

HET POST-OPERATIEF BELOOP VAN UROLOGISCH BEHANDELDE
KINDEREN

EEN EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. J. SPERNA WEILAND
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 7 OKTOBER 1981
DES NAMIDDAGS TE 3.45 UUR

LEENDERT PETRUS HERMAN VERMEER
geboren te BREDA

PROMOTOR : PROF. DR. H.A. VALKENBURG

CO-REFERENTEN: PROF. DR. R.J. SCHOLTMEEIJER
: PROF. DR. H.K.A. VISSER

Aan allen die mij lief zijn

Dit proefschrift kwam mede tot stand door financiële steun van de Nier Stichting Nederland en een bijdrage van Leo Pharmaceutische Producten B.V. te Emmen.

INHOUD

HOOFDSTUK I	INLEIDING	11
I,1	Historisch overzicht	11
I,2	Studies over asymptomatische bacteriuriën	12
I,3	Infra-vesicale obstructies en bacteriurie	17
I,4	Vesico-ureterale reflux en bacteriurie	18
I,5	Beschouwing	18
I,6	Vraagstelling van dit onderzoek	19
HOOFDSTUK II	METHODEN EN TECHNIEKEN VAN ONDERZOEK	21
II,1	Onderzoekpopulatie	21
II,2	Selectie- en vervolgprocedure	23
II,3	Opzet van het vervolgonderzoek	25
II,4	Benadering van de respondenten	25
II,5	Benadering van de huisartsen	25
II,6	Pilot-study	26
II,7	Uitvoering van het onderzoek	27
II,7,1	Eerste huisbezoek	28
II,7,2	Tweede huisbezoek	28
II,8	Gebruikte methodiek	28
II,8,1	Urinekweek	28
II,8,2	Overig urineonderzoek	29
II,8,3	Nierfunctie bepaling	29
II,8,4	Bloedrukmeting	31
II,8,5	Intraveneus pyelogram	31
II,8,6	Botleeftijd	32
II,9	Rapportage	32
II,10	ABRO-bestand	32
II,11	Referentiegroep	33
II,12	Verwerking	34
HOOFDSTUK III	BESCHRIJVING VAN DE ONDERZOEKPOPULATIE	35
III,1	Woongebied	35
III,2	Verdeling van de leeftijd en het geslacht	36
III,3	Nonresponse	36
III,3,1	Complete nonresponse	36
III,3,2	Incomplete response	39
III,4	Waardering voor het onderzoek	39
III,5	Mate van ongerustheid	41
III,6	Bespreking	42
HOOFDSTUK IV	RESULTATEN VAN DE PUK-GROEP	44
IV,1	Bacteriurie	44
IV,2	Anamnestiche cystitis	45
IV,3	Een druksensatie in de blaasstreek	46
IV,4	Ernst van de oorspronkelijke afwijking	47
IV,5	Addis-count	50
IV,6	Radiologische pyelonefritis	51
IV,7	Nierfunctie	53
IV,7,1	Serumcreatinine	53

IV,7,2	12-uursconcentratieproef	56
IV,7,3	Creatinineklaring	58
IV,7,4	Glomerulaire filtratiesnelheid	60
IV,8	Botleeftijd	64
IV,9	Bloeddruk	64
IV,10	Individuele respondent benadering	69
IV,10,1	Nierfunctie en bacteriurie	69
IV,10,2	Nierfunctie en radiologische pyelonefritis	71
IV,10,3	Een respondente met een IVP-afwijking	72
HOOFDSTUK V RESULTATEN VAN DE ABRO-GROEP		73
V,1	Inleiding	73
V,2	Nonresponse en verdeling van de leeftijd	73
V,3	Bacteriurie	74
V,4	Anamnestiche cystitis	74
V,5	Een druksensatie in de blaasstreek	75
V,6	Ernst van de oorspronkelijke afwijking	75
V,7	Addis-count	76
V,8	Radiologische pyelonefritis	77
V,9	Nierfunctie en bloeddruk	78
V,9,1	Nierfunctie en bloeddruk bij een bacteriurie	78
V,9,2	Nierfunctie en bloeddruk bij een radiologische pyelonefritis	79
V,10	Individuele respondent benadering	81
HOOFDSTUK VI DISCUSSIE EN CONCLUSIE		82
VI,1	Inleiding	82
VI,2	Response	82
VI,3	Bacteriurie	83
VI,4	Druksensatie in de blaasstreek	84
VI,5	Selectie in de bacteriurie-groep	85
VI,6	Urinesediment	85
VI,7	Radiologische pyelonefritis	86
VI,8	Nierfunctie bij de PUK-kinderen	87
VI,8,1	Serumcreatinine	87
VI,8,2	12-uursconcentratieproef	88
VI,8,3	24 uur urine verzamelen	88
VI,8,4	GFR (Counahan)	89
VI,9	Botleeftijd	89
VI,10	Nierfunctie bij de ABRO-kinderen	90
VI,11	Bloeddruk	90
VI,12	Slotbeschouwing	91
SAMENVATTING		94
SUMMARY		98
LITERATUUR		101
WOORDENLIJST		108
DANKWOORD		110
CURRICULUM VITAE		112

HOOFDSTUK I

INLEIDING

I.1 Historisch overzicht

Het verschijnsel dat er bacteriën in vers geloosde urine kunnen vóórkomen, is al lang bekend. Pasteur gebruikte reeds in 1863 urine voor zijn klassieke experimenten, waarmee hij de theorie van de spontane generatie verwierp. Roberts introduceerde in 1881 voor het eerst de term bacteriurie. Hij constateerde namelijk dat: "verse urine helemaal vrij is van bacteriën of andere micro-organismen, maar dat er omstandigheden zijn, waarbij de urine op het moment van uitscheiden bacteriën bevat".

Nadien zijn sinds de jaren vijftig de bacteriuriën meer in de belangstelling gekomen. Deze belangstelling richtte zich voornamelijk op de zogenaamde *asymptomatische bacteriuriën*. Hieronder werd verstaan het verschijnsel, dat er bacteriën in voldoende kwantiteit in de urine werden gevonden, maar dat er geen bijkomende klachten (= klachten van een urineweginfectie) aanwezig waren, of in ieder geval onvoldoende om een arts te raadplegen.

De reden van die toegenomen belangstelling was waarschijnlijk meervoudig. De frequentie van symptomatische bacteriuriën was niet onaanzienlijk. Na de infectieuze aandoeningen van de luchtwegen, namen qua vóórkomen de symptomatische urineweginfecties in het rijtje van de infectieziekten een tweede plaats in (Kass, 1956). Het leek dan ook aannemelijk, dat asymptomatische bacteriuriën bij een aanzienlijk percentage van de bevolking aanwezig zouden zijn. Een tweede reden was, dat chronische pyelonefritiden een belangrijke oorzaak waren en zijn voor terminaal nierfunctieverlies. Zoals het achtervoegsel "itis" in pyelonefritis al aangeeft, werd de oorzaak in een infectie gezocht. Het was op het eind van de jaren vijftig reeds 10 tot 15 jaar mogelijk om een manifeste pyelonefritis door middel van antibiotica te behandelen. Desondanks bleek een niet onaanzienlijk deel van de terminale nierinsufficiënties te berusten op pyelonefritiden.

Tenslotte bleek op grond van autopsiemateriaal dat 12–20% van de overledenen een pyelonefritis had (Kass, 1956). Bij slechts een vijfde was de pyelonefritis tijdens het leven bekend. Van de overigen werd verondersteld dat hierbij asymptomatische bacteriuriën een rol hadden gespeeld.

Het uitgangspunt bij deze veronderstelling was, dat bij mensen met een asymptomatische bacteriurie de bacteriën, zonder klachten te veroorzaken, via de ureteren bij de nieren konden komen, vervolgens vanuit het pyelum het nierparenchym binnendrongen om zo een nog steeds klachtenloze pyelonefritis te veroorzaken. Een en ander zou het grote aantal bij autopsie gevonden en tot op dat moment onbekend gebleven pyelonefritiden verklaren en een mogelijke ingang vormen om de terminale nierinsufficiëntie te voorkómen.

De bovenstaande hypothese zette Kass aan tot zijn baanbrekende studie uit 1956 over de asymptomatische bacteriuriën. Hij onderzocht hiertoe, door middel van een kwantitatieve urinekweek, polikliniekpatiënten van de afdeling interne geneeskunde op het vóórkomen van bacteriën in de urine. De frequenties van de bacterietellingen in de urine vormden een tweetoppig patroon, waarbij het dal bij 10^4 – 10^5 per ml lag. Kass concludeerde hieruit dat er een onderscheid gemaakt behoorde te worden tussen een bacteriurie met meer dan 100.000 bacteriën (in

reincultuur) per ml en bacteriuriën waarbij de urine minder bacteriën bevat. In dit laatste geval is de urine gecontamineerd, terwijl de meer dan 100.000 bacteriën per ml op een urineweginfectie wijzen. Met dit alles was het belang van een *kwantitatieve* urinekweek aangetoond. Van deze criteria gebruikmakend, vond Kass bij de volwassen vrouwen in 6% en bij de volwassen mannen in 4% een asymptomatische bacteriurie.

Norden en Kass (1968) verifiëerden deze normen nog. Zij berekenden, dat het voor 95% zeker was met een bacteriurie te maken te hebben, wanneer in door middel van normale mictie verkregen urine, in twee achtereenvolgende kweken (één week tussenruimte) meer dan 100.000 bacteriën in reincultuur gevonden werden. Sindsdien worden deze cijfers algemeen aanvaard en spreekt men van een bacteriurie, wanneer er in twee opeenvolgende kweken meer dan 100.000 bacteriën per ml gevonden worden. Een kleiner aantal bacteriën in normale mictie-urine duidt op contaminatie. Ook in onze studie wordt uitgegaan van de normen van Norden en Kass.

1.2 Studies over asymptomatische bacteriuriën

Vele studies over de symptomatische en de asymptomatische bacteriurie zijn nadien gevolgd. Het is dan ook de bedoeling hieronder een samenvatting te geven van de gegevens, die tot nu toe over de asymptomatische bacteriuriën bekend zijn geworden en relevant zijn voor ons eigen onderzoek. Tabel 1,1 geeft een beknopt overzicht van deze studies.

De eerste die op grote schaal het vóórkomen van (asymptomatische) bacteriuriën in de open bevolking bestudeerde, was Kunin (1962, 1968, 1970). Met zijn medewerkers onderzocht en vervolgde hij vanaf 1959 in centraal Virginia (USA) een groep schoolgaande kinderen (basis en middelbare school) op het vóórkomen van een bacteriurie. Zij vonden een prevalentie voor jongens van 0,026% en voor meisjes van gemiddeld 1,1%. Er werd echter (voor de zeven jaar dat het onderzoek duurde) een cumulatieve frequentie bij de meisjes van 2,9% gevonden. Door extrapolatie van deze resultaten berekende men dat minstens 5% van de meisjes tijdens hun schooljaren een bacteriurie zullen verwerven.

Voor verdere analyse werden de kinderen onderverdeeld in diverse leeftijds-categorieën, naar ras en sociale klasse. De jongens werden vanwege de zeer lage prevalentie niet verder beschreven.

Het meest gevonden micro-organisme in deze studie was *E.coli* (72%). In veel mindere mate bleken er *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* en *Staphylococci* aanwezig te zijn (16,5% – 5%). Ieder positief meisje kreeg een antibioticumkuur. Hierbij bleek dat bij blanke meisjes iedere behandeling in 20 tot 25% voor een remissie zorgde. Bij negermeisjes lag dit cijfer hoger en duurde de remissie langer. De kans op een nieuwe bacteriurie bleek in de eerste twee jaar na behandeling het grootst te zijn. De groep jongere meisjes (5 tot 9 jaar) was wat vatbaarder voor een nieuwe bacteriurie dan de groep oudere. Er was geen verschil in socio-economische klasse. Het was echter evident, dat meisjes die eenmaal een bacteriurie hadden gehad op latere leeftijd een grotere kans hadden op een nieuwe bacteriurie, dan meisjes zonder bacteriurie in de anamnese. Bijzondere predisponerende momenten voor het verkrijgen van een nieuwe bacteriurie bleken huwelijk en zwangerschap te zijn.

Over het algemeen had bij eerste screening en specifieke navraag een derde deel van de positieve meisjes toch klachten die wezen in de richting van een

TABEL 1,1 OVERZICHT VAN ENKELE STUDIES

auteur	jaar	groep	prev. mnl. %	prev. vrw. %	IVP afw. %	Reflux %	UWI %	klach- ten %
Kass	1956	poli- pat.	4	6				
Kunin	1959	sch.k.	0,026	1,1	15,6 + 4,4	18,9	40	33
Newcastle	1975	4-18j 4-6j 7-11j 12-18j	0,2	1,9 1,4 2,5 1,6	15	21,4	40	76
Savage	1973	5j		1,6	23	35	20	70
Card/Ox	1971	5-12j		1,8	21,1	34		
Lindberg	1975	7-15j		0,7	10,3	20,7	30	
Emans	1977	12-20j		1,6			9,4	
Dodge	1967	6j 7-11j 12j		2,2 1,1 0,7				
Gillenw.	1975	sch.k.		1,1	15			
Haag en Valkenburg	1974	< 1j 1-4j 5-9j 10-14j 15-19j	0,83 0	0,3 0,6 1,4 0,6 2,6	 14		22	> 50

urinewegsinfectie (sterke aandrang, hoge mictiefrequentie en pijn). Bij de recidiven was dit zelfs bij tweederde het geval.

Het aantal in het verloop van het vervolgonderzoek symptomatisch geworden pyelonefritiden bleek niet gering te zijn, namelijk 10%. Een door middel van een intraveneus pyelogram (=IVP) gevonden kelkdeformatie of

schorsversmalling werd bij respectievelijk 15,6% en 4,4% van de blanke meisjes gevonden. Negermeisjes hadden dit soort afwijkingen niet. Serumcreatinine bleek licht, maar significant hoger te zijn dan bij een niet bacteriuretische controlegroep. Terwijl het concentrerend vermogen van de nier bij de vrouwen met een persisterende bacteriurie lager was. Dit alles maakte het Kunin en medewerkers duidelijk dat deze schoolkinderen een risicogroep vormden en dientengevolge behandeling verdienden.

Nadien zijn er op vele andere plaatsen bacteriurieonderzoeken in de open bevolking verricht. Ik noem hierbij: Newcastle, Dundee, Cardiff-Oxford, Göteborg, Boston, Galveston, Virginia, Rotterdam en Zoetermeer.

De groep in Newcastle (1975) vond bij 4 tot 18 jarige schoolmeisjes een prevalentie van asymptomatische bacteriuriën van gemiddeld 1,9%. Er werd geen statistische significantie met de sociale klasse gevonden, er was echter wel een verloop met de leeftijd. De groep 7 t/m. 11 jarigen had een prevalentie van 2,5%, terwijl de 4 t/m. 6 en 12 t/m. 18 jarigen respectievelijk voor 1,4% en 1,6% bacteriuretisch waren. De prevalentie bij de 4 tot 18 jarige jongens was maar 0,2%. Slechts 24% van de meisjes bleek bij specifieke navraag geheel symptomeloos te zijn; bij de overige 76% waren de meest voorkomende klachten: versterkte aandrang, buikpijn en enuresis nocturna.

In 15% bleek er bij de meisjes met een bacteriurie verlittekening van de nieren op het IVP te zien te zijn; in de zin van schorsversmalling en kelkdeformaties. Dit was echter onafhankelijk van de leeftijd. Deze verlittekening had significante associaties met: reflux, duplicatie van de ureter, hydroureter en blaasdivertikels.

De auteurs concludeerden uit deze studie dat een (asymptomatische) bacteriurie, tijdens de jeugd, niet tot een progressieve nierbeschadiging leidt.

Savage en medewerkers (1973,1975) vonden soortgelijke resultaten bij basisschoolmeisjes in Dundee. Er bleek een prevalentie van 1,6% en een jaarlijkse incidentie van 0,9% te zijn. In deze studie kwam naar voren dat bij doorvragen 70% klachten had die wezen op een lagere urineweginfectie en bij 23% werd radiologisch bewijs voor een pyelonefritis gevonden. Savage vond echter wel een hogere bacteriuriefrequentie bij de lagere sociale klassen.

Bij de kinderen met een bacteriurie van wie lengte en gewicht onder de derde percentiel lagen, bleek dat de botleeftijd gemiddeld één jaar achterstand had op de chronologische leeftijd. Uit de anamnese kwam naar voren dat 20% van de kinderen met een bacteriurie reeds eerder een symptomatische urineweginfectie had gehad. Kunin trof dit bij 40% aan.

De groep uit Cardiff-Oxford (1978,1979) had zich tot doel gesteld de effecten van een asymptomatische bacteriurie op de niergroei en verlittekening van de nier te onderzoeken. In een trial werden daartoe 208 meisjes tussen de 5 en 12 jaar, die een bacteriurie hadden, in een behandelde en een onbehandelde groep verdeeld en gedurende vier jaar vervolgd. In de behandelde groep bleef 77% van de meisjes vrij van infectie, terwijl dit in de onbehandelde groep slechts 26% was. De behandeling had echter geen effect op het voorkomen van eventuele klachten, de hoogte van de klaring, de graad van reflux, de niergroei of de progressie van de verlittekening. Bij het begin van het onderzoek waren bij 21,1% van de totale groep meisjes op het IVP littekens aan de nieren zichtbaar. Nieuwe of grotere littekens werden nadien bij 27% van deze meisjes gevonden, die gelijk over de behandelde en onbehandelde groep verdeeld waren. Bij de meisjes met voorheen onbeschadigde nieren werden na vier jaar geen nieuwe littekens gevonden. De groep met nieuwe of grotere littekens had,

evenals de overige meisjes met een bacteriurie, geen verhoogde bloeddruk of een verslechterde nierfunctie.

De behandeling had dus wel een effect op de duur van de bacteriurie, maar niet op de progressie van de nierschade. Het bleek dat het al dan niet aanwezig zijn van reflux meer nadelige gevolgen had voor niergroei en nierschade, dan een bacteriurie. Het geheel suggereert sterk, dat nierschade reeds voor het vijfde jaar ontstaat en dat preventie hiervan dan ook voor de leeftijd van vijf jaar moet beginnen.

In Göteborg vonden Lindberg en medewerkers (1975,1978) een prevalentie van bacteriurie onder schoolmeisjes van 0,7%. Bij 10,3% van de positieve meisjes werd op het IVP een nierschorsversmalling gevonden, terwijl een mictiecystogram bij 20,7% van de meisjes met een bacteriurie een reflux liet zien. Bij 30% vermeldde de anamnese een vroegere urineweginfectie. Een pyurie vond men bij 25,8% en slechts 3,4% van de meisjes had een verminderd concentrerend vermogen van de nier. Wel bleek dit concentrerend vermogen bij de meisjes met pyelonefritis veranderingen op het IVP significant slechter te zijn, dan bij de meisjes zonder deze veranderingen.

Uit het onderzoek naar het residuaal volume van de blaas kwam naar voren, dat een groot residu (> 5 ml) vaker voorkomt bij meisjes met een bacteriurie en meer leidt tot recidiven. Een relatie van dit residu met de pathogenese kon in deze studie echter niet aangetoond worden, maar het was wel duidelijk, dat er een verband was met het verloop van de "ziekte". De aanwezigheid van een residuaal volume was op zich namelijk geen aanleiding tot het krijgen van een bacteriurie. Het vergroot echter het risico op een recidive. Door het continu aanwezig zijn van urine in de blaas, wordt de groei van bacteriën bevorderd en het uitplassen bemoeilijkt.

Het bepalen van de localisatie van de asymptomatische urineweginfectie bleek met de door Lindberg onderzochte methoden (C-reactief proteïne, BSE, serumantilichaamtiter tegen E.coli O antigenen, concentratieproef) niet erg betrouwbaar. Bij symptomatische infecties voldeden deze technieken veel beter. Een verklaring hiervoor werd gezocht in het feit, dat de oorzakelijke bacteriën minder virulent zijn in het veroorzaken van infectieuze veranderingen in de nier, waardoor bij "hoge" asymptomatische infecties met name de CRP, BSE en concentratieproef weinig veranderen.

Ook Lindberg en medewerkers onderzochten het effect van de behandeling op een asymptomatische bacteriurie en verdeelden de meisjes met een bacteriurie in een behandelde en een onbehandelde groep. Ondanks de behandeling (blaas wassen of een antibioticumkuur) werd 30% van de meisjes binnen negen maanden weer positief, een groot gedeelte (23%) zelfs binnen drie maanden. De groep meisjes die een reflux en/of pyelonefritis schrompeling had, bleek na behandeling een significant beter concentrerend vermogen van de nier te hebben dan ervoor. Voor de groep zonder reflux leek behandeling geen effect te hebben op het concentratievermogen. De incidentie van de bacteriurie verschilde in de behandelde groep niet significant van die in de onbehandelde groep. Klinische pyelonefritis kwam in de behandelde zowel als in de onbehandelde groep hoogst zelden voor. De conclusie van Lindberg en medewerkers was dan ook, dat een asymptomatische bacteriurie waarschijnlijk geen progressieve nierschade veroorzaakt en dat chemotherapie voor de meerderheid van deze patiënten niet nodig lijkt.

Emans en medewerkers (1979) in Boston probeerden met hun studie na te gaan of er predisponerende factoren aan te wijzen waren voor het verkrijgen van een asymptomatische bacteriurie. Bij meisjes tussen de 12 en 20 jaar vonden zij een prevalentie van 1,6%. Van de onderzochte mogelijk predisponerende factoren was alleen een anamnestiche oude urineweginfectie van belang. De kans op een

asymptomatische bacteriurie werd namelijk 5,5 maal vergroot, wanneer de anamnese een oude urineweginfectie vermeldde. Uit dit onderzoek kwam niet naar voren dat de kans op het vinden van een bacteriurie verhoogd was bij seksueel actieve vrouwen. Evenmin bleek een routine gynaecologisch bekkenonderzoek deze kans te vergroten.

Dodge en medewerkers (1974) screenen in Galveston (USA) ruim 12.000 schoolkinderen en vervoelden een cohort gedurende vijf jaar. Bij deze studie kwam naar voren dat de point-prevalence van een asymptomatische bacteriurie bij meisjes met het toenemen van de leeftijd afnam van 2,2% (6 jaar oud) tot 0,7% (12 jaar oud). De incidentie daarentegen nam met het stijgen van de leeftijd toe. Gemiddeld was de incidentie 0,4%, maar op twaalfjarige leeftijd was deze opgelopen tot 2,4%. Voor de jongens waren de cijfers beduidend lager; er werd een hoogste prevalentie van 0,2% gevonden en een gemiddelde incidentie van 0,07%.

Bij de bacteriurische kinderen werden geen significante verschillen gevonden wanneer geanalyseerd werd naar socio-economische status, leeftijd bij de eerste urineweginfectie of bacteriurie, resultaten van het IVP of de ingestelde therapie. Het belang van een algehele screening op, en het algeheel behandelen van een bacteriurie, kon door vergelijking van een behandelde en onbehandelde groep niet worden aangetoond.

In Virginia vervoelden Gillenwater en medewerkers (1979) in een tienjarige prospectieve studie 60 schoolmeisjes met een persisterende bacteriurie en 38 gematchte controles. In de controlegroep werden naar verhouding veel minder periodes van bacteriurie gevonden dan in de bacteriuriegroep. In de bacteriuriegroep werd bij 21,1% vijf of meer periodes van bacteriurie gevonden, bij de controlegroep daarentegen maar bij 2,6%. Er was geen verschil in bloeddruk tussen de beide groepen. De serumcreatinineconcentratie verschilde echter wel. In de bacteriuriegroep lag deze concentratie significant hoger dan bij de controlegroep, maar nog wel binnen de grenzen van de normaalwaarden. De studiegroep bleek twee maal zo vaak een bacteriurie in de zwangerschap te hebben dan de controlegroep. Een achteruitgang van de nieren in de zin van schorsversmalling en kelkdeformaties (op het IVP) werd bij 15% van de meisjes uit de studiegroep gevonden, bij de controles kwam dit niet voor. Gedurende de follow-up werden echter bij deze controles toch geregeld bacteriuriën gevonden. Dit wekt dan ook de suggestie dat een bacteriurie die gedurende een wat hogere leeftijd geacquireerd is, relatief goedaardig is.

Haag (1977) bestudeerde in Rotterdam het vóórkomen van asymptomatische bacteriuriën bij meisjes tot 10 jaar en jongens tot 1 jaar (het screenen van oudere jongens heeft door de lage prevalentie erg weinig rendement). Bij de jongens (maximaal 1 jaar oud) vond zij een prevalentie van 0,83%, terwijl bij de meisjes gemiddeld (0 tot 10 jaar oud) 0,99% een asymptomatische bacteriurie had. In tegenstelling tot Dodge werd hier bij de meisjes een stijgende prevalentie gevonden (2-3j = 0,26%; 4-6j = 0,89%; 7-10j = 1,5%). De incidentie leek met het stijgen van de leeftijd te dalen, alhoewel de kleine aantallen geen significantie toelieten. Van de 183 onderzochte kinderen met een "asymptomatische" bacteriurie had ruim de helft toch klachten verband houdende met de urinewegen. Reeds 22% had eerder een urineweginfectie gehad. Bij een vergelijking van kinderen met en zonder radiologische tekenen van pyelonefritis had de eerste groep beduidend vaker een verhoogde BSE, leucocyturie en een verlaagd concentrerend vermogen van de nier, dan de laatste. Bij 14% van de kinderen werden verschijnselen van pyelonefritis gevonden. In totaal werden bij 82 kinderen (41,8%) duidelijke afwijkingen

gevonden, waarvoor ook een behandeling werd ingesteld. De overigen werden zonder behandeling onder controle gehouden. Een derde van deze kinderen raakte hun bacteriurie spontaan kwijt, 1/3 behield die en de laatste groep kwam om diverse redenen onder behandeling. Bij deze laatste twee groepen waren bij twee kinderen tekenen van een radiologische pyelonefritis gevonden, die ze in de twee jaar dat ze vervolgd werden, hadden ontwikkeld. Van de behandelde groep had 1/3 na verloop van tijd weer een recidive.

Valkenburg en medewerkers (1980) onderzochten in Zoetermeer een grote groep inwoners (volwassenen en kinderen) op o.a. het vóórkomen van bacteriuriën. Zij gebruikten dezelfde techniek als Haag in Rotterdam. Uit de gecombineerde gegevens van dit onderzoek en dat van Haag kwam naar voren, dat de prevalentie bij meisjes tot de leeftijd van 10 jaar stijgt (< 1 jaar = 0,3%, 1-4 jaar = 0,6 % en 5-9 jaar = 1,4 %). Bij de groep 10 tot 14 jarige meisjes werd slechts een prevalentie van 0,6% gevonden, waarna deze bij de 15 - 19 jarige meisjes weer steeg tot 2,6%. Ook hier werd een recidivepercentage van 35% na behandeling gevonden. Bij 20% werd ook na een spontaan verlies van de bacteriurie binnen een half jaar een reïnfectie geconstateerd. Veertig procent van de vrouwen vertelde vroeger wel eens een symptomatische urineweginfectie gehad te hebben.

In een niet gepubliceerd gedeelte van dit onderzoek zijn 800 jongens tussen de 5 en 19 jaar op het vóórkomen van een bacteriurie onderzocht. Na een eerste kweek bleken twee jongens dubieus positief te zijn, maar bij herhaling waren ook deze negatief. Naar de definitie van Kass (1956) werden er dus geen jongens met een bacteriurie gevonden.

De verdeling van de verschillende pyelografische afwijkingen bleek in Rotterdam en Zoetermeer, ondanks het grote verschil in de gemiddelde leeftijd (6,1 jaar en 52,0 jaar), opmerkelijk gelijk te zijn. Dit suggereert dat de afwijkingen (kelkdeformaties, wijde ureteren, dubbele afvoersystemen en subpelvine stenose) voornamelijk congenitaal zijn of kort na de geboorte ontstaan.

1.3 Infra-vesicale obstructies en bacteriurie

Het verband tussen het residuaal volume en bacteriurie werd reeds eerder besproken. Op deze plaats wil ik echter de relatie infra-vesicale obstructie en bacteriurie kort belichten. Iedere vorm van stagnatie in de urinewegen vergemakkelijkt bacteriegroei. Wanneer er dan ook een obstructie in de urinestroom (in de urethra) bestaat, geeft dit een afvoerbelemmering en drukverhoging en mogelijk verwijding van het stroomopwaarts gelegen systeem (blaas en ureter). Hierdoor wordt het ontstaan van een al dan niet symptomatische bacteriurie en een eventueel functieverlies bevorderd (Zoethout, 1977). De obstructies waar het in ons onderzoek met name om gaat zijn de infra-vesicale obstructies. Hiermee worden bedoeld: urethra-kleppen, distale urethrastenose, blaashalsstenose en meatusstenose.

Urethra-kleppen komen nagenoeg alleen bij jongetjes voor. Deze kleppen bestaan uit twee dunne membranen die zich ieder halvemaaanvormig in een urethrahelft uitspreiden, uitgaand van het distale gedeelte van de colliculus seminalis. Op deze wijze worden twee zakjes in de urethra (links en rechts) gevormd met het lumen naar de blaas gericht (Bakker, 1967). De hierdoor ontstane afvoerbelemmering zorgt voor de nodige klachten. Het grootste deel van deze patiëntjes komt binnen één jaar na de geboorte voor medische hulp; vaak zelfs al

binnen de drie maanden. Van de drie door Young beschreven typen komt het hier beschreven type één het meeste voor (Retik, 1978).

De aetiologie en pathogenese van de blaashalsstenose is tot op heden nog niet geheel duidelijk, zo ook bestaan er meningsverschillen over de frequentie waarin de diagnose gesteld kan worden (Smith, 1969). Mede daarom zijn er nog vele synoniemen in gebruik zoals: sfinctersclerose, ziekte van Marion, blaashalssclerose (Eggert, 1978). In de jaren vijftig en zestig werd deze diagnose regelmatig gesteld, omdat men hierin een oorzaak van een vesico-ureterale reflux zag. Tegenwoordig beschouwd men de aandoening als zeldzaam (Kaplan & King, 1976); de diagnose werd dan ook in het verleden vaak ten onrechte gesteld. Het urodynamisch onderzoek kan een goede bijdrage leveren aan de diagnostiek.

Een meatusstenose wordt bij meisjes door kalibratie vastgesteld. Renale complicaties als gevolg van de afwijking worden niet gezien. De combinatie met reflux is bijna altijd het gevolg van een aangeboren insufficiënte vesico-urethrale verbinding (Bakker, 1967). Bij jongens is een meatusstenose vrij zeldzaam en gaat vaak samen met een hypo- of epispadie (Retik, 1978).

De diagnose van een distale urethrastenose wordt met een bougie á boule gesteld en zien we voornamelijk bij meisjes. De aandoening is echter zelden obstructief en mogelijk spelen spasmen van de urethrale musculatuur een belangrijk rol bij de symptomatologie (Lyon, 1974). Ernstige complicaties voor ureteren of nieren komen niet voor (Bakker, 1967).

1.4 Vesico-ureterale reflux en bacteriurie

De vesicorenale of vesico-ureterale reflux, wordt meestal veroorzaakt door een insufficiënte verbinding tussen ureter en blaas. Het schuin door de blaaswand en daarna submuceus verlopende uretertraject is hierbij te kort. Veel kinderen met een reflux lijden aan recidiverende (symptomatische) urineweginfecties. Bij deze blaasontstekingen zien we oedeemvorming in het trigonum van de blaas met als gevolg dat de ureterovesicale verbinding niet voldoende meer kan sluiten en er een reflux optreedt. Een verhoogde druk zoals veroorzaakt door de in 1.3 genoemde infra-vesicale obstructies, kan reflux versterken en mede aanleiding zijn tot beschadiging van het nierweefsel (Scholtmeijer, 1978 en 1979).

Smellie (1975), Rolleston (1975) en anderen gaven er de voorkeur aan niet meer over pyelonefritis te spreken, maar over refluxnefropathie. Bailey (1973) spreekt in dit verband over het zgn "water-hamer" effect. Door de intrarenale reflux ontstaat er een verhoogde druk in de nier met als gevolg een druknecrose. De reflux lijkt hier de primaire oorzaak van de nierschade en een bacteriurie kan slechts als bijkomend beschouwd worden (Dorhout Mees, 1978).

1.5 Beschouwing

Uit het bovenstaande valt af te leiden, dat er in de afgelopen twintig jaar andere denkbeelden over het begrip "asymptomatische bacteriurie" zijn ontstaan. Allereerst blijkt dat de term *asymptomatische* bacteriurie, zoals Kunin die introduceerde, niet geheel de lading dekt. Een derde tot driekwart van de meisjes blijkt bij navraag toch klachten van de urinewegen te hebben. Deze klachten zijn

echter niet ernstig genoeg om een arts te raadplegen, zodat het ook niet juist is om van echt *symptomatisch* te spreken. In 1979 bracht een commissie van de Medical Research Council in het Verenigd Koninkrijk een rapport uit over de terminologie van urineweginfecties. In navolging hiervan, maar ook Savage (1973) adviseerde dit, lijkt het mij dan ook zinnig, om niet meer over een *asymptomatische* bacteriurie te spreken, maar over een *covert of symptoomarme* bacteriurie.

Over de mate van vóórkomen is men het langzamerhand wel eens: een prevalentie van 1 tot 2 % bij schoolgaande meisjes wordt in de meeste studies gevonden. De relevantie van deze vondst is echter nog niet geheel duidelijk. Met name verschillen de meningen nog over de invloed van de sociaal-economische klasse (Kunin, Savage, Newcastle & Dodge) en het verloop van de prevalentie en incidentie van de bacteriurie tijdens de jeugdijaren (Kunin, Dodge, Haag & Valkenburg). Het vóórkomen van een cystitis of andere urineweginfectie of enuresis (Haag) in de anamnese maakt de kans op een symptoomarme bacteriurie echter duidelijk groter.

