

**Langzeitoutcome des Nephrotischen Syndroms  
des Kindes- und Jugendalters  
- Eine Querschnittsstudie im Langzeitverlauf -**

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

Rebekka Hagemann  
aus Soest

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. M. J. Lentze
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Düsing

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.01.2012

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde,  
Kinderklinik und Poliklinik (Allgemeine Pädiatrie) der Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. M. J. Lentze

Ursula Aberfeld gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
<b>1. Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1 Definitionen	10
1.2 Epidemiologie	12
1.3 Ätiologie	13
1.4 Pathophysiologie	13
1.5 Immungenetik	13
1.6 Pathologische Anatomie	14
1.7 Klinische Symptome	15
1.8 Laborbefunde	15
1.8.1 Urinveränderungen	15
1.8.2 Blutveränderungen	16
<b>2. Probanden und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1 Auswahl der Patienten	19
2.2 Patienten mit SSNeS	21
2.3 Definitionen und Klassifikationen	22
2.4 Behandlungsprotokolle	23
2.5 Datenerhebung	24
2.5.1 Auswertung der Krankenakten	24
2.5.2 Anamnesebogen	25
2.5.3 Besuch in der Kinderklinik	26
2.6 Methoden der Analysen der Labordaten, Untersuchung und der Sonographie	26
2.7 Statistische Auswertung	30
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1 Krankheitsverlauf	31
3.2 Rezidivhäufigkeit und Geschlecht	34
3.3 Ethnik	35
3.4 Familiäres Nephrotisches Syndrom	35
3.5 Patienten mit jungem Alter bei Erstmanifestation	35
3.6 Patienten mit frühem Rezidiv	36
3.7 Geburtsgewicht	37
3.8 Patienten mit häufigen Rezidiven	38

3.9 Rezidive im Erwachsenenalter	39
3.10 Beobachtungszeitraum und Alter bei Erhebung	40
3.11 Immunsuppressive Therapie	41
3.12 Renale Morbidität	42
3.13 Knochenstoffwechsel	44
3.14 Fett- und Glucosestoffwechsel	46
3.15 Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems	49
3.16 Immunologie, Allergologie und Inflammation	51
3.17 Maligne Erkrankungen	53
3.18 Ophthalmologische Erkrankungen	53
3.19 Komorbiditäten in der Kindheit	54
3.20 Wachstum und Gewicht	55
3.21 Familienplanung, Fertilität und Schwangerschaften	57
3.22 Sozialanamnese und beruflicher Werdegang	58
3.23 Ärztliche Weiterbehandlung	59
3.24 Ergebnisse SRNeS	61
3.24.1 Patienten ohne Nierentransplantation	61
3.24.2 Patienten mit Nierentransplantation	62
3.24.3 Größe und BMI	63
3.24.4 Sozialanamnese und beruflicher Werdegang	63
<b>4. Diskussion</b>	<b>64</b>
4.1 Methodenkritik	64
4.2 Krankheitsverlauf	64
4.3 Geschlecht und familiäres Auftreten	66
4.4 Geburtsgewicht	66
4.5 Nierenfunktion	67
4.6 Knochenstoffwechsel	68
4.7 Fettstoffwechsel	68
4.8 Kardiovaskuläre Erkrankungen	69
4.9 Endgröße und BMI	70
4.10 Allergien und IgE - Erhöhung	71
4.11 Steroidinduzierte Katarakt	71
4.12 Familienplanung und Beruf	72
4.13 Fertilität	73

4.14 Schwangerschaft	73
4.15 Zusammenhang zwischen SSNeS und Erkrankungen im Erwachsenenalter	74
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>77</b>
Patientenanschreiben	77
Patienteninformation	78
Anamnesebogen	80
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH:	Adrenokortikotropes Hormon
ADH:	Antidiuretisches Hormon
ALT:	Alanin-Aminotransferase
AMP:	2-Amino-2-methyl-1-propanol
AP:	Alkalische Phosphatase
APN:	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie
BMI:	Body Mass Index
CrP:	C-reaktives Protein
DGKJ:	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DPD:	Desoxypyridinolin
E:	Einheit
ELISA:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EM:	Erstmanifestation
ESPED:	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
FSGS:	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c:	Prozentualer Anteil des glykosylierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin
HDL:	High density lipoproteins
HLA:	Human leucocyte antigen
HPLC:	High performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
IFCC:	“International Federation of Clinical Chemistry”, Referenzmethode der IFCC zur Bestimmung der ALT
Ig:	Immunglobulin
ISKDC:	International Study of Kidney Disease in Children
IUGR:	Intrauterine Wachstumsretardierung (Intrauterine Growth Retardation)
K/DOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (National Kidney Foundation)
KOF:	Körperoberfläche
LDL:	Low density Lipoproteins

MCNS:	Minimal Change Nephrotic Syndrome (Minimale Glomerulusveränderungen)
MCV:	Mittleres korpuskuläres Volumen
MW:	Mittelwert
N:	Anzahl
NB:	Nierenbecken
NeS:	Nephrotisches Syndrom
PY:	Packungsjahr (pack year, Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre)
R:	„Range“ (Spannweite)
SD:	Standardabweichung (Standard Deviation)
Height-SDS:	Maß für die Standardabweichung der Größe
SDS-Page:	Sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel
SRNeS:	Steroidresistentes Nephrotisches Syndrom
SSNeS:	Steroidsensibles Nephrotisches Syndrom
TSH:	Thyroid stimulating hormone (Thyroidea-stimulierendes Hormon)

## 1. Einleitung

### 1.1 Definitionen

Das Nephrotische Syndrom (NeS) im Kindes- und Jugendalter ist definiert als Proteinurie  $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup>/h, kombiniert mit einer Hypoalbuminurie von  $\leq 25$  g/l (ISKDC, 1981; Nash et al., 1992). Meistens assoziiert sind Ödeme und Hyperlipidämie und auch Oligurie und Aszites. Diese Symptome gehören jedoch nicht obligat zur Diagnose des NeS.

Im Kindesalter sind 90 % der Nephrotischen Syndrome ohne erkennbare Ursache, d.h. idiopathisch (primär). Davon zu unterscheiden sind symptomatische (sekundäre Formen) des NeS (Cameron und Glassock, 1988), die im Rahmen einer Systemerkrankung oder bedingt durch Medikamente und Toxine auftreten. Sekundäre Formen machen im Kindesalter 10 % aller Patienten mit NeS aus (Schärer, 2002).

Zur näheren Beschreibung des idiopathischen Nephrotischen Syndroms sind einheitliche Definitionen gebräuchlich, die den Verlauf charakterisieren (s. Tabelle 1).

<b>Terminus</b>	<b>Definition</b>
<b>Remission</b> ("response")	Proteinurie < 4 mg/m <sup>2</sup> /h oder Albustix-Probe im Morgenurin negativ oder Spur an 3 aufeinander folgenden Tagen
<b>Vollremission</b>	Remission mit Normalisierung des Serumalbuminspiegels (> 35g/l)
<b>Rezidiv</b> ("relapse")	Proteinurie > 40 mg/m <sup>2</sup> /h (ca. 1g/m <sup>2</sup> /Tag) oder Albustix-Probe im Morgenurin ++ oder stärker positiv an 3 aufeinander folgenden Tagen
<b>Primär steroidsensibler Patient</b> ("initial responder")	Patient, der nach 4-wöchiger Standardinitialtherapie mit Prednison eine Remission zeigt
<b>Primär steroidresistenter Patient</b> ("initial non-responder")	Patient, der nach 4-wöchiger Standardinitialtherapie mit Prednison keine Remission zeigt
<b>Spät-steroidresistenter Patient</b> ("late non-responder")	Ursprünglich steroidsensibler Patient, der bei einem späteren Rezidiv nach einer 4-wöchigen Standardrezidivtherapie mit Prednison keine Remission zeigt
<b>Patient mit seltenen Rezidiven</b> ("infrequent relapser")	Primär steroidsensibler Patient, der in den ersten 6 Monaten nach Ansprechen auf Prednison weniger als 2 Rezidive zeigt
<b>Patient mit häufigen Rezidiven</b> ("frequent relapser")	Primär steroidsensibler Patient, der in den ersten 6 Monaten nach Ansprechen auf Prednison 2 oder mehr oder innerhalb irgendeiner 12-Monats-Periode 4 oder mehr Rezidive zeigt
<b>Steroidabhängiger Patient</b> ("steroid-dependent patient")	Patient mit 2 aufeinander folgenden Rezidiven, die bereits unter einer Standardrezidivbehandlung mit Prednison oder innerhalb von 2 Wochen danach auftreten

Tabelle 1: Definitionen beim idiopathischen nephrotischen Syndrom im Kindesalter, in Anlehnung an die International Study of Kidney Disease in Children und die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie (Schärer, 2002)

Klinisch werden steroidensible von steroidresistenten Formen in Abhängigkeit davon unterschieden, ob die massive Proteinurie unter einer standardisierten Behandlung mit Kortikosteroiden verschwindet oder nicht. Die Häufigkeiten werden mit 9:1 angegeben (ISCDC, 1981). Steroidsensible nephrotische Syndrome gelten als gutartig. Sie sind im Erwachsenenalter fast immer ausgeheilt, obwohl die Erkrankung oft über Jahre in Schüben verläuft (ISKDC, 1982; Tarshish et al., 1997). Steroidresistente NeS haben eine deutlich schlechtere Prognose. Das steroid-resistente NeS tritt häufig mit einer Progredienz zur Niereninsuffizienz auf (40 % terminale Niereninsuffizienz nach 10 Jahren (Broyer et al., 1998; Schärer, 2002). Beim steroidsensiblen NeS hat sich nach 10 Jahren nur in einem Prozent der Fälle eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt (Schärer, 2002). SSNeS und SRNeS unterscheiden sich weiterhin in Bezug auf die

Altersverteilung bei Erstmanifestation, die Häufigkeit des Auftretens einer zusätzlichen Hämaturie und Hypertonie, die Molekulargröße der ausgeschiedenen Proteine (Selektivitätsindex) und die pathoanatomischen Nierenveränderungen (Schärer, 2002). Eine Nierenbiopsie wird heutzutage nur noch in seltenen Fällen und bei Verdacht auf ausgeprägte histologische Veränderungen (keine „minimalen Glomerulusveränderungen“ entsprechend eines MCNS) durchgeführt. Das Ansprechen auf die Steroidtherapie (Response) in Bezug auf die Prognose des idiopathischen NeS ist nach heutiger Ansicht entscheidender als die Art der pathoanatomischen Veränderungen in der Nierenbiopsie (Clark und Barratt, 1999). Bei initialem Ansprechen auf Steroide ist das Vorliegen eines MCNS sehr wahrscheinlich (ISCDC, 1978; ISKDC, 1982; Tarshish et al., 1997).

	<b>Steroidsensibel</b> [%]	<b>Steroidresistent</b> [%]
<b>Medianes Alter bei Beginn [Jahre]</b>	2,5	6
<b>Alter bei Beginn &lt; 1 Jahr</b>	2	11
<b>Männlich</b>	76	55
<b>Hämaturie (makro-oder mikroskopisch)</b>	21	50
<b>Proteinurie nichtselektiv</b>	10	83
<b>Hypertonie</b>	6	11
<b>Minimal Glomerulusveränderungen in Nierenbiopsie bei Behandlungsbeginn (ISKDC 1981)</b>	93	7
<b>Terminale Niereninsuffizienz nach 10 Jahren</b>	1	40

Tabelle 2: Unterschiede zwischen klinischer Symptomatik und Pathoanatomie von Kindern mit steroidsensiblen und steroidresistentem nephrotischen Syndrom. (Nach Broyer et al., 1998; ergänzt von Schärer, 2002)

## 1.2 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz des idiopathischen NeS beträgt in westlichen Ländern ca. 20-27 pro 1 Mio. Kinder unter 16 Jahren (Schärer, 2002). Nach neueren Daten der ESPED-Studie beträgt die Inzidenz im Jahre 2005 in Deutschland 1,1 pro 100 000 Kinder unter 18 Jahren (Franke et al., 2006). Beim steroidsensiblen NeS beträgt das Geschlechterverhältnis zwei Jungen zu einem Mädchen, bei steroidresistenten Kindern etwa 1:1. Das

medianes Alter bei Beginn des steroidsensiblen NeS liegt bei 2,5 Jahren im Vergleich zu 6 Jahren bei primär steroidresistentem NeS (Clark und Barrett, 1999; Schärer, 2002).

### 1.3 Ätiologie

Die Ursache des idiopathischen NeS ist ungeklärt. Vermutet werden immunologische Prozesse (Shalhoub, 1974), wobei als auslösende Faktoren auch Infektionen, Impfungen und Allergene eine Rolle spielen. Atopien wie allergische Rhinitis, Asthma bronchiale oder atopische Dermatitis sind bei Kindern mit NeS überdurchschnittlich häufig vertreten (Meadow et al., 1981; Salsano et al., 2007).

Zahlreiche klinische Beobachtungen weisen darauf hin, dass beim idiopathischen NeS sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunität gestört ist. Für eine Beteiligung der zellulären Immunität sprechen die Tatsachen, dass eine Maserninfektion wie auch eine immunsuppressive Therapie eine Remission der Proteinurie herbeiführen können.

### 1.4 Pathophysiologie

Ursächlich für die Proteinurie ist die erhöhte Permeabilität der glomerulären Kapillarwand. Diese stellt aufgrund ihrer negativen Ladung (heparansulfathaltige Proteoglykane) eine „elektrostatische Filtrationsbarriere“ dar. Negativ geladenen Makromolekülen, z.B. Albumin, ist somit der Durchtritt erschwert.

Die Ausbildung von Ödemen beim NeS entsteht durch eine vermehrte Natrium- und Wasserretention. Dieser Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt (Van de Walle und Donckerwolcke, 2001). Angenommen wird eine Störung in den Sammelrohren, die zu einer vermehrten Natrium-Rückresorption führt und vermutlich auf einer vermehrten Expression von Natriumkanälen (EnaC: epithelial sodium channels) beruht (Kim et al., 2007). So kommt es meist schon vor dem Sinken der Serumalbuminspiegel zu Ödemen.

### 1.5 Immungenetik

Es bestehen Korrelationen zwischen dem idiopathischen Nephrotischen Syndrom und dem Auftreten von verschiedenen HLA-Komplexen. Beim steroidsensiblen NeS wurde

eine signifikante Korrelation zum Auftreten von HLA-DR7, der Kombination von DR3 und DR7, und HLA-DQ2 gefunden (Bouissou et al., 1995; Krasowska-Kwiecien et al., 2006). Von klinischer Bedeutung ist, dass die Assoziation bei steroidabhängigen Patienten und Patienten mit häufigen Rezidiven stärker ist (Konrad et al., 1994). Ruder et al. (1990) stellten eine signifikante Korrelation zwischen SRNeS und der Kombination von HLA-B8, -DR3 und -DR7 fest, andere Studien fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen SRNeS und HLA-Komplexen der Klasse II (Konrad et al., 1994).

## 1.6 Pathologische Anatomie

Das NeS ist keine Entität, sondern setzt sich aus verschiedenen Erkrankungen der Glomeruli zusammen. 77 % der Kinder mit neu aufgetretenem idiopathischen NeS zeigen minimale Glomerulusveränderungen („Minimal changes“) in der Nierenbiopsie. Elektronenmikroskopisch imponiert eine Retraktion der Fußfortsätze (Podozyten). Am zweithäufigsten tritt die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) auf, die sich in 8 % der Nierenbiopsien frisch erkrankter Kinder findet (ISKDC, 1981). Andere seltenere pathoanatomische Veränderungen sind die Fokal-globale Glomerulusverödung (FGGS), Diffuse mesangiale Proliferation (DMP), Proliferative und sklerosierende Glomerulonephritis, Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), Membranöse Glomerulonephritis (MN), Chronische Glomerulonephritis (CGN) und nicht klassifizierte Formen. Neuere Studien vermuten einen Zusammenhang zwischen MCNS, DMP und FSGS (Fogo et al., 1990). Es könnte sich um verschiedene Ausprägungen derselben Erkrankungen handeln, die vom MCNS über die DMP zur FSGS fortschreitet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer FSGS aus einem MCNS sind glomeruläre Hypertrophie und mesangiale Hyperzellularität (Cho et al., 2007). Zwischen den pathoanatomischen Veränderungen der Niere und dem Ansprechen auf Glukokortikoide besteht eine enge Korrelation, die Rate der Patienten, die initial nicht auf Glukokortikoide ansprechen, beträgt 7 % beim MCNS, 15 % bei einer milden mesangialen Hyperzellularität und 70 % bei einer FSGS (Cho et al., 2007).

## 1.7 Klinische Symptome

Die Erkrankung entwickelt sich meist innerhalb von Tagen oder Wochen. Als erstes klinisch erkennbares Zeichen treten meist periphere Ödeme, besonders an den Augenlidern und der unteren Extremität, auf (Niaudet, 2003). Seltener sind Aszites oder Pleuraergüsse. Die Urinproduktion ist vermindert. Das Allgemeinbefinden ist oft nicht beeinträchtigt, jedoch sind begleitende Infektionen häufig und betreffen hauptsächlich den oberen Respirationstrakt, die Lunge, das subkutane Gewebe und die Harnwege. Der Blutdruck ist meist leicht erhöht (Küster et al., 1990). Peritonitis und Sepsis werden bei Erstmanifestation selten beobachtet (Franke et al., 2006). Schocksymptome können durch einen plötzlich einsetzenden Hypovolämiezustand im Rahmen eines massiven Rezidivs mit ausgeprägter Hypoalbuminämie entstehen und zur „nephrotischen Krise“ mit akutem oligurischen Nierenversagen führen. Thrombosen und Thrombembolien treten in 3-5 % der Fälle auf und betreffen v.a. den Bein- und Beckenbereich, seltener die Lunge, das Gehirn und die Niere. Bei der Erstmanifestation sind sie sehr selten (< 1%; Franke et al., 2006). Meist treten sie bei Patienten mit persistierender Proteinurie und im Verlauf auf. Ursächlich spielen Faktoren, die durch das NeS entstehen (Hyperkoagulabilität, Hypovolämie, erhöhte Blutviskosität) und die Steroidtherapie eine Rolle (Böhler et al., 1992; Orth und Ritz, 1998). Als weitere Komplikationen können bei andauernder Proteinurie ein Mangelernährungszustand, eine Wachstumsretardierung und eine Osteoporose auftreten. Eine akute dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist sehr selten.

## 1.8 Laborbefunde

### 1.8.1 Urinveränderungen

Definitionsgemäß liegt beim Nephrotischen Syndrom eine große Proteinurie  $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup>/h vor. In den meisten Fällen ist die Proteinurie selektiv, das heißt es finden sich vor allem Albumin und Proteine mit niedrigem Molekulargewicht in der Urinanalyse (Niaudet, 2003). Die Selektivität kann anhand des Quotienten der Clearance von IgG zu derjenigen von Transferrin abgeschätzt werden („Cameron-Index“). Eine Alternative

hierzu ist die Polyacrylamidgel-Elektrophorese zur qualitativen Beurteilung der Proteinurie. Der „Cameron-Index“ ist normalerweise bei minimalen Glomerulusveränderungen und bei Steroidsensibilität geringer als bei Steroidresistenz oder FSGS (Niaudet, 2003). Jedoch gibt es starke Überlappungen, die den diagnostischen Wert einschränken.

Eine Mikrohämaturie findet sich bei 20-30 % der Kinder mit steroidsensiblen NeS und in 50-80 % der Fälle mit steroidresistentem NeS. Eine Makrohämaturie ist selten und kann ein Hinweis auf eine Nierenvenenthrombose sein (Niaudet, 2003).

### 1.8.2 Blutveränderungen

Das Gesamteiweiß im Blut liegt in 80 % unter 50 g/l, verursacht durch die Hypoalbuminämie. Die Hypoalbuminämie ist  $\leq 25$  g/l, z.T. sogar  $\leq 10$  g/l (Niaudet, 2003). Diese ist vor allem durch den Albuminverlust im Urin und verstärkten Katabolismus verursacht (Al-Bander und Kaysen, 1991). Die Serum-Elektrophorese zeigt ein typisches Bild mit Erhöhung der Alpha-2- und Beta-Globuline bei gleichzeitiger Verminderung der Gamma-Globulin-Fraktion. IgG ist erniedrigt und IgA leicht erniedrigt (Niaudet, 2003). Aufgrund verstärkter Synthese sind die Plasmaspiegel von IgM und anderen großen Molekülen wie Fibrinogen und verschiedenen Gerinnungsfaktoren auch noch einige Zeit nach Remission erhöht. Von klinischer Bedeutung ist die vermehrte Ausscheidung kleinerer Eiweißmoleküle wie thyroxinbindendes Globulin, 25-Hydroxycholecalciferol-bindendem Globulin, Transferrin und Antithrombin-III (Schärer, 2002). Durch die Veränderungen im Gerinnungssystem entsteht eine Neigung zur Hyperkoagulabilität. Regelmäßig besteht eine Hyperlipidämie, insbesondere eine Hypercholesterinämie, aber auch die Triglyceride und das Lipoprotein (a) im Serum sind erhöht (Schärer, 2002). Das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin sind erhöht, während das HDL-Cholesterin unverändert bleibt oder erniedrigt ist. Verursacht durch die Hyperlipidämie, die Wasserretention und vermehrte Sekretion von ADH ist das Serum-Natrium erniedrigt. Bei Patienten mit Volumenkontraktion sind Hämatokrit und Hämoglobin erhöht (Niaudet, 2003). Das Kreatinin im Serum ist in 1/3 der Fälle erhöht und die GFR somit häufig erniedrigt (Franke et al., 2006).

## 1.9 Fragestellungen

Ziel der Studie ist, den Langzeitverlauf bei Patienten mit Erstmanifestation des NeS zwischen 1957 und 1995 zu erfassen, um folgende Fragen zu beantworten: Wie ist die Nierenfunktion und das Nierenwachstum, gibt es kardiovaskuläre Erkrankungen (insbesondere arterielle Hypertonie) oder Fettstoffwechselstörungen, wie ist die Endgröße und das Körpergewicht nach lang andauernder Steroidtherapie, gibt es Störungen des Knochenstoffwechsels und der Fertilität und wie ist das soziale Outcome der Patienten 10 bis 45 Jahre nach Erstmanifestation. Die retrospektive Aktenanalyse dient zur Aufzeichnung des Krankheitsverlaufs in der Kindheit, Feststellung von Komorbiditäten und Komplikationen der Erkrankung und der Ermittlung der Art und Menge der immunsupprimierenden Therapie. Es soll herausgefunden werden, ob es in der Kindheit schwerwiegende Komplikationen des NeS, wie z.B. Peritonitis, Sepsis, eine „nephrotische Krise“ oder thromboembolische Ereignisse gab.

Anhand des Krankheitsverlauf im Alter von über 18 Jahren wird die Anzahl der Patienten ermittelt, die auch im Erwachsenenalter noch Rezidive erlitten. Unterscheiden sich diese Patienten in ihrem Krankheitsverlauf vom Gesamtkollektiv? Weiterhin soll festgestellt werden, ob in unserem Kollektiv ein junges Alter bei Erstmanifestation, ein frühes Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation, das männliche Geschlecht oder ein niedriges Geburtsgewicht Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf darstellen. Dieser ist u.a. gekennzeichnet durch eine hohe totale Anzahl an Rezidiven, häufige Rezidive („frequent relapser“), eine hohe kumulative Dauer der Erstmanifestation sowie der Rezidive und eine hohe kumulative Steroiddosis bzw. alternative immunsuppressive Therapien.

