

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	043/047	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Meningomyelocele

Raimund Stein¹, Claudia Assion², Rolf Beetz^{1,6}, Maria Bürst², Reinhold Cremer^{3,6}, August Ermert³, Mark Goepel^{1,4}, Eberhard Kuwertz-Bröking⁶, Barbara Ludwikowski², Theodor Michael⁵, Jürgen Pannek⁴, Helmut Peters³, Dorothea Rohrmann¹, Iris Rübben¹, Annette Schröder¹, Regina Trollmann⁵, Joachim W. Thüroff¹, Wolfgang Wagner⁷

¹ Arbeitskreis Kinderurologie der deutschen Gesellschaft für Urologie

² Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie

³ Arbeitsgemeinschaft Spina bifida und Hydrozephalus (ASbH)

⁴ Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der deutschen Gesellschaft für Urologie

⁵ Gesellschaft für Neuropädiatrie

⁶ Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie

⁷ Sektion Pädiatrische Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

Anmeldung bei der AMWF: April 2012

1. Delphikonferenz (E-mail + Post): ab 10.05.2012

2. Delphikonferenz (E-mail + Post): ab 20.01.2013

3. Delphikonferenz (E-mail + Post): ab 17.04.2013

4. Delphikonferenz (E-mail + Post): ab 26.06.2013

Zustimmung der deutschen Gesellschaft für Urologie am 16.7.2013

Zustimmung der Gesellschaft für Neuropädiatrie am 17.7.2013

Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie 1.8.2013

Zustimmung der Arbeitsgemeinschaft Spina bifida und Hydrozephalus (ASbH) am
12.8.2013

Zustimmung der Sektion Pädiatrische Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für
Neurochirurgie am 8.10.2013

Zustimmung Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie am 11.11.2013

Korrespondenz
Prof. Dr. Raimund Stein
Leiter der Abteilung Kinderurologie
Urologische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Mainz
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeck Strasse. 1
D- 55131 Mainz
Tel. 06131 172114

Email: Stein@urologie.klinik.uni-mainz.de

Inhaltsverzeichnis

- 1 Definitionen und Klassifikationen**
- 2 Untersuchungsparameter und –zeitpunkte**
- 3 Managementstrategien**
 - 3.1 Management Hochdruckblase**
 - 3.2 Management Niederdruckblase**
 - 3.3 Management Sphinkterinkompetenz**
 - 3.4 Management vesikorenaler Reflux**
- 4 Harnwegsinfektion**
- 5 Literatur**

Zusammenfassung

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Meningomyelozele hat in den letzten 30 Jahren einen deutlichen Wandel erfahren. Die Etablierung der Pharmakotherapie, des intermittierenden Einmalkatheterismus (im Englischen häufig clean intermittent catheterization = C.I.C. genannt) und der Infektionsprophylaxe hat die Prognose der Patienten verbessert und zu neuen therapeutischen Strategien geführt. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neonatologen, Neurochirurgen, Neuropädiatern, Kinderurologen, pädiatrischen Nephrologen, Kinderorthopäden und Kinderchirurgen führt zu einer Optimierung der individuellen Therapie.

In der vorliegenden Konsensusempfehlung werden Definitionen und Klassifikationen, Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte dargestellt und im Einzelnen erläutert. Die konservativen und operativen Therapieoptionen bei neurogener Blasenfunktionsstörung werden ausführlich dargestellt und anhand der aktuellen Literatur diskutiert. Der jeweils kurze Überblick soll für die behandelnden Ärzte eine Hilfe darstellen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit erleichtern. 2007 wurde von einem Teil der Mitglieder der LL-Gruppe eine Konsensusempfehlung im Sinne einer Pilotstudie veröffentlicht (1). Einzelheiten sind im LL-Report hinterlegt.

1 Definitionen und Klassifikationen

Die Detrusor- und Sphinkterdysfunktionen im Rahmen von dysraphischen Hemmungsfehlbildungen umfassen funktionelle Störungen von Harnblase und Schließmuskel, die mit sekundären pathologisch-anatomischen Veränderungen des unteren und oberen Harntraktes vergesellschaftet sein können.

Es werden 4 Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion unterschieden (2, 3):

Typ 1: Detrusorunteraktivität und Sphinkterunteraktivität

Typ 2: Detrusorunteraktivität und Sphinkterüberaktivität

Typ 3: Detrusorüberaktivität und Sphinkterunteraktivität

Typ 4: Detrusorüberaktivität und Sphinkterüberaktivität (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie)

4 Typen der neurogenen Detrusor- und Sphinkterdysfunktion

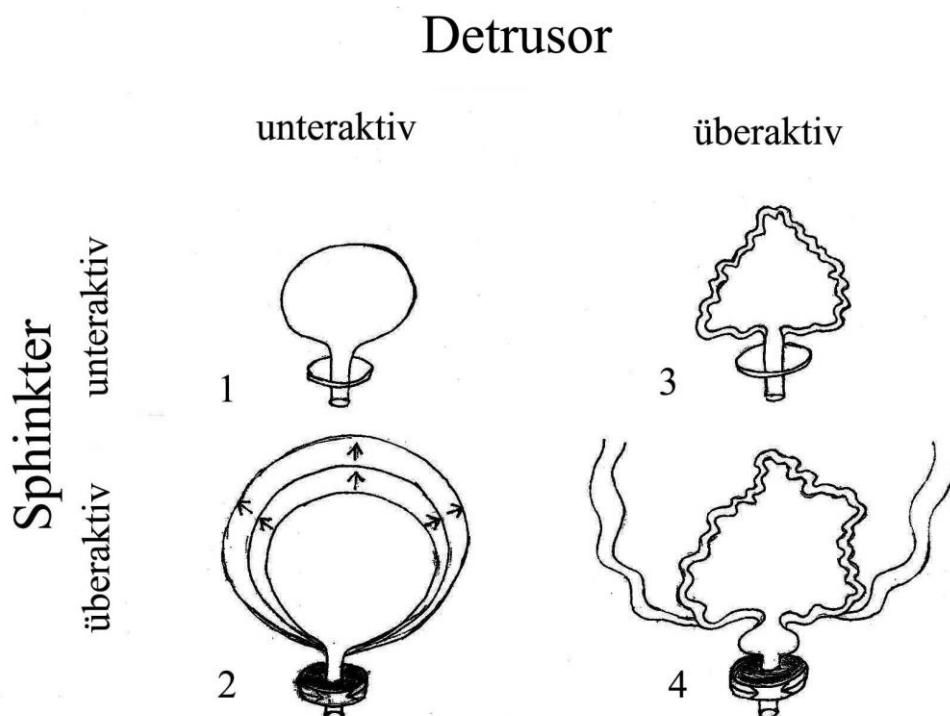


Abbildung 1: Die 4 Typen der neurogenen Detrusor- und Sphinkterdysfunktion in Abhängigkeit von der Pathologie des Sphinkters und der Blase. Eine normale Funktion des Sphinkters bzw. der Blase wird bewusst nicht berücksichtigt, da hier keine weitere Therapie notwendig ist.

Die Lokalisation (Höhe) der dysraphischen Störung definiert nicht den Typ der neurogenen Detrusor- und Sphinkterfunktionsstörung. Veränderungen des Lähmungsniveaus sind im Verlauf möglich. Diese können z. B. bei Vorliegen eines tethered cord im Verlauf des Körperwachstums auftreten.

Symptomatik und Risiken der Blasen- und Sphinkterdysfunktion

1. Harninkontinenz
2. Restharnbildung
3. Harnwegsinfektion
4. Veränderungen der Blasenwand
5. Sekundärer vesikoureteraler Reflux
6. Urolithiasis begünstigt durch Restharn / Obstruktion / Infektionen
7. Sekundäre obstruktive Uropathie
8. Pyelonephritische Nierenparenchymschädigung
9. Niereninsuffizienz

Parameter zur Beurteilung des Risikos für den oberen Harntrakt:

Bei bis zu 50% der Patienten kommt es unbehandelt im Langzeitverlauf zu pathologischen Veränderungen des oberen Harntraktes. Prognostische Parameter zur Risikobeurteilung sind:

1. Detrusor-Leak-Point-Pressure (DLPP) (DLPP; Definition siehe 2.5):
Ein DLPP von >40 cm H₂O führt ohne entsprechende Therapie in bis zu 80 % zur Verschlechterung der Nierenfunktion (4). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die genaue und reproduzierbare Bestimmung des DLPP schwierig.
2. Blasencompliance:
Eine Blasencompliance (Maß für die Dehnbarkeit der Blase in ml/cm H₂O) <20 ml/cm H₂O kann zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen (4). Für Säuglinge und Kleinkinder gibt es bisher keine Normwerte, womit die Blasencompliance in diesem Alter individuell und im Verlauf beurteilt werden muss.
3. Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD):
Bis zu 72% der Patienten mit einer DSD entwickeln ohne entsprechenden Therapie eine Verschlechterung der Nierenfunktion (5).
4. Detrusordruck & Kapazität:
Ein früher Anstieg des Detrusordruckes während der Speicherphase (geringe funktionale Blasenkapazität) und autonome Detrusorkontraktionen während der Füllungsphase in der urodynamischen Messung gehen mit einem erhöhten

Risiko für den oberen Harntrakt einher (6). Hier muss der gesamte Verlauf der Messkurve beurteilt werden (u.a. Anzahl, Höhe und Dauer der Detrusorkontraktionen). Bei der Blasenkapazität ist bei den MMC Patienten nicht nur das Alter sondern auch Größe und Gewicht zu berücksichtigen, da diese in den verschiedenen Altersgruppen stark schwanken können.

5. Hostility Score:

Es wird hier eine Modifikation des „Hostility Scores“ von Galloway (7) dargestellt, welcher sich im Vergleich zum Original als praktikabler erwiesen hat. Der Score erlaubt die Beurteilung des individuellen Risikos einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch Punktbewertung folgender Parameter:

- Vesikorenaler Reflux
- Blasenkapazität: Altersnorm der Kapazität der Blase (ml) = 30 x Alter in Jahren + 30
- Spitzendruck bei autonomen Kontraktionen (Hyperreflexie)
- DLLP oder LPP je nach Möglichkeit
- Detrusor-Sphinkter-Verhalten bei Entleerung.

Score 0: geringes Risiko; Score 10: hohes Risiko

Modifizierter Hostility Score

Score Parameter	0	1	2
vesikorener Reflux	0	I. – II.°	≥III.°
Max. funktionelle Blasenkapazität (ml) (als % der Altersnorm)	>80%	50 - 80 %	<50%
Spitzendruck bei autonomer Kontraktion (cm H ₂ O)	<15	15 - 40	>40
DLPP (cm H ₂ O)	<25	25 - 40	>40
Sphinkter bei Detrusorkontraktion	relaxiert	nicht relaxiert	dyssynerg

Tabelle 1: Modifizierter Hostility Score zur Beurteilung des Risikos für eine Einschränkung der Nierenfunktion.

Symptome und Risiken für die Nierenfunktion ohne Therapie. Cave - Es handelt sich um ein dynamisches Krankheitsbild, daher sind regelmäßige Untersuchungen unabdingbar.

Typ	Störung der Blasenentleerung	Inkontinenztyp	Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion
1 Detrusor unteraktiv Sphinkter unteraktiv	+/-	Belastungsinkontinenz	0
2 Detrusor unteraktiv Sphinkter überaktiv	+++	Überlaufinkontinenz	++
3 Detrusor überaktiv Sphinkter unteraktiv	+/-	Reflexinkontinenz Belastungsinkontinenz	++
4 Detrusor überaktiv Sphinkter überaktiv	+++	Reflexinkontinenz Überlaufinkontinenz	+++

Tabelle 2: Risiken bei den 4 Typen der neurogenen Blasen- und Sphinkterdysfunktion

2 Untersuchungsparameter und –zeitpunkte

Die urologische Diagnostik hat vor allem drei Besonderheiten während der kindlichen Entwicklung Rechnung zu tragen:

1.)

Während der gesamten Entwicklung kann sich der Typ der neurogenen Blasenfunktionsstörung ändern (8). In Abhängigkeit davon ändert sich auch das Risiko für Schädigungen des Nierenparenchyms durch vesikorenenalen Reflux, Harntransportstörung und/oder rezidivierenden Pyelonephritiden (9). Nur ein sehr geringer Prozentsatz (<10%) der Kinder mit einer Meningomyelozele wird ohne Therapie kontinent (10).

2.)

Mehr als ein Drittel der Änderungen des Störungsmusters mit schwerwiegenden Folgen für den oberen Harntrakt ereignen sich im 1. Lebensjahr. Der Anteil der Kinder mit Veränderungen und konsekutiven Komplikationen steigt bis zum Ende des 2. Lebensjahres auf bis zu 80% an (9, 11). Die neurologischen und orthopädischen Probleme korrelieren nicht unbedingt mit den urologischen. So können Patienten mit einer guten Funktion der Extremitäten (Geher) massive urologische Probleme haben oder im Verlauf entwickeln (12).

3.)

Auch bei anfänglich unauffälligen Kindern (normaler neurourologischer Status nach neurochirurgischer Versorgung) kommt es innerhalb der ersten 6 Lebensjahre bei einem Drittel der Kinder zu urologischen Problemen (13), meist aufgrund eines tethered cord.

Dem frühzeitigem (innerhalb der ersten drei Lebensmonate – siehe Tabelle) Einsatz einer kindgerechten urodynamischen Funktionsdiagnostik (ggf. Videourodynamik) und konsequenten regelmäßigen Verlaufskontrollen kommt daher eine herausragende Bedeutung zu.

Screening und Verlaufskontrollen

Empfohlene Zeitpunkte von Routineuntersuchungen bei unkompliziertem klinischem Verlauf

	Neu- geborene	Im Alter von 6- 12 Wochen	Im Alter von 6 Monate	Im Alter von 9 Monate	Im Alter von 12 Monate	Danach 6- monatlich bis Einschulung	Nach der Ein- schulung jährlich
Urol. Anamnese		X	X	X	X	X	X
Urinstatus	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie (Nieren, Blase, Restharn)	X	X	X	(X)	X	X	X
Labor (Kreatinin., Cystatin C, GFR)		X			X		X
Orientierende Zystomanometrie *		X	X		X		X
Videourodynamik incl. MCU*		X			(X*)		(X*)
Blutdruck				X		X	X
Szintigramm (MAG III/DMSA)	Optional bei V.a. Harntransportstörung / Nierenparenchymschädigung						

Tabelle 3:

Empfohlene Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte.

* Eine Zystomanometrie und ein MCU (separat oder als videourodynamische Untersuchung durchgeführt) sollte als Basisdiagnostik innerhalb des ersten Lebensjahres -vorzugsweise in den ersten drei Lebensmonaten - angestrebt werden. Eine orientierende Zystomanometrie kann zur Verlaufskontrolle dienen.

Bei unkompliziertem klinischem Verlauf und Inkontinenz ohne Restharnbildung in Folge eines unteraktiven Sphinkters kann die Anzahl der Kontrollen individuell modifiziert werden. Dies trifft insbesondere bei Kindern ab dem 6. LJ bis zum Beginn der Pubertät zu, da es hier selten zu wesentlichen Veränderungen des Harntraktes kommt, die eine Eskalation der Therapie implizieren (eine gute Patientencompliance vorausgesetzt). Kommt es jedoch zu den im Folgenden aufgeführten Veränderungen, müssen wieder engmaschigere Kontrollen angestrebt werden.

Eine intensivierte Verlaufsdiagnostik ist bei erhöhtem Risiko für die Nierenfunktion sinnvoll, insbesondere in folgenden Situationen:

- Rezidivierende, symptomatische (und/ oder fieberhafte) Harnwegsinfektionen
- Nachweis eines vesikorenenal Refluxes
- Assoziierte Harnwegsfehlbildungen (ureteropelvine Stenose, Einzelniere)
- Beginnende Low-Compliance-Blase (bei Kindern gibt es keine Normwerte, sodass hier die Compliance im zeitlichen Verlauf betrachtet werden muss).

- Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DLPP >40 cm H₂O)
- Ausgeprägte Detrusor-Überaktivität (Kontraktionen >40 cm H₂O bei geringer Füllung)
- Rückenmarksveränderungen: Tethered cord, Syringo(hydro)myelien, Rückenmarkszysten u.a. sowie nach deren operativen Versorgung

Modifikationen der Verlaufskontrollen und -intervalle sind eventuell erforderlich in Abhängigkeit von:

- Compliance des Patienten bzw. der Eltern
- Psychosozialem Umfeld
- Assoziierten ZNS-Veränderungen und deren Dynamik
- Veränderungen nach ZNS-Operationen
- Umstellung der bisherigen Therapie
- Veränderungen der urologischen Symptomatik (z.B. rezidivierende Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis)
- Veränderungen von Miktionsmuster / Harninkontinenz
- Erhebliche Veränderungen peripher-neurologischer Befunde (z.B. Zunahme einer muskulären Hypertonie)

Weiterhin ist eine urodynamische Diagnostik vor medikamentösen Maßnahmen (z.B. anticholinergischer Therapie, sympathikolytischer Therapie, o.a.) bzw. vor Planung operativer Interventionen am Harntrakt unerlässlich, ebenso vor und im Anschluss an die operative Lyse eines tethered cord, da es hierdurch zu deutlichen Veränderungen im Typ und Ausprägungsgrad der neurogenen Blasenstörung kommen kann (14).

An die kinderurologisch-nephrologische Diagnostik werden im Einzelnen folgende Mindestanforderungen gestellt:

2.1 Urologische Anamnese:

- Häufigkeit des Windel-Wechsels
- bei älteren Kindern Trink- und Miktionstagebuch / Kathetertagebuch:
 - Miktionsfrequenz (Dokumentation über 24 - 48 Stunden)
 - Miktionsvolumina (Dokumentation über 24 - 48 Stunden)
 - Häufigkeit und Volumen des unwillkürlichen Harnverlustes (wenn möglich: Dokumentation über 48 Stunden, z.B. durch Wiegen der Windeln bzw. Vorlagen)
 - Trockenintervalle
- Häufigkeit und Zeitpunkte des Einmalkatheterismus, entleerte Urinmenge beim IC (24-Stundenprotokoll)
- Einlage eines Katheters über Nacht
- Harnwegsinfektionen (asymptotisch / symptomatisch, febril / afebril / Nachweismethode)
- Aktuelle Medikation

- Änderungen des neurologischen Befundmusters
- Gewichtsveränderungen

2.2 Urindiagnostik (Nativurin)

Zur Routine-Urinkontrolle beim asymptomatischen Kind kann der Urin nach gründlicher Reinigung des Genitale mit den handelsüblichen sterilen Klebebeuteln gewonnen werden. Ansonsten ist die Gewinnung von „Clean catch“-Urin bzw. Mittelstrahlurin anstrebenswert. Bei Patienten, welche den IC durchführen, wird der Katheterurin untersucht.

- Teststreifen: Leukozytenesterase, Nitrit, Eiweiß, Hämoglobin
- Mikroskopisch (optional): Leukozyten, Zylinder
- Mikrobiologie (optional): Bakterien, Pilze, Resistenztestung

Zur Urindiagnostik bei V.a. Harnwegsinfektion siehe Abschnitt „Harnwegsinfektionen“.

2.3 Urologische Sonographie

Vor der detaillierten sonographischen Untersuchung wird auf eine angemessene orale Hydratation besonderer Wert gelegt. Angestrebt wird eine Untersuchung sowohl bei gefüllter, als auch entleerter Blase (15). Das Augenmerk liegt vor allem auf folgenden Befunden (Abb. 2 und 3):

- Nierenvolumen (u.a. zur Erfassung einer kompensatorischen Hypertrophie der kontralateralen Niere) Annäherungsrechnung: Länge x Breite x Tiefe x 0,5; Berechnung der gewichtsbezogenen Perzentile nach Dinkel et al. (16)
- Parenchymechogenität und kortikomedulläre Differenzierbarkeit
- Nierenbeckenweite in mm im Hilus-Querschnitt, Klassifikation der Nierenbeckendilatation
- Kelchkonfiguration
- Prävesikale Harnleitererweiterung
- Assoziierte Harnwegsanomalien
- Ureter-Peristaltik
- Blasenfüllung (entleert, mäßig gefüllt, stark gefüllt)
- Blasenwandkonfiguration und –dicke, Divertikel/ Pseudodivertikel

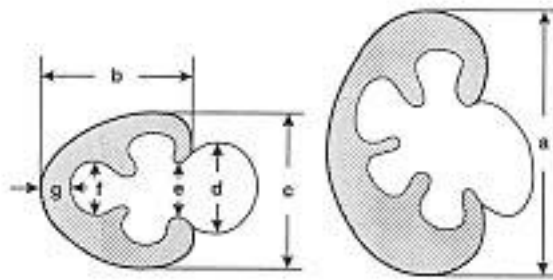


Abbildung 2: Messparameter bei der Beurteilung der Nierenbeckenkelchdilatation: a = maximaler Längsdurchmesser, b = Querdurchmesser in Hilusebene, c = Tiefendurchmesser in Hilusebene, d = extrarenale Nierenbeckenweite in Hilusebene im Querschnitt, e = intrarenale Nierenbeckenweite in Hilusebene im Querschnitt, f = maximale Kelchweite im Querschnitt, g = schmalster Abstand Parenchymaußenkontur-Kelch = Parenchymdicke

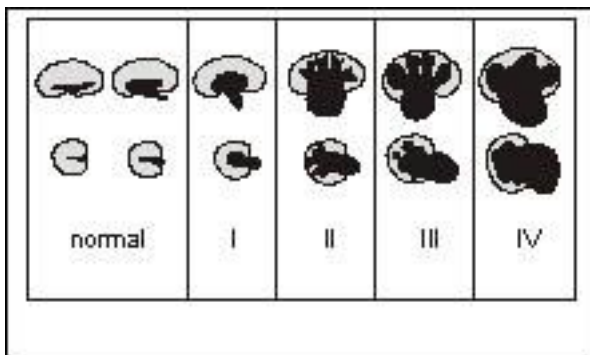


Abbildung 3: Klassifikation der Nierenbeckenkelchdilatation schematisiert nach der Konsensusgruppe (15)

2.4 Miktionscystourethrogramm (MCU)

Das radiologische MCU in Durchleuchtungstechnik ist in der Primärdiagnostik die Untersuchungsmethode der ersten Wahl, falls keine Videourodynamik zur Verfügung steht. Die Durchführung eines separaten MCU ist entbehrlich, wenn eine Videourodynamik durchgeführt wird. Die Kontrastmittelapplikation erfolgt über einen transurethralen Blasenkatheter oder über eine suprapubische Blasenpunktion. Beurteilt werden: Blasenstruktur, Blasen Halsöffnung, Engstellung des Sphinkter externus und vesikorenal Reflux.

Die Klassifikation eines vesikorenal Refluxes erfolgt nach den Vorgaben der Internationalen Refluxstudie (Abb. 4) (17).

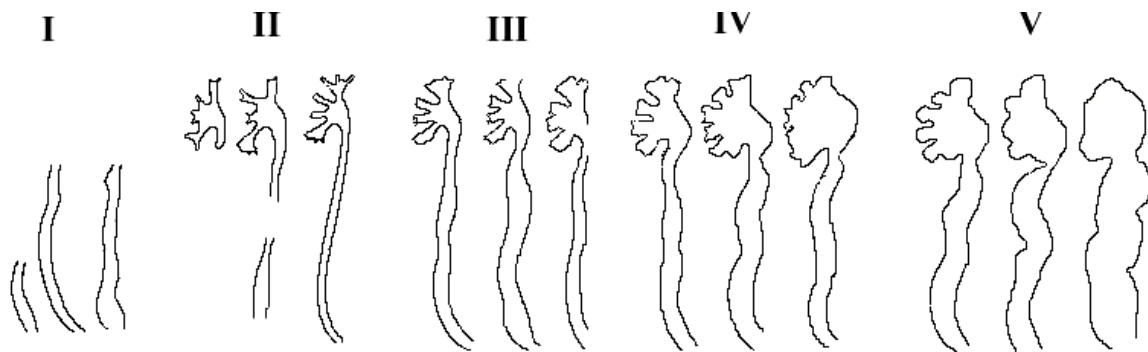


Abbildung 4: Refluxklassifikation schematisiert nach den Richtlinien der „International Reflux Study Group“ (modifiziert nach Lebowitz (17)).

2.5 Zystomanometrie / Videourodynamik

Die Zystomanometrie ist essentieller Bestandteil der urologischen Diagnostik. Orientierend kann die isolierte intravesikale Druckmessung zur Erfassung des leak-point-pressure (LPP) als Funktionsuntersuchung mit geringerem materiellem Aufwand eingesetzt werden, wobei die alleinige Bestimmung des LLP ohne rektale Druckmessung nicht sinnvoll ist (das Auftreten von autonomen Detrusorkontraktionen und der Anstieg des Detrusordruckes sind wesentliche Parameter). Als LPP wird der Wert des intravesikalen Druckes bezeichnet, bei dem es zum Urinverlust kommt. Als „Detrusor – leak-point-pressure“ (DLPP) wird der Wert bezeichnet, bei welchem es infolge einer Detrusordrucksteigerung zum Urinverlust kommt, ohne dass eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes wesentlich zur intravesikalen Druckerhöhung beiträgt (18). Ein unwillkürlicher Urinverlust beim Einsatz der Bauchpresse („Valsalva – leak-point-pressure“) oder beim Husten („Cough – leak-point-pressure“) ist auf den erhöhten intraabdominellen Druck zurückzuführen (18). Der DLPP ist von der Blasencompliance, dem urethralen Verschlussdruck und der Detrusordruckamplitude beim Auftreten unwillkürlicher Detrusorkontraktionen abhängig. Bei der Bestimmung des DLPP ist es wesentlich, die dazugehörige intravesikale Druckkurve im Verlauf zu beurteilen, da es bei einer erhöhten Spastizität des Beckenbodens trotz höherer intravesikaler Drücke nicht zu einem Urinverlust kommen muss, der aber dann bei nachlassender Spastizität des Beckenbodens unter niedrigeren intravesikalen Drücken eintreten kann. Bei dieser Konstellation würde ein hohes Risiko der Schädigung des oberen Harntraktes

fälschlicherweise als zu niedrig beurteilt werden (19). Eine weitere Fehlerquelle stellt die Stärke des transurethral liegenden Katheters dar, da der LPP durch die Katheterstärke beeinflusst wird (20), Empfehlenswert ist ein Charr. 6 – Katheter. Insbesondere bei kleinen Kindern ist es schwierig den DLPP reproduzierbar zu bestimmen. Trotz dieser Einschränkungen ist der DLPP ein wichtiger prognostischer Parameter zur Einschätzung des Risikos für die Integrität der oberen Harnwege und des Nierenparenchyms bei vorliegender Blasenfunktionsstörung (4). Insbesondere in den ersten beiden Lebensjahren ist seine regelmäßige Messung unverzichtbarer Bestandteil der Routine-Kontrolluntersuchungen.

Mögliche Messung des LPP

Der Blasendruck kann bei der orientierenden Zystomanometrie mittels eines doppelumigen urodynamischen Messkatheters oder mittels eines Infusionsschlauchsystems über einen kleinlumigen (Charr. 6) Blasenkatheter bestimmt werden. Die Blasenfüllung erfolgt mit niedriger Blasenfüllungsrate (siehe unten) (Abb.5).

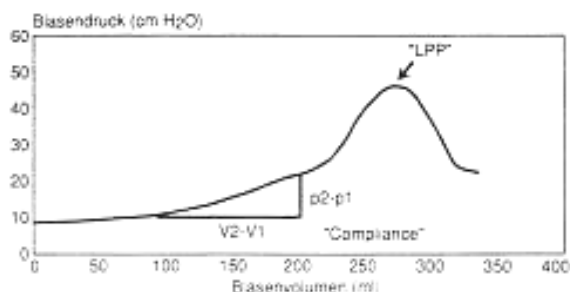


Abbildung 5: Bestimmung der Blasencompliance und des LPP bei der orientierenden Zystomanometrie (aus (21)). Folgende Parameter werden dokumentiert: a) Funktionelle Blasenkapazität in ml, b) „Compliance“ in ml/cm H₂O, c) „leak point pressure“ in cm H₂O, d) Restharn in ml.

Videourodynamik

Die Durchführung der Videourodynamik bei Säuglingen und Kindern auf dem „großen urodynamischen Messplatz“ ist spezialisierten Zentren vorbehalten. Sie sollte essentieller Bestandteil der urologischen Basisdiagnostik sein. Vor der Untersuchung wird eine Harnwegsinfektion ausgeschlossen. In einer kleinen Studie (66 Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung) zeigte sich kein Unterschied in

den urodynamischen Befunden zwischen der Gruppe mit einer asymptomatischen Bakteriurie (2/3 der Patienten) und denen mit einer sterilen Urinkultur (1/3) (22). Bei auffälligen Befunden in der Urindiagnostik sollte die Urodynamik nach einer resistenzgerechten Vorbehandlung durchgeführt werden, da Veränderungen durch den Infekt induziert werden können.

Nach ausführlicher Aufklärung der Eltern und des Kindes erfolgt die Videourodynamik in standardisierter Technik (in einer kindgerechten und entspannten Atmosphäre) über einen transurethral oder suprapubisch eingelegten doppelumigen Messkatheter (6 Charr.), einen rektalen Abdominaldruckaufnehmer und mittels perinealen Oberflächenklebeelektroden zur Ableitung der muskulären Aktionspotentiale des Beckenbodens (Beckenboden-EMG). In Durchleuchtungstechnik über ein digitales Bildwandlersystem mit minimaler Strahlenbelastung (Gonadenbelastung bei Mädchen $<0,25$ mS, bei Knaben $<0,26$ mS) werden in der Füllungs- und Entleerungsphase Blasen- und Urethraconfiguration und ggfs. ein vesikorenal Reflux dargestellt und dokumentiert (ersetzt damit das isolierte MCU) (23). Erfolgt die Untersuchung im Sitzen, so wird auch der Harnstrahl dokumentiert (Uroflowmetrie). Ist bei starker Skoliose bzw. Hüftgelenksluxation eine Urodynamik im Sitzen nicht möglich, erfolgt sie im Liegen. Das gleiche gilt für kleine Kinder. Die Füllungsrate des 30° - 37° C warmen Gemisches aus physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) und Kontrastmittel (2:1) beträgt zwischen 5 und 30 ml/min, entsprechend dem Patientenalter (5% - 10% der zu erwartenden Blasenkapazität). Bei Kindern >5 Jahren wird das Auftreten von messbaren autonomen Detrusorkontraktionen als Detrusorüberaktivität gewertet (23). Die Messung wird mindestens 1-2-mal wiederholt, um Artefakte auszuschließen und eine bessere Objektivierung der urodynamischen Befunde zu erreichen. Der Carbacholtest erbringt bei Kindern mit neurogener Blasenstörung bei MMC keine zusätzlichen Erkenntnisse. Der Eiswassertest kann in Ausnahmefällen, wo die Läsion sehr tief ist, einen Hinweis geben, ob der sakrale Reflexbogen intakt ist.

Ein Urethradruckprofil kann bei älteren Kindern und Jugendlichen mit Harninkontinenz, bei denen eine operative Intervention erwogen wird, die Beurteilung der Sphinkterkompetenz erlauben. Die Durchführung erfolgt mittels Mikrotipkatheter (alternativ kann auch ein Perfusionskatheter verwendet werden) analog zur Technik im Erwachsenenalter bei einer Blasenfüllung von etwa 50% der maximalen Blasenkapazität. Normwerte für Kinder gibt es bisher nicht (23).

Dokumentiert werden:

- Funktionelle Blasenkapazität (ml) unter Berücksichtigung des intravesikalen Druckes (24)
- Compliance (ml/cm H₂O)
- Blasenkapazität zum Beginn der Überaktivität des Detrusors
- Maximaler intravesikaler Druck (cm H₂O)
- DLPP (cm H₂O)
- Beckenboden-EMG
- Ggf. Uroflowmetrie (Form der Flusskurve, maximaler und mittlerer Fluss, Miktionsvolumen, Restharn)
- Radiologischer Befund (Blasenwandmorphologie, Reflux, Blasenhalsöffnung, Urethrakonfiguration)

Die Klassifikation erfolgt nach den Leitlinien des Arbeitskreises Funktionsdiagnostik und der Children's Continence Society (ICCS) (19, 23, 25), (26).