Het oorzakelijk verband tussen een bacteriurie en een pyelonefritis is echter nog lang niet aangetoond. Het ziet er tegenwoordig zelfs naar uit, dat deze twee niet of in veel mindere mate dan men aanvankelijk veronderstelde, in verband met elkaar staan. Pyelonefritiden worden weliswaar bij 10 tot 24% van de bacteriuriën aangetoond, maar hun vóórkomen valt te verklaren uit de bijkomende urologische afwijkingen (reflux e.d.) en niet door de bacteriurie op zich. In dit kader spreekt men dan ook tegenwoordig liever over een reflux nefropathie dan over pyelonefritis. De reflux, en daardoor verhoogde druk in het pyelum, wordt namelijk schuldig geacht aan de op het IVP zichtbare afwijkingen (kelkdeformaties en schorsversmalling). Ook de bij sommigen gevonden slechtere nierfunctie is te wijten aan de nefropathische veranderingen en niet aan een geïsoleerde bacteriurie.

Zoals reeds eerder gemeld vond Haag in haar onderzoek twee patiëntjes die na een vervolgerperiode van twee jaar, ondanks het feit dat ze naast een bacteriurie geen andere afwijkingen hadden, op het IVP pyelonefritische afwijkingen ontwikkeld hadden. Dergelijke casuïstische gevallen blijven dan echter moeilijk te verklaren.

De opinie dat de symptoomarme bacteriurie een biologisch-fysiologisch in plaats van een pathologisch fenomeen is, krijgt steeds meer vaste grond onder de voeten. Deze gedachte wordt met name ondersteund door het feit, dat ruim 30% van de vrouwen na behandeling van een bacteriurie recidiveert en dat bacteriuriën sec geen aantoonbaar nierfunctieverlies of groeiachterstand veroorzaken. Een en ander is zeker niet in tegenspraak met het ongelijk oplopen van de leeftijdsspecifieke frequenties van bacteriuriën en urologische afwijkingen.

De noodzaak van screening op een bacteriurie kon tot op heden nog steeds niet hard gemaakt worden. Zelfs het behandelen van een bacteriurie, wanneer er geen bijkomende klachten of verschijnselen zijn, wordt in steeds bredere kring ontraden. Hiermee is dus niet gezegd dat de toevalsbevinding bacteriurie, zeker bij jongere kinderen, niet nader onderzocht moet worden. Bij ruim 40% worden duidelijke urologische afwijkingen gevonden (Haag, 1977).

1.6 Vraagstelling van dit onderzoek

Haag vindt in haar onderzoek, dat bij 42% van de kinderen met een symptoomarme bacteriurie er urologische afwijkingen gevonden worden. Een positief bacteriuretisch onderzoek zou dan ook aanleiding kunnen zijn om een urologisch

onderzoek te verrichten naar een voordien onbekende urologische afwijking. Veel van deze afwijkingen zijn echter relatief onschuldig van aard en in hoeverre deze behandeling verdienen, wordt hiermee niet beantwoord.

Het lijkt niet onaannemelijk bovenstaande redenatie om te keren en wel zo, dat kinderen die voor een symptomatische urologische afwijking behandeld worden een grotere kans hebben op een simultaan aanwezige bacteriurie. We kunnen ons dan afvragen of, wanneer de urologische afwijking verholpen is, deze kinderen een verhoogde kans houden op een (symptoomarme) bacteriurie in vergelijking met kinderen zonder een dergelijke afwijking. Op de tweede plaats kan men zich afvragen of deze kinderen een "risicogroep" vormen, in die zin, dat er meer nierbeschadiging en nierfunctieverlies gevonden wordt dan bij kinderen buiten deze groep. Dit geheel spitst zich toe op de relatie bacteriurie enerzijds en nierbeschadiging en nierfunctieverlies anderzijds.

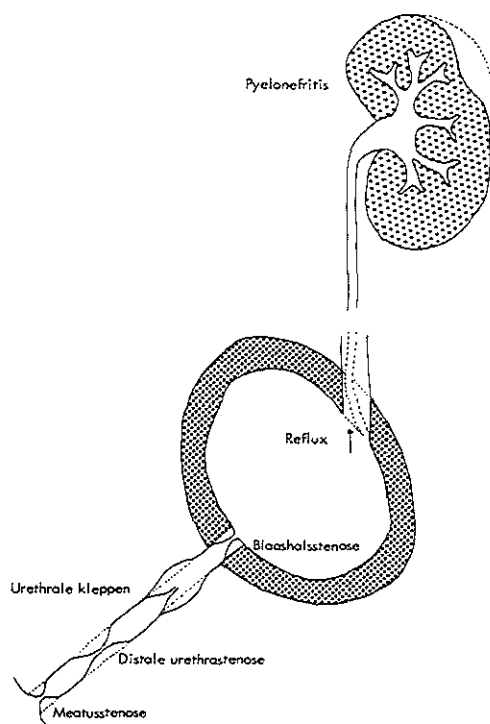
Het doel van deze studie vindt dan ook zijn oorsprong in het scheppen van meer duidelijkheid in bovenbedoelde relatie.

HOOFDSTUK II

METHODEN EN TECHNIEKEN VAN ONDERZOEK

II,1 Onderzoekpopulatie

De in hoofdstuk I geformuleerde vraagstelling gaat uit van kinderen, die op urologische wijze behandeld zijn. De reflux en de infra-vesicale obstructies zijn reeds in het vorige hoofdstuk ter sprake gekomen. Figuur II,1,1 geeft hier een schematische voorstelling van.



FIGUUR II,1,1 SCHEMATISCH OVERZICHT VAN ENKELE LAGERE URINEWEG-OBSTRUCTIES

Een obstructie ergens in de afvoerwegen van de nier veroorzaakt stagnatie in de afvloed en onvoldoende ontleding van de stroomopwaarts gelegen organen. Wanneer dan ook het evenwicht tussen groeisnelheid van eventueel in de blaas aanwezige bacteriën enerzijds en de afvoersnelheid van de urine anderzijds, ten nadele van de afvoersnelheid uitvalt, is er van een blijvende bacteriurie sprake. Volgens Lindberg(1975) is dit niet de oorzaak. Dit mechanisme speelt echter wel een belangrijke rol bij de duur van een bacteriurie.

Met dit alles vormt de groep patiëntjes met een voormalige lagere urinewegobstructie een uitstekende onderzoekpopulatie om de vragen, die we ons gesteld hadden, te beantwoorden. Immers, de afwijkingen zijn betrekkelijk simpel te behandelen en de kans op succes is vrij aanzienlijk. De kinderen zijn, in verhouding tot kinderen met ernstige nier- en/of urinewegafwijkingen, weinig belast geweest, waardoor de stress van een heronderzoek ethisch niet onverantwoord is.

Dergelijk soort afwijkingen manifesteert zich doorgaans vrij snel; ook de oorsprong van pyelonefritische littekens op het IVP wordt vroeg gezocht, namelijk voor het vierde jaar (Scholtmeijer,1978; Rolleston,1975). Dit alles bracht ons ertoe als selectie criterium te hanteren: een leeftijd van behandeling van (oorspronkelijk) maximaal vijf jaar en een ingangsdiagnose bestaande uit een lagere urinewegobstructie al dan niet gepaard gaand met een enkel of dubbelzijdige reflux (Tabel II,1,1).

TABEL II,1,1 SELECTIECRITERIA

criterium	Eerste selectie	Uiteindelijke selectie
Ziekenhuis	JKZ	JKZ en SKZ
Geslacht	mnl. + vrw.	mnl. + vrw.
Leeftijd	< 5 jaar	< 10 jaar
Diagnose	Lagere urinewegobstructie met of zonder reflux	Lagere urinewegobstructie met of zonder reflux
IVP aanwezig	ja	ja
Behandelingsjaar	'64, '69, '74	'63 - '65, '69, '74
Nierfunctie bepaling	ja	ja
Genezen	ja	ja

JKZ = Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag.

SKZ = Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

Er moest een mogelijkheid aanwezig zijn om een vergelijking te maken tussen de toestand van de nieren ten tijde van de urologische behandeling en ten tijde van ons onderzoek. Daarom werd bij de ingangscriteria de eis gevoegd, dat er een IVP gemaakt moest zijn. Bovendien werd enigerlei vorm van een nierfunctie bepaling als voorwaarde gesteld. Tenslotte moesten de patiënten uiteindelijk "genezen verklaard" ontslagen zijn van verdere controle.

Om voldoende aantallen te krijgen moest het ziekenhuis waar deze patiënten oorspronkelijk behandeld zijn voldoende capaciteit hebben, de bedoelde behandelingen vaak genoeg uitvoeren en een min of meer gestandaardiseerde manier van werken hebben. Dit was in het Juliana Kinderziekenhuis (=JKZ) te 's Gravenhage, dankzij het werk van Bakker, het geval. Vanaf het eind van de jaren vijftig werden hier op systematische wijze kinderen met een lagere urinewegobstructie onderzocht en behandeld (Bakker,1968). Deze vorm van

diagnostiek en behandeling bleef tot de tweede helft van de jaren zestig dusdanig uniek in Nederland, dat een groot deel van de ter behandeling aangeboden kinderen vanuit heel Nederland naar Den Haag kwam.

Het was tevens onze bedoeling om het postoperatief beloop over verschillende perioden te bestuderen, om zo een eventueel verloop in de tijd zichtbaar te maken. Om deze reden werd er voor drie groepen gekozen namelijk een groep die behandeld was in 1974, een uit 1969 en een groep behandeld in 1964. Het was niet mogelijk nog verder in de tijd terug te gaan, aangezien het aantal patiënten in die groep dan veel te klein zou worden.

Dit probleem deed zich toch al voor, met name in de groep behandeld in 1964. Oorspronkelijk bevatte deze groep veel te weinig patiënten, zodat voor deze oudste groep de behandelingsjaren 1963 en 1965 erbij werden betrokken. Op deze wijze werden 128 patiënten gevonden die voor een lagere urinewegobstructie in 1963, 1964 of 1965 behandeld waren. Er werd evenwel maar bij 25 patiënten aan al onze ingangscriteria voldaan. Vijfenvertig statussen bevatten onvoldoende medische gegevens (nierfunctie bepaling en/of IVP ontbraken) en 58 patiënten waren naar onze maatstaven te oud. Op soortgelijke wijze bleven er van de groep behandeld in 1969 nog 35 patiënten over en uit 1974 slechts 18. Het viel niet te verwachten, dat op deze aantallen statistisch bewerkbare getallen verkregen konden worden, vandaar dat naar een uitbreiding van de onderzoekpopulatie gezocht werd. Deze werd gevonden door de leeftijdsgrens te verleggen naar 10 jaar en door als tweede ziekenhuis het Sophia Kinderziekenhuis (=SKZ) in Rotterdam bij het onderzoek te betrekken. Toen Bakker namelijk in 1968 hoogleraar Urologie aan de toenmalige Medische Faculteit Rotterdam geworden was, werd de wijze van behandelen in Rotterdam gelijk aan die in Den Haag. Op deze wijze kregen we de beschikking over ongeveer 700 statussen van patiënten die voor een lagere urinewegobstructie in de bovenbedoelde perioden behandeld waren. Na toepassing van onze selectiecriteria bleven er tenslotte slechts 204 kinderen over die in het onderzoek opgenomen konden worden (Tabel II,1,2).

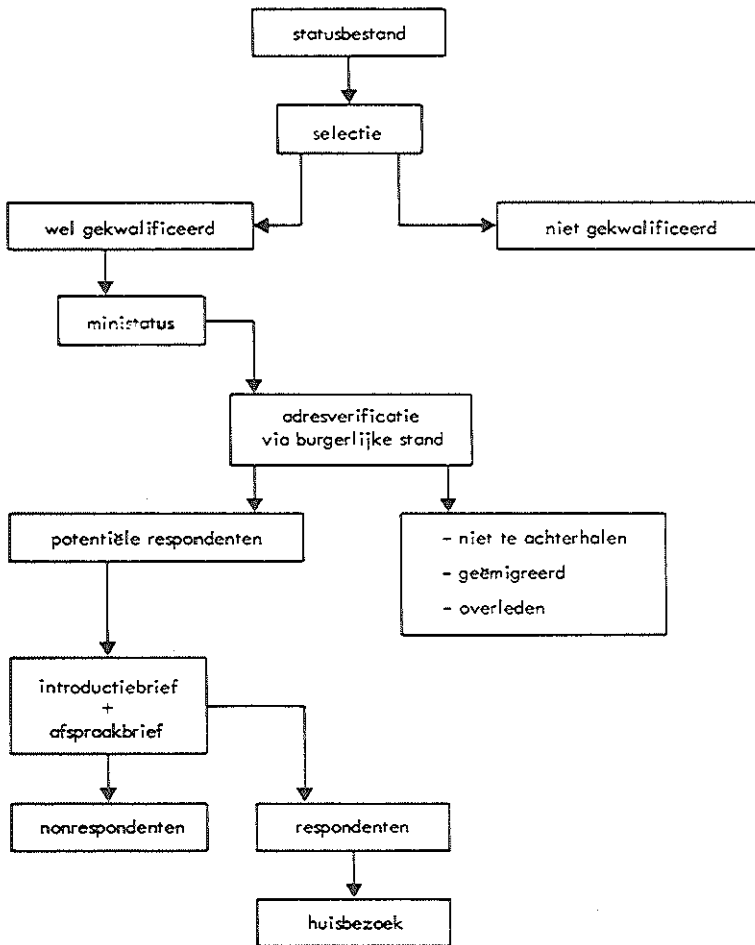
TABEL II,1,2 HERKOMST VAN DE PATIENTENPOPULATIE

	beh.jaar 1963 – 1965	beh.jaar 1969	beh.jaar 1974
JKZ < 5	25	35	18
JKZ > 5 en < 10	29	9	6
SKZ < 5	0	0	51
SKZ > 5 en < 10	0	0	31
Totaal	54	44	106

II,2 Selectie- en vervolgprocedure

Alle patiënten, die aan de bovenbeschreven ingangscriteria voldeden, werden met de hand uit het statusbestand van het Juliana Kinderziekenhuis en het Sophia Kinderziekenhuis geselecteerd. De voor dit onderzoek relevante gegevens werden

uit de geselecteerde statussen gecopieerd in de zogenaamde "ministatus". In deze ministatus werden genoteerd: – personalia
 – klachtenpatroon
 – lichamelijk onderzoek
 – laboratoriumwaarden
 – bacteriologische bevindingen
 – diagnose
 – datum van behandeling
 – ingestelde therapie en eventuele vervolgbehandeling Met de aldus verkregen gegevens werd verder gewerkt (Schema II,2,1).



SCHEMA II,2,1 STROOMDIAGRAM VAN DE SELECTIEPROCEDURE

Allereerst werd door middel van de burgerlijke stand van de laatst bekende woonplaats, het adres geverifieerd of eventueel het nieuwe aangevraagd. Bij drie patiënten bleek het niet mogelijk dit adres te achterhalen, aangezien deze patiënten

naar het buitenland verhuisd waren. Alle overige nederlandse adressen konden met behulp van de registratiesystemen van diverse gemeenten achterhaald worden. Geen enkele geselecteerde patiënt bleek reeds overleden te zijn.

De medewerking die de diverse gemeenten bij het een en ander gaven, was bijzonder goed. Bij de wat kleinere gemeenten bleek het zelfs vaak mogelijk de verlangde gegevens via de telefoon te krijgen. De uiteraard noodzakelijke legitimatie geschiedde doordat een ambtenaar ons, door tussenkomst van een telefoniste van de Medische Faculteit, terugbelde en daarmee voldoende zekerheid over onze identiteit kreeg. De grotere gemeenten moesten schriftelijk benaderd worden, maar ook dan was er meestal binnen een tot twee weken antwoord.

II.3 Opzet van het vervolgonderzoek

Om een aantal redenen werd ervoor gekozen om de respondenten thuis te bezoeken. De voornaamste reden was, dat de voormalige patiënten door heel Nederland verspreid woonden (Fig. II.3.1).

We verwachtten dan ook, dat de nonresponse erg hoog zou worden wanneer we van de respondenten zouden verlangen naar Rotterdam of Den Haag te komen. Bijkomend was, dat een aantal van de proeven, die later beschreven zullen worden, op een eenvoudige wijze thuis uitgevoerd konden worden. Tenslotte waren we van mening, dat de respondenten, van een in principe wetenschappelijk onderzoek, zo min mogelijk overlast en tijdverlies moesten ondervinden. Er werd dan ook besloten om een arts twee maal (binnen maximaal 14 dagen) de respondenten aan huis te laten bezoeken.

II.4 Benadering van de respondenten

Het contact van de respondent met het ziekenhuis was, gezien de duur van de follow-up in de meeste gevallen al langere tijd verbroken. Een benadering vanuit de oorspronkelijke behandelingssituatie leek dan ook niet meer reëel. Ook was primaire benadering door tussenkomst van de huidige huisarts onmogelijk. De vijf tot vijftien jaar oude gegevens waren zeer waarschijnlijk achterhaald, zodat naam en adres van de huisarts bij ons niet bekend waren. De ouders van de respondenten werden daarom door ons aangeschreven. In deze brief werd het onderzoek aangekondigd en het doel uitgelegd. In een tweede schrijven, dat ongeveer drie weken voor het eerste huisbezoek verstuurd werd, werd een afspraak voorgesteld. Na bevestiging door de respondent vond dit bezoek plaats, waarbij tevens een afspraak voor een tweede keer werd gemaakt.

II.5 Benadering van de huisartsen

Aangezien het recente adres van de huisarts bij ons niet bekend was en in veel gevallen zelfs de naam niet, konden we deze niet eerder dan na het eerste huisbezoek op de hoogte brengen van het onderzoek. Deze procedure leverde, behalve bij één



FIGUUR II.3.1 VERSPREIDING VAN DE RESPONDENTEN DOOR NEDERLAND

huisarts (van de ongeveer 180), geen enkel probleem op. Genoemde huisarts vond dat hij het onderzoek bij de respondent en haar ouders zelf had moeten aankondigen wat, zoals betoogd, niet mogelijk was.

II.6 Pilot-study

Voorafgaand aan het eigenlijke vervolgonderzoek werd een pilot-study bij 25 respondenten uitgevoerd om een antwoord te krijgen op een tweetal vragen.

De eerste vraag was van praktische aard. We wilden namelijk graag nagaan of de procedure, die gevolgd zou worden voor het afleggen van de huisbezoeken, uitvoerbaar was. De formulieren en materialen moesten in de praktijk getoetst worden en zondig aangepast; evenals de coördinatie tussen het werk in het veld en het laboratoriumwerk.

De tweede vraag lag meer op het ethische vlak. Bij de voorbereidende

besprekingen van deze studie kwam de vrees naar voren dat de ouders van de patiënten, naar aanleiding van ons onderzoek, erg ongerust zouden worden. Het spreekt voor zich, dat dit voorkómen moest worden. Om een indruk te krijgen hoe dit bij de respondenten en hun ouders uitviel, werd speciaal naar hun reactie gevraagd.

De ervaringen bij deze pilot-study opgedaan werden uiteraard gebruikt bij uitvoering van het verdere onderzoek zoals dat hieronder beschreven wordt en de resultaten zijn opgenomen in de cijfers van de totale studie en zullen in hoofdstuk III en verder worden weergegeven.

II.7 Uitvoering van het onderzoek

De voornaamste reden voor de twee huisbezoeken was de noodzaak van het verkrijgen van twee urinekweken (zie II,8,1). Een bijkomend voordeel was, dat nu alle proeven niet op dezelfde dag uitgevoerd behoeften te worden. De tabellen II,7,1 en II,7,2 geven het een en ander schematisch weer.

TABEL II,7,1 EERSTE HUISBEZOEK

- UITLEG (doel en geruststelling)
- ANAMNESE
- LENGTE en GEWICHT
- BLOEDDRUK en POLSFREQUENTIE
- CONCENTRATIEPROEF (12 uur)
- URINEKWEEK (Uricult)
- URINEANALYSE (sediment, pH, creatinine, soortelijk gewicht, eiwit)

TABEL II,7,2 TWEDE HUISBEZOEK

- ANAMNESE (voorgaande dagen)
- BLOEDDRUK en POLSFREQUENTIE
- CREATININEKLARING (24-uurs urine + venapunctie)
- URINEKWEEK (Uricult)
- URINEANALYSE (sediment, pH, creatinine, soortelijk gewicht, eiwit)

11.7.1 Eerste huisbezoek

Bij dit eerste bezoek werd uitgelegd wat het doel van het onderzoek was en waarom de betreffende respondent na zoveel jaren alsnog werd benaderd. Om eventuele ongerustheid weg te nemen of te voorkómen werd er met nadruk op gewezen dat het na-onderzoek werd uitgevoerd als preventie voor mogelijke nierproblemen op latere leeftijd. Na deze uitleg werd er een vragenlijst met de ouders en/of respondent doorgenomen. In deze vragenlijst werd aandacht besteed aan: algemene anamnese sinds ontslag uit controle, specifieke anamnese gericht op cystitis en pyelonefritis en andere urologische afwijkingen en er werd geïnformeerd naar de houding ten opzichte van dit na-onderzoek.

De lengte, het gewicht, de bloeddruk en de polsfrequentie werden gemeten. De avond tevoren waren de respondenten met een 12-uurs concentratieproef begonnen, zodat de ochtendurine meegenomen kon worden voor osmolaliteitsbepaling. Tenslotte werd er een urinekweek van vers geloosde urine ingezet, deze urine werd bovendien gekoeld meegenomen voor verdere analyse.

Voor het tweede huisbezoek werd een afspraak gemaakt. Bovendien werd met de respondent en zijn of haar ouders de wenselijkheid van een controle-IVP besproken.

11.7.2 Tweede huisbezoek

Het tweede huisbezoek, wat binnen veertien dagen na het eerste moest vallen (vgl. paragraaf 11.8.1), kostte veel minder tijd. Er werd geïnformeerd naar eventuele klachten in de afgelopen dagen en wederom werden bloeddruk en polsfrequentie gemeten.

Voor een creatinineklaring hadden de respondenten de voorgaande dag 24 uur urine verzameld en om dezelfde reden werd er, door middel van een venapunctie, wat bloed afgenomen. Tenslotte werd er opnieuw een urinekweek ingezet.

11.8 Gebruikte methodiek

11.8.1 Urinekweek

In navolging van Kass (1956) werd de aanwezigheid van een bacteriurie gedefinieerd als het vóorkomen van meer dan 100.000 bacteriën per ml urine, in reincultuur of met een opbrengst van maximaal twee soorten micro-organismen. Om contaminatie te voorkómen moesten de genitalia externa voor de mictie gereinigd worden. Lorrier en Valkenburg (1969) toonden echter aan dat het reinigen van de genitalia externa niet strikt noodzakelijk was, maar dat het gebruik van mid-stream urine even goed voldeed. Een dergelijke vereenvoudiging is in een onderzoek in de open bevolking zeer welkom, zodat in onze studie met mid-stream urines gewerkt werd.

Ter bevestiging dient de urinekweek binnen veertien dagen herhaald te worden. Wanneer beide kweken positief zijn ($> 10^5$ per ml urine) wordt gesproken van een bewezen bacteriurie.

Het aantal bacteriën is in de eerste ochtendurine het grootst (Roberts, 1967). Het was echter om organisatorische redenen niet mogelijk om bij iedereen een kweek te doen van de eerste ochtendurine. De meeste afspraken vielen later op de dag en de urine mag niet op kamertemperatuur bewaard worden wegens de dan

optredende vermeerdering van het aantal micro-organismen. We vroegen de respondenten derhalve, om twee uur voor de afspraaktijd de blaas te legen, zodat van iedereen urine van een constante verzameltijd verkregen werd.

In haar studie toonde Haag aan, dat de dipslide methode, Uricult (Orion, Diagnostica, Helsinki, Finland), als screeningsmethode uitermate geschikt is. Om deze reden en om een vergelijking met haar cijfers en die van Valkenburg mogelijk te maken, werd de Uricult nu ook gebruikt.

Van een positieve Uricult werd verder gekweekt op een bloedagar en een MacConkey-agar, dit om na te gaan om hoeveel soorten bacteriën het ging. Wanneer het om niet meer dan twee soorten ging, werd(en) de bacterie(n) verder in reïncultuur uitgekweekt op een MacConkey-agar en werd door middel van het API 20 E systeem (La Balme les Grottes, Montalieu-Vercieu, France) de bacteriesoort vastgesteld. Voorts werd de gevoeligheid voor de meest gebruikte antibiotica (multodisk, kanamycine, sulfamethoxazole + trimethoprim) bepaald. Voor de *E.coli* werd op het R.I.V. (Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Dr. P.A.M. Guinée) nagegaan met welk type stam we te maken hadden.

11.8.2 Overig urineonderzoek

Naast de hierboven beschreven kweek, werd in de urine de pH, de creatinine-concentratie, het eiwitgehalte en het soortelijk gewicht bepaald. De creatininebepaling geschiedde volgens de reactie van Jaffe met behulp van de Technicon AA II clinical method nr 11.

De zogenaamde Addis-count werd gebruikt om het aantal vaste bestanddelen in de urine te tellen. Deze gestandaardiseerde methode geeft goede reproduceerbare getallen (Gadeholt, 1968). Tien ml urine werd gedurende vijf minuten met 3500 toeren/min. gecentrifugeerd, negen ml van het supernatant werd afgepipetteerd, waarna het sediment in de overgebleven één ml werd geresuspendeerd. In het aldus verkregen geconcentreerde sediment werden met behulp van een Fuchs-Rosenthal haemocytometer de vaste bestanddelen geteld en het aantal per ml urine berekend (Krupp, 1976).

Via een fluorescentiereactie werd nagegaan of de respondenten met een bacteriurie zogenaamde antibody-coated bacteriën (ACB) in hun urine hadden. Thomas (1974) introduceerde deze test als een eenvoudige, betrouwbare en risico-vrije techniek om onderscheid te maken tussen een infectie van de nier (= hoge urineweginfectie) of een infectie van alleen de blaas (= lage urineweginfectie). De meestal uit IgG bestaande antilichaamcomplexen worden door middel van een directe immunofluorescentie op de, uit het urinesediment verkregen, bacterie aangetoond. Het aanvankelijke enthousiasme over deze nieuwe techniek is echter wat bekoeld. In een overzichtsartikel stellen Mundt en Polk (1979), dat de specificiteit, sensitiviteit en voorspellende waarde van de ACB-assay dusdanig is, dat deze geen belangrijke rol kan spelen in de patiëntenbehandeling. De bruikbaarheid als epidemiologisch "gereedschap" moet naar hun idee nog aangetoond worden.

11.8.3 Nierfunctiebepaling

In de door ons gekozen opzet van huisbezoeken beschikten we over een drietal mogelijkheden om een indruk te krijgen van de nierfunctie. We konden het concentrerend vermogen van de nier "meten", het serumcreatininegehalte bepalen en een klaring uitrekenen. Deze drie mogelijkheden werden op individueel niveau niet apart beschouwd maar als een totaal. We verwachtten namelijk dat de betrouwbaarheid c.q. reproduceerbaarheid bij kinderen op populatieniveau matig

zou zijn. Een zich gezond voelend kind zal zich, mogelijk onbewust, niet altijd houden aan voor hem ongewone of onaangename voorschriften. De resultaten van de testen die hiermee samenhangen, worden daardoor uiteraard minder betrouwbaar. Een serumcreatinineconcentratie die binnen de norm lag werd dan ook als meer reëel beschouwd dan een lage klaring of urineconcentratie. Hierbij werd dan noodgedwongen voorbijgegaan aan het feit dat het concentrerend vermogen van de nier bij tubulo-interstitiële beschadigingen, zoals bijv. pyelonefritis, als eerste gestoord is (Brod, 1971).

Om het concentrerend vermogen van de nier te meten hadden we een tweetal testen tot onze beschikking, namelijk de klassieke dorstproef en de sinds enkele jaren gebruikte DDAVP-test. Bij deze DDAVP-test wordt gebruik gemaakt van een synthetisch analogon van vasopressine (1-deamino-8-D-arginine vasopressine), wat intranasaal verstoven wordt. Het ontbreken van bijwerkingen, de eenvoudige wijze van toedienen en het niet langer noodzakelijk zijn van lange vochtonthouding, maken de test voor kinderen uitermate geschikt (Aronson, 1974; Abyholm, 1979). Uit eigen onderzoek en uit de literatuur (Rado, 1976) blijkt echter, dat de hoogste concentratiewaarde pas na drie tot vijf uur gevonden wordt. In een klinische situatie is dit uiteraard zelden een bezwaar, op een polikliniek of bij een onderzoek zoals hier beschreven, is een periode van drie tot vijf uur wachten niet efficiënt. Om deze reden moesten we dan ook afzien van het gebruik van de DDAVP-test en waren we noodgedwongen aangewezen op de dorstproef. De respondenten werden voor de uitvoering van deze dorstproef van te voren schriftelijk geïnstrueerd. Het was de bedoeling dat de respondent de avond voorafgaand aan het eerste huisbezoek, na zes uur 's avonds, niets meer dronk. De volgende ochtend moest de urine opgevangen en bewaard worden, waarna weer gewoon gedronken mocht worden. In de aldus opgevangen urine werd door middel van vriespuntsdaling de osmolaliteit bepaald. Helaas is er erg weinig literatuur over concentratieproeven op basis van dorsten. De summiere gegevens die er zijn, hebben betrekking op volwassenen. De dorstperiode van 14 uur gedurende de avond en nacht hebben we dan ook mede op pragmatische gronden ingesteld. Het niet mogen drinken gedurende de nacht en avond is uiteraard veel eenvoudiger dan een drinkverbod voor de dag. Winberg (1959) zag bij kinderen dat de maximale urine-osmolaliteit bij een groot gedeelte na 12 tot 14 uur bereikt werd. De grenswaarde wordt uit de literatuur niet helemaal duidelijk, er worden waarden aangegeven tussen de 600 en 900 mosm/kg (Nemethova, 1977; Edelman, 1967). De grens zoals die in het Sophia Kinderziekenhuis wordt gehanteerd namelijk 700 tot 750 mosm/kg werd ook in dit onderzoek aangehouden.

Een tweede nierfunctieproef was de creatinineklaring. Tijdens het eerste huisbezoek werden de respondenten geïnstrueerd om, de dag voorafgaand aan het tweede huisbezoek, gedurende 24 uur alle urine te sparen. Een verzamel fles werd daartoe achtergelaten. Met behulp van de creatinineconcentratie in deze urine en het verkregen bloed, kon de creatinineklaring worden berekend.

Als laatste konden we informatie over de nierfunctie verkrijgen door middel van de serumcreatinineconcentratie. Dit gehalte geeft op zich een indruk over de nierfunctie. In 1976 publiceerde Counahan een formule waarmee een goede schatting van de GFR (=glomerular filtration rate) berekend kon worden. De gebruikte constante K was afhankelijk van de gebruikte techniek voor het bepalen van de creatinineconcentratie in serum. Bij de Jaffe reactie, die Counahan gebruikte om de creatinineconcentratie te bepalen, worden ook niet creatininechromogenen gemeten. Hierdoor valt het creatininegehalte te hoog uit. De bij hem

$$\text{GFR}/1,73 \text{ m}^2 = \frac{K \times \text{lengte (cm)}}{\text{serumcreatinine (} \mu\text{mol/l)}}$$

benodigde correctiefactor was 12,4 $\mu\text{mol/l}$. Na deze correctie bleek K gelijk te zijn aan 39,8. Het een en ander werd door Van Collenburg (1978,1980) bevestigd. Schwartz e.a (1976) kwamen echter bij het gebruik van dezelfde formule op een constante van 52,5 uit. De hierbij gebruikte serumcreatininewaarden waren echter niet gecorrigeerd voor versturende chromogenen.

Uit vergelijking van de creatininebepaling van Van Collenburg, waarbij versturende chromogenen niet worden meebepaald en de creatininebepalingen zoals die voor ons onderzoek gedaan zijn, blijkt dat onze waarden met 4,9 $\mu\text{mol/l}$ verminderd moeten worden om tot een uitslag te komen waarbij valse chromogenen niet meegeten zijn. Na correctie van het serumcreatinine wordt in de formule zoals die hier gebruikt gaat worden ook 39,8 als constante gebruikt.

11.8.4 Bloeddrukmeting

Het is reeds jaren bekend dat in epidemiologische studies waarbij de bloeddruk met behulp van conventionele kwikspgymomanometers wordt bepaald, er een grote kans is dat de waarneming door bias van de waarnemer beïnvloed kan worden. In het gewone klinische werk is dit van minder belang maar bij wat grotere studies kan deze bias tot foute conclusies leiden (Wright, 1970; Garrow, 1963). Met het oog hierop zijn de zogenaamde random-zero sphygmomanometers ontwikkeld, die een variabel nulpunt hebben en daardoor de waarnemersbias grotendeels elimineren. Om deze reden werd ook in onze studie gebruik gemaakt van een Hawksley random-zero bloeddrukmeter (Hunyor,1978).

Bij ieder huisbezoek werden twee metingen verricht aan de linker arm van de zittende respondent. Tussen de twee metingen in werd de polsfrequentie van de respondent opgenomen.

De systolische bloeddruk werd afgelezen op het moment dat de eerste Korotkofftoon hoorbaar werd, terwijl voor de diastolische bloeddruk de vierde toon gebruikt werd (Ur,1970).

11.8.5 Intraveneus pyelogram

Bij II,1 werd reeds aangegeven dat een IVP tot de ingangscriteria behoorde: een controle-IVP zou tijdens het na-onderzoek gemaakt worden. Wanneer toestemming gegeven werd door de respondent en/of de ouders, werd dit IVP, zo mogelijk, in het oorspronkelijke behandelingsziekenhuis gemaakt. De argumentatie hiervoor was, dat op de betreffende röntgenafdelingen grote ervaring bestond met het vervaardigen van kwalitatief goede nierfoto's bij kinderen, met een naar verhouding lage stralingsbelasting. Een plezierige bijkomstigheid was, dat de aan het vervaardigen van IVP's vastzittende administratieve en organisatorische aspecten grotendeels beperkt bleven tot twee ziekenhuizen, hetgeen veel werk bespaarde.

Wanneer, vanwege de afstand of om andere redenen, het niet mogelijk was een IVP in Den Haag of Rotterdam te maken, werd met hulp van de huisarts een oplossing in de omgeving van de respondent gezocht. De foto's werden ons dan later via de post toegestuurd.

De definitieve beoordeling van de oude en nieuwe IVP's gebeurde op het Instituut Epidemiologie door de schrijver van dit proefschrift; in voorkomende

gevallen samen met zijn promotor. De criteria van Hodson (1967) en Gwinn en Barnes (1964) dienden hierbij als richtlijn voor eventuele tekenen van een pyelonefritis. Ieder IVP werd op dezelfde wijze gescoord aan de hand van een gestandaardiseerde lijst criteria, waarbij niergrootte, -ligging, -vorm en -schors, pyelum, ureter en blaas beoordeeld werden.

II,8,6 Botleeftijd

Van de respondenten die accoord gingen met het laten vervaardigen van een IVP werd bovendien een skeletfoto van de linkerhand gemaakt. Op deze manier kon de botleeftijd bepaald worden. Dit gebeurde met behulp van het TW2-20 botten systeem (Tanner,1975).

II,9 Rapportage

Nadat alle gegevens van de anamnese, het laboratorium en de nierfoto verwerkt waren volgde terugrapportage aan de respondent (en/of aan zijn of haar ouders) en de huisarts (Schema II,9,1).

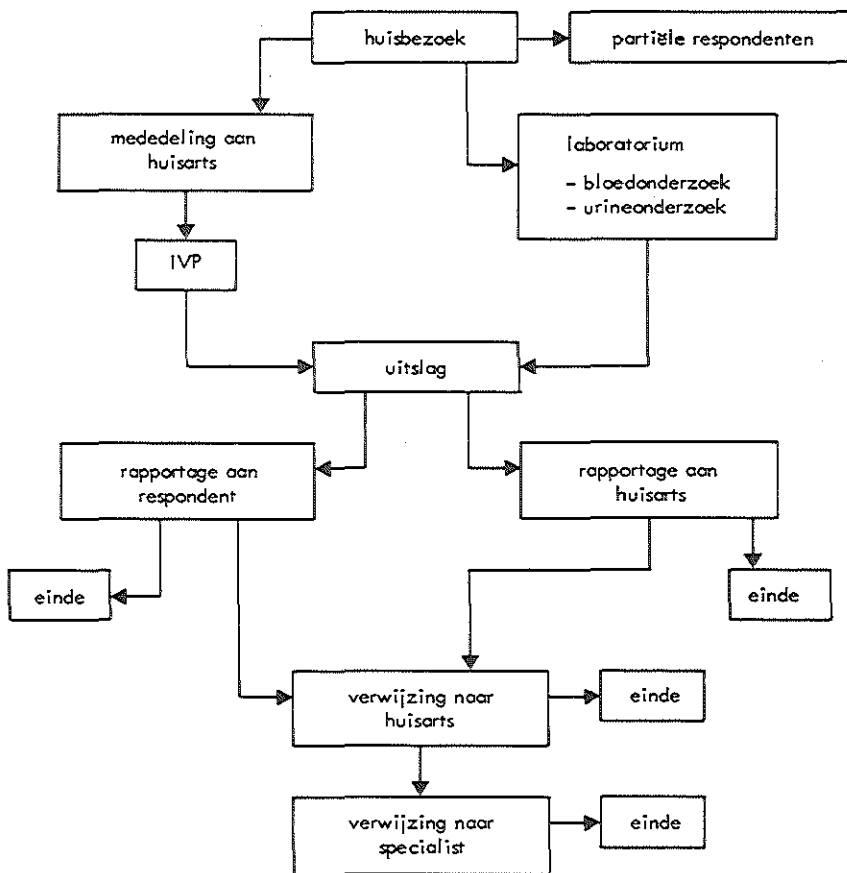
Voor zowel de huisarts als de respondent hield dit meestal het einde van het onderzoek in. Bij een vijftal respondenten adviseerden we met de huisarts contact op te nemen, zodat deze mondeling kon uitleggen wat er gevonden was. Bij één respondente werd op het IVP, dat op ons verzoek vervaardigd was, een verkalking gezien welke bij laparotomie door een theca-fibroom bleek te zijn veroorzaakt. Ter illustratie zijn in paragraaf IV,10,3 enkele gegevens van bovenbedoelde respondente weergegeven.

II,10 ABRO-bestand

In de jaren 1971 – 1975 zijn door Haag (1977) ruim 20.000 Rotterdamse kinderen van 0 – 10 jaar onderzocht op het vóórkomen van een bacteriurie. Bij dit zogenaamde ABRO-onderzoek (Asymptomatische Bacteriurie ROTterdam) was het Instituut Epidemiologie uitgebreid betrokken. Alle oorspronkelijke gegevens waren hierdoor nog steeds ter beschikking en bij analyse bleken 51 meisjes (en geen jongens) een afwijking te hebben, die overeen kwam met één van de diagnoses, zoals die in paragraaf II,1 van dit hoofdstuk beschreven zijn. Met uitzondering van het behandelingsjaar voldeden deze meisjes ook aan de overige ingangscriteria. Hun behandeling vond namelijk plaats tussen 1971 en 1975.

Deze groep werd ook in het onderzoek opgenomen maar is apart in hoofdstuk V geanalyseerd en beschreven. De voornaamste reden hiervoor is dat deze kinderen, in tegenstelling tot de 204 anderen, door middel van een bevolkingsonderzoek op asymptomatische bacteriurie werden opgespoord en vervolgens klinisch werden onderzocht en behandeld. Deze kinderen zijn dus *niet* wegens klachten in het ziekenhuis gekomen en zijn daardoor niet volledig vergelijkbaar. De ABRO-groep kan beschouwd worden als een categorie patiënten met lichtere afwijkingen.

De uitvoering van het na-onderzoek bij deze ABRO-groep is ook niet op dezelfde wijze gebeurd. Deze kinderen zijn niet thuis bezocht, maar werden opgeroepen om één keer op de polikliniek van het Sophia Kinderziekenhuis te



SCHEMA II,9,1 STROOMDIAGRAM VAN DE RAPPORTAGE

verschijnen. Het poliklinisch onderzoek kwam qua inhoud overeen met het eerste huisbezoek (paragraaf II,7,1), bovendien werd toen al wat bloed afgenomen. Ter vervanging van het tweede huisbezoek ging een medewerkster ongeveer één week later, bij de respondenten thuis, een 24-uurs portie urine en een Uricult ophalen. De respondenten waren hierover bij het bezoek aan de polikliniek geïnstrueerd.

Op deze manier kwam alleen de tweede anamnese, bloeddrukmeting en polsfrequentietelling te vervallen. De overige methodieken werden uitgevoerd zoals in paragraaf II,8 beschreven staat.

II,11 Referentiegroep

In hoofdstuk I is het onderzoek van Valkenburg in Zoetermeer al ter sprake gekomen. Bij dit zogenaamde EPOZ (Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer) werden in de periode vanaf 15 april 1975 tot 15 april 1978 van 10616 personen van vijf jaar en ouder gegevens verzameld over vier chronische

aandoeningen: reumatische ziekten, asymptomatische bacteriurie, chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) en risico-indicatoren voor cardiovasculaire ziekten. Deze veelal nog ongepubliceerde gegevens waren voor dit onderzoek beschikbaar en werden waar mogelijk als referentie-waarden gebruikt. Aldus ontstond er een "controlegroep" waaruit vergelijkbare gegevens verkregen werden over o.a. bloeddruk, creatinineconcentratie in het serum, lengte en gewicht, bacteriuriefrequentie en bepaalde anamnestiche gegevens. Deze gegevens zijn goed vergelijkbaar aangezien zowel in het hier beschreven onderzoek, als in het EPOZ, dezelfde methodieken gebruikt zijn.

II.12 Verwerking

Voor de verwerking van de gegevens uit dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een minicomputer en wel de PDP 11/34 opererende onder een time-sharing systeem. Het grootste deel van de statistische verwerking verliep met behulp van een tweetal basispakketten namelijk het Statistical Package for the Social Sciences (Nie c.s., 1970) en de Biomedical Computer Programs, P-series (Dixon c.s., 1979). Een aantal berekeningen werden uitgevoerd op een tafelcomputer: de Olivetti P 102.

Voor de statistische toetsing werden de Student-T-toets en de χ^2 -toets gebruikt. Daar waar kleine aantallen dit nodig maakte, werd een exacte toetsing uitgevoerd. In een aantal gevallen werd een multi-pele lineaire regressie analyse gebruikt om de bijdrage van bijvoorbeeld een eventuele bacteriurie bij een bepaalde nierfunctie na te gaan. Voor al deze toetsingen werd als grens voor statistische significantie een p van 0,05 aangehouden.

Het vervaardigen van de tekst met het uiteindelijk hier gepresenteerde resultaat gebeurde eveneens met de bovenbeschreven computerconfiguratie en een Digiset zetmachine. Van de hiervoor benodigde programmatuur werd één pakket in onze eigen afdeling ontwikkeld door Dr. L.K.J. van Romunde. Dit eerste pakket verzorgt een imitatie afdruk op een regeldrukker. Hierdoor kunnen zetfouten snel gesignaleerd en gecorrigeerd worden. Ook grotere correcties zijn hiermee op eenvoudige wijze in te voeren. Het herhaaldelijk overschrijven of overtypen van een verbeterde tekst wordt hierdoor overbodig, hetgeen uiteraard veel tijdswinst oplevert. Een tweede programmapakket maakt een tape aan, die na conversie een Digiset zetmachine bestuurt. Dit conversieprogramma werd door de Heer P. Tonneman (Eindhoven Druk B.V. Lumozet) ontwikkeld.

HOOFDSTUK III

BESCHRIJVING VAN DE ONDERZOEKPOPULATIE

III,1 Woongebied

De potentiële respondenten die na selectie in het onderzoek opgenomen werden (hoofdstuk II) bleken over geheel Nederland verspreid te wonen (Fig II,3,1). We konden ze dan ook naar woonplaats ruwweg in drie groepen verdelen. Ongeveer een derde deel woonde in Den Haag of directe omgeving, een derde woonde in de regio Rotterdam en het laatste derde gedeelte woonde verspreid over de rest van Nederland.

De sterke concentratie van patiënten in en rond Rotterdam en Den Haag valt uiteraard te verklaren uit het feit, dat de beide participerende ziekenhuizen de beide regio's tot hun verzorgingsgebied hebben. Diegenen die momenteel in de rest van Nederland wonen, woonden daar voor het grootste gedeelte ten tijde van de behandeling ook al. Zij zijn dus vanuit hun woonplaats door de specialist aldaar naar het Juliana Kinderziekenhuis of het Sophia Kinderziekenhuis verwezen. Een voornamere reden hiervoor was, dat de nodige expertise, vooral in de jaren zestig, in Den Haag aanwezig was en daarbuiten veel minder. De bekendheid met deze expertise van de regionale specialist is hierbij uiteraard een vereiste. In dit kader vallen een drietal patiëntencusters op namelijk: Assen, de IJmond en Roosendaal en omgeving. Uit de correspondentie in de statussen van deze patiënten viel af te leiden, dat het hier om bevriende regionale specialisten ging. In het aanbod van de overige patiënten viel geen bepaalde lijn te ontdekken.

Uit mijn gesprekken met de ouders bleek wel, dat men bijna niet, dan na een lange lijdensweg, via huisarts en diverse opnamen in het plaatselijk ziekenhuis, uiteindelijk in het JKZ of SKZ terecht was gekomen. De aldaar ingestelde behandeling bleek dan meestal vrij snel succes te hebben. Deze lijdensweg ontbrak grotendeels bij de patiënten uit Assen, de IJmond en Roosendaal.

Bekendheid van de arts met de mogelijkheden, niet alleen regionaal maar ook landelijk, geeft, zoals ook hieruit weer blijkt, een aanzienlijke verkorting van het doktersdelay.

Een verklaring voor het nagenoeg afwezig zijn van patiënten uit Z.O. Nederland en Groningen en Friesland is erg speculatief. Mogelijk dat de lagere bevolkingsdichtheid in N. Nederland, in vergelijking met de rest van Nederland (CBS,1969) en een lager voorzieningenniveau (Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne,1977) een lager aantal patiënten met zich meebrengt. Daarnaast heeft de goede urologische afdeling van het Academisch Ziekenhuis Groningen waarschijnlijk een gedeelte van de kinderen behandeld. Hetzelfde geldt mogelijk voor Z.O. Nederland, waar in het Groot Ziekengasthuis te Den Bosch een goede urologische afdeling aanwezig is. De reeds eerder genoemde onbekendheid met de landelijke faciliteiten zou in deze gebieden, om wat voor reden dan ook, echter ook hoger kunnen zijn dan elders. Tenslotte valt uiteraard niet uit te sluiten dat het aantal lagere urinewegobstructies in deze gebieden eventueel lager is dan elders.

III.2 Verdeling van de leeftijd en het geslacht

Na de selectie uit de statusbestanden van het Juliana Kinderziekenhuis en het Sophia Kinderziekenhuis bleven er 207 kinderen over, die volgens onze criteria in aanmerking kwamen voor een vervolgonderzoek. Hiervan woonden drie kinderen in het buitenland; bij de overigen waren 133 meisjes en 71 jongens. De geslachts- en leeftijdsverdeling van deze 204 kinderen (in vijfjaars categoriën) staat vermeld in tabel III.2.1. Gemiddeld zijn de jongens twee jaar jonger dan de meisjes, dit blijkt echter niet significant te zijn. De p-waarde ligt tussen de 5 en 10%.

TABEL III.2.1 VERDELING VAN DE LEEFTIJD BIJ ALLE AANGESCHREVENEN

Geb.jaar	Totaal		Jongens		Meisjes	
	n	%	n	%	n	%
< '54	2	1,0	0	0	2	1,5
'55 - '59	35	17,1	9	12,7	26	19,6
'60 - '64	42	20,6	9	12,7	33	24,8
'65 - '69	82	40,2	35	49,3	47	35,3
'70 - '74	43	21,1	18	25,3	25	18,8
Totaal	204	100,0	71	100,0	133	100,0

III.3 Nonresponse

III.3.1 Complete nonresponse

Van de 204 aangeschreven patiënten waren er 14 die in het geheel niet in het onderzoek opgenomen wilden worden. Dit komt overeen met een nonresponse van 6,9%. Onder deze nonresponders waren 7 jongens en 7 meisjes (tabel III.3.1).

TABEL III.3.1 GESLACHTSVERDELING BIJ DE RESPONSE

	Totaal		Jongens		Meisjes	
	n	%	n	%	n	%
Respondenten	190	93,1	64	90,2	126	94,7
Nonrespondenten	14	6,9	7	9,8	7	5,3
Totaal	204	100,0	71	100,0	133	100,0

Dit leverde voor het geslacht geen significant verschil op ($0,30 > p > 0,20$) tussen de respondenten en de nonrespondenten. Evenmin was er een statistisch significant verschil ($p > 0,90$) tussen de geboortedata van de respondenten en de nonrespondenten (tabel III.3.2).

TABEL III,3,2 VERDELING VAN DE LEEFTIJD BIJ DE RESPONSE

Geb.jaar	Respondenten		Nonrespondenten	
	n	%	n	%
< '54	2	1,1	0	0,0
'55 - '59	33	17,4	2	14,3
'60 - '64	39	20,5	3	21,4
'65 - '69	76	40,0	6	42,9
'70 - '74	40	21,0	3	21,4
Totaal	190	100,0	14	100,0

Tenslotte ingedeeld naar diagnosecategorie was er ook geen verschil (benaderd met een exacte toetsing; $p > 0,50$) tussen respondenten en nonrespondenten (tabel III,3,3).

Bij analyse van de redenen van nonresponse bleek echter dat vijf van de veertien nonrespondenten (35,7%) nog op enigerlei wijze onder controle of behandeling zeiden te zijn en daarom niet mee wilden doen (tabel III,3,4). Wie deze controle uitvoerde of wat deze inhield viel helaas niet na te gaan. Opvallend was dat vier van deze vijf kinderen jongetjes waren.

TABEL III,3,4 OVERZICHT VAN DE REDEN VAN NONRESPONSE

patnr.	gesl.	Reden van weigering
048	M	Zwakzinnig, liever niet
450	V	Geen reactie
053	V	Geen reactie
605	V	Geen reactie
003	M	Onder behandeling, wil niet
503	M	Nog onder controle, wil niet
433	M	Nog onder controle, wil niet
434	M	Nog onder controle, wil niet
102	V	Voldoende controle, wil niet
517	M	Wil niet
519	V	Wil niet
105	M	Wil niet
703	V	Geen klachten, wil niet
128	V	Goed gezond, wil niet

TABEL III,3,3 VERDELING VAN DE VERSCHILLENDE DIAGNOSES

Diagnose	Totaal		Jongens		Meisjes	
	Response ja	Response nee	Response ja	Response nee	Response ja	Response nee
meatusstenose	27	2	12	1	15	1
urethrale kleppen	18	3	18	3	0	0
blaashalsobstr.	25	2	7	1	18	1
distale urethrast.	22	2	1	0	21	2
meatusstenose met reflux	13	0	3	0	10	0
urethrale kleppen met reflux	9	1	9	1	0	0
blaashalsobstr. met reflux	15	0	5	0	10	0
distale urethrast. met reflux	24	1	0	0	24	1
meatusstenose met ref. + pn.	2	0	0	0	2	0
urethrale kleppen met ref. + pn.	3	1	3	1	0	0
blaashalsobstr. met ref. + pn.	2	0	0	0	2	0
meatusstenose met pyelonefr.	2	0	0	0	2	0
blaashalsobstr. met pyelonefr.	1	0	0	0	1	0
distale urethrast. met pyelonefr.	6	2	0	0	6	2
> 1 diagnose zonder reflux.	8	0	4	0	4	0
> 1 diagnose met reflux.	8	0	1	0	7	0
> 1 diagnose met ref. + pn.	5	0	1	0	4	0
totaal	190	14	64	7	126	7

distale urethrast. = distale urethrastenose
 ref. = reflux
 blaashalsobstr. = blaashalsobstructie
 pn. = pyelonefritis

Deze gegevens waren niet helemaal te vergelijken met de gegevens die van de respondenten bekend waren. De respondenten was namelijk gevraagd, wanneer ze voor het laatst op controle waren geweest. Hierbij hebben we aangenomen dat kinderen die hun laatste controle langer dan één jaar geleden hadden gehad, niet meer onder controle staan. Wanneer we hiervan uitgaan laat tabel III,3,5 zien dat jongens en meisjes nog in gelijke mate onder controle staan.

TABEL III,3,5 CONTROLESTATUS VAN DE RESPONDENTEN

	Jongens		Meisjes	
	n	%	n	%
Geen controle	55	86,0	108	85,7
Wel controle	9	14,0	18	14,3
Totaal	64	100,0	126	100,0

Bij de nonrespondenten is dit duidelijk niet het geval. Bij de jongens staat nog 57,1% onder controle en bij de meisjes slechts 14%. Het mag duidelijk zijn dat hier bij de meisjes geen verschil in controlepercentage tussen respondenten en nonrespondenten is aan te geven. Bij de jongens is dit wel het geval met een significantie van $0,025 > p > 0,01$.

III,3,2 Incomplete response

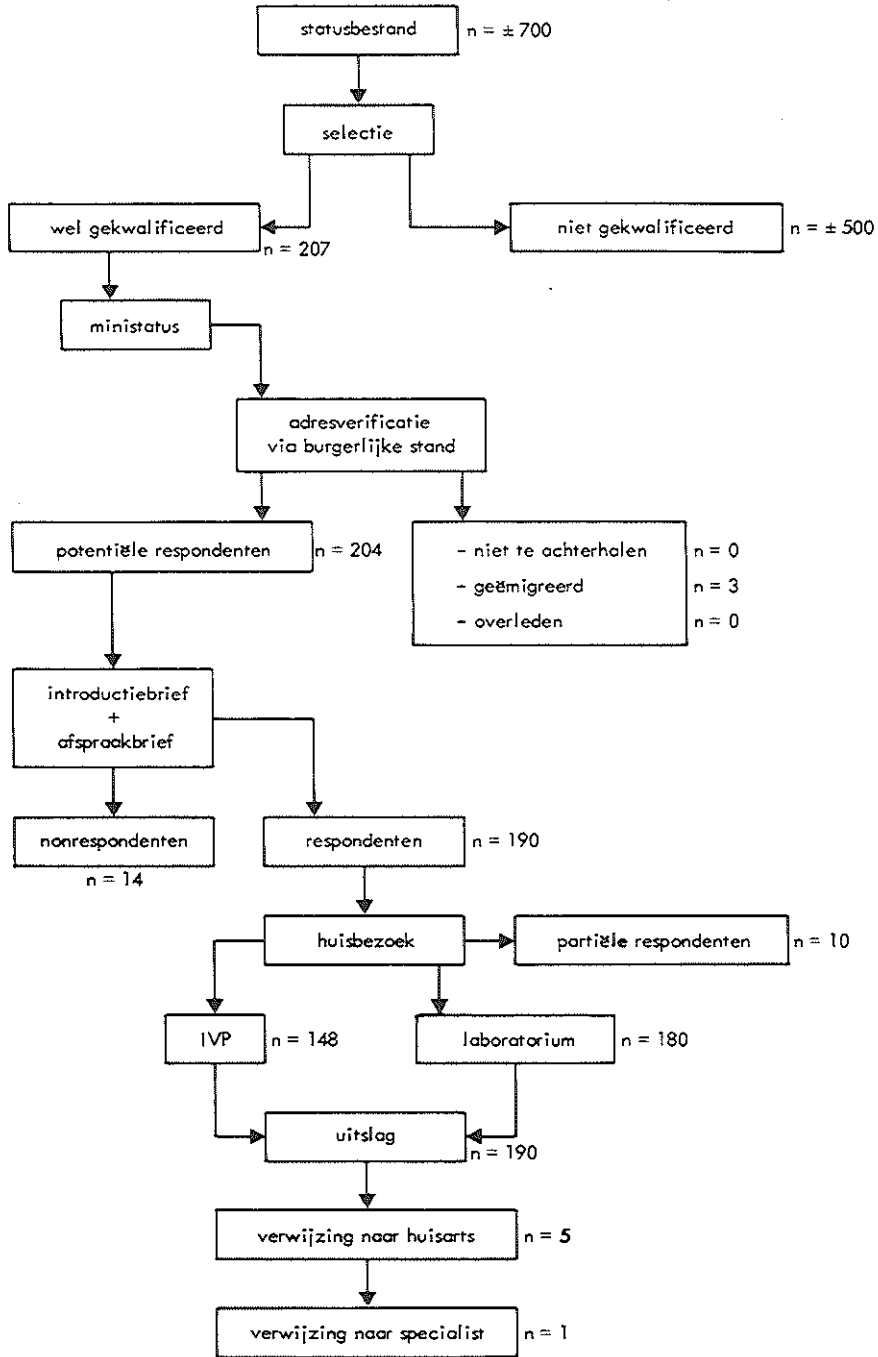
Niet alle respondenten wilden aan het volledige onderzoek meewerken. Van alle aangeschrevenen was 4,9%, naast het invullen van de vragenlijst, alleen bereid aan een urinekweek mee te werken. Dit op voorwaarde dat het een en ander via de post geregeld kon worden. Van deze partiële respondenten hebben we dan ook in de meeste gevallen alleen een Uricult en anamneselijst ontvangen, soms zelfs alleen maar een Uricult. Een groter gedeelte van de partiële respondenten (15,7%) was niet bereid aan een IVP mee te werken. In principe is echter bij deze kinderen het overige onderzoekprogramma wel afgewerkt. Schema III,3,1 en tabel III,3,6 geven hiervan een overzicht.

III,4 Waardering voor het onderzoek

Bij de anamnese tijdens het eerste huisbezoek werd aan de respondent en eventueel de ouder(s) gevraagd, of ze het plezierig dan wel vervelend vonden dat dit onderzoek bij hen plaatsvond. Tabel III,4,1 geeft hier een overzicht van.

In niet alle gevallen was een van de ouders aanwezig, zodat hun antwoord onbekend bleef. Bij een deel van de kinderen kon ook geen antwoord verkregen worden, omdat de respondent te klein of te verlegen was, of om andere redenen. Van de nonrespondenten werd aangenomen dat ze het onderzoek negatief waardeerden, hun werkelijke reactie was immers niet bekend.

Bij beschouwing van de cijfers uit tabel III,4,1 blijkt, dat er een duidelijk



SCHEMA III.3.1 STROOMDIAGRAM VAN DE RESPONSE

TABEL III.3.6 OVERZICHT VAN DE RESPONSE

Categorie	Aantal	
	n	%
Totaal aangeschreven	204	100,0
Weigert iedere medewerking	14	6,9
Respondenten en partiële respondenten	190	93,1
Werkt alleen aan kweek mee	10	4,9
	180	88,2
Wil geen IVP	32	15,7
Complete response	148	72,5

verschil in waardering is bij de ouders en bij de kinderen. De ouders waarderen het onderzoek duidelijk veel positiever dan de kinderen ($p < 0,001$). Dit valt waarschijnlijk te verklaren uit het feit, dat de ouders veel verstandelijker over een dergelijk na-onderzoek denken en meer het nut ervan inzien dan de kinderen, die zich waarschijnlijk eerder en meer bedreigd voelen. Zij moeten per slot van rekening het onderzoek ondergaan.

TABEL III.4.1 WAARDERING VAN HET ONDERZOEK

Waardering	Ouders		Kinderen	
	n	%	n	%
Negatief	22	10,8	39	19,1
Geen mening	15	7,4	41	20,1
Positief	150	73,5	63	30,9
Onbekend	17	8,3	61	29,9
Totaal	204	100,0	204	100,0

III.5 Mate van ongerustheid

Bij de voorbereidende besprekingen voor deze studie kwam naar voren, dat deze hernieuwde benadering na 5 tot 15 jaar waarschijnlijk erg veel ongerustheid teweeg zou brengen. De ouders was immers bij ontslag verzekerd dat "alles nu goed was" en dat ze niet meer terug hoefden te komen. Deze belofte werd nu verbroken in de

zin, dat er toch nog een onderzoek zou volgen. Er werd dan ook een poging gedaan deze eventuele ongerustheid te meten door te vragen in hoeverre er contact was opgenomen met een arts, voordat het eerste huisbezoek plaatsvond. De gedachte hierachter was dat een ernstig ongerust iemand eerder zal proberen nadere informatie te krijgen, dan iemand die minder of niet ongerust is. Tabel III,5,1 geeft de resultaten weer van deze "ongerustheidsmeting".

TABEL III,5,1 NADERE INFORMATIE INGEWONNEN

Contact met	Aantal	
	n	%
Huisarts	31	15,2
Kinderarts	3	1,5
Anderen	12	5,9
Niemand	134	65,7
Onbekend	24	11,7
Totaal	204	100,0

We zien hierbij dat slechts drie (1,5%) ouders en/of respondenten contact hebben opgenomen met een kinderarts bij wie ze vroeger onder behandeling waren. In 31 (15,2%) gevallen werd de huisarts geraadpleegd; het bleek echter dat dit meestal gebeurde wanneer deze toch voor iets anders geconsulteerd werd. Men vond weinig redenen om speciaal naar aanleiding van het hier beschreven onderzoek naar de huisarts te gaan. Verreweg het grootste gedeelte (134 = 65,7%) van de respondenten of hun ouders, zagen geen aanleiding om bij wie dan ook extra informatie te vragen.

III,6 Bespreking

De verdeling van geslacht, leeftijd en diagnosecategoriën over respondenten en nonrespondenten, liet nergens een significant verschil zien. We hoeven dan ook wat dit betreft niet bang te zijn voor een selectie in de responsegroep (Greenland,1977;McMahon,1970). Er is echter wel een mogelijke selectie opgetreden in ernst van de afwijking met name bij de jongens. Bij de nonresponderende jongens gaf een aanzienlijk groter deel aan nog onder controle te staan dan de responderende jongens. Hierbij moet evenwel in aanmerking genomen worden dat het aantal nonrespondenten gelukkig erg klein is en dat de criteria voor het onder controle zijn in beide groepen niet gelijk was. Een verklaring voor het nog steeds onder controle staan is waarschijnlijk te vinden in het feit, dat

drie van de vier jongens gecontroleerd worden wegens urethrale kleppen. Dergelijke kleppen komen nagenoeg alleen bij jongens voor en geven, van de door ons bekeken lagere urinewegobstructies, de meeste complicaties (Bakker,1967). Bij de interpretatie van de resultaten van onze studie dient men er dan ook op bedacht te zijn dat resultaten, met name bij de jongens, een mogelijke onderwaardering van afwijkingen te zien geven.

De beste maatstaf om na te gaan hoe het onderzoek bij de bevolking "valt", is naar mijn idee de response. Wanneer een onderzoek als vervelend, irrelevant, schadelijk en dergelijke ervaren wordt, zal men snel geneigd zijn niet mee te doen. Een nonresponse van nog geen 7% mag dan mijns inziens als gunstig beschouwd worden. Uit de literatuur zijn geen response-cijfers van vergelijkbare studies bekend. In vergelijking echter met de cijfers van het reeds eerder genoemde EPOZ namelijk 78,2% (EPOZ,1979) steken de getallen uit onze studie gunstig af. Ook uit het persoonlijk contact met de respondenten en hun ouders, de vraag naar de waardering voor het onderzoek en de "ongerustheidsmeting", kwam een positieve houding naar voren. Alles wijst er dus op dat men het waardeerde, dat er na zoveel jaren nog eens een na-onderzoek plaatsvond. Ik kreeg hierbij de indruk dat het eigenbelang op de voorgrond stond en de wetenschappelijke aspecten van het onderzoek van bijkomende aard waren.

HOOFDSTUK IV

RESULTATEN VAN DE PUK-GROEP

IV,1 Bacteriurie

Bij 190 respondenten kon de aanwezigheid van een bacteriurie worden nagegaan. Bij de 64 jongens werd deze geen enkele maal gevonden. Van de 126 meisjes hadden er veertien een bacteriurie wat neerkomt op 11,1%. In tabel IV,1,1 is een verdeling van de meisjes naar leeftijd weergegeven.

TABEL IV,1,1 BACTERIURIEFREQUENTIE VAN MEISJES UIT PUK EN EPOZ, NAAR LEEFTIJD

Leeftijd onderzoek	PUK – meisjes		EPOZ – meisjes		
	n(Tot.)	%	Waargenomen n(Tot.)	%	Verwacht n(Tot.)
5 – 9 jaar	5 (27)	18,5	10 (757)	1,3	6,7 (505)
10 – 14 jaar	3 (45)	6,7	4 (697)	0,6	5,0 (841)
15 – 19 jaar	3 (33)	9,1	10 (549)	1,8	11,1 (617)
20 – 24 jaar	3 (18)	16,7	2 (297)	0,7	2,4 (337)
Onbekend	0 (3)	0	0 (0)	0	0 (0)
Totaal	14(126)	11,1	26(2300)	1,1	25,2(2300) = 1,1%

De waargenomen waarden zijn waarden die in werkelijkheid gevonden zijn.

De verwachte waarden zijn waarden die verwacht hadden mogen worden wanneer de leeftijdsverdeling in de EPOZ-groep dezelfde was geweest als in de PUK-groep.

Het blijkt dat de percentages met een bacteriurie uiteenlopen van 6,7% tot 18,5%. Deze heterogeniteit is evenwel niet significant ($p > 0,70$). De in het PUK-onderzoek (PUK = Postoperatief beloop van Urologisch behandelde Kinderen) gevonden leeftijdsspecifieke prevalentiecijfers blijken, na standaardisatie voor de leeftijd, wel significant te verschillen van die uit het EPOZ – bestand ($p < 0,01$). De meisjes in de PUK-groep hebben tien maal vaker een bacteriurie dan die in de open populatie. Dit suggereert, dat meisjes die in het verleden voor een lagere urinewegobstructie zijn behandeld, in hun verdere leven tien maal meer kans hebben op een bacteriurie, dan hun leeftijdsgenoten zonder een dergelijke behandeling.

Voor de jongens kan een dergelijk quotiënt niet berekend worden aangezien

er zowel in het PUK-onderzoek als in het EPOZ geen jongens gevonden werden met een bacteriurie.

Bij dertien van de veertien meisjes met een bacteriurie was *Escherichia coli* de oorzakelijke bacterie, de veertiende bacteriurie werd veroorzaakt door *Enterobacter cloacae*. Mabeck en medewerkers beschreven in 1971 een aantal *E. coli* serotypen welke frequent bij urineweginfecties werden gevonden; wij vonden bij drie respondenten deze serotypen terug. Bij slechts één meisje werd een positieve fluorescentie gevonden, die na herhaling negatief werd.

Uit tabel IV.1,2 komt naar voren, dat er geen duidelijke toename van het aantal bacteriuriën is bij een langere vervolperiode.

TABEL IV.1,2 BACTERIURIEFREQUENTIE BIJ MEISJES NAAR BEHANDELINGSJAAR

Behandelings- jaar	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
1963 – 1965	32	84,2	6	15,8
1969	32	100,0	0	0,0
1974	48	85,7	8	14,3
Totaal	112	88,9	14	11,1

Het is evenwel opmerkelijk dat in de groep die 10 jaar geleden werd behandeld, geen enkele bacteriurie werd gevonden.

Ter illustratie worden in paragraaf IV.10,1 enkele respondentes met een bacteriurie kort beschreven.

IV.2 Anamnestiche cystitis

Bij het opnemen van de anamnese werd zowel aan de jongens als de meisjes gevraagd of ze na de laatste controle nog een blaasontsteking hadden gehad. De meisjes antwoorden hier 33 maal (27,3%) positief op, tegen de jongens slechts drie keer (4,8%). Dit verschil was duidelijk significant ($p < 0,001$). Tabel IV.2.1 laat een vergelijking met de cijfers uit het EPOZ zien. Een exacte vergelijking is helaas niet mogelijk omdat in het EPOZ gevraagd werd of men ooit een blaasontsteking had gehad.

Een duidelijk verschil komt echter voor de jongens niet naar voren. Het percentage valt voor de PUK-jongens wel iets hoger uit. Er is echter geen significantie ($0,60 < p < 0,70$). De verschillen bij de meisjes zijn echter iets meer uitgesproken ($p < 0,025$). We kunnen hierbij echter niet uitsluiten dat de meisjes uit de PUK-groep zich, door hun voorgeschiedenis, een cystitis beter herinneren. De gevonden verschillen kunnen dus veroorzaakt zijn door bias.

Van alle veertien meisjes met een bacteriurie was bekend of ze een cystitis in de anamnese hadden. Hierbij bleek dat zes van de veertien (43%) na de laatste

TABEL IV.2,1 VOORKOMEN VAN CYSTITIS IN DE ANAMNESE BIJ PUK EN EPOZ

	Jongens		Meisjes	
	n	%	n	%
PUK	3	4,8	33	27,3
EPOZ	62	2,6	405	17,6

controle een symptomatische bacteriurie hadden gehad, die als zodanig door een arts was behandeld. Acht van de veertien meisjes (57%) zeiden geen blaasontsteking meer gehad te hebben. Tabel IV,2,2 geeft hiervan een overzicht.

TABEL IV.2,2 RELATIE ANAMNESTISCHE CYSTITIS EN BACTERIURIE BIJ DE MEISJES UIT PUK EN EPOZ

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
<i>PUK</i>				
Wel cystitis	27	26	6	43
Geen cystitis	78	74	8	57
<i>EPOZ</i>				
Wel cystitis	393	17	12	46
Geen cystitis	1881	83	14	54

Deze verdeling suggereert, evenals in het EPOZ, dat meisjes met een cystitis in de anamnese gepredisponeerd zijn om op een bepaald moment een symptoomarme bacteriurie te hebben. Als gevolg van de kleine aantallen zijn de verschillen in de PUK-groep niet significant ($p > 0,30$), terwijl die in het EPOZ sterk significant zijn ($p < 0,001$).

IV,3 Een druksensatie in de blaasstreek

Uit waarnemingen binnen het Instituut Epidemiologie van de Erasmus Universiteit was de suggestie naar voren gekomen, dat een wat zwaar, drukkend gevoel in de onderbuik gerelateerd zou kunnen zijn aan de aanwezigheid van een bacteriurie. Bij de symptomatische bacteriurieën komt dit door de overheersende andere klachten

(strangurie, pollakysurie en dergelijke), minder tot uiting dan bij de symptoomarme bacteriuriën. We kregen het idee dat de druksensatie zelden spontaan werd gemeld, maar dat dit symptoom bij navraag wel aanwezig zou zijn. Het opsporen van een symptoomarme bacteriurie zou hiermee mogelijk verbeterd kunnen worden. Tabel IV.3.1 laat de verdeling zien van deze klacht bij de 103 vrouwelijke respondenten uit het PUK-onderzoek waarvan voldoende gegevens bekend waren.

TABEL IV.3.1 RELATIE DRUKSENSATIE IN DE BLAASSTREEK EN BACTERIURIE BIJ DE MEISJES UIT PUK EN EPOZ

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
<i>PUK</i>				
Wel druk	12	13	5	42
Geen druk	79	87	7	58
<i>EPOZ</i>				
Wel druk	18	4,2	5	23
Geen druk	409	95,8	18	77

De verdeling van de getallen is dusdanig dat de gevonden verschillen significant zijn ($p < 0,05$). Meisjes met een bacteriurie geven vaker aan een drukkend gevoel onder in de buik te hebben, dan meisjes zonder een bacteriurie. De specificiteit en sensitiviteit van deze druksensatie als symptoom voor een bacteriurie zijn echter zeer matig, respectievelijk 87% en 42%.

In de referentiegroep vinden we deze significante verschillen eveneens terug. De meisjes uit de EPOZ-groep met een bacteriurie gaven vaker een zwaar, drukkend gevoel in de onderbuik aan, dan meisjes zonder bacteriurie ($p < 0,005$). De specificiteit en sensitiviteit van het druksensatiesymptoom liggen in deze groep op een enigszins ander niveau dan bij de PUK-meisjes, namelijk 95,8% en 23%. Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat die meisjes uit de EPOZ-groep waarvan deze gegevens bekend waren een geselecteerde groep vormen. De vraag naar een druksensatie werd namelijk alleen gesteld aan meisjes die voor een vervolgonderzoek op risico-indicatoren voor hart- en vaatziekten werden opgeroepen en waarbij tijdens dit vervolgonderzoek eveneens naar het vóórkomen van een bacteriurie werd gekeken.

IV.4 Ernst van de oorspronkelijke afwijking

De in tabel III.3.3 opgesomde diagnoses, welke bij de patiënten uit ons onderzoek gesteld waren, zijn naar een in ernst toenemende afwijking in drie groepen te verdelen.

De eerste en minst ernstige groep bestaat uit kinderen met enkel een meatusstenose of urethrale kleppen of een blaashalsstenose of een distale urethrastenose.

De tweede groep omvat dezelfde diagnoses als groep één met dit verschil, dat bij deze kinderen bovendien een vesicoureterale reflux werd gevonden.

De kinderen werden tot groep drie gerekend wanneer er afgezien van een van de bovenstaande diagnoses, ook radiologische tekenen van pyelonefritis werden geconstateerd en/of wanneer er meerdere vormen van een lagere urinewegobstructie werden gevonden.

Dit verschil in ernst van de afwijkingen komt voor een gedeelte ook tot uiting in de duur van de na-controle door de kinderarts of uroloog. Deze gegevens werden anamnestic van de respondenten of hun ouders verkregen. De resultaten staan in tabel IV,4,1.

TABEL IV,4,1 RELATIE CONTROLEDUUR (in jaar) EN ERNST VAN DE AFWIJING BIJ JONGENS EN MEISJES

	Jongens			Meisjes		
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.
Groep I	33	1,3	2,2	39	2,3	2,4
Groep II	14	2,9	3,1	41	3,4	2,6
Groep III	8	5,9	4,8	22	3,1	4,0

\bar{x}_i = Het gemiddelde van de individuele waarden.
Sd. = Standaarddeviatie.

We zien hier, in ieder geval voor de jongens, dat de controleduur toeneemt met de ernst van de afwijking. Bij de meisjes is de controleduur in groep III weer 0,3 jaar korter; dit verschil is echter niet significant. De overige verschillen zijn evenwel ook niet significant, met uitzondering van het verschil tussen groep I en III bij de jongens. In het geheel is echter een tendens te bespeuren naar een langere controleduur bij een ernstiger afwijking.

Tabel IV,4,2 geeft een overzicht van de relatie tussen de voornoemde drie diagnosegroepen enerzijds en het vóórkomen van een bacteriurie anderzijds. Tien van de veertien meisjes met een bacteriurie behoren tot de groep met de minst ernstige afwijkingen, terwijl er in de overige twee diagnosegroepen elk twee bacteriurieën werden gevonden. Deze verdeling van bacteriurieën over de drie diagnosegroepen blijkt net niet significant te zijn ($0,05 < p < 0,10$). Wanneer echter alleen naar de eerste twee groepen gekeken wordt, dus naar de groep *met* en *zonder* reflux, dan bestaat er wel een significant verschil ($p < 0,05$). In de groep zonder reflux wordt vaker een bacteriurie gevonden dan in de groep met reflux. Bij nadere analyse blijkt er evenwel een leeftijdsverschil tussen de verschillende groepen te bestaan. Groep I was, ten tijde van het na-onderzoek, gemiddeld 14,6 jaar oud, groep II 12,3 en groep III 14,0. Mede door het kleine aantal bacteriurieën kon dit echter geen afdoende verklaring geven voor het op zich opmerkelijke verschil ten nadele van de groep zonder reflux.

TABEL IV,4,2 RELATIE BACTERIURIE EN ERNST VAN DE AFWIJKING BIJ PUK-MEISJES

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
Groep I	44	81	10	19
Groep II	42	95	2	5
Groep III	26	93	2	7
Totaal	112	89	14	11

Tabel IV,4,3 geeft de verdeling weer van de verschillende diagnosegroepen over de behandelingsjaren.

TABEL IV,4,3 VERDELING VAN DE DIAGNOSEGROEP OVER DE VERSCHILLENDE BEHANDELINGSJAREN

	Gemid. leeft.	Groep I		Groep II		Groep III	
		n	%	n	%	n	%
<i>Meisjes</i>							
1963 – 1965	5,8 j.	24	63	9	24	5	13
1969	5,1 j.	10	31	11	34	11	34
1974	5,1 j.	20	36	24	43	12	21
Totaal	5,3 j.	54	43	44	35	28	22
<i>Jongens</i>							
1963 – 1965	5,1 j.	8	62	3	23	2	15
1969	3,4 j.	3	38	2	25	3	38
1974	5,0 j.	27	63	12	28	4	9
Totaal	4,8 j.	38	59	17	27	9	14

Hieruit komt naar voren dat in 1963-1965 relatief meer patiënten met een minder ernstige afwijking in dit onderzoek vertegenwoordigd zijn dan in de andere jaren.

Het revens gevonden leeftijdsverschil op het moment van behandeling blijkt niet significant te zijn.

Wel blijkt de gevonden verdeling van de diagnosecategorïeën over de behandelingsjaren significant ($p < 0,05$) van de verwachting af te wijken. De opeenhoping van minder ernstige afwijkingen in de periode 1963-1965 zou deels verantwoordelijk kunnen zijn voor de resultaten uit tabel IV,1,2, waarin een daling in bacteriurie frequentie in 1969 geconstateerd wordt. In de diagnosegroepen II en III blijken immers minder bacteriurieën voor te komen dan in groep I. Opmerkelijk blijft echter dat in de groep uit 1974, bij een ongeveer gelijke verdeling over de diagnosecategorïeën als die uit 1969, evenveel bacteriurieën worden gevonden als in de groep uit 1963-1965.

Bij analyse van de gehele vervolperiode op het doorgemaakt hebben van een urineweginfectie (anamnestisch of door screening), blijken de verschillen tussen de diagnosegroepen te verdwijnen. De in tabel IV,4,4 weergegeven verdeling verschilt niet van die welke op grond van toeval verwacht had mogen worden ($p > 0,10$).

TABEL IV,4,4 VERDELING VAN HET TOTAAL AAN URINEWEGINFECTIES BIJ MEISJES OVER DE VERSCHILLENDE DIAGNOSEGROEPEN

	Geen urineweginf.		Wel een urineweginf.	
	n	%	n	%
Groep I	21	43	28	57
Groep II	10	23	33	77
Groep III	10	39	16	61
Totaal	41	35	77	65

Een verschil tussen de groepen met en zonder reflux komt evenmin naar voren ($p > 0,05$). Dit suggereert dat het, op een bepaald moment vinden van een bacteriurie bij meisjes, eerder gezien moet worden als een momentopname en derhalve slechts een zeer beperkt beeld geeft van het totaal aan potentiële urineweginfecties.

Op het totaal aantal van drie urineweginfecties bij de jongens konden uiteraard geen uitspraken gedaan worden.

IV.5 Addis-count

Addis beschreef in 1925 een gestandaardiseerde methode om de urine op vaste bestanddelen te beoordelen. Deze sindsdien genoemde 'Addis - count' werd in ons onderzoek ook gebruikt. In navolging van Alwall (1973) werd een pyurie gedefinieerd als het vóórkomen van meer dan 40 leucocyten per mm^3 urine, alhoewel in de literatuur deze grens van 40 leucocyten/ mm^3 nog een punt van discussie is. Tabel IV,5,1 geeft een overzicht van het vóórkomen van een pyurie bij in totaal 321 Addis-counts en urinekweken.

TABEL IV,5,1 HET VOORKOMEN VAN EEN PYURIE BIJ MEISJES EN JONGENS MET OF ZONDER BACTERIURIE

	Jongens zonder bacteriurie		Meisjes zonder bacteriurie		Meisjes met een bacteriurie	
	n	%	n	%	n	%
Wel een pyurie	3	2,7	23	12,5	15	60
Geen pyurie	109	97,3	161	87,5	10	40

Van de meisjes met een bacteriurie blijkt 40% geen pyurie te bezitten. We hebben dus bij de meisjes met een sensitiviteit van 60% en een specificiteit van 87,5% te maken. Deze sensitiviteit is voor de jongens uiteraard niet bekend. Het blijkt echter dat de specificiteit van een aanwezige pyurie voor jongens en meisjes significant verschilt ($p < 0,01$). De test is voor jongens veel specifiek (97,3% tegen 87,5%).

Een mogelijke verklaring voor dit verschil kan zijn, dat bij meisjes een aanzienlijke bijdrage in het aantal leucocyten en abusievelijk meegetelde epitheelcellen wordt geleverd vanuit de vagina. Deze vorm van bias is uiteraard bij jongens onmogelijk. Op deze manier wordt dan enkel de specificiteit beïnvloed en blijft de sensitiviteit ongemoeid. Het overige urineonderzoek (pH, eiwit en dergelijke) heeft geen resultaten opgeleverd die nadere vermelding verdienen. Er bleken geen verschillen tussen meisjes met en zonder bacteriurie en tussen kinderen met en zonder radiologische pyelonefritis.

IV,6 Radiologische pyelonefritis

Bij 148 van de 190 respondenten kon opnieuw een IVP gemaakt worden welke met de oude foto vergeleken kon worden. In totaal was bij 44 jongens en bij 104 meisjes een radiologische beoordeling van de nieren mogelijk. Van een aantal (partiële) respondenten waren niet alle onderzoeksgegevens bekend. Hierdoor verschillen de totale aantallen in de onderstaande analyses.

Bij de uiteindelijke interpretatie van de foto's werd nagegaan of er een verbetering, verslechtering of geen verandering in het radiologische beeld was opgetreden. Er werd van een verslechtering gesproken wanneer er een verhoudingsgewijs toegenomen schorsversmalling zichtbaar was of een sterkere kelkdeformatie. Een verbetering werd genoteerd wanneer deze beide afwijkingen minder waren geworden. Bij drie van de zeven meisjes met een verslechtering van het beeld, waren de afwijkingen geheel nieuw. Op de oude foto's waren geen schorsversmallingen of kelkdeformaties zichtbaar. Ter illustratie worden deze respondenten in paragraaf IV,10,2 kort beschreven. Bij de jongens werden geen nieuwe afwijkingen geconstateerd. Relativerend moet nog wel gezegd worden dat de gevonden afwijkingen doorgaans gering waren.

TABEL IV.6.1 RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS BIJ JONGENS EN MEISJES

	Jongens		Meisjes	
	n	%	n	%
Geen pyelon.	31	70,5	65	62,5
Verbetering	4	9,1	9	8,7
Geen verandering	5	11,4	23	22,1
Verslechtering	4	9,1	7	6,7
Totaal	44	100	104	100

Uit de in tabel IV.6.1 getoonde verdeling van de verschillende categorieën, komen geen significante verschillen tussen meisjes en jongens naar voren ($p > 0,40$).

Bij 102 meisjes was zowel een urinekweek als een IVP gemaakt. Zoals tabel IV.6.2 laat zien, waren er elf meisjes met een bacteriurie, waarvan er slechts 1 afwijkingen op het IVP had, die, ten opzichte van vroeger, onveranderd waren.

TABEL IV.6.2 RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS BIJ MEISJES, BIJ EEN BACTERIURIE

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
Geen pyelon.	54	59,3	10	90,9
Verbetering	9	9,9	0	0
Geen verandering	21	23,1	1	9,1
Verslechtering	7	7,7	0	0

Hoewel slechts 9% van de meisjes met een bacteriurie IVP-afwijkingen hebben tegen 40% van de meisjes zonder bacteriurie, zijn deze verschillen, als gevolg van de kleine aantallen, niet significant ($0,10 > p > 0,05$).

Een relatie tussen effect van een urineweginfectie, nu of in het verleden, en de verdeling over de verschillende IVP-groepen (tabel IV.6.3) bleek evenmin aantoonbaar ($p > 0,60$).

TABEL IV.6.3 RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS BIJ MEISJES MET EN ZONDER URINEWEGINFECTIE TIJDENS DE VERVOLGPRIODE

	Geen urine­weginf.		Wel een urine­weginf.	
	n	%	n	%
Geen pyelon.	38	60	24	65
Verbetering	5	8	4	11
Geen verandering	15	24	7	19
Verslechtering	5	8	2	5

IV.7 Nierfunctie

Er waren voor ons vier verschillende mogelijkheden om een indruk te krijgen over de nierfunctie namelijk door het serumcreatininegehalte, de 12-uursconcentratie­proef, de creatinineklaring en door de glomerulaire filtratiesnelheid (=GFR) berekend met behulp van de formules van Counahan. Voor het serumcreatinine en de formules van Counahan waren vergelijkingswaarden uit de EPOZ-populatie voorhanden. Voor de 12-uursconcentratie­proef en de creatinineklaring was geen vergelijking met een referentiegroep mogelijk.

Helaas bleek het niet bij iedereen mogelijk alle bepalingen te doen. De oorzaak hiervan lag gedeeltelijk in een weigering van de respondent aan het desbetreffende onderdeel mee te doen. Voor een ander deel werd dit veroorzaakt door het niet goed uitvoeren van de test, waarbij herhaling vaak niet mogelijk bleek, of technische problemen aan onze kant. Om deze redenen zijn de totale aantallen in de hieronder gepresenteerde gegevens vaak niet gelijk.

IV.7.1 Serumcreatinine

In tabel IV.7.1 worden de serumcreatininewaarden van de jongens en meisjes uit de EPOZ-populatie en het PUK-onderzoek weergegeven.

De figuren IV.7.1 en IV.7.2 geven op grafische wijze de cumulatieve frequentie­verdeling per leeftijdsgroep van het serumcreatininegehalte weer. De arcering vertegenwoordigt hierbij de cumulatieve frequentieverdeling van de serum­creatininewaarden in de EPOZ-populatie tussen de 5 en 25 jaar.

Uit deze figuren en de tabel blijkt dat de gemiddelde waarden van het serumcreatinine bij de voormalige patiënten zeker niet hoger uitvalt dan bij de EPOZ-populatie. In een aantal leeftijdsgroepen ligt het serumcreatininegehalte zelfs significant lager. Uit een regressie analyse blijkt dat een aanwezige bacteriurie niet significant bijdraagt aan het totale serumcreatininegehalte.

Tabel IV.7.2 laat de gevolgen van een bacteriurie op het serumcreatinine zien. Er blijkt geen duidelijk verschil tussen de beide groepen aanwezig te zijn.

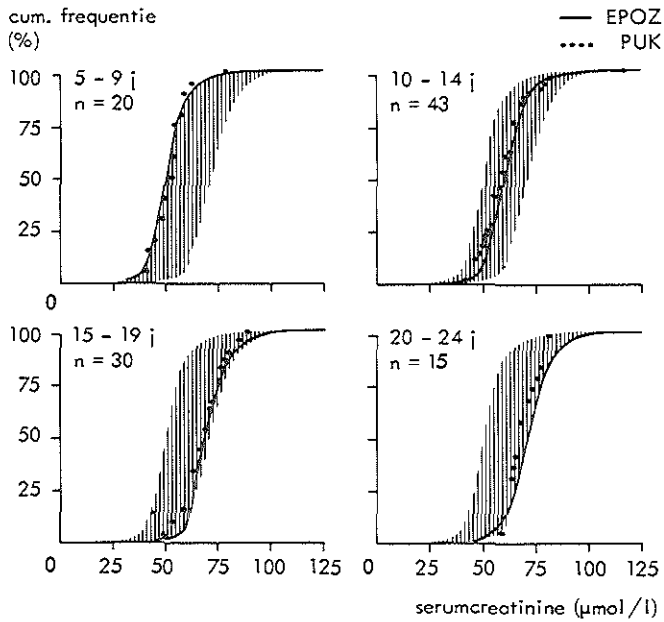
Tabel IV.7.3 geeft een overzicht van het effect van een, ten tijde van het

TABEL IV.7.1 VERGELIJKING VAN DE SERUMCREATININEWAARDEN (in $\mu\text{mol/l}$) BIJ MEISJES EN JONGENS UIT PUK EN EPOZ

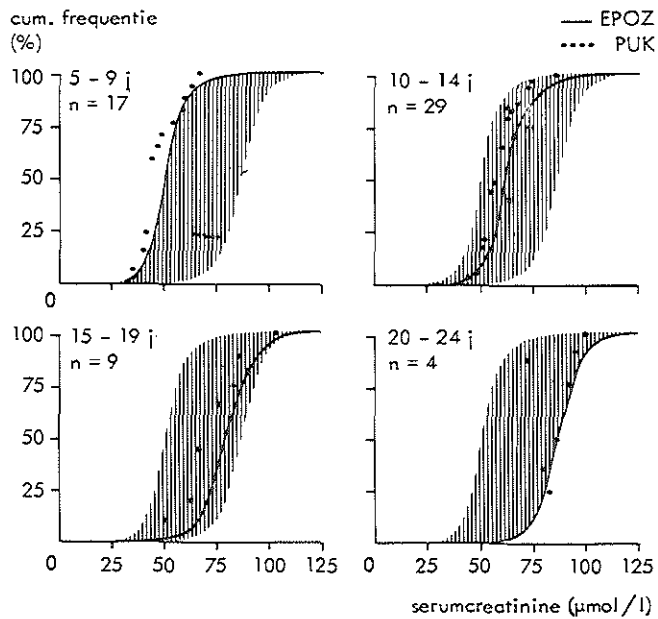
	PUK			EPOZ			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
<i>Meisjes</i>							
5 - 9 jaar	20	52,6	9,5	694	52,3	9,3	>0,80
10 - 14 jaar	43	58,5	12,7	679	62,7	9,0	<0,05
15 - 19 jaar	30	68,7	9,6	532	71,2	9,6	>0,10
20 - 24 jaar	15	64,5	9,2	282	72,7	10,9	<0,005
Totaal	108	61,0	10,3	2187	62,7	9,7	>0,05
<i>Jongens</i>							
5 - 9 jaar	17	47,8	8,7	702	52,9	9,3	<0,05
10 - 14 jaar	29	58,0	8,7	699	64,6	10,2	<0,001
15 - 19 jaar	9	73,7	15,3	516	80,7	11,2	>0,20
20 - 24 jaar	4	87,3	7,3	272	87,5	10,9	>0,90
Totaal	59	59,4	10,5	2189	67,2	10,1	<0,001

TABEL IV.7.2 SERUMCREATININEWAARDEN BIJ MEISJES MET EN ZONDER BACTERIURIE

	Geen bacteriurie			Wel een bacteriurie			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 - 9 jaar	15	53	10	5	50	6	>0,30
10 - 14 jaar	39	59	13	3	58	5	>0,80
15 - 19 jaar	26	68	9	3	69	9	>0,80
20 - 24 jaar	13	63	9	2	73	10	>0,40
Totaal	93	61	13	13	60	12	>0,70



FIGUUR IV.7.1 SERUMCREATININE BIJ MEISJES



FIGUUR IV.7.2 SERUMCREATININE BIJ JONGENS

na-onderzoek, al dan niet aanwezige radiologische pyelonefritis op het serumcreatinine.

TABEL IV.7.3 VERGELIJKING VAN DE SERUMCREATININEWAARDEN (in $\mu\text{mol/l}$) BIJ MEISJES EN JONGENS BIJ AAN- OF AFWEZIGHEID VAN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS

	Geen radiol. pyelonefritis			Wel een radiol. pyelonefritis			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
<i>Meisjes</i>							
5 - 9 jaar	13	52	11,2	3	49	7,0	>0,50
10 - 14 jaar	27	55	9,1	15	63	16,9	>0,10
15 - 19 jaar	18	68	9,7	8	66	9,0	>0,60
20 - 24 jaar	4	66	9,2	7	62	9,0	>0,20
Totaal	62	60	11,0	33	62	13,4	>0,25
<i>Jongens</i>							
5 - 9 jaar	10	48	8,1	3	40	0,6	>0,97
10 - 14 jaar	18	55	5,2	5	69	12,7	>0,60
15 - 19 jaar	2	75	12,7	3	59	8,9	>0,40
20 - 24 jaar	1	88	—	1	88	—	—
Totaal	31	55	12,0	12	61	17,0	>0,29

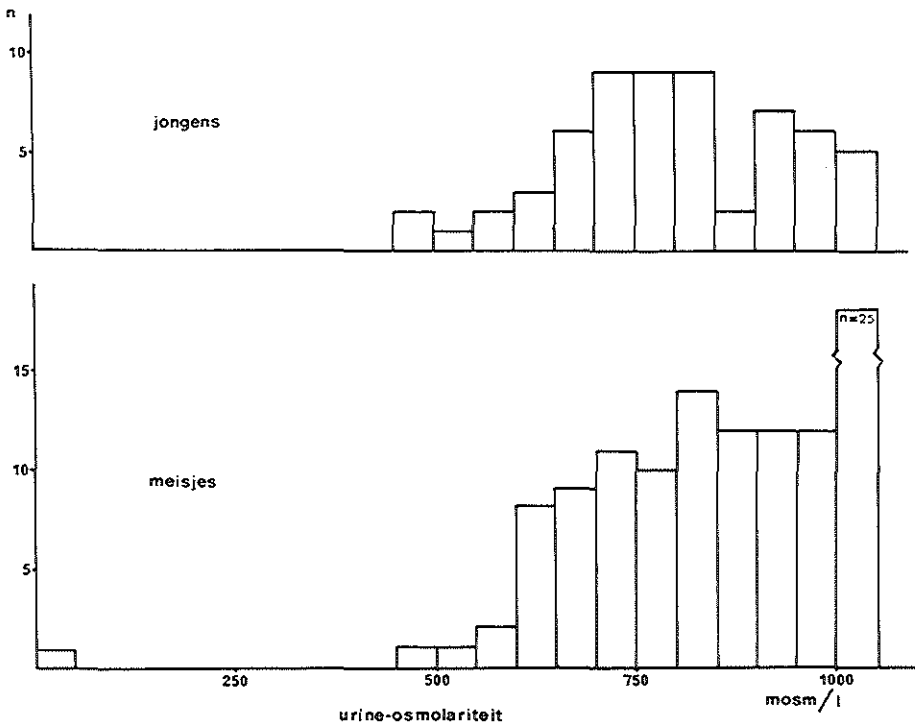
Hieruit blijkt dat er geen duidelijke verschillen zijn in het gemiddelde serumcreatinine tussen de groep kinderen met pyelonefritische aanwijzingen op het IVP en de groep zonder abnormaliteiten. Ook de regressie analyse laat geen significante bijdrage zien van al dan niet aanwezige pyelonefritische afwijkingen op het IVP aan het serumcreatinine.

We zijn dus op geen enkele wijze in staat geweest een negatief effect op de serumcreatinineconcentratie aan te tonen. Noch voor de totale PUK-groep, noch voor de meisjes met een bacteriurie, noch voor een eventueel aanwezige radiologische pyelonefritis.

IV.7.2 12-uursconcentratieproef

Voor de 12-uursconcentratieproef was geen referentiegroep voorhanden. Het was dan ook niet mogelijk om een indruk te krijgen over de betrouwbaarheid van een

dergelijke test in de bevolking. Figuur IV,7,3 laat via een histogram het beeld van de spreiding bij alle PUK-meisjes en -jongens zien.



FIGUUR IV,7,3 SPREIDING VAN DE 12 - UURSCONCENTRATIEPROEF

Wanneer een grens van 750 mosm/kg wordt aangehouden, blijkt ruim 25% (31/116) van de meisjes onder deze grens te zitten. Vijf hiervan hebben tevens een bacteriurie, zodat 38% van de meisjes met een bacteriurie beneden de norm vallen. Tabel IV,7,4 geeft een overzicht van de verschillende waarden ingedeeld naar leeftijdsgroep.

Uit een multiële regressie analyse blijkt dat de aanwezigheid van een bacteriurie geen bijdrage leverde aan de gevonden waarden van de urine-osmolaliteit.

Evenals bij het serumcreatininegehalte kunnen we ook hier vaststellen, dat de aanwezigheid van een bacteriurie geen aantoonbaar negatief effect op het concentrerend vermogen van de nier had.

Het beeld bij de jongens is weinig afwijkend van dat bij de meisjes. Van de 61 jongens waarvan een concentratieproef bekend is, bleven er 23 (38%) onder de norm. Er waren geen jongens met een bacteriurie, zodat hier geen vergelijking in gemaakt kon worden. Een overzicht van het effect op het concentrerend vermogen bij pyelonefritische afwijkingen op het IVP wordt in tabel IV,7,5 gegeven. De verschillen zijn minimaal en zeker niet significant. Uit een regressie analyse komt

TABEL IV,7,4 CONCENTREREND VERMOGEN VAN DE NIEREN (in mosm/kg) BIJ MEISJES MET EN ZONDER BACTERIURIE

	Geen bacteriurie			Wel een bacteriurie			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 – 9 jaar	18	762	223	5	865	110	>0,10
10 – 14 jaar	38	821	158	3	807	89	>0,80
15 – 19 jaar	28	882	138	3	979	40	<0,025
20 – 24 jaar	14	875	118	2	959	92	>0,30
Totaal	98	838	164	13	892	105	>0,10

evenmin naar voren dat pyelonefritische afwijkingen op het IVP een significante bijdrage leveren aan het resultaat van de 12-uurs-concentratieproef.

TABEL IV,7,5 CONCENTREREND VERMOGEN VAN DE NIER (in mosm/kg) BIJ MEISJES EN JONGENS BIJ AAN – OF AFWEZIGHEID VAN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS

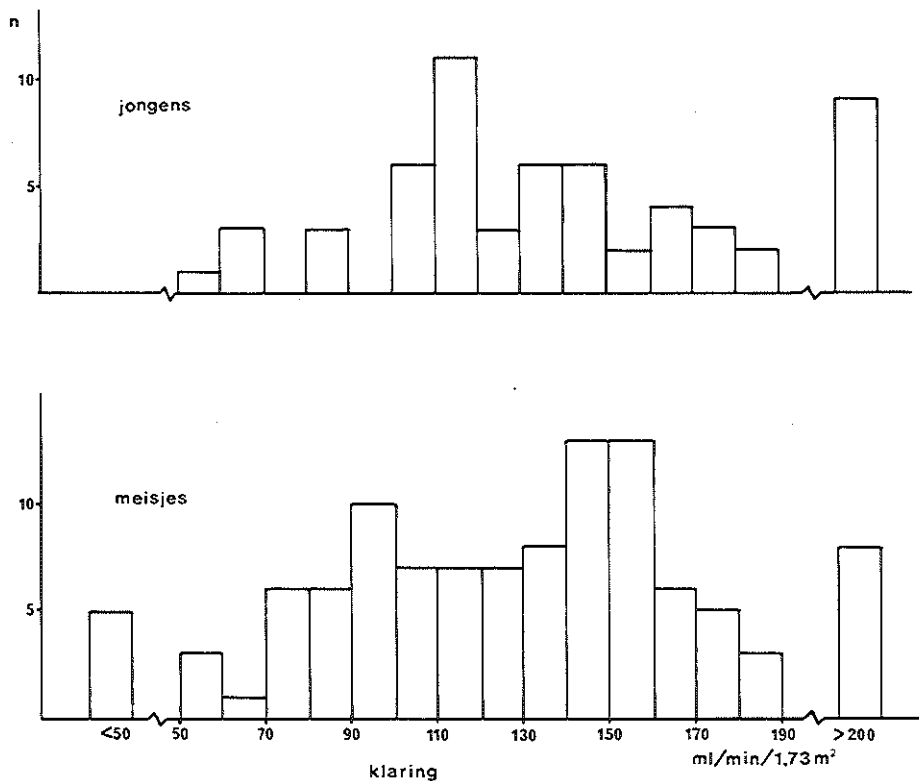
	Geen radiol. pyelonefritis			Wel een radiol. pyelonefritis			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 – 9 jaar	24	781	186	5	748	134	>0,70
10 – 14 jaar	45	788	146	19	805	155	>0,60
15 – 19 jaar	21	914	131	12	842	152	>0,20
20 – 24 jaar	4	908	145	9	820	129	>0,30
Totaal	94	822	163	45	813	144	>0,75

IV,7,3 Creatinineklaring

Evenmin als voor de concentratieproef was er voor de creatinineklaring een referentiegroep aanwezig en kon alleen een vergelijking binnen de groep gemaakt worden. Figuur IV,7,4 geeft in een histogram de spreiding bij jongens en meisjes weer.

Een vergelijking van meisjes met en zonder bacteriurie zoals in tabel IV,7,6 maakt duidelijk dat er geen verschillen tussen deze groepen gevonden worden.

De door middel van een multiële regressie analyse gevonden bijdrage van



FIGUUR IV.7.4 SPREIDING VAN DE CREATININEKLARING

TABEL IV.7.6 CREATININEKLARING (in ml/min/1,73m²) BIJ MEISJES MET EN ZONDER BACTERIURIE

	Geen bacteriurie			Wel een bacteriurie			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 - 9 jaar	15	121	37	5	136	29	>0,30
10 - 14 jaar	36	137	54	3	101	26	>0,10
15 - 19 jaar	25	118	56	3	125	24	>0,70
20 - 24 jaar	13	148	47	2	84	5	<0,001
Totaal	89	131	51	13	118	30	>0,18

een bacteriurie aan de gestandaardiseerde klaring is ook hier niet significant. De in tabel IV,7,7 gepresenteerde waarden van de creatinineklaring bij kinderen met en zonder radiologische pyelonefritis geven geen duidelijke verslechtering van de door de creatinineklaring gemeten nierfunctie te zien. Een regressie analyse waarbij voor leeftijd en geslacht gecorrigeerd is toont dit evenmin aan.