Die Frage nach der Fertilität der männlichen Patienten nach Chlorambucil- bzw. Cyclophosphamidtherapie soll geklärt werden. Ebenso soll die Frage beantwortet werden, ob es durch das Nephrotische Syndrom in der Kindheit Beeinträchtigungen des Schwangerschaftsverlaufes bei weiblichen Patienten gegeben hat.

### Hauptfragestellung

Wie ist das Outcome von Patienten mit NeS im Langzeitverlauf 10-45 Jahre nach Erstmanifestation?

### Nebenfragestellungen

1. Nierenfunktion
2. Blutdruck
3. Fettstoffwechsel
4. Körperlänge und Körpergewicht
5. Knochenstoffwechselstörungen
6. Fertilität
7. Sozialer Status

der Patienten.

## 2. Probanden und Methoden

### 2.1 Auswahl der Patienten

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn unter dem Vorsitz von Professor Dr. med. K. Racké zugelassen. Die Untersuchungen sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt worden.

Teilnehmer der Studie sind Patienten, die wegen eines Nephrotischen Syndromes in der nephrologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Bonn betreut wurden. Einschlusskriterium ist die Erstmanifestation vor dem 31.01.1995, d.h. ein Mindestbeobachtungszeitraum von 10 Jahren. Dabei wurden zunächst alle Patienten mit primärem NeS unabhängig von dem Ansprechen auf die Therapie (steroidresistent oder steroidsensibel) und von der histologischen Diagnose miteinbezogen. 59 Patienten mit den o.g. Einschlusskriterien wurden in den Jahren 1957 bis 2005 in der nephrologischen Ambulanz betreut.

### Patienten mit Erstmanifestation des Nephrotischen Syndroms

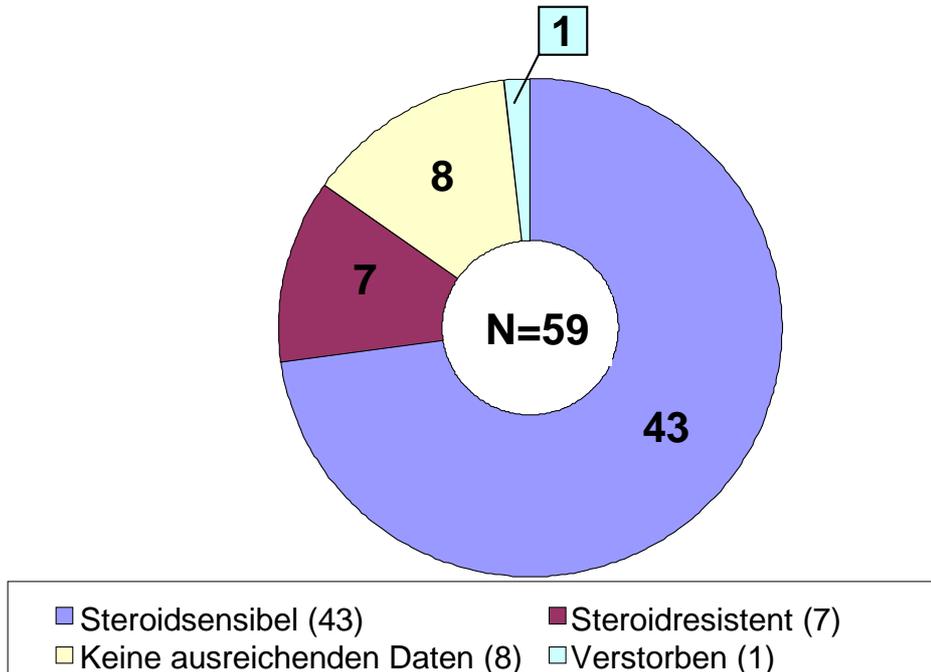


Abbildung 1: Patienten mit Erstmanifestation des Nephrotischen Syndroms

Nach schriftlicher Information über die Studie und die geplanten Untersuchungen wurden die Probanden in die Kinderklinik eingeladen. Bei der Vorstellung in der Ambulanz wurden die Patienten nach einem standardisierten Anamnesebogen (siehe Anhang) befragt. Ihr körperlicher Status (inklusive Blutdruckmessung) wurde erhoben. Sie wurden gebeten eine Harn- und Blutprobe abzugeben. Abschließend erfolgte eine Sonographie der Niere und der ableitenden Harnwege. Nach Abschluss der Untersuchung wurden sowohl die Probanden, als auch deren behandelnde Ärzte über die erhobenen Befunde schriftlich in Form eines Arztbriefes informiert.

Von 50 (84,75 %) der 59 Patienten sind Daten 10 Jahre nach Erstmanifestation verfügbar. Davon sind 34 männlich und 16 weiblich. An der Nachuntersuchung (körperliche sowie Blut- und Harnuntersuchung, Sonographie der Nieren sowie Befragung mittels Anamnesebogen) nahmen 34 Patienten teil. 6 Patienten wurden anhand des standardisierten Anamnesebogens entweder fernmündlich oder in schriftlicher Form befragt. Bei 7 Patienten konnten durch Kooperation mit dem betreuenden Hausarzt/Nephrologen bzw. durch eine Kontrolluntersuchung in unserer nephrologischen Ambulanz mindestens 10 Jahre nach Erstmanifestation Laborwerte

und Informationen über den Krankheitsverlauf erhoben werden. Sie beantworteten außerdem den standardisierten Fragebogen. Drei Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, da durch die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in unserer nephrologischen Ambulanz Informationen 10 Jahre nach Erstmanifestation vorlagen. Sie konnten wegen des Wohnortwechsels nicht ausfindig gemacht werden und daher nicht an der Befragung teilnehmen. Acht Patienten konnten nicht befragt werden, da sie verzogen waren und ebenfalls nicht ausfindig gemacht werden konnten. Ein Patient ist an einem Apoplex im Erwachsenenalter verstorben.

Patientenanzahl	Prozentangabe	Fragebogen und Nachuntersuchung	nur Fragebogen	Fragebogen und Daten vom beh. Arzt/Akte	Aktendaten 10 Jahre nach EM	keine Angaben	verstorben
34	57,6	34					
6	10,2		6				
7	11,9			7			
3	5,1				3		
8	13,1					8	
1	1,7						1
<b>59</b>	<b>100</b>						

Tabelle 3: Datenerhebung der Patienten mit steroidsensiblen und steroidresistentem Nephrotischen Syndrom

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs bei Nachuntersuchung (n=41) liegt bei 33,6 Jahren (14,4 bis 50,8 Jahre), das mittlere Alter bei der Befragung (n=47) liegt bei 36,5 Jahren (14,84 bis 51,30 Jahre). Somit ergibt sich ein mittlerer Beobachtungszeitraum von 29,0 Jahren (10,6 bis 45,0 Jahre) bei Nachuntersuchung bzw. von 35,4 Jahren (10,6 bis 45,0 Jahre) bei Befragung.

## 2.2 Patienten mit SSNeS

43 der 50 Patienten sind steroidsensibel (30 männlich, 13 weiblich; Verhältnis 2,3:1). Bei 29 Patienten (67,4 %) konnte eine komplette Nachuntersuchung mit Anamneseerhebung erfolgen. Bei 11 Patienten (25,6 %) fand eine telefonische Befragung anhand eines standardisierten Anamnesebogens statt, wobei zwei Patienten (4,7 %) zusätzlich zur Telefonbefragung eine Nachuntersuchung beim behandelnden Arzt (Nephrologe oder Allgemeinmediziner) durchführen ließen. Bei drei Patienten (7 %) wurde keine Nachuntersuchung durchgeführt.

waren neben der telefonischen Befragung Informationen in der Krankenakte 10 Jahre nach Erstmanifestation verfügbar und 6 Patienten (14 %) wurden ausschließlich telefonisch befragt. In drei Fällen (7 %) konnte keine Befragung per Telefon erfolgen, aber die Daten aus der Krankenakte 10 Jahre nach Erstmanifestation konnten verwendet werden.

### Patienten mit SSNeS

Patientenanzahl	Prozentangabe	Fragebogen und Nachuntersuchung	nur Fragebogen	Fragebogen und Daten vom beh. Arzt/Akte	Aktendaten 10 Jahre nach EM
29	67,4	29			
6	14		6		
5	11,6			5	
3	7				3
<b>43</b>	<b>100</b>				

Tabelle 4: Datenerhebung der Patienten mit steroidsensiblen Nephrotischen Syndrom

## 2.3 Definitionen und Klassifikationen

Das Nephrotische Syndrom (NeS) im Kindes- und Jugendalter ist definiert als Proteinurie  $\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ , kombiniert mit einer Hypoalbuminurie von  $\leq 25 \text{ g/l}$  (ISKDC, 1981; Nash et al., 1992). Zur näheren Beschreibung des idiopathischen Nephrotischen Syndroms sind einheitliche Definitionen gebräuchlich, die den Verlauf charakterisieren. In Anlehnung an die ISKDC und die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie wird eine Proteinurie  $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  oder Albustix-Probe im Morgenurin negativ oder Spur an 3 aufeinander folgenden Tagen als Remission definiert. Eine partielle Remission ist gekennzeichnet durch ein Serumalbumin  $> 25 \text{ g/l}$  bei fortbestehender Proteinurie  $> 150 \text{ mg/1,73 m}^2$  und Tag. Als Rezidiv wird eine Proteinurie  $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  (ca.  $1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$ ) oder Albustix-Probe im Morgenurin ++ oder stärker positiv an drei aufeinander folgenden Tagen bezeichnet. Als Patient mit seltenen Rezidiven („infrequent relapser“) wird ein steroidsensibler Patient bezeichnet, der in den ersten 6 Monaten nach Ansprechen auf Prednison weniger als 2 Rezidive hat. Als Patient mit häufigen Rezidiven („frequent relapser“) wird ein steroidsensibler Patient bezeichnet, der in den ersten 6 Monaten

nach Ansprechen auf Prednison 2 oder mehr oder innerhalb irgendeiner 12-Monats-Periode 4 oder mehr Rezidive zeigt. Als steroidabhängiger Patient wird ein Patient mit 2 aufeinander folgenden Rezidiven bezeichnet, die bereits unter einer Standardrezidivbehandlung mit Prednison oder innerhalb von 2 Wochen danach auftreten. Als steroidresistent werden Patienten bezeichnet, die nach 4-wöchiger Standardinitial- bzw. Standardrezidivtherapie mit Prednison keine Remission zeigen. Bei der Berechnung der Rezidivdauer einschließlich der Dauer der Erstmanifestation werden die Tage vom Beginn der Erstmanifestation bzw. Beginn des Rezidivs bis zum Eintreten einer Remission (Albustix-Probe negativ oder Spur an 3 aufeinander folgenden Tagen) gezählt und die Erstmanifestationsdauer zur Dauer aller Rezidive addiert.

Als arterielle Hypertonie wird nach Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein systolischer Blutdruck von  $> 140$  mmHg und ein diastolischer Blutdruck von  $> 90$  mmHg bezeichnet. Übergewicht wird definiert als BMI (body mass index) von 25,0 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas (Grad I – III) als BMI  $> 30,0$  kg/m<sup>2</sup>.

Die genetische Zielgröße ist folgendermaßen definiert: mittlere Größe der Eltern, bei den weiblichen Patienten werden hiervon 6,5 cm subtrahiert, bei den männlichen Patienten werden 6,5 cm addiert. Der „Height-SD-Score“ wurden mithilfe des Programms „growth analyser“ berechnet. Als Vergleichskollektiv lag der „Height-SDS“ deutscher Männer und Frauen von 1998 im Alter von 19 (m) bzw. 18 (w) Jahren vor. Kleinwuchs wird als Größe unterhalb von 2 Standardabweichungen bezogen auf Geschlecht und Alter definiert.

## 2.4 Behandlungsprotokolle

Bis 1972 wurde die Initial- und Rezidivtherapie mit Prednison oder einem entsprechendem Glukokortikoid 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag durchgeführt, wobei diese Behandlung bis zur Remission fortgesetzt wurde. Anschließend wurde die Therapie durch eine intermittierende (z.B. an 3 Tagen pro Woche gefolgt von 4 Tagen Pause) bzw. alternierende Gabe und Verminderung der täglichen Dosis reduziert. Ab 1972 wurde die Dosis nach der Körperoberfläche berechnet und Erstmanifestationen nach Empfehlung der ISKDC (60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag für 4 Wochen, anschließend weitere 4 Wochen intermittierend mit 40 mg/m<sup>2</sup> an 3 Tagen/Woche) bzw. nach Empfehlung der APN (60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag für 6 Wochen und anschließend 40

mg/m<sup>2</sup>/48h für weitere 6 Wochen) therapiert. Rezidive wurden mit 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag behandelt, bis eine Remission erreicht wurde, und anschließend mit 40 mg/m<sup>2</sup>/48h für 4 Wochen. Bei schweren Verläufen (Patienten mit häufigen Rezidiven) wurde die Therapie individuell angepasst. 12 der 43 Patienten (27,9 %) erhielten im Verlauf der Erkrankung neben der Steroidtherapie andere immunsuppressive Pharmaka. 11 Patienten erhielten Cyclophosphamid, 6 Chlorambucil, 5 Ciclosporin A und drei Mycophenolatmofetil. Indikationen für eine alternative immunsuppressive Therapie waren Steroidtoxizität, z.B. Katarakt oder Steroiddiabetes, Steroidabhängigkeit, häufige Rezidive oder persistierende Proteinurie. Eine Patientin erhielt bereits bei Erstmanifestation 1995 im Rahmen der Nephrose-Studie 8 der APN Ciclosporin A in einer Dosierung von 100 mg/Tag über einen Zeitraum von 8 Wochen (Ziel-Serumspiegel: 100 – 150 µg/l). Die Patientin erlitt keine Rezidive. Cyclophosphamid wurde in einem 8- bis 12-wöchigem Zyklus in einer Dosierung von 2 mg/kg verabreicht. Zwei Patienten erhielten das Medikament in höheren Dosierungen von bis zu 5 mg/kg (1970 bzw. 1972). Chlorambucil wurde über einen Zeitraum von 8 Wochen und einer Dosierung von 0,15 mg/kg verordnet. Die Dosierung für Ciclosporin A betrug 150 mg/m<sup>2</sup> KOF mit einem Ziel-Serumspiegel von 100 – 150 µg/l. Mycophenolatmofetil wurde in einer Dosierung von 25 – 30 mg/kg/d verabreicht. 4 der 43 Patienten (3 männlich, 1 weiblich) erhielten in den 60er Jahren das Anabolikum Metenolonacetat. Ein Patient wurde wegen mangelndem Ansprechen auf die Cortisontherapie im Februar 1964 über einen Zeitraum von 10 Tagen mit ACTH behandelt.

## 2.5 Datenerhebung

### 2.5.1 Auswertung der Krankenakten

Für die retrospektive Datenerhebung wurden die Krankenakten über die stationären Aufenthalte und die ambulante Betreuung herangezogen. Hier wurden Informationen zu Erstmanifestation und Rezidiven mit Datum, Dauer, Medikation, Alter, Größe und Gewicht der Patienten beim jeweiligen Ereignis gewonnen. Die tägliche (bzw. alternierende oder intermittierende Dosis) an immunsuppressiver Medikation wurde notiert und die kumulative Dosis total und auf das Körpergewicht bezogen berechnet. An

Steroiden wurde Prednison (Decortin und Hostacortin), Prednisolon (Deltacortril, Decortin H, Hostacortin H), Triamcinolon (Delphicort), Fluocortolon (Ultralan), 6-Methylprednisolon (Urbason) und 16-Methylprednisolon (Decortilen) verabreicht. Da Fluocortolon und Triamcinolon eine relative glukokortikoide Potenz von 5 haben, wurde auf die relative glukokortikoide Potenz von Prednison (4) umgerechnet. Andere immunsuppressive Medikamente (Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Chlorambucil und Mycophenolatmofetil) wurden ebenfalls als totale Dosis und bezogen auf das individuelle Körpergewicht berechnet. Begleiterkrankungen und Komplikationen durch die Nierenerkrankung bzw. die immunsupprimierende Therapie (u.a. floride Infektionen vor oder während der Erstmanifestation, Osteoporose, Hypertonus, Striae distensae, Steroidcushing, Hypertrichose, hämorrhagische Zystitis, Steroiddiabetes, Herpes Zoster, Katarakt, Fundus hypertonicus, Sinusvenenthrombose) und andere Erkrankungen der Kinder, die nicht in Zusammenhang mit der Nierenerkrankung oder immunsuppressiven Therapie stehen (z.B. Herzfehler) wurden notiert. Auch der Impfstatus und eventuell durchgemachte Kinderkrankheiten wurden berücksichtigt. Der körperliche Status mit Blutdruck, Größe, Gewicht und Ergebnis der Blut- und Harnuntersuchung bei der letzten Kontrolluntersuchung in der nephrologischen Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Bonn wurde erhoben.

### 2.5.2 Anamnesebogen

Die Patienten wurden anhand eines standardisierten Anamnesebogens (s. Anhang) entweder persönlich, per Telefon oder schriftlich befragt. Der Fragebogen enthält Fragen zu den Bereichen Krankheitsverlauf, Nierenerkrankungen und extrarenale Erkrankungen, Medikamentenanamnese und aktuelle ärztliche Versorgung, Familie und Beruf, Lebensstil (Genussmittel [Alkohol, Nikotin, Drogen] und Sport) und Familienanamnese. Der Bereich Familie und Beruf enthält Fragen zu Familienstand, Kindern (bei Frauen evtl. Schwangerschaftsverlauf), Kinderwunsch, Fehl- und Totgeburten sowie Ausbildung, Beruf und aktueller Tätigkeit. Der Bereich „extrarenale Erkrankungen“ enthält Fragen zu arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose, Augenerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen wie Koronare Herzerkrankung/Myokardinfarkt, Schlaganfall und

Thrombosen sowie andere Erkrankungen im Bereich der Lunge, des Magen-Darm-Traktes und der Schilddrüse, hormonelle Störungen, Allergien, maligne Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen und chronische Infektionen.

### 2.5.3 Besuch in der Kinderklinik

Bei dem Besuch in der Kinderklinik wurden die Patienten über den genauen Ablauf der Studie und die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Befragung anhand des standardisierten Anamnesebogens (s.o.) und anschließend wurden Größe und Gewicht sowie der Blutdruck gemessen. Eine ausführliche körperliche Untersuchung (internistisch und neurologisch) wurde durchgeführt. Die Patienten wurden gebeten, eine Probe des ersten Morgenurins mitzubringen, zur Kontrolle wurde in der Kinderklinik eine weitere Urinprobe asserviert und es wurde eine Blutprobe entnommen. Zum Abschluss wurden die Patienten zur Sonographie der Niere und der ableitenden Harnwege in die radiologische Abteilung gebeten.

## 2.6 Methoden der Analysen der Labordaten, Untersuchung und der Sonographie

Anhand der Blutproben wurden folgende Parameter bestimmt: Blutbild mit Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Thrombozyten und Differentialblutbild, venöse Blutgasanalyse und Säure-Basen-Status.

### Hämatologie

<b>Leukozyten</b>	Impedanz
<b>Erythrozyten</b>	Impedanz
<b>Hämoglobin</b>	Sodium-Lauryl-Sulfat-Methode
<b>Hämatokrit</b>	berechnet
<b>MCV</b>	Impedanz
<b>Thrombozyten</b>	Impedanz
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	optisch
<b>Lymphozyten</b>	optisch
<b>Monozyten</b>	optisch

Tabelle 5: Labormethoden Hämatologie

Im Serum wurden Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, anorganisches Phosphat, Magnesium), beta-Traceprotein, Creatinin, Harnstoff, Cystatin C, beta-2-Mikroglobulin, Gesamtbilirubin, Harnsäure, ALT, alkalische Phosphatase, knochenspezifische alkalische Phosphatase, Triglyceride, Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a), TSH, Glucose, HbA1c, Parathormon, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, 25-Hydroxy-Vitamin D, Gesamteiweiss, Albumin, C-reaktives Protein, Immunglobulin G, A, M, E und Komplement C3 und C4 bestimmt. Außerdem wurde eine Serum-Elektrophorese durchgeführt.

**Klinische Chemie**

<b>Natrium</b>	indirekte Potentiometrie
<b>Kalium</b>	indirekte Potentiometrie
<b>Calcium</b>	Kresolphthalein-Komplex
<b>Chlorid</b>	indirekte Potentiometrie
<b>Phosphat</b>	Molybdänblau oder Enteiweissung
<b>Magnesium</b>	Methylthymolblau
<b>Cystatin C</b>	Partikelverstärkte Immun-Nephelometrie
<b>Beta-Traceprotein</b>	Nephelometrie
<b>Kreatinin</b>	kinetische Jaffé-Reaktion
<b>Harnstoff</b>	Urease-Glutamindehydrogenase-Test
<b>Beta-2-Mikroglobulin</b>	Nephelometrie
<b>Bilirubin</b>	Azobilirubin nach Jendrassik-Grof
<b>Harnsäure</b>	Urikase-UV
<b>ALT</b>	IFCC 37°C
<b>AP</b>	AMP-Puffer 37°C
<b>knochenspezifische AP</b>	Chemilumineszenz
<b>Triglyceride</b>	enzymatischer Farbtest oder Abzug des freien Glycerins
<b>Cholesterin</b>	enzymatischer Farbtest
<b>HDL</b>	homogener Test
<b>LDL</b>	homogener Test
<b>Lipoprotein (a)</b>	Nephelometrie
<b>TSH</b>	Magnetic Particle Mediated Immunoassay
<b>HbA1c</b>	HPLC
<b>Albumin</b>	Nephelometrie
<b>Gesamteiweiss</b>	Biuret oder Berechnung des Probenleerwerts
<b>Elektrophorese</b>	Amidoschwarz Agarorsegel
<b>CrP</b>	Nephelometrie
<b>IgG, IgA, IgM, IgE</b>	Nephelometrie
<b>Komplement C3/C4</b>	Nephelometrie
<b>Parathormon</b>	Chemolumineszenz
<b>1,25-Dihydr.-Vit.D</b>	ELISA
<b>25-Hydr-Vit.D</b>	Chemolumineszenz

Tabelle 6: Labormethoden Klinische Chemie

Die Urinprobe wurde auf folgende Parameter überprüft: Calcium, Kreatinin, Phosphat, Eiweiss, Beta-2-Mikroglobulin, Kappa-Leichtketten, Lambda-Leichtketten, Alpha-1-Mikroglobulin, Mikroalbumin, Transferrin, Immunglobulin G, Alpha-2-Makroglobulin und Desoxypyridinolin. Es wurde eine Urin-Elektrophorese angefertigt.