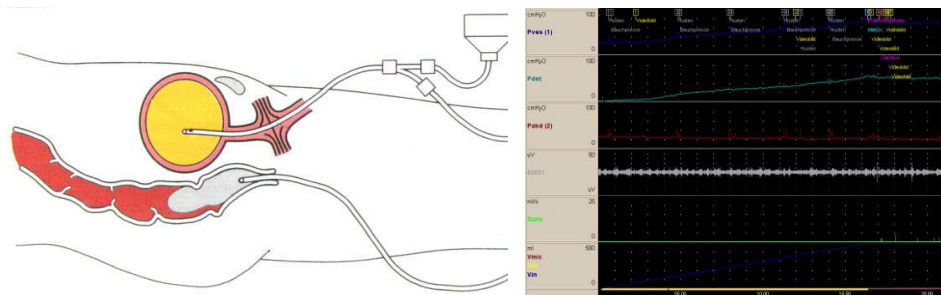


Abbildung 6: Beispiel einer Videourodynamik mit simultaner Registrierung von intravesikalen und abdominellen Drücken, Beckenbodenaktivität und Uro-Flow.

Langzeiturodynamik

Ein Vorteil der Langzeiturodynamik ist die natürliche Blasenfüllung bei relativ ungestörter normaler Aktivität des Kindes in gewohnter Umgebung (27). Hierdurch können gerade bei einer Diskrepanz zwischen Klinik und einem unauffälligen Befund der Videourodynamik repräsentative Untersuchungsergebnisse erzielt werden. Bei Kindern mit neurogener Blase in Folge einer MMC sowie bei den weiter bestehenden technischen und apparativen Problemen der Registrierung der Langzeiturodynamik, hat diese derzeit keine klinische Relevanz.

2.6 Szintigraphie

Die statische Nierenszintigraphie (DMSA-Scan) dient zur Erfassung von Perfusionsstörungen des Nierenparenchyms, die z.B. bei segmentaler Pyelonephritis oder etablierten (pyelonephritischen) Parenchymdefekten auftreten (28). Sie erlaubt zudem die Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion.

Die Diurese-Szintigraphie mit MAG III (^{99m}Tc -Mercaptoacetyltriglycerin) dient der Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion und der Harnabflussverhältnisse bei Verdacht auf Harntransportstörung. Durchführung und Bewertung der Diurese-Szintigraphie sollten unter Berücksichtigung der bereits publizierten Konsensuspapiere nuklearmedizinischer und interdisziplinärer Arbeitsgruppen erfolgen (15, 28). Aufgrund der teilweise sehr ausgeprägte Skoliose ist die sonographische Beurteilung der Nieren bei einigen Patienten stark eingeschränkt, sodass bei diesen Patienten mittels der Diurese-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MAG-3 eine relevante Harntransportstörung und die seitengetrennte Nierenfunktion zuverlässig diagnostiziert werden kann.

2.7 Labordiagnostik: Nierenfunktion

2.7.1 Cystatin C

Cystatin C wird weder durch Geschlecht, Alter (ab dem Ende des ersten Lebensjahres) oder Muskelmasse beeinflusst. Gegenüber der Kreatininbestimmung hat Cystatin C mehrere Vorteile: seine Serum-Konzentration korreliert besser mit den direkten Bestimmungen der GFR, geringe Verminderungen der GFR werden mit Cystatin C früher erkannt (29) und zudem ist seine Serumkonzentration ab dem 2. Lebensjahr altersunabhängig (30). Derzeit ist Cystatin C der geeignetste Serum-Parameter zur Nierenfunktionsbeurteilung bei Spina bifida.

2.7.2 Kreatinin

Das Kreatinin ist nach wie vor einer der gebräuchlichsten Serum-Parameter für die Einschätzung der Nierenfunktion. Zur Beurteilung müssen die alters- und

geschlechtsbezogenen Normwerte herangezogen werden. Da die Serumkonzentration von der Muskelmasse abhängig ist, kann die Nierenfunktion bei Muskelatrophie, Meningomyelozele und Querschnittslähmung anderer Genese überschätzt werden. Die Bestimmung der globalen Nierenfunktion mit Hilfe der Kreatininwerte bei Kindern mit MMC ist problematisch. Die Kreatininwerte sind von der Muskelmasse des betroffenen Kindes abhängig, die bei MMC-Patienten oft deutlich vermindert ist und damit nicht der Altersnorm entsprechen. Die Bestimmung der GFR nach Schwartz (unter Verwendung der Kreatininwerte) ist ebenfalls problematisch, da die Schwartz-Formel nur bei Kindern mit altersentsprechenden Körperproportionen anwendbar ist. Zur Beurteilung der Nierenfunktion ist Cystatin C gegenüber Kreatinin bei Menschen mit Spina bifida daher vorzuziehen (31) (32).

2.7.3 Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Für die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate existieren verschiedene Rechenmodelle, unter denen sich für das Kindes- und Jugendalter die Schwartz-Formeln unter Verwendung des Serum-Kreatinins bewährt haben (33, 34). Die Schwartz'sche Formel ist für Kinder mit Spina bifida und reduzierter Muskelmasse jedoch weniger gut geeignet (35, 36).

Es existieren zahlreiche Formeln für die Abschätzung der GFR auf der Grundlage des Cystatin C (GFR-Rechner über Internet verfügbar), die jedoch für Kinder mit Spina bifida bisher nicht validiert sind (37).

Für die Bestimmung der Cystatin-C-GFR hat sich die Formel von Filler et al bewährt, die bis zu einem Cystatin-C-Wert von 3mg/l validiert ist (31).

2.7.4 Endogene Kreatininclearance

Zur genaueren Abschätzung der GFR, insbesondere bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion, kann die endogene Kreatininclearance herangezogen werden, die das Sammeln des Urins über 24 Stunden erfordert.

2.8 Blutdruck

Zum Ausschluss einer arteriellen Hypertonie werden regelmäßige jährliche Blutdruckkontrollen empfohlen. Technik und Interpretation sollten sich an aktuellen Vorgaben der Pädiatrie orientieren (38, 39). Bei Verdacht auf eine arterielle Hypertonie sollte eine 24-Stunden-Blutdruckmessung veranlasst werden.

3 Managementstrategien

Therapieziele

Es wird zwischen Primärstrategien und Sekundärstrategien unterschieden, welche sich an der Pathogenese der 4 verschiedenen Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion orientieren.

Typ	Primärstrategie(n)	Sekundärstrategie(n)
Typ 1 Detrusor unteraktiv Sphinkter unteraktiv	Blasenentleerung ↑↑	Auslasswiderstand ↑↑
Typ 2 Detrusor unteraktiv Sphinkter überaktiv	Blasenentleerung ↑↑	
Typ 3 Detrusor überaktiv Sphinkter unteraktiv	Blasendruck ↓↓	Blasenkapazität ↑↑ Compliance ↑↑ Auslasswiderstand ↑↑
Typ 4 Detrusor überaktiv Sphinkter überaktiv	Blasendruck ↓↓ Blasenentleerung ↑↑	Blasenkapazität ↑↑ Compliance ↑↑

Tabelle 5: Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion und primäre bzw. sekundäre Therapieziele

Die Therapieziele umfassen in hierarchischer Reihenfolge:

1. Protektion bzw. Verbesserung der Nierenfunktion
2. Optimierung der Blasenentleerung
3. Harnkontinenz

Therapieoptionen

Die Primärtherapie richtet sich nach dem Typ der Blasenfunktionsstörung, die Sekundärtherapie nach den therapeutischen Zielen. Das Vorgehen ist individuell anzupassen und beinhaltet eine Therapieeskalation.

Typ	Primärstrategie	Primärtherapie	Sekundärstrategie	Sekundärtherapie / Therapieeskalation
Typ 1 Detrusor unteraktiv Sphinkter unteraktiv	Blasenentleerung ↑↑	IC	Auslasswiderstand ↑	Duloxetin bei Erwachsenen? Bulking agents? FZP, AUS +/- kontinente Vesikostomie / Mitrofanoff- Stoma
Typ 2 Detrusor unteraktiv Sphinkter überaktiv	Blasenentleerung ↑↑	IC		
Typ 3 Detrusor überaktiv Sphinkter unteraktiv	Blasendruck ↓	Antimuskarinika	Blasenkapazität ↑ Compliance ↑ Auslasswiderstand ↑	Botulinum-A-Toxin– Detrusor Blasenaugmentation +/- FZP / AUS Harnableitung
Typ 4 Detrusor überaktiv Sphinkter überaktiv	Blasendruck ↓ Blasenentleerung ↑↑	Antimuskarinika IC	Blasenkapazität ↑ Compliance ↑	Botulinum-A-Toxin.– Detrusor/ Blasenaugmentation s.– Sphinkter/ Sphinkterotomie Harnableitung

Tabelle 6: Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion, Ziele und primäre bzw. sekundäre Therapieoptionen (AUS = artificial urinary sphincter, FZP = Faszienzügelplastik, IC = intermittent catheterization)

3.1 Management Hochdruckblase (Überaktiver Detrusor/low-compliance Blase)

Das primäre Ziel ist es, das Risiko für die Nierenfunktion zu senken. Dies geschieht durch die Senkung des Detrusordrucks auf wesentlich unter 30 - 40 cm H₂O unter Vermeidung hoher Spitzendrücke und Steigerung von Kapazität sowie Compliance der Blase.

3.1.1 Konservative Therapie

3.1.1.1 Antimuskarinika

Antimuskarinika /Anticholinergika vermindern/verhindern eine Detrusorüberaktivität und senken den Blasendruck (40, 41). Wirkung und unerwünschte Wirkungen der Antimuskarinika sind von der Verteilung der jeweiligen Subtypen (M1-M5) in den entsprechenden Organen ab (42). In der Blase überwiegen die M2 und M3 Rezeptoren (41, 43). Die initiale Therapie des überaktiven Detrusors besteht in der oralen Gabe von Antimuskarinika, wobei derzeit die größte Erfahrung mit der Gabe von Oxybutynin vorliegt, welches auch bei Kindern im ersten Lebensjahr eingesetzt werden kann. Bei bis zu 93% der Patienten zeigt sich bei frühzeitigem Einsatz von Oxybutynin einen positiver Effekt auf die Überaktivität des Detrusors (44). Bei der intravesikalen Gabe wird der „first pass“ Effekt in der Leber größtenteils umgangen und der aktive Metabolit N-Desethyloxybutinin wird vermindert gebildet. Dies führte in einer Metaanalyse bei Kindern mit neurogener Blase zu einer etwas verminderten Nebenwirkungsrate (45). Prospektive, randomisierte Studien stehen jedoch aus. Bei der intravesikalen Gabe kann die Dosis in Abhängigkeit von tolerablen Nebenwirkungen auf bis zu 0,9 mg/kg/d gesteigert werden (46). Hierbei sind zwar weniger periphere Nebenwirkungen zu beobachten, aber es kann auch zu zentralen Nebenwirkungen kommen (47). Die deutlich verminderte Patientencompliance bei der intravesikalen Applikationsform muss jedoch berücksichtigt werden (48). Intravesikale und orale Verabreichungen können kombiniert werden, wodurch der Effekt gesteigert werden kann (49). Die transdermale Applikation von Oxybutynin bei Kindern mit neurogener Blase zeigte ebenfalls eine verminderte Freisetzung des aktiven Metabolit N-Desethyloxybutinin bei guter Wirksamkeit. Allerdings wurden milde Hautreaktionen beobachtet (50). Im Tierexperiment zeigte Propiverin deutlich

weniger zentrale Wirkungen als Oxybutynin (51). Nach der Gabe von Oxybutynin wurden bei gesunden erwachsenen Probanden EEG-Veränderungen beobachtet, während Tolterodin und Trosipiumchlorid keine diesbezüglichen Effekte hatten (52). Bei Kindern mit einer „over active bladder“ zeigte sich in einer kleinen (n=14) doppelt blind randomisierter cross-over Studie kein Unterschied zwischen Placebo, Tolterodin oder Oxybutynin in Bezug auf Aufmerksamkeit oder Erinnerungsvermögen. Es zeigte sich sogar eine kleine, statistisch nicht signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeit bei beiden Medikamenten und eine geringe Verbesserung des Erinnerungsvermögen bei Oxybutynin (53). Tertiäre Amine (Oxybutynin, Tolterodin, Propiverin, Darifenacin, Solifenacin) können leichter die Blut-Hirn-Schranke passieren als quartäre Amine (Trosipiumchlorid) (54). Allerdings spielen hier auch viele andere Faktoren wie z.B. das Molekulargewicht oder die Lipophilie eine Rolle. Im Folgenden sind die in Deutschland derzeit erhältlichen Antimuskarinika / Anticholinergika zusammen mit ihrer Dosierung aufgelistet.

Applikation	oral intravesikal (Oxybutynin) transdermal (Oxybutynin)
Medikamente	<p>Oxybutynin (bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr zugelassen, jedoch aufgrund der langjährigen Erfahrung kann ist ein Off-Label_Einsatz ab dem ersten Lebensjahr üblich) Dosierung oral: Kinder: 0,1 - 0,3 (intravesikal 0,7 - 0,9) mg/kg KG/d verteilt auf drei Gaben Erw.: 2 x 2,5 mg bis 3 x 5 mg (maximal auch 4 x 5 mg (cave Nebenwirkung) Intravesikal bis 0,9 mg/kg KG/d Transdermal (1,3 – 3,9 mg/Tag)</p> <p>Propiverin (bei Kindern zugelassen) Dosierung: 0,4-0,8 mg/kg KG (12 stdl.)</p> <p>Darifenacin (Bei Kindern bisher nicht zugelassen) Dosierung: 1 x 7,5 mg bis max. 2 x 7,5 mg/d</p> <p>Fesoterodin (bei Kindern bisher nicht zugelassen) Dosierung: 4 bis max. 8mg/d</p> <p>Solifenacin (bei Kindern bisher nicht zugelassen) Dosierung: 5 mg bis max. 10 mg/d.</p>

Tolterodin (bei Kindern bisher nicht zugelassen)
Dosierung: bis zu 2 x 2 mg oder 1 x 4 mg ret./d

Trospiumchlorid (ab dem 12. LJ zugelassen)
Dosierung: bis zu 3 x 15 mg/d; Retardform bis zu 60mg/d

3.1.1.2 Selektive α -Blocker

Selektive **α -Blocker** sind in der Lage den Leak point etwas zu senken und können bei Patienten mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung den urethralen Widerstand senken (55-58). Phenoxybenzamin ist als einziges Medikament in dieser Gruppe bei Kindern zugelassen. Es hat jedoch starke Nebenwirkungen (59, 60).

Indikation bei überaktivem Sphinkter/Blasenhals zur Senkung des LPP

Applikation oral

Medikamente Phenoxybenzamin (bei Kindern zugelassen, aber kreislaurelevante Nebenwirkung (Hypotonie), deshalb ein- und ausschleichende Dosierung notwendig)
(
Dosierung: 0,1 - 0,2 mg/kg KG (12 stdl.)

Selektive α -Blocker (z.B. Alfuzosin, Doxazosin oder Tamsulosin) (55, 61, 62) sind bei Kindern bisher nicht zugelassen, können jedoch nach entsprechender Aufklärung als Off-Label-Use eingesetzt werden

Dosierung:

Alfuzosin 0,1 – 0,2 mg/KG (Bei Kindern nicht zu gelassen)

Doxazosin bei Kindern >5 Jahre: 1 - 2 x 1 mg

(max. Dosierung 2 x 2 mg) korrekt: 0.5 mg pro kg Körpergewicht

Tamsulosin 0,2 (<12 Jahre) - 0,4 mg (>12 Jahre) Nicht zugelassen für Kinder!

3.1.1.3 Urethradilatation

Wenn IC und Antimuskarinika nicht zu einer Reduktion des intravesikalen Druckes führen (DLPP weiterhin >40 cm H₂O), kann bei Kindern unter 6 Jahren in ausgewählten Fällen die Urethradilatation als vorübergehende Lösung erwogen werden (63-65). Später kann z.B. die intravesikale Injektion von Clostridium botulinum Toxin Typ A bzw. eine Blasenaugmentation durchgeführt werden.

In der Serie von Bloom und Mitarbeiter wird beispielsweise die Urethra beim 12 Monate alten Mädchen auf 27 Charr., beim 9 Jahre alten auf 38 Charr. gedehnt (z.B.

mit Hegarstiften), bei Knaben erfolgt die Ballondilatation (64). Aufgrund der sehr geringen Fallzahl in der Literatur kann der Stellenwert der Urethradilatation derzeit nicht beurteilt werden.