TABEL IV,7,7 CREATININEKLARING (in ml/min/1,73m²) BIJ MEISJES EN JONGENS BIJ AAN- OF AFWEZIGHEID VAN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS

	Geen radiol. pyelonefritis			Wel een radiol. pyelonefritis			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 – 9 jaar	23	159	79	6	148	46	> 0,61
10 – 14 jaar	41	157	58	19	130	39	< 0,05
15 – 19 jaar	20	122	46	10	142	58	> 0,30
20 – 24 jaar	5	137	48	8	143	46	> 0,80
Totaal	89	149	61	43	137	45	> 0,22

IV,7,4 Glomerulaire filtratiesnelheid

Een toetsing van de in de PUK-groep gevonden waarden aan een referentiegroep, was voor de glomerulaire filtratiesnelheid goed mogelijk. De figuren IV,7,5 en IV,7,6 en tabel IV,7,8 geven dit voor meisjes en jongens weer.

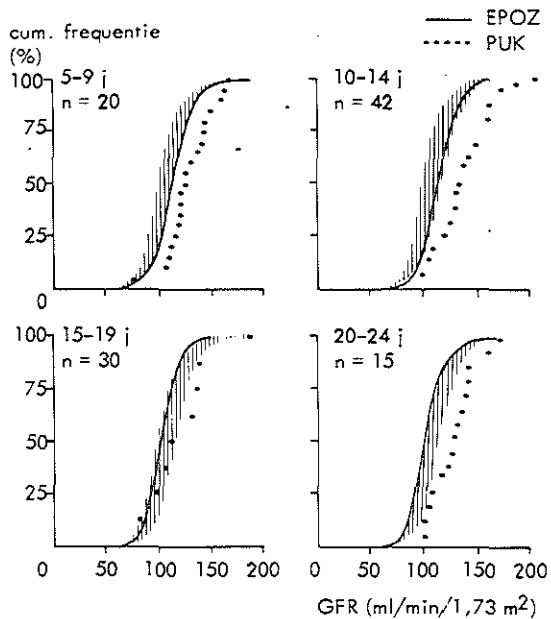
In de beide figuren vertegenwoordigt de arcering de cumulatieve frequentieverdeling van de GFR-waarden in de EPOZ-populatie tussen de 5 en 25 jaar.

De gevonden verschillen zijn sterk significant; de respondenten uit het PUK-onderzoek hebben een veel betere GFR dan de kinderen uit EPOZ. Het is niet uitgesloten dat een bepaald selectiemechanisme hieraan ten grondslag ligt. De kinderen met urologische afwijkingen en een slechte nierfunctie zouden nog onder controle kunnen staan en dientengevolge niet in het na-onderzoek zijn opgenomen. Een dergelijke selectie heeft in EPOZ niet plaats gevonden.

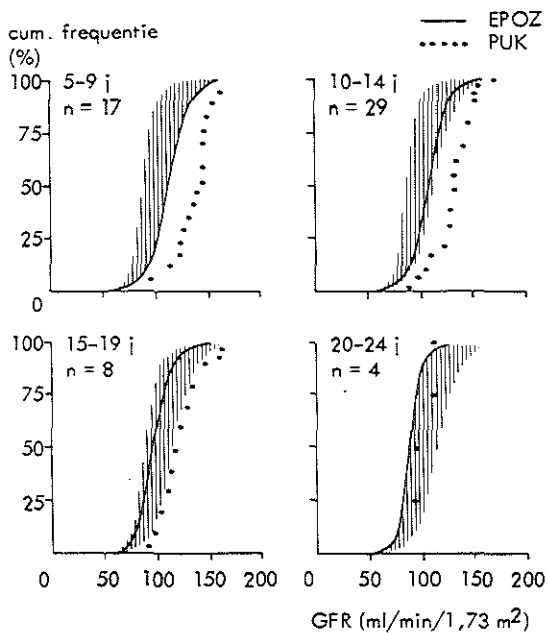
We zien dan ook dat, evenals bij de voorgaande drie bepalingen er, geen belangrijke verschillen ten nadele van de PUK-groep in het algemeen, of de meisjes met een bacteriurie in het bijzonder, blijken te zijn (tabel IV,7,9). Evenmin blijkt er een invloed te zijn van de bacteriurie op de GFR.

De in tabel IV,7,10 weergegeven leeftijdspecifieke GFR bij respondenten met en zonder radiologische pyelonefritis laat geen duidelijke verschillen tussen de beide groepen respondenten zien. Ook de uitgevoerde regressie analyse verschaft geen extra informatie.

Van Collenburg vond in haar onderzoek (1980) een hoge correlatiecoëfficiënt tussen de GFR berekend via de formule van Counahan en de creatinineklaring. Afhankelijk van een eventuele correctie voor onbetrouwbaar urine verzamelen werd bij kinderen jonger dan 15 jaar een correlatiecoëfficiënt gevonden tussen 0,81 en



FIGUUR IV.7.5 GFR (COUNAHAN) BIJ MEISJES



FIGUUR IV.7.6 GFR (COUNAHAN) BIJ JONGENS

TABEL IV.7.8 VERGELIJKING VAN DE GLOMERULAIRE FILTRATIESNELHEDEN (in ml/min/1,73m²)

	PUK			EPOZ			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
<i>Meisjes</i>							
5 – 9 jaar	20	131	22	691	114	19	<0,005
10 – 14 jaar	42	135	26	678	113	17	<0,001
15 – 19 jaar	30	122	20	531	102	15	<0,001
20 – 24 jaar	15	128	21	282	100	17	<0,001
Totaal	107	130	21	2182	109	17	<0,001
<i>Jongens</i>							
5 – 9 jaar	17	141	22	701	113	18	<0,001
10 – 14 jaar	29	133	18	697	109	17	<0,001
15 – 19 jaar	8	123	32	514	96	15	<0,05
20 – 24 jaar	4	104	10	271	87	11	<0,05
Totaal	58	132	22	2183	105	15	<0,001

TABEL IV.7.9 GLOMERULAIRE FILTRATIESNELHEID (in ml/min/1,73m²) BIJ MEISJES MET EN ZONDER BACTERIURIE

	Geen bacteriurie			Wel een bacteriurie			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 – 9 jaar	15	112	20	5	121	17	>0,30
10 – 14 jaar	39	116	23	3	109	6	>0,20
15 – 19 jaar	26	108	20	3	104	14	>0,60
20 – 24 jaar	13	116	19	2	95	9	>0,05
Totaal	93	113	21	13	111	15	>0,60

TABEL IV.7.10 GLOMERULAIRE FILTRATIESNELHEID (in ml/min/1,73m²) BIJ JONGENS EN MEISJES BIJ AAN - OF AFWEZIGHEID VAN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS

	Geen radiol. pyelonefritis			Wel een radiol. pyelonefritis			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 - 9 jaar	23	119	20	6	129	17	>0,20
10 - 14 jaar	44	121	18	20	109	25	>0,05
15 - 19 jaar	20	108	18	11	117	23	>0,20
20 - 24 jaar	5	99	12	8	115	18	>0,05
Totaal	92	116	19	45	114	23	>0,57

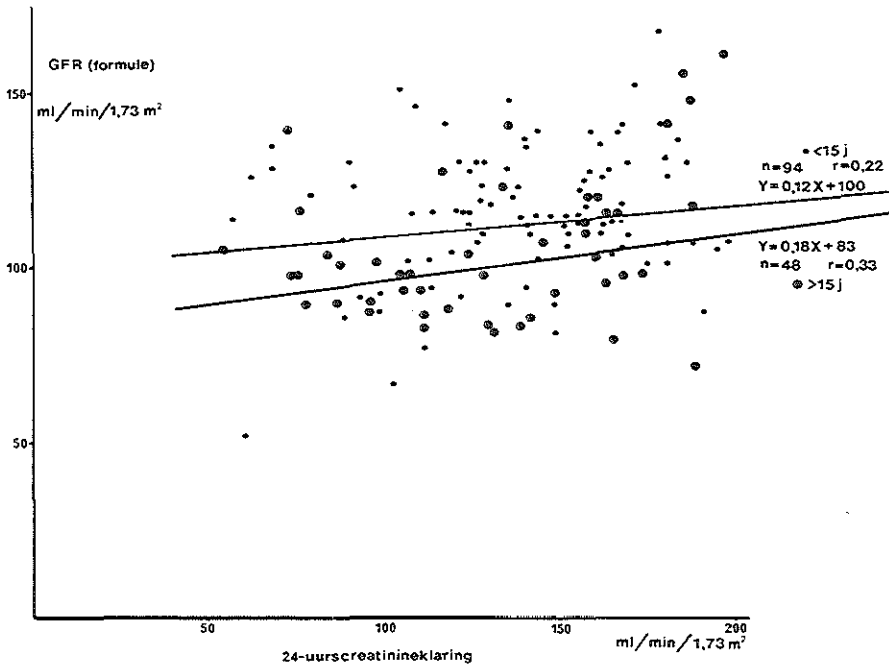
0,95. In ons onderzoek hebben we dan ook een onderscheid gemaakt tussen respondenten ouder en jonger dan 15 jaar. Bovendien hebben we geprobeerd de respondenten die duidelijk slecht verzameld hadden niet voor deze vergelijking te gebruiken. Op deze manier vielen er 24 respondenten af waarbij een creatinineklaring werd gevonden boven de 200 ml/min/1,73m² of onder de 50 ml/min/1,73m².

Voor de groep respondenten jonger dan 15 jaar geven de cijfers uit ons onderzoek, in vergelijking met van Collenburg een veel slechtere correlatiecoëfficiënt. De door ons gevonden r is 0,22. Bij de respondenten ouder dan 15 jaar was de correlatiecoëfficiënt 0,33. Figuur IV.7.7 geeft de puntenwolk en de beide regressielijnen van de correlatie tussen de gestandaardiseerde klaring en de GFR weer.

Ook de richtingscoëfficiënten van de regressielijn uit het onderzoek van Van Collenburg (0,81) en die uit ons onderzoek (0,12 en 0,18) verschillen aanzienlijk.

Een mogelijke verklaring voor deze slechte correlatie en afwijkende richtingscoëfficiënt is waarschijnlijk het slechte urine verzamelen. We kregen sterk de indruk, zowel subjectief als objectief uit de grote spreiding van de 24-uurs creatinineuitscheiding, dat dit urine verzamelen niet altijd juist was uitgevoerd. Een bijkomende oorzaak ligt waarschijnlijk in het feit, dat we hier niet met patiënten te maken hebben, wat bij van Collenburg en andere onderzoekers op dit gebied wel het geval was (Schwartz:1976, Counahan:1976).

Uit dit alles volgt dat de betrouwbaarheid van de in dit onderzoek gevonden waarden van de creatinineklaring en extrapolierend ook van de 12-uurs-concentratieproef, te wensen overlaat. Met het trekken van conclusies uit deze waarden moeten we dan ook zeer voorzichtig zijn. Het serumcreatinine en de GFR zijn veel minder onderhevig aan meetfouten, zodat deze gegevens betrouwbaarder zijn en daarom een betere basis voor conclusies vormen.



FIGUUR IV.7.7 CORRELATIE TUSSEN GFR (COUNAHAN) EN 24 - UURSCREATININEKLARING.

IV.8 Botleeftijd

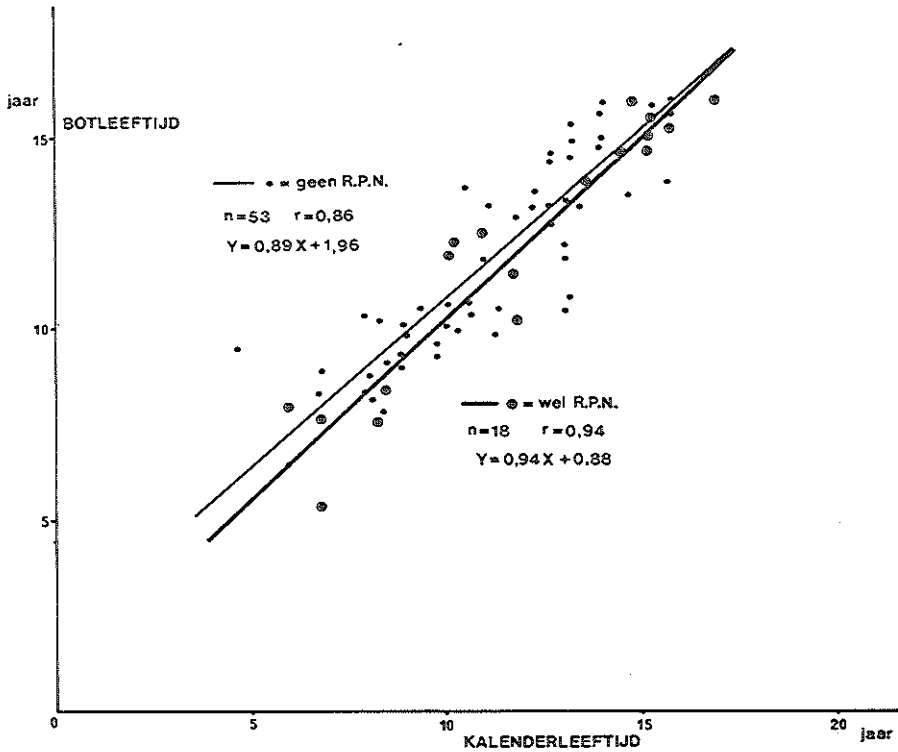
Bij de opzet van dit onderzoek was er van uitgegaan, dat bij ieder kind waarvan een IVP gemaakt werd, tevens een skeletfoto van de linker hand zou worden gemaakt. Helaas bleken er in de beginfase wat communicatieproblemen te zijn, waardoor bij een aantal kinderen het maken van deze handfoto achterwege is gebleven.

Uiteindelijk was het mogelijk om van 71 kinderen de skeletleeftijd te bepalen. In figuur IV.8,1 is op grafische wijze het verband tussen de kalender- en botleeftijd van deze kinderen weergegeven. Er is tevens een onderscheid gemaakt naar een eventuele radiologische pyelonefritis.

We zien dat de beide regressielijnen nagenoeg samenvallen en derhalve niet significant van elkaar verschillen. Een radiologische pyelonefritis heeft dan ook, voor zover uit ons onderzoek blijkt, geen meetbare gevolgen voor de botleeftijd.

IV.9 Bloeddruk

De techniek van de bloeddrukbeplating was in EPOZ, zowel als in PUK, dezelfde.



FIGUUR IV,8,1 CORRELATIE TUSSEN BOTLEEF TIJD EN KALENDERLEEF TIJD

De waarnemers verschilden echter in beide onderzoeken zodat een mogelijke bias niet uitgesloten kan worden. Bij de interpretatie van gegevens uit beide populaties zal dan ook met deze mogelijkheid rekening gehouden moeten worden.

In tabellen IV,9,1 en IV,9,2 zijn de resultaten weergegeven van de metingen van de systolische en diastolische bloeddruk.

De hierin gevonden verschillen laten zowel voor de jongens als voor de meisjes uit EPOZ een hogere bloeddruk zien. De verschillen zijn weliswaar niet overall significant, maar over de hele linie heel duidelijk aanwezig.

Een mogelijke verklaring voor dit fenomeen kan het reeds eerder genoemde verschil in waarnemers zijn. Bijkomend is het feit dat de PUK-kinderen thuis werden gemeten en de kinderen uit EPOZ in een onderzoekscentrum.

Tenslotte zou een selectiemechanisme kunnen meespelen, in die zin dat kinderen met een hogere bloeddruk niet in het PUK-onderzoek terechtkwamen. Een dergelijke selectie is in het EPOZ-onderzoek heel duidelijk niet opgetreden. De in de tabellen IV,9,3 en IV,9,4 weergegeven bloeddrukwaarden laten geen effect zien van een aanwezige bacteriurie op de bloeddruk.

Ook op andere wijze geanalyseerd (met behulp van een multipale regressie analyse) blijkt er geen significante bijdrage van de bacteriurie aan de bloeddruk te bestaan. De resultaten zijn dus grotendeels dezelfde als die voor de in paragraaf IV,7 weergegeven relatie tussen een aanwezige bacteriurie en de nierfunctie.

Een afwijkend beeld geeft echter een analyse van een al dan niet aanwezige

TABEL IV.9.1 GEMIDDELDE SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (in mm Hg) BIJ MEISJES EN JONGENS UIT PUK EN EPOZ

	PUK			EPOZ			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
<i>Meisjes</i>							
5 - 9 jaar	24	101	9	742	102	12	>0,30
10 - 14 jaar	39	106	9	691	114	13	<0,001
15 - 19 jaar	28	114	10	539	119	13	<0,02
20 - 24 jaar	16	117	10	284	118	13	>0,70
Totaal	107	109	9	2256	112	13	<0,005
<i>Jongens</i>							
5 - 9 jaar	17	99	10	740	102	11	>0,20
10 - 14 jaar	30	103	10	713	114	14	<0,001
15 - 19 jaar	8	113	17	521	127	14	>0,05
20 - 24 jaar	4	117	8	278	128	13	>0,05
Totaal	59	104	12	2252	115	13	<0,001

TABEL IV.9.3 GEMIDDELDE SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (in mm Hg) BIJ MEISJES MET OF ZONDER EEN BACTERIURIE

	Geen bacteriurie			Wel een bacteriurie			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 - 9 jaar	19	101	8	5	100	10	>0,90
10 - 14 jaar	36	107	8	3	103	14	>0,60
15 - 19 jaar	25	114	9	2	123	4	>0,10
20 - 24 jaar	14	118	11	2	118	6	>0,99
Totaal	94	109	11	12	108	13	>0,72

TABEL IV.9,2 GEMIDDELDE DIASTOLISCHE BLOEDDRUK (in mm Hg) BIJ MEISJES EN JONGENS UIT PUK EN EPOZ

	PUK			EPOZ			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
<i>Meisjes</i>							
5 - 9 jaar	24	61	9	742	68	11	<0,001
10 - 14 jaar	39	67	9	691	71	10	<0,02
15 - 19 jaar	28	71	8	539	74	10	>0,05
20 - 24 jaar	16	76	10	284	75	10	>0,70
Totaal	107	68	9	2256	71	10	<0,005
<i>Jongens</i>							
5 - 9 jaar	17	59	7	740	68	10	<0,001
10 - 14 jaar	30	67	8	713	70	10	>0,05
15 - 19 jaar	8	67	10	521	75	11	>0,05
20 - 24 jaar	4	76	6	278	78	11	>0,50
Totaal	59	65	9	2252	72	11	<0,001

TABEL IV.9,4 GEMIDDELDE DIASTOLISCHE BLOEDDRUK (in mm Hg) BIJ MEISJES MET OF ZONDER EEN BACTERIURIE

	Geen bacteriurie			Wel een bacteriurie			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 - 9 jaar	19	61	9	5	62	9	>0,80
10 - 14 jaar	36	67	8	3	63	7	>0,50
15 - 19 jaar	25	71	8	2	77	4	>0,30
20 - 24 jaar	14	76	9	2	78	16	>0,80
Totaal	94	69	10	12	68	11	>0,75

radiologische pyelonefritis. Tabel IV,9,5 toont dit voor de systolische bloeddruk. Een vergelijking van de totale groep laat een duidelijk significant verschil zien. De groep met een radiologische pyelonefritis heeft een hogere systolische bloeddruk dan de groep zonder een dergelijke afwijking.

TABEL IV,9,5 GEMIDDELDE SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (in mm Hg) BIJ MEISJES EN JONGENS BIJ AAN- OF AFWEZIGHEID VAN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS

	Geen radiol. pyelonefritis			Wel een radiol. pyelonefritis			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 - 9 jaar	24	102	10	6	99	7	> 0,50
10 - 14 jaar	44	104	9	19	119	8	< 0,02
15 - 19 jaar	16	112	11	11	115	9	> 0,30
20 - 24 jaar	5	116	11	9	118	9	> 0,70
Totaal	89	105	10	45	112	10	< 0,001

Wordt evenwel met behulp van een regressie analyse voor de leeftijd gestandaardiseerd dan blijkt de bijdrage van een aanwezige radiologische pyelonefritis op de systolische bloeddruk net niet significant te zijn.

Voor de diastolische bloeddrukken zien we iets soortgelijks (tabel IV,9,6). De totale leeftijdsgroep laat zien dat de groep met een radiologische pyelonefritis een significant hogere diastolische bloeddruk heeft dan die zonder radiologische pyelonefritis.

TABEL IV,9,6 GEMIDDELDE DIASTOLISCHE BLOEDDRUK (in mm Hg) BIJ MEISJES EN JONGENS BIJ AAN- OF AFWEZIGHEID VAN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS

	Geen radiol. pyelonefritis			Wel een radiol. pyelonefritis			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
5 - 9 jaar	24	61	9	6	63	8	> 0,40
10 - 14 jaar	44	65	8	19	72	6	< 0,001
15 - 19 jaar	16	70	8	11	71	10	> 0,70
20 - 24 jaar	5	76	10	9	74	5	> 0,60
Totaal	89	65	9	45	71	8	< 0,001

Bij meervoudige regressie analyse blijft deze significantie bestaan ($p < 0,05$).

Uit deze analyse blijkt tevens, dat het hebben van een radiologische pyelonefritis resulteert in een diastolische bloeddruk die gemiddeld 3,4 mm hoger is dan normaal. Een aanwezige radiologische pyelonefritis heeft dus zijn weerslag op de bloeddruk.

IV,10 Individuele respondent benadering

In de voorgaande paragrafen van dit hoofdstuk is als basis voor de analyse uitgegaan van een bacteriurie of een pyelonefritische afwijking op het IVP. In deze paragraaf willen we uitgaan van de nierfunctie of bloeddruk om zo een mogelijke relatie met bacteriurie of radiologische pyelonefritis te visualiseren. Voor deze analyse maken we gebruik van het serumcreatininegehalte, de glomerulaire filtratiesnelheid naar Counahan en de bloeddruk. Zoals eerder betoogd, zijn deze grootheden in dit onderzoek het meest betrouwbaar, bovendien zijn hiervan referentiewaarden uit EPOZ beschikbaar. De grens tussen een goede en een slechtere nierfunctie of bloeddruk wordt afgeleid van de EPOZ-waarden. Deze grens werd per geslacht en per leeftijdsgroep gesteld op een afwijking van één maal de standaarddeviatie van het EPOZ-gemiddelde. De statistische toetsing werd hier, in tegenstelling tot in de voorgaande paragrafen, eenzijdig uitgevoerd.

IV,10,1 Nierfunctie en bacteriurie

In tabel IV,10,1 is, uitgaande van de beide nierfuncties en de bloeddruk (= b.d.), de relatie met een bacteriurie onderzocht.

TABEL IV,10,1 RELATIE SLECHTERE NIERFUNCTIE EN/OF HOGERE BLOEDDRUK EN BACTERIURIE BIJ MEISJES

Classificatie	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie		Tot. n
	n	%	n	%	
Hoog serumcreat.	7	7,7	0	0	104
Lage GFR	10	11,1	0	0	103
Hoge syst. b.d.	5	5,2	0	0	108
Hoge diast. b.d.	6	6,3	1	8,3	108
Combinatie hoge b.d. en lage nierfunctie	0	0	0	0	103

Van de meisjes met een bacteriurie bleek er slechts één een verhoogde bloeddruk te hebben. Geen van de respondenten had in combinatie een verhoogde bloeddruk en een verlaagde nierfunctie. We hebben dus geen relatie kunnen vaststellen tussen een lage nierfunctie of hoge bloeddruk en een bacteriurie. Ter illustratie zijn hieronder in het kort enkele gegevens van een viertal respondenten

met een bacteriurie weergegeven. De overige tien meisjes met een bacteriurie verschilden niet wezenlijk van de hier beschreven respondenten.

Respondente A.D. (005) 18,6 jaar, behandeld in 1965 voor een sfinctersclerose zonder reflux.

Resultaten van het na-onderzoek:

Eerste kweek: E.coli; type O 92. Gevoelig voor: colistin, nitrofurantoin, negram, ampicilline, tetracycline en kanamycine. Ongevoelig voor: chloramfenicol, sulfafurazole en streptomycine. Dubieus gevoelig voor: sulfa/trimethoprim. Geen fluorescentie verricht.

Tweede kweek: E.coli; type O 21. Gevoelig voor: colistin, nitrofurantoin, negram, ampicilline, tetracycline en kanamycine. Ongevoelig voor: chloramfenicol, sulfafurazole en streptomycine. Dubieus gevoelig voor: sulfa/trimethoprim. Geen fluorescentie verricht.

De anamnese vermeldde geen cystitis en behoudens een frequente mictie waren er momenteel geen klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 965 mosm/kg, creatinineklaring = 162

ml/min/1,73m², serumcreatininegehalte = 62 µmol/l en GFR = 117 ml/min/1,73m²

Bloeddruk = 120/80 mm Hg.

IVP: geen afwijkingen.

Respondente M.d.V. (056) 20,5 jaar, behandeld in 1963 voor een sfinctersclerose zonder reflux.

Resultaten van het na-onderzoek:

Eerste kweek: E.coli; ontypeerbaar. Gevoelig voor: chloramfenicol, colistin, nitrofurantoin, sulfafurazole, negram, ampicilline, streptomycine, tetracycline, kanamycine en sulfa/trimethoprim. Geen fluorescentie verricht.

Tweede kweek: E.coli; type O 1 K 1. Gevoelig voor: chloramfenicol, colistin, nitrofurantoin, sulfafurazole, negram, ampicilline, streptomycine, tetracycline, kanamycine en sulfa/trimethoprim. Fluorescentie negatief.

De anamnese vermeldde geen cystitis en behoudens een drukkend gevoel in de onderbuik waren er momenteel geen klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 894 mosm/kg, creatinineklaring = 88

ml/min/1,73m², serumcreatininegehalte = 80 µmol/l en GFR = 88 ml/min/1,73m²

Bloeddruk = 114/67 mm Hg.

IVP: niet verricht.

Respondente A.B. (413) 10,2 jaar, behandeld in 1974 voor een meatusstenose en een distale urethrastenose met reflux.

Resultaten van het na-onderzoek:

Eerste kweek: E.coli; type O 22 K 13. Gevoelig voor: chloramfenicol, colistin, nitrofurantoin, negram, ampicilline, streptomycine, tetracycline, kanamycine en sulfa/trimethoprim. Dubieus gevoelig voor: sulfafurazole. Fluorescentie negatief.

Tweede kweek: E.coli; type O 22 K 13. Gevoelig voor: chloramfenicol, colistin, nitrofurantoin, negram, ampicilline, streptomycine, tetracycline, kanamycine en sulfa/trimethoprim. Dubieus gevoelig voor: sulfafurazole. Fluorescentie negatief.

De anamnese vermeldde wel een cystitis, maar er waren momenteel geen klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 723 mosm/kg, creatinineklaring = 95

ml/min/1,73m², serumcreatininegehalte = 53 µmol/l en GFR = 112 ml/min/1,73m²

Bloeddruk = 88/59 mm Hg.

IVP: geen afwijkingen.

Respondente L.V. (529) 12,3 jaar, behandeld in 1974 voor een distale urethrastenose met reflux.

Resultaten van het na-onderzoek:

Eerste kweek: E.coli; type O 1 K 1. Gevoelig voor: chloramfenicol, colistin, nitro-

furantoin, sulfafurazole, negram, ampicilline, streptomycine, tetracycline, kanamycine en sulfa/trimethoprim. Geen fluorescentie verricht.

Tweede kweek: E.coli; type O 1 K 1. Gevoelig voor: chloramfenicol, colistin, nitrofurantoin, sulfafurazole, negram, ampicilline, streptomycine, tetracycline, kanamycine en sulfa/trimethoprim. Fluorescentie negatief.

De anamnese vermeldde wel een cystitis, maar behoudens wat vage strangurieklachten momenteel geen andere klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 798 mosm/kg, creatinineklaring = 130 ml/min/1,73m², serumcreatininegehalte = 58 µmol/l en GFR = 113 ml/min/1,73m²
Bloeddruk = 109/59 mm Hg.

IVP: geen afwijkingen.

IV.10.2 Nierfunctie en radiologische pyelonefritis

In tabel IV,10,2 is, uitgaande van de beide nierfuncties en de bloeddruk, de relatie met een radiologische pyelonefritis onderzocht.

TABEL IV,10,2 RELATIE SLECHTERE NIERFUNCTIE EN/OF HOGERE BLOEDDRUK EN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS BIJ JONGENS EN MEISJES

Classificatie	Geen radiol. pyelonefritis		Wel een radiol. pyelonefritis		Tot. n
	n	%	n	%	
Hoog serumcreat.	4	4,4	4	9,1	136
Lage GFR	6	6,6	7	15,9	135
Hoge syst. b.d.	3	3,3	1	2,2	135
Hoge diast. b.d.	3	3,3	1	2,2	135
Combinatie hoge b.d. en lage nierfunctie	0	0	0	0	135

Evenals in paragraaf IV,10,1 bij de bacteriurie, hebben we ook hier geen significante verschillen tussen een lagere nierfunctie of hoge bloeddruk en een radiologische pyelonefritis kunnen constateren. Er bleek niemand te zijn die op alle vier de onderzochte punten hoog of laag normaal scoorde en bovendien een radiologische pyelonefritis had.

In paragraaf IV,6 werd vermeld, dat bij drie van de zeven meisjes met een (lichte) verslechtering op het IVP de afwijkingen geheel nieuw waren. Ter illustratie worden hieronder in het kort enkele gegevens van deze respondenten vermeld.

Respondente M.B. (004) 19,5 jaar, behandeld in 1964 voor een diafragma in de urethra zonder reflux.

Resultaten van het na-onderzoek: geen bacteriurie.

De anamnese vermeldde wel een cystitis, maar er waren momenteel geen klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 1025 mosm/kg, creatinineklaring = 103 ml/min/1,73m², serumcreatininegehalte = 71 µmol/l en GFR = 102 ml/min/1,73m²

Bloeddruk = 122/77 mm Hg .

IVP: de onderpool van de linker nier vertoont een licht lokaal schorsverlies, bovendien zijn de fornices iets afgerond. Het oude IVP toont met name in de linker onderpool geen afwijkingen.

Respondente D.v.d.M.M. (017) 18,8 jaar, behandeld in 1964 voor een sfinctersclerose met reflux.

Resultaten van het na-onderzoek: geen bacteriurie.

De anamnese vermeldde geen cystitis en er waren momenteel geen klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 1025 mosm/kg , creatinineklaring = 80 ml/min/1,73m² , serumcreatininegehalte = 75 µmol/l en GFR = 91 ml/min/1,73m²

Bloeddruk = 105/68 mm Hg .

IVP: de onder- en middenpool van de rechter nier vertoont een licht lokaal schorsverlies, bovendien zijn de kelkjes daar iets afgerond. Het oude IVP toont geen afwijkingen.

Respondente M.W. (465) 9,8 jaar, behandeld in 1974 voor een distale urethrastranose met reflux.

Resultaten van het na-onderzoek: geen bacteriurie.

De anamnese vermeldde geen cystitis en er waren momenteel geen duidelijke klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 657 mosm/kg , creatinineklaring = 35 ml/min/1,73m² , serumcreatininegehalte = 56 µmol/l en GFR = 104 ml/min/1,73m²

Bloeddruk = 102/50 mm Hg .

IVP: de onder- en middenpool van de linker nier vertoont een lokaal schorsverlies en afronding van de kelkjes. Het oude IVP toont met name rechts geen afwijkingen.

IV.10.3 Een respondente met een IVP-afwijking

In paragraaf II.9 werd vermeld dat er bij een respondente dusdanige afwijkingen op het IVP gevonden werden dat o.i. verwijzing nodig was. Het op ons verzoek vervaardigde IVP vertoonde nl. een verkalking in het kleine bekken links, met een diameter van ongeveer 5,5 cm. Föngenologisch werd hierop de differentiaal diagnose gesteld van een teratoom, een dermoidcyste of een neurogene tumor. Hierop volgde verwijzing naar de huisarts, die op zijn beurt naar de gynaecoloog verwees.

De gynaecoloog constateerde links naast de uterus een vaste, zeer mobiele tumor van ongeveer 5 cm doorsnede. Na een diagnostische laparoscopie, werd bij een laparotomie een verkalkt 'myoom' uit het linker ovarium geresceerd. Het histologisch onderzoek hiervan toonde een sterk verkalkte mesenchymale tumor waarvan het beeld bij een theco - fibroom past. Ter illustratie zijn hieronder enkele andere gegevens van deze respondente weergegeven.

Respondente D.B. (103) 15,8 jaar, behandeld in 1969 voor een distale urethrastranose plus meatusstenose met reflux.

Resultaten van het na-onderzoek: geen bacteriurie.

De anamnese vermeldde geen cystitis en er waren momenteel geen duidelijke klachten.

Nierfunctie: concentratieproef = 630 mosm/kg , creatinineklaring = 124 ml/min/1,73m² , serumcreatininegehalte = 79 µmol/l en GFR = 91 ml/min/1,73m²

Bloeddruk = 120/79 mm Hg .

IVP: behoudens de reeds eerder genoemde verkalking in het kleine bekken geen afwijkingen. Het oude IVP was helaas niet te achterhalen, zodat geen vergelijking mogelijk was.

HOOFDSTUK V

RESULTATEN VAN DE ABRO-GROEP

V.1 Inleiding

Reeds eerder kwamen 51 meisjes ter sprake die bij een onderzoek op asymptomatische bacteriuriën in Rotterdam (=ABRO) door Haag (1977) onderzocht waren. Deze meisjes bleken een afwijking te hebben, die overeen kwam met een van de diagnoses, zoals die in paragraaf II,1 beschreven zijn. Verder voldeden ze ook aan de andere ingangscriteria, met uitzondering van het behandelingsjaar. Hun behandeling vond namelijk plaats tussen 1971 en 1975.

Voor zover de gegevens van deze "ABRO-kinderen" bij ons bekend waren is de analyse op dezelfde wijze geschied als in hoofdstuk IV bij de "PUK-kinderen".

