. Die Harnfluss-Kurve zeigte einen intermittierenden Verlauf als Hinweis auf eine obstruktive Uropathie mit einem Miktionsvolumen-bezogenen Qmax unterhalb der 5. Perzentile (Liverpool-Nomogramm). Das Miktionsvolumen war mit 1013 ml sehr hoch. In der sonographischen Untersuchung fiel eine milde Hydronephrose links sowie ein stark erhöhtes Restharnvolumen von 334 ml auf. In der Zusammenschau zeigte sich ein auffälliges Bild, das mit der Diagnose einer LUTO-ähnlichen Harntransportstörung vereinbar ist.

Beim Vater von Familie 6 waren Anamnese und IPSS-Befunde unauffällig. In der Uroflowmetrie zeigte sich ein leicht abgeflachter, glockenförmiger Kurvenverlauf, der als Zeichen einer elastischen Obstruktion der Urethra gewertet werden kann. Das Miktionsvolumen-

bezogene Qmax lag im Liverpool-Nomogramm unterhalb der 5. Perzentile. In der Sonographie zeigte sich ein leicht erhöhtes Restharnvolumen von 55,3 ml. In der Zusammenschau ergab sich ein Verdacht auf eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung.

Auch die Untersuchungsergebnisse der Mutter von Familie 8 gaben Hinweise auf eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung. Bei unauffälligen IPSS-, Anamnese- und Sonographie-Befunden zeigte sich in der Uroflowmetrie ein leicht plateauförmiger Kurvenverlauf als Hinweis auf eine starre Obstruktion der Urethra wie beispielsweise bei einer Urethralstenose. Der Qmax lag mit 13,4 ml/s sowohl unterhalb des Grenzwertes als auch unterhalb der 5. Perzentile im Liverpool-Nomogramm. Somit lässt sich eine Verdachtsdiagnose auf eine LUTO-ähnlichen Harntransportstörung stellen.

Die Untersuchungsergebnisse wurden allen Teilnehmenden mitgeteilt, bei Auffälligkeiten wurde zu einer Abklärung in einer urologischen Praxis geraten. Die Proband*innen wurden gebeten, diese Ergebnisse auf freiwilliger Basis der Arbeitsgruppe zur Verfügung zu stellen. Zum Endpunkt der Studie lagen noch keine Ergebnisse vor.

4.9 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser prospektiven Studie wurde bei 4 Vätern (44,4%) von Kindern mit LUTO ein erhöhtes Restharnvolumen gemessen. Bei 3 Vätern (33,3%) wurde ein erniedrigter Qmax in Abhängigkeit zum Miktionsvolumen gegenüber der Kontrollkohorte aus der Literatur beobachtet. Die Lebenszeitprävalenz von HWI war bei den Müttern von Kindern mit LUTO mit 77,7% gegenüber einer repräsentativen Befragung aus England erhöht. Bei 3 der 9 untersuchten Familien (33,3%) wurde ein Elternteil identifiziert, deren oder dessen Testergebnisse auf eine LUTO-ähnliche Harntransportstörung hindeuten. Eine gesicherte Diagnose erfordert jedoch eine invasive Untersuchung wie eine MCU oder eine Urethrozystoskopie. Darüber hinaus wurden in zwei Familien (22,2%) in der Familienanamnese weitere Familienmitglieder mit einer diagnostizierten LUTO-Form identifiziert. Dabei handelte es sich in einem Fall um den Bruder des Indexpatienten und in dem anderen Fall um eine entfernte weibliche Verwandte. Bisher wurde angenommen, dass LUTO meist sporadisch auftritt und der Anteil, den familiäre LUTO-Formen ausmachen bei unter 10% liegt. Die Beobachtungen dieser Studie deuten darauf hin, dass LUTO eine deutlich hö-

here Erbllichkeit aufweist. Durch Erfassung einer genauen Familienanamnese und Untersuchung beider Elternteile von Kindern mit LUTO konnte bei 55,5% der teilnehmenden Familien vermutlich eine familiäre Form von LUTO identifiziert werden.

Für eine genaue Bestimmung der Prävalenz familiärer LUTO-Formen wären Studien mit höheren Fallzahlen erforderlich, die auf den Ergebnissen dieser Arbeit aufbauen könnten. Trotz eingeschränkter Aussagekraft aufgrund niedriger Teilnehmendenzahlen, wiesen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass Verwandte ersten Grades von PatientInnen mit LUTO von einer Untersuchung auf LUTO profitieren würden. Besonders bei Feten und jungen Kindern könnten so durch frühzeitige Diagnose und Therapie Spätfolgen von LUTO verhindert werden.

5 Zusammenfassung

Lower urinary tract obstruction (LUTO) bezeichnet eine heterogene Gruppe angeborener Fehlbildungen der ableitenden Harnwege, von denen mehrheitlich Jungen betroffen sind. Die häufigsten Entitäten sind Posteriore Urethralklappen (PUV), Urethralstenosen und Urethralatresien. Die Prävalenz liegt bei 3,34 in 10.000 Schwangerschaften (Malin et al., 2012). Das klinische Bild ist stark abhängig vom Ausprägungsgrad der Fehlbildung. Bei schweren LUTO-Formen führen Oligohydramnion, Lungenhypoplasie und Nierenschäden zu einer hohen prä- und postnatalen Sterblichkeit. Leichte LUTO-Formen können hingegen erst durch wiederkehrende Harnwegsinfekte in der Kindheit auffallen oder sogar erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Vermutlich bleiben leichte LUTO-Formen auch lebenslang subklinisch. Da LUTO als sporadisch auftretende Fehlbildung gilt wurden Eltern von LUTO-Kindern in der Literatur bisher wenig beachtet. Einzelne Veröffentlichungen berichten aber über Familien, bei denen LUTO gehäuft vorkommen. Eine Vererbung scheint über beide Elternteile möglich. Innerhalb einer Familie wurde über deutliche phänotypische Unterschiede bei den Betroffenen berichtet.

Unveröffentlichte Ergebnisse aus einer Vorstudie sowie eine ausführliche Literaturrecherche deuteten darauf hin, dass familiäre LUTO-Fälle aufgrund fehlender diagnostischer Testung der Eltern oder Geschwister von Indexpatienten unentdeckt bleiben könnten. Der Anteil familiärer LUTO-Formen und somit die Rolle der genetischen Faktoren bei der Entstehung von LUTO könnte hierdurch unterschätzt werden. Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war die systematische Analyse des Auftretens LUTO-ähnlicher Harntransportstörungen bei beiden Eltern von LUTO-Kindern.

Die Studienteilnehmer*innen stammten aus einer Kohorte von Eltern mit LUTO-Kindern, die von 2014 bis 2020 in die Datenbank CURE-NET aufgenommen wurden. Zur Identifikation LUTO-ähnlicher Harntransportstörungen erfolgte eine Uroflowmetrie, eine sonographische Untersuchung auf Restharn und Hydronephrose, eine Analyse von Nierenretentionsparametern sowie eine detaillierte Anamnese einschließlich des International Prostate Symptom Score (IPSS). Als Vergleichsgruppe dienten verschiedene Kohorten aus der Literatur.

Acht Eltern von Kindern mit posteriorer Urethralklappe und ein Elternpaar mit einem Kind mit Urethralstenose konnten für die Studie gewonnen werden. Im Rahmen der Studie

wurde bei 4 Vätern (44,4%) von Kindern mit LUTO ein erhöhtes Restharnvolumen gemessen. Bei 3 Vätern (33,3%) wurde ein erniedrigter Qmax in Abhängigkeit zum Miktionsvolumen gegenüber der Kontrollkohorte aus der Literatur beobachtet. Die Lebenszeitprävalenz von HWI war bei den Müttern von Kindern mit LUTO mit 77,7% gegenüber einer repräsentativen Befragung aus England erhöht. Bei 3 Familien (33,3%) von Kindern mit LUTO wurde ein Elternteil identifiziert, deren oder dessen Testergebnisse auf eine LUTO-ähnliche Harnttransportstörung hindeuten. Eine gesicherte Diagnose erfordert jedoch eine invasive Untersuchung wie eine MCU oder eine Urethrozystoskopie. Darüber hinaus wurden in zwei der neun untersuchten Familien (22,2%) in der Familienanamnese weitere Familienmitglieder mit einer diagnostizierten LUTO-Form identifiziert. Dabei handelte es sich in einem Fall um den Bruder des Indexpatienten und in dem anderen Fall um eine entfernte weibliche Verwandte. Bisher wurde angenommen, dass LUTO meist sporadisch auftritt und der Anteil, den familiäre LUTO-Formen ausmachen bei unter 10% liegt. Die Beobachtungen dieser Studie deuten darauf hin, dass LUTO eine deutlich größere hereditäre Komponente aufweist. Durch Erfassung einer genauen Familienanamnese und Untersuchung beider Elternteile von Kindern mit LUTO konnte bei 55,5% der teilnehmenden Familien vermutlich eine familiäre Form von LUTO identifiziert werden.

Für eindeutige Prävalenzdaten sind Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich. Auch wenn die Aussagekraft der Studie aufgrund der geringen Teilnehmerzahl eingeschränkt ist, legen die Ergebnisse nahe, dass Verwandte ersten Grades eines von LUTO betroffenen Kindes auf LUTO- Formen untersucht werden sollten.

6 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Ultraschallaufnahme eines Keyhole-Sign.....	3
Abb. 2: Fetales Magnetresonanztomogramm (MRT) bei einer Posterioren Urethralklappe (PUV)	4
Abb. 3: Postnatale Diagnose einer Posterioren Urethralklappe (PUV) mittels Miktionszystourethrogramm (MCU).....	5
Abb. 4: Vesiko-amnialer Shunt (links) und fetale Zystoskopie (rechts).....	8
Abb. 5: International Prostate Symptome Score (IPSS)	16
Abb. 6: Parameter der Uroflowmetrie	17
Abb. 7: Liverpool-Nomogramm für Männer < 50 Jahren.....	19
Abb. 8: Liverpool-Nomogramm für Frauen	20
Abb. 9: Harnfluss-Kurven in der Uroflowmetrie.....	21
Abb. 10: Stadieneinteilung der Hydronephrose	22
Abb. 11: Altersverteilung der Proband*innen.....	28
Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Miktionen in 24 Stunden bei Müttern und Vätern	31
Abb. 13: Gesamtwerte des International Prostate Symptome Score (IPSS) nach Geschlecht	34
Abb. 14: Symbole der Parameter der Stammbäume	35
Abb. 15: Stammbaum der Familie 1	35
Abb. 16: Stammbaum der Familie 2	36
Abb. 17: Stammbaum der Familie 3	36
Abb. 18: Stammbaum der Familie 4	37
Abb. 19: Stammbaum der Familie 5	37
Abb. 20: Stammbaum der Familie 6	38
Abb. 21: Stammbaum der Familie 7	38
Abb. 22: Stammbaum der Familie 8	39
Abb. 23: Stammbaum der Familie 9	39
Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der Miktionsvolumina in der Uroflowmetrie nach Geschlecht	40

Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der Miktionszeit in der Uroflowmetrie nach Geschlecht	40
Abb. 26: Häufigkeitsverteilung des Maximalen Flows (Q _{max}) in der Uroflowmetrie nach Geschlecht	41
Abb. 27: Liverpool-Nomogramm der Väter	42
Abb. 28: Liverpool-Nomogramm der Mütter	43
Abb. 29: Abgeflacht glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei einem Vater (Familie 6).....	44
Abb. 30: Plateauförmiger Verlauf in der Uroflowmetrie bei einer Mutter (Familie 8)	45
Abb. 31: Intermittierender Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei einem Vater (Familie 2)	45
Abb. 32: Leicht intermittierender Verlauf in der Uroflowmetrie bei einer Mutter (Familie 2)	46
Abb. 33: Linke Niere im Sagittalschnitt – Hydronephrose Grad I.....	47
Abb. 34: Linke Niere im Transversalschnitt – Hydronephrose Grad I.....	47
Abb. 35: Häufigkeitsverteilung des sonographisch gemessenen Restharnvolumens bei den Vätern.....	48
Abb. 36: Häufigkeitsverteilung des sonographisch gemessenen Restharnvolumens bei den Müttern	49
Abb. 37: Anamnesebogen	93
Abb. 38: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei dem Vater von Familie 1.....	94
Abb. 39: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 1.....	94
Abb. 40: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater der Familie 3.....	95
Abb. 41: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter der Familie 3.....	95
Abb. 42: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater von Familie 4.....	96
Abb. 43: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 4.....	96

Abb. 44: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater von Familie 5.....	97
Abb. 45: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 5.....	97
Abb. 46: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 6.....	98
Abb. 47: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater von Familie 8.....	98
Abb. 48: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei dem Vater von Familie 9.....	99
Abb. 49: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 9.....	99

7 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Pränatale Stadieneinteilung der Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO).....	6
Tab. 2: Bisher unveröffentlichte Daten der Arbeitsgruppe, die bereits vor Studienbeginn erhoben wurden	12
Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tab. 4: Vorerkrankungen, Voroperationen und Medikamenteneinnahme	29
Tab. 5: Häufigkeit von Harnwegsinfekten (HWI) im Kindes- und Erwachsenenalter	30
Tab. 6: International Prostate Symptome Score (IPSS) nach Geschlecht.....	33
Tab. 7: Zusammenfassung der Uroflowmetrie-Ergebnisse nach Geschlecht.....	41
Tab. 8: Häufigkeitsverteilung der Uroflowmetrie-Kurvenverläufe nach Geschlecht...	44
Tab. 9: Sonographisch gemessene Restharmengen nach Geschlecht.....	50
Tab. 10: Nierenretentionsparameter nach Geschlecht (n = 18).....	51
Tab. 11: Ergebnisse Miktionsfrequenz Literaturkohorte (van Haarst et al. (2004) vs. Studienkohorte.....	56
Tab. 12: Einstichproben z-Test- Miktionsfrequenz Literaturkohorte (van Haarst et al. (2004) vs. männliche Studienkohorte	57
Tab. 13: Einstichproben z-Test- Miktionsfrequenz Literaturkohorte (van Haarst et al. (2004) vs. weibliche Studienkohorte.....	57
Tab. 14: Ergebnisse des International Prostate Symptome Score (IPSS) – Literaturkohorte (Booth et al., (2018)) vs. Studienkohorte.....	60
Tab. 15: Einstichproben z-Test- Ergebnisse des International Prostate Symptome Score (IPSS) – Literaturkohorte (Booth et al., (2018)) vs. Studienkohorte	61
Tab. 16: Ergebnisse der Uroflowmetrie – Literaturkohorte (Kumar et al. 2009) vs. Studienkohorte	65
Tab. 17: Einstichproben z-Test- Ergebnisse der Uroflowmetrie – Literaturkohorte (Kumar et al. 2009) vs. männliche Studienkohorte.....	66
Tab. 18: Einstichproben z-Test- Ergebnisse der Uroflowmetrie – Literaturkohorte (Kumar et al. 2009) vs. weibliche Studienkohorte	66

Tab. 19: Ergebnisse der Messung des Restharnvolumens – Literaturkohorte (Unsal und Cimentepe, 2004) vs. Studienkohorte	69
Tab. 20: Einstichproben z-Test- Ergebnisse der Messung des Restharnvolumens – Literaturkohorte (Unsal und Cimentepe, 2004) vs. Studienkohorte	70
Tab. 21: Nierenretentionsparameter – Literaturkohorte (Köttgen et al., 2008) vs. Studienkohorte	71
Tab. 22: Einstichproben z-Test- Nierenretentionsparameter – Literaturkohorte (Köttgen et al., 2008) vs. Studienkohorte	72
Tab. 23: Ergebnisse des Shapiro-Wilk Test ($\alpha = 0,05$)	100
Tab. 24: Ergebnisse der Teilnehmer*innen	101

8 Literaturverzeichnis

Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in the northern region of England. *Prenat Diagn* 2005; 25: 7–13

Asimakopoulos AD, Nunzio C de, Kocjancic E, Tubaro A, Rosier PF, Finazzi-Agrò E. Measurement of post-void residual urine. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 55–57

Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1549–1557

Bialek R, Borte M, Forster J. DGPI Handbuch. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2018
Biard J-M, Johnson MP, Carr MC, Wilson RD, Hedrick HL, Pavlock C, Adzick NS. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 503–508

Boghossian NS, Sicko RJ, Kay DM, Rigler SL, Caggana M, Tsai MY, Yeung EH, Pankratz N, Cole BR, Druschel CM, Romitti PA, Browne ML, Fan R, Liu A, Brody LC, Mills JL. Rare copy number variants implicated in posterior urethral valves. *Am J Med Genet* 2016; 170: 622–633

Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Dräger BJ, Grimm M-O. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 801–807

Booth L, Skelton DA, Hagen S, Booth J. Age and gender stratified normative values for the International Prostate Symptom Score for adults aged 60 years and over. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2732–2739

Buffin-Meyer B, Tkaczyk M, Stańczyk M, Breuil B, Siwy J, Szaflik K, Talar T, Wojtera J, Krzeszowski W, Decramer S, Klein J, Schanstra JP. A single-center study to evaluate the efficacy of a fetal urine peptide signature predicting postnatal renal outcome in fetuses with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2020; 35: 469–475

Butler CC, Hawking MKD, Quigley A, McNulty CAM. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract* 2015; 65: e702-7

Capone V, Persico N, Berrettini A, Decramer S, Marco EA de, Palma D de, Familiari A, Feitz W, Herthelius M, Kazlauskas V, Liebau M, Manzoni G, Maternik M, Mosiello G, Schanstra JP, Vande Walle J, Wühl E, Ylinen E, Zurowska A, Schaefer F, Montini G. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nature reviews. Urology* 2022
Chassagne S, Bernier PA, Haab F, Roehrborn CG, Reisch JS, Zimmern PE. Proposed cutoff values to define bladder outlet obstruction in women. *Urology* 1998; 51: 408–411
Clayton DB, Brock JW3. Lower urinary tract obstruction in the fetus and neonate. *Clin Perinatol* 2014; 41: 643–659

Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 437

Coquillet M, Lee RS, Pagni SE, Cataltepe S, Stein DR. Renal outcomes of neonates with early presentation of posterior urethral valves: a 10-year single center experience. *J Perinatol* 2020; 40: 112–117

DEGUM ÖGUM Arbeitskreis für Sonografie im Kindesalter. 2008. DEGUM ÖGUM Dokumentations Empfehlung. Verfügbar unter https://www.degum.de/fileadmin/dokumente/sektionen/paediatrie/dokumentationsempfehlungen/P__08_Niere_Pos.Dokumentationsempfehlung_Niere__Poster_.pdf (Zugriffsdatum: 05.09.2022)

den Heijer, Casper D J, van Dongen, Martien C J M, Donker GA, Stobberingh EE. Diagnostic approach to urinary tract infections in male general practice patients: a national surveillance study. *Br J Gen Pract* 2012; 62: e780-6

European Association of Urology. 2022. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. Verfügbar unter <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2022.pdf> (Zugriffsdatum: 09.09.2022)

Fazecas TM, Araujo Júnior E, Werner H, Daltro P, Peixoto AB, Lima GM, Barbosa AD. Applicability of Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Fetal Urinary Tract Malformations. *Can Assoc Radiol J* 2019; 70: 83–95

FitzGerald MP, Graziano S. Anatomic and functional changes of the lower urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 7–12

Freedman AL, Johnson MP, Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2000; 14: 167–176

Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, Gonzalez R, Evans MI. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 1999; 354: 374–377

Frese S, Weigert A, Hoppe B, Feldkötter M, Ludwig M, Weber S, Kiliś-Pstrusińska K, Zaniew M, Reutter H, Hilger AC. A classic twin study of lower urinary tract obstruction: Report of 3 cases and literature review. *Lower Urinary Tract Symptoms* 2019; 11: O85-O88
Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie. 2020. Leitlinien Pädiatrische Radiologie- Harntraktdilatation bei Kindern - Bildgebende Diagnostik. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/064-006l_S1_Harntraktdilatation-Kinder_2020-07.pdf (Zugriffsdatum: 05. September 2022)

Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* 2015; 67: 1099–1109

- Haeri S. Fetal Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO): a practical review for providers. *Maternal health, neonatology and perinatology* 2015; 1: 26
- Hanlon-Lundberg KM, Verp MS, Loy G. Posterior urethral valves in successive generations. *Am J Perinatol* 1994; 11: 37–39
- Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, Callen PW, Katz M, Lorimier AA de, Rosen M, Jonsen AR. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 591–593
- Hauri D, Jaeger P. Checkliste Urologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG 2000
- Haylen BT, Ashby D, Sutherst JR, Frazer MI, West CR. Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations--the Liverpool nomograms. *Br J Urol* 1989; 64: 30–38
- Haylen BT, Lee J, Logan V, Husselbee S, Zhou J, Law M. Immediate postvoid residual volumes in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1305–1312
- Heikkilä J, Holmberg C, Kyllönen L, Rintala R, Taskinen S. Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. *J Urol* 2011; 186: 2392–2396
- Jarvis TR, Chan L, Tse V. Practical uroflowmetry. *BJU international* 2012; 110 Suppl 4: 28–29
- Jørgensen JB, Jensen KM-E, Klarskov P, Bernstein I, Abel I, Mogensen P. Intra- and inter-observer variations in classification of urinary flow curve patterns. *Neurourol Urodyn* 1990; 9: 535–539
- KDIGO. 2012. 2012 Clinical Practice Guideline Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Verfügbar unter https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (Zugriffsdatum: 05.09.2022)
- Klein J, Lacroix C, Caubet C, Siwy J, Züribig P, Dakna M, Muller F, Breuil B, Stalmach A, Mullen W, Mischak H, Bandin F, Monsarrat B, Bascands J-L, Decramer S, Schanstra JP. Fetal urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with posterior urethral valves (PUV). *Sci Transl Med* 2013; 5: 198ra106
- Kolvenbach CM, Dworschak GC, Frese S, Japp AS, Schuster P, Wenzlitschke N, Yilmaz Ö, Lopes FM, Pryalukhin A, Schierbaum L, van der Zanden LFM, Kause F, Schneider R, Taranta-Janusz K, Szczepańska M, Pawlaczyk K, Newman WG, Beaman GM, Stuart HM, Cervellione RM, Feitz WFJ, van Rooij IALM, Schreuder MF, Steffens M, Weber S, Merz WM, Feldkötter M, Hoppe B, Thiele H, Altmüller J, Berg C, Kristiansen G, Ludwig M, Reutter H, Woolf AS, Hildebrandt F, Grote P, Zaniew M, Odermatt B, Hilger AC. Rare Variants in BNC2 Are Implicated in Autosomal-Dominant Congenital Lower Urinary-Tract Obstruction. *Am J Hum Genet* 2019; 104: 994–1006
- Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 385–394

Nephrologie. Kuhlmann U, Böhler J, Luft F, Alscher M, Kunzendorf U, Reg.: Thieme 2015
Kumar V, Dhabalia JV, Nelivigi GG, Punia MS, Suryavanshi M. Age, gender, and voided volume dependency of peak urinary flow rate and uroflowmetry nomogram in the Indian population. *Indian J Urol* 2009; 25: 461–466

Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 482–494

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF3, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612

López Pereira P, Martínez Urrutia MJ, Jaureguizar E. Initial and long-term management of posterior urethral valves. *World J Urol* 2004; 22: 418–424

Lothar Thomas. Labor und Diagnose: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2012

Mahony BS, Callen PW, Filly RA. Fetal urethral obstruction: US evaluation. *Radiology* 1985; 157: 221–224

Malin G, Tonks AM, Morris RK, Gardosi J, Kilby MD. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG* 2012; 119: 1455–1464

Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 346–349

Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. *BJOG* 2010; 117: 382–390

Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, Middleton LJ, Diwakar L, Hemming K, Burke D, Daniels J, Denny E, Barton P, Roberts TE, Khan KS, Deeks JJ, Kilby MD. The Percutaneous shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) study and randomised controlled trial: evaluation of the effectiveness, cost-effectiveness and acceptability of percutaneous vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 2013a; 17: 1–232

Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, Middleton LJ, Hemming K, Burke D, Daniels JP, Khan KS, Deeks J, Kilby MD. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 1496–1506

Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM, Araujo Júnior E, Tonni G, Kilby MD, Ruano R. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 696–703

North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). 2008. 2008 Annual report. Verfügbar unter https://www.naprtcs.org/system/files/2008_Annual_CKD_Report.pdf (Zugriffsdatum: 08.09.2022)

Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *The European respiratory journal* 1996; 9: 2541–2552

Oelke M, Höfner K, Jonas U, de la Rosette, Jean J, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol* 2007; 52: 827–834

Pernkopf D, Plas E, Lang T, Daha K, Kubin K, Treu T, Pflüger H. Uroflow nomogram for male adolescents. *J Urol* 2005; 174: 1436-9; discussion 1439

Quintero RA, Johnson MP, Romero R, Smith C, Arias F, Guevara-Zuloaga F, Cotton DB, Evans MI. In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet* 1995; 346: 537–540

Rasouly HM, Lu W. Lower urinary tract development and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2013; 5: 307–342

Reif S, Sloven DG, Lebenthal E. Gallstones in children. Characterization by age, etiology, and outcome. *American journal of diseases of children (1960)* 1991; 145: 105–108

Reimold P, Hohenfellner M, Nyarangi-Dix JN. *Obstruktive Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege bei onkologischen Patienten Onko-Nephrologie*: Springer, Berlin, Heidelberg, 2020: 189–204

Reule GR, Ansell JS. Discordant occurrence of genitourinary defects in monozygotic twins. *J Urol* 1967; 97: 1078–1081

Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, de la Rosette, J J, Dabhoiwala NF, Osawa D, Lim AT, Abrams P. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998; 82: 619–623

Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clinical chemistry* 2001; 47: 2055–2059

Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology :Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 478–482

Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2011; 31: 667–674

Ruano R, Duarte S, Bunduki V, Giron AM, Srougi M, Zugaib M. Fetal cystoscopy for severe lower urinary tract obstruction--initial experience of a single center. *Prenat Diagn* 2010; 30: 30–39

Ruano R, Dunn T, Braun MC, Angelo JR, Safdar A. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2017; 32: 1871–1878

Ruano R, Sananes N, Sangi-Haghpeykar H, Hernandez-Ruano S, Moog R, Becmeur F, Zaloszcyc A, Giron AM, Morin B, Favre R. Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 452–458

Sananes N, Cruz-Martinez R, Favre R, Ordorica-Flores R, Moog R, Zaloszy A, Giron AM, Ruano R. Two-year outcomes after diagnostic and therapeutic fetal cystoscopy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2016; 36: 297–303

Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 261–274

Schierbaum LM, Schneider S, Herms S, Sivalingam S, Fabian J, Reutter H, Weber S, Merz WM, Tkaczyk M, Miklaszewska M, Sikora P, Szmigielska A, Krzemien G, Zachwieja K, Szczepanska M, Taranta-Janusz K, Kroll P, Polok M, Zaniew M, Hilger AC. Genome-Wide Survey for Microdeletions or -Duplications in 155 Patients with Lower Urinary Tract Obstructions (LUTO). *Genes (Basel)* 2021; 12: 1449

Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Significance of atopic dermatitis in outpatient medical care. Analysis of health care data from Saxony. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2009; 60: 320–327

Schreuder MF, van der Horst, Henricus J R, Bökenkamp A, Beckers GMA, van Wijk, Joanna A E. Posterior urethral valves in three siblings: a case report and review of the literature. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* 2008; 82: 232–235

Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The Flow Rate Nomogram: I. Development. *J Urol* 1979; 122: 665–668

Sorel MR, Reitsma HJB, Rosier, Peter F W M, Bosch, Ruud J L H R, de Kort, Laetitia M O. Uroflowmetry in healthy women: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 953–959

Spouge AR, Wilson SR, Wooley B. Abdominal sonography in asymptomatic executives: prevalence of pathologic findings, potential benefits, and problems. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 1996; 15: 763-7; quiz 769-70

Statistisches Bundesamt. Väter bei Geburt von Kindern im Jahr 2019 im Durchschnitt 34,6 Jahre alt. Verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/10/PD20_411_12.html (Zugriffsdatum: 10.05.2022)

Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, van Lente F, Bruce RD3, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395–406

Trembath DG, Rijhsinghani A. Possible maternal inheritance of a common obstructive urinary tract anomaly. Report of a case of a woman with multiple urinary tract infections and two sons with posterior urethral valves. *The Journal of reproductive medicine* 2002; 47: 962–964

Unsal A, Cimentepe E. Voiding position does not affect uroflowmetric parameters and post-void residual urine volume in healthy volunteers. *Scand J Urol* 2004; 38: 469–471

van Haarst EP, Heldeweg EA, Newling DW, Schlatmann TJ. The 24-h frequency-volume chart in adults reporting no voiding complaints: defining reference values and analysing variables. *BJU international* 2004; 93: 1257–1261

van Miegheem T, Ryan G. The PLUTO trial: a missed opportunity. *Lancet* 2013; 382: 1471–1473

Verbitsky M, Westland R, Perez A, Kiryluk K, Liu Q, Krithivasan P, Mitrotti A, Fasel DA, Batourina E, Sampson MG, Bodria M, Werth M, Kao C, Martino J, Capone VP, Vivante A, Shril S, Kil BH, Marasà M, Zhang JY, Na Y-J, Lim TY, Ahram D, Weng PL, Heinzen EL, Carrea A, Piaggio G, Gesualdo L, Manca V, Masnata G, Gigante M, Cusi D, Izzi C, Scolari F, van Wijk, Joanna A E, Saraga M, Santoro D, Conti G, Zamboli P, White H, Drozd D, Zachwieja K, Miklaszewska M, Tkaczyk M, Tomczyk D, Krakowska A, Sikora P, Jarmoliński T, Borszewska-Kornacka MK, Pawluch R, Szczepanska M, Adamczyk P, Mizerska-Wasiak M, Krzemien G, Szmigielska A, Zaniew M, Dobson MG, Darlow JM, Puri P, Barton DE, Furth SL, Warady BA, Gucev Z, Lozanovski VJ, Tasic V, Pisani I, Allegri L, Rodas LM, Campistol JM, Jeanpierre C, Alam S, Casale P, Wong CS, Lin F, Miranda DM, Oliveira EA, Simões-E-Silva AC, Barasch JM, Levy B, Wu N, Hildebrandt F, Ghiggeri GM, Latos-Bielenska A, Materna-Kiryluk A, Zhang F, Hakonarson H, Papaioannou VE, Mendelsohn CL, Gharavi AG, Sanna-Cherchi S. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet* 2019; 51: 117–127

Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom, M C J M, Artibani W, Begaud B, Berges R, Borkowski A, Chappel CR, Costello A, Dobronski P, Farmer RDT, Jiménez Cruz F, Jonas U, MacRae K, Pientka L, Rutten FFH, van Schayck CP, Speakman MJ, Sturkenboom MC, Tiellac P, Tubaro A, Vallencien G, Vela Navarrete R. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol* 2002; 42: 323–328

Vinit N, Gueneuc A, Bessières B, Dreux S, Heidet L, Salomon R, Lapillonne A, Bernardis G de, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Blanc T, Ville Y. Fetal Cystoscopy and Vesicoamniotic Shunting in Lower Urinary Tract Obstruction: Long-Term Outcome and Current Technical Limitations. *Fetal Diagn Ther* 2020; 47: 74–83

Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Current opinion in pediatrics* 2012; 24: 212–218

Wetzels JFM, Kiemeney, L A L M, Swinkels DW, Willems HL, Heijer M den. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney International* 2007; 72: 632–637

9 Publikationen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Ebach F, Wagner P, Stein R, Dolscheid-Pommerich R, Reutter H, Hilger AC.

Familial congenital lower urinary tract obstruction (LUTO) suggested by screening for lower urinary tract dysfunction in parents of patients: A descriptive study.

Health Sci Rep. 2024 Mar 21;7(3): e1935

10 Anhang

Haben Sie Vorerkrankungen?
Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?
Hatten Sie bereits eine Operation im Urogenitalbereich? Gab es Komplikationen?
Hatten Sie bereits Operationen am Bauch? Gab es Komplikationen?
Hatten Sie in der Kindheit Harnwegsinfekte? Wenn ja, wie viele?
Hatten Sie im Erwachsenenalter Harnwegsinfekte? Wenn ja, wie viele?
Wie oft lassen Sie zwischen Aufstehen und zu Bett gehen Wasser?
Wie oft stehen Sie nachts auf um Wasser zu lassen?
Hatten Sie schon mal eine Fehlgeburt? Wenn ja, wie häufig und in welcher Schwangerschaftswoche?

Abb. 37: Anamnesebogen

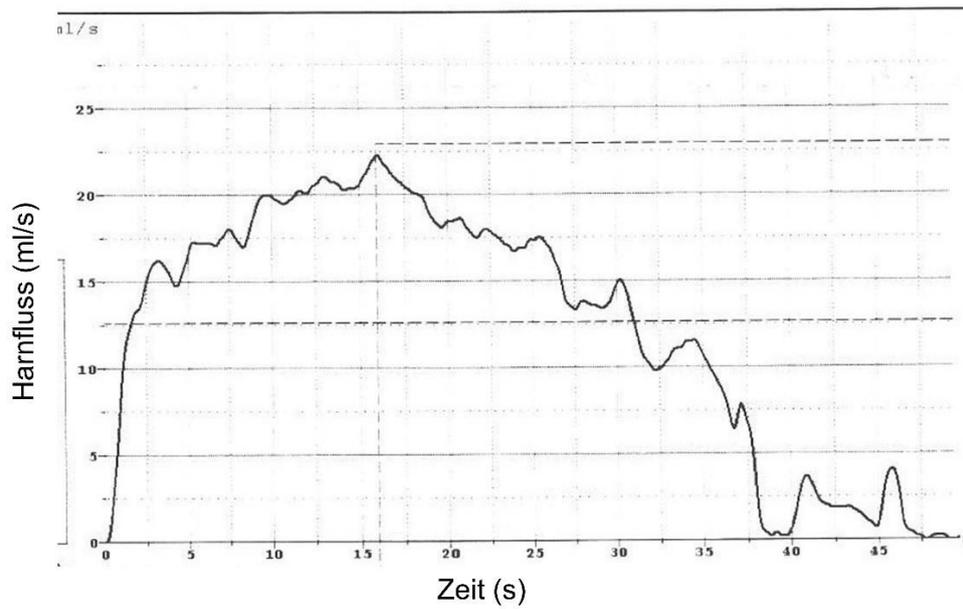


Abb. 38: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei dem Vater von Familie 1

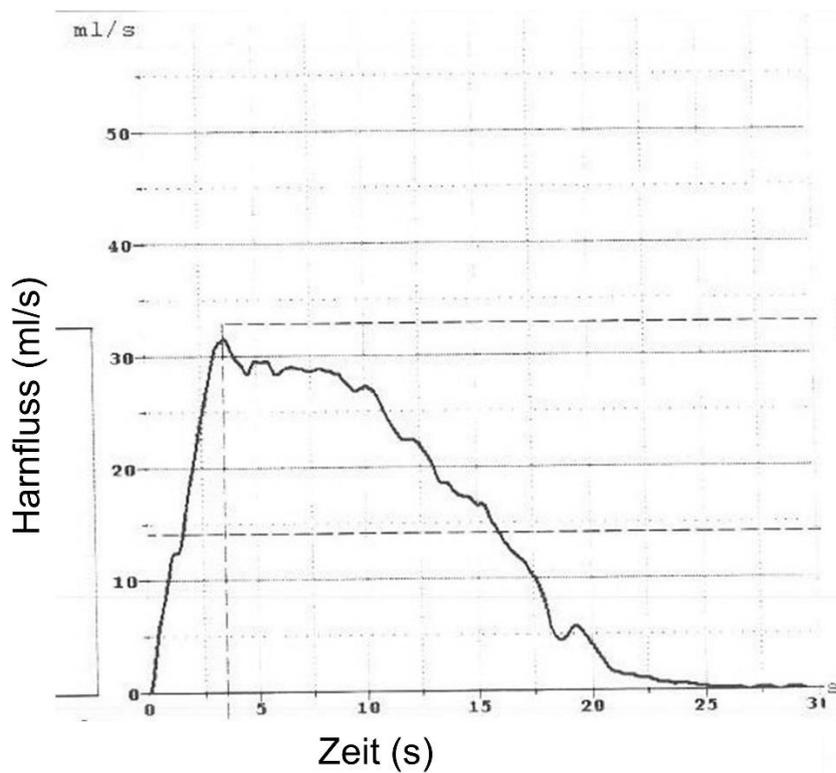


Abb. 39: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 1

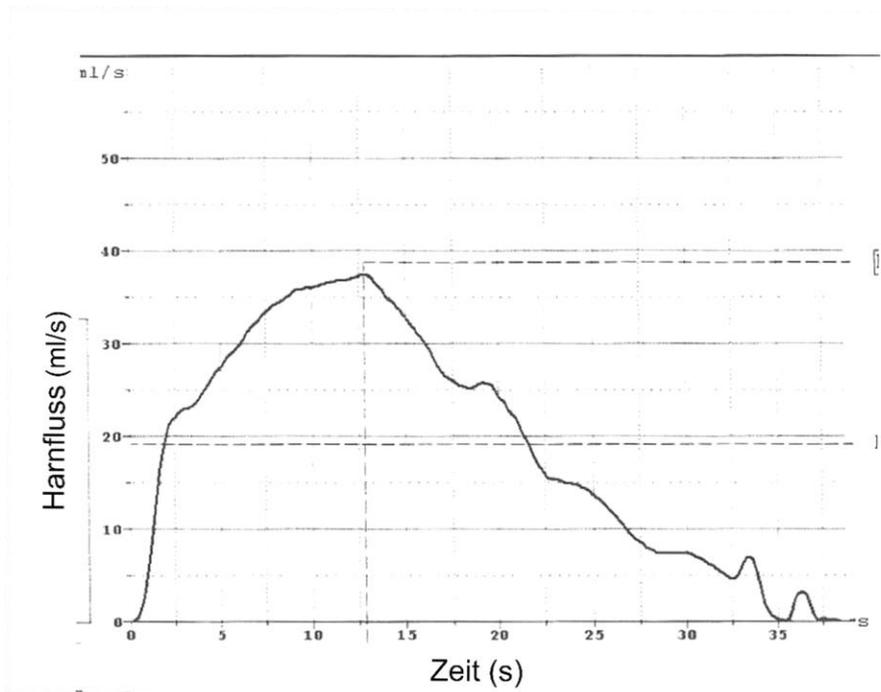


Abb. 40: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater der Familie 3

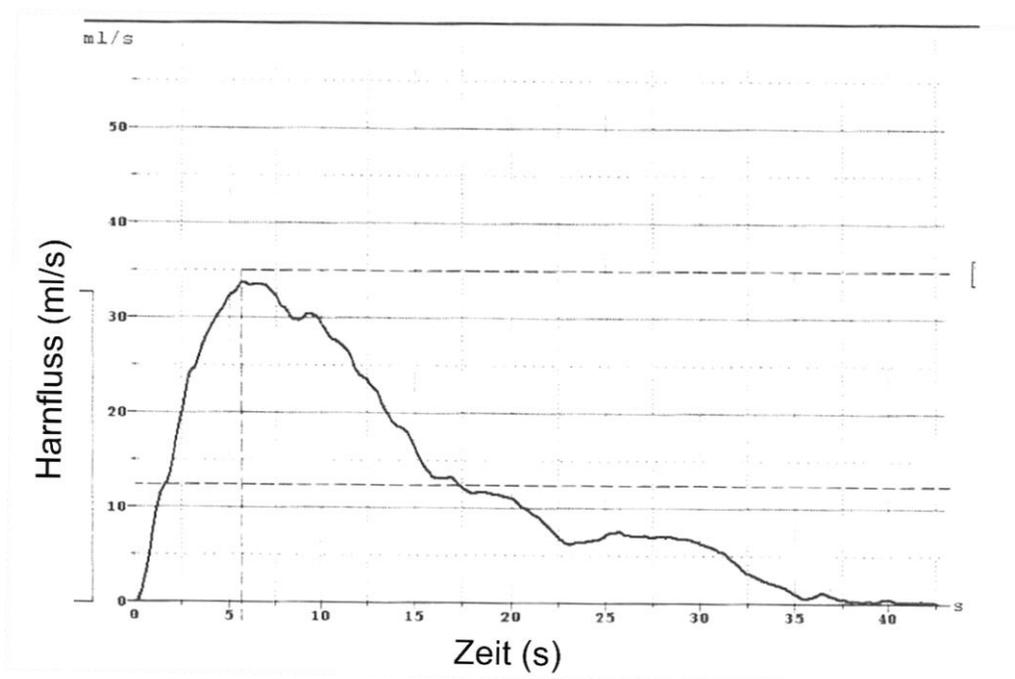


Abb. 41: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter der Familie 3

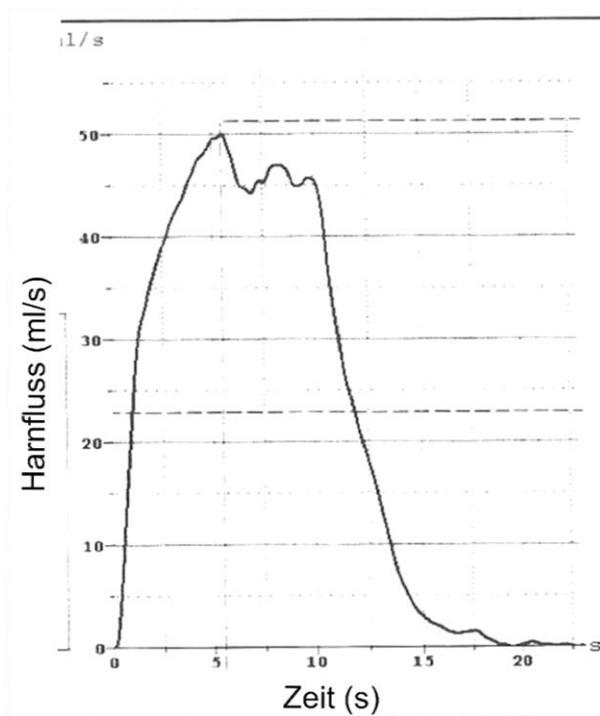


Abb. 42: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater von Familie 4

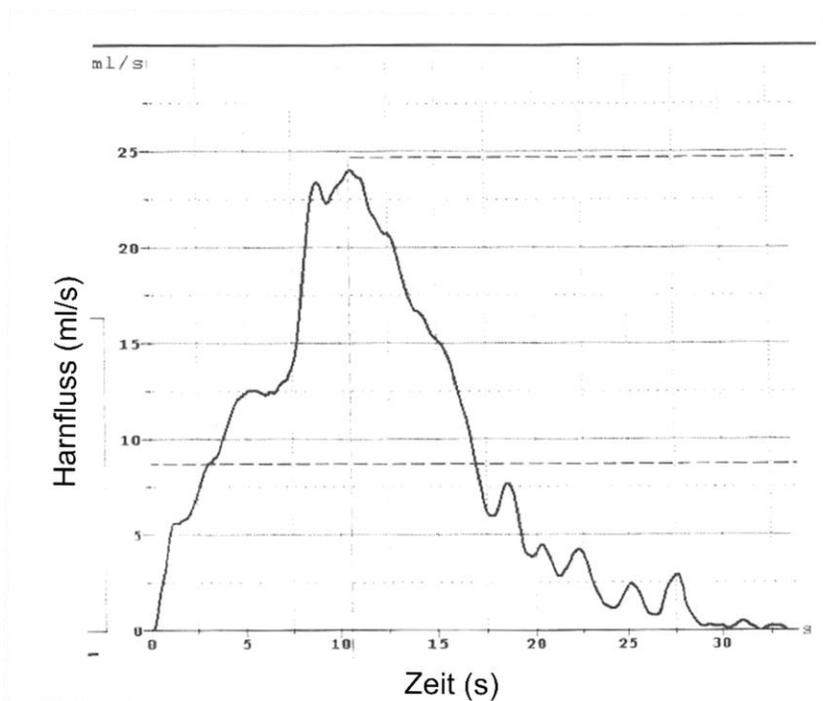


Abb. 43: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 4

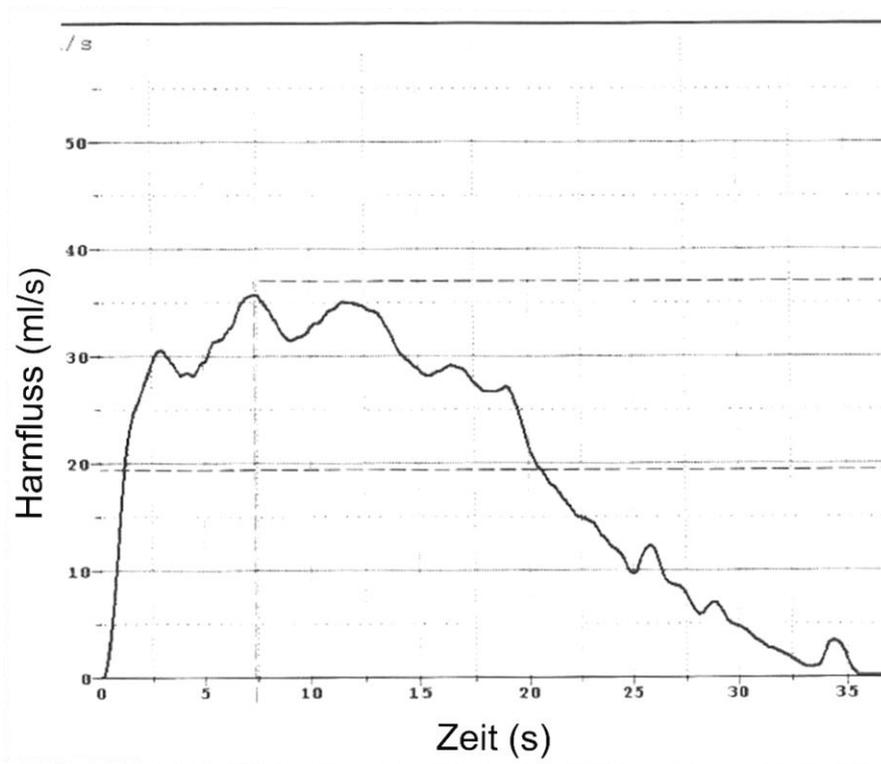


Abb. 44: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater von Familie 5

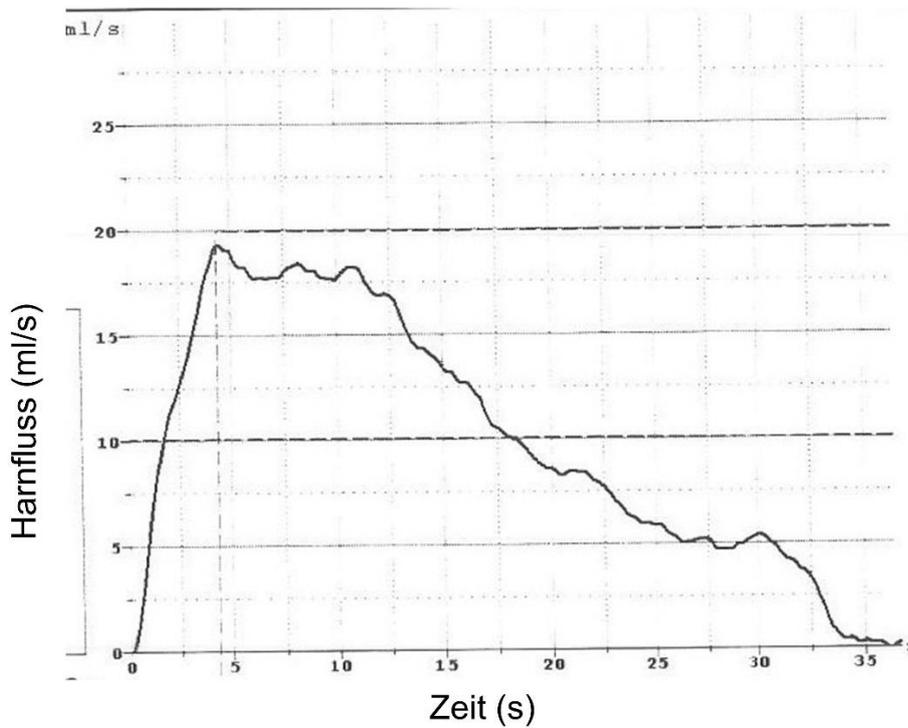


Abb. 45: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 5

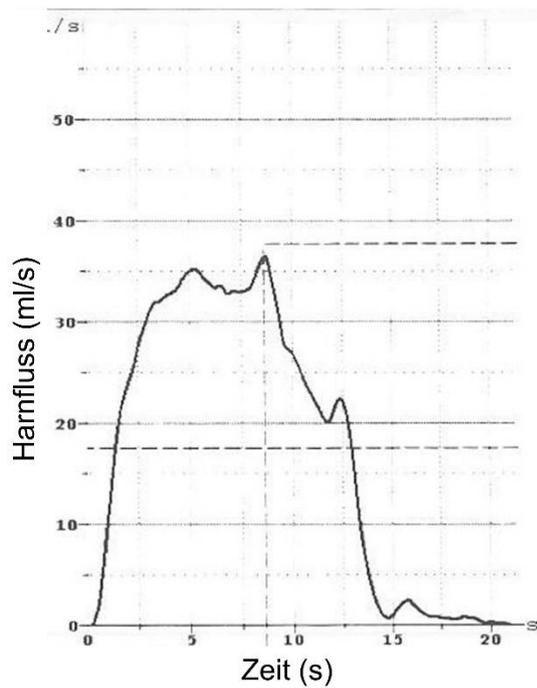


Abb. 46: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 6

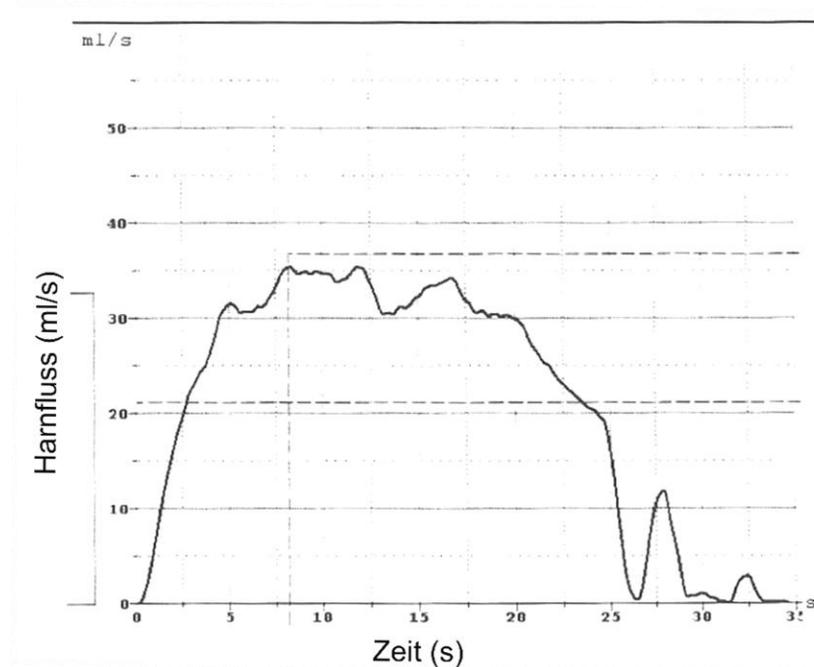


Abb. 47: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie beim Vater von Familie 8

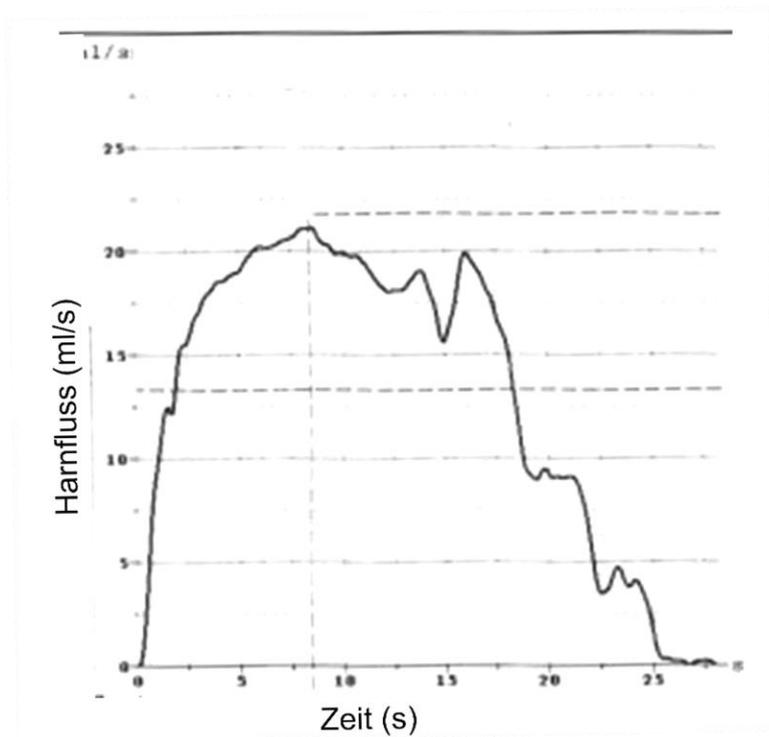


Abb. 48: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei dem Vater von Familie 9

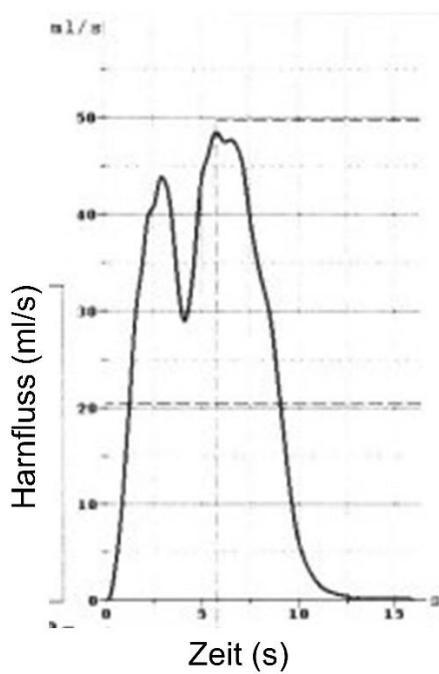


Abb. 49: Glockenförmiger Kurvenverlauf in der Uroflowmetrie bei der Mutter von Familie 9

Tab. 23: Ergebnisse des Shapiro-Wilk Test ($\alpha = 0,05$)

Nullhypothese: Normalverteilung	Signifikanz	Entscheidung	Signifikanz	Entscheidung
Geschlecht	m		w	
Alter	0,57	NH annehmen	0,76	NH annehmen
Miktionen in 24 h	0,23	NH annehmen	0,69	NH annehmen
Miktionen pro Tag	0,8	NH annehmen	0,59	NH annehmen
Miktionen pro Nacht	<0,01	NH ablehnen	<0,01	NH ablehnen
IPSS-Gesamt	0,04	NH ablehnen	<0,01	NH ablehnen
Miktionsvolumen	0,74	NH annehmen	<0,01	NH ablehnen
Miktionszeit	<0,01	NH ablehnen	0,43	NH annehmen
Qmax	0,17	NH annehmen	0,97	NH annehmen
Restharnvolumen	<0,01	NH ablehnen	0,15	NH annehmen
Serum-Harnstoff	0,49	NH annehmen	0,87	NH annehmen
Serum-Kreatinin	0,79	NH annehmen	0,02	NH ablehnen
Serum-Cystatin-C	0,82	NH annehmen	0,79	NH annehmen

IPSS = International Prostate Symptome Score; m = männlich; NH = Nullhypothese; Qmax = Maximaler Harnfluss; w = weiblich

Tab. 24: Ergebnisse der Teilnehmer*innen

Familie	Alter (Jahre)	Lower Urinary Tract Symptoms	IPSS Gesamt	Miktionsvolumen (ml)	Miktionszeit Z (s.)	Qmax (ml/s.)	Liverpool Nomo-gram (Perzentile)	Kurvenverlauf	Restharn Volumen	Hydro-nephrose	Kreatinin* (mg/dl)	Harnstoff* (mg/dl)	Cystatin C* (mg/L)	eGFR Kreatinin (ml/min)	eGFR Cystatin C (ml/min)
1-Vater	29	Keine	1	615	49	22,3	<5	Glockenförmig	153	nein	0,95	25,9	0,84	>90	110
1-Mutter	30	Isol. HWI im EA V. a. HWI im KA	2	411	30	31,6	25-50	Glockenförmig	23,6	nein	0,78	23,6	0,83	>90,00	104
2-Vater	35	Keine	7	101 3	157	18,5	<5	Intermittierend	334	L: grade I	0,9	24,4	0,7	>90,00	123
2-Mutter	37	Isol. HWI im EA	3	940	79	30,3	10-25	Leicht intermittierend	38,8 3	nein	0,54	15,7	0,71	>90,00	113
3-Vater	31	V. a. HWI im Kindesalter	2	737	38	37,6	25-50	Glockenförmig	10,1	nein	0,92	24,7	0,79	>90,00	118
3-Mutter	30	Isol. HWI im KA	5	530	43	33,8	25-50	Glockenförmig	7,70	nein	0,53	17,9	0,64	>90,00	122
4-Vater	37	Keine	0	510	23	50,1	90-95	Glockenförmig	15,6	nein	0,81	33,1	0,85	>90,00	105
4-Mutter	33	Isol. HWI im EA	15	287	33	24,1	25-50	Glockenförmig	6,18	nein	0,76	25,7	0,89	>90,00	93
5-Vater	43	Keine	1	715	37	35,8	25-50	Glockenförmig	6,79	nein	1,05	20,4	0,9	85,31	95
5-Mutter	44	Rez. HWI im EA	3	363	36	19,4	5-1	Glockenförmig	23,8	nein	0,78	28	0,79	>90,00	104

Familie	Alter (Jahre)	Lower Urinary Tract Symptoms	IPSS Gesamt	Miktionsvolumen (ml)	Miktionszeit Z (s.)	Qmax (ml/s.)	Liverpool Nomo-gram (Perzentile)	Kurvenverlauf	Restharn Volumen	Hydro-nephrose	Kreatinin* (mg/dl)	Harnstoff* (mg/dl)	Cystatin C* (mg/L)	eGFR Kreatinin (ml/min)	eGFR Cystatin C (ml/min)
6 - Vater	34	Keine	3	610	59	19,1	<5	Abgeflacht glockenförmig	55,3	nein	0,87	31,6	0,8	>90,00	116
6 - Mutter	34	Rez. HWI im KA	0	364	21	36,6	50-75	Glockenförmig	6,85	nein	0,87	29,2	0,72	85,98	113
7 - Vater	32	Keine	1	-	-	-	-	-	1,32	nein	1,04	32,3	0,98	>90,00	89
7 - Mutter	32	Keine	0	-	-	-	-	-	46,1	nein	0,76	25,3	0,74	>90,00	112
8 - Vater	34	Keine	2	729	35	35,5	25	Glockenförmig	60,1	nein	0,97	27,6	0,9	>90,00	99
8 - Mutter	35	Isol. HWI im KA	2	446	61,6	13,4	<5	Plateauförmig	11,9	nein	0,78	19,5	0,75	>90,00	111
9 - Vater	28	Keine	3	369	28	21,2	10-25	Glockenförmig	<50	nein	1,02	30,8	0,9	>90,00	101
9 - Mutter	25	Keine	0	327	16	48,5	90-95	Glockenförmig	<30	nein	0,84	36,6	0,91	>90,00	94

EA = Erwachsenen Alter; eGFR = errechnete Glomeruläre Filtrationsrate; HWI = Harnwegsinfekt; IPSS = International Prostate Symptom Score; KA = Kindes Alter; L = links; Qmax = maximaler Harnfluss

*in serum

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Dr. Alina Hilger und Prof. Heiko Reutter für die Möglichkeit bedanken, eine Doktorarbeit zu diesem interessanten Thema schreiben zu können. Mein Dank gilt auch allen Familien, die sich trotz langer Anfahrtswege und ihres stressigen Alltags die Zeit genommen haben an dieser Studie teilzunehmen. Besonders möchte ich mich aber bei meiner Familie bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich hatte.