3.1.1.4 Clostridium botulinum Toxin Typ A

Sind die oben angesprochenen Medikamente nicht ausreichend wirksam oder sind die Nebenwirkungen zu ausgeprägt, sollte als nächster Schritt die Injektion von Clostridium botulinum Toxin Typ A in den Detrusor erwogen werden. Zunächst muss die anatomische Kapazität der Blase in Narkose bestimmt werden. Ist diese ausreichend (>50% der Altersnorm), so erfolgen systematisch verteilte Injektionen von je 10 IE Botox®, (20 - 30 Injektionen) in den Detrusor. Bisher ist Clostridium botulinum Toxin Typ A für diese Indikation bei Kindern nicht zugelassen, es liegen jedoch einige Berichte über die gute Wirksamkeit bei Kindern vor (66-71). In den meisten Serien wurde bei Kindern das Trigonum ausgespart. Die Injektion von Clostridium botulinum Toxin Typ A in den Sphinkter bei Kinder mit neurogener Blase kann derzeit nicht beurteilt werden, da die publizierten Serien bisher nur Kinder mit nicht-neurogener Detrusor-Sphinkter-Dysfunktion betreffen (72). Es mag jedoch eine kurzfristige Alternativ zur Sphinkterotomie darstellen.

Medikamente	Clostridium botulinum Toxin Typ A
Dosierung	z.B. 10-12 IE/ kg/KG bis max. 300 IE Botox® (Bei Erwachsenen zugelassen Dosierung derzeit 200 IE)

3.1.1.5 Blasenentleerung

Übereinkunftsgemäß sollte die Blasenentleerung unter aseptischen (keimfreien) Bedingungen erfolgen, allerdings kann praktisch die Sterilität des Eingriffes nur selten bei den Patienten mit MMC sichergestellt werden. Diese Patientengruppe mit neurogener Blase unterscheidet sich von den Patienten mit neurogener Blase aufgrund eines traumatischen Querschnittes. Diese Patienten werden erst später im Leben mit dem Katheterismus konfrontiert, während bei Kindern mit einer MMC schon im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter mit dem IC begonnen wird.

Der hygienische (saubere) intermittierende Katheterismus (CIC = clean intermittent catheterization) stellt in dieser Patientengruppe eine praktikable Alternative dar. Der

CIC, auch als sauberer intermittierender Katheterismus bezeichnet (SIK) (73), wird entweder selbst als CISC (clean intermittent self-catheterization, bzw. ISK: intermittierender Selbstkatheterismus) oder durch die betreuenden Personen durchgeführt. Die Einlage eines nächtlichen Dauerkatheters verhindert insbesondere in der zweiten Nachthälfte einen Druckanstieg in der Blase und aufsteigende Infektionen. Dies hat sich insbesondere bei Risikopatienten bewährt (74). Hierzu sollte kein hydrophil beschichteter Katheter benutzt werden, da das Risiko der Verklebung besteht. Die Anlage eines suprapubischen Katheters oder eines transurethralen Dauerkatheters ist nur in besonderen Fällen indiziert, wenn der CIC (IK) z.B. aus anatomischen Gründen nicht durchführbar oder eine Harnableitung nicht möglich oder sinnvoll ist.

Die Blasenentleerung mittels Cr  d  -Handgriff oder Valsalva-Manöver ist obsolet und kann sogar zur Blasenruptur führen (75).

3.1.1.5.1 CIC (IK)

3.1.1.5.1.1 Beginn des CIC (IK)

Insbesondere bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD), die bei 50% der Kinder mit MMC vorliegt (76), hat sich der frühestmögliche Beginn des CICs innerhalb der ersten Lebensmonate durch die Eltern bewährt (77). Häufig erfolgt dieser in Kombination mit der Gabe eines Antimuskarinikums (78, 79). Hierdurch kann in der Hochrisikogruppe die Notwendigkeit einer späteren Blasenaugmentation um bis zu 50% reduziert werden (9, 77, 80, 81). Ein weiterer Vorteil ist die frühe Gewöhnung der Eltern und der Kinder an den CIC, welcher letztlich bei über 90 % der Patienten mit MMC im Laufe des Lebens notwendig wird (82). Ein weiterer Vorteil der frühen Initiierung des CICs ist, dass die Durchführung von Kontrollurodynamiken erleichtert, weil Ängste bezüglich des Katheterismus abgebaut werden.

Bei abwartender Haltung kann es trotz engmaschiger Kontrollen und dem späteren Einsatz des CICs bei 5 - 19 % der Patienten zu eventuell vermeidbaren Komplikationen des oberen Harntraktes kommen (83, 84). Setzt die konservative Therapie zu spät ein, sind Veränderungen des oberen Harntraktes in bis zu 31% und Verminderungen der Compliance des Detrusors in bis zu 58% irreversibel (77, 85, 86). Allerdings zeigen sich auch unter CIC (IK) Veränderungen, die weitergehende

Interventionen notwendig machen können. Aus diesen Gründen sollte insbesondere bei Patienten mit DSD und dem hierbei deutlich erhöhten renalen Risiko der CIC (IK) frühzeitig angestrebt werden (77, 84, 87).

3.1.1.5.1.2 Durchführung des CIC (IK)

Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen ist bei hygienisch und aseptisch (teils auch als steriler Katheterismus bezeichnet) durchgeführtem Katheterismus identisch. (88). Dies gilt allerdings nur, wenn der CIC (IK) zu Hause durchgeführt wird. In Kliniken sollte der Katheterismus zur Vermeidung nosokomialer Infektionen aseptisch erfolgen. Eine von der Industrie gesponserte in-vitro Studie zeigte, dass die Rate der Harnwegsinfektionen steigt, wenn der Katheter mit den Fingern berührt wird (89). Der Katheteranteil, welcher in die Blase eingeführt wird, sollte nicht mit den Fingern berührt werden.

In einer cross-over Studie konnte gezeigt werden, dass unter häuslichen Bedingungen auch die mehrmalige Verwendung eines Katheters über einen längeren Zeitraum (bis zu 24 Stunden) im Vergleich zum aseptischen Katheterismus die Infektions- und Komplikationsrate nicht erhöht (88). Der Katheter wurde hierbei mit Leitungswasser abgewaschen und anschließend getrocknet. Die Inzidenz von Bakteriurien lag sowohl beim aseptischen Katheterismus als auch beim wieder verwendeten Katheter zwischen 73% und 76% (88). Die Studie wird aufgrund der sehr hohen Rate an Harnwegsinfektionen in beiden Studienarmen als sehr kritisch angesehen. Allerdings fehlen bisher andere gleichwertige Studien. Eine Cochrane-Analyse zeigte, dass es zur Zeit keine Überlegenheit der einen oder anderen Technik gibt (90). Ebenfalls fehlen bisher die Daten der randomisierten Studien zu Urethralverletzungen und Strikturen im Langzeitverlauf.

Das Training des Katheterismus von Mutter und Vater sowie weiterer Angehöriger und Betreuer der Kinder ist essentiell. Die Anbindung der Patienten und ihrer Angehörigen an eine Einrichtung mit kompetenter Betreuung fördert die Akzeptanz und die Compliance bei langjährigem CIC (IK) (91, 92). Die Teilnahme an Freizeitseminaren, die z. B. von der „Arbeitsgemeinschaft Spina bifida und Hydrozephalus“ (ASBH) angeboten werden, fördert wesentlich die Akzeptanz und damit die Compliance beim CIC (IK). Ängste vor der Durchführung des CIC und Sorgen um die Gefährdung des sozialen Kontaktes zu Gleichaltrigen aufgrund der Inkontinenz können hier abgebaut werden (93). Bei ausreichender manueller

Geschicklichkeit und intellektueller Fähigkeit sollte der eigenständige CIC (ISK) durch die Patienten ca. ab dem 6. Lebensjahr angestrebt werden. Hierbei müssen die Störungen in der Feinmotorik bei der (Arnold-)Chiari-Malformation und mögliche Sehstörungen bei Hirndruckkrisen berücksichtigt werden. Bei Kleinkindern und bei den Patienten, die hierzu nicht in der Lage sind, erfolgt der CIC (IK) durch Eltern, Angehörige bzw. Betreuer. Der CIC (IK) wird in der Regel von Eltern und Kindern gut akzeptiert und verursacht in den meisten Fällen keine ernsteren psychischen Probleme. Wesentlich ist eine entsprechende Betreuung durch Ärzte, Pflegepersonal und Urotherapeuten (92) sowie die Ausbildung der Betroffenen bzw. der Eltern und der Betreuer.

Der Nachtkatheter wird entweder als Ballonkatheter (bei unruhigen Kindern) oder der sonst tagsüber verwendete Katheter an einen Urinbeutel angeschlossen (hydrophile Katheter dürfen nicht als Verweilkatheter verwendet werden, da es sonst durch Adhäsionen an der Schleimhaut zu Urethraläsionen kommen kann). Die Ableitung in die Windel sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Ist der Anschluss an einen Urinbeutel technisch nicht möglich (z.B. sehr unruhiges Kind) sollte der Urin zur Vermeidung einer Kontamination bei meist gleichzeitig bestehender Stuhlinkontinenz in eine zweite Windel ausgeleitet werden.

3.1.1.5.1.3 Komplikationen des CIC

Komplikationen sind beim CIC (IK bzw. ISK) relativ selten, allerdings gibt es nur wenige Publikationen, die eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren umfassen (94-97). Bei Vorliegen einer Phimose sollte, wenn die physiologische Lösung der Phimose ausbleibt, die Zirkumzision erfolgen. Auch eine extrem lange Vorhaut kann den CIC erschweren und u.U. eine Beschneidung die Handhabung deutlich erleichtern. Hierbei ist zu bedenken, dass bei einer radikalen Zirkumzision bei den meist übergewichtigen Patienten mit einem eher kleinen Penis ein Teil der möglichen Klebefläche für ein Kondomurinal verloren geht.

In einer Langzeitstudie wurden Verletzungen der Urethra in bis zu 25% beobachtet, wobei diese allerdings nur in wenigen Fällen zu schweren Komplikationen führten. Wird dies auf Jahre umgerechnet, kommt es zu einer Urethraläsion pro 49 Jahre CIC (IK) (94). In bis zu 14% war eine Via falsa zu beobachten, bei Männern traten in bis

zu 4% eine Epididymitis bzw. Urethrastriktor auf, Prostatitiden wurden nur vereinzelt beobachtet.

Blasenperforationen, Blasensteine und die Entwicklung eines Plattenepithel-Karzinoms in der Blase sind selten und es finden sich in der Literatur lediglich vereinzelt Fallberichte (98-100).

Die asymptomatische Bakteriurie unter CIC (IK) stellt keinen zusätzlichen Risikofaktor dar und bedarf primär keiner antibiotischen Therapie, wenn keine assoziierten Anomalien des oberen Harntraktes (Reflux, Harntransportstörung) vorliegen (101, 102).

Urotherapie bei neurogener Blasendysfunktion

Bei der Behandlung von Kindern mit Spina bifida und deren Familien ist die Urotherapie ein wertvoller, wenn bislang auch noch nicht fest etablierter Bestandteil des therapeutischen Prozesses. Urotherapie bezeichnet alle nicht chirurgischen und nicht pharmakologischen Behandlungsverfahren bei Harninkontinenz und ist als Behandlungskonzept bei funktioneller Harninkontinenz international etabliert (103). Zentrale Bestandteile der Urotherapie im langfristigen Betreuungskonzept sind kind- und elterngerechte Information über die Entwicklung und Funktion der Harnblase und der Blasenentleerung, Charakterisierung der diagnostizierten neurogenen Blasendysfunktion und Entwicklung von Strategien, die Blasenfunktion zu bessern, das Kind vor Nierenschäden zu schützen und eine möglichst weitgehende Kontinenz zu erreichen. Elemente der Standard-Urotherapie sind somit Aufklärung, Beratung, Stärkung der Selbsthilfekompetenz und Steigerung der Lebensqualität (z.B. Kontinenz als Ziel der Bemühungen), Steigerung der Motivation und die Entwicklung von Eigenverantwortung für die Behandlung der Blasendysfunktion (z.B. selbstständiges Katheterisieren). In der speziellen Urotherapie werden Anleitungen zum Intermittierenden Katheterismus, die Anwendung von Arzneimitteln (z.B. Antimuskarinika), aber auch zur Darmentleerung (sog. bowel management) vermittelt. Auch in Deutschland gewinnt die Urotherapie an Bedeutung, in vielen europäischen Ländern ist sie bereits etabliert (103, 104).

3.1.2 Operative Therapie

3.1.2.1 Blasenaugmentation/Blasensubstitution

Die Blasenaugmentation kann bei überaktiver und/oder low-compliance Blase mit unauffälligem oberem Harntrakt indiziert sein, wenn die konservative Therapie inklusive der Clostridium botulinum Toxin Typ A keine Drucksenkung erzielen kann. Zur Augmentation können Dünndarm- und/oder Dickdarmsegmente verwendet werden (105, 106). Eine altersentsprechende Nierenfunktion ist Voraussetzung.

Die Autoaugmentation (Myotomie) hat zwar den Vorteil, ohne Inkorporation von Darmsegmenten und die hierdurch möglichen metabolischen Folgen durchgeführt werden zu können (107), sie kann aber aufgrund der vorwiegend negativen Langzeitergebnisse nicht empfohlen werden (108).

Die seromuskuläre Kolozystoplastik vermindert die metabolischen Folgen und mag eine Alternative darstellen (109, 110). Allerdings zeigte eine Studie, dass nur ca. 40% der Patienten langfristig die Anticholinergika absetzen konnten (111). Eine vergleichende Studien zeigte keinen Vorteil der seromuskulären Kolozystoplastik gegenüber den konventionellen Methoden (112).

Bei der seltenen Kombination einer low-compliance Blase mit einer funktionslosen Niere und stark dilatiertem Ureter kann der Ureter zur Augmentation der Blase im Sinne einer Ureterozystoplastik verwendet werden (113, 114).

Besteht ein hochgradiger Reflux und/oder eine signifikante Stauung des oberen Harntraktes aufgrund der neurogenen Blase, kann die Blasensubstitution (Blasenersatz nach subtotaler Blasenresektion) mit gleichzeitiger Ureterreimplantation indiziert sein (115), wenn eine ausreichende renale Funktion vorliegt.

Revisionsbedürftige Komplikationsraten von bis zu 36% im Langzeitverlauf sind bei der Indikationsstellung zur Augmentation zu berücksichtigen (85, 106, 115-120).

Das Risiko einer persistierenden Harninkontinenz nach alleiniger Blasenaugmentation kann auch bei entsprechender Patientenselektion, d.h. klinischem und urodynamischem Ausschluss einer Belastungsinkontinenz, nicht gänzlich ausgeschlossen werden (85, 115, 118). Bei inkompetentem Sphinktermechanismus können die Anlage eines artifiziellen Sphinkters oder einer Faszienzügelplastik, alternativ der Blasenhalverschluss mit Anlage eines kontinenten kutanen Stomas erwogen werden (106). Bei erfolgter

Blasenaugmentation und trotz antimuskarinerger Medikation persistierender low-compliance Blase kann die Re-Augmentation erfolgversprechend sein (121). Suburethrale Bänder sollten erst nach Abschluss des Längenwachstums zum Einsatz kommen. Insgesamt ist deren Einsatz bei Patienten mit neurogener Blase und regelmäßigen CIC sehr kritisch zu sehen. Bisher liegen hier keine ausreichenden Erfahrungen bei Kindern vor. Einzelne kleine Serien bei erwachsenen Frauen weisen auf diese Option hin (122). Transobturatorische Bänder zeigten bei Frauen mit einer Para-, bzw. Tetraplegie eine Verbesserung der Situation nur in 3 von 9 Fällen (123). Blasensteine stellen eine typische Komplikation nach Blasenaugmentation bei 10% bis 52% der Patienten dar (124-127). Durch regelmäßige Irrigation der augmentierten Blase (mit physiologischer Kochsalzlösung oder ggf. auch Wasser) kann die Inzidenz der Blasensteinbildung deutlich verringert werden.