V.2 Nonresponse en verdeling van de leeftijd

Van de 51 meisjes die voor een heronderzoek benaderd werden, bleken er vijf op geen enkele wijze bereid te zijn hieraan mee te werken. Dit komt neer op een nonresponse van 9,8%. Tabel V.2,1 geeft de leeftijdsverdeling weer van respondenten en nonrespondenten.

TABEL V.2,1 VERDELING VAN DE LEEFTIJD BIJ DE RESPONSE VAN DE ABRO-MEISJES

Geb.jaar	Respondenten		Nonrespondenten	
	n	%	n	%
'60 - '64	20	43	1	20
'65 - '69	21	46	4	80
'70 - '74	5	11	0	0
Totaal	46	100	5	100

Deze verdeling vertoont geen significante verschillen in leeftijd tussen respondenten en nonrespondenten ($p > 0,20$).

De redenen van deze complete nonresponse was bij drie van de vijf niet bekend. De overige twee meisjes hadden bepaalde familie- of gezinsomstandigheden waardoor ze niet wensten te participeren. Geen van deze vijf nonrespondenten gaf aan nog of weer op enigerlei wijze onder controle te staan van een arts.

Een overzicht van de gehele response is weergegeven in tabel V,2,2. Van alle aangeschreven meisjes waren er 36 (74,5%) bereid volledig aan het na-onderzoek mee te werken. Hiermee liggen de nonresponse cijfers van de ABRO-meisjes in dezelfde orde van grootte als bij de PUK-kinderen.

TABEL V,2,2 OVERZICHT VAN DE RESPONSE VAN ABRO

Categorie	Aantal	
	n	%
Totaal aangeschreven	51	100,0
Weigert iedere medewerking	5	9,8
Respondenten en partiële respondenten	46	90,2
Werkt alleen aan kweek mee	3	5,9
	43	84,3
Wil geen IVP	7	13,7
Complete response	36	70,6

V,3 Bacteriurie

Bij vijf van de 41 responderende meisjes werd een bacteriurie gevonden. Het percentage van 11% is nagenoeg gelijk aan dat van het PUK-onderzoek. In alle gevallen werd een *E. coli* gevonden, geen enkele hiervan behoorde tot de serotypen die Mabeck (1971) in zijn artikel noemt.

De leeftijdsopbouw zoals die in tabel V,3 is weergegeven, is niet afwijkend van PUK. Er zijn geen leeftijdsverschillen tussen de PUK-meisjes en die van het ABRO.

V,4 Anamnestiche cystitis

Van 41 meisjes waren voldoende gegevens bekend om een relatie tussen een anamnestiche cystitis en een gevonden bacteriurie na te gaan. Vier van de vijf meisjes met een bacteriurie vertelden na de laatste controle nog eens een blaasontsteking te hebben gehad. Evenals bij de PUK-meisjes waren de aantallen hier erg klein (vgl. paragraaf IV,2). Er werd evenwel een duidelijk significant verband gevonden ($p < 0,05$), tussen de aanwezigheid van een bacteriurie en een cystitis in de anamnese (tabel V,4).

TABEL V.3 BACTERIURIEFREQUENTIE BIJ MEISJES UIT HET ABRO-ONDERZOEK

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
5 - 9 jaar	4	100	0	0
10 - 14 jaar	19	90	2	10
15 - 19 jaar	18	86	3	14
Totaal	41	89	5	11

TABEL V.4 RELATIE ANAMNESTISCHE CYSTITIS EN BACTERIURIE BIJ DE ABRO-MEISJES

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
Wel cystitis	8	22	4	80
Geen cystitis	28	78	1	20

V.5 Een druksensatie in de blaasstreek

Een mogelijk verband tussen een zwaar, drukkend gevoel in de onderbuik en een aanwezige symptoomarme bacteriurie kon bij 35 meisjes uit de ABRO-groep nagegaan worden. Tabel V.5 geeft de verdeling van deze cijfers weer. De kans dat de op grond van deze getallen gevonden verschillen op toeval beruisten was echter te groot ($p > 0,10$), om conclusies te mogen trekken. De gevonden specificiteit en sensitiviteit zijn voor deze groep respectievelijk 90% en 50%, hetgeen vergelijkbaar is met het PUK-onderzoek.

V.6 Ernst van de oorspronkelijke afwijking

Evenals bij de PUK-kinderen in paragraaf IV.4 werd ook bij de ABRO-kinderen nagegaan of er een relatie was tussen de bacteriurie enerzijds en de ernst van de oorspronkelijke afwijking anderzijds. De diagnose-indeling uit paragraaf IV.4 werd ook hier gebruikt, wat uiteindelijk tabel V.6 opleverde. Door de kleine aantallen zijn

TABEL V.5 RELATIE DRUKSENSATIE IN DE BLAASSTREEK EN BACTERIURIE BIJ DE ABRO-MEISJES

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
Wel druk	3	10	2	50
Geen druk	28	90	2	50

de gevonden verschillen in bacteriuriefrequentie niet significant, noch voor de totale tabel, noch voor de groepen met en zonder reflux ($p > 0,40$). We zien hier echter, evenals in het PUK-onderzoek, een relatief groot aantal meisjes met een bacteriurie in de groep met de minst ernstige afwijkingen.

TABEL V.6 RELATIE BACTERIURIE EN ERNST VAN DE AFWIJKING

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
Groep I	22	54	4	80
Groep II	10	24	0	0
Groep III	9	22	1	20

V.7 Addis-count

Bij de kinderen uit ABRO-gedeelte van het onderzoek kregen we slechts één maal verse urine. Er was dan ook maar één Addis-count per kind mogelijk. Hierdoor was het slechts 43 maal mogelijk een pyurie met een eventuele bacteriurie te vergelijken. De resultaten zijn weergegeven in tabel V.7.

Hoewel er door de kleine aantallen geen significante verschillen zijn, vinden we wel een specificiteit (92%) en een sensitiviteit (40%) die vergelijkbaar zijn met het PUK-onderzoek.

Het overige urine-onderzoek (pH, eiwit en dergelijke) leverde evenals bij het PUK-onderzoek geen vermeldenswaardige bijzonderheden op.

TABEL V.7 HET VOORKOMEN VAN EEN PYURIE BIJ ABRO-MEISJES MET OF ZONDER BACTERIURIE

	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie	
	n	%	n	%
Wel een pyurie	3	8	2	40
Geen pyurie	35	92	3	60

V.8 Radiologische pyelonefritis

Zoals we reeds eerder zagen hadden we bij 36 meisjes de beschikking over een IVP. Bij twintig (56%) hiervan werden in het geheel geen afwijkingen gevonden. Van de overige zestien hadden vier (11%) meisjes een verbeterd IVP en bij twee meisjes waren de pyelonefritische afwijkingen ten opzichte van het oude IVP verslechterd. Eén van deze twee meisjes had tevens een bacteriurie.

De relatie tussen een radiologische pyelonefritis enerzijds en een bacteriurie of urineweginfectie (tijdens de vervolperiode) anderzijds, wordt in tabel V.8 weergegeven. Hierbij werden geen significante verschillen gevonden ($p < 0,90$ en $p < 0,14$).

TABEL V.8 RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS BIJ ABRO-MEISJES MET EEN BACTERIURIE OF EEN URINEWEGINFECTIE TIJDENS DE VERVOLPERIODE

	Geen radiol. pyelonefritis		Wel een radiol. pyelonefritis	
	n	%	n	%
Wel een bacteriurie	3	60	2	40
Geen bacteriurie	17	55	14	45
Wel een urineweginfectie	3	33	6	67
Geen urineweginfectie	17	63	10	37
Totaal	20	56	16	44

V,9 Nierfunctie en bloeddruk

Ook bij de ABRO-meisjes hadden we de beschikking over een viertal reeds eerder beschreven mogelijkheden, waarmee een indruk van de nierfunctie verkregen kon worden. Evenals bij het PUK-onderzoek waren ook hier niet bij iedere respondent alle metingen (goed) uitgevoerd, zodat de totale aantallen van de gegevens kunnen verschillen.

De totale hier te analyseren groep bestaat uit maximaal 46 meisjes. Wanneer dan ook bij de analyse een onderverdeling naar de verschillende leeftijdscategoriën wordt gemaakt, zoals dat in hoofdstuk IV is gedaan, worden de aantallen in de diverse subgroepjes erg klein. We zijn dan ook gedwongen deze leeftijdsverdeling, in ieder geval in de presentatie, te laten vallen. Bij de analyse zal echter, daar waar mogelijk of noodzakelijk, gecorrigeerd worden voor een verschil in leeftijdsopbouw.

V,9,1 Nierfunctie en bloeddruk bij een bacteriurie

Tabel V,9,1 toont de verschillende gemiddelden van een aantal nierfunctiewaarden en de bloeddruk bij ABRO-meisjes met of zonder een bacteriurie. In deze weergaven

TABEL V,9,1 VERGELIJKING VAN DE NIERFUNCTIE EN BLOEDDRUK BIJ ABRO-MEISJES MET EN ZONDER BACTERIURIE, ONGESTANDAARDISEERD

	Geen bacteriurie			Wel een bacteriurie			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
Serumcreatinine in $\mu\text{mol/l}$	35	62,1	11,2	5	62,8	6,5	0,85
Concentratieproef in mosm/kg	32	745	123	5	773	132	0,68
Creatinineklaring in ml/min/1,73m ²	32	103	43	5	109	23	0,66
GFR (Counahan) in ml/min/1,73m ²	35	111	19	5	108	14	0,70
Syst. bloedd. in mm Hg	35	123	12	4	114	9	0,12
Diast. bloedd. in mm Hg	35	74	8	4	72	6	0,67

is niet gecorrigeerd voor een verschillende leeftijdsopbouw van de beide groepen.

Uit vergelijking van de cijfers wordt duidelijk, dat er geen belangrijke verschillen tussen de groep met een bacteriurie en die zonder bacteriurie bestaan.

Standaardiseren voor leeftijd, lengte en gewicht veranderde, zoals tabel V,9,2

laat zien, weinig aan de reeds gevonden verschillen. Ook hier werden geen significante verschillen gevonden.

TABEL V.9.2 VERGELIJKING VAN DE NIERFUNCTIE EN BLOEDDRUK BIJ ABRO-MEISJES MET EN ZONDER BACTERIURIE, GESTANDAARDISEERD VOOR LENGTE, GEWICHT EN LEEFTIJD

	Vershil tussen wel een bacteriurie en geen bacteriurie	p
Serumcreatinine in $\mu\text{mol/l}$	- 1,8	> 0,60
Concentratieproef in mosm/kg	- 2	> 0,95
Creatinineklaring in ml/min/1,73m ²	+ 9	> 0,60
GFR (Counahan) in ml/min/1,73m ²	- 2	> 0,80
Syst. bloedd. in mm Hg	- 11	> 0,05
Diast. bloedd. in mm Hg	- 4	> 0,30

Evenals in hoofdstuk IV bij de PUK-groep zijn we ook hier niet in staat geweest een nadelig effect van een bacteriurie op de nierfunctie of bloeddruk aan te tonen.

Een vergelijking tussen de creatinineklaring en de GFR (Counahan) zoals die ook in paragraaf IV,7.4 is gemaakt, gaf hier een soortgelijk beeld. De correlatiecoëfficiënt voor de totale groep ABRO-meisjes was 0,36, waarbij de richtingscoëfficiënt 0,25 bedraagt en het intercept 86 ml/min/1,73m². Er is dus geen wezenlijk verschil tussen de hier gevonden vergelijking en die in het PUK-onderzoek.

V.9.2 Nierfunctie en bloeddruk bij een radiologische pyelonefritis

In tabel V,9,3 worden de verschillende gemiddelden van een aantal nierfunctiewaarden en de bloeddruk bij ABRO-meisjes met of zonder een radiologische pyelonefritis weergegeven. Ook in deze tabel is geen rekening gehouden met de verschillen in leeftijdsopbouw van de beide groepen.

De gemiddelde waarden liggen vrij dicht bij elkaar en zijn dan ook nergens significant. Een standaardisatie naar leeftijd, lengte en gewicht (tabel V,9,4) geeft geen extra informatie. Het verschil in diastolische bloeddruk zoals dat bij de PUK-kinderen aanwezig was, is hier verdwenen. Een al dan niet aanwezige radiologische pyelonefritis laat bij de ABRO-meisjes geen significant meetbare verschillen zien in de hier onderzochte grootheden.

TABEL V,9,3 VERGELIJKING VAN DE NIERFUNCTIE EN BLOEDDRUK BIJ ABRO-MEISJES MET EN ZONDER RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS, ONGESTANDAARDISEERD

	Geen radiol. pyelonefritis			Wel een radiol. pyelonefritis			p
	n	\bar{x}_i	Sd.	n	\bar{x}_i	Sd.	
Serumcreatinine in $\mu\text{mol/l}$	19	60,4	8,4	16	63,8	12,5	0,37
Concentratieproef in mosm/kg	17	757	124	14	758	118	0,97
Creatinineklaring in ml/min/ $1,73\text{m}^2$	17	117	51	14	100	20	0,21
GFR (Counahan) in ml/min/ $1,73\text{m}^2$	19	113	11	16	107	22	0,27
Syst. bloedd. in mm Hg	20	124	13	14	121	11	0,37
Diast. bloedd. in mm Hg	20	73	8	14	74	9	0,88

TABEL V,9,4 VERGELIJKING VAN DE NIERFUNCTIE EN BLOEDDRUK BIJ ABRO-MEISJES MET EN ZONDER RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS, GESTANDAARDISEERD VOOR LENGTE, GEWICHT EN LEEFTIJD

	Verskil tussen wel een radiol. pn. en geen radiol. pn.	p
Serumcreatinine in $\mu\text{mol/l}$	+ 5,6	>0,10
Concentratieproef in mosm/kg	+ 9	>0,70
Creatinineklaring in ml/min/ $1,73\text{m}^2$	- 26	>0,10
GFR (Counahan) in ml/min/ $1,73\text{m}^2$	- 8	>0,10
Syst. bloedd. in mm Hg	- 4	>0,30
Diast. bloedd. in mm Hg	- 1	>0,80

V,10 Individuele respondent benadering

Evenals bij de PUK-kinderen is ook bij de ABRO-meisjes nagegaan of een verhoogde serumcreatinineconcentratie of bloeddruk of verlaagde GFR (Counahan) vaker resulteert in het hebben van een bacteriurie of pyelonefritische afwijkingen op het IVP. Hierbij zijn dezelfde grenzen aangehouden als in paragraaf IV,10. Tabel V,10,1 en V,10,2 geven de resultaten hiervan weer en tonen aan dat er geen positief verband tussen de onderzochte variabelen bestaat. Er blijken bovendien geen meisjes te zijn die voor alle vier de waarnemingen een hoog en/of laag normale uitslag hebben.

TABEL V,10,1 RELATIE SLECHTERE NIERFUNCTIE EN/OF HOGERE BLOEDDRUK EN BACTERIURIE BIJ ABRO-MEISJES

Classificatie	Geen bacteriurie		Wel een bacteriurie		Tot. n
	n	%	n	%	
Hoog serumcreat.	1	3	0	0	40
Lage GFR	1	3	1	20	40
Hoge syst. b.d.	12	35	0	0	39
Hoge diast. b.d.	4	12	0	0	39
Combinatie van hoge b.d. en lage nierfunctie	0	0	0	0	39

TABEL V,10,2 RELATIE SLECHTERE NIERFUNCTIE EN/OF HOGERE BLOEDDRUK EN RADIOLOGISCHE PYELONEFRITIS BIJ ABRO-MEISJES

Classificatie	Geen radiol. pyelonefritis		Wel een radiol. pyelonefritis		Tot. n
	n	%	n	%	
Hoog serumcreat.	0	0	1	6	35
Lage GFR	0	0	2	13	35
Hoge syst. b.d.	7	37	3	21	34
Hoge diast. b.d.	2	11	1	7	34
Combinatie van hoge b.d. en lage nierfunctie	0	0	0	0	34

HOOFDSTUK VI

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

VI.1 Inleiding

In dit proefschrift zijn de resultaten weergegeven van een na-onderzoek naar de nierfunctie en het vóórkomen van bacteriurie bij twee groepen kinderen. Deze beide groepen zijn niet geheel vergelijkbaar, omdat hun entree in het medisch kanaal niet gelijk is. De ABRO-meisjes (Asymptomatische Bacteriurie ROTterdam) zijn na een bevolkingsonderzoek behandeld en de PUK-kinderen (Postoperatief beloop van Urologisch behandelde Kinderen) kwamen op eigen initiatief naar aanleiding van klachten. Uit de resultaten, zoals die in hoofdstuk IV en V beschreven staan, zien we echter, dat er geen belangrijke verschillen tussen de beide groepen naar voren komen. In de navolgende bespreking zullen we dan ook, daar waar dit wenselijk is, de resultaten van de beide groepen samennemen. Op deze manier worden de conclusies door grotere aantallen kinderen beter onderbouwd.

VI.2 Response

Een belangrijk bezwaar dat aan nonresponse kleeft is het vóórkomen van selectie in de resterende groep respondenten (Lilienfeld,1976). Hierdoor kan een aanzienlijke vertekening van de resultaten optreden. Het was voor ons ten dele mogelijk na te gaan in hoeverre een dergelijke selectie was opgetreden. Het resultaat van de analyse op geslachts-, leeftijds- en controlestatusverschillen tussen respondenten en nonrespondenten bleek alleszins aanvaardbaar te zijn (paragraaf III,3,1).

De totaal door ons bereikte complete response bedraagt 72,2% (vgl. tabel III,3,6 en V,2,2). Dit getal is echter gedeflatteerd, omdat een belangrijk deel van de resterende 27,8% wordt veroorzaakt door die respondenten, die geen medewerking aan het intraveneus pyelogram (IVP) wilden verlenen. Dit is echter, gezien de aard van deze diagnostische ingreep, heel begrijpelijk. Het lijkt dan ook reëler en meer met de literatuur vergelijkbaar om deze IVP-weigeraars niet als nonrespondenten te classificeren. Op deze manier komen we voor PUK en ABRO gezamenlijk aan een response van 87,5%.

Er zijn slechts weinig vergelijkbare response-cijfers uit de nederlandse literatuur bekend. Een spiegeling van onze resultaten aan deze gegevens maakt echter geen grote verschillen zichtbaar. Oh en de Jong (1975) haalden bij een bacteriurie-onderzoek in een huisartsenpraktijk een response van 88,7%, de response in de vergelijkbare leeftijdsgroepen van het EPOZ (Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer) (1979) bedroeg 80,8% en werkend vanuit lagere scholen in Rotterdam bereikte Haag (1977) een response van 92,9%.

Een verklaring voor deze relatief goede response kan waarschijnlijk gevonden worden in de persoonlijke benadering van de respondenten. Oh en de Jong wijzen hier eveneens op. In het EPOZ kon deze individuele benadering en

daardoor de persoonlijke relatie door de omvang van de populatie niet zo intensief zijn. Een bijkomend positief punt in ons onderzoek is het eigenbelang van de (ouders van de) respondent bij een "extra" controle vele jaren na de behandeling.

De in dit verband hoge response van Haag kan waarschijnlijk voor een belangrijk deel verklaard worden doordat de kinderen vanuit de school werden benaderd en het onderzoek grotendeels op school werd uitgevoerd. In een soortgelijk onderzoek van Savage (1975) in Dundee (Schotland) bereikte hij zelfs 96% response.

Onderzoeken in de Verenigde Staten halen doorgaans een veel lagere response dan wij in Nederland gewend zijn. Zo werd bij de Framingham Study (Gordon,1959) een response van 69% gemeld. De reden hiervan is waarschijnlijk terug te voeren tot een verschil in organisatie van de maatschappij en het cultuurpatroon van de bevolking.

De waardering voor het onderzoek, zoals die in paragraaf III,4 is beschreven, sluit bij deze relatief hoge response goed aan. We zagen dat het onderzoek over het algemeen zeker niet als negatief werd ervaren. Ook de resultaten van de "ongerustheidsmeting" (paragraaf III,5) en de persoonlijke indruk wijzen in eenzelfde richting. De vrees dat onze activiteiten oude wonden zouden openrijten was hiermee ongegrond en het bleek dat de hele problematiek bij de ouders en hun kinderen minder gevoelig lag dan we aanvankelijk veronderstelden. Hiermee is dus niet gezegd dat een dergelijk na-onderzoek nooit psychische schade kan veroorzaken. Er zijn zeker aandoeningen waarbij dit wel het geval is. We moeten er echter voor waken respondenten of meer algemeen patiënten te veel te gaan bevoogden. De patiënt denkt vaak nuchterder over bepaalde zaken dan de praktiserend arts veronderstelt.

VI,3 Bacteriurie

Het eerste deel van de vraagstelling zoals die in paragraaf I,6 geformuleerd is, veronderstelt een verhoogde kans op het krijgen of houden van een (symptoomarme) bacteriurie bij kinderen die voor een urologische afwijking zijn behandeld. Haag (1977) vond namelijk bij 42% van de kinderen met een bacteriurie ook urologische afwijkingen. Andere auteurs vermeldden in 20 - 35% (tabel I,1) van de kinderen met een bacteriurie een reflux. Vanuit een andere hoek waren er eveneens aanwijzingen voor de bovenstaande veronderstelling. Verschillende schrijvers (Gillenwater,1979; Kersten Kraft,1977; Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group,1978 e.a.) constateerden een verhoogde bacteriurie-incidentie bij vrouwen met een bacteriurie in de anamnese in vergelijking met een controle-groep.

De resultaten zoals we die bij de meisjes uit het PUK- en ABRO-onderzoek vonden, waren hiermee dan ook in overeenstemming. Bij de meisjes werd een bacteriuriefrequentie van 11% vastgesteld. Dit is in vergelijking met de referentiepopulatie uit het EPOZ tien maal zo hoog.

Bij de jongens was een vergelijking minder goed mogelijk, omdat in ons onderzoek geen van de jongens een bacteriurie bleek te hebben. Uit niet gepubliceerde resultaten van het EPOZ blijkt dat er bij 800 jongens tussen de vijf en negentien jaar geen enkele jongen was met een bacteriurie. Wanneer het aantal jongens met een symptoomarme bacteriurie in ons onderzoek, evenals bij de meisjes, tien maal hoger zou zijn dan een vergelijkbare populatie, dan zouden we op grond van de cijfers die het EPOZ en de literatuur ons bieden, uit moeten komen op een percentage tussen de nul (Siegel,1980; EPOZ) en twee (Newcastle asymptomatic

bacteriuria research group,1975). Deze laatste 2% lijkt een vrij hoge schatting. Wanneer we echter hiervan uitgaan, komt dit in ons onderzoek neer op één jongen met een bacteriurie. Deze ene jongen hebben we niet gevonden, maar het moge duidelijk zijn dat hieraan geen conclusies verbonden kunnen worden. We kunnen echter wel stellen dat uit ons onderzoek blijkt, dat bij jongens die voor een lagere urinewegobstructie behandeld zijn de bacteriuriefrequentie zeker niet hoger uitvalt dan verwacht mag worden.

Er zijn een aantal verklaringen mogelijk voor deze verhoogde bacteriurie-frequentie bij de PUK- en ABRO-kinderen. In de literatuur zagen we reeds dat bij meisjes die eenmaal een bacteriurie hebben gehad een hogere incidentie gevonden wordt, dan bij meisjes zonder bacteriurie in de anamnese. Deze verhoogde gevoeligheid kan terug gevoerd worden op de waarneming dat het epitheel van het periurethrale gebied beter bacteriën vasthoudt (Kallenius,1978, Fowler,1977).

Een tweede, of misschien beter, een bijkomende uitleg, werd door Lindberg (1975) verwoord. Hij stelde dat de blaas van deze meisjes met een bacteriurie na de mictie een te groot residu had, waardoor het uitwassen van een hoeveelheid bacteriën slechter gebeurde. Het lijkt redelijk om in ieder geval bij de PUK-meisjes aan deze laatste verklaring wat meer gewicht toe te kennen. Er zijn immers bij al deze kinderen obstructieve afwijkingen geconstateerd die, door meer of minder ingrijpende operatieve ingrepen, verholpen zijn. In hoeverre deze obstructie heeft geresulteerd in een lichte, misschien niet geheel reversibele verandering van de blaasanatomie is niet nagegaan. Het is echter bekend dat een lagere urineweg-obstructie tot drukverhoging (Bakker,1967) in de blaas leidt en een verandering van de blaas-urethraovergang veroorzaakt (Bakker,1968) Een verklaring in het licht van deze punten lijkt dan ook zeer aannemelijk.

De anamnestiche gegevens over de cystitis geven eenzelfde tendens aan als de bacteriuriën. Er is weliswaar geen tienvoudig verschil gevonden, maar er zijn in het PUK- en ABRO-onderzoek samen significant meer (27,8%) meisjes met een cystitis in de anamnese dan in het EPOZ (17,6%) (tabel IV,2,1 en V,4). Deze significante verschillen verdwijnen wanneer we enkel naar de meisjes met een bacteriurie kijken namelijk 43% en 46% (tabel IV,2,2). De urologische voorgeschiedenis van de PUK- en ABRO-meisjes heeft hier blijkbaar geen invloed op. We kunnen echter wel stellen dat meisjes met een cystitis in de anamnese gepredisponeerd zijn om op een bepaald moment een symptoomarme bacteriurie te hebben. De reeds eerder geciteerde literatuur wees hier ook op.

VI,4 Druksensatie in de blaasstreek

De resultaten zoals die in de paragrafen IV,3 en V,5 staan beschreven, bevestigen het vermoeden dat een zwaar, drukkend gevoel in de onderbuik een begeleidend symptoom is van een symptoomarme bacteriurie. Bij de in dit onderzoek nagekeken kinderen bedraagt de specificiteit 88% en de sensitiviteit 44%. Deze resultaten maken het druksymptoom niet tot een goed diagnosticum om een symptoomarme bacteriurie op te sporen. We kunnen het als hulpmiddel echter wel gebruiken.

Bij de EPOZ-meisjes lagen de specificiteit en sensitiviteit op een ander niveau, namelijk 95,8% en 23%. Het lijkt echter niet opportuun daar conclusies aan te verbinden; het gaat hier immers om een geselecteerde groep (paragraaf IV,3). Het feit dat sensitiviteit en specificiteit nauw met elkaar samenhangen en elkaar omgekeerd evenredig beïnvloeden zien we hier echter goed gedemonstreerd. Een hogere sensitiviteit leidt tot een lagere specificiteit en omgekeerd (Valkenburg,1974).

VI,5 Selectie in de bacteriurie-groep

In paragraaf IV,4 zagen we, dat de groep PUK-meisjes met de minst ernstige afwijkingen de meeste bacteriuriën had. Op zich is dit uiteraard opmerkelijk; we moeten er echter rekening mee houden dat hier meerdere selectiemechanismen aan ten grondslag kunnen liggen.

Allereerst laat tabel IV,4,1 ons zien dat er een verschil in controleduur is tussen de meisjes met de minst ernstige afwijkingen (groep I) en die uit de groepen II en III met ernstigere afwijkingen. De kortere controleduur van de meisjes uit groep I heeft waarschijnlijk ook een kortere antibacteriële behandeling tot gevolg gehad, wat zich mogelijk voor een deel manifesteert in de hogere bacteriuriefrequentie.

Een vergelijking van de tabellen IV,1,2 en IV,4,3 leert ons dat er, in de groep meisjes die tussen 1963 en 1965 zijn behandeld, een overmaat meisjes uit groep I zit. We zien bovendien, dat 43% van de bacteriurie-meisjes behandeld is in de jaren 1963-1965. Naar verhouding had dit slechts 29% mogen zijn. In groep I zitten dus vrij veel meisjes die een leeftijd hebben van ongeveer 20 jaar. In een ander onderzoek (Valkenburg,1980) zien we dat er een duidelijke stijging van de bacteriuriefrequentie plaatsvindt na het vijftiende levensjaar. Een en ander kan dan ook deels verantwoordelijk zijn voor de hoge bacteriuriefrequentie in de PUK-meisjes uit groep I. Het feit dat er geen meisjes met een bacteriurie zijn die in 1969 behandeld waren, is hier waarschijnlijk voor een deel ook mee te verklaren. We zien namelijk een duidelijke afname van de bacteriuriefrequentie tussen het tiende en vijftiende jaar.

In het ABRO-gedeelte van dit onderzoek maken de kleine aantallen het onmogelijk vergaande conclusies te trekken. De resultaten zijn echter niet in tegenspraak met die van het PUK-onderzoek. Ook hier vinden we een opmerkelijk groot gedeelte van de meisjes met een bacteriurie in groep I (vier van de vijf). Over de controleduur waren geen gegevens bekend. De leeftijdsverdeling in de drie diagnosegroepen was grotendeels gelijk.

Uit het natuurlijk beloop van bacteriuriën is bekend, dat deze min of meer spontaan kunnen verdwijnen en ook weer geacquireerd worden (Valkenburg,1980; Savage,1975). Er wordt als het ware een sinusbeweging gevormd. Het is dus heel goed mogelijk dat we hier wat betreft de verdeling van de bacteriuriën over de diagnosegroepen, met een toevallsbevinding hebben te maken. Tabel IV,4,4 wijst ook in deze richting. Wanneer namelijk over een langere periode naar urineweginfecties wordt gezocht verdwijnen de eerder gevonden verschillen tussen de drie groepen.

VI,6 Urinesediment

De resultaten van de in de paragrafen IV,5 en V,7 beschreven urine-onderzoeken worden, vanwege de kleine aantallen in het ABRO-gedeelte, hier gezamenlijk besproken. Dit samennemen resulteert ten aanzien van een aan- of afwezige bacteriurie voor de meisjes in een sensitiviteit van 57% en een specificiteit van 88%. Ter vergelijking: deze cijfers liggen in dezelfde orde van grootte als de cijfers van de druksensatie in de onderbuik. We kunnen dan ook stellen dat het maken en beoordelen van een urine-sediment, zoals dat in dit onderzoek is uitgevoerd, wel een bijdrage kan leveren bij de opsporing van een symptoomarme bacteriurie, maar dat

de trefzekerheid niet al te groot is. We missen namelijk 43% van de meisjes met een bacteriurie en 12% van de meisjes heeft wel sedimentsafwijkingen zonder dat de urinekweek positief uitvalt. Bij eerder onderzoek komt men doorgaans tot dezelfde conclusie. In zijn proefschrift vermeldt Gaymans (1972) een aantal studies die een sensitiviteit van ongeveer 50% hebben en een specificiteit van omstreeks 90%. Zijn eigen resultaten liggen ook in deze orde van grootte.

Wat betreft de uitvoering van de Addis-count dient nog opgemerkt te worden dat in de literatuur doorgaans gedurende een periode van 12 tot 24 uur urine verzameld wordt. Een dergelijke lange periode was in dit onderzoek niet mogelijk. Een van de redenen hiervoor was dat in dezelfde urineportie een kweek gedaan moest worden. We hebben naar een gestandaardiseerde verzameltijd van twee uur gestreefd.

Op het verschil in specificiteit tussen de beide geslachten is reeds in paragraaf IV.5 ingegaan.

VI.7 Radiologische pyelonefritis

In niet alle studies uit de literatuur staan gegevens vermeld over het percentage radiologische pyelonefritiden dat bij een bacteriurie gevonden wordt. Nierschorsversmalling en/of kelkdeformatie wordt bij 14 - 23% van de meisjes met een bacteriurie gevonden (tabel I.1). Ook hier zijn bij de jongens vanwege het zeer kleine aantal bacteriuriën geen cijfers bekend.

In ons onderzoek werden geen duidelijke verschillen gevonden in het aantal radiologische pyelonefritiden bij de jongens (39,5%) en de meisjes (35,5%) (tabel IV.6.1 en V.8). We zien hierin wel een stijging van het aantal afwijkingen in vergelijking met de literatuur. Dit ongeveer tweevoudige verschil moet waarschijnlijk gezocht worden in de herkomst van de hier onderzochte groep. Al deze kinderen hadden immers urologische afwijkingen waarvoor ze behandeld waren en dit was bij de groepen zoals die in de literatuur beschreven staan niet het geval.

Op drie na waren bij alle kinderen reeds afwijkingen aanwezig ten tijde van de oorspronkelijke behandeling. Verreweg het grootste deel van deze radiologische pyelonefritiden zijn dus vroeg in het leven ontstaan. Van de drie meisjes met nieuwe IVP-afwijkingen kon slechts één zich herinneren een urineweginfectie gehad te hebben, geen van deze drie meisjes had op het moment van onderzoek een bacteriurie.

Tussen het hebben van een bacteriurie of het gehad hebben van een urineweginfectie enerzijds en het verslechteren van het radiologische beeld van de nieren anderzijds, kon geen verband worden aangetoond (tabel IV.6.2, IV.6.3 en V.8). Ook in de literatuur (paragraaf I.4) is men sterk geneigd een dergelijk afwijkend radiologisch beeld niet op te vatten als van infectieuze oorsprong, maar meer als een nefropathie als gevolg van een verhoogde druk of reflux. Of met deze laatste theorie de verslechtering van het radiologische beeld van de nieren bij de vier jongens en zeven meisjes uit het PUK-onderzoek (tabel IV.6.1) volledig verklaard kan worden, kon niet worden onderzocht. Hiervoor zou immers bij alle kinderen met een kelkdeformatie of schorsversmalling een cystogram gemaakt moeten worden. Het is echter wel duidelijk dat de aan- of afwezigheid van een bacteriurie geen verklaring voor deze verslechtering kan geven, terwijl in maximaal twee van de elf gevallen een anamnestiche cystitis als "oorzaak" kon worden aangemerkt.

VI.8 Nierfunctie bij de PUK-kinderen

Wanneer we de resultaten van het nierfunctieonderzoek, zoals die in de paragrafen IV.7 en V.9 beschreven staan, bekijken, valt op dat de kinderen uit het PUK-onderzoek over het algemeen een betere nierfunctie hebben dan de kinderen uit het EPOZ. We dienen er echter rekening mee te houden dat de hier onderzochte groep respondenten mogelijk qua gezondheidstoestand positief is geselecteerd ten opzichte van de referentiegroep uit de open populatie. Hier kunnen verschillende mechanismen aan ten grondslag liggen.

Bij het samenstellen van de onderzoekspopulatie werd een aantal selectiecriteria gehanteerd (paragraaf II.1). Er werd onder andere op gezondheid geselecteerd; de kinderen die immers volgens de gegevens in de status nog niet "genezen" waren verklaard, werden niet in het onderzoek opgenomen. De mogelijkheid bestaat dan dat die kinderen die een laag normale nierfunctie hadden langer werden gecontroleerd en dientengevolge niet of minder in ons onderzoek zijn opgenomen. Een dergelijke selectie op laag normale nierfuncties heeft in het EPOZ niet plaatsgevonden.

Een tweede vorm van bias werd mogelijk door de kinderarts, uroloog of huisarts geïntroduceerd. Deze artsen, maar ook de ouders van de hier bedoelde kinderen, zullen veel eerder geneigd zijn op (vage) klachten die wijzen op een urineweginfectie te reageren dan wanneer het kinderen betreft zonder urologische voorgeschiedenis. De in tabel IV.2,1 weergegeven verschillen in cystitisfrequentie tussen de PUK-kinderen en die van het EPOZ hangen hier mogelijk ook mee samen. Bij de PUK-kinderen zou het dus kunnen zijn dat een optredende infectie nauwelijks meer de kans krijgt om eventueel schade aan te richten.

VI.8.1 Serumcreatinine

De creatinineconcentratie in het serum wordt doorgaans als een vrij grove maat voor de nierfunctie gebruikt. Variabelen als geslacht, leeftijd, gewicht, spiermassa en dergelijke hebben hier een duidelijke invloed op en worden doorgaans bij de interpretatie van het serumcreatininegehalte nauwelijks meebeschouwd. De serumcreatinineconcentratie kan echter wel gebruikt worden om een globale indruk te verkrijgen van het peil waarop de nieren functioneren. Als zodanig zijn deze gegevens hier dan ook gebruikt.

Uit de diverse tabellen en figuren van paragraaf IV.7,1 wordt duidelijk dat er geen verschillen ten nadele van de PUK-kinderen zijn in vergelijking met de EPOZ-populatie. Daar waar er verschillen zijn vallen deze in het nadeel van het EPOZ uit. Bij de interpretatie hiervan moeten we echter erg voorzichtig zijn. Het lijkt niet zinvol om te veronderstellen dat de PUK-kinderen dusdanig goed zijn behandeld dat ze een betere nierfunctie hebben gekregen dan kinderen zonder urologische voorgeschiedenis. De verklaring van de discrepantie tussen de PUK- en EPOZ-waarden moet dan waarschijnlijk ook gezocht worden in de hiervoor genoemde selectiemechanismen. Een bijkomende oorzaak zou kunnen zijn dat de verdeling van lengte, gewicht, leeftijd en dergelijke in het EPOZ en PUK-onderzoek niet gelijk is, waardoor een vertekening optreedt, die in dit verband ten nadele van de EPOZ-populatie uitvalt.

Een verdeling bij de meisjes naar de aan- of afwezigheid van een bacteriurie of bij alle PUK-kinderen naar een aan- of afwezige radiologische pyelonefritis leverde eveneens geen verschil in serumcreatininegehalte tussen de groepen op. Evenmin was dit het geval wanneer voor lengte, gewicht en leeftijd gestandaardiseerd werd.

Uit het bovenstaande kunnen we concluderen dat wanneer met behulp van een grove maatstaf naar de nierfunctie van kinderen met een opgeheven lagere urinewegobstructie wordt gekeken er geen nadelig verschil is in vergelijking met kinderen zonder een dergelijke anamnese. We zien ook dat vijf tot vijftien jaar na de behandeling er geen verschil is tussen kinderen die op het moment van het na-onderzoek een bacteriurie of radiologische pyelonefritis hebben en kinderen die tijdens het na-onderzoek deze afwijkingen niet hebben.

VI.8.2 12-uursconcentratieproef

Voor het bepalen van het concentrerend vermogen van de nieren werd de voorkeur gegeven aan een klassieke dorstproef. De moderne DDAVP-test leek voor ons doel niet geschikt (paragraaf II.8.3). Aangezien er geen referentiegroep voorhanden was, hebben we arbitrair voor de osmolaliteit van de urine een grenswaarde van 750 mosm/kg aangehouden (paragraaf IV.7.2). Bij analyse bleek dat 25% van de PUK-meisjes en 38% van de PUK-jongens onder deze grenswaarde bleven. Deze kinderen zouden dus een concentrerend vermogen van de nier hebben wat duidelijk te slecht was. In een review-artikel meldt Wilson (1980) dat een verlaagd concentratievermogen karakteristiek is voor een obstructieve nefropathie, maar het leek ons onwaarschijnlijk dat een kwart tot een derde deel van onze onderzoekpopulatie dit zou hebben. Deze gedachte werd gesteund door het feit dat het serumcreatininegehalte, welke weliswaar een maat is voor de glomerulaire nierfunctie, als normaal moest worden beschouwd.

Een onderscheid naar bacteriurie (tabel IV.7.4) of naar radiologische pyelonefritis (tabel IV.7.5) wijst erop dat de grootte van de bovengeschetste "pathologische" groep niet reëel is. We hadden dan immers een duidelijk lagere osmolaliteit in de groep met radiologische afwijkingen verwacht, wat ook na standaardisatie niet het geval bleek te zijn.

Een verklaring voor de te lage uitslag van deze test moet waarschijnlijk gezocht worden in het niet goed uitvoeren hiervan. Een aantal maal werd door de respondenten zelfs spontaan gemeld dat er in de dorstperiode toch (abusievelijk) gedronken was.

We kunnen dan ook stellen dat een onderzoek naar het concentrerend vermogen van de nier op de manier zoals dat in dit onderzoek is uitgevoerd, weinig tot geen relevante informatie biedt. Wanneer er dan ook behoefte is aan een indruk over dit deel van de nierfunctie dient men naar andere testen uit te zien. Een goed alternatief lijkt ons de reeds eerder genoemde DDAVP-test, omdat de mogelijkheden voor patient-failure hierbij aanzienlijk minder zijn. Zo'n onderzoek zou dan evenwel (poli)klinisch uitgevoerd moeten worden, gezien de relatief lange en variabele tijd waarop na verstuiwen de maximale urineconcentratie bereikt wordt.

VI.8.3 24 uur urine verzamelen

Evenals bij de concentratieproef hadden we ook bij het bepalen van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) door middel van een creatinineklaring gegronde redenen aan te nemen dat dit niet erg betrouwbaar gebeurd was. Men moet hiervoor immers gedurende 24 uur alle urine opvangen en bewaren en het is zeker bij kinderen niet ondenkbaar dat er wel eens een urineportie vergeten wordt. In een aantal gevallen werd dit ook door de respondenten verteld. Ook bleek soms dat er door een misverstand teveel urine was verzameld. Daar waar dit bekend was werden de gegevens zo goed mogelijk gecorrigeerd, maar meestal was dit niet mogelijk. Uit de spreiding van de creatinineklaring (figuur IV.7.4) en de 24-uurscreatinine-

uitscheiding wordt eveneens duidelijk dat het gedurende een etmaal verzamelen van alle urine niet goed verloopt. Ook uit de standaarddeviatie kan worden afgeleid dat de verdeling niet biologisch "normaal" is (tabel IV.7.6 en IV.7.7). Deze standaarddeviaties bedragen 30 – 50% van het gemiddelde, terwijl de standaarddeviatie van de GFR (Counahan) wel de verwachte 10 – 15% laat zien.

Bij een onderzoek bij volwassenen naar de relatie tussen electrolyten-uitscheiding in de urine en de bloeddruk kwam Joossens (1980) eveneens tot de conclusie dat er fouten gemaakt worden bij het urine verzamelen.

In paragraaf IV.7.4 is ingegaan op de relatie tussen een berekende GFR (formule van Counahan) en die welke bepaald is door een creatinineklaring. We zagen hierbij dat de goede correlatie zoals die in de literatuur is gevonden in ons onderzoek afwezig is. Afgezien van het niet geheel vergelijkbaar zijn van de kinderen uit de onderzoeken in de literatuur en die in ons onderzoek, zal het slechte urine verzamelen hier toch ook wel debet aan zijn. Anderzijds moet in gedachten gehouden worden, dat in onze onderzoekpopulatie geen kinderen voorkomen met extreem lage filtratiesnelheden en de correlatieberekening overwegend plaats heeft gevonden binnen de normale spreiding van een nierfunctieproef.

VI.8.4 GFR (Counahan)

In de noemer van de formule zoals Counahan die voor het eerst publiceerde (1976) staat het serumcreatininegehalte. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de verschillen die we bij vergelijking van de serumcreatinineconcentratie tussen de PUK- en EPOZ-kinderen constateren, eveneens bij de berekende filtratiesnelheid aanwezig zijn. De correctie voor de lengte waarop de formule van Counahan eigenlijk berust, maakt de verschillen alleen maar groter. De PUK-kinderen blijken gemiddeld iets groter te zijn dan die uit het EPOZ. Doordat van slechts 25% van de PUK-kinderen de lengte in het behandelingsjaar bekend was, was het niet mogelijk na te gaan wanneer dit lengteverschil ontstaan is.

Het is uiteraard opmerkelijk dat er een zo duidelijk en significant verschil tussen de GFR(Counahan) van de EPOZ-kinderen en die van de respondenten uit het PUK-onderzoek optreedt. We mogen echter de reeds eerder geopperde selectie-mechanismen niet uit het oog verliezen. Deze spelen waarschijnlijk ook hier een belangrijke rol bij de verklaring van dit verschil.

Een verdeling naar de aan- of afwezigheid van een bacteriurie of een aan- of afwezige radiologische pyelonefritis levert, zoals uit het serumcreatininegehalte reeds verwacht mocht worden, wat betreft de GFR(Counahan) geen verschillen op tussen de groepen.

Resumerend kunnen we dan ook stellen dat er op basis van de glomerulaire filtratiesnelheid die met behulp van de formule van Counahan is berekend, geen nadelig verschil is tussen kinderen met een opgeheven lagere urinewegobstructie en kinderen zonder een dergelijke voorgeschiedenis. Een radiologische pyelonefritis of een bacteriurie die vijf tot vijftien jaar na de behandeling voor een lagere urinewegobstructie werd geconstateerd, bleek niet te resulteren in een lagere GFR(Counahan).

VI.9 Botleeftijd

Een vergelijking van de botleeftijden van de PUK-kinderen met en zonder radiologische pyelonefritis leert ons dat er geen meetbaar verschil tussen de beide

groepen kinderen naar voren komt (paragraaf IV,8). De totale groep PUK-kinderen kon alleen vergeleken worden met gegevens uit de literatuur. In 1978 publiceerden Venrooij-van Ysselmuiden en van Ipenburg data over skeletleeftijden bij Nederlandse kinderen. Wanneer onze resultaten in deze grafieken worden ingevuld, wordt duidelijk dat de PUK-kinderen geen achterstand hebben, evenmin is dit het geval ten opzichte van de gegevens van Tanner (1975). Het lijkt er zelfs op dat de PUK-kinderen iets boven de gemiddelden van Venrooij-van Ysselmuiden en van Ipenburg en Tanner uitkomen. Het was echter niet mogelijk dit idee statistisch te toetsen. Het geheel is echter wel in overeenstemming met het beeld wat we bij de bloeddruk en de nierfunctie zagen, waarbij de PUK-kinderen ook iets boven de verwachte waarden uitkomen. De meest waarschijnlijke verklaring kan ook hier weer gezocht worden in de eerder genoemde selectiemechanismen.

VI,10 Nierfunctie bij de ABRO-kinderen

In paragraaf V,9 zagen we dat er geen nadelig effect op de nierfunctie van de ABRO-kinderen gevonden werd wanneer er een bacteriurie aanwezig was of een radiologische pyelonefritis geconstateerd werd. Deze resultaten zijn dan ook geheel in overeenstemming met hetgeen er in de vorige paragraaf van dit hoofdstuk ten aanzien van de PUK-kinderen betoogd werd.

VI,11 Bloeddruk

De gegevens van de bloeddrukmeting vertonen dezelfde tendens als die welke we bij het nierfunctieonderzoek zagen. De resultaten van de bloeddrukmeting bij de PUK-kinderen blijken gunstiger uit te vallen dan bij de EPOZ-kinderen (paragraaf IV,9). Bij de interpretatie hiervan moeten we echter bedacht zijn op verschillen die ontstaan kunnen zijn door een iets andere benadering van de respondenten in het EPOZ en het PUK-onderzoek. Het verschil in waarnemers en het feit dat bij PUK de bloeddrukmeting thuis gebeurde is reeds genoemd. Daarnaast zijn de omgevingstemperatuur en het tijdstip van de bloeddrukmeting van belang (Joossens,1976). De bloeddrukmetingen in het PUK-onderzoek zijn voor het belangrijkste deel gedurende de ochtenduren van het voorjaar en de zomer uitgevoerd. Bij het EPOZ werden de bloeddrukken gedurende de dag en avonden gemeten en lag het onderzoek stil tijdens de (zomer)vacanties. Deze verschillen kunnen mede oorzaak zijn van de iets hogere bloeddruk bij de EPOZ-kinderen. De reeds enkele malen genoemde selectiemechanismen (paragraaf VI,8 en VI,8,1) kunnen ook hier een rol spelen. We moeten ons daarbij voorstellen dat een wat verhoogde bloeddruk aanleiding kan zijn tot frequentere of langere controle, met als gevolg een kleinere kans om in dit onderzoek opgenomen te worden.

De vaak significante verschillen tussen de bloeddrukken van de PUK-kinderen en die van het EPOZ (tabel IV,9,1 en IV,9,2) maken een verklaring in het licht van het bovenstaande het meest waarschijnlijk. De PUK-kinderen hebben immers over de hele linie een lagere bloeddruk, die moeilijk te verklaren valt uit hun medische anamnese.

Een verschil in bloeddruk ten nadele van de groep meisjes met een bacteriurie in vergelijking met de meisjes zonder bacteriën in de urine kwam hier niet naar

voren. In wezen zien we zowel bij de bloeddruk als bij de nierfunctieproeven hetzelfde beeld. Ook bij de analyse van het ABRO-gedeelte van dit onderzoek (tabel V,9,1 en V,9,2) wordt duidelijk dat een bacteriurie geen effect op de systolische of diastolische bloeddruk heeft.

Reeds lang is bekend dat pyelonefritische littekens bij kinderen een belangrijke oorzaak zijn van hypertensie (Still & Cotton, 1967; Breckenridge c.s., 1967). Enige bevestiging vinden we ook terug in ons materiaal. We zagen immers (tabel IV,9,5 en IV,9,6) dat het hebben van een radiologische pyelonefritis resulteerde in een hogere systolische en diastolische bloeddruk, in vergelijking met de groep kinderen zonder radiologische pyelonefritis. Na standaardisatie voor lengte, gewicht, leeftijd en geslacht verminderden deze verschillen weliswaar, maar er bleef voor de diastolische bloeddruk een significant verschil van 3,4 mm bestaan. In vergelijking met Wallace c.s. (1978) die een na-onderzoek uitvoerde bij patiënten die op chirurgische wijze voor een vesicoureteralereflux waren behandeld, zijn onze resultaten echter zeer gunstig. Hij vond namelijk een incidentie van hypertensie van 12,8%. De door ons gevonden IVP-afwijkingen waren doorgaans echter bijzonder gering (paragraaf IV,6).

Tenslotte dient nog te worden opgemerkt dat de bij de PUK-groep gevonden bloeddrukverschillen in het ABRO-vervolgonderzoek niet teruggevonden worden. Het is daar zelfs zo, dat er een (niet significant) verschil is ten voordele van de pyelonefritis-groep. We kunnen de mogelijkheid dan ook niet uitsluiten dat we in de PUK-groep met een toevalsbevinding te maken hebben.

VI,12 Slotbeschouwing

Op het eerste deel van de vraagstelling hebben we reeds in paragraaf VI,3 een antwoord gegeven. We zagen daar immers dat de door ons onderzochte meisjes een tien maal hogere kans op een bacteriurie hebben dan leeftijdsgenoten. Voor jongens viel een dergelijke uitspraak niet te bewijzen. Soortgelijke kansberekeningen zijn in de literatuur niet gepubliceerd. We zien echter bij verschillende auteurs (Lindberg, 1975; Haag, 1977; Cardiff-Oxford, 1978) dat ze na behandeling voor een symptoomarme bacteriurie een recurrence rate vinden van 15–30% in een vervolgperiode van 1–4 jaar. Deze getallen zijn niet zonder meer met onze resultaten te vergelijken. De door ons onderzochte groep heeft immers een andere voorgeschiedenis, is langer vervolgd en heeft waarschijnlijk meer therapie gehad. We kunnen echter wel stellen dat de in ons onderzoek onderzochte kinderen (meisjes) inderdaad een verhoogde kans hebben om op een bepaald moment een symptoomarme bacteriurie te hebben, maar dat deze kans zeker niet hoger en waarschijnlijk zelfs wat lager is, dan bij kinderen met enkel een symptoomarme bacteriurie in de anamnese.

Haag vermeldde in haar proefschrift (1977) een reeks van twaalf klachten en symptomen die bij een bacteriurie op verdere afwijkingen wijzen. Hierbij waren zeldzame symptomen als een palpabele blaas na de mictie en een abnormaal mictie patroon die een voorspellende waarde hadden van 100%, maar ook minder zeldzame symptomen als enuresis en frequente urineweginfecties met een voorspellende waarde van ongeveer 80%. De hypothese dat een bacteriurie die niet vergezeld wordt door de bovenbedoelde klachten en symptomen een fysiologisch-biologisch fenomeen is, wordt in dit onderzoek ondersteund. De bacteriuriën correleren immers in het geheel niet met op het IVP gevonden hoge afwijkingen, evenmin is er een verband met het vóórkomen van een urineweginfectie

in de anamnese. De serotypering van de E. coli en de fluorescentie bieden ook geen aanknopingspunten. Ondanks de hogere bacteriurie-prevalentie en het grotere aantal cystitiden in de anamnese, hebben deze kinderen als groep zeker geen slechtere nierfunctie of hogere bloeddruk dan een vergelijkbare groep kinderen zonder een lagere urinewegobstructie in de anamnese.

Met het oog op de voorkóming van terminaal nierfunctieverlies bij kinderen die voor een lage urinewegobstructie zijn behandeld, zijn er dan ook geen duidelijke redenen aanwezig om:

- a) regelmatig op bacteriuriën te screenen, of
- b) een toevalsbacteriurie zonder klachten te behandelen, of
- c) bij mensen zonder reflux regelmatig een controle-IVP te laten vervaardigen.

Voor de medicus practicus houdt dit in dat wanneer hij om wat voor reden dan ook bij kinderen met afwijkingen in de anamnese, zoals in dit proefschrift beschreven, een urinekweek doet, hij veel vaker een positieve uitslag zal vinden dan bij "normale" kinderen. Wat de consequentie moet zijn van een dergelijke positieve kweek zal afhangen van de individuele patiënt. Het is duidelijk dat er bij klachten of afwijkingen op een adequate manier behandeld moet worden. Wanneer de bacteriurie echter een toevallsbevinding is en er geen klachten of afwijkingen zijn, is een antibacteriële therapie niet zinvol. In het voorgaande zagen we immers dat enkel een bacteriurie geen gevolgen heeft voor de nierfunctie of bloeddruk en dat morfologische nierafwijkingen op het IVP hier evenmin aan kunnen worden toegeschreven. Als preventie voor nierinsufficiëntie heeft het dus geen zin om een symptoomarme bacteriurie te behandelen, vooropgesteld dat er geen reflux of andere anatomische afwijkingen aanwezig zijn. Het valt zelfs af te raden om bij een symptoomarme bacteriurie zonder afwijkingen een antimicrobiële therapie in te stellen. Bij een derde tot een zesde van de gevallen treedt immers ondanks behandeling een recidive op, zodat in ieder geval bij deze mensen het netto resultaat nul of zelfs negatief is. Van de mensen die dan als het ware voor niets behandeld zijn, worden door de therapie in meer of mindere mate patiënten gemaakt, wat toch zo veel mogelijk voorkómen moet worden. Daarnaast is altijd het gevaar aanwezig van resistentievorming bij de bacteriën, waardoor een eventuele latere, wel noodzakelijke behandeling moeilijker zal zijn.

Ik wil er nog op wijzen dat het bovenstaande betoog in eerste instantie opgaat voor de hier onderzochte groep en dat we bij generalisatie naar een ruimere patiëntenpopulatie ons bewust moeten zijn van de gevaren die hieraan kleven.

De oorzaak van het ontstaan van nieuwe IVP-afwijkingen bij drie kinderen in dit onderzoek, maar ook bij twee in het onderzoek van Haag (1977), blijft voorsnog onbekend, omdat er nog te weinig inzicht is in de volledige aetiologie van een radiologische pyelonefritis en de rol die een urineweginfectie daarbij speelt. Naast de gastfactoren (o.a. virulentie) spelen gastheerfactoren (afweer, epitheeladhesie en anatomische afwijkingen) een belangrijke rol. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat een bij de geboorte reeds bestaande urine-afvloedsbelemmering gecombineerd met een nog niet volledig functionerend anti-reflux mechanisme van de vesico-ureterale overgang, predisponeert tot locale beschadiging van het nierparenchym. De mate waarin een optredende infectie deze beschadiging zal veroorzaken of verergeren zal afhangen van een adequate blaasontleding en van de invasiviteit van het micro-organisme. Een op zich passagere infectie behoeft in dit opzicht niet ten detrimente te zijn.

Blijft de afvoerbelemmering bestaan, maar verdwijnt desondanks een voordien aanwezige (lichte) reflux, dan behoeft een door residu-vorming verhoogde kans op het behouden van een infectie niet persé een "hoge" beschadiging te geven. Wordt de lage obstructie opgeheven dan blijft de predispositie voor een urineweginfectie bestaan, maar zal het van het samenspel tussen gast- en

gastheerfactoren afhangen of er toenemende beschadiging van het nierparenchym ontstaat.

Zijn er reeds vroeg na de geboorte als gevolg van ernstige anatomische afwijkingen (waaronder ernstige reflux) parenchymveranderingen, dan zal progressie van deze "nephritis" ondersteund kunnen worden door herhaalde urineweginfecties, mogelijk zelfs als gevolg van darmbacteriën die weinig virulent zijn.

In dit opzicht kan een onderzoek bij kinderen met ernstige congenitale afwijkingen, waaronder afvloedbelemmeringen, mogelijk beter inzicht verschaffen in de relatie tussen urineweginfecties en pyelonephritis, dan wij bij de kinderen met minimale afwijkingen hebben gevonden.

Een "normale" groep mensen die gepredisponeerd is tot het krijgen van (hoge) urineweginfecties als gevolg van een afvloedbelemmering, zijn zwangere vrouwen. Bij hen zouden met name virulentie-factoren van de bacterie kunnen worden bestudeerd in relatie tot het optreden van een uit een symptomarme bacteriurie ontstane klinische zwangerschapspyelitis.

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft een onderzoek naar de relatie tussen symptoomarme bacteriuriën enerzijds en nierfunctiestoornissen en radiologische pyelonefritis anderzijds. Hiertoe zijn kinderen die vijf, tien of vijftien jaar geleden voor een lagere urinewegobstructie zijn behandeld, nogmaals onderzocht. Deze kinderen werden behandeld vanwege de klachten die ze naar aanleiding van hun lagere urinewegobstructie hadden. Het doel van deze studie is om na te gaan of een symptoomarme bacteriurie bij kinderen met een behandelde lagere urinewegobstructie een ongunstige prognose heeft. De resultaten bij deze kinderen werden vergeleken met die van kinderen die naar aanleiding van een screeningsonderzoek naar symptoomarme bacteriuriën voor een lagere urinewegobstructie zijn behandeld. Als referentiewaarden voor beide groepen worden de data gebruikt die bij een epidemiologische studie in de open bevolking zijn verkregen.

In deze samenvatting wordt het proefschrift hoofdstuksgewijs beschreven.

In **hoofdstuk I** wordt aan de hand van een literatuuroverzicht het begrip symptoomarme bacteriurie nader toegelicht. De kennis welke tot op heden aangaande de (symptoomarme) bacteriurie is ontwikkeld, wordt beschreven. Daarnaast wordt ingegaan op de relatie tussen infra-vesicale obstructies en bacteriuriën en op het verband met een vesico-ureterale reflux. Aldus wordt de vraagstelling van dit onderzoek geformuleerd en verantwoord.

In **hoofdstuk II** wordt de methode van onderzoek en de daarbij gebruikte techniek beschreven. De te onderzoeken kinderen waren oorspronkelijk voor een lagere urinewegobstructie in het Juliana Kinderziekenhuis in Den Haag of het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam behandeld. Zij werden voor dit na-onderzoek geselecteerd op grond van: leeftijd, diagnose, behandelingsjaar en het aanwezig zijn van een IVP en nierfunctie bepaling uit de tijd van de oorspronkelijke behandeling. De relevante gegevens werden in een zgn. ministatus overgenomen, waarna het adres met behulp van de burgerlijke stand is geverifieerd. In aansluiting hierop werden de ouders van de kinderen schriftelijk van het doel van het onderzoek op de hoogte gesteld en na hun toestemming werd een afspraak voor twee huisbezoeken gemaakt. Bij deze huisbezoeken werd een anamnese afgenomen en werden lengte, gewicht, polsfrequentie en bloeddruk gemeten. Voor de bloeddrukmeting is gebruik gemaakt van een random-zero sphygmomanometer. De nacht voorafgaand aan het eerste huisbezoek werd gebruikt voor een dorstproef en in het etmaal voor het tweede huisbezoek werd gedurende 24 uur alle urine opgevangen. Uit de creatinineconcentratie van de urine en het serumcreatininegehalte kon zo een creatinineklaring berekend worden. De glomerulaire filtratiesnelheid kon eveneens uit een formule volgens Counahan berekend worden; hiervoor was het niet nodig 24 uur urine te verzamelen. Tot slot werd bij ieder huisbezoek een midstreamportie vers geloosde urine meegenomen. Hiervan werden bepaald: pH, soortelijk gewicht, eiwit- en glucosegehalte. Er werd een Addis-count gedaan en een Uricult ingezet. Bij een positieve uitslag van de Uricult werd de soort en eventueel het type bacterie bepaald en het resistentiepatroon werd vastgelegd.

Wanneer de ouders en/of de respondent extra toestemming voor een controle-IVP en skeletfoto van de linker hand gaven, werden deze vervaardigd. Na afloop van het gehele onderzoek werden de resultaten gerapporteerd aan de respondent of zijn of haar ouders. De huisarts werd eveneens op de hoogte gesteld.

Naast de bovenbeschreven groep PUK-kinderen werd er ook een groep meisjes die naar aanleiding van een screeningsonderzoek op bacteriuriën op

urologische wijze behandeld waren (Asymptomatische Bacteriurie ROTterdam), aan hetzelfde na-onderzoek onderworpen.

Bij het Epidemiologisch Preventief Onderzoek in Zoetermeer (EPOZ) zijn, indien het betreffende onderzoek werd uitgevoerd, dezelfde technieken gebruikt als in onze studie, zodat deze gegevens als referentiewaarden gebruikt konden worden.

Een beschrijving van de onderzoekpopulatie wordt in **hoofdstuk III** gegeven. Er zijn 133 meisjes en 71 jongens aangeschreven die in leeftijd variëren tussen de vijf en 24 jaar. Van deze totale groep PUK-kinderen waren er slechts veertien (6,9%) niet bereid om op wat voor manier dan ook aan het na-onderzoek mee te werken. Hierbij waren zeven meisjes en zeven jongens. Er bleek in deze groep nonrespondenten geen selectie te zijn opgetreden wat betreft geslacht, leeftijd, diagnosecategorie of controlestatus.

Tevens worden in dit hoofdstuk de reacties van de respondenten en hun ouders op dit onderzoek beschreven. Hierbij kwam naar voren dat men over het algemeen positief tegenover het onderzoek stond. Men vond het doorgaans prettig dat er na verloop van tijd nogmaals een controle werd uitgevoerd. Slechts hoogst zelden bleken onze activiteiten ongerustheid te hebben opgewekt.

Hoofdstuk IV geeft de resultaten bij de PUK-kinderen weer. Ruim elf procent van de meisjes bleek een bacteriurie te hebben, wat neerkomt op een tienvoudige verhoging t.o.v. de vergelijkbare EPOZ-meisjes. Bij de 64 jongens werd geen enkele bacteriurie gevonden. Ook een anamnestiche cystitis bleek bij de PUK-meisjes significant vaker voor te komen (27,3 % t.o.v 17,6%). Deze cijfers kunnen echter vertekend zijn door een herinneringsbias. De getallen bij de jongens waren niet significant verschillend (respectievelijk 4,8% en 2,6%). De relatie tussen een anamnestiche cystitis en een bacteriurie die in EPOZ gevonden werd, leek bij de PUK-meisjes bevestigd te worden; door de kleine aantallen werd echter geen significantie bereikt.

Een symptoomarme bacteriurie ging bij de PUK-meisjes in 42% van de gevallen gepaard met een zwaar, drukkend gevoel in de onderbuik. Bij de EPOZ-meisjes was dit slechts 23%. De specificiteit in de beide groepen was respectievelijk 87% en 95,8%.

Bij een onderverdeling naar ernst van de oorspronkelijke diagnose kwam in eerste instantie naar voren dat in de groep kinderen met de minst ernstige afwijkingen de meeste bacteriurieën voorkwamen. Dit bleek echter voor een gedeelte op een leeftijdseffect te berusten. Wanneer echter ook de anamnestiche urineweginfecties in de analyse betrokken werden, verdwenen deze verschillen geheel.

De waarde van een pyurie, bepaald door middel van een Addis-count, was als diagnosticum voor een symptoomarme bacteriurie slechts gering: we vonden bij de meisjes een sensitiviteit van 60% en een specificiteit van 87,5%.

Bij 148 (72,5%) respondenten kon een IVP gemaakt worden, waarbij er bij 96 (64,8%) geen enkele afwijking gevonden werd. Elf (7,4%) IVP's toonden een geringe verslechtering t.o.v de oude foto's; drie hiervan waren geheel nieuw. Het was niet mogelijk een verband aan te tonen met een bacteriurie op het moment van onderzoek, of een ooit doorgemaakte cystitis.

Van de vier nierfunctiebepalingen waren het serumcreatininegehalte en de GFR volgens Counahan het meest betrouwbaar en bovendien vergelijkbaar met waarden uit EPOZ. We zagen hierbij dat de nierfuncties van de PUK-kinderen als groep zeker niet slechter waren dan die van de EPOZ-kinderen en voor sommige leeftijdscategorieën zelfs significant beter. Dit laatste kon hoogstwaarschijnlijk worden toegeschreven aan selectiemechanismen. De grootte van de standaard-

deviatie bij de resultaten van de 12-uursconcentratieproef en de creatinineklaring was dusdanig, dat aan de betrouwbaarheid sterk getwijfeld moest worden. Een vergelijking tussen de glomerulaire filtratiesnelheid volgens Counahan en de creatinineklaring bevestigde dit.

Een vergelijking binnen de PUK-groep maakt duidelijk dat er geen verschillen in nierfunctie gevonden worden ten nadele van de groep met een bacteriurie of met een radiologische pyelonefritis. Evenmin komen er in de groepen met een wat lagere nierfunctie meer bacteriurieën of IVP-afwijkingen voor. Een relatie met de botleeftijd werd ook niet aangetoond.

Het beeld dat bij een analyse van de bloeddrukken naar voren kwam was weinig afwijkend van het voorgaande. De PUK-groep als geheel had zeker geen hogere tensie dan de EPOZ-groep; vaak was de bloeddruk zelfs significant lager. Een onderscheid naar bacteriurie bracht ook geen verschil aan het licht, wel bleek de groep met radiologische tekenen van pyelonefritis een diastolische bloeddruk te hebben die 3,4 mm hoger was dan de groep zonder IVP-afwijkingen.

Aan het slot van dit hoofdstuk worden ter illustratie enkele respondenten beschreven.

In **hoofdstuk V** worden de resultaten van de 46 (90%) responderende ABRO-meisjes beschreven. Deze resultaten zijn, op marginale verschillen na, gelijk aan die welke we in de voorgaande twee hoofdstukken hebben gezien. De kleine maar niet wezenlijke verschillen kunnen verklaard worden uit de zeer kleine aantallen. Er dient nog wel opgemerkt te worden dat het verschil in diastolische bloeddruk dat we bij de PUK-kinderen met een al dan niet aanwezige radiologische pyelonefritis zagen, hier verdwenen is.

In **hoofdstuk VI** worden de resultaten bediscussieerd en een aantal conclusies getrokken.

De responsecijfers blijken redelijk overeen te stemmen met andere nederlandse getallen en de diverse reacties op dit onderzoek maken duidelijk dat de patiënt meestal nuchterder over een dergelijk na-onderzoek denkt dan de praktiserend arts vaak veronderstelt.

Uit het feit dat de PUK- en ABRO-meisjes een tien maal verhoogde bacteriuriefrequentie hebben wordt geconcludeerd dat deze meisjes een groter risico hebben om een bacteriurie te houden of er een te krijgen. Een verklaring wordt gezocht in een mogelijk licht veranderde blaasanatomie, of sterkere bacterieadhesie van het epitheel in het periurethrale gebied.

De druksensatie in de blaasstreek en ook de Addis-count worden bestempeld als hulpmiddel bij het stellen van de diagnose symptoomarme bacteriurie; als goed diagnosticum voldoen ze echter niet.

Het ongeveer twee maal verhoogd voorkomen van radiologische afwijkingen op het IVP in vergelijking met de literatuur, wordt verklaard uit de urologische voorgeschiedenis van deze kinderen, mede gezien het feit dat een bacteriurie of anamnestiche cystitis geen relatie hadden met de IVP-afwijkingen.

Op grond van de resultaten van de verschillende nierfunctietests wordt gesteld, dat er geen nadelige gevolgen voor de nierfunctie zijn gevonden voor de PUK-groep in zijn geheel of de groepen met een bacteriurie of radiologische pyelonefritis in het bijzonder. Het feit dat er soms een onverwacht verschil t.o.v. EPOZ in het voordeel van de PUK-kinderen wordt gevonden, moet gezien worden als een selectiefenomeen. De resultaten bij het onderzoek naar de bloeddruk en de skeletleeftijd bevestigen dit.

Tot slot worden er een aantal aanbevelingen gedaan waarvan de voornaamste inhoudt dat een symptoomarme bacteriurie zonder onderliggende

oorzaken als een fysiologisch-biologisch fenomeen beschouwd moet worden en daarom geen behandeling verdient.

SUMMARY

This thesis is a report of a follow-up study on the functional and morphological renal consequences of covert bacteriuria in children treated for a symptomatic lower urinary tract obstruction, five, ten or fifteen years ago. The aim of our study was to verify whether covert bacteriuria in children with treated lower urinary tract obstruction carried an unfavourable prognosis. Findings in these children were compared to findings in another follow-up of children with covert bacteriuria and treated lower urinary tract obstruction wherein treatment for the obstruction was subsequent to the discovery of covert bacteriuria in a population survey. The findings in both groups of children were compared with data from a cross-sectional study in the open population.

In this summary the thesis will be described chapterwise.

In **chapter I** the term "covert bacteriuria" is explained by means of a literature review. The knowledge that has been gained up till now about (covert) bacteriuria is presented. The relation between infra-vesical obstructions and bacteriuria is described and the connection with vesico-ureteral reflux is discussed. Thus the problem of this study is formulated and justified.

In **chapter II** the method of the examination and the techniques that have been used are described. Children who had been treated in the Juliana Childrens Hospital in the Hague and the Sophia Childrens Hospital in Rotterdam in 1963-1965, 1969 or 1974 were selected for follow-up. Other selection criteria were: age (max 10 years at initial treatment), diagnosis (lower urinary tract obstruction) and the availability of an urography and of renal function tests at the time of the primary treatment. The important data of each child were copied in a so called "ministatus" and the addresses were verified with the help of the municipalities. The parents of the children were informed by letter about the aim of the study. After their consent, an appointment was made for two housevisits. During these housevisits the medical history was obtained and height, weight, pulse rate and blood pressure were measured. For the blood pressure measurements a random-zero sphygmomanometer was used. The night before the first housevisit a twelve hour urinary concentration test was performed. During the 24 hour before the second housevisit all the urine had to be collected for a 24-hours creatinine clearance.

By the application of Counahan's formula it was also possible to calculate the glomerular filtration rate without 24 hour urine collection. At the end of each housevisit a midstream portion of freshly voided urine was collected for investigation of the pH, the specific gravity, the protein and glucose concentration. We also made an Addis-count and a bacterial culture on a Uricult slide. When the result of the Uricult test was positive, the species and type of bacteria were assayed and the pattern of antimicrobial resistance was determined.

After consent of the respondent and/or his or her parents a control urography and an X-ray of the left hand were made. At the end of the re-examination the results were reported to the respondent or his/her parents; the general practitioner was also given a full report.

In addition to the group of PUK-children (Postoperative follow-up of Urologically treated Children) another group of girls (ABRO = Asymptomatic Bacteriuria ROTterdam) were re-examined in the same way. These ABRO-girls were urologically treated in consequence of a screening study for covert bacteriuria.

Several of the tests we performed in our study were also done with the same technique in the Epidemiological Preventive Examination Zoetermeer (EPOZ), a

survey in the open population. We could use these open population data as reference for our study.

A description of the study population is given in chapter III. We approached 133 girls and 71 boys, whom at the time of our study varied in age between five and 24 years. From this total group of PUK-children fourteen (6.9%) were not willing to cooperate in any way. This group of nonrespondents consisted of seven girls and seven boys. They proved not to be selected with regard to sex, age, initial diagnosis or treatment status.

The opinion of the respondents and their parents about this study is also described in this chapter. In general, most persons felt positive about the whole study. They appreciated a re-examination after so many years. Only occasionally, our activities appeared to have induced anxiety.

Chapter IV describes the results for the PUK-children. More than eleven percent of the girls had bacteriuria, a ten fold increase as compared to the EPOZ-girls. None of the 64 boys had bacteriuria. The PUK-girls also had significantly more often cystitis in their medical history in comparison to the EPOZ-girls (27.3 against 17.6 %). However, these data might have been influenced by recall-bias. The figures for the boys did not differ significantly (4.8% and 2.6%). The significant relation which was found in the EPOZ study between cystitis in the medical history and the presence of bacteriuria, was confirmed in the PUK-girls; because of the small figures this was not significant.

In 42% of the PUK-girls covert bacteriuria was accompanied by a heavy, pressing feeling in the lower abdomen. The EPOZ-girls with bacteriuria had this feeling only in 23%. The overall specificity and sensitivity in both groups was 87% and 95.8%.

When a subdivision was made according to the severity of the original diagnosis, the group with least abnormalities had most bacteriuria. In part this appeared to be an age-effect. When the presence of cystitis in the medical history was entered into the analysis, the differences in bacteriuria rates disappeared.

The diagnostic value of pyuria, determined by way of an Addis-count, was low; the sensitivity was 60% and the specificity 87.5%.

In 148 (72.5%) of the respondents an urography could be performed. Ninety six (64.8%) of these films showed no abnormalities. On eleven (7.4%) some divergence in comparison with the previous X-ray's was seen. In three, new lesions compatible with radiographic pyelonephritis had emerged. It was not possible to show a relationship with bacteriuria at the moment of re-examination or with cystitis anytime in the medical history.

Of the four renal function tests the serum creatinine concentration and the glomerular filtration rate calculated according to Counahan were the most reliable. They were also comparable with data from EPOZ. The renal function of the PUK-children as a group was not worse than that of the EPOZ-children. In some age categories it was even better. Most probably this was due to selection mechanisms. The magnitude of the standard deviations of the results of the 12-hours concentration test and of the 24-hours creatinine clearance indicated that these results were unreliable. A comparison between the glomerular filtration rate according to Counahan and the creatinine clearance confirmed this.

A comparison within the PUK-group made clear that there were no differences in renal function at the expense of the group with a bacteriuria or with a radiologic pyelonephritis. Nor were there more bacteriurics or radiologic pyelonephritides in the groups with a somewhat lower renal function. No relation with bone age was found.

The analysis of the blood pressures gave a picture similar to the foregoing. The PUK-group as a whole did not have a higher blood pressure than the EPOZ-group; often it was significantly lower. Presence or absence of bacteriuria did not influence this. Nevertheless the group with radiologic signs of pyelonephritis appeared to have a diastolic bloodpressure wich was 3.4 mm higher than the group without urographic deviations.

The case histories of some respondents are described at the end of this chapter.

In chapter V the results of the 46 (90%) responding ABRO-girls are presented. Apart for some minor differences, the results are identical to those observed in the previous two chapters. The small, but not essential differences might be explained by the very small numbers. The difference in diastolic blood pressure in the groups with and without radiologic pyelonephritis was not confirmed.

In chapter VI the results are discussed and some conclusions are drawn.

The response rate is in accordance with other Dutch figures and the reaction to this study made it clear that the patient often feels less upset about a re-examination as described here than medical practitioners assume.

From the fact that the PUK and ABRO girls have a bacteriuria frequency wich is ten times higher than normal, we concluded that these girls carry a higher risk to develop or to keep a bacteriuria. A possible explanation might be a slightly altered bladder anatomy or a stronger adhesion of bacteria in the periurethral area.

Both the pressure sensation in the abdomen and the Addis-count support the diagnosis of covert bacteriuria, but they certainly are not very discriminating.

In comparison with the literature we found twice as much radiological abnormalities, wich can be explained by the urological history of these children. This explanation is confirmed by the fact that a bacteriuria or a cystitis in the medical history showed not to have a relation with urographic abnormalities.

From the results of the renal function tests we conclude that there are no deleterious consequences of bacteriuria with regard to renal function; neither in the total PUK-group, nor in the subgroups with bacteriuria or radiological pyelonephritis. The fact that we unexpectedly found that the PUK children on the average sometimes had better renal function than the EPOZ children, can be explained by selection phenomena. The results of the analyses of the blood pressure and bone age do confirm this selection phenomenon.

At the end some recommendations are made. The most important is that a covert bacteriuria whithout any other abnormalities or complaints has to be seen as a physiologic-biologic phenomenon. Consequently it does not deserve special attention nor treatment.

LITERATUUR.

- ABYHOLM, G. & MONN, E.: Intranasal DDAVP-test in the study of renal concentrating capacity in children with recurrent urinary tract infections. *Eur. J. Pediatr.* 130 : 149 – 154 (1979)
- ADDIS, T.: The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. *J. clin. Invest.* 2 : 409 – 415 (1925)
- ALWALL, N.: Pyuria; deposit in high power microscopic field – WBC/HPF – versus WBC/mm³ in counting chamber. *Acta Med. Scand.* 194 : 537 – 540 (1973)
- ARONSON, A.S. & SVENNINGSSEN, N.W.: DDAVP-test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch. Dis. Child.* 49 : 654 – 659 (1974)
- BAILEY, R.R.: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis – reflux nephropathy. *Clin. Nephrol.* 1 : 132 – 141 (1973)
- BAKKER, N.J.: Urologische afwijkingen bij de chronische urineweginfecties van het kind. *Stafleu's Wetenschappelijk Uitgeversmaatschappij N.V.* : pp 65 – 91 , Leiden (1967)
- BAKKER, N.J.: Aandoeningen in het urethro-trigonale gebied der urineblaas als oorzaak voor chronische, niet specifieke urineweginfectie bij het kind. *Academisch proefschrift* : Leiden (1968)
- BRECKENRIDGE, A., PREGER, L., DOLLERY, C.T., LAWS, J.M.: Hypertension in the young. *Quartley Journal of Medicine.* 36 : 549 – 563 (1967)
- BROD, J.: Study of renal function in the differential diagnosis of kidney disease. *British Medical Journal.* 3 : 135 – 143 (1971)
- CARDIFF-OXFORD BACTERIURIA STUDY GROUP: Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls; A four year follow-up study. *Lancet* 1 : 889 – 893 (1978)
- CARDIFF-OXFORD BACTERIURIA STUDY GROUP: Long-term effect of bacteriuria on the urinary tract in schoolgirls. *Radiology* 132 : 343 – 350 (1979)
- CENTRAAL BUREAU voor de STATISTIEK.: Bevolking der gemeenten van Nederland op 1 januari 1969. *Staatsuitgeverij 's Gravenhage* (1969)
- COLLENBURG, J.J.M. van: Kan de 24 uren creatinine clearance worden afgeschaft? *T. Kindergeneesk.* 46 : 20 – 23 (1978)

- COLLENBURG, J.J.M. van: Aspecten van nierfunctie-onderzoek bij kinderen. *Academisch proefschrift* : Rotterdam (1980)
- COUNAHAN, R., CHANTLER, C., GHAZALI, S., KIRKWOOD, B., ROSE, F. & BARRATT, T.M.: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch. Dis. Child.* 51 : 875-878 (1976)
- DIXON, W.J. & BROWN, M.B.: Biomedical computer programs P-series *University of California press*. Berkley, Los Angeles, London (1979)
- DODGE, W.F., WEST, E.F. & TRAVIS, L.B.: Bacteriuria in school children; Observations on outcome following detection in 110 girls. *Am. J. Dis. Child.* 127 : 364-370 (1974)
- DORHOUT MEES, E.J. & KUYTEN, R.H.: Reflux-nefropathie of pyelonefritis? Nieuw inzicht in een oud probleem. *Ned. T. Geneesk.* 122 : 1433-1436 (1978)
- EDELMAN, C.M., BARNETT, H.L., STARK, H., BOICHIS, H. & SOTIANO, J.R.: A standardized test of renal concentrating capacity in children. *Amer. J. Dis. Child.* 114 : 639-644 (1967)
- EGGERT, W.: Subvesikale Harnwegobstruktion bei Kinder als Ursache für die chronische Niereninsuffizienz. *Z. Urol. u. Nephrol.* 71 : 455-461 (1978)
- EMANS, S.J., GRACE, E. & MASLAND, R.P.: Asymptomatic bacteriuria in adolescent girls; I Epidemiology. *Pediatrics.* 64 : 433-437 (1979)
- EPIDEMIOLOGISCH PREVENTIEF ONDERZOEK ZOETERMEER: Algemeen *Vijfde voortgangsverslag, deel 1* (1979)
- EPIDEMIOLOGISCH PREVENTIEF ONDERZOEK ZOETERMEER: Bacteriurie *Vijfde voortgangsverslag, deel 5* (1979)
- FOWLER, Jr, J.E. & STAMEY, T.A.: Studies on introital colonization in woman with recurrent urinary infections. VII. The role of bacterial adherence. *J. of Urology.* 117 : 472-476 (1977)
- GADEHOLT, H.: Quantitative estimation of cells in urine. *Acta med.scand.* 183 : 369-374 (1968)
- GARROW, J.S.: Zero-Muddler for unprejudiced sphygmomanometry. *Lancet.* 2 : 1205 (1963)
- GAYMANS, R.: A prospective study of urinary tract infections in a dutch general practice. *Lancet.* : 674-677 (1976)
- GILLENWATER, J.Y.: Natural history of bacteriuria in schoolgirls. *New. Eng. J. Med.* 301 : 396-399 (1979)
- GORDON, T., MOORE, F.E., SHURTLEFF, D., et al: Some methodologic

problems in the long-term study of cardiovascular disease: Observations on the Framingham study. *J. Chron. Dis.* 10 : 186 – 206 (1959)

- GREENLAND, S.: Response and follow-up bias in cohort studies. *Am. J. Epidemiology* 106 : 184 – 187 (1977)
- GWINN, J.L. & BARNES, G.R.: Striated ureters and renal pelvis: preliminary report. *Am. J. Roentgenol.* 91 : 666 – 668 (1964)
- HAAG, H.J.: Een prospectief onderzoek naar het beloop van asymptomatische bacteriurie bij kinderen. *Academisch proefschrift* ; Rotterdam (1977)
- HODSON, C.J.: The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Radiology* 88 : 857 – 871 (1967)
- HUNYOR, S.N., FLYNN, J.M. & COCHINEAS, C.: Comparison of performance of various sphygmomanometers with intra-arterial blood-pressure readings. *British Medical Journal* 2 : 159 – 162 (1978)
- JOOSSENS, J.V., BREMS-HEYNS, E. & CLAESSENS, J.: The value of home blood-pressure recordings. A tool for epidemiological studies; Methodology and standardisation of non-invasive blood-pressure measurement in epidemiological studies; Proceedings of a workshop organized in Leuven (Belgium) on 6-7 December 1974. Edited by Prof. Dr. H. Kesteloot. *Directorate General "Research, Science and Education"*, Brussels (1976)
- JOOSSENS, J.V., CLAESSENS, J., GEBOERS, J. & CLAES, J.H.: Electrolytes and creatinine in multiple 24-hour urine collections (1970 – 1974); Epidemiology of arterial blood pressure. *Martinus Nijhof Publishers*, The Hague, Boston, London (1980)
- KALLENIUS, G. & WINBERG, J.: Bacterial adherence to periurethral epithelial cells in girls prone to urinary-tract infections. *Lancet* 2, : 540 – 543 (1978)
- KAPLAN, G.W. & KING, L.R.: Vesical Neck: Clinical pediatric urology, Edit: KELALIS, P.P., KING, L.R. & BELMAN, A.B.; *W.B. Saunders Company*: 292 – 300, Philadelphia, London, Toronto (1976)
- KASS, E.H.: Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans. Ass. Amer. Phys.* 69 : 56 – 64 (1956)
- KERSTEN KRAFT, J. & STAMEY, T.A.: The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine* 56 : 55 – 60 (1977)
- KRUPP, M.A., SWEET, N.J., JAWETZ, E., BIGLIERI, E.G. & ROE, R.L.: Physician's handbook. *Lange Medical Publications*, Los Altos, California: 147 – 149 (1976)
- KUNIN, C.M., ZACHA, E. & PAQUIN, Jr., A.J.: Urinary-tract infections in schoolchildren. *New. Eng. J. Med.* 266 : 1287 – 1296 (1962)

- KUNIN, C.M.: Emergence of bacteriuria, proteinuria and symptomatic urinary tract infections among a population of schoolgirls followed for 7 years. *Pediatrics* 41 : 968 – 976 (1968)
- KUNIN, C.M.: A ten year study of bacteriuria in schoolgirls; Final report of bacteriologic, urologic and epidemiologic findings. *J. Inf. Dis.* 122 : 382 – 393 (1970)
- KUNIN, C.M.: The natural history of recurrent bacteriuria in schoolgirls. *New. Eng. J. Med.* 282 : 1443 – 1448 (1970)
- KUNIN, C.M.: Epidemiology and natural history of urinary tract infection in school age children. *Ped. Clin. N. Am.* 18 : 509 – 528 (1971)
- LILIENTHAL, A.M.: Epidemiology. *Oxford University Press*, New York: 167 – 176 (1976)
- LINDBERG, U., CLAESSON, I., HANSON, L.A. & JODAL, U.: Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls; I Clinical and laboratory findings. *Acta Paediatr. Scand.* 64 : 425 – 431 (1975)
- LINDBERG, U., BJURE, J., HAUGSTVEDT, S. & JODAL, U.: Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls; III Relation between residual urine volume and recurrence. *Acta Paediatr. Scand.* 64 : 437 – 440 (1975)
- LINDBERG, U., JODAL, U., HANSON, L.A. & KAIJSER, B.: Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls; IV Difficulties of level diagnoses and the possible relation to the character of infecting bacteria. *Acta Paediatr. Scand.* 64 : 574 – 580 (1975)
- LINDBERG, U.: Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls; V The clinical course and response to treatment. *Acta Paediatr. Scand.* 64 : 718 – 724 (1975)
- LINDBERG, U., CLAESSON, I., HANSON, L.A. & JODAL, U.: Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls; VIII Clinical course during a 3 year follow-up. *J. Pediatrics.* 92 : 194 – 199 (1978)
- LORRIER, J.C. & VALKENBURG, H.A.: Quantitative urine culture by surface drop method. *Appl. Microbiol.* 18 : 57 – 63 (1969)
- LYON, R.P.: Distal urethral stenosis; Reviews in pediatric urology, Edit : JOHNSTON, J. & GOODWIN, W.E. ; *American Elsevier Publishing Company, inc.*: 3 – 23, New York (1974)
- MABECK, C.E., ORSKOV, F. & ORSKOV, I.: Escherichia coli serotypes and renal involvement in urinary tract infections. *Lancet* I 1312 – 1314 (1971)
- MCMAHON, B. & PUGH, T.F.: Epidemiology, Principles and Methods. *Little, Brown & Co.*, Boston (1970) pp 218 – 220
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: Recommended terminology of

- urinary-tract infection; Report by members of the medical research council bacteriuria committee. *British Medical Journal*. 2 : 717 – 719 (1979)
- MINISTERIE van VOLKSGEZONDHEID en MILIEUHYGIENE.: Overzichten van de gegevens van ziekenhuizen in Nederland over het jaar 1974. *Staatsuitgeverij's* Gravenhage (1977)
 - MUNDT, K.A. & POLK, B.F.: Identification of site of urinary-tract infections by antibody-coated bacteria assay. *Lancet* 2 : 1172 – 1175 (1979)
 - NEMETHOVA, V., LICHARDUS, B. & LEHOTSKA, V.: Erfahrungen mit einem DDAVP-Schnelltest zur Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit der Niere. *M Schr. Kinderheilk.* 125 : 165 – 167 (1977)
 - NEWCASTLE ASYMPTOMATIC BACTERIURIA RESEARCH GROUP: Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch. Dis. Child.* 50 : 90 – 102 (1975)
 - NIE, N.H., HULL, C.H., JENKINS, J.G., STEINBRENNER, K. & BENT, D.H.: Statistical package for the social sciences. *McGraw-Hill book company* New York (1970)
 - NORDEN, C.W. & KASS, E.H.: Bacteriuria of pregnancy – A critical appraisal. *Ann. Rev. Med.* 19 : 431 – 470 (1968)
 - OH, I.T. & JONG, J. de: Onderzoek naar asymptomatische bacteriurie in een huisartsenpraktijk. *Huisarts en Wetenschap* 18 : 400 – 401 (1975)
 - PASTEUR, L.: Examen du role attribue au gaz oxygene atmospherique dans la destruction des matieres animales et vegetales apres la mort. *Compt. Rend. Hebd.* 1 : 734 – 740 (1863)
 - RADO, J.P., MAROSI, J., BORBELY, L. & TAKO, J.: Individual differences in the antidiuretic response induced by DDAVP in diabetes insipidus. *Horm. Metab. Res.* 8 : 155 – 156 (1976)
 - RETIK, A.B. & MURDOCK, M.I.: Abnormalities of the lower urinary tract: Pediatric kidney disease, Edit: EDELMAN, Jr. CH.M.; *Little, Brown & Co.*: 1193 – 1200 , Boston (1978)
 - ROBERTS, A.P.: Some factors affecting bacterial colony counts in urinary infection. *Brit. Med. J.* 1 : 400 – 403 (1967)
 - ROBERTS, W.: On the occurrence of micro-organisms in fresh urine. *Brit. Med. J.* 2 : 623 – 625 (1881)
 - ROLLESTON, G.L., SHANNON, F.T. & UTLEY, W.L.F.: Follow-up of vesico-ureteric reflux in the newborn. *Kidney International* 8 : S59 – S64 (1975)
 - SAVAGE, D.C.L., WILSON, M.I., McHARDY, M., DEWAR, D.A.E. & FEE, W.M.: Covert bacteriuria of childhood; A clinical and epidemiological study. *Arch. Dis. Child.* 48 : 8 – 20 (1973)

- SAVAGE, D.C.L.: Natural history of covert bacteriuria in schoolgirls. *Kidney International* 8 : S90 – S95 (1975)
- SCHOLTMAYER, R.J.: Behandeling van vesico-ureterale reflux (follow-up van 100 kinderen). *T. Kindergeneesk.* 46 : 69 – 76 (1978)
- SCHOLTMAYER, R.J.: Vesicorenale reflux. *Ned. T. Geneesk.* 123 : 65 – 70 (1979)
- SCHWARTZ, G.J., HAYCOCK, G.B., EDELMAN, Jr., C.M. & SPITZER, A.: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 58 : 259 – 263 (1976)
- SIEGEL, S.R., SIEGEL, B., SOKOLOFF, B.Z. & KANTER, M.H.: Urinary infection in infants and preschool children. *Am. J. Dis. Child.* 134 : 369 – 372 (1980)
- SMELLIE, J., EDWARDS, D., HUNTER, N., NORMAND, I.C.S. & PRESCOD, N.: Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney International* 8 : S65 – S72 (1975)
- SMITH, D.R.: Critique on the concept of vesical neck obstruction in children. *J. A. M. A.* 207 : 1686 – 1692 (1969)
- STILL, J.L. & COTTOM, D.: Severe hypertension in children. *Archives of Disease in Childhood* 42 : 34 – 39 (1967)
- SVANBORG EDEN, C., ERIKSON, B. & HANSON, A.: Adhesion of *Escherichia coli* to human uroepithelial cells in vitro. *Infection and Immunity* 18 : 767 – 774 (1977)
- TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H., MARSHALL, W.A., HEALY, M.J.R. & GOLDSTEIN, H.: Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). *Academic Press* : London, New York, San Francisco (1975)
- THOMAS, V., SHELOKOV, A. & FORLAND, M.: Antibody-coated bacteria in the urine and the site of urinary-tract infection. *New. Eng. J. Med.* 290 : 588 – 590 (1974)
- UR, A. & GORDON, M.: Origin of Korotkoff sounds. *Am. J. Physiology.* 218 : 525 – 529 (1970)
- VALKENBURG, H.A.: Reumafactortests. *Ned. T. Geneesk.* 118 413 – 421 (1974)
- VALKENBURG, H.A.: Opsporing en behandeling van asymptomatische bacteriurie is epidemiologisch overbodig. In: Controversen in de geneeskunde. red. A. Querido & J. Roos, *Wetenschappelijke uitgeverij Bunge* : pp 295 – 304 , Utrecht (1980)
- VENROOIJ-YSSELMUIDEN van, M.E. & IPENBURG van, A.: Mixed

- longitudinal data on skeletal age from a group of Dutch children living in Utrecht and surroundings. *Annals of Human Biology* 5 : 359 – 380 (1978)
- WALLACE, D.M.A., ROTHWELL, D.L. & WILLIAMS, D.I.: The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteric reflux. *British Journal of Urology* 50 : 479 – 484 (1978)
 - WILSON, D.R.: Pathophysiology of obstructive nephropathy. *Kidney International* 18 : 281 – 292 (1980)
 - WINBERG, J.: Determination of renal concentration capacity in infants and children without renal disease. *Acta Paediatrica* 48 : 318 – 328 (1959)
 - WRIGHT, B.M. & DORE, C.F.: A random-zero sphygmomanometer. *Lancet*. 1 : 337 – 338 (1970)
 - ZOETHOUT, H.E.: Urineweginfectie bij kinderen: Nefrologie en kindergeneeskunde. red. R.A.M.G. Donckerwolcke, *Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij N.V.* : pp 39 – 54 , Leiden (1977)

WOORDENLIJST

BIAS = Een vooroordeel dat aanleiding geeft tot het systematisch waarnemen van andere omstandigheden of waarden dan de werkelijke.

BOUGIE A BOULE = Een staafvormig instrument waarmee de binnen diameter van de urethra gemeten kan worden.

COHORT = Groep mensen die een bepaald gemeenschappelijk kenmerk bezitten bijv. leeftijd of sociaal-ecomomische klasse.

CONVERSIE = Omzetting, transformatie.

DOKTERSDELAY = Tijd die verloopt vanaf het eerste contact tussen patiënt en arts, tot het instellen van de juiste behandeling.

\bar{x}_i = Het gemiddelde van alle individuele waarden.

INCIDENTIE = Aantal *nieuwe* ziektegevallen van een bepaalde ziekte gedurende een omschreven tijdvak.

MATCHEN = Een techniek om een referentiegroep te vormen, waarbij bij ieder individu uit de "studiegroep" een controlepersoon wordt gezocht die zoveel mogelijk overeenkomsten vertoont (bijv. geslacht, leeftijd, beroep, enz.) met de persoon uit de "studiegroep".

POINT PREVALENTIE = Aantal *bestaande* ziektegevallen van een bepaalde ziekte op een bepaald moment in de tijd.

PREVALENTIE = Aantal *bestaande* ziektegevallen van een bepaalde ziekte gedurende een omschreven tijdvak.

PROSPECTIEF ONDERZOEK = Onderzoek waarbij in een groep mensen wordt nagegaan of een bepaalde factor al dan niet aanwezig is, om daarna de mensen met en zonder deze factor in de tijd te vervolgen en te bepalen in hoeverre ziekte optreedt.

RECURRENCE RATE. = Het percentage nieuwe ziektegevallen bij mensen die voorheen reeds de ziekte gehad hebben.

Sd. = Standaarddeviatie; dit is een maat voor de spreiding van de individuele waarden rondom het gemiddelde.

SENSITIVITEIT = De waarschijnlijkheid dat de *aanwezigheid* van een bepaalde ziekte vastgesteld wordt met een bepaalde test of een bepaald symptoom.

SPECIFICITEIT = De waarschijnlijkheid dat de *afwezigheid* van een

bepaalde ziekte vastgesteld wordt met een bepaalde test of een bepaald symptoom.

TRIAL = Vorm van onderzoek waarbij het effect van een bepaalde behandeling of ingreep op de ziekte wordt onderzocht in vergelijking met een andere behandeling of ingreep.

DANKWOORD

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek is mogelijk gemaakt door een subsidie van de Nier Stichting Nederland en de gastvrijheid en medewerking van het Instituut Epidemiologie van de Erasmus Universiteit in Rotterdam.

Uiteraard hebben vele mensen meegewerkt aan de totstandkoming van dit proefschrift: dit zowel bij de financiering en voorbereidingen van het onderzoek als bij het verzamelen van de gegevens en de uitwerking hiervan. Aan allen die direct of indirect bij dit onderzoek betrokken zijn geweest wil ik graag mijn oprechte dank betuigen. Zonder de medewerking van deze mensen zou dit onderzoek niet mogelijk geweest zijn. Een aantal van hen wil graag speciaal noemen:

- Bij een onderzoek zoals hier beschreven is men in de eerste plaats afhankelijk van de medewerking van de respondenten. Ik zou dan ook graag mijn erkentelijkheid uitspreken tegenover al die respondenten en hun ouders welke me door hun medewerking van de benodigde gegevens hebben voorzien.
- Prof. Dr. H.A. Valkenburg, hoogleraar epidemiologie. Hans, naast de inspirerende begeleiding in elke fase van dit onderzoek ben ik bijzonder dankbaar voor de vele niet te verwoorden dingen die ik van je geleerd heb. Ik beschouw het als een voorrecht dat ik ruim drie jaar op je afdeling heb mogen werken en studeren.
- Mevr. Y.E.J.M. Jongepier-Geerdes. Yvonne, zonder jouw vlotte en altijd zeer aangename en vakkundige hulp zou dit onderzoek niet hebben kunnen verlopen zoals het nu gegaan is. Zowel bij de voorbereiding en de uitvoering van het onderzoek alsook bij de verwerking van de resultaten ben je een linker en rechter hand voor me geweest. Het hier gepresenteerde resultaat zou dan ook voor een deel als jouw werk beschouwd kunnen worden.
- Prof. Dr. R.J. Scholtmeijer, hoogleraar kinderurologie en Prof. Dr. H.K.A. Visser, hoogleraar kindergeneeskunde. U was beiden bereid om als co-referent het manuscript op een prettige en opbouwende wijze te bekritisieren.
- De kinderartsen en kinderurologen van het Juliana Kinderziekenhuis en het Sophia Kinderziekenhuis, met name Dr. J.E. Prinsen en Dr H.E. Zoethout. U gaf allen toestemming en medewerking om de patienten die oorspronkelijk bij U onder behandeling waren te benaderen voor dit na-onderzoek. Daarnaast had U waardevolle suggesties bij de opzet van het onderzoek.
- De dames en heren van de medische administratie van het Juliana Kinderziekenhuis en het Sophia Kinderziekenhuis, met name Hiske van der Meer en Erna Rietveld. Zonder jullie hulp zou ik nooit in staat zijn geweest de juiste patienten uit het statusarchief op te diepen.
- De röntgenologen, laborantes en medewerksters van de röntgenafdelingen van het Juliana Kinderziekenhuis en het Sophia Kinderziekenhuis. Uw hulp bij het vervaardigen, verslaan en versturen van de vele IVP's en handfoto's was onontbeerlijk.
- Mej C.M. Kuynders en Mej E. Kropff. Cillia en Elly, ik wil jullie graag hartelijk bedanken voor het vele type- (en daarmee vaak corrigeer-) werk, voor het

aannemen van talloze telefoontjes en de vele andere kleinere en grotere klussen, wat mij veel tijd en moeite heeft bespaard.

- De heren van de computerafdeling van het Instituut Epidemiologie. Bram, Leo en Leo, de programmatuur die jullie soms speciaal op mijn verzoek ontwikkeld hebben en de vele uitleg die daarbij nodig was om het me zelf te kunnen laten gebruiken zijn een geweldige hulp geweest. Ik zal dan ook met plezier terug denken aan jullie, je machine, je hulp en het vaak niet van ironie ontdane commentaar op mijn fouten.
- De dames en heren van het laboratorium van het Instituut Epidemiologie. Ton, Frank, Rene, Hilda, Gerda en Steventh, drie jaar achtereen ben ik met veel plezier jullie buurman geweest en kon ik dankbaar gebruik maken van de bepalingen die jullie voor me verrichten. Aan de vele verbale steekspelen die we hielden zal ik een aangename herinnering overhouden.
- De dames van de administratie van het Instituut Epidemiologie met name Jolanda Bekker-Wilthagen en Nannie Dijkstra-Ketting. De hulp die ik van jullie heb gekregen bij de opzet en het bijhouden van mijn administratie heb ik zeer gewaardeerd.
- Alle overige medewerkers van het Instituut Epidemiologie zowel in Zoetermeer als in Rotterdam. Jullie aanwezigheid, adviezen en hulp hebben de afgelopen periode tot een byzonder gezellige tijd voor me gemaakt.
- De heer F.R. de Swart en Drs L.M.M. van de Ven. Frans en Louis, voor de manier waarop jullie het manuscript op stijl-, schrijf- en andere fouten hebben gecorrigeerd ben ik zeer dankbaar.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 9 mei 1953 in Breda geboren. In 1971 haalde hij aan het Mgr. Frencken College in Oosterhout het HBS-b diploma. In datzelfde jaar begon hij met de medische studie aan de latere Erasmus Universiteit in Rotterdam waar in 1978 het artsdiploma werd verkregen.

In de periode van 1-8-1974 tot 1-10-1976 was hij als part-time docent Anatomie-Fysiologie verbonden aan de Rotterdamse School voor de Opleiding tot Verpleegkundigen, de Zr. Engelberts Stichting.

Van 15-4-1978 tot 1-1-1981 was hij verbonden aan het Instituut Epidemiologie, waar hij onder leiding van Prof. Dr. H.A. Valkenburg het onderzoek heeft verricht wat in dit proefschrift beschreven staat.

In het tijdvak 15-4-1981 tot 1-10-1981 heeft hij zich, wederom aan het Instituut Epidemiologie, op verzoek van de Vereniging van Revalidatiecentra in Nederland beziggehouden met een onderzoek naar de toekomst van de kinderrevalidatie in Nederland.

Vanaf 1-10-1981 is hij werkzaam op de afdeling Neurochirurgie van het AZR-Dijkzigt.