**Urinanalyse**

<b>Calcium</b>	Kresolphthalein-Komplex
<b>Creatinin</b>	kinet. Jaffé-Reaktion
<b>Gesamteiweiss</b>	Biuret o. Berechnung d. Probenleerwerts
<b>Beta-2-Mikroglobulin</b>	Nephelometrie
<b>kappa-Leichtketten</b>	Nephelometrie
<b>lambda-Leichtketten</b>	Nephelometrie
<b>Alpha-1-Mikroglobulin</b>	Nephelometrie
<b>Transferrin</b>	Nephelometrie
<b>IgG</b>	Nephelometrie
<b>Alpha-2-Makroglobulin</b>	Nephelometrie
<b>Mikroalbumin</b>	Nephelometrie
<b>DPD</b>	Chemielumineszenz
<b>Elektrophorese</b>	SDS-Page-Elektrophorese
<b>Urinstatus</b>	Trockenchemie
<b>Urinsediment</b>	manuell

Tabelle 7: Labormethoden Urin

Die glomeruläre Filtrationrate wurde anhand folgender Formel nach Schwartz berechnet:  $GFR [ml/min \times 1,73m^2] = k \times \text{Körperlänge [cm]} / \text{Kreatinin im Serum}$ . Für weibliche Patienten (> 12 Jahre) wurde  $k = 0,55 \text{ mg/dl}$ , für männliche Patienten (> 12 Jahre)  $k = 0,70 \text{ mg/dl}$  angenommen. Die Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege wurde mit einem Ultraschallgerät der Firma Philips Typ iU 22 durchgeführt. Es wurden die Nierenvolumina beidseits sowie die Echotextur und Echogenität der Nieren beurteilt und die Weite des Nierenbeckenkelchsystems ausgemessen. Die Nierenvolumina wurden anhand der Formel  $\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe} \times 0,5$  berechnet. Der Blutdruck wurde mit einem Blutdruckmessgerät der Firma Dinamap (Critikon) dreimalig im Sitzen gemessen und der Mittelwert der drei Werte wurde berechnet. Die Größe wurde mit einem Holtain Stadiometer (Holtain limited, Crymych, Dyfed., UK) mit einer Genauigkeit von 0,1 cm gemessen. Sofern die Patienten nur fernmündlich per Fragebogen konsultiert wurden, gingen diese Größenangaben in die Auswertung ein.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Programms SPSS 14.0 (Statistical Package for the Social Sciences version 14.0) durchgeführt. Die Daten sind als Mittelwert oder Median mit Range und Standardabweichung oder als absolute Werte mit Prozentangabe angegeben. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, exaktem Test nach Fischer, dem T-Test für unabhängige Stichproben und dem Mann-Whitney U-Test durchgeführt. „P“  $\leq$  0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle P-Werte sind zweiseitig.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Krankheitsverlauf

Das mittlere Alter bei Erstmanifestation beträgt 4,7 Jahre, der Median 3,8 Jahre (1,2 bis 14,5 Jahre). 9 Kinder (21 %, n=43) hatten eine floride Infektion bei Erstmanifestation, 27 (62,8 %) waren bei Erstmanifestation infektfrei, bei 7 Kindern ist in der Krankenakte in dieser Hinsicht kein Vermerk.

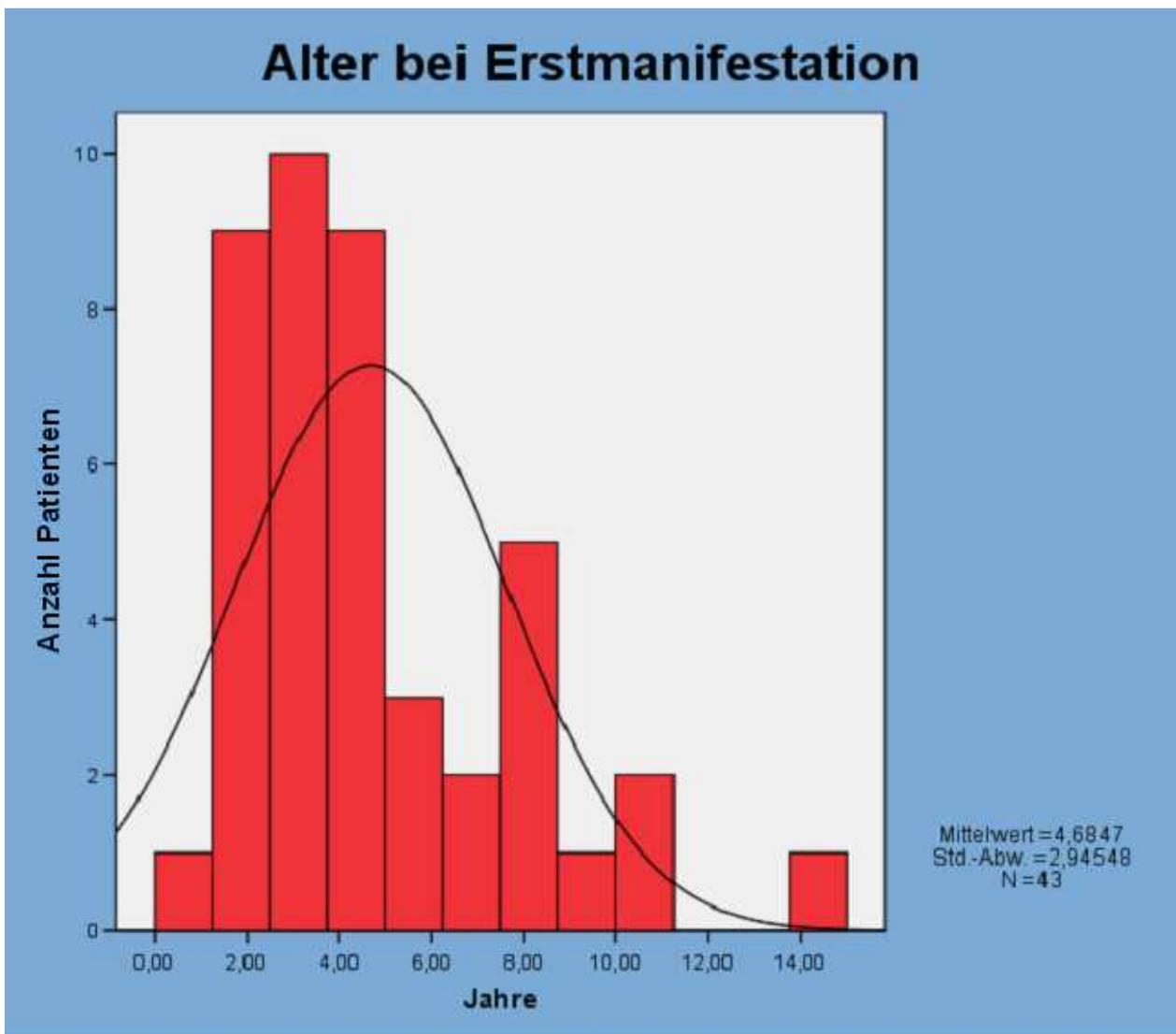


Abbildung 2: Alter bei Erstmanifestation der Patienten mit SSNeS

Der Mittelwert der Anzahl der Rezidive liegt bei 5,8 (0 bis 29 Rezidive). 7 Patienten (16,3 %) erlitten kein Rezidiv. (Anmerkung: In vier Fällen (9,3%) handelt es sich um eine Mindestangabe der Rezidive, d.h. es können weitere Rezidive aufgetreten sein, deren Anzahl nicht genau bekannt ist. In 39 Fällen (90,7 %) ist die Rezidivangabe vollständig.) 12 Patienten (27,9 %) unseres Kollektivs erlitten höchstens ein Rezidiv, wobei 31 Patienten (72,1 %) zwei oder mehr Rezidive aufwiesen.

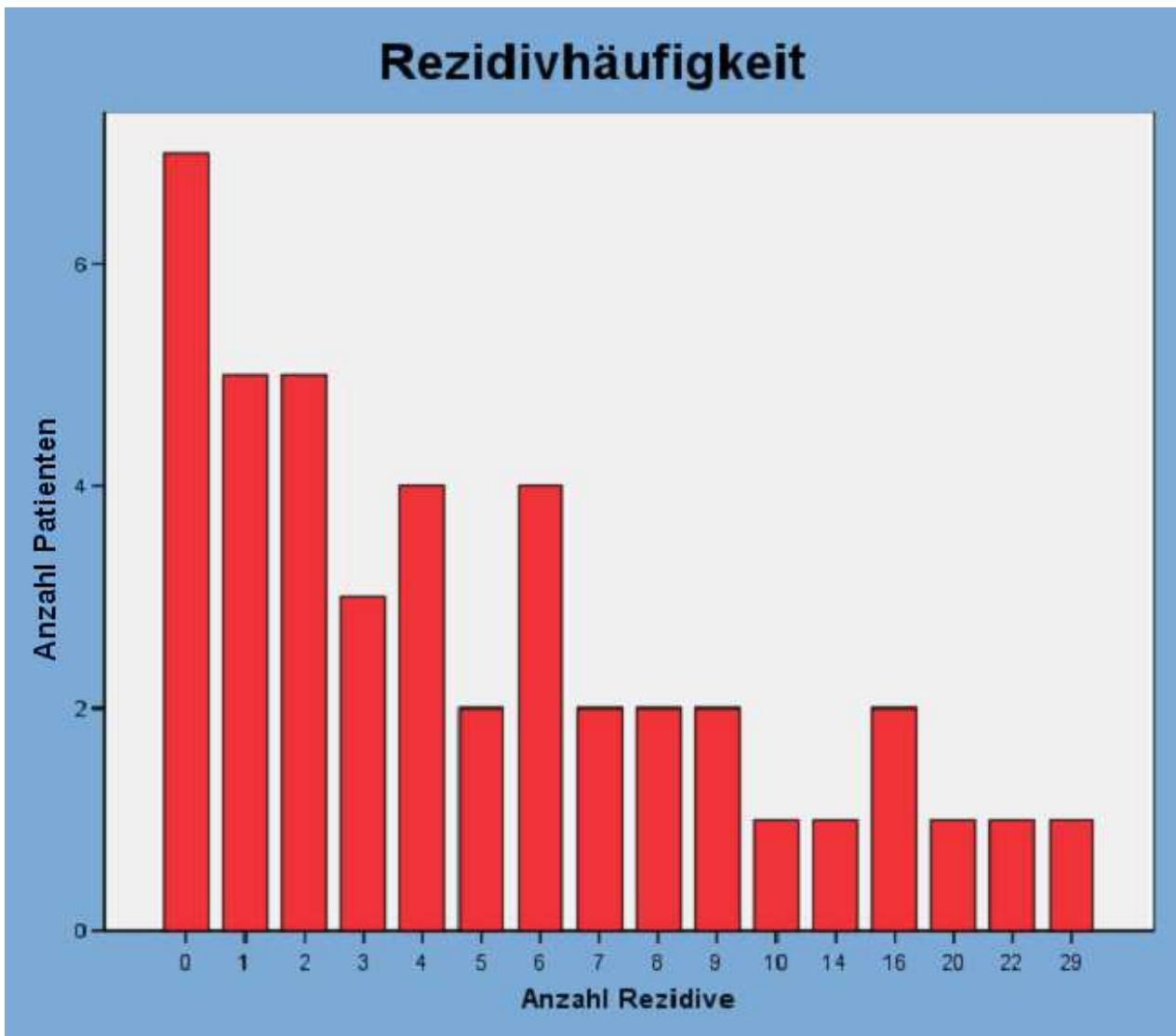


Abbildung 3: Rezidivhäufigkeit der Patienten mit SSNeS

Der Mittelwert der Rezidivdauer addiert zur Dauer der Erstmanifestation aller Patienten beträgt insgesamt 123 Tage. (Anmerkung: Bei der Berechnung der kumulativen Dauer der Rezidive addiert zu der Dauer der Erstmanifestation in Tagen handelt es sich in 31 Fällen (72,1 %) um die vollständige Anzahl. In 12 Fällen (27,9 %) handelt es sich um eine Mindestangabe, da durch Behandlung in auswärtigen Kliniken die genaue Dauer nicht ermittelt werden konnte. Bei 4 Patienten (9,3 %) traten Teilremissionen auf, die bei den Berechnungen wie Vollremissionen gewertet wurden.) Die Dauer der Erkrankung (Dauer zwischen EM und letztem Rezidiv bzw. bei Patienten, die keine Rezidive zeigten, die Dauer der Erstmanifestation) beträgt im Mittelwert 6,3 Jahre (11 Tage bis 19 Jahre). Das Alter beim letzten Rezidiv beträgt im Mittelwert 10,9 Jahre (2 bis 29,4 Jahre).

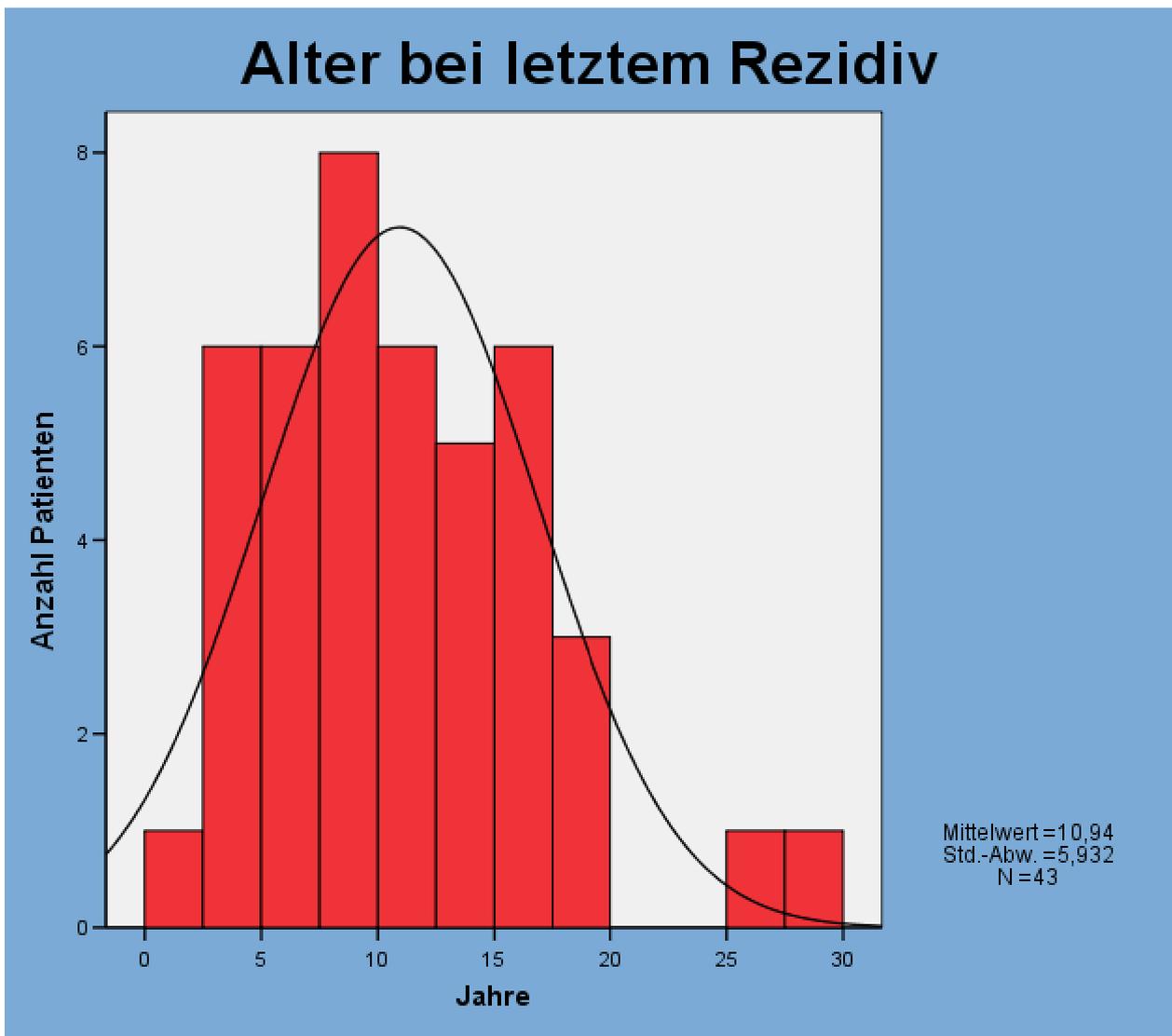


Abbildung 4: Alter bei letztem Rezidiv der Patienten mit SSNeS

### 3.2 Rezidivhäufigkeit und Geschlecht

Weder das männliche noch das weibliche Geschlecht prädisponiert für häufige Rezidive oder einen komplizierten Verlauf (längere EM- und Rezidivdauer in Tagen), getestet anhand des Mann-Whitney U-Testes. Die männlichen Patienten haben eine mittlere totale Anzahl von 6,7 Rezidiven, demgegenüber die weiblichen Patienten nur 3,8 Rezidive. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,41$ ). Auch die EM- und Rezidivdauer unterscheidet sich im Mittelwert: 138,2 Tage bei den männlichen Patienten und 88,9 Tage bei den weiblichen Patienten, dieser Unterschied erreicht ebenfalls kein Signifikanzniveau ( $p=0,50$ ).

### 3.3 Ethnik

37 der 43 steroidsensiblen Patienten (86 %) sind deutscher Abstammung und 6 (14 %) sind nicht oder nur teilweise deutscher Abstammung (s. Tabelle 8).

Patient/in	Vater	Mutter
1.	Ägypten	Deutschland
2.	Russland	Russland
3.	Pakistan	Deutschland
4.	Pakistan	Pakistan
5.	Pakistan	Pakistan
6.	Sri Lanka	Japan

Tabelle 8: Ethnik der Patienten mit SSNeS

### 3.4 Familiäres Nephrotisches Syndrom

Das familiäre Auftreten des idiopathischen Nephrotischen Syndroms ist bekannt (Niaudet, 2003). In unserem Kollektiv gibt es ein männliches Geschwisterpaar aus Pakistan mit SSNeS und einen Patienten, dessen Vater ein Nephrotisches Syndrom im Erwachsenenalter entwickelte.

### 3.5 Patienten mit jungem Alter bei Erstmanifestation

Patienten mit einem jungen Alter bei Erstmanifestation (< 4 Jahre) haben signifikant häufiger Rezidive ( $p=0,042$ ) und eine signifikant höhere kumulative Dosis Cortison bezogen auf ihr Körpergewicht eingenommen ( $p=0,004$ ). Nicht signifikant, aber im Mittelwert deutlich verschieden, ist die kumulative EM- und Rezidivdauer (139 Tage bei Patienten mit früher EM gegenüber 99 Tage bei Patienten mit später EM), die Erkrankungsdauer, die bei den Patienten mit früher EM bei 7,0 und bei den Patienten mit später EM bei 5,1 Jahren liegt sowie das Alter beim letzten Rezidiv, das bei den Patienten mit früher EM bei 9,8 und bei Patienten mit später EM bei 12,7 Jahren liegt.

<b>Alter bei EM [Jahre]</b>	<b>&lt; 4</b>	<b>&gt; 4</b>	<b>P</b>
Anzahl der Patienten	26 (60,5)	17 (39,5)	
totale Anzahl Rezidive	6,69	4,41	0,042
kumulative Cortisondosis [mg/kg]	980	384	0,004
kumulative EM- und Rezidivdauer [Tage]	139	99	0,146
Erkrankungsdauer [Jahre]	7	5,2	0,179
Alter bei letztem Rezidiv	9,8	12,7	0,196

Tabelle 9: Krankheitsverlauf der steroidsensiblen Patienten mit Erstmanifestation < 4 Jahre bzw. > 4 Jahre. Werte angegeben als totale Anzahl (Prozentangabe) bzw. Mittelwert. Unterschiede in beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test getestet.

### 3.6 Patienten mit frühem Rezidiv

Patienten mit einem frühen Rezidiv (innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation) haben signifikant häufiger Rezidive, eine höhere kumulative Cortison-Einnahme bezogen auf ihr Körpergewicht, eine längere kumulative EM- und Rezidivdauer sowie Erkrankungsdauer und ein höheres Alter beim letzten Rezidiv.

	<b>Patienten mit frühem Rezidiv</b>	<b>Patienten ohne frühes Rezidiv</b>	<b>P</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	17 (39,5)	26 (60,5)	
<b>totale Anzahl Rezidive</b>	9	3,7	0,001
<b>Kumulative Cortisondosis [mg/kg]</b>	1105	509	0,001
<b>kumulative EM- und Rezidivdauer [Tage]</b>	185	83	0,007
<b>Erkrankungsdauer [Jahre]</b>	9,3	4,2	0,002
<b>Alter bei letztem Rezidiv</b>	14,1	8,9	0,001

Tabelle 10: Krankheitsverlauf der steroidsensiblen Patienten mit frühem Rezidiv bzw. ohne frühes Rezidiv. Werte angegeben als totale Anzahl (Prozentangabe) bzw. Mittelwert. Unterschiede in beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test getestet.

### 3.7 Geburtsgewicht

Der Mittelwert des Geburtsgewichtes (n=34) liegt bei 3418 g (1700 bis 6000 g). Da lediglich drei Patienten ein Geburtsgewicht unter 2500 g hatten und somit eine statistische Auswertung nicht möglich war, wurden die Patienten mit einem Geburtsgewicht über bzw. gleich 3000 g mit denjenigen unter 3000 g verglichen. Vergleicht man die Daten der Patienten mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g („low birth weight infants“) mit denen über 2500 g, so ergibt sich keine Änderung der Aussage. Vergleicht man die Kinder < 2500 g mit denen von 2500 g bis 2999 g, dann ergibt sich ebenfalls keine Änderung der Aussage. Bei Einteilung in zwei Gruppen nach Geburtsgewicht unter 3000 g (n=10) bzw. 3000 g und darüber (n=24) ergibt sich für die zuerst genannte Gruppe ein im Mittelwert niedrigeres Alter bei Erstmanifestation und ein komplizierterer Verlauf der Erkrankung mit höherer Gesamtzahl von Rezidiven, höherer kumulativer Cortisondosis bezogen auf das Körpergewicht, längerer Erstmanifestations- und Rezidivdauer und prozentual gesehen höherer Anzahl an Patienten mit häufigen Rezidiven und Patienten, die zusätzlich zur Steroidtherapie eine alternative immunsuppressive Therapie erhielten. Diese Angaben erreichen kein signifikantes Niveau.

	<b>Geburtsgewicht &lt; 3000g</b>	<b>Geburtsgewicht ≥ 3000g</b>	<b>P</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	10	24	
<b>Alter bei EM [Jahre]</b>	3	5	0,16
<b>Anzahl Rezidive</b>	7,8	5,8	0,239
<b>kum. Cortisondosis [mg/kg]</b>	1305	647	0,082
<b>kum. EM- und Rezidivdauer [Tage]</b>	171	121	0,257
<b>Rezidive/Jahr</b>	1	1,2	0,88
<b>Alter bei letztem Rezidiv</b>	10,7	10,7	0,791
<b>Dauer der Erkrankung [Jahre]</b>	7,8	5,7	0,24
<b>"frequent relapser"</b>	4/10 (40 %)	5/24 (21%)	0,395*
<b>Zytostatische Therapie</b>	5/10 (50 %)	6/24 (25 %)	0,232*

Tabelle 11: Krankheitsverlauf der steroidsensiblen Patienten mit einem Geburtsgewicht < bzw. ≥ 3000 g. Werte angegeben als Mittelwert oder Anzahl der Patienten/totale Anzahl (Prozentangabe). Unterschiede in beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test bzw. exaktem Test nach Fisher getestet.

### 3.8 Patienten mit häufigen Rezidiven

11 von 43 Patienten (25,6 %) erlitten häufig Rezidive („frequent relapser“), 32 (74,7 %) zeigten kein Rezidiv oder selten Rezidive („infrequent relapser“). Die Patienten mit häufigen Rezidiven hatten im Mittelwert ein jüngeres Alter bei Erstmanifestation und ein höheres Alter beim letzten Rezidiv (nicht signifikant) und jeweils eine signifikant längere Erkrankungsdauer und höhere totale Anzahl an Rezidiven.