Eine schwerwiegende Komplikation ist die Blasenperforation im Rahmen des CICs (124-127). In einzelnen Serien wurden Perforationen in bis zu 4,5% der Fälle beobachtet (124). Aufgrund der neurologischen Ausfälle mit eingeschränkter bzw. fehlender Sensitivität der unteren Körperhälfte können Symptome einer Blasenperforation und Peritonitis larviert sein (124). Patienten und Eltern müssen über die Möglichkeit dieser Komplikation und deren Symptome informiert werden. Besteht der Verdacht auf eine Perforation, ist das CT mit Kontrastmittelfüllung der Blase Diagnostikum der Wahl (106).

Bei an den Rollstuhl gebundenen und dann auch oft adipösen Patienten ist der transurethral durchgeführte CISC (SIK) der Blase u. U. problematisch. Für diese Patienten ist der Katheterismus durch ein kontinentes umbilikales Stoma eine deutliche Erleichterung (128). Über ein kontinentes Stoma kann entweder die Blase (kontinente Vesikostomie) oder ein heterotoper Pouch katheterisiert werden. Bei > 90% der Patienten ist das Stoma kontinent. Allerdings ist die Rate der Stomakomplikationen nicht unerheblich – in einigen Serien mehr als 25% (129-136). Shuntinfektionen und/oder die Bildung von Liquor-Pseudo-Zysten bei Patienten mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt sind im Rahmen der Rekonstruktion des unteren Harntraktes unter der Verwendung von Darm selten (<2%) und stellen keine Kontraindikation zur operativen Versorgung dieser Patienten dar (137-140).

3.1.2.2 Harnableitung

Ist aufgrund der anatomischen Verhältnisse ein transurethraler Katheterismus nicht möglich und erscheint gleichzeitig der Erhalt der Blase aufgrund eines irreparablen Sphinkterdefizits und/oder fibrotischen Umbaus der Blase nicht sinnvoll, so sollte diesen Patienten die Anlage einer kontinenten kutanen Harnableitung angeboten werden (115). Die Kontinenzrate beträgt mehr als 95% (115, 141), Komplikationen (z.B. Stomastenosen, Steinbildung, Ureterstenosen) treten allerdings in einem nicht zu vernachlässigenden Prozentsatz auf und bedürfen der umfassenden Information von Patienten und Eltern. Bei der Erläuterung der Möglichkeiten zur Harnableitung sollten der neurologische und orthopädische Status des Patienten und deren potentielle Veränderungen im Laufe der Zeit mitberücksichtigt werden (142). Ausgeprägte Kyphoskoliose und Adipositas können weitere Probleme dieser Patientengruppe darstellen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bzw. Patienten, welche aufgrund ihrer neurologischen Situation (mentale Retardierung/feinmotorische Störungen) nicht in der Lage sind, sich regelmäßig selbstständig zu katheterisieren, sollte die Anlage einer inkontinenten Form der Harnableitung, z.B. ein Colon Conduit, diskutiert werden. Besteht eine dringende Indikation zur Harnableitung und ist die Compliance des Patienten nicht gewährleistet, sollte ebenfalls eine inkontinente Harnableitung erwogen werden. Das Colon Conduit ist bei Kindern mit einer Komplikationsrate von bis zu 33% im Langzeitverlauf (143) dem Ileum Conduit mit Komplikationsraten bis zu 86% (144-146) überlegen und sollte für eine temporäre oder permanente inkontinente Harnableitung bevorzugt werden.

3.1.2.3 Inkontinente Vesikostomie

Ist bei Kleinkindern (insbesondere bei Knaben) die Durchführung des CICs problematisch, kann die temporäre Anlage einer inkontinenten Vesikocutaneostomie erwogen werden, insbesondere dann, wenn ein dilatierter oberer Harntrakt vorliegt. Hierbei hat sich die Technik nach Blocksum bewährt (147). Der spätere Verschluss des Stomas ist unkompliziert.

3.2 Management Niederdruckblase (unteraktiver Detrusor)

Solange der intravesikale Druck niedrig, die Kapazität altersentsprechend und die Compliance unauffällig ist, bedarf die Niederdruckblase keiner spezifischen Therapie.

Die Entleerung erfolgt mittels CIC: Siehe Kapitel 3.1.1.5.

Über das Vorgehen bei Sphinkterinkompetenz: Siehe Kapitel 3.3.

3.3 Management: Sphinkterinkompetenz (bei Niederdrucksituation)

Die Harninkontinenz ist einer der Hauptgründe für soziale Isolierung (148). Ein Problem für die Therapieplanung kann entstehen, wenn Patienten Inkontinenzepisoden verschweigen, obwohl diese belastend für sie sind (149). Die ausführliche Anamnese ist hier essentiell. Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie einer Harninkontinenz bei Sphinkterinkompetenz ist eine Niederdrucksituation der Blase mit ausreichender Blasenkapazität, die ggf. medikamentös oder mittels Blasenaugmentation hergestellt werden muss. Die operative Erhöhung des Blasenauslasswiderstandes zur Behebung der Sphinkterinkompetenz erfordert anschließend engmaschige Kontrollen, da die Entstehung einer sekundären Hochdruckblase bei Erhöhung des infravesikalen Widerstandes in der Literatur beschrieben wurde (150).

Die Blasenentleerung ist nach operativer Erhöhung des Auslasswiderstandes häufig nur mittels CIC möglich, welcher jedoch nach Anlage eines artifiziellen Sphinkters erschwert sein kann. Auch hier gelten Valsalva-Manöver und Crèdè-Handgriff als obsolet.

3.3.1 Konservative Therapie

Latexfreie Condomurinale können beim Mann als provisorische Lösung fungieren, wenn keine operative Therapie gewünscht wird. Hierbei muss aber unbedingt auf adäquate Anpassung (Druckstellen) und Hygiene geachtet werden. Die Verwendung

von Duloxetine bei Erwachsenen ist derzeit rein experimentell. Bei nicht-neurogener Harninkontinenz hat es einen gewissen Effekt (151).

3.3.2 Operative Therapie

3.3.2.1 Bulking agents

Injektionen von so genannten „bulking agents“ (Kollagen, Silikonpartikel (Makroplastique®), Dextranomer/Hyaluronsäure (Deflux®) Polyacrylat/Polyalcohol Polymer (Vantris®)) haben sich mittelfristig nicht bewährt (152). Es handelt sich um einen experimentellen Ansatz und kann derzeit für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen werden. Auch bei Erwachsenen mit neurogener Sphinkterinkompetenz sollten andere Verfahren bevorzugt werden.

3.3.2.2 Faszienzügelplastik und artifizieller Sphinkter

Die Faszienzügelplastik oder die Implantation eines artifiziellen Sphinkters – auch in Verbindung mit oder nach einer Blasenaugmentation durchgeführt - verbessern die Kontinenzraten deutlich (153-156). Mittels eines artifiziellen Sphinkters (z.B. AMS 800®) können bei ausgewählten Patienten (normale Compliance und Kapazität der Blase, Fähigkeit zur Bedienung des Sphinktermechanismus) Kontinenzraten von 80% - 90% erzielt werden (156). Bei Knaben sollte die Manschette um den Blasen Hals gelegt werden, da die Anlage um die bulbäre Harnröhre ein deutlich höheres Risiko der Erosion beinhaltet. Bei Mädchen wird die Manschette um den Blasen Hals gelegt. Es ist zu bedenken, dass die Revisionsraten bei Kindern und Jugendlichen in einzelnen Serien mit entsprechend langer Nachbeobachtungszeit nahezu 100% erreichen (156). Die Indikation ist deshalb insbesondere bei Kindern aufgrund des noch nicht abgeschlossenen Wachstums zurückhaltend zu stellen. Einige wenige artifizielle Sphinkteren werden nach einiger Zeit im inaktivierten Zustand belassen, wobei trotzdem eine Kontinenz vorhanden zu sein scheint (157). Nach Anlage eines artifiziellen Sphinkters kann es zu gravierenden Veränderungen des Typs der Detrusor-Sphinkter-Dysfunktion kommen - eine zuvor areflexive Blase

kann überaktive Blase werden. Dies kann zu Veränderungen des oberen Harntraktes führen (150).

Die Faszienzügelplastik kann sowohl bei Mädchen als auch bei Knaben durchgeführt werden. Bei Knaben ist die Operation deutlich schwieriger, die Erektionsfähigkeit bleibt in den meisten Serien jedoch erhalten (158). Die Durchführung des CICs ist postoperativ bei den meisten MMC-Patienten unabdingbar.

3.3.2.3 Blasenhaloplastik

Die zur Verfügung stehenden Verfahren der Blasenhaloplastik müssen häufig mit einer Augmentation der Blase kombiniert werden. Bei der 1986 von Kropp und Angwafo beschriebenen Verlängerung der Urethra mit gleichzeitiger Ureterreimplantation (159) war eine Re-Operation in bis zu 20% erforderlich (160). Eines der Probleme waren in 28% - 44% initiale Schwierigkeiten der Patienten beim CIC (160-162). Eine Reimplantation der Ureteren erfolgte in der späteren Phase der Studie nur noch bei Reflux (161). Nach Modifikationen der Technik wurden Kontinenzraten von bis zu 90% erreicht, wobei teilweise aufgrund von Schwierigkeiten beim transurethralen CIC ein kontinentes kutanes Stoma angelegt werden musste (163). Die 1994 von Pippi Salle modifizierte Technik erzielte eine Verlängerung der Urethra in das Trigonum mittels eines anterior gewonnen Detrusorstreifens. Sie hatte das Ziel, den CIC bei gleichzeitiger Erhöhung des Auslasswiderstandes zu erleichtern. Die Ureteren müssen bei dieser Modifikation regelmäßig reimplantiert werden (164). Bei Komplikationsraten von 20% - 30% konnten Kontinenzraten von ca. 70% erzielt werden, (165-167). Allerdings haben auch hier 10% - 20% der Patienten Schwierigkeiten beim CIC (165, 166). Zusammenfassend kann die Verlängerung der Urethra und die dadurch bedingte Erhöhung des Auslasswiderstandes bei ausgewählten Patienten eine Alternative zur Anlage eines artifiziellen Sphinkters bzw. Blasenhalverschluss darstellen. Daten zur Implantation von suburethralen Bändern bei Kindern und Jugendlichen mit neurogener Blase liegen derzeit nicht vor.

3.4 Vesikorenaler Reflux

Bis zu 30 % der Neugeborenen mit MMC haben einen vesikorenenalen Reflux (76, 168). In der Regel handelt es sich um einen sekundären Reflux, welcher nach Senkung des intravesikalen Druckes (medikamentös oder operativ) und Initiierung des CICs sistieren kann (169, 170).

Durch die Senkung der intravesikalen Drücke auf Werte deutlich unter 40 cm H₂O bei altersentsprechender Blasenkapazität ist in mehr als 50% eine Maturation des Refluxes zu erwarten (171). Allerdings kann es in Abhängigkeit von Grad und der Dauer des Bestehens des Refluxes zu einer fortschreitenden Einschränkung der Nierenfunktion kommen (172, 173). In diesen Fällen der Refluxpersistenz und bei hochgradigem, symptomatischem Reflux sollte (z.B. im Rahmen der Blasenaugmentation/-substitution) eine Ureterreimplantation erfolgen. Die Erfolgsrate der endoskopischen Refluxkorrektur mittels Unterspritzung des Ostiums bei Patienten mit neurogener Blase sind deutlich schlechter als bei Patienten mit einem primären vesikorenenalen Reflux (174).

4. Harnwegsinfektion

4.1 Definitionen

Harnwegsinfektionen lassen sich nach Lokalisation, Symptomen und nach dem Vorliegen oder Fehlen komplizierender Faktoren einteilen.

Bei einer *Zystitis* sind Infektion und Entzündungsreaktion auf die Blase begrenzt; bei einer *Pyelonephritis* ist das Nierenparenchym betroffen. Von einer *asymptomatischen Bakteriurie* wird gesprochen, wenn bei mikrobiologischem Nachweis einer Harntraktbesiedlung keinerlei Symptome und keine Leukozyturie bestehen. Die Unterscheidung zwischen einer asymptomatischen und einer symptomatischen Harnwegsinfektion ist bei Patienten mit Meningomyelocele jedoch mitunter schwierig, da die Symptome aufgrund der neurologischen Defizite verschleiert sein können.

Definitionsgemäß gelten Harnwegsinfektionen bei neurogener Blasenfunktionsstörung als „kompliziert“ (175, 176).

4.2. Diagnose:

Die Diagnose und Bewertung einer Harnwegsinfektion wird anhand dreier Kriterien getroffen:

1. Vorhandensein klinischer Symptome, die sehr uncharakteristisch sein können
2. Hinweise für eine Entzündungsreaktion im Urin (Leukozyturie)
3. Bakteriennachweis in der Urinkultur

4.2.1. Uringewinnung

Wird bereits ein intermittierender Katheterismus durchgeführt, so sollte die Uringewinnung mittels (sterilem) transurethralem Katheterismus erfolgen. Die Urinprobe ist dann auch für die Urinkultur geeignet.

Bei Patienten, die zu einer willkürlichen Spontanmiktion in der Lage sind, wird **Mittelstrahlurin** gewonnen.

„**Beutelurin**“: Besteht keine dringliche Behandlungsindikation, so kann bei Säuglingen und Kleinkindern der Spontanurin nach Inspektion, gründlicher Reinigung

und Abtrocknen des Genitales in einem selbstklebenden Plastikbeutel aufgefangen werden. Für die mikrobiologische Untersuchung ist der „Beutelurin“ wegen der sehr häufigen Kontaminationen und falsch positiven Befunde ungeeignet. Er ist nur zum Ausschluss einer HWI bei fehlendem Nachweis von Leukozyten, Nitrit und Bakterien oder bei einer „nicht signifikanten“ Keimzahl zu verwenden. Bei positivem Teststreifen-Befund ist für die mikrobiologische Untersuchung eine der folgenden Methoden zur Uringewinnung erforderlich.

“Clean-catch” Urin: Er ist bei Säuglingen und Kleinkindern eine praktikable Methode, um eine hohe Kontaminationsrate wie beim „Beutelurin“ zu vermeiden (177, 178). Das Kind wird von einer Betreuungsperson mit entblößtem Genitale auf dem Schoß gehalten, bis die spontane Miktion einsetzt und der Urin mit einem sterilen Gefäß aufgefangen werden kann.

Blasenkatheter oder suprapubische Blasenpunktion: Wenn kein Mittelstrahlurin gewonnen werden kann, ist zur Uringewinnung für die mikrobiologische Diagnostik ein Blasenkatheterismus oder eine suprapubische Blasenpunktion ratsam (179). Die Erfolgsrate der Punktion ist am höchsten, wenn das Füllungsvolumen der Blase vorher sonographisch abgeschätzt wird (180, 181).

Die Art der Uringewinnung ist für die Interpretation des mikrobiologischen Kulturergebnisses von besonderer Bedeutung und sollte auf dem Anforderungsschein für das mikrobiologische Labor grundsätzlich angegeben werden.

4.2.2. Streifentest und Urin-Mikroskopie

Der Streifentest auf Leukozyten und Nitrit besitzt eine hohe Sensitivität bei relativ guter Spezifität. Durch die Urinmikroskopie lässt sich die Leukozyturie weiter quantifizieren, eine Bakteriurie erkennen und bei Nachweis von Leukozytenzylindern eine Parenchymbeteiligung nachweisen. Ein in beiden Untersuchungsverfahren jeweils negativer Befund schließt eine Harnwegsinfektion nicht völlig aus (179, 182).

4.2.3. Mikrobiologische Diagnostik

Bei begründetem Verdacht auf eine HWI ist vor Einleitung der empirischen

antibakteriellen Therapie eine Urinkultur zu fordern. Jede Urinkultur sollte idealerweise aus einer frisch gewonnenen Urinprobe innerhalb von 4 Stunden angesetzt werden. Bis zum Transport in das mikrobiologische Labor ist der Urin bei 4°–8° C aufzubewahren. Alternativ lässt sich vor Ort eine Kultur mittels Eintauchnährboden anlegen, der direkt versandt oder bei 36° C vor dem Versand präinkubiert wird, um ein Keimwachstum festzustellen bzw. eine erste Abschätzung der Keimzahl vorzunehmen.

Hinweise für eine Kontamination der Urinprobe sind niedrige KbE/ml, Mischkulturen, unterschiedliche Bakterienspezies in seriellen Proben oder Keime, die gewöhnlich nicht bei HWI gefunden werden.

4.2.3.1 Bedeutung der Keimzahlen in der Urinkultur für die Diagnose einer Harnwegsinfektion (Voraussetzung: 1 pathogener Keim)

In Abhängigkeit von der Uringewinnung sind unterschiedliche Keimzahlen definitionsgemäß beweisend für eine Harnwegsinfektion (Tab. 7). Die sogenannte „signifikante Keimzahl“ bei sauber gewonnenem Mittelstrahlurin liegt bei > 100.000/ml (183, 184). Es werden jedoch auch geringere Keimzahlen im Mittelstrahlurin bei Patienten mit Symptomen einer Harnwegsinfektion gefunden (185, 186), wenn diese durch Blasenpunktion bewiesen ist. Die „signifikante Keimzahl“ ist daher kein absolutes Kriterium für die Diagnose einer Harnwegsinfektion. Für die Diagnosestellung einer Harnwegsinfektion sind klinische Symptomatik, Vorhandensein einer Leukozyturie und bakteriologischer Befund gemeinsam entscheidend (178).

Urinkulturen von einer einzigen Miktionsprobe können falsch positive Ergebnisse in bis zu 25 % erbringen. Wenn die klinischen Befunde nicht hinweisend sind und keine zwingende Indikation zur unmittelbaren Therapie besteht, ist die Wiederholung der Untersuchung aus einer weiteren Urinprobe sinnvoll, bevor verfrühte diagnostische oder therapeutische Konsequenzen gezogen werden.

Zeichen für eine Kontamination der Urinprobe sind niedrige Keimzahlen, Mischkulturen, unterschiedliche Keime in seriellen Proben oder Keime, die gewöhnlich nicht bei Harnwegsinfektionen gefunden werden.

	Kontamination	verdächtig	pathologisch
Mittelstrahlurin, „clean catch –“ Urin	< 10.000/ml	10.000- 100.000/ml	> 100.000/ml
Katheterurin	< 1.000/ml	1.000-10.000/ml	> 10.000/ml
Blasenpunktat	-	-	jeder Keimnachweis bei gramnegativen Keimen*; > 1000-5000/ml bei grampos. Bakterien.

Tabelle 7: Wertung der Keimzahlen in Abhängigkeit von der Methode der Uringewinnung, *>10 gleiche Kolonien

4.2.4. Lokalisation der Harnwegsinfektion

Eine sichere Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis ist nicht immer möglich (Tabelle 8). Für die Praxis hat sich die gemeinsame Beurteilung von Körpertemperatur, Leukozytenzyylinder in der Mikroskopie, Leukozytenzahl mit Differentialblutbild und CRP bewährt. Als derzeit bester Laborparameter für die Erkennung einer Nierenparenchyimbeteiligung gilt das Procalcitonin (187, 188).

	Pyelonephritis wahrscheinlich	Pyelonephritis unwahrscheinlich	Bemerkungen
Fieber	> 38,5 °C	< 38,5 °C *	Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen kann Fieber auch bei Urosepsis fehlen!
CRP(C-reaktives Protein)	> 20 mg/l	< 20 mg/l	
Procalcitonin	> 0,5 ng/l	< 0,5 ng/l	
Leukozytose und Linksverschiebung	vorhanden	nicht vorhanden	
Leukozytenzylinder	beweisend für Pyelonephritis	-	im Nativurin nur selten vorhanden
Sonographisch bestimmtes Nierenvolumen	Vergrößerung (> 2 Standardabweichungen)	keine Vergrößerung	
Perfusionsausfälle in der DMSA-Szintigraphie	vorhanden	nicht vorhanden	Sicherster Parameter. In der Regel nicht Teil der Primärdiagnostik; v.a. bei wissenschaftlichen Fragestellungen

Tabelle 8: Parameter zur Unterscheidung zwischen Pyelonephritis und Harnwegsinfektion ohne Nierenbeteiligung

4.3. Therapie

Neben der Beseitigung von Beschwerden und Krankheitssymptomen ist das Hauptziel die Vermeidung von Nierenparenchymschäden und einer Urosepsis. Meist erfordert eine akute HWI eine antibakterielle Therapie, bevor der Erreger bekannt ist und das Ergebnis der Resistenztestung vorliegt. Die Antibiotikaauswahl erfolgt daher kalkuliert nach der größten Erregerwahrscheinlichkeit. Bei komplizierten HWI ist häufiger mit Non-E.coli – Keimen wie *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., Indolpositiven *Proteus species*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken und Staphylokokken zu rechnen (175).

Vor Einleitung der Therapie muss eine Urinkultur angelegt werden, um später die Therapie entsprechend dem Kultur- und Resistenzergebnis ggfs. modifizieren zu können (179).

4.3.1. Antibakterielle Therapie bei Pyelonephritis

Neugeborene und junge Säuglinge in den ersten 3-4 Lebensmonaten bedürfen bei fieberhaften Harnwegsinfektionen bzw. bei Verdacht auf eine Pyelonephritis grundsätzlich einer parenteralen antibakteriellen Therapie unter stationären Bedingungen.

Erkrankung	Initiale kalkulierte Therapie	Applikation	Gesamte Therapie-Dauer
Pyelonephritis im frühen Säuglingsalter	Ceftazidim + Ampicillin ¹ oder Aminoglykosid + Ampicillin ¹	mindestens 3-7 Tage parenteral, dann ggfs. orale Therapie ²	mindestens 10 - 14 Tage

Tabelle 9: Therapieempfehlung bei Pyelonephritis im frühen Säuglingsalter. ¹nach Erhalt der Resistenztestung ggfs. Umstellung der Therapie

²Umstellung auf orale Therapie nach Resistogramm, z.B. Oralcephalosporin

Kinder und Jugendliche mit MMC sollten im Falle einer Pyelonephritis in der Regel einer parenteralen kalkulierten (empirischen) Behandlung zugeführt werden. Die antibakterielle orale kalkulierte Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3, Aminopenicillin/Clavulansäure oder Ciprofloxacin kann bei gutem Allgemeinzustand und hoher Compliance eine Alternative sein, muss jedoch ärztlicherseits ebenfalls engmaschig überwacht werden.

Bei funktioneller infravesikaler Obstruktion (z.B. bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie) kann eine passagere Entlastung der Blase durch einen transurethralen Blasenverweilkatheter oder eine suprapubische Zystostomie sinnvoll sein.

4.3.2. Antibakterielle Therapie bei Zystitis

Im Regelfall sollten bei der kalkulierten Therapie einer Zystitis zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen „Reserveantibiotika“ (z.B. Ciprofloxacin) zurückhaltend eingesetzt werden. Die American Academy of Pediatrics (AAP) empfiehlt, den Einsatz von Fluoroquinolonen z.B. Ciprofloxacin auf Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* oder multiresistente gramnegative Keime zu beschränken, bei denen eine parenterale Therapie nicht möglich und kein anderes orales Antibiotikum einsetzbar ist (189). Mit steigenden Resistenzraten von *E.coli* gegen

Trimethoprim (TMP) und verwandte Substanzen rückt TMP allerdings als Mittel der ersten Wahl zunehmend in den Hintergrund. In Regionen mit hohen Resistenzquoten von E.coli gegen TMP ist eine kalkulierte Therapie mit einem Oral-Cephalosporin oder Amoxicillin/Clavulansäure zu bevorzugen (Tabelle 10).

Chemotherapeutikum (Beispiele)	Tagesdosis	Applikation
Oral-Cephalosporin		
Gruppe 3, z.B. Ceftibuten	9 mg/kgKG	p.o. in 1 ED
Gruppe 3, z.B. Cefpodoximproxetil	8(-10) mg/kgKG	p.o. in 2 ED
Gruppe 3, z. B. Cefixim	8(-12) mg/kgKG	p.o. in 1-2 ED
Trimethoprim <i>oder</i>	5-6 mg/kgKG	p.o. in 2 ED
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	5-6 mg/kgKG (TMP-Anteil)	p.o. in 2 ED
Amoxicillin/Clavulansäure	37,5(-75) mg/kgKG (Amoxicillin-Anteil)	p.o. in 3 ED
Nitrofurantoin	3-5 mg/kgKG	p.o. in 2 ED

Tabelle 10: Auswahl von geeigneten Medikamenten zur Therapie der Zystitis

Die empfohlene Mindest-Therapiedauer bei der Zystitis liegt im Allgemeinen bei 3-5 Tagen. Bei fieberhafter Harnwegsinfektion bzw. Pyelonephritis wird eine Therapiedauer von 7-14 Tagen empfohlen (176).

4.3.3. Asymptomatische Bakteriurie

Mehr als 20 %- 70 % der Kinder mit intermittierendem Katheterismus bei MMC weisen bei Routine-Urinkontrollen eine asymptomatische Bakteriurie auf (101, 190). Sie bedarf in der Regel keiner antibakteriellen Therapie. Vor extrakorporaler Stoßwellenlithotrypsie oder operativen Eingriffen am Harntrakt ist jedoch eine präinterventionelle resistenzgerechte Therapie zu fordern.

4.4. Infektionsprophylaxe

4.4.1. Chemoprophylaxe

Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung tragen ein erhöhtes Risiko für symptomatische Harnwegsinfektionen. Verminderte Blasencompliance, vesikorenaler

Reflux und Detrusorhyperaktivität zählen zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pyelonephritis (191). Im Rahmen des intermittierenden Einmalkatheterismus ist die Möglichkeit einer Keim-Inokulation gegeben.

Für die meisten Kinder unter CIC ist das Risiko, nach Beendigung der antibakteriellen Infektionsprophylaxe eine symptomatische Harnwegsinfektion zu erleiden, als relativ gering anzusehen (190). Dies gilt vor allem für Jungen, für Kinder mit lediglich afebrilen HWI-Rezidiven und für solche ohne vesikorenenalen Reflux.

Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen (192, 193) ließ sich durch neuere Studien nicht belegen, dass eine obligatorische tägliche Gabe von Antibiotika in prophylaktischer Dosis zu einer wesentlichen Reduktion des Risikos für fieberhafte HWI führt (194-197). Die aktuellen Empfehlungen der International Children's Continence Society (I-C-C-S) sprechen sich aufgrund der aktuellen Studienlage gegen eine generelle antibakterielle Infektionsprophylaxe bei Kindern mit Meningomyelocele unter CIC aus (41).

Rezidivierende Pyelonephritiden und hochgradiger VUR stellen eine Indikation für die antibakterielle Prophylaxe dar. Für diese Risikogruppe ist die Studienlage eindeutig (198, 199). Im Übrigen sollte eine antibakterielle Infektionsprophylaxe in den ersten Lebensmonaten während des Erlernens des CIC durch Eltern und Betreuungspersonen bis zum Erreichen eines zuverlässigen Behandlungskonzepts erwogen werden (200).

Nitrofurantoin und Trimethoprim gelten heute als Mittel der Wahl zur Infektionsprophylaxe. Die Medikation wird in der Regel einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht. Die Menge beträgt 1/4 - 1/5 der üblichen therapeutischen Tagesdosis (Tabelle 11). Bei der Wahl der geeigneten Substanz zur antibakteriellen Prophylaxe sollte das Resistenzmuster des die letzte symptomatische HWI verursachenden Keims bekannt sein. Es ist empfehlenswert, nach Möglichkeit diejenige Substanz für die Prophylaxe zu vermeiden, gegen welche dieser Keim als resistent getestet wurde.

Bezüglich der Dauer der Prophylaxe können derzeit keine generellen Empfehlungen gegeben werden. Prinzipiell handelt es sich um eine zeitlich beschränkte Maßnahme, deren Fortsetzung regelmäßig begründet werden muss.

Substanz	einmalige Tagesdosis in mg/kgKG	Anwendungsbeschränkung bei jungen Säuglingen
Nitrofurantoin	1	< 7.Lebenswoche
Trimethoprim	1 (-2)	< 3.Lebensmonat
<i>bei Unverträglichkeit und in den ersten Lebenswochen:</i> Oralcephalosporine in reduzierter Dosis (ca. 1/5 der therapeutischen Dosis), z.B.		
Cefaclor	10	Keine
Cefixim	2	Früh- und Neugeborene*
Ceftibuten	2	< 4. Lebensmonat*
Cefuroximaxetil	5	< 4.Lebensmonat*

Tabelle 11: Auswahl von Substanzen zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe * keine ausreichenden Erfahrungen

4.4.2. Weitere Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe (Tabelle 12)

Bei Verschlechterung der Detrusordruckwerte ggfs. antimuskarinerge Therapie bzw. Dosiserhöhung der Antimuskarinika
Bei hohen Restharmengen Beginn eines intermittierenden Katheterismus
Katheterisierungstechnik überprüfen
Bei bereits erfolgreichem CIC ggfs. Katheterismusfrequenz erhöhen
Optimierung der Stuhlentleerung, Verhinderung einer Obstipation

Tabelle 12: Mögliche unterstützende Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe

4.4.2.1 Beseitigung prädisponierender Faktoren

Die Beseitigung von prädisponierenden Faktoren für HWI (Obstipation, Restharnbildung, hygienische Probleme beim CIC, nicht adäquate therapierte Blasenfunktionsstörung) ist unverzichtbarer Bestandteil der Infektionsprophylaxe. So kommt es bereits allein mit der wirksamen Regulation der Stuhlentleerung (z.B. durch regelmäßige retrograde Darmirrigation) nachweislich zu einer Reduktion der Infektionshäufigkeit (201, 202).

Eine unzureichende Behandlung der Blasenfunktionsstörung ist gelegentlich eine Erklärung für eine fortbestehende Infektionsneigung. Rezidivierende Harnwegsinfektionen sollten daher zur (vorzeitigen) videourodynamische Kontrolle (alternativ, wenn Videourodynamik aus logistischen Gründen nicht möglich, Urodynamik und MCU) im infektfreien Intervall veranlassen, damit ggfs. gezielt das Management der neurogenen Blasenfunktionsstörung umgestellt werden kann.

4.4.2.2. Cranberry

Der Effekt von Cranberry- Saft oder -Kapseln (Preiselbeerextrakt aus *Vaccinium macrocarpon*, einer in den USA und Kanada wachsenden Cranberry-Art) beruht u.a. auf der Adhärenzhemmung uropathogener *E.coli* am Uroepithel. Bei Kindern mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen zeigten frühere Studien keine Effizienz (203), während eine neuere, prospektive, kontrollierte Studie für eine Wirksamkeit von Cranberry-Kapseln bei Mädchen, nicht aber bei Jungen, spricht (204). Für evidenzbasierte Empfehlungen ist die Studienlage derzeit noch zu schwach.

4.4.2.3. „Ansäuern“ des Urins

Bei der Prophylaxe von HWI werden mehrere Argumente für harnansäuernde Maßnahmen herangezogen (205). Die Erniedrigung des Urin-pH wirkt bakteriostatisch, insbesondere auf gramnegative Erreger. Ungünstige Voraussetzungen für das Bakterienwachstum im Urin sind extreme pH-Werte (unter 5.5 und über 7.5), hohe Urinkonzentration und schwache organische Säuren. Eine Reihe antibakterieller Substanzen entfalten ihr Wirkungsoptimum bei pH-Werten zwischen 5 und 6 (darunter z.B. Aminopenicilline, Nitrofurantoin, Trimethoprim). In

ausgewählten Situationen kann es daher sinnvoll sein, die Behandlung durch Urin-ansäuernde Maßnahmen zu optimieren. L-Methionin (Acimethin®, L-Methionin-GRY®) ist die einzige essentielle Aminosäure, die Schwefel enthält. Bei ihrem Abbau zu Schwefelwasserstoff und Schwefelsäure werden H-Ionen frei, die zur Ansäuerung des Urins führen. Fünfstück et al. konnten unter L-Methionin eine pH-unabhängige Verminderung der bakteriellen Adhärenzfähigkeit am Uroepithel nachweisen (206). Bisher fehlen klinische Studien, die Erfolg dieser Therapie zeigen.

5 Literatur

1. Stein R, Schroder A, Beetz R, Ermert A, Filipas D, Fisch M, et al. [Urological problems in patients with meningocele. Diagnostic studies and management]. *Urologe A*. 2007;46(12):1620-42.
2. González R, Guzmán JM. Evaluación y tratamiento del niño mielodisplástico. *Pediatría (Buenos Aires)* 1981;5:29-.
3. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia*. 1990;28(4):217-29.
4. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*. 1981;126:205-9.
5. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *Jama*. 1984;252(5):650-2.
6. Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World J Urol*. 2006;24(2):224-8. Epub 2006/06/08.
7. Galloway NT, Mekras JA, Helms M, Webster GD. An objective score to predict upper tract deterioration in myelodysplasia. *J Urol*. 1991;145(3):535-7.
8. Lais A, Kasabian NG, Dyro FM, Scott RM, Kelly MD, Bauer SB. The neurosurgical implications of continuous neurourological surveillance of children with myelodysplasia. *J Urol*. 1993;150(6):1879-83.
9. Bauer S. Clean intermittent catheterization of infants with myelodysplasia - the argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida. *Dialog Ped Urol*. 2000;23(11):2-3.
10. Reiner I, Jones M, Donnell S, Rickwood AM. Incidence of normal micturition in myelomeningocele patients. *Arch Dis Child*. 1992;67:640-1.
11. Sillen U, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol*. 1996;78(4):596-601.
12. Dator DP, Hatchett L, Dyro FM, Shefner JM, Bauer SB. Urodynamic dysfunction in walking myelodysplastic children. *J Urol*. 1992;148(2 Pt 1):362-5.
13. Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, Khoshbin S, Kelly M, Darbey M. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary? *J Urol*. 2001;165(2):564-7.
14. Abrahamsson K, Olsson I, Sillen U. Urodynamic findings in children with myelomeningocele after untethering of the spinal cord. *J Urol*. 2007;177(1):331-4; discussion 4.
15. Beetz R, Bokenkamp A, Brandis M, Hoyer P, John U, Kemper MJ, et al. [Diagnosis of congenital dilatation of the urinary tract. Consensus Group of the Pediatric Nephrology Working Society in cooperation with the Pediatric Urology Working Group of the German Society of Urology and with the Pediatric Urology Working Society in the Germany Society of Pediatric Surgery]. *Urologe A*. 2001;40(6):495-507; quiz 8-9.
16. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol*. 1985;15(1):38-43.

17. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105-9.
18. Höfner K. Messung des Leak Point Pressure. In: Palmtag H, Goebel M, Heidler H, editors. *Urodynamik*: Springer; 2004. p. 105-10.
19. Madersbacher H, Stöhrer M, Schönberger B. Urodynamik bei neurogener Blasenfunktionsstörung. In: Palmtag H, Goebel M, Heidler H, editors. *Urodynamik*: Springer; 2004. p. 217-36.
20. Decter RM, Harpster L. Pitfalls in determination of leak point pressure. *J Urol*. 1992;148(2 Pt 2):588-91.
21. Thon WF, Denil J, Stief CG, Jonas U. Urologische Langzeitbetreuung von Patienten mit Meningomyelozele. *Akt Urol*. 1994;25:55-76.
22. Shekarriz B, Upadhyay J, Freedman AL, Fleming P, Barthold JS, Gonzalez R. Lack of morbidity from urodynamic studies in children with asymptomatic bacteriuria. *Urology*. 1999;54(2):359-61; discussion 62. Epub 1999/08/12.
23. Schultz-Lampel D, Schönberger B. Urodynamik bei Blasenfunktionsstörungen des Kindes. In: Palmtag H, Goebel M, Heidler H, editors. *Urodynamik*: Springer; 2004. p. 189-206.
24. Landau EH, Churchill BM, Jayanthi VR, Gilmour RF, Steckler RE, McLorie GA, et al. The sensitivity of pressure specific bladder volume versus total bladder capacity as a measure of bladder storage dysfunction. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 1):1578-81.
25. Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol*. 1998;81 Suppl 3:1-16.
26. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2006;176(1):314-24.
27. Yeung CK. Continuous real-time ambulatory urodynamic monitoring in infants and young children using infrared telemetry. *Br J Urol*. 1998;81 Suppl 3:76-80.
28. Gordon I, Piepsz A, Colarinha P, Hahn K, Fischer S, Porn U, et al. Empfehlungen zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung. Leitlinie übernommen vom Pediatric Committee der European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2000). *Der Nuklearmediziner*. 2000;4:297-309.
29. Thomas L. Cystatin C. . In: Thomas L, editor. *Labor und Diagnose*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2008. p. 548-54.
30. Schwartz G. Clinical assessment of renal function. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*: Informa Healthcare; 2007. p. 71 - 93.
31. Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(3):817-27. Epub 2011/01/14.
32. Cordeiro VF, Pinheiro DC, Silva GB, Jr., Lima JW, Mota RM, Liborio AB, et al. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2008;391(1-2):46-50. Epub 2008/02/27.
33. Andersen TB, Jodal L, Erlandsen EJ, Morsing A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Detecting reduced renal function in children: comparison of

- GFR-models and serum markers. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(1):83-92. Epub 2012/09/05.
34. Selistre L, De Souza V, Cochat P, Antonello IC, Hadj-Aissa A, Ranchin B, et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2012;23(6):989-96. Epub 2012/04/14.
35. Morgan C, Senthilselvan A, Bamforth F, Hoskinson M, Gowrishankar M. Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(2):329-32. Epub 2007/10/09.
36. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol.* 2003;169(6):2312-5. Epub 2003/05/29.
37. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2009;4(11):1832-43. Epub 2009/10/13.
38. Adolescents NHBPEPWGoHCiCa. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics.* 1996;98:649-58.
39. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics.* 2011;127(4):e978-88. Epub 2011/03/09.
40. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol.* 2009;19(4):380-94. Epub 2009/05/19.
41. Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, Bauer SB, Franco I, de Jong TP, et al. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(5):615-20. Epub 2012/04/26.
42. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *British journal of pharmacology.* 2006;148(5):565-78. Epub 2006/06/06.
43. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life sciences.* 1999;64(6-7):419-28. Epub 1999/03/09.
44. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Harle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology.* 1998;51(1):94-8.
45. Guerra LA, Moher D, Sampson M, Barrowman N, Pike J, Leonard M. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol.* 2008;180(3):1091-7.
46. Haferkamp A, Staehler G, Gerner HJ, Dorsam J. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. *Spinal Cord.* 2000;38(4):250-4. Epub 2000/05/24.
47. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int.* 2001;87(7):674-8.
48. Connor JP, Betrus G, Fleming P, Perlmutter AD, Reitelman C. Early cystometrograms can predict the response to intravesical instillation of

- oxybutynin chloride in myelomeningocele patients. *J Urol*. 1994;151(4):1045-7. Epub 1994/04/01.
49. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol*. 1996;156(2 Pt 2):753-6.
50. Cartwright PC, Coplen DE, Kogan BA, Volinn W, Finan E, Hoel G. Efficacy and safety of transdermal and oral oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2009;182(4):1548-54. Epub 2009/08/18.
51. Oka T, Nakano K, Kirimoto T, Matsuura N. Effects of antimuscarinic drugs on both urinary frequency and cognitive impairment in conscious, nonrestrained rats. *Jpn J Pharmacol*. 2001;87(1):27-33.
52. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(6):636-44.
53. Giramonti KM, Kogan BA, Halpern LF. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(4):315-8. Epub 2007/09/11.
54. Andersson KE. Pharmacotherapy of the overactive bladder. *Discovery medicine*. 2009;8(42):118-24. Epub 2009/10/17.
55. Austin PF, Homsy YL, Masel JL, Cain MP, Casale AJ, Rink RC. alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol*. 1999;162(3 Pt 2):1064-7.
56. Bouchot O, Buzelin JM, Labat JJ. [Long-term efficacy of anticholinergic and alpha-blockader drugs on the detrusor muscle in children with myelomeningocele]. *J Urol (Paris)*. 1988;94(2):83-6. Epub 1988/01/01. Efficacite a long terme des medicaments anticholinergiques et alpha-bloquants sur le detrusor d'enfants atteints de myelo meningocele.
57. de Voogt HJ, van der Sluis C. Preliminary evaluation of alpha-adrenergic blocking agents in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 1976(37):82-8.
58. Kakizaki H, Ameda K, Kobayashi S, Tanaka H, Shibata T, Koyanagi T. Urodynamic effects of alpha1-blocker tamsulosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Int J Urol*. 2003;10(11):576-81.
59. Kiruluta HG, Andrews K. Urinary incontinence secondary to drugs. *Urology*. 1983;22(1):88-90. Epub 1983/07/01.
60. Harrison NW, Whitfield HN, Williams DI. The place of alpha-blocking drugs in the treatment of children with neuropathic bladders. *Urol Int*. 1977;32(2-3):224-31. Epub 1977/01/01.
61. Perrigot M, Delauche-Cavallier MC, Amarenco G, Geffriaud C, Stalla-Bourdillon A, Costa P. Effect of intravenous alfuzosin on urethral pressure in patients with neurogenic bladder dysfunction. *DORALI Study Group. Neurourol Urodyn*. 1996;15(2):119-31.
62. Donohoe JM, Combs AJ, Glassberg KI. Primary bladder neck dysfunction in children and adolescents II: results of treatment with alpha-adrenergic antagonists. *J Urol*. 2005;173(1):212-6.
63. Park JM, McGuire EJ, Koo HP, Schwartz AC, Garwood CK, Bloom DA. External urethral sphincter dilation for the management of high risk myelomeningocele: 15-year experience. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 2):2383-8. Epub 2001/05/24.

64. Bloom DA, Knechtel JM, McGuire EJ. Urethral dilation improves bladder compliance in children with myelomeningocele and high leak point pressures. *J Urol.* 1990;144(2 Pt 2):430-3; discussion 43-4.
65. Shochat SJ, Perlmutter AD. Myelodysplasia with severe neonatal hydronephrosis: the value of urethral dilatation. *J Urol.* 1972;107(1):146-8.
66. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology.* 2002;59(3):325-7; discussion 7-8. Epub 2002/03/07.
67. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedeke B, Pycha A, Lusuadi L, et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):845-8; discussion 8. Epub 2004/01/10.
68. Marte A, Vessella A, Cautiero P, Romano M, Borrelli M, Noviello C, et al. [Efficacy of toxin-A Botulinum for treating intractable bladder hyperactivity in children affected by neuropathic bladder secondary to myelomeningocele: an alternative to enterocystoplasty.]. *Minerva Pediatr.* 2005;57(1):35-40.
69. Kajbafzadeh AM, Moosavi S, Tajik P, Arshadi H, Payabvash S, Salmasi AH, et al. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology.* 2006;68(5):1091-6; discussion 6-7. Epub 2006/11/23.
70. Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):1102-5.
71. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol.* 2009;5(3):156-64. Epub 2009/03/07.
72. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol.* 2009;55(1):100-19. Epub 2008/10/01.
73. Stöhrer M, Sauerwein D. Der intermittierende Katheterismus bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe B.* 2001 41:354-68.
74. Koff SA, Gigax MR, Jayanthi VR. Nocturnal bladder emptying: a simple technique for reversing urinary tract deterioration in children with neurogenic bladder. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 2):1629-31; discussion 32. Epub 2005/09/09.
75. Reinberg Y, Fleming T, Gonzalez R. Renal rupture after the Crede maneuver. *J Pediatr.* 1994;124(2):279-81. Epub 1994/02/01.
76. Kopp C, Greenfield SP. Effects of neurogenic bladder dysfunction in utero seen in neonates with myelodysplasia. *Br J Urol.* 1993;71(6):739-42.
77. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol.* 1995;154(4):1500-4.
78. van Gool JD, Dik P, de Jong TP. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr.* 2001;160(7):414-20. Epub 2001/07/31.
79. Baskin LS, Kogan BA, Benard F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol.* 1990;66(5):532-4.

80. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1068-71.
81. Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol.* 1997;157(6):2295-7.
82. McDonald CM, Scavone T. Clean intermittent catheterization of infants with myelodysplasia, initiation of clean intermittent catheterization in infants with myelodysplasia. *Dialog Ped Urol.* 2000;23(11):4-6.
83. Teichman JM, Scherz HC, Kim KD, Cho DH, Packer MG, Kaplan GW. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol.* 1994;152(2 Pt 2):807-11.
84. Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child.* 1992;146(7):840-3.
85. Kaufman AM, Ritchey ML, Roberts AC, Rudy DC, McGuire EJ. Decreased bladder compliance in patients with myelomeningocele treated with radiological observation. *J Urol.* 1996;156(6):2031-3.
86. Kessler TM, Lackner J, Kiss G, Rehder P, Madersbacher H. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(7):758-62.
87. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol.* 1986;135(1):90-3.
88. Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics.* 2001;108(4):E71.
89. Hudson E, Murahata RI. The 'no-touch' method of intermittent urinary catheter insertion: can it reduce the risk of bacteria entering the bladder? *Spinal Cord.* 2005;43(10):611-4.
90. Moore KN, Fader M, Getliffe K. Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD006008. Epub 2007/10/19.
91. McLaughlin JF, Murray M, Van Zandt K, Carr M. Clean intermittent catheterization. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(5):446-54.
92. Borzyskowski M, Cox A, Edwards M, Owen A. Neuropathic bladder and intermittent catheterization: social and psychological impact on families. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(3):160-7.
93. Edwards M, Borzyskowski M, Cox A, Badcock J. Neuropathic bladder and intermittent catheterization: social and psychological impact on children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(3):168-77.
94. Lindehall B, Abrahamsson K, Hjalmas K, Jodal U, Olsson I, Sillen U. Complications of clean intermittent catheterization in boys and young males with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 2):1686-8.
95. Campbell JB, Moore KN, Voaklander DC, Mix LW. Complications associated with clean intermittent catheterization in children with spina bifida. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2420-2.

96. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup. *J Urol.* 1990;143(5):906-8.
97. Thirumavalavan VS, Ransley PG. Epididymitis in children and adolescents on clean intermittent catheterisation. *Eur Urol.* 1992;22(1):53-6.
98. Kaye MC, Levin HS, Montague DK, Pontes JE. Squamous cell carcinoma of the bladder in a patient on intermittent self-catheterization. *Cleve Clin J Med.* 1992;59(6):645-6.
99. Reisman EM, Preminger GM. Bladder perforation secondary to clean intermittent catheterization. *J Urol.* 1989;142(5):1316-7.
100. Solomon MH, Koff SA, Diokno AC. Bladder calculi complicating intermittent catheterization. *J Urol.* 1980;124(1):140-1.
101. Schlager TA, Dilks S, Trudell J, Whittam TS, Hendley JO. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr.* 1995;126(3):490-6.
102. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, Majd M, Gonzales EC, Patel KM. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *J Pediatr.* 1995;127(3):368-72.
103. Hoebeke P. Twenty years of urotherapy in children: what have we learned? *Eur Urol.* 2006;49(3):426-8. Epub 2006/01/28.
104. Bachmann H, Claßen M. Harn- und Stuhlinkontinenz bei Kindern und Jugendlichen. Bremen: Uni-Med Science 2010.
105. Gonzalez R, Schimke CM. Strategies in urological reconstruction in myelomeningocele. *Curr Opin Urol.* 2002;12(6):485-90.
106. Adams MC, Joseph DB. Urinary tract reconstruction in children. In: Walsh PC, Retik A, Vaughan Jr ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2508-63.
107. Rawashdeh YF, Jorgensen TM, Olsen LH, Djurhuus JC. The outcome of detrusor myotomy in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 2):2654-6.
108. MacNeily AE, Afshar K, Coleman GU, Johnson HW. Autoaugmentation by detrusor myotomy: its lack of effectiveness in the management of congenital neuropathic bladder. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 2):1643-6; discussion 6. Epub 2003/09/23.
109. Gonzalez R, Ludwikowski B, Horst M. Determinants of success and failure of seromuscular colocolocystoplasty lined with urothelium. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):1781-4. Epub 2009/08/21.
110. Gonzalez R, Buson H, Reid C, Reinberg Y. Seromuscular colocolocystoplasty lined with urothelium: experience with 16 patients. *Urology.* 1995;45(1):124-9. Epub 1995/01/01.
111. Jung HJ, Lee H, Im YJ, Lee YS, Hong CH, Han SW. Prerequisite for successful surgical outcome in urothelium lined seromuscular colocolocystoplasty. *J Urol.* 2012;187(4):1416-21. Epub 2012/02/22.
112. Bandi G, Al-Omar O, McLorie GA. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colocolocystoplasty lined with urothelium. *J Pediatr Urol.* 2007;3(6):484-9. Epub 2008/10/25.
113. Etker S. Eckstein's Ureterocystoplasty: Notes. In: Williams DI, Etker S, editors. *Contemporary issues in pediatric urology in memoriam Herbert B Eckstein.* Istanbul: Pediatric Cerrahi Dergisi; 1996. p. 213 - 5.
114. Bellinger MF. Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. *J Urol.* 1993;149(4):811-3.

115. Stein R, Beetz R, Thuroff JW. [Children and youths with neurogenic disturbances of bladder function Bladder augmentation, substitution and the diversion of urine]. *Urologe A*. 2004;43(4):414-20.
116. Woodhouse CR. Reconstruction of the lower urinary tract for neurogenic bladder: lessons from the adolescent age group. *Br J Urol*. 1992;69(6):589-93.
117. Gonzalez R, Sidi AA. Preoperative prediction of continence after enterocystoplasty or undiversion in children with neurogenic bladder. *J Urol*. 1985;134(4):705-7.
118. Herschorn S, Hewitt RJ. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. *Urology*. 1998;52(4):672-8.
119. Rink RC, Hollensbe D, Adams MC. Complications of bladder augmentation in children and comparison of gastrointestinal segments. *AUA Update series*. 1995;XIV(15):122-8.
120. Mitsui T, Tanaka H, Moriya K, Matsuda M, Nonomura K. Outcomes of lower urinary and bowel function in meningomyelocele patients with augmentation enterocystoplasty. *Spinal Cord*. 2008;46(6):432-7. Epub 2008/03/05.
121. Pope JCt, Keating MA, Casale AJ, Rink RC. Augmenting the augmented bladder: treatment of the contractile bowel segment. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 1):854-7.
122. Abdul-Rahman A, Attar KH, Hamid R, Shah PJ. Long-term outcome of tension-free vaginal tape for treating stress incontinence in women with neuropathic bladders. *BJU Int*. 2010. Epub 2010/02/06.
123. Pannek J, Bartel P, Gocking K. Clinical usefulness of the transobturator sub-urethral tape in the treatment of stress urinary incontinence in female patients with spinal cord lesion. *J Spinal Cord Med*. 2012;35(2):102-6. Epub 2012/04/25.
124. Bauer SB, Hendren WH, Kozakewich H, Maloney S, Colodny AH, Mandell J, et al. Perforation of the augmented bladder. *J Urol*. 1992;148(2 Pt 2):699-703.
125. Blyth B, Ewalt DH, Duckett JW, Snyder HM, 3rd. Lithogenic properties of enterocystoplasty. *J Urol*. 1992;148(2 Pt 2):575-7; discussion 8-9.
126. Palmer LS, Franco I, Kogan SJ, Reda E, Gill B, Levitt SB. Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 2):726-9.
127. Kronner KM, Casale AJ, Cain MP, Zerlin MJ, Keating MA, Rink RC. Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 2):1096-8; discussion 103.
128. Mitrofanoff P. [Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder]. *Chir Pediatr*. 1980;21(4):297-305.
129. Arango Rave ME, Lince Varela LF, Salazar Sanin C, Hoyos Figueroa FC, Hurtado SN, Rendon Isaza JC. [Outcomes the Mitrofanoff technique in the management of patients with neurogenic bladder: the experience in the San Vicente de Paul University Hospital]. *Actas Urol Esp*. 2009;33(1):69-75. Epub 2009/05/26. Resultados del uso de la tecnica de Mitrofanoff en pacientes con disfuncion neurogena de la vejiga: analisis de la experiencia en el Hospital Universitario San Vicente de Paul.
130. Levi D'Ancona CA, Miyaoka R, Ikari LY, Nunes PH. Umbilical grafting in treatment of recurrent stomal stenosis. *Urology*. 2008;71(6):1124-7. Epub 2008/02/19.
131. Landau EH, Gofrit ON, Cipele H, Hardak B, Duvdevani M, Pode D, et al. Superiority of the VQZ over the tubularized skin flap and the umbilicus for continent abdominal stoma in children. *J Urol*. 2008;180(4 Suppl):1761-5; discussion 5-6. Epub 2008/08/30.

132. Chulamorkodt NN, Estrada CR, Chaviano AH. Continent urinary diversion: 10-year experience of Shriners Hospitals for Children in Chicago. *J Spinal Cord Med.* 2004;27 Suppl 1:S84-7. Epub 2004/10/27.
133. McAndrew HF, Malone PS. Continent catheterizable conduits: which stoma, which conduit and which reservoir? *BJU Int.* 2002;89(1):86-9. Epub 2002/02/19.
134. De Ganck J, Everaert K, Van Laecke E, Oosterlinck W, Hoebeke P. A high easy-to-treat complication rate is the price for a continent stoma. *BJU Int.* 2002;90(3):240-3. Epub 2002/07/23.
135. Fishwick JE, Gough DC, O'Flynn KJ. The Mitrofanoff procedure: does it last? *BJU Int.* 2000;85(4):496-7. Epub 2000/02/26.
136. Suzer O, Vates TS, Freedman AL, Smith CA, Gonzalez R. Results of the Mitrofanoff procedure in urinary tract reconstruction in children. *Br J Urol.* 1997;79(2):279-82. Epub 1997/02/01.
137. Mevorach RA, Hulbert WC, Merguerian PA, Rabinowitz R. Perforation and intravesical erosion of a ventriculoperitoneal shunt in a child with an augmentation cystoplasty. *J Urol.* 1992;147(2):433-4.
138. Couillard DR, Vapnek JM, Rentzepis MJ, Stone AR. Fatal perforation of augmentation cystoplasty in an adult. *Urology.* 1993;42(5):585-8.
139. Matthews GJ, Churchill BA, McLorie GA, Khoury AE. Ventriculoperitoneal shunt infection after augmentation cystoplasty. *J Urol.* 1996;155(2):686-8.
140. Yerkes EB, Rink RC, Cain MP, Luerssen TG, Casale AJ. Shunt infection and malfunction after augmentation cystoplasty. *J Urol.* 2001;165(6 Pt 2):2262-4.
141. Husmann OA, Cain MP. Fecal and urinary continence after ileal cecal cystoplasty for the neurogenic bladder. *J Urol.* 2001;165(3):922-5.
142. Hunt GM, Poulton A. Open spina bifida: a complete cohort reviewed 25 years after closure. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37(1):19-29.
143. Stein R, Fisch M, Stockle M, Demirkesen O, Hohenfellner R. Colonic conduit in children: protection of the upper urinary tract 16 years later? *J Urol.* 1996;156(3):1146-50.
144. Shapiro SR, Lebowitz R, Coldny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later: analysis of complication, pyelography, renal function and bacteriology. *J Urol.* 1975;114:289 - 95.
145. Schwarz GR, Jeffs RD. Ileal conduit urinary diversion in children: computer analysis of followup from 2 to 16 years. *J Urol.* 1975;114:285.
146. Middleton AW, Hendren WH. Ileal conduit in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. *J Urol.* 1976;115:591.
147. Duckett JW, Jr. Cutaneous vesicostomy in childhood. The Blocksom technique. *Urol Clin North Am.* 1974;1(3):485-95.
148. Borjeson MC, Lagergren J. Life conditions of adolescents with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32(8):698-706.
149. Peeker R, Damber JE, Hjalmas K, Sjodin JG, von Zweigbergk M. The urological fate of young adults with myelomeningocele: a three decade follow-up study. *Eur Urol.* 1997;32(2):213-7.
150. Light JK, Pietro T. Alteration in detrusor behavior and the effect on renal function following insertion of the artificial urinary sphincter. *J Urol.* 1986;136(3):632-5.
151. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2012;62(6):1130-42. Epub 2012/09/19.

152. Kassouf W, Capolicchio G, Berardinucci G, Corcos J. Collagen injection for treatment of urinary incontinence in children. *J Urol.* 2001;165(5):1666-8.
153. Gonzalez R, Sheldon CA. Artificial sphincters in children with neurogenic bladders: long-term results. *Journal of Urology.* 1982;128:1270 - 2.
154. Grein U, Schreiter F. Le sphincter artificiel chez l'enfant. *Journal d'Urologie.* 1990;2:93.
155. Kryger JV, Spencer Barthold J, Fleming P, Gonzalez R. The outcome of artificial urinary sphincter placement after a mean 15-year follow-up in a paediatric population. *BJU Int.* 1999;83(9):1026-31.
156. Kryger JV, Gonzalez R, Barthold JS. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. *J Urol.* 2000;163(1):256-63.
157. Herndon CD, Rink RC, Shaw MB, Cain MP, Casale AJ. Experience with non-cycled artificial urinary sphincters. *BJU Int.* 2004;93(7):1049-52.
158. Dik P, Van Gool JD, De Jong TP. Urinary continence and erectile function after bladder neck sling suspension in male patients with spinal dysraphism. *BJU Int.* 1999;83(9):971-5.
159. Kropp KA, Angwafo FF. Urethral lengthening and reimplantation for neurogenic incontinence in children. *J Urol.* 1986;135(3):533-6.
160. Nill TG, Peller PA, Kropp KA. Management of urinary incontinence by bladder tube urethral lengthening and submucosal reimplantation. *J Urol.* 1990;144(2 Pt 2):559-61; discussion 62-3.
161. Kropp KA. Bladder neck reconstruction in children. *Urol Clin North Am.* 1999;26(3):661-72, viii.
162. Waters PR, Chehade NC, Kropp KA. Urethral lengthening and reimplantation: incidence and management of catheterization problems. *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1053-6.
163. Snodgrass W. A simplified Kropp procedure for incontinence. *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1049-52.
164. Salle JL, de Fraga JC, Amarante A, Silveira ML, Lambertz M, Schmidt M, et al. Urethral lengthening with anterior bladder wall flap for urinary incontinence: a new approach. *J Urol.* 1994;152(2 Pt 2):803-6.
165. Salle JL, McLorie GA, Bagli DJ, Khoury AE. Urethral lengthening with anterior bladder wall flap (Pippi Salle procedure): modifications and extended indications of the technique. *J Urol.* 1997;158(2):585-90.
166. Mouriquand PD, Sheard R, Phillips N, White J, Sharma S, Vandeberg C. The Kropp-onlay procedure (Pippi Salle procedure): a simplification of the technique of urethral lengthening. Preliminary results in eight patients. *Br J Urol.* 1995;75(5):656-62.
167. Rink RC, Adams MC, Keating MA. The flip-flap technique to lengthen the urethra (Salle procedure) for treatment of neurogenic urinary incontinence. *J Urol.* 1994;152(2 Pt 2):799-802.
168. Cass AS, Luxenberg M, Johnson CF, Gleich P. Incidence of urinary tract complications with myelomeningocele. *Urology.* 1985;25(4):374-8.
169. Klose AG, Sackett CK, Mesrobian HG. Management of children with myelodysplasia: urological alternatives. *J Urol.* 1990;144(6):1446-9.
170. Juhasz Z, Somogyi R, Vajda P, Oberitter Z, Fathi K, Pinter AB. Does the type of bladder augmentation influence the resolution of pre-existing vesicoureteral reflux? Urodynamic studies. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(5):412-6.

171. Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, Huang C, McGuire EJ. Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 1):1574-7.
172. Lindehall B, Claesson I, Hjalmas K, Jodal U. Effect of clean intermittent catheterisation on radiological appearance of the upper urinary tract in children with myelomeningocele. *Br J Urol.* 1991;67(4):415-9.
173. Gonzalez R, Ludwikowski BM. [The treatment of vesicoureteral reflux in children with myelomeningocele]. *Arch Esp Urol.* 2008;61(2):208-12. Tratamiento del reflujo vesicoureteral en niños con mielomeningocele.
174. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006;175(2):716-22. Epub 2006/01/13.
175. Beetz R, Bachmann H, Gattermann S, Keller H, Kuwertz-Broking E, Misselwitz J, et al. [Urinary tract infections in infants and children - a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis.]. *Urologe A.* 2007. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter : Konsensusempfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe.
176. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, et al. Guidelines on Urological Infections. European Society of Urology. 2009.
177. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr.* 2012;101(5):451-7. Epub 2011/11/30.
178. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2007;335(7616):395-7. Epub 2007/08/25.
179. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics.* 2011. Epub 2011/08/30.
180. Buys H, Pead L, Hallett R, Maskell R. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *Bmj.* 1994;308(6930):690-2. Epub 1994/03/12.
181. Kiernan SC, Pinckert TL, Keszler M. Ultrasound guidance of suprapubic bladder aspiration in neonates. *J Pediatr.* 1993;123(5):789-91. Epub 1993/11/01.
182. Kunin CM, DeGroot JE. Sensitivity of a nitrite indicator strip method in detecting bacteriuria in preschool girls. *Pediatrics.* 1977;60(2):244-5. Epub 1977/08/01.
183. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Transactions of the Association of American Physicians.* 1956;69:56-64. Epub 1956/01/01.
184. Lohr JA. Use of routine urinalysis in making a presumptive diagnosis of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10(9):646-50. Epub 1991/09/01.
185. Bollgren I, Engstrom CF, Hammarlind M, Kallenius G, Ringertz H, Svenson SB. Low urinary counts of P-fimbriated *Escherichia coli* in presumed acute pyelonephritis. *Arch Dis Child.* 1984;59(2):102-6. Epub 1984/02/01.
186. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *The American journal of medicine.* 1983;75(1B):53-8. Epub 1983/07/28.
187. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal

- parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr.* 2009;155(6):875-81 e1. Epub 2009/10/24.
188. Leroy S, Gervais A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Advances in urology.* 2011;2011:397618. Epub 2011/01/29.
189. Bradley JS, Jackson MA. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2011;128(4):e1034-45. Epub 2011/09/29.
190. Zegers B, Uiterwaal C, Kimpen J, van Gool J, de Jong T, Winkler-Seinstra P, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children with spina bifida on intermittent catheterization. *J Urol.* 2011;186(6):2365-70. Epub 2011/10/25.
191. Seki N, Masuda K, Kinukawa N, Senoh K, Naito S. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization. *Int J Urol.* 2004;11(11):973-7. Epub 2004/10/29.
192. Biering-Sorensen F, Hoiby N, Nordenbo A, Ravnborg M, Bruun B, Rahm V. Ciprofloxacin as prophylaxis for urinary tract infection: prospective, randomized, cross-over, placebo controlled study in patients with spinal cord lesion. *J Urol.* 1994;151(1):105-8.
193. Johnson HW, Anderson JD, Chambers GK, Arnold WJ, Irwin BJ, Brinton JR. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. *Pediatrics.* 1994;93(5):752-5.
194. Kuhlemeier KV, Stover SL, Lloyd LK. Prophylactic antibacterial therapy for preventing urinary tract infections in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1985;134(3):514-7.
195. Mohler JL, Cowen DL, Flanigan RC. Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder. *J Urol.* 1987;138(2):336-40.
196. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(1):129-38.
197. Clarke SA, Samuel M, Boddy SA. Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization? A randomized controlled trial. *J Pediatr Surg.* 2005;40(3):568-71. Epub 2005/03/29.
198. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol.* 2010;184(1):286-91. Epub 2010/05/22.
199. Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol.* 2010;184(1):292-7. Epub 2010/05/25.
200. de Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(6):889-96.
201. Chrzan R, Klijn AJ, Vijverberg MA, Sikkels F, de Jong TP. Colonic washout enemas for persistent constipation in children with recurrent urinary tract infections based on dysfunctional voiding. *Urology.* 2008;71(4):607-10. Epub 2008/02/26.
202. Ausili E, Focarelli B, Tabacco F, Murolo D, Sigismondi M, Gasbarrini A, et al. Transanal irrigation in myelomeningocele children: an alternative, safe and valid approach for neurogenic constipation. *Spinal Cord.* 2010;48(7):560-5. Epub 2010/01/20.

203. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. J Pediatr. 1999;135(6):698-702.
204. Mutlu H, Ekin Z. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. ISRN pediatrics. 2012;2012:317280. Epub 2012/07/20.
205. Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. Urol Int. 1990;45(6):336-41.
206. Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. Reinfektionsprophylaxe durch L-Methionin bei Patienten mit einer rezidivierenden Harnwegsinfektion. MedKlinik. 1997;92:574-81.

Erstellungsdatum:

12/2013

Nächste Überprüfung geplant:

01/2017

16.01.2017: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 08.12.2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu**

© Deutsche Gesellschaft für Urologie

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online