

## CURE-Net

Netzwerk für Kongenitale Uro-Rektale Malformationen

PD Dr. med. Heiko M. Reutter

Universitätsklinikum Bonn  
Institut für Humangenetik &  
Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische  
Intensivmedizin  
Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn  
Telefon +49 (0)1515 – 8233 - 103  
Telefax +49 (0)228 - 287 51011  
Email reutter@uni-bonn.de

# Informationen zur Studie „Systematische Untersuchung der molekularen Ursachen bei Kongenitalen Uro-Rektalen Malformationen“ für Probanden und Angehörige mit LUTO (Lower Urinary Tract Obstruction)

## Klinik

Verengungen der unteren ableitenden Harnwege (Lower Urinary Tract Obstruction, LUTO) sind eine seltene angeborene Fehlbildung, die vor allem Jungen betrifft. Die Häufigkeit liegt schätzungsweise bei einem Jungen aus 5.000-8.000. Die Sterblichkeit von betroffenen Kindern wird in der Literatur mit bis zu 45% angegeben.

Die Gruppe der LUTO ist sehr variabel (heterogen) und beschreibt verschiedene angeborene Harnwegsfehlbildungen. Diese können isoliert (alleine), oder im Rahmen eines genetischen Krankheitsbildes mit anderen Anomalien zusammen auftreten.

Die häufigste Form der LUTO stellen die sog. „angeborene Harnröhrenklappen“ dar (engl. posterior urethral valves – PUV), gefolgt von einer unvollständigen Ausbildung der Harnröhre (engl. urethral atresia) in der embryonalen Entwicklung. In beiden Fällen kommt es zu einer Verengung, oder einem vollständigem Harnröhrenverschluss und einem Aufstau von Harn.

Durch diesen Aufstau kann es bereits vor der Geburt zu einer Schädigung der anderen Harnwegsorgane, wie Blase, Harnleiter und vor allen Dingen der Nieren kommen. Schädigungen der Nieren können bis hin zum Nierenversagen des Feten führen. Die gestörte Urinproduktion bzw. –ausscheidung führt zu einer Verminderung des Fruchtwassers (Oligohydramnion). Hierdurch kann es wiederum zu einer fehlenden Ausreifung der Lunge beim Feten kommen (Lungenhypoplasie). Sowohl die Schädigung der Niere, als auch die fehlende Ausreifung der Lunge sind ursächlich für die hohe Sterblichkeit der Feten, bzw. Neugeborenen mit LUTO.

Auch nach der Geburt kann es zu Komplikationen und Beschwerden kommen u.a. häufige Harnwegsinfekte, Blasenentleerungsstörungen, eine Harnblasenvergrößerung (Überdehnung), oder eine sekundäre Gedeihstörung. Leider kommt es häufig zu einem kompletten (terminalen) Nierenversagen, welche dann eine Dialysetherapie und langfristig eine Organtransplantation notwendig macht.

## **Diagnose und Therapie**

Die Diagnose einer LUTO wird meistens vor der Geburt durch eine sog. vorgeburtliche Ultraschalldiagnostik gestellt. Es besteht unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit einer pränatalen Therapie. Minimalinvasive Verfahren, wie das vesiko-amniale Shunting, oder die fetoskopische Zytoskopie mit Laserablation einer PUV, können die perinatale Sterblichkeit vermindern (siehe hierzu: Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Fetalchirurgie, Ansprechpartner: Prof. Dr. Thomas Kohl, E-Mail: [Thomas.Kohl@uniklinikum-giessen.de](mailto:Thomas.Kohl@uniklinikum-giessen.de); Universitätsklinikum Bonn – Fetalchirurgie, Ansprechpartner: Prof. Dr. med. C. Berg, E-Mail: [christoph.berg@ukb.uni-bonn.de](mailto:christoph.berg@ukb.uni-bonn.de).)

## **Ursachen und Entstehung**

Aktuell ist nicht bekannt wie LUTOs entstehen oder was die zugrunde liegenden Ursachen sind. Es ist aber davon auszugehen, dass die Ursache bei einem Teil der Patienten in Umweltfaktoren, bei anderen in genetischen Faktoren und bei manchen in einer Kombination beider zu suchen ist. Bislang sind keine Gene bekannt die eine LUTO verursachen könnten. An diesem Punkt setzt unsere Studie der molekulargenetischen Untersuchungen bei LUTO Patienten an.

## **Ziel der Studie**

Angeborene Fehlbildungen der Harnblase und des Enddarms (Uro-Rektale Malformationen) sind häufig anlagebedingt. Trotz wesentlicher medizinischer Fortschritte bleibt heute noch bei den meisten Betroffenen die zugrunde liegende Ursache unbekannt. Aufgrund des aktuellen Wissensstandes ist davon auszugehen, dass bei einem Teil der Betroffenen bisher nicht nachweisbare Störungen der Erbanlagen (Gene) zugrunde liegen.

Das Ziel der LUTO-Studie besteht sowohl in der Ermittlung genetischer Ursachen, als auch des Einflusses von Umweltfaktoren in der Entstehung des Krankheitsbildes einer LUTO. Auf diese Weise soll ein die Ursachen und molekulargenetischen Zusammenhänge umfassendes Verständnis der LUTO ermöglicht werden. Diese Erkenntnis hat nicht nur rein wissenschaftlichen Nutzen, sondern kann dazu beitragen gefährdete Kinder rechtzeitig zu erkennen und auf diese Weise durch Kontrolle, Beratung und frühzeitige Therapie, die Prognose von Patienten mit LUTO zu verbessern.

## Ablauf der Studie – Studienteilnahme

Wenn Sie oder Ihr Kind von einer LUTO betroffen waren, können Sie bei der Aufklärung der Ursachen dieser Erkrankungen mithelfen und auf diese Weise auch einen Beitrag zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie leisten.

Für die genetischen Analysen wird in der Regel einmalig eine Blutprobe (5 ml EDTA) der/des Patienten/in und ihrer/seiner Eltern (je 10 ml EDTA) benötigt. Die Blutproben der Eltern sind notwendig, um die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse bei den Patienten beurteilen zu können. Bei bestimmten Analysen kann auch eine Beteiligung weiterer Familienangehöriger sinnvoll sein.

Die Blutentnahme selbst kann schmerhaft sein und es kann, auch bei sachgemäßer Durchführung, zu einem Bluterguss und in sehr seltenen Fällen zur Verletzung eines Nerven, zur versehentlichen Punktion einer Arterie oder zu einer Infektion kommen. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Bei Neugeborenen oder Säuglingen wird versucht, die Blutentnahme im Rahmen einer notwendigen Routineblutentnahme durchzuführen.

Alternativ besteht die Möglichkeit der Abgabe einer Speichelprobe des/der Patienten/in und seiner/ihrer Eltern, welche mit Hilfe eines Speichelprobensets selbstständig durchgeführt werden kann. Im Verlauf der Studie kann es sinnvoll sein, Untersuchungen an Gewebeproben durchzuführen. Die hierzu notwendigen Gewebeproben können bei Neugeborenen im Rahmen ihrer primären operativen Korrektur aus überschüssigem Gewebe gewonnen werden.

Neben der Blut- / oder Speichelprobe benötigen wir ärztliche Befunde, die die Diagnose einer LUTO bei Ihnen bzw. Ihrem Kind bestätigen. Für den Erfolg der Studie ist es ebenfalls von Bedeutung, ob weiteren Auffälligkeiten vorliegen, die ein anderes Organsystem betreffen. Ggf. würden wir mit den Sie behandelnden Ärzten in Verbindung treten, um dies weiter abzuklären. Diese Evaluation ist für Sie mit keinem Aufwand verbunden. Eine Diagnoseüberprüfung kann für Sie sogar von Vorteil sein.

Die erhobenen Daten werden unter Berücksichtigung der Datenschutzrichtlinien ausgewertet und anonymisiert in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Es besteht jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme an dieser Studie ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass dies einen Einfluss auf die etwaige weitere ärztliche Betreuung hat.

Vor der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie ist insbesondere Folgendes zu bedenken:

### Befunde können in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein

Mit den gegenwärtig verfügbaren Methoden lassen sich nicht alle genetischen Veränderungen nachweisen. Es besteht auch die Möglichkeit, dass Untersuchungsergebnisse in ihrer Bedeutung nicht eindeutig interpretierbar sind. Ferner können zufällig Befunde erhoben werden, die nicht im Zusammenhang mit der ursprünglichen Fragestellung stehen, aber auf anderweitige Krankheitsrisiken hindeuten. Nur in Ausnahmefällen lassen sich derzeit aus den Ergebnissen der genetischen Untersuchung therapeutische oder prognostische Aussagen ableiten. Obwohl größte Sorgfalt angewandt wird, kann eine Probenverwechslung niemals völlig ausgeschlossen werden.

### Umgang mit den Proben, Ergebnissen und Daten

Man muss davon ausgehen, dass die Erforschung von Krankheitsursachen sehr viel Zeit benötigt. Es ist also möglich, dass auch viele Jahre nach Ihrer Teilnahme an der Studie Ihre Mitarbeit noch einen wertvollen Beitrag bei der Erforschung der Krankheitsursachen

liefert. Deshalb ist geplant, die DNS-Proben und die Daten zu Ihrer Person so lange aufzubewahren, wie diese einen wertvollen Beitrag zur Entwicklung liefern. Wir werden Ihre Daten also erst dann vernichten, wenn sie nicht mehr zu einem weiteren Wissensgewinn in diesem Forschungsbereich beitragen können.

Auf Anfrage erläutern wir Ihnen gerne die Gesamtergebnisse der Studie.

#### **Vertraulichkeit der Daten / Datenschutz**

Wir unterliegen der Schweigepflicht. Alle Informationen, die wir von Ihnen bekommen, werden vertraulich behandelt. Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Kontaktadresse) elektronisch gespeichert. Während der Untersuchungen erhalten alle Proben eine Nummer. Sie werden nur in dieser pseudonymisierten Form bearbeitet oder an kooperierende Arbeitsgruppen weitergegeben. Eine Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift erfolgt ebenfalls ohne Nennung der personenbezogenen Daten. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Verschwiegenheit und zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet.

Im Falle einer Adressänderung und Wunsch auf Ergebnismitteilung bitten wir, uns die neue Adresse mitzuteilen.

**Blut- und/oder Gewebeproben werden gemeinsam mit der ausgefüllten  
Einwilligungserklärung und den klinischen Daten**

**zu Hd. V. OA PD Dr. Reutter an das Institut für Humangenetik in Bonn versandt:**

**CURE-Net Leitstelle für Patientenrekrutierung**

**Ansprechpartner: OA PD Dr. Heiko Reutter**

Institut für Humangenetik  
Biomedizinisches Zentrum  
Universitätsklinikum Bonn AöR  
Sigmund-Freud-Str. 25  
D-53127 Bonn  
Telefon: +49 (0)1515 8233 103  
Email: [reutter@uni-bonn.de](mailto:reutter@uni-bonn.de)