	<b>Patienten mit seltenen Rezidiven ("infrequent relapser")</b>	<b>Patienten mit häufigen Rezidiven ("frequent relapser")</b>	<b>P</b>
<b>Totale Anzahl (n=43)</b>	32 (74,4 %)	11 (25,6 %)	
<b>Geschlecht (weiblich/männlich)</b>	11/21	2/9	0,456*
<b>Alter bei Erstmanifestation [Jahre]</b>	5,1 (1,2 - 14,5)	3,6 (1,8 - 7,9)	0,254
<b>Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach EM</b>	11/32 (34,4 %)	6/11 (54,5 %)	0,295*
<b>1. Rezidiv nach EM [Monate]</b>	12,9 (1,4 - 35,8)	8,1 (2,5 - 24,0)	0,272
<b>Totale Anzahl der Rezidive</b>	2,9 (0 - 9)	14,2 (4 - 29)	< 0,001
<b>Dauer der Erkrankung [Jahre]</b>	5,2 (0 - 19,1)	9,3 (3,8 - 15,4)	0,015
<b>Alter bei letztem Rezidiv [Jahre]</b>	10,3 (2,0 - 29,4)	13,0 (7,6 - 18,9)	0,062
<b>Rezidiv über 18 Jahre ja/nein (n=41)</b>	3/28 (10,7 %)	1/9 (11,1%)	
<b>Alter bei Befragung [Jahre]</b>	39,0 (15,0 - 51,3)	29,9 (14,4 - 50,4)	0,018
<b>Dauer des "follow up"</b>	34,0 (10,6 - 48,4)	26,3 (12,3 - 43,0)	0,039

Tabelle 12: Krankheitsverlauf der steroisensiblen Patienten mit seltenen Rezidiven bzw. häufigen Rezidiven . Werte angegeben als Mittelwert oder Anzahl der Patienten/totale Anzahl (Prozentangabe). Unterschiede in beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test bzw. exaktem Test nach Fisher\* getestet.

### 3.9 Rezidive im Erwachsenenalter

4 von 41 Patienten (9,8 %) erlitten Rezidive im Erwachsenenalter (im Alter von 18 Jahren oder älter). Einen Überblick über die charakteristischen Merkmale des Krankheitsverlaufes der 4 Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter gibt Tabelle 13. Die Patienten unterscheiden sich hinsichtlich der Gesamtzahl der Rezidive, der kumulativen EM- und Rezidivdauer, ihres Rezidivverhaltens (Patienten mit seltenen oder häufigen Rezidiven) und der kumulativen Cortison-dosis bezogen auf das Körpergewicht nicht von den übrigen Patienten. Auffallend ist allerdings das Alter bei Erstmanifestation, das im Mittelwert dieser Gruppe bei 7,9 Jahren und im Gesamtkollektiv bei 4,7 Jahren liegt.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Alter bei EM</b>	3,76	10,29	6,69	10,72
<b>Anzahl Rezidive über 18</b>	3	1	1	1
<b>Anzahl Rezidive insgesamt</b>	22	2	7	6
<b>kum. EM- und Rezidivdauer [Tage]</b>	423	75	97	162
<b>"frequent relapser"</b>	ja	nein	nein	nein
<b>kum. Cortison-dosis [mg/kg]</b>	2221	196,75	398,35	550,06
<b>Rezidive/Jahr</b>	1,46	0,1	0,38	0,71
<b>Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach EM</b>	ja	nein	ja	ja

Tabelle 13: Krankheitsverlauf der 4 steroidsensiblen Patienten mit Rezidiven nach dem 18. Lebensjahr

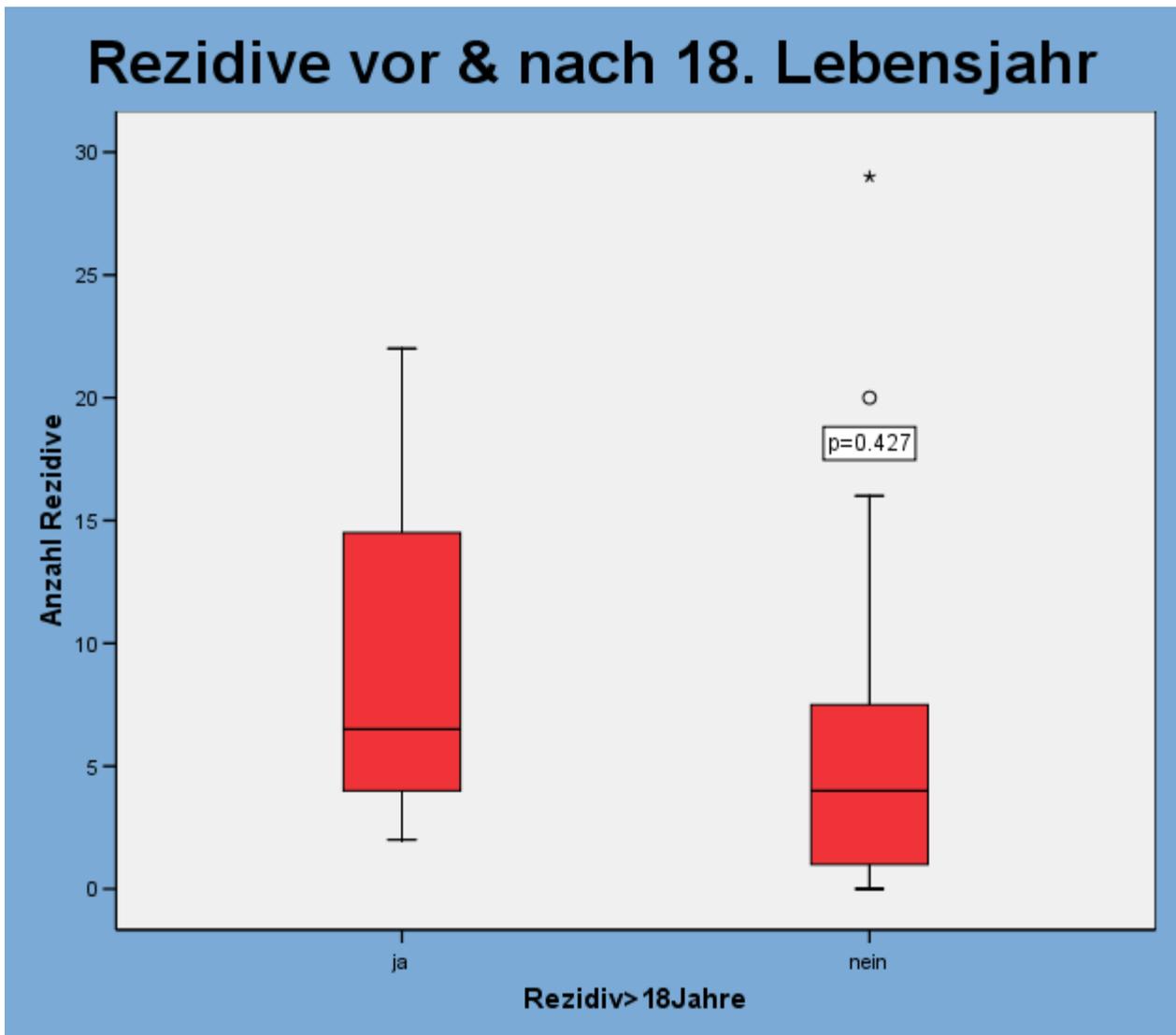


Abbildung 5: Rezidive der Patienten mit SSNeS mit bzw. ohne Rezidiv nach dem 18. Lebensjahr

### 3.10 Beobachtungszeitraum und Alter bei Erhebung

Das mittlere Alter bei Nachuntersuchung beträgt 34,4 Jahre (n=36). Das mittlere Alter bei Befragung (n=43) beträgt 36,7 Jahre (14,4 bis 51,3 Jahre). Der mittlere Beobachtungszeitraum (Abstand EM und Befragung; n=43) beträgt 32 Jahre (10,6 bis 48,4 Jahre). Die kumulativen Beobachtungsjahre (n=43) berechnet aus dem Abstand zwischen Erstmanifestation und Zeitpunkt der Befragung bzw. letzten Untersuchung liegen insgesamt bei 1375,7 Jahren.

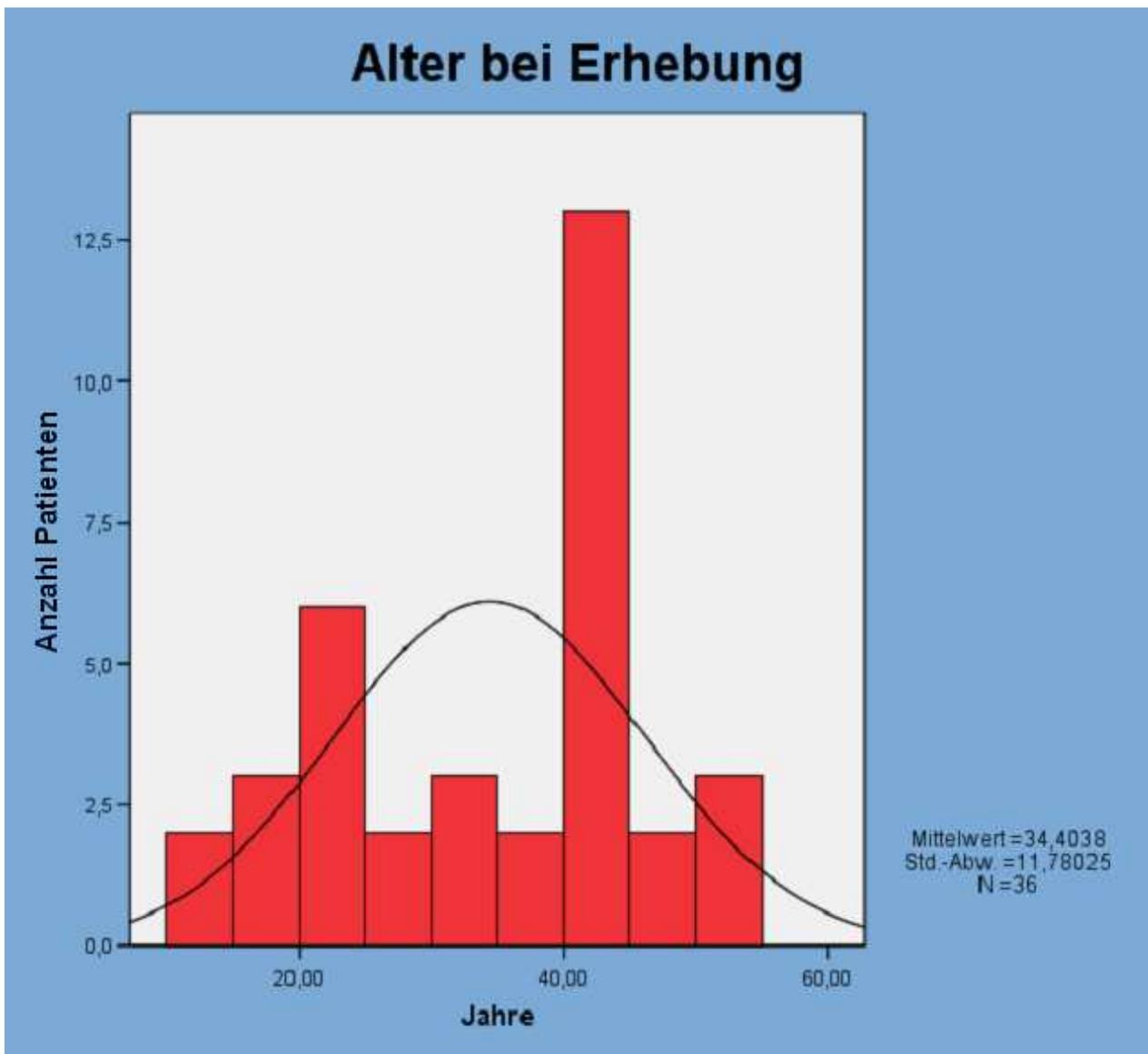


Abbildung 6: Alter der Patienten mit SSNeS bei Erhebung

### 3.11 Immunsuppressive Therapie

Bei den Berechnungen der verabreichten Cortisonmengen ( $n=43$ ) muss beachtet werden, dass es sich bei 11 Patienten (25,58 %) um Mindestangaben handelt, da durch Behandlungen in auswärtigen Kliniken die genaue Dosis nicht berechnet werden konnte. Bei 4 Patienten (9,3 % von 43) fehlen bei den Berechnungen nur für den Zeitraum der Erstmanifestation bzw. eines Rezidives genaue Angaben. In 7 Fällen (16,3 %) handelt es sich um Mindestangaben, wobei für einen darüber hinausgehenden Zeitraum keine Angaben vorhanden waren. Bei 32 Patienten (74,4%) konnte die verabreichte

Cortisondosis genau berechnet werden. Die Angaben über die kumulativen Dosen der alternativen immunsuppressiven Therapie sind vollständig. Die verabreichte Menge an Cortison (n=43) liegt im Mittelwert bei 23274 mg (1654 bis 130170 mg) bzw. auf das Körpergewicht bezogen bei 744 mg/kg (51 bis 3795 mg/kg). Die verabreichte Menge an Cyclophosphamid liegt bei einer mittleren Gesamtdosis von 6875,8 mg und 210 mg/kg (n=11). Für Ciclosporin A liegt die mittlere Gesamtdosis bei 384728,3 mg und bei 8105 mg/kg (n=5), für Chlorambucil liegt die mittlere Gesamtdosis bei 226,3 mg und 8,1 mg/kg (n=6) und für Mycophenolatmofetil bei 1483083 mg und 23670 mg/kg (n=3).

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>N</b>
<b>Cortison</b>	745	51-3796	753	mg/kg	43
<b>Cyclophosphamid</b>	210	104-457	110	mg/kg	11
<b>Ciclosporin A</b>	8105	128-17099	7850	mg/kg	5
<b>Chlorambucil</b>	8,1	6-9	1,1	mg/kg	6
<b>Mycophenolatmofetil</b>	23670	9650-30950	12145	mg/kg	3

Tabelle 14: Immunsuppressive Behandlung der Patienten mit SSNeS

### 3.12 Renale Morbidität

Bei 12 von 43 Patienten (27,9 %) wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Das Ergebnis der Histologie zeigte in 10 Fällen minimale Glomerulusveränderungen (83,3 %), eine membranöse und eine mäßig fokal segmental proliferierende Glomerulonephritis.

Die Sonographie der Nieren (n=25) ergab altersentsprechende Nierenvolumina und eine normale Echogenität beider Nieren bei allen Patienten. Ein Patient zeigte ein leicht aufgeweitetes Nierenbecken (12 mm). Zwei Patienten haben einseitig eine Doppelnierenanlage, zwei eine solitäre Zyste.

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>SD</b>	<b>E</b>
<b>Nierenvolumen rechts</b>	141	73-199	37	ml
<b>Nierenvolumen links</b>	141	78-231	43	ml
	<b>Anzahl</b>			
<b>Doppelniere</b>	2			
<b>Solitäre Zyste</b>	2			
<b>NB-Weite &gt; 12 mm</b>	1			
<b>Echogenität</b>	<b>erniedrigt</b>	<b>normal</b>	<b>angehoben</b>	
<b>Anzahl</b>		25		

Tabelle 15: Nierensonographie der Patienten mit SSNeS

Die Nierenfunktion beurteilt anhand der Parameter Kreatinin im Serum, Kreatininclearance (berechnet nach Schwartz), Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin, Beta-Traceprotein und Harnstoff im Serum ist bei allen Patienten erhalten (n=37) (s. Tabelle 16). Eine Patientin hatte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine erniedrigte Kreatinin-Clearance (70 ml/minx1,73m<sup>2</sup> KOF), ein leicht erhöhtes Serumkreatinin (1,22 mg/dl) sowie ein erhöhtes Phosphat im Serum (2,99 mmol/l). Die übrigen Nierenfunktionsparameter sind normwertig. Sie stand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung unter Therapie mit Decortin und Ciclosporin A.

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>SD</b>	<b>E</b>	<b>N</b>
<b>Kreatinin i.S.</b>	0,86	0,6-1,22	0,14	mg/dl	37
<b>Kreatininclearance nach Schwartz</b>	144	91-207	31	ml/minx1,73m <sup>2</sup>	37
<b>Cystatin C i.S.</b>	0,8	0,6-1,2	0,12	mg/l	30
<b>Beta-2-Mikroglobulin i.S.</b>	1,4	1,1-1,9	0,2	mg/l	30
<b>Beta-Traceprotein i.S.</b>	0,6	0,4-1,1	0,2	mg/l	30
<b>Harnstoff i.S.</b>	28	6,5-48	10	mg/dl	34

Tabelle 16: Nierenfunktion der Patienten mit SSNeS

Ein Patient hat zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine signifikante Proteinurie. Der 25-jährige Patient erlitt ein Rezidiv, das bei der Nachuntersuchung diagnostiziert wurde. Die Eiweißausscheidung der übrigen Patienten variiert zwischen < 50 und 103 mg/l (n=33). Zwei Patienten (n=29) haben zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine Mikroalbuminurie definiert als eine Albuminurie > 30 mg/l mit jeweils 34 und 38 mg/l. Das Beta-2-Mikroglobulin im Urin (n=30) ist bei 29 Patienten normwertig. Nur ein Patient liegt mit 0,721 mg/l außerhalb des Referenzbereiches.

Transferrin und Beta-2-Mikroglobulin im Urin sind bei jeweils einem Patienten erhöht. Alpha-2-Makroglobulin, IgG und Alpha-1-Mikroglobulin sind bei allen Patienten normwertig. Das Kreatinin im Urin (n=33) variiert zwischen 64 und 298 mg/dl mit einem Mittelwert von 162 mg/dl.

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>SD</b>	<b>E</b>	<b>N</b>
<b>Eiweiß i.U.</b>	< 59	<50-103	12	mg/l	33
<b>Albumin i.U.</b>	< 14	10-38	6,3	mg/l	30
<b>Alpha-2-Makroglobulin</b>	< 1,4	1,2-1,6	0,06	mg/l	30
<b>IgG i.U.</b>	< 4,2	3,8-7,9	1,1	mg/l	30
<b>Transferrin i.U.</b>	< 1,4	1,1-5,5	0,8	mg/l	30
<b>Beta-2-Mikroglobulin</b>	< 0,22	0,2-0,7	0,1	mg/l	30
<b>Alpha-1-Mikroglobulin</b>	< 6,8	5,2-17,6	3,1	mg/l	30
<b>Kreatinin i.U.</b>	162	64-298	64,1	mg/dl	33

Tabelle 17: Proteinurie der Patienten mit SSNeS

### 3.13 Knochenstoffwechsel

Anamnestisch geben 3 von 43 Patienten eine Osteopenie an. Laborchemische Prädiktoren für Osteoporose sind eine erhöhte knochenspezifische Alkalische Phosphatase im Serum, erhöhtes Calcium und erhöhte Pyridinoline im Urin. Calcium und Desoxypyridinolin wurden im ersten Morgenurin gemessen und als Quotienten bezogen auf das Kreatinin angegeben (Calcium- bzw. DPD-Kreatinin-Quotient). Bei einem Patienten mit bekannter Osteopenie sind keine laborchemischen Werte bezüglich des Knochenstoffwechsels vorhanden und die Befunde der Knochendichtemessung nicht verfügbar, da die Nachuntersuchung beim Hausarzt durchgeführt wurde. Bei diesem Patienten ist eine steroidinduzierte Osteopenie aufgrund der jahrelangen Glukokortikoidtherapie anzunehmen (aktuell Dosis: 5 mg Decortin/48h). Bei einer weiteren Patientin mit bekannter Osteopenie liegt der Z-score (Referenzgruppe: altersgemäß) der Knochendichtemessung der rechten Ferse im Jahr 2002 bei -1,12, der T-score (Referenzgruppe: Deutsche Referenz Bevölkerung, Alter 20) bei -2,17 (Anmerkung: Bei einem T-score von kleiner als -1 bis zu einem T-score von -2,5 liegt definitionsgemäß eine Osteopenie, die Vorstufe einer Osteoporose vor.) Die Werte für die knochenspezifische Alkalische Phosphatase, der DPD-Kreatinin- und Calcium-

Kreatinin-Quotient im Urin liegen im Normbereich. Die Patientin nimmt zur Zeit der Nachuntersuchung täglich Calcium und Vitamin D3. Die Mutter der Patientin litt ebenfalls an einer Osteoporose. Die kumulative Cortison-Gesamtdosis dieser Patientin beträgt 884 mg/kg KG (zum Vergleich: der Mittelwert der Cortison-Dosis aller Patienten beträgt 753 mg/kg KG, n=43). Der dritte Patient mit Osteopenie war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 20 Jahre alt, stand unter einer Therapie mit 5 mg Decortin/Tag, 170 mg Ciclosporin A, 1250 mg Mycophenolatmofetil und 1 µg/48h Rocaltrol. Das Röntgenbild der linken Hand im Jahr 2003 zeigte eine Osteopenie. Der DPD-Kreatinin-Quotient beträgt 14 nmol DPD/mmol Krea i.U. (höchster gemessener Wert im Kollektiv). Die knochenspezifische Alkalische Phosphatase beträgt 22,3 µg/l (höchster gemessener Wert im Kollektiv).

Beim Gesamtkollektiv ist die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (n=25) bei 9 Patienten (36 %) auf Werte zwischen 15,2 und 22,3 µg/l erhöht (Referenzbereich 4,5 – 14,5 µg/l). Das Calcium im Urin (n=32) liegt bei Werten zwischen 0,71 und 11,23 mmol/l. Der Calcium-Kreatinin-Quotient im Urin (n=31) liegt bei Werten zwischen 0,0047 und 0,2227 mg/mg. Ein erhöhter DPD-Kreatinin-Quotient im Urin bzw. eine erhöhte Alkalische Phosphatase ist nicht signifikant korreliert mit einer hohen Cortisondosis oder einem schweren Verlauf (Anzahl der Rezidive, EM- und Rezidivdauer bzw. Dauer der Erkrankung). Die kumulative Cortisondosis bezogen auf das Körpergewicht beträgt im Mittelwert bei Patienten mit erhöhter knochenspezifischer AP 1267 und bei Patienten mit normaler AP 597 mg/kg KG (nicht signifikant). Das Desoxypyridinolin (DPD) im ersten Morgenurin (n=30) liegt im Mittelwert bei 62,6 (18,8 bis 113 nmol/l). Der DPD-Kreatinin-Quotient im Urin (n=30) liegt im Mittelwert bei 5,5 nmol DPD/mmol Krea (3 bis 14 nmol DPD/mmol Krea). Nimmt man die Referenzwerte der Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie Hamburg für Männer bzw. Frauen als Anhaltspunkt, haben 10 von 30 Patienten (33 %) erhöhte DPD/mmol Kreatinin-Werte im Urin. (Anmerkung: Es gibt wenige Studien und somit keine allgemeingültigen Referenzbereiche zum DPD im Urin.)

### **Referenzwerte der Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie Hamburg**

(86 Männer und 281 erwachsene Frauen)

Normbereich (Mittelwert +/- 2 SD)

Frauen: 2,5 - 6,5 nmol DPD/mmol Crea

Männer: 2,5 - 5,5 nmol DPD/mmol Crea

(Eine Altersbereichsangabe der männlichen und weiblichen Probanden liegt nicht vor.)

Das Parathormon (n=29) ist bei zwei Patienten leicht (auf 9 bzw. 11 pg/ml) erniedrigt (Referenzbereich 12 – 65 pg/ml). Das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (n=28) ist bei 6 Patienten auf Werte zwischen 62,7 und 75,3 pg/ml erhöht (Referenzbereich 18 – 62 pg/ml). Das 25-Hydroxy-Vitamin D (n=29) ist bei zwei Patienten auf 7,2 bzw. 8,7 ng/ml erniedrigt und bei einem Patienten auf 48,7 ng/ml erhöht (Referenzbereich 9,2 – 45,2 ng/ml).

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>SD</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>E</b>
<b>Parathormon</b>	30	9 - 65	14	12 - 65	pg/ml
<b>1,25-DHCC</b>	48	23-75	15	18 - 62	pg/ml
<b>25-OHC</b>	24	7,2-49	10	9,2 - 45,2	ng/ml
<b>knochensp. AP</b>	13,7	6,9-22,3	4,1	4,5 –14,5	µg/l
<b>DPD/Krea i.U.</b>	5,5	3 - 14	2,2	2,5 - 6,5	nmol/nmol
<b>Ca/Krea i.U.</b>	0,09	0-0,22	0,05	< 0,2	mg/mg
<b>Phos/Krea i.U.</b>	0,8	0,19-1,22	0,26	0,12 - 1,5	mg/mg

Tabelle 18: Knochenstoffwechsel der Patienten mit SSNeS

### 3.14 Fett- und Glucosestoffwechsel

19 von 40 Patienten (47,5 %) gaben anamnestisch eine Hypercholesterinämie an. Nur ein Patient steht zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung unter der Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Simvastatin). Die Triglyceride (n=27) im Serum sind bei zwei Patienten erhöht, das Gesamtcholesterin im Serum (n=32) bei 8 Patienten und das LDL-Cholesterin im Serum (n=27) ist bei 7 Patienten erhöht. Der HDL-LDL-Quotient (n=27) ist in 16 Fällen auf < 0,5 erniedrigt. Das Lipoprotein (a) im Serum (n=27) ist in 10 Fällen erhöht.

Weder ein erhöhtes LDL oder Lipoprotein (a), noch ein HDL/LDL-Quotient  $< 0,5$  ist signifikant mit einer hohen kumulativen Cortisondosis oder einem schweren Verlauf korreliert. Mittelwertvergleiche zeigen aber bei Patienten mit hohem LDL bzw. niedrigem HDL/LDL-Quotienten eine höhere kumulative Cortisondosis bezogen auf das Körpergewicht (1035 gegenüber 826 mg/kg KG bzw. 937 gegenüber 777 mg/kg KG).

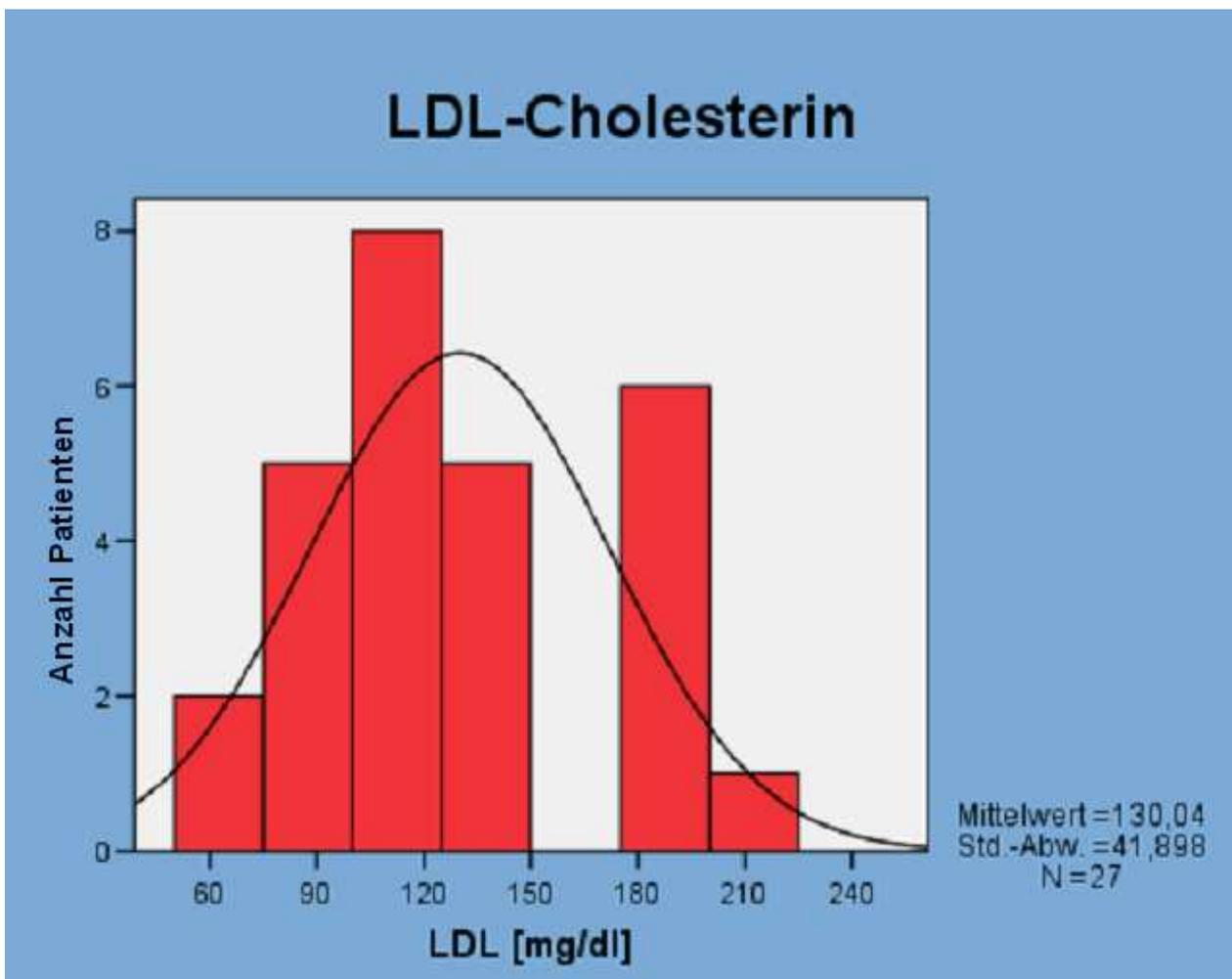


Abbildung 7: LDL-Cholesterin im Serum der Patienten mit SSNeS

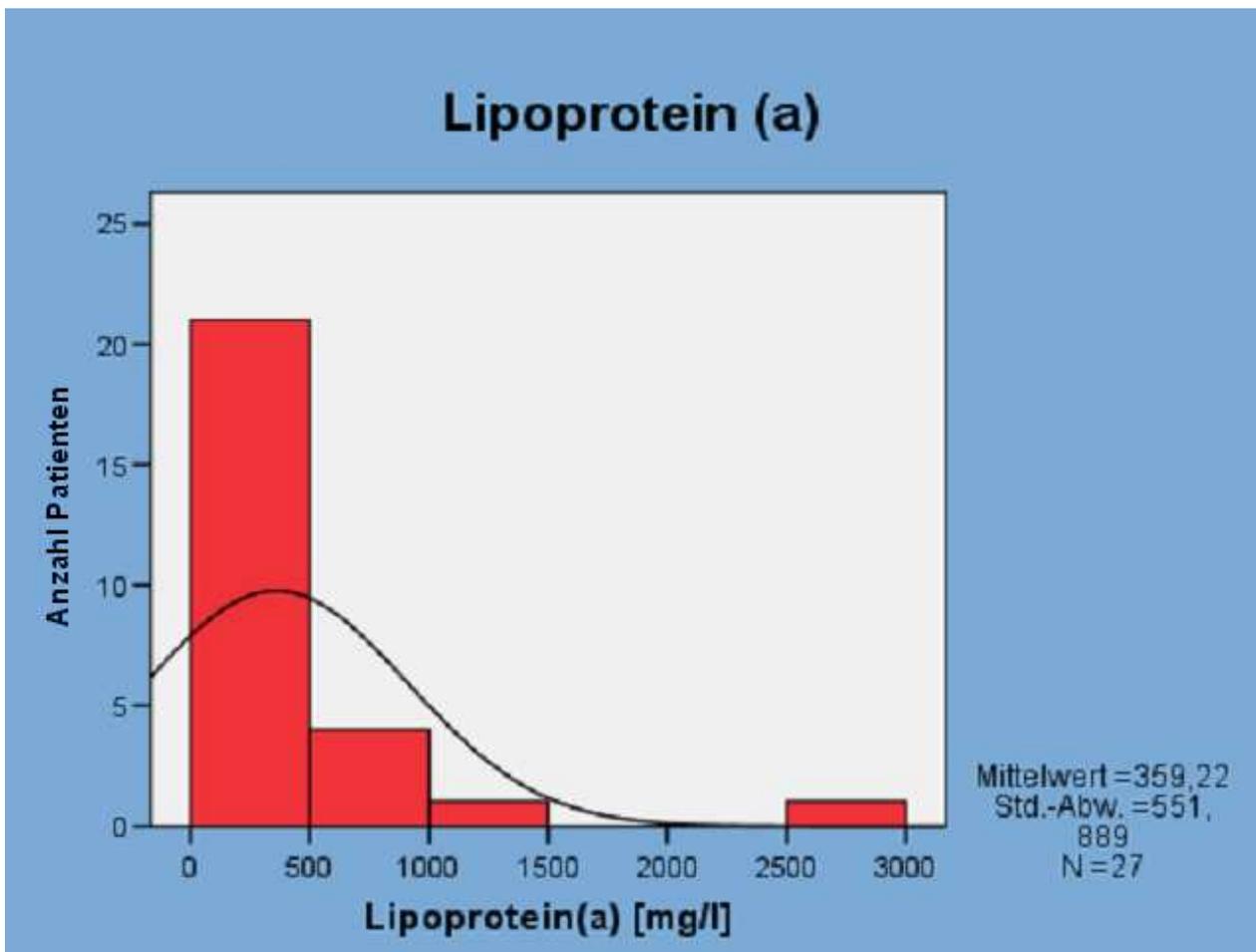


Abbildung 8: Lipoprotein (a) im Serum der Patienten mit SSNeS

Ein Patient von 43 entwickelte während des 6. Rezidives des Nephrotischen Syndroms im Alter von 7 Jahren einen insulinabhängigen Diabetes mellitus. Kein Patient entwickelte im Beobachtungszeitraum einen Diabetes mellitus Typ II. Bei allen untersuchten Patienten lagen die Blutglukose-Nüchtern-Werte im Normbereich (52 bis 98 mg/dl; n=30). Das HBA1c (n=27) liegt ebenfalls bei allen Patienten im Referenzbereich (4,6 – 5,8 %).

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>SD</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>E</b>
<b>Cholesterin</b>	202	121-325	44	< 220	mg/dl
<b>LDL-Cholesterin</b>	130	58-216	40	< 150	mg/dl
<b>HDL-Cholesterin</b>	52	30-111	17	> 55	mg/dl
<b>Lipoprotein (a)</b>	377	24-2710	531	< 300	mg/l
<b>Triglyceride</b>	140	37-711	130	< 200	mg/dl
<b>Glukose (nüchtern)</b>	75	52-98	11	< 100	mg/dl
<b>HbA1c</b>	5,4	4,6-5,8	0,3	3 - 6	%

Tabelle 19: Fett- und Glukosestoffwechsel der Patienten mit SSNeS

### 3.15 Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems

Bei einem Patienten ist während der Erstmanifestation des NeS im Alter von drei Jahren unter Cortisonbehandlung eine linksseitige Hirngefäßthrombose mit Halbseitensymptomatik aufgetreten. Neurologisch ist 37 Jahre nach dem Ereignis lediglich eine Bewegungseinschränkung der Hand und Finger rechtsseitig feststellbar. Ansonsten sind im Untersuchungszeitraum keine arteriellen oder venösen Thrombosen aufgetreten. Kein Patient wurde mit Acetylsalicylsäure, Heparin oder Marcumar als Prophylaxe behandelt.

Eine arterielle Hypertonie definiert als Blutdruckerhöhung über 140/90 oder eine antihypertensive Behandlung wurde bei 14 Patienten (32,6 %) festgestellt. Von diesen erhielten 7 eine antihypertensive Behandlung, einer gab anamnestisch einen Bluthochdruck an und bei 8 Patienten wurden erhöhte Blutdruckwerte von 140/90 mmHg bzw. höher gemessen. Zwei Patienten zeigten trotz antihypertensiver Therapie erhöhte Werte (über 140/90 mmHg). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen arterieller Hypertonie und Anzahl der Rezidive, kumulativer Cortison dosis oder kumulativer EM- und Rezidivdauer. Es gibt keine signifikante Korrelation zwischen arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie bzw. Erhöhung des Lipoprotein (a). Ein Patient ist im Erwachsenenalter an einem Schlaganfall verstorben. Zwei Patienten (4,7 %) erlitten einen Herzinfarkt im Alter von 30 bzw. 43 Jahren (s. Tabelle 20).

<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Geschlecht</b>	w	m
<b>Alter bei EM</b>	7,8	9,5
<b>Alter bei Mykardinfarkt</b>	30	41
<b>aktuelles Alter</b>	37	49
<b>Arterielle Hypertonie</b>	nein	ja
<b>Hypercholesterinämie</b>	fraglich	ja
<b>Nikotin (zum Zeitpunkt des Infarktes)</b>	44 py	nein
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	47,3	26,5
<b>Diabetes mellitus</b>	nein	nein
<b>positive Familienanamnese</b>	nein	ja
<b>Hypertonie in Kindheit</b>	nein	nein
<b>Anzahl Rezidive</b>	4	3
<b>„frequent relapser“</b>	nein	nein
<b>kumulative EM- und Rezidivdauer</b>	123	116*
<b>kumulative Cortisondosis [mg/kg]</b>	312	460*

Tabelle 20: Angaben und Krankheitsverlauf der zwei steroidsensiblen Patienten mit einem Herzinfarkt im Erwachsenenalter (Mindestangabe\*)

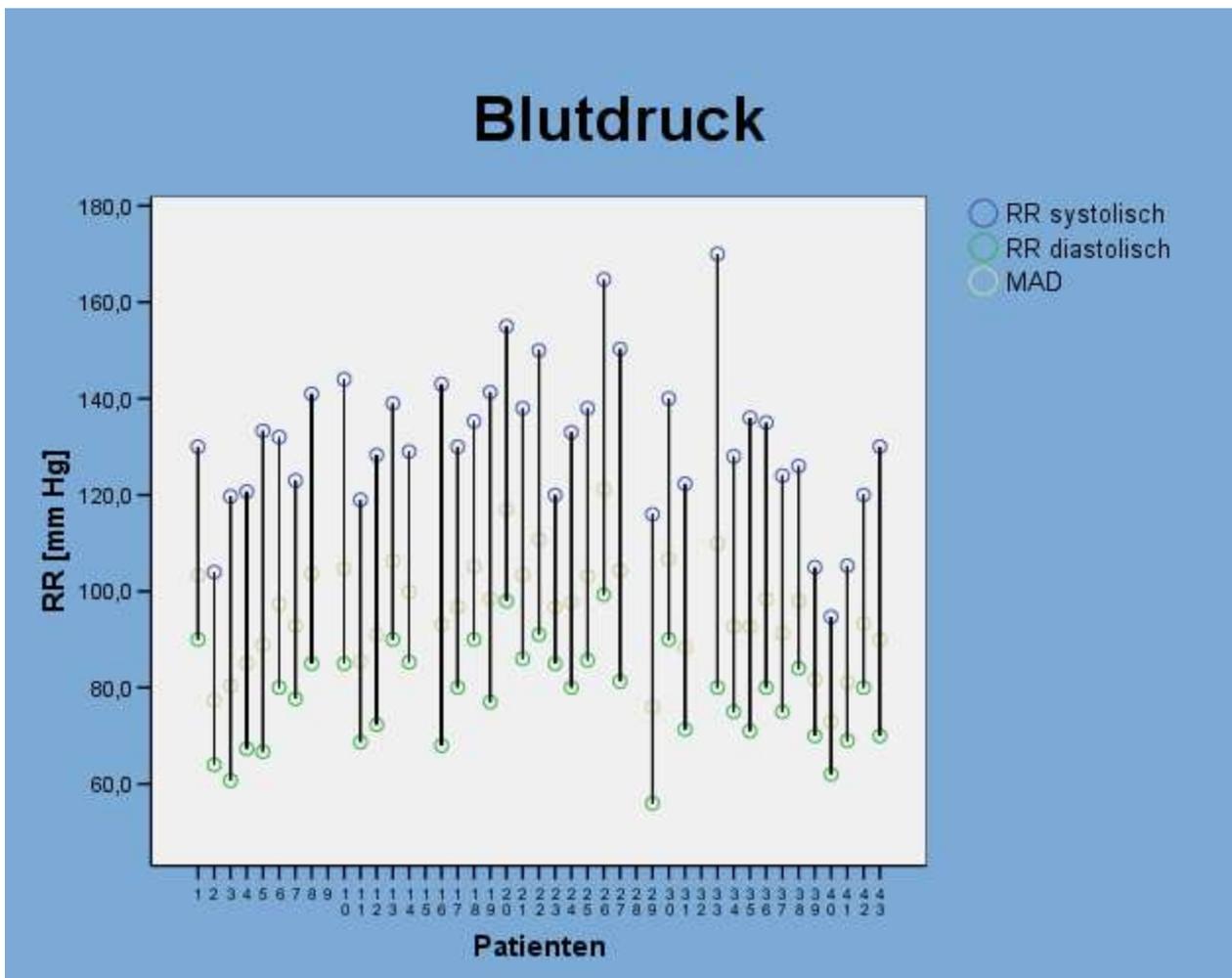


Abbildung 9: Blutdruck der Patienten mit SSNeS

### 3.16 Immunologie, Allergologie und Inflammation

Anamnestisch berichten 22 von 40 Patienten (55 %), an Allergien zu leiden. Das Immunglobulin E im Serum (n=30) ist bei 13 Patienten (43 %) auf Werte zwischen 115 und 2950 IU/ml erhöht (Referenzbereich bis 100 IU/ml). Der Mittelwert beträgt 380 IU/ml.

Erhöhte IgE-Werte im Serum bei Nachuntersuchung korrelieren nicht mit einem komplizierten Verlauf der Erkrankung (häufigen Rezidiven, hohe totale Anzahl an Rezidiven, Erkrankungsdauer oder kumulative EM- und Rezidivdauer). Das Immunglobulin G (n=33) ist bei einem Patienten auf 6,34 g/l erniedrigt und bei einem Patienten auf 16,20 g/l erhöht (Referenzbereich 7 – 16 g/l). Das Immunglobulin A (n=33) ist bei einem Patienten auf 4,61 g/l erhöht (Referenzbereich 0,7 – 4 g/l). Das Immun-

globulin M (n=33) liegt bei allen Patienten im Referenzbereich von 0,4 bis 2,3 g/l. Das Komplement C3 (n=30) ist bei einem Patienten auf 1,90 g/l erhöht (Referenzbereich 0,5 – 1,8 g/l), das Komplement C4 (n=30) ist bei zwei Patienten auf 0,43 bzw. 0,46 g/l erhöht (Referenzbereich 0,1 – 0,4 g/l).

Das C-reaktive Protein (n=31) ist bei 4 Patienten minimal auf Werte zwischen 3,1 und 6,4 mg/l und bei einem Patienten auf 52,9 mg/l erhöht (Referenzbereich bis 3 mg/l).

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>SD</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>E</b>	<b>N</b>
<b>IgG</b>	11	6,3-16,2	2	7 - 16	g/l	33
<b>IgA</b>	2,2	0,7-4,6	0,9	0,7 - 4	g/l	33
<b>IgM</b>	1,1	0,5-2,2	0,5	0,4 – 2,3	g/l	33
<b>C3-Komplement</b>	1,2	0,77-1,9	0,25	0,5 – 1,8	g/l	30
<b>C4-Komplement</b>	0,26	0,12-0,43	0,08	0,1 – 0,4	g/l	30
<b>IgE</b>	380	4,8-2950	614	< 100	IU/ml	30
<b>CrP</b>	1,75	0,2-6,4	1,6	< 3	mg/l	31

Tabelle 21: Immunologie, Allergologie und Inflammation (im Serum) der Patienten mit SSNeS

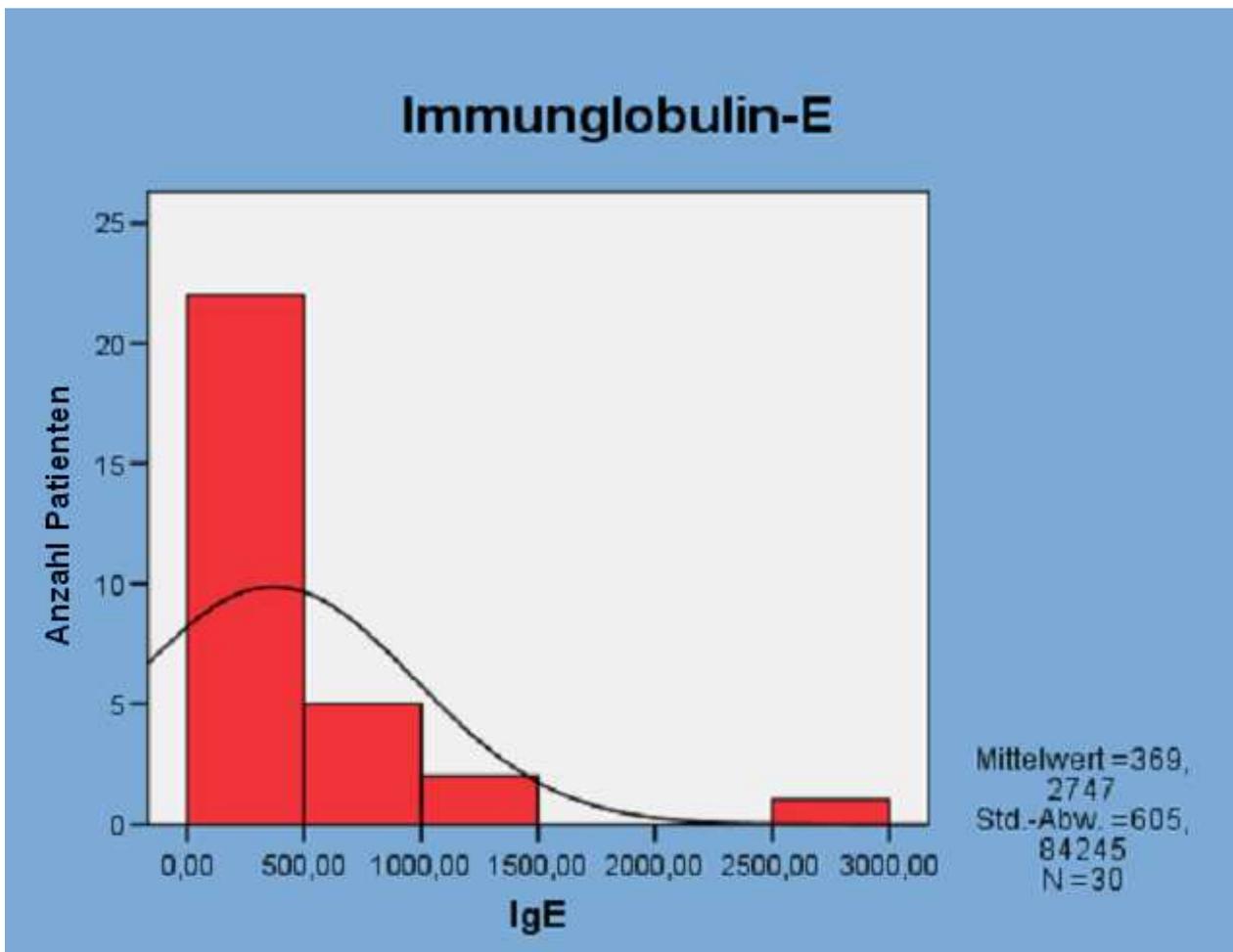


Abbildung 10: Immunglobulin-E im Serum der Patienten mit SSNeS

### 3.17 Maligne Erkrankungen

In Zeitraum von 1715,5 Jahren (kumulative Patientenjahre) sind bei keinem Patienten maligne Erkrankungen aufgetreten.

### 3.18 Ophthalmologische Erkrankungen

Anamnestisch berichtet kein Patient bei der Nachuntersuchung über Veränderungen an den Augen (Katarakt, Glaukom, Fundus hypertonicus).

### 3.19 Komorbiditäten in der Kindheit

An einem Steroidcushing im Verlauf der Erkrankung als Nebenwirkung der medikamentösen Therapie litten 34 von 43 Kindern (79,1 %). Striae cutis distensae, v.a. am Abdomen und an den Oberschenkeln wurden bei 8 (18,6 %) Kindern beobachtet. Eine arterielle Hypertonie wurde bei 5/43 (11,6 %) der Kinder diagnostiziert, 4 der 5 Patienten mit arterieller Hypertonie im Kindesalter weisen auch als Erwachsene eine arterielle Hypertonie auf. Röntgenologische Zeichen einer Osteoporose zeigten sich bei 8/43 (18,6 %) der Kinder, eine Hypertrichose bei drei Kindern (5,9 %). Ein Patient entwickelte nach Cyclophosphamid-Therapie eine hämorrhagische Zystitis. Bei drei Patienten (7 %) war eine Katarakt (hintere subkapsuläre Linsentrübung) diagnostiziert worden und bei zwei von 25 Kindern (8 %), bei denen der Augenhintergrund untersucht wurde, ein Fundus hypertonicus. Ein Patient von 43 entwickelte während des 6. Rezidives des Nephrotischen Syndroms im Alter von 7 Jahren einen insulinabhängigen Diabetes mellitus. Bei einem Patienten ist während der Erstmanifestation des NeS im Alter von drei Jahren unter Cortisonbehandlung eine linksseitige Hirngefäßthrombose mit Halbseitensymptomatik aufgetreten. Neurologisch ist 37 Jahre nach dem Ereignis lediglich eine Bewegungseinschränkung der Hand und Finger rechtsseitig feststellbar. Andere lebensbedrohliche Komplikationen wie Peritonitis, Sepsis, hypovolämischer Schock oder „nephrotische Krise“ mit Oligurie und Anstieg des Serumkreatininspiegels wurden in diesem Kollektiv nicht verzeichnet.

Hypertonus	5/43 (11,6)
Osteoporose	8/43 (18,6)
Striae distensae	8/43 (18,6)
Katarakt	3/24 (12,5)
Fundus hypertonicus	2/25 (8)
Sinusvenenthrombose	1/43 (2,3)
Diabetes mellitus Typ I	1/43 (2,3)
hämorrhagische Zystitis	1/11 (9,1)

Tabelle 22: Komorbiditäten der Patienten mit SSNeS in der Kindheit. Werte als Anzahl der Patienten/Anzahl Gesamtkollektiv (Prozentangabe).

Hypertonus	14/43 (32,6)
Diabetes mellitus Typ II	0/43
Herzinfarkt	2/43 (4,7)
Übergewicht	15/43 (34,9)
Adipositas	5/43 (11,6)
Osteopenie	3/43 (7,0)
Fertilitätsstörung	1/43 (2,3)

Tabelle 23: Komorbiditäten der Patienten mit SSNeS im Erwachsenenalter. Werte als Anzahl der Patienten/Anzahl Gesamtkollektiv (Prozentangabe).

### 3.20 Wachstum und Gewicht

Die mittlere Endgröße (n=41) der Patienten, die älter als 18 Jahre sind, liegt bei den Männern (n=29) bei 1,78 m (1,68 bis 1,90 m), bei den Frauen (n=12) liegt sie bei 1,67 m (1,56 bis 1,84 m). Die Differenz der erreichten Körpergröße zur genetischen Zielgröße schwankt zwischen -11,3 cm bis +19 cm (Median: 1,3 cm; n=37). Betrachtet man eine Abweichung von +/- 8,5 cm als normal, fallen 4 Patienten aus diesem Bereich heraus. Drei Patienten haben ihre genetische Zielgröße um 9,7 cm, 9,5 cm sowie 19 cm überschritten. Eine Patientin liegt mit einer Endgröße von 1,562 m 11,3 cm unter ihrer errechneten genetischen Zielgröße (1,675 m). Die kumulative Cortisondosis liegt bei dieser Patientin bei einer Mindestmenge von 1130,89 mg/kg (zum Vergleich: der Mittelwert der Cortison-Dosis aller Patienten beträgt 753 mg/kg KG, n=43). Nach der oben genannten Definition ist kein Patient des Kollektivs kleinwüchsig. Der Mittelwert der Größe deutscher Männer liegt bei 1,78 m, der deutscher Frauen bei 1,65 m (Werte des statistischen Bundesamtes Deutschland; Mikrozensus Befragung Mai 2005). Bei Einschluss aller Patienten, deren Eltern aus Deutschland stammen (n=37), ergibt sich ein Mittelwert von 1,79 bei den Männern (n=25) und 1,67 m bei den Frauen (n=12). Der Mittelwert beider Geschlechter liegt in unserer Studie über dem Bundesdurchschnitt. Die Größe bei Datenerhebung entspricht in 41 von 43 Fällen der Endgröße. Sie beträgt beim Gesamtkollektiv im Mittelwert -0,2 (-1,7 bis 2,7; n=43) SDS, bei Patienten, die ihre Endgröße erreicht haben (n=41) liegt der mittlere SDS bei -0,23 (-1,7 bis 2,7 SDS). Die mittlere genetische Zielgröße (n=40) beträgt -0,6 (-2,2 bis 0,6) SDS. Die Endgröße des jeweiligen Patienten (SDS) subtrahiert von der zugehörigen genetischen Zielgröße

(SDS) beträgt im Mittelwert  $-0,4$  ( $n=40$ ), das heißt die Mehrzahl der Patienten hat ihre genetische Zielgröße überschritten.

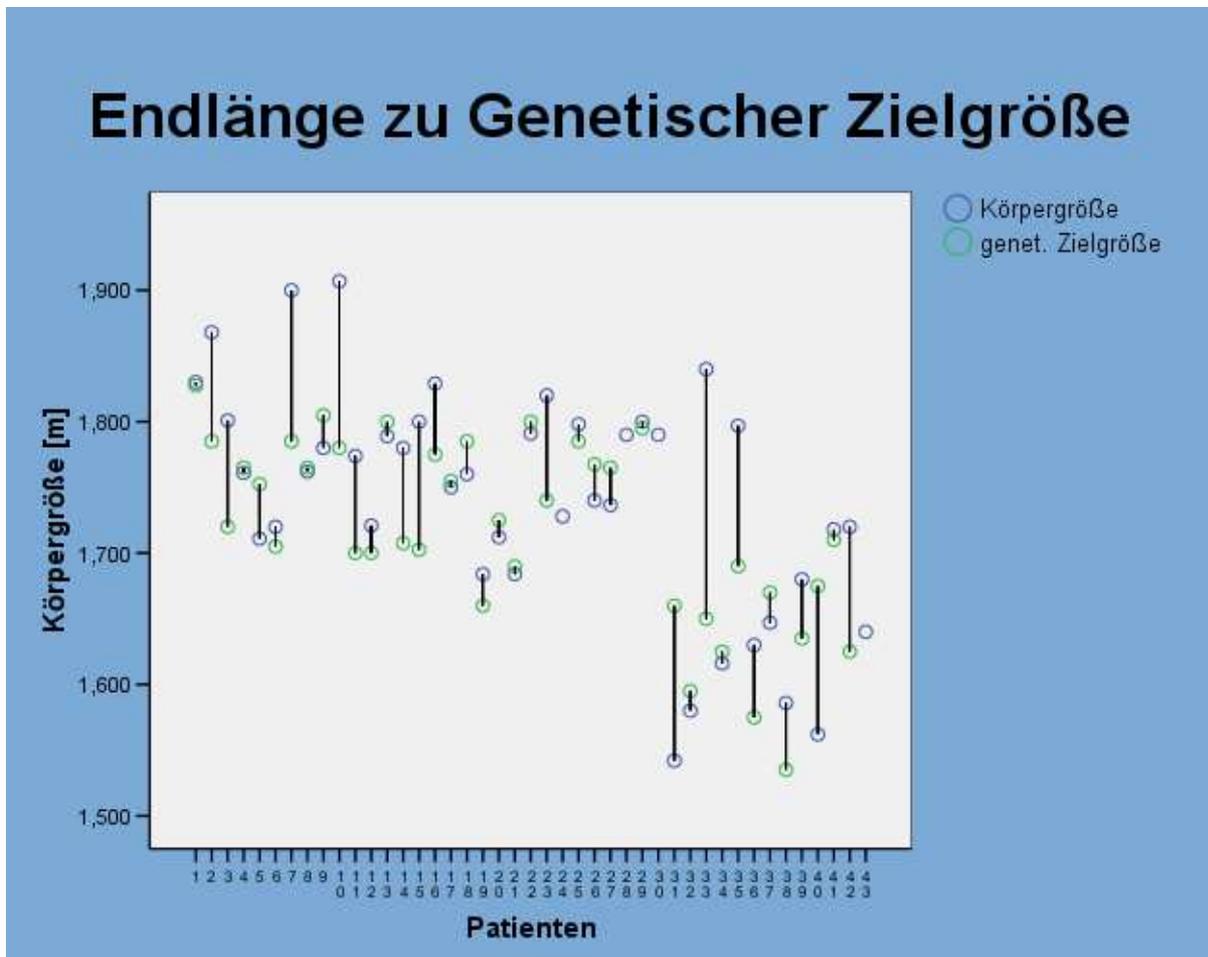


Abbildung 11: Endlänge zu genetischer Zielgröße

Der Mittelwert des BMI liegt bei den männlichen Patienten ( $n=30$ ) bei  $25,2$  ( $17,1$  bis  $33,0$ ) und bei den weiblichen Patienten ( $n=13$ ) bei  $26,3$  ( $19,6$  bis  $47,3$ )  $\text{kg/m}^2$ . Ein Patient ist untergewichtig ( $\text{BMI} = 17,1$   $\text{kg/m}^2$ ), 22 Patienten sind normalgewichtig ( $\text{BMI} 18,5 - 24,9$   $\text{kg/m}^2$ ), 15 (davon 12 männlich) sind übergewichtig ( $\text{BMI} 25,0 - 29,9$   $\text{kg/m}^2$ ) und 5 (davon 3 männlich) haben eine Adipositas Grad I-III ( $\text{BMI} > 30,0$   $\text{kg/m}^2$ ). Ein  $\text{BMI} \geq 25$   $\text{kg/m}^2$  ist nicht mit einer hohen kumulativen Cortisondosis (total bzw. auf das Körpergewicht bezogen) korreliert. Beim Vergleich der mittleren Cortisondosis zeigt sich sogar ein niedrigerer Mittelwert ( $505$   $\text{mg/kg}$ ) bei Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 25$   $\text{kg/m}^2$  gegenüber Patienten mit einem  $\text{BMI} < 25$   $\text{kg/m}^2$  ( $933$   $\text{mg/kg}$ ).

	<b>MW</b>	<b>Range</b>	<b>SD</b>	<b>E</b>	<b>N</b>
<b>Endgröße m</b>	178	168 - 191	5,6	cm	29
<b>Endgröße w</b>	167	156 - 184	8,7	cm	12
<b>SDS Größe</b>	-0,2	-1,7 - 2,7	1,0	cm	43
<b>SDS genet. Zielgröße</b>	-0,6	-2,2 - 0,6	0,7	cm	38
<b>Genet. Zielgröße m</b>	175	166 - 183	4,3	cm	27
<b>Genet. Zielgröße w</b>	164	154 - 171	5,0	cm	12
<b>BMI m</b>	25,17	17,1 - 33,0	3,7	kg/m <sup>2</sup>	30
<b>BMI w</b>	26,25	19,6 - 47,3	7,7	kg/m <sup>2</sup>	13

Tabelle 24: Wachstum, genetische Zielgröße und BMI der Patienten mit SSNeS

### 3.21 Familienplanung, Fertilität und Schwangerschaften

Von 41 Patienten, die über 18 Jahre alt sind, haben 18 (12 männlich) insgesamt 31 leibliche Kinder. Bei keinem der Kinder ist ein SSNeS aufgetreten. Zwei von 40 Patienten (beide männlich) berichten über eine unerwünschte Kinderlosigkeit. Bei einem Patienten ist eine Fertilitätsstörung - vermutlich bedingt durch die zytostatische Behandlung - bekannt. Im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung wurde bei dem Patienten im Alter von 38 Jahren – 27 bzw. 26 Jahre nach zytostatischer Therapie – eine Oligozoospermie (Spermienanzahl: 7 Mio./ml) und Asthenozoospermie (30 % gut beweglich) festgestellt. Der Patient erhielt im Alter von 11 Jahren einen Zyklus Cyclophosphamid über 8 Wochen (2 mg/kg) und im Alter von 12 Jahren einen Zyklus Chlorambucil über 8 Wochen (0,15 mg/kg). Die kumulative Dosis beträgt 3429 mg bzw. 104 mg/kg Cyclophosphamid und 342 mg bzw. 9 mg/kg Chlorambucil. Der zweite Patient erhielt außer der Steroidtherapie keine weiteren immunsuppressiven Medikamente. Zwei der 9 männlichen und mit Cyclophosphamid behandelten Patienten haben zwei bzw. drei Kinder. Sie erhielten das Medikament im Alter von 13 bzw. 15 Jahren über einen Zeitraum von 9 bis 10 Wochen in Dosierungen von 0,8 bis 5,3 mg/kg (50 – 250 mg/Tag). Die kumulative Dosis beträgt 13050 mg bzw. 224 mg/kg und 13700 mg bzw. 291 mg/kg. 6 der weiblichen Patienten haben insgesamt 10 Kinder geboren (3 x 1 Kind, 2 x 2 Kinder, 1 x 3 Kinder). Schwangerschaftsverlauf und Geburt waren bei 5 Patientinnen unauffällig. Eine Patientin erlitt während der Schwangerschaft mit ihrem dritten Kind eine Pyelonephritis.

### 3.22 Sozialanamnese und beruflicher Werdegang

Von 43 Patienten sind 21 verheiratet (48,84 %), 19 ledig (44,19 %) und 3 geschieden (6,98 %).

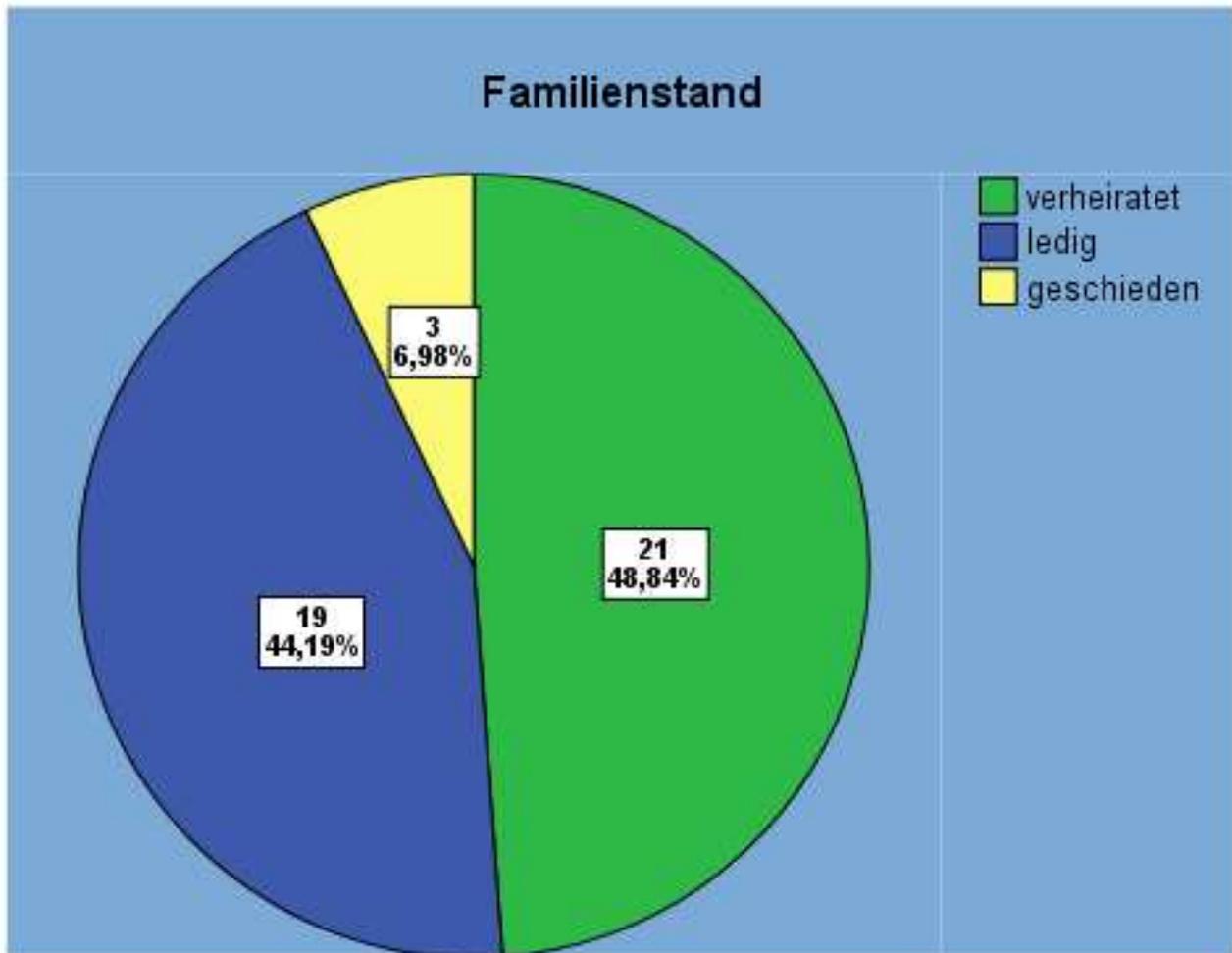


Abbildung 12: Familienstand der Patienten mit SSNeS

13 von 40 (32,5 %) der Patienten haben einen Hauptschulabschluss, 8 (20,0 %) die Mittlere Reife, 7 (17,5 %) die Fachoberschulreife, 9 (22,5 %) die Allgemeine Hochschulreife erworben und 3 (7,5 %) sind Schüler (9. Klasse Gesamtschule und 8. bzw. 13. Klasse Gymnasium).

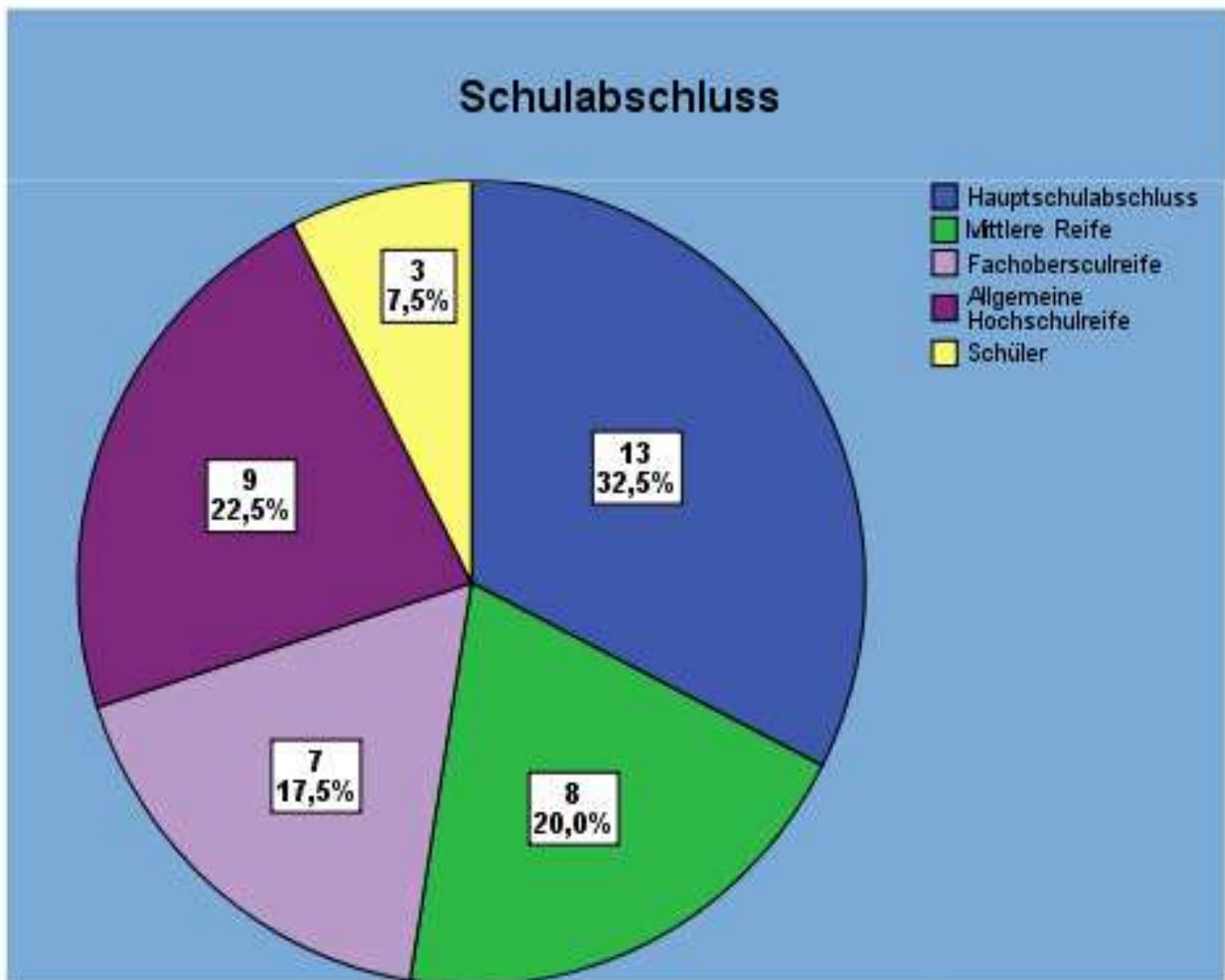


Abbildung 13: Schulabschluss der Patienten mit SSNeS

3 von 40 Patienten (7,5 %) sind in schulischer Ausbildung, 3 (7,5 %) haben keine Ausbildung, 27 (67,5 %) eine Lehre und 7 (17,5 %) ein Hochschulstudium abgeschlossen. 3 von 40 (7,5 %) Patienten sind arbeitslos, 5 (12,5 %) in der Ausbildung (Schule, Lehre, Studium), zwei (5 %) sind als Aushilfe, zwei (5 %) als Arbeiter, 23 (57,5 %) als Angestellte und 5 (12,5 %) sind freiberuflich tätig.

### 3.23 Ärztliche Weiterbehandlung

Nach der Betreuung der Patienten (n=38) in der nephrologischen Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Bonn sind aktuell 6 (15,79 %) bei einem Nephrologen, zwei

(5,26 %) bei einem Internisten und 25 (65,79 %) Patienten bei einem Allgemeinmediziner in ambulanter Behandlung. 5 Patienten (13,16 %) haben keinen Hausarzt.



Abbildung 14: Ärztliche Weiterbehandlung

### 3.24 Ergebnisse SRNeS

7 Patienten der 50 Patienten (14 %), die in die Studie aufgenommen wurden, entwickelten ein steroidresistentes Nephrotisches Syndrom oder waren primär steroidresistent.

Das Geschlechtsverhältnis beträgt 1,3 zu 1 (m:w). 5 Patienten stammen aus Deutschland, ein Patient aus Polen und ein Patient aus Kasachstan.

Histologisch handelt es sich bei der ersten Nierenbiopsie in drei Fällen um „Minimale Glomerulusveränderungen“ (MCNS), in drei Fällen um eine „Fokal-segmentale Glomerulosklerose“ (FSGS) und in einem Fall um eine membranöse Glomerulonephritis. Bei einer Rebiopsie zeigte sich in einem Fall eine Progression der Erkrankung von minimalen Glomerulusveränderungen zur FSGS.

Das mittlere Alter bei Erstmanifestation liegt bei 4,6 +/- 4,38 Jahren (1,5 – 11,9 Jahre). Das mittlere Alter bei Befragung/Nachuntersuchung liegt bei 27,5 +/- 9,9 Jahren (14,8 – 38,6 Jahre). 4 der Patienten sind bei einem Nephrologen in weiterer Behandlung, zwei beim Allgemeinmediziner und ein Patient wird nicht hausärztlich betreut.

Die 7 steroidresistenten Patienten kann man in zwei Gruppen aufteilen. Zur ersten Gruppe gehören 4 Patienten, die nicht niereninsuffizient sind und zur zweiten Gruppe drei Patienten, die aufgrund terminaler Niereninsuffizienz transplantiert wurden.

#### 3.24.1 Patienten ohne Nierentransplantation

Bei 3 von 4 Patienten, die nicht transplantiert worden sind, ist seit mindestens 10 Jahren kein Rezidiv mehr aufgetreten. Ein 14-jähriger Patient mit membranöser Glomerulonephritis zeigt weiterhin Rezidive. Die Nierenfunktion ist bei allen Patienten erhalten, die GFR nach Schwartz liegt zwischen 92,8 und 156 ml/minx1,73m<sup>2</sup>. Auffallend ist der hohe Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie (3/4; 75 %). Bei zwei der vier Patienten (histologische Diagnose: MCNS) begann die Erkrankung relativ früh (mit 1,5 bzw. 3,2 Jahren) und hielt auch nur kurz an (ca. 8 Monate).

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Geschlecht</b>	m	m	m	w
<b>Alter bei EM</b>	1,8	10	1,5	3,2
<b>Alter bei Nachuntersuchung</b>	14,8	36,8	28,5	22,5
<b>Histologie</b>	membranöse GN	FSGS	MCNS	MCNS
<b>Anzahl Rezidive</b>	5	4	5	6
<b>Alter bei letztem Rezidiv</b>	14,5	15,5	2,1	3,9
<b>Dauer der Erkrankung [Jahre]</b>	12,8	5,6	0,6	0,7
<b>Hypertonus</b>	ja	ja	ja	nein
<b>GFR nach Schwartz [ml/minx1,73m<sup>2</sup>]</b>	156	92,8	95,5	113

Tabelle 25: Patienten mit SRNeS ohne Nierentransplantation

### 3.24.2 Patienten mit Nierentransplantation

Bei allen Patienten, die transplantiert worden sind, zeigt die erste Nierenbiopsie bzw. bei einer Patientin die zweiten Nierenbiopsie histologisch eine FSGS. Alle Patienten sind vor der Transplantation für ein oder mehrere Jahre hämodialysiert worden. Bei einer Patientin war erst die zweite Transplantation erfolgreich. Dem ersten Transplantationversuch, der 10 Jahre vorher durchgeführt wurde, folgte ein Transplantatverlust bei Thrombose. Die nierentransplantierten Patienten weisen einige Begleiterkrankungen auf, u.a. eine arterielle Hypertonie (3), Fundus Hypertonicus Grad I-III (3), Osteoporose (2), renaler Kleinwuchs (1) sowie eine labile Depression (1). Eine ausreichende Nierenfunktion durch die Transplantatniere ist bei allen Patienten vorhanden. Bei zwei Patienten liegt ein Stadium 2 nach K/DOQI (Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung (GFR: 60-89 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup>)) vor.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Geschlecht</b>	m	w	w
<b>Alter bei EM</b>	2	2	11,9
<b>Alter bei Nachuntersuchung</b>	16,1	38,6	35,1
<b>Histologie</b>	FSGS	FSGS	FSGS (1.Biopsie MCNS)
<b>Dialyse [Dauer in Jahren]</b>	1	3	11
<b>Alter bei Transplantation</b>	14	33	30
<b>Hypertonie</b>	ja	ja	ja
<b>GFR nach Schwartz [ml/minx1,73m<sup>2</sup>]</b>	80	98,3	74
<b>Osteoporose</b>	nein	ja	ja

Tabelle 26: Patienten mit SRNeS und Nierentransplantation

### 3.24.3 Größe und BMI

Die mittlere Größe (n=7) liegt bei  $-0,49$  SDS ( $-2,04$  bis  $0,64$  SDS). Die mittlere genetische Zielgröße (n=6) liegt bei  $-0,38$  SDS ( $-1,7$  bis  $0,24$  SDS). Die mittlere Endgröße (n=5) liegt bei  $0,04$  SDS ( $-1,19$  bis  $0,64$  SDS). Der mittlere BMI liegt bei  $23,6$  kg/m<sup>2</sup> ( $18,9$  bis  $27,4$  kg/m<sup>2</sup>).

### 3.24.4 Sozialanamnese und beruflicher Werdegang

Alle 7 Patienten sind ledig und haben keine Kinder. Zwei Patienten haben einen Hauptschulabschluss, ein Patient die Mittlere Reife, ein Patient die Fachoberschulreife und ein Patient die Allgemeine Hochschulreife erworben. Zwei Patienten sind noch Schüler (9. Klasse Hauptschule). Von den 5 Patienten mit abgeschlossener Schulbildung haben 4 eine Lehre erfolgreich beendet, ein Patient hat keine weitere Ausbildung. Zum Zeitpunkt der Befragung ist ein Patient arbeitslos, ein Patient als Aushilfe, ein Patient als Angestellter und zwei Patienten sind freiberuflich tätig.

## 4. Diskussion

### 4.1 Methodenkritik

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit anschließender Nachuntersuchung bzw. Befragung der Patienten. Wie in den meisten retrospektiven Analysen bestehen auch in unserer Studie Einbußen in der Genauigkeit, so dass – wie schon zuvor beschrieben – in einigen Fällen aufgrund von fehlenden oder ungenauen Akteneinträgen die Daten nicht genau ermittelt werden konnten. Zudem ist durch die große Zeitspanne der Erstmanifestation (1957 bis 1995) und die in diesem Zeitraum sich ändernden Therapieempfehlungen eine Heterogenität der therapeutischen Interventionen zu vermerken.

### 4.2 Krankheitsverlauf

Das steroidsensible Nephrotische Syndrom im Kindesalter hat eine gute Prognose (Tarshish et al., 1997). Das Outcome bezüglich Rezidivfreiheit im Erwachsenenalter ist günstig einzuschätzen (Tarshish et al., 1997).

Siegel et al. (1972) zeigten, dass bei 16,5 % der Patienten kein Rezidiv auftrat, in unserer Studie hatten 16,3 % (7/43) kein Rezidiv. 12 Patienten (27,9 %) unseres Kollektivs zeigten höchstens ein Rezidiv, wobei 31 Patienten (72,1 %) zwei oder mehr Rezidive erlitten.

In unserer Studie zeigten nur 4/41 Patienten Rezidive nach dem 18. Lebensjahr. Die beiden aktuellsten Studien zum Thema Langzeitoutcome im Erwachsenenalter (Fakhouri et al., 2003; RÜth et al., 2005) legen ihren Schwerpunkt auf den Vergleich zwischen Patienten, die auch noch im Erwachsenenalter Rezidive haben und solche, die im Erwachsenenalter rezidivfrei sind. Im Vergleich zu Ihrem Patientenkollektiv, das in 33 % (14/42; RÜth et al., 2005) bzw. 42,4 % (43/102; Fakhouri et al., 2003) Rezidive im Erwachsenenalter zeigte, zeigte unser Patientenkollektiv nur 9,8 % (4/41) Rezidive im Erwachsenenalter. Die Ursache für diesen doch erheblichen Unterschied liegt vermutlich darin, dass es sich bei der Studie von Fakhouri et al. (2003) um ein „second-referral

center“ handelt und daher auch Diskrepanzen im Vergleich zu früheren Untersuchungen bestehen (Tarshish et al., 1997; Trompeter et al. 1985). Bei Trompeter et al. (1985) erlitten 5,5 % der Patienten von allen Patienten, die die Erstmanifestation vor dem 6. Geburtstag hatten, steroidsensible Rezidive im Erwachsenenalter, in unserer Studie sind es 3,1 % (1 von 32 Patienten). Tarshish et al. (1997) stellten fest, dass 5 bis 10 % der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung rezidierten, obwohl von diesen Patienten sehr wenige „frequent relapser“ waren. Ähnliche Ergebnisse zeigte unsere Studie: nur einer von 4 Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter war ein Patient mit häufigen Rezidiven. 11 von 43 Patienten unserer Gruppe (25,6 %) zeigten häufig Rezidive; im Vergleich zu 16 % bei Fakhouri et al. (2003) und 34 % bei Tarshish et al. (1997) liegt unser Kollektiv im mittleren Bereich. Zur weiteren Einschätzung der Schwere des Krankheitsverlaufes dient die Indikation zur Verabreichung von zytostatischen Medikamenten. In unserer Studie ist diese Indikation in 12 von 43 Fällen (27,9 %) gegeben. In anderen Studien liegt die Prozentzahl bei 49 % (Fakhouri et al., 2003), 57 % (Rüth et al., 2005) und 72 % (Lewis et al., 1989). Wie schon zuvor beschrieben ist ein junges Alter bei Erstmanifestation auch in unserer Studie ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Erkrankung (Fakhouri et al., 2003; Kabuki et al., 1998; Lewis et al., 1989; Trompeter et al., 1985).

Fakhouri et al. (2003) und Rüth et al. (2005) stellen fest, dass ein frühes Rezidiv (innerhalb der ersten 6 Monate nach EM) kein Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven im Erwachsenenalter ist. In unserer Gruppe erlitten 3 von 4 Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter auch ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Erstmanifestation. Auch Tarshish et al. (1997) sehen das frühe Rezidiv als Risikofaktor für einen schweren Verlauf an. Dagegen ist der Status „frequent relapser“ nicht signifikant mit einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation korreliert ( $p=0,295$ ). Wir konnten nicht bestätigen, dass die Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter bezüglich der totalen Anzahl an Rezidiven, der kumulativen EM- und Rezidivdauer, häufiger Rezidive oder der kumulativen Cortisonmenge einen schweren Verlauf aufwiesen. Auch das Outcome bezüglich Nierenfunktion, Herz- und Kreislauferkrankungen und Osteoporose unterscheidet sich nicht vom Gesamtkollektiv.

### 4.3 Geschlecht und familiäres Auftreten

Die Geschlechterverteilung beim steroidsensiblen NeS beträgt zwei Jungen zu einem Mädchen (in unserer Gruppe war die Verteilung m:w = 2,3:1). In der Literatur beträgt das Geschlechterverhältnis beim steroidresistenten NeS 1:1 (Schärer, 2002; Clark und Barrat, 1999), in unserem Patientenkollektiv 1,3:1 (m:w).

Die Frage, ob das Geschlecht ein Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf ist, wird in früheren Studien kontrovers diskutiert. In der Untersuchung von Lewis et al. (1989) rezidierte ein signifikant größerer Anteil von Jungen im Vergleich zu Mädchen pro Jahr (n=63). Schwartz et al. (1974) konnten bei der Untersuchung von 129 Patienten keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Prognose finden. Auch wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Rezidivhäufigkeit feststellen, wobei beim Vergleich der Mittelwerte wie bei Lewis et al. (1989) ein Überwiegen der männlichen Patienten bezüglich Rezidivhäufigkeit und Rezidivdauer zu erkennen ist.

Das familiäre Auftreten des idiopathischen Nephrotischen Syndroms ist bekannt (Niaudet, 2003). In unserem Kollektiv gibt es 3 Patienten (5 %) mit ebenfalls betroffenen Familienmitgliedern. In der Studie von White (1973) hatten 3,3 % von 1877 Patienten mit idiopathischen Nephrotischen Syndrom ebenfalls betroffene Familienmitglieder, hauptsächlich Geschwister.

### 4.4 Geburtsgewicht

Sowohl Zidar et al. (1998) als auch Sheu et al. (2001) stellten bei Kindern mit MCNS einen signifikanten Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsretardation (IUGR) und ungünstigem Verlauf des Nephrotischen Syndroms fest. Andere Autoren stellten bereits fest, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer höheren Morbidität im Erwachsenenalter verbunden ist (Barker et al., 1989; Barker et al. 1990; Hales et al., 1991). Hier ist speziell ein Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und erhöhtem Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Krankheiten, arterieller Hypertonie und eines Diabetes mellitus Typ II im Erwachsenenalter erkannt worden (Barker et al., 1989; Barker et al., 1990; Hales et al., 1991). Mehrere Autoren zeigten, dass eine IUGR bzw. ein niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g) zu einer verminderten

Anzahl an Nephronen führt (Hinchliffe et al., 1992; Hughson et al., 2003; Manalich et al., 2000). Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der Anzahl der Nephrone und dem Geburtsgewicht (Hughson et al., 2003). Somit wird der Zusammenhang zwischen IUGR und dem erhöhten Risiko Nierenerkrankungen zu entwickeln bzw. bestehende Nierenerkrankungen zu aggravieren verständlich, da durch die verminderte Nephronanzahl die funktionelle Reserve der Niere reduziert wird (Sheu et al., 2001).

In unserem Kollektiv waren nur das Geburtsgewicht und nicht das Gestationsalter bei Geburt bekannt, so dass mit diesen Angaben keine Aussagen gemacht werden konnten, ob eine IUGR vorliegt oder nicht. Trotzdem ist durch Mittelwerte eine Tendenz zu einem ungünstigeren Verlauf bei Patienten mit einem Geburtsgewicht kleiner als 3000 g erkennbar. Dieser Zusammenhang ist nicht signifikant. Eine Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Fettstoffwechselstörungen bzw. arterieller Hypertonie wurde nicht festgestellt. In der Studie von Sheu et al. (2001) waren das Serum-Cholesterin und die Triglyceride bei Kindern mit IUGR signifikant höher als bei Kindern ohne IUGR. Die therapeutische Schlussfolgerung, bei Kindern mit NeS und IUGR schon frühzeitig mit einer lipidsenkenden Therapie zu beginnen, sollte also überprüft werden.

#### 4.5 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist bei allen steroidsensiblen Patienten erhalten und nur bei einer Patientin leicht eingeschränkt. Aufgrund der im Normbereich liegenden übrigen Nierenfunktionsparameter (Cystatin C, Beta-2-Mikroglobulin und Beta-Traceprotein im Serum) ist bei dieser Patienten von einer vorübergehenden Verminderung der Nierenfunktion - eventuell verursacht durch eine leichte Dehydratation - auszugehen. Eine normale Nierenfunktion im Langzeitoutcome bei Patienten mit idiopathischem steroidsensiblen Nephrotischen Syndrom zeigten auch andere Studien (Matsukura et al., 2001; Motoyama et al., 2007). Koskimies et al. (1982) stellten fest, dass alle Patienten mit primärem Nephrotischen Syndrom, die innerhalb von 8 Wochen während der Initialtherapie mit Prednison eiweißfrei wurden, eine normale Nierenfunktion aufrecht erhielten. Fakhouri et al. (2003) zeigten, dass nur einer von 43 Patienten, die im Erwachsenenalter rezidierten, eine ESRD (end stage renal disease) entwickelte.

## 4.6 Knochenstoffwechsel

Leonard et al. (2004) untersuchten die Knochendichte bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischen Syndrom und stellten keinen Zusammenhang zwischen verminderter Knochendichte und intermittierender Glukokortikoid-Behandlung während der Kindheit fest. In unserer Untersuchung ist durch die Knochendichtemessung bei zwei Patienten, sowie durch erhöhte DPD-Werte im Urin bzw. knochenspezifische AP im Serum eine Tendenz zu Knochenstoffwechselstörungen erkennbar. Allerdings sind diese Parameter nicht signifikant mit einer hohen Cortisondosis oder einem schweren Verlauf korreliert.

Weng et al. (2005) stellten bei Kindern mit SSNeS in Remission niedrigere 25-Hydroxyvitamin D-Konzentrationen im Serum (Mittelwert 16,4 ng/ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. Es bestand keine Korrelation zu Charakteristika der Krankheit (Erkrankungsdauer, Anzahl der Rezidive, kumulative Glukokortikoiddosis, Zeitraum seit letztem Rezidiv). Im Unterschied Weng et al. handelt es sich bei uns überwiegend um erwachsene Patienten in Remission (95,3 %). Der Mittelwert von 25-Hydroxyvitamin D liegt in unserer Gruppe bei 24 ng/ml im Vergleich zu 16,4 ng/ml bei Weng et al. (2005). Nur 6,9 % unseres Kollektivs (2/29) haben einen Vitamin-D-Mangel (< 10 ng/ml) im Vergleich zu 19,5 % bei der Studie von Weng et al (2005). Um diese Werte genauer vergleichen zu können, muss allerdings das Patientengut in den krankheitsbezogenen Charakteristika übereinstimmen, sowie die Jahreszeit, Ernährung, Hautfarbe etc. berücksichtigt werden.

## 4.7 Fettstoffwechsel

Auffallend ist der hohe Anteil von Patienten mit erhöhtem Cholesterin bzw. Lipoprotein (a). Auch wenn diese Werte nicht signifikant mit einer hohen Cortisondosis bzw. einem schweren Verlauf korreliert sind, weisen die Mittelwertvergleiche auf einen Zusammenhang zwischen Cortisoneinnahme und erhöhtem Cholesterin hin. Kniazewska et al. (2009) stellten fest, dass Patienten mit SSNeS nach Therapiebeendigung im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Homocystein sowie Apolipoprotein A1 und B aufweisen. Außerdem besteht eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der

Rezidive und sonographisch ermittelter Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (Kniazewska et al., 2009). Es ist daher bei Patienten mit SSNeS auch nach Therapiebeendigung besonders bei Z.n. häufigen Rezidiven die regelmäßige Nachuntersuchung atherosklerotischer Risikofaktoren (Cholesterin, Triglyceride, Homozystein, Apolipoprotein A1 und B, Intima-Media-Dicke) zu empfehlen.

#### 4.8 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Weiterhin ist der hohe Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie auffallend (32,6 %), der aber nicht mit der Schwere der Erkrankung bzw. Art der immunsuppressiven Therapie im Zusammenhang zu stehen scheint. Bei Fakhouri et al. (2003) zeigen nur 3/43 Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter eine arterielle Hypertonie. In der Studie von Koskimies et al. (1982) hatten alle Patienten, die innerhalb von 8 Wochen während der Initialtherapie mit Prednison (n=94) eiweißfrei wurden, einen normalen Blutdruck bei der Nachuntersuchung 5 bis 14 Jahre nach EM.

Die Patienten (2/43), die einen Herzinfarkt im Erwachsenenalter erlitten, unterscheiden sich in Bezug auf den Verlauf der Erkrankung und die Art und Dauer der Therapie nicht von den übrigen Patienten. Jedoch wiesen diese Patienten Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung auf (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Herzinfarkt bei erstgradigen Familienangehörigen bzw. massiver Nikotinabusus und extreme Adipositas). Die Prozentzahl an erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt, die in der Kindheit an einem steroidsensiblen Nephrotischen Syndrom erkrankt waren, stimmt mit den Angaben anderer Studien überein (3/40 bei der Studie von Lechner et al. (2004) und 1/43 Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter bei der Studie von Fakhouri et al. (2003)). Die Aussage von Lechner et al. (2004) „Ein steroidsensibles Nephrotisches Syndrom ist kein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse im frühen Erwachsenenalter bei Fehlen von üblichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten“ können wir nicht bestätigen, da ein Anteil von 32,6 % der Patienten mit arterieller Hypertonie sowie ein Schlaganfall und zwei Herzinfarkte verzeichnet wurden.

## 4.9 Endgröße und BMI

Bei Rüth et al. (2005) sind 1/42 (2,4 %) und bei Fakhouri et al. (2003) 6/36 Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter (16 %) kleinwüchsig, von unseren steroidsensiblen Patienten ist keiner kleinwüchsig. In 4 Studien erreichen insgesamt 179 Patienten mit steroidsensiblen Nephrotischen Syndrom eine mittlere Endgröße von  $-0,2$  bis  $-0,5$  SDS (Emma et al., 2003; Foote et al., 1985; Matsukura et al., 2001; Rüth et al., 2005). In unserer Studie liegt die Endgröße bei  $-0,2$  SDS. Das s kul re Wachstum wurde bei der Berechnung des SDS nicht berücksichtigt. Das Alter unserer Patienten bei Berechnung der Endgröße liegt zwischen 18 und 50 Jahren. Unter Berücksichtigung des s kul ren Wachstums wäre der mittlere SDS größer als  $-0,2$ . Patienten, die eine mittlere Endgröße von  $-2$  SDS erreichen, gibt es in unserer Studie nicht, in der Studie von Rüth et al. (2005) ist es ein Patient, in der Studie von Emma et al. (2003) sind es drei Patienten.

In unserem Kollektiv leiden 20/43 Patienten (46,5 %) an Präadipositas oder Adipositas ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). 15/43 Patienten (34,9 %) sind übergewichtig, 5/43 (11,6 %) Patienten sind adipös. Verglichen mit den Studien von Rüth et al. (2005; 8/42 Patienten mit Übergewicht und 1/42 Patienten mit Adipositas) und Fakhouri et al. (2003; 8/43 Patienten mit Übergewicht und 2/43 Patienten mit Adipositas bezogen auf Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter) ist dies ein hoher Anteil. Die Mikrozensus-Befragung 2005 des statistischen Bundesamtes Deutschland ermittelte einen mittleren BMI von  $26,1 \text{ kg/m}^2$  bei der männlichen Bevölkerung und einen mittleren BMI von  $24,8 \text{ kg/m}^2$  bei der weiblichen Bevölkerung. Der mittlere BMI in unserer Studie weicht nur gering von diesen Werten ab ( $25,2 \text{ kg/m}^2$  bei den männlichen Patienten und  $26,3 \text{ kg/m}^2$  bei den weiblichen Patienten). Wie in der Studie von Rüth et al. (2005) besteht auch bei unserem Kollektiv keine Korrelation zwischen BMI und kumulativer Cortison-Dosis bzw. kumulativer EM- und Rezidivdauer. In der Studie von Foster et al. (2006), die die Risikofaktoren für Glukokortikoid-induzierte Fettleibigkeit bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischen Syndrom untersuchte, wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen kürzlicher Steroidgabe und Adipositas festgestellt. Da in unserer Gruppe nur 3/43 Patienten (7 %) bei Nachuntersuchung unter Steroidtherapie standen, ist der hohe Anteil an Übergewicht und Adipositas in unserem Kollektiv

vermutlich eher in Faktoren der Ernährung und des Lebensstils begründet. In dem Beitrag von Neuhaus et al. (2007) zum Thema Fettleibigkeit und andere klinische Endpunkte beim steroidsensiblen NeS wurden ebenfalls nicht nur das Therapie-Regime und das Ansprechen auf die Therapie, sondern auch regionale Umstände, der „Lebensstil“ und andere Lebensbedingungen als Ursache für das Outcome von Kindern mit SSNeS in Betracht gezogen.

#### 4.10 Allergien und IgE - Erhöhung

Das SSNeS ist häufig mit Allergien, wie Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis oder atopischer Dermatitis assoziiert (Salsano et al., 2007). Atopien sind in bis zu 30 % der Fälle mit idiopathischem NeS vorhanden (Meadow et al., 1981). In unserem Kollektiv leiden sogar 55 % an Allergien und bei 43 % der Patienten mit SSNeS sind erhöhte IgE-Level im Serum nachweisbar. Es wurde kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten IgE-Level bei Nachuntersuchung und einem komplizierten Verlauf des SSNeS festgestellt. Höhere Serum-IgE-Werte bei Kindern mit NeS sind in der Studie von Hu et al. (1990) mit einem komplizierten Verlauf (häufige Rezidive oder schlechtes Ansprechen auf die Steroidtherapie) assoziiert. Bis heute ist nicht geklärt, ob den erhöhten IgE-Werten beim kindlichen idiopathischen NeS eine pathogenetische oder koinzidente Rolle zugeschrieben werden kann (Salsano et al., 2007). Wahrscheinlich ist aber, dass Veränderungen im Immunsystem bei Patienten mit SSNeS sowohl eine Prädisposition zu Allergien als auch ein NeS hervorrufen können (Abdel-Hafez et al., 2009). Vermutet wird, dass die Proteinurie und das erhöhte IgE-Level bei Patienten mit SSNeS durch erhöhte Werte des Interleukin 13, die bei diesen Patienten gefunden wurden, verursacht werden (Cheung et al., 2004; Lai et al., 2007). Interleukin 13 führt zu einer vermehrten Ausschüttung von IgE (Abdel-Hafez et al., 2009) und kann durch eine CD-80 Expression in den Podozyten eine Proteinurie hervorrufen (Reiser et al., 2004).

#### 4.11 Steroidinduzierte Katarakt

Die hintere subkapsuläre Trübung ist die klassische Lokalisation für steroidinduzierte Linsenveränderungen (Brocklebank et al., 1982). Eine vergleichbare Anzahl an

Patienten wie in dieser Gruppe (8/58 Patienten; 13,8 %) entwickelte auch in unserer Studie eine hintere subkapsuläre Trübung (12,6 %). Brocklebank et al. (1982) zeigten keinen Zusammenhang zwischen kumulativer Cortisondosis bezogen auf das Körpergewicht oder der Therapie-Dauer und einer Kataraktentwicklung. Auch Dikshit et al. (1965) nahmen eine individuelle Prädisposition für die Entstehung einer hinteren subkapsulären Katarakt an.

#### 4.12 Familienplanung und Beruf

In unserer Untersuchung sind von 43 Patienten 21 verheiratet, 3 geschieden und 19 ledig, im Vergleich dazu sind bei Rüth et al. (2005) von 42 Patienten 16 verheiratet und 26 ledig.

Von 41 Patienten, die über 18 Jahre alt sind, haben 18 (davon 12 männlich) insgesamt 31 leibliche Kinder. Im Vergleich dazu haben bei der Untersuchung von Rüth et al. (2005) von 42 Patienten mit SSNeS 8 (davon 3 männlich) insgesamt 14 Kinder. Dies kann durch das unterschiedliche mediane Alter bei Nachuntersuchung bedingt sein: 28,0 Jahre (Rüth et al, 2005) versus 36,7 Jahre (vorliegende Untersuchung).

Rüth et al. (2004) stellten in einer Untersuchung der Lebensqualität und „psychosozialen Anpassung“ bei Kindern mit SSNeS mit einem medianen Alter von 9,8 Jahren fest, dass Kinder mit SSNeS in beiden genannten Bereichen im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Kinder aufgrund ihrer chronischen Erkrankung beeinträchtigt sind. Im Vergleich dazu konnten wir bei den erwachsenen Patienten mit Z.n. SSNeS in der Kindheit bezüglich des sozialen (Familienstand/ Familienplanung) und des beruflichen Outcomes (Berufsausbildung und –tätigkeit) keinen Unterschied zur Normalbevölkerung feststellen. Zum Thema Ausbildung und berufliches Outcome bei Patienten mit SSNeS gibt es in der Literatur keine vergleichbaren Angaben. Zusammenfassend ergibt sich, dass die Lebensqualität von Patienten, die in ihrer Kindheit an einem SSNeS litten, nicht beeinträchtigt ist.

#### 4.13 Fertilität

Zwei männliche Patienten und keiner der weiblichen Patienten berichten über eine unerwünschte Kinderlosigkeit. Bei einem der männlichen Patienten ist die Ursache der Kinderlosigkeit nicht näher untersucht worden. Bei dem zweiten ist eine Fertilitätsstörung nachgewiesen und trat nach Cyclophosphamid- und Chlorambucil-Therapie auf. Schon Bogdanovic et al. (1990), Callis et al. (1980), Guesry et al. (1978), Penso et al. (1984) und Rapola et al. (1973) stellten einen Zusammenhang zwischen zytostatischer Therapie bei SSNeS und beeinträchtigter männlicher Fertilität fest. Eine kumulative Dosis von weniger als 20 g oder 540 mg/kg Cyclophosphamid ist nach Bogdanovic et al. (1990) nicht mit einer Oligo- oder Azoospermie assoziiert. Allerdings war eine kumulative Dosis von 9 mg/kg Chlorambucil nach Callis et al. (1980) mit einer schweren Oligospermie assoziiert. Durch den Vergleich mit anderen Studien und den dort beschriebenen Zusammenhang zwischen kumulativer Dosis und Fertilitätsstörung ist bei diesem Patienten die Chlorambucil-Therapie und nicht die Cyclophosphamid – Therapie (geringe Dosis) als Ursache für die Fertilitätsstörung anzunehmen. Vermutlich ist die frühe Pubertät – unser Patient erhielt die beiden Medikamente im Alter von 11 bzw. 12 Jahren - ein empfindlicher Zeitraum für eine durch zytostatische Therapie bedingte Fertilitätsstörung (Penso et al., 1984; Rapola et al., 1973). Auch Rüth et al. (2005) stellten eine Korrelation zwischen Cyclophosphamid-Therapie und Kinderlosigkeit fest, hierbei hatten Patienten mit zwei oder mehr Zyklen einer zytostatischen Therapie ein signifikant höheres Risiko der Kinderlosigkeit als Patienten mit einem einmaligem Zyklus.

#### 4.14 Schwangerschaft

Schwartz et al. (1974) berichten von zwei Patientinnen mit Proteinurie während der Schwangerschaft, wovon eine Patientin postpartum ein Nierenversagen entwickelte und nach Nierentransplantation starb. In unserem Kollektiv sind bei 10 Schwangerschaften mit Ausnahme einer Pyelonephritis keine Komplikationen aufgetreten.

#### 4.15 Zusammenhang zwischen SSNeS und Erkrankungen im Erwachsenenalter

Wie bereits oben erwähnt, muss bei jeder einzelnen Erkrankung herausgefunden werden, ob diese eine Folgeerkrankung des NeS in der Kindheit bzw. eine Komplikation der Therapie ist, oder ob es sich um eine zufällige Koinzidenz handelt.

Pickup et al. (1977) stellten fest, dass eine große Bandbreite an Prednisolon-Konzentrationen im Plasma bei Individuen besteht, die dieselbe orale Dosis eingenommen haben. Die fehlende Korrelation zwischen kumulativer Cortisondosis und eventuell dadurch entstandenen Langzeitkomplikationen (Adipositas, Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Knochendichteverminderung) könnte mit dieser Feststellung zusammenhängen und so eine Erklärung für den beträchtlich hohe Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie in unserem Kollektiv darstellen. Allerdings kann der hohe Anteil an Komorbiditäten (Adipositas, Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen) unabhängig vom Nephrotischen Syndrom im Kindesalter entstanden sein. Dagegen spricht die Verteilung der Fettstoffwechselstörungen. Die meisten Patienten haben eine solitäre Gesamtcholesterinerhöhung bzw. LDL-Erhöhung. Das Lipoprotein (a) ist bekannterweise weder durch Diät noch durch eine medikamentöse Therapie zu beeinflussen. Die Kombination von erhöhtem Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin und erhöhtem Lipoprotein (a) ist in unserer Kohorte deutlich höher als in der Normalbevölkerung, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die Grunderkrankung einen primären Einfluss hat. Gemeinsam mit dem erhöhten Blutdruck ist somit sicherlich von einem erhöhten arteriosklerotischen Risiko der Patienten mit NeS auszugehen.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Langzeitoutcome von 43 Patienten mit steroidsensiblen und 7 Patienten mit steroidresistentem Nephrotischen Syndrom 30 Jahre nach Erstmanifestation erfasst und beurteilt. Das mittlere Alter bei Datenerhebung liegt bei 35,4 Jahren (14,4 bis 51,3 Jahre). Die Daten wurden anhand der retrospektiven Aktenauswertung und einer klinischen Nachuntersuchung sowie persönlichen Befragung anhand eines standardisierten Anamnesebogens generiert. Ziel der Arbeit ist es den Krankheitsverlauf beim steroidsensiblen und steroidresistenten NeS zu beurteilen und Fragen nach dem Gesundheitszustand der Patienten durchschnittlich 30 Jahre nach Erstmanifestation eines NeS zu beantworten. Die Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit früher durchgeführten Studien bewertet. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Patienten mit SSNeS (n=43). Das mittlere Alter bei Erstmanifestation beträgt 4,7 Jahre, die mittlere Rezidivzahl 5,8. 11 Patienten hatten häufig Rezidive (25,6 %), 7 Patienten kein Rezidiv (16,3 %). 4 Patienten zeigten Rezidive im Erwachsenenalter, also nach dem 18. Lebensjahr. Der Krankheitsverlauf ist mit Beobachtungen anderer Autoren vergleichbar, jedoch ist in unserer Gruppe der Anteil an Patienten mit Rezidiven im Erwachsenenalter und mit alternativer immunsuppressiver Therapie deutlich geringer. Ein junges Alter bei Erstmanifestation (< 4 Jahre) ist ein Risikofaktor für häufige Rezidive und ein frühes Rezidiv (innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation) ist ein Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf. Ein niedriges Geburtsgewicht (< 3000 g) ist kein signifikanter Risikofaktor für einen schweren Verlauf.

Die gute Prognose bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischen Syndrom lässt sich auch in unserer Studie bestätigen. Insbesondere das renale Outcome ist sehr gut und kein Patient mit SSNeS hat eine Niereninsuffizienz. Die mittlere Proteinurie liegt bei < 59 mg/l, die mittlere Albuminurie bei < 14 mg/l. Das mittlere Kreatinin im Serum beträgt 0,86 mg/dl und die mittlere Kreatininclearance nach Schwartz 144 ml/min x 1,73 m<sup>2</sup>.

Jedoch wurden bei 1/3 aller Patienten mit steroidsensiblen NeS erhöhte Blutdruckwerte über 140/90 mmHg gemessen oder die Patienten stehen unter antihypertensiver Therapie. Zwei Patienten erlitten einen Herzinfarkt im Erwachsenenalter, wobei

kardiovaskuläre Risikofaktoren in beiden Fällen vorhanden waren. Erwachsene Patienten mit in der Kindheit erworbenem SSNeS sind nicht dicker und nicht kleiner als andere Erwachsene. Sie liegen im Mittel sogar über ihrer genetischen Zielgröße. Der mittlere BMI beträgt 25,5 kg/m<sup>2</sup>, die mittlere Endgröße -0,2 SDS.

Ebenfalls 1/3 der Patienten hat erhöhte Lipoproteine im Serum, die bekanntermaßen für eine Arteriosklerose disponieren. Das Gesamtcholesterin ist in 8 Fällen (25 %) erhöht, der HDL/LDL-Quotient in 6 Fällen (22 %) erniedrigt und das Lipoprotein (a) in 10 Fällen (37 %) erhöht. Es besteht keine Korrelation zu einem komplizierten Verlauf des NeS, ebenso gibt es keine Korrelation zwischen arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie bzw. Erhöhung des Lipoprotein (a). Eine IgE-Erhöhung liegt in 13 Fällen (43 %) vor. 3 Patienten haben eine Osteopenie. Das mittlere DPD/Kreatinin beträgt 5,5 nmol DPD/nmol Krea.

Das psychosoziale Outcome ist exzellent. Kein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in psychotherapeutischer Behandlung oder unter Therapie mit Psychopharmaka. 21 Patienten sind verheiratet, 19 ledig, 3 geschieden. Von 41 Patienten über 18 Jahren haben 18 insgesamt 29 Kinder. Ein Patient hat eine Fertilitätstörung nach Behandlung mit Chlorambucil und Cyclophosphamid. Einer beruflichen Tätigkeit gehen 80 % nach, 12,5 % sind in der Ausbildung und 7,5 % sind arbeitslos.

Endlänge, Komorbiditäten und sozialer Status unterscheiden sich nicht von der Normalbevölkerung. Auffallend ist eine Tendenz zu Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonie und eine hohe Prävalenz an Allergien und erhöhten Serum-IgE-Werten. Ein Zusammenhang mit der Schwere der Nierenerkrankung bestätigte sich nicht.

## 6. Anhang

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM BONN**  
ANSTALT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS  
**Zentrum für Kinderheilkunde**



Allgemeine Pädiatrie und Poliklinik: Prof. Dr. M.J. Lentze

Hämatologie-Onkologie : Prof. U. Bode  
Kardiologie: Komm. Dir. PD Dr. J. Breuer  
Neonatologie: Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

Pädiatrische Nephrologie und  
angeborene

Stoffwechselkrankheiten

**Oberarzt Dr. Ingo Franke**

Zentrale (02 28) 2 87-3333  
Durchwahl (02 28) 2 87-3259  
Fax (02 28) 2 87-3444

Anfahrt: Stadt-Bahn Linie 66/63/16  
Haltestelle: Bundesrechnungshof/ Auswärtiges Amt

Universitätskinderklinik – Adenauerallee 119 – D-53113 Bonn

Bonn, im Mai 2005

Sehr geehrte(r) Frau/Herr...,

Sie wundern sich sicherlich, nach so vielen Jahren erneut Post aus der Bonner Kinderklinik zu erhalten. Grund dafür ist die Erkrankung, die Sie damals in die Bonner Kindernierenambulanz führte, ein so genanntes Nephrotisches Syndrom.

Wie geht es Ihnen heute? Diese Frage stellen wir uns schon seit geraumer Zeit. Wir wissen, dass die Verläufe bei Nephrotischem Syndrom sehr unterschiedlich sind. Aber wir wissen noch immer nicht genau warum.

Deshalb möchten wir Sie um Ihre Mithilfe bitten. Helfen Sie uns bitte mehr über die Erkrankung zu erfahren.

Die wichtigste Frage ist natürlich: wie geht es Ihnen heute? Was ist in den letzten Jahren passiert? Kam es erneut zu einem Rezidiv und wie ist die Nierenfunktion?

Alle diese Fragen interessieren uns, Sie und sicherlich auch alle Eltern von Kindern mit Nephrotischem Syndrom heute.

Diese und ähnliche Fragen zu Ihrem Verlauf möchten wir Ihnen gerne stellen.

Des Weiteren möchten wir eine Nachuntersuchung durchführen und eine Blut- und Harnprobe gewinnen. Zu diesem Zweck würden wir Ihnen gerne einen kurzen Besuch abstatten oder Sie kommen noch einmal in die Kinderklinik.

Bitte senden Sie den Bogen mit Ihrer Telefon- bzw. Handynummer und E-Mail-Adresse bis spätestens zum ..... an uns zurück. Wir würden uns dann gerne zwecks Terminvereinbarung bei Ihnen melden. Falls Sie noch Fragen haben, können Sie uns natürlich auch anrufen.

Vielen Dank für ihre Mitarbeit!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. I. Franke

Schwester Ulla

Dd. R. Hagemann

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM BONN**  
ANSTALT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS  
**Zentrum für Kinderheilkunde**



Pädiatrische Nephrologie und  
angeborene

**Stoffwechselkrankheiten**

Zentrale (02 28) 2 87-3333  
Durchwahl (02 28) 2 87-3259  
Fax (02 28) 2 87-3444  
Anfahrt: Stadt-Bahn Linie 66/63/16  
Haltestelle: Bundesrechnungshof/ Auswärtiges Amt

Bonn, im Mai 2005

Universitätskinderklinik – Adenauerallee 119 – D-53113 Bonn

## Patienteninformation

zur Studie

### **Outcome des Nephrotischen Syndroms im Kindesalter – Eine Querschnittsstudie im Langzeitverlauf**

Liebe Patientin, lieber Patient,  
bitte lesen Sie sich die vorliegende Information in aller Ruhe durch. Sollten Sie  
dann noch Fragen haben, wird Ihnen Ihr Arzt diese gerne beantworten.

Bei Ihnen wurde vor geraumer Zeit die Diagnose eines Nephrotischen Syndroms  
gestellt. Bis auf wenige Ausnahmen weiß man bis heute nicht warum die Verläufe  
bei Nephrotischem Syndrom sehr unterschiedlich sind. Insbesondere über den  
Langzeitverlauf der Erkrankung ist wenig bekannt. Bislang liegen Daten bis zu 20  
Jahren nach Erkrankungsbeginn vor. Diese sind jedoch nur eingeschränkt  
beurteilbar.

Ziele der Studie:

In der geplanten Studie sollen Fragen zu ihrem bisherigen Verlauf und derzeitigen  
Gesundheitszustand beantwortet werden.

Insbesondere Fragen zur Nierenfunktion, zu Körpergröße und Körpergewicht, zum  
Blutdruck, zu den Blutfetten, zum Knochenstoffwechsel und zur Familienplanung  
sollen durch diese Studie beantwortet werden.

Studienaufbau:

Diese Untersuchung ist eine klinische Studie, die die bisherigen  
Patientenunterlagen in die Auswertung der aktuell erhobenen Daten mit  
einbezieht. Es handelt sich somit um eine Kombination aus einer „retrospektiven“  
und einer klinischen Datenerhebung.

**Durchführung:**

Die retrospektive Analyse erfolgt durch die Auswertung ihrer Patientenakte. Die klinische Untersuchung erfolgt im Rahmen eines einmaligen Besuchs in der Universitätskinderklinik Bonn. Bei dieser Vorstellung soll ein standardisierter Fragebogen beantwortet werden. Weiterhin soll eine körperliche Untersuchung, mehrfache Blutdruckmessungen, Ultraschall der Nieren, eine Blutentnahme und eine Harnuntersuchung durchgeführt werden. Hierdurch sollen Fragen zum Blutdruck, der körperlichen Entwicklung, der Nierenfunktion, des Immunsystems, des Fett- und Knochenstoffwechsels beantwortet werden.

**Datenschutz:**

Die im Rahmen der Studie und im Rahmen vorausgegangener Klinikbesuche erhobenen Krankheitsdaten werden aufgezeichnet und ausgewertet. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

**Freiwillige Teilnahme**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

**Rücktrittsrecht**

Die Einwilligung in die Studie kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung widerrufen werden.

OA Dr. med. I. Franke  
(Studienleiter)



**Erkrankungen:**

Hypertonie:

Diabetes:

Schlaganfall:

Thrombosen:

Herzinfarkt/ KHK:

Fettstoffwechsel:

Osteoporose:

Augen:

Medikamente:

Kontrazeptiva:

**Nieren:**

Biopsie/Rebiopsie:

Rezidive:

Chron. Niereninsuffizienz:

Transplantation:

**Sonstige Erkrankungen:**

Lunge:

Magen/Darmtrakt:

Schilddrüse:

Hormone:

Allergien:

Maligne Erkrankungen:

Rheumatische Erkrankungen:

Chronische Infektionen:

Andere:

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Havez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic Nephrotic Syndrome and Atopy. Is There a Common Link? *Am J Kidney Dis.* 2009 (epub)
2. Al-Bander H, Kaysen GA. Ineffectiveness of dietary protein augmentation in the management of the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 482-486
3. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-262
4. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Simmons SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580
5. Bogdanovic R, Banicevic M, Cvoric A. Testicular function following cyclophosphamide treatment for childhood nephrotic syndrome: long-term follow-up study. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 451-454
6. Böhler T, Linderkamp O, Leo A, Wingen AM, Schärer K: Increased aggregation with normal surface charge and deformability of red blood cells in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1992; 38: 119-124
7. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R. Changing pattern in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-1890
8. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MP, Nishimoto EI, Nogueira PC. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1309-1313

9. Bouissou F, Meissner I, Konrad M, Sommer E, Mytilineos J, Ohayon E, Sierp G, Barthe B, Opelz G, Cambon-Thomsen A. Clinical implications from studies of HLA antigens in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1995; 44: 279-283
10. Boyer O, Moulder JK, Somers MJG. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1159-1166
11. Brocklebank JT, Harcourt RB, Meadow SR. Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. *Archives of Diseases in Childhood* 1982; 53: 30-34
12. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In: Davison AM, ed. *Oxford textbook of clinical nephrology*, vol 1, 2nd edn. Oxford: Oxford university Press, 1998: 493-535
13. Callis L, Nieto J, Vila A, Rende J. Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: A reappraisal of its gonadal toxicity. *J Pediatr* 1980; 97: 653-656
14. Cameron JS, Glasscock RJ. *The nephrotic syndrome*. Dekker, New York, 1988
15. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 627-632
16. Cho MH, Hong EH, Lee TH, Ko CW. Pathophysiology of minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: S11-14
17. Clark AG, Barrat TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric nephrology*, 4<sup>th</sup> edn. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 731-747

18. Dantal J, Baatard R, Hourmant M, Cantarovich D, Buzelin F, Soullilou JP. Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis. A one-center study of plasma exchange effects. *Transplantation* 1991; 52: 827-831
19. Dikshit SK, Avasthi PN. Posterior lenticular opacities in children on corticosteroid therapy. *Indian J Pediatr* 1965; 32: 53-56
20. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 783-788
21. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 550-557
22. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC Jr, Ichikawa I. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38:115-123
23. Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 2: 917-919
24. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 973-980
25. Franke I, Lawrenz C, Lentze MJ. Inzidenz des Nephrotischen Syndroms 2005: aktuelle Daten der ESPED-Studie. Abstractband der DGKJ-Jahrestagung, 2006
26. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2274-2282

27. Guesry P, Lenoir G, Broyer M. Gonadal effects of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1978; 92: 299-303
28. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-1022
29. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 296-301
30. Hu JF, Liu YZ. Elevated serum IgE levels in children with nephrotic syndrome, a steroid-resistant sign? *Nephron* 1990; 54: 275
31. Hughson M, Farris AB 3<sup>rd</sup>, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003; 63: 2113-2122
32. International Study of Kidney Disease in Children/ISKDC. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165
33. International Study of Kidney Disease in Children/ISKDC. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-564
34. International Study of Kidney Disease in Children/ISKDC. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 514-518

35. Kim SW, Frokiaer J, Nielsen S. Pathogenesis of oedema in nephrotic syndrome: Role of epithelial sodium channel. *Nephrology* 2007; 12: S11-S14
36. Kniazewska MH, Obuchowics AK, Wielkoszyński T, Zmudzińska-Kitczak J, Urban K, Marek M, Witanowska J, Sieroń-Stołtny K. Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 549-554
37. Konrad M, Mytilineos J, Bouissou F, Scherer S, Gulli MP, Meissner I, Cambon-Thomsen A, Opelz G, Schärer K. HLA class II associations with idiopathic nephrotic syndrome in children. *Tissue Antigens* 1994; 43: 275-280
38. Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, Hallmann N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-548
39. Krasowska-Kwiecien A, Sancewicz-Pach K, Moczulska A. Idiopathic nephrotic syndrome in Polish children – its variants and associations with HLA. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1837-1846
40. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10: 76-80
41. Lai KW, Wei CL, Tan LK, Chiang GS, Lee CG, Jordan SC, Yap HK. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1476-1485
42. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 744-748

43. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 868-875
44. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: From toddlers to twenties. *Lancet* 1989; 1: 255-259
45. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. *Kidney Int* 2000; 58: 770-773
46. Matsukura H, Inaba S, Shinozaki K, Yanagihara T, Hara M, Higuchi A, Takada T, Tanizawa T, Miyawaki T. Influence of prolonged corticosteroid therapy on the outcome of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2001; 21: 362-367
47. Meadow SR, Sarsfield JK, Scott DG, Rajah SM. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. *Arch Dis Child* 1981; 56: 517-524
48. Motoyama O, Iitaka K. Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics Int* 2007; 49: 623-625
49. Nash MA, Edelmann CM Jr, Bernstein J, Barnett HL. Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity and focal glomerulosclerosis. In: Edelmann CM Jr, ed. *Pediatric kidney disease*, 2nd edn. Boston: Little, Brown, 1992: 1267-1290
50. Neuhaus TJ, R uth EM, Kemper M. Obesity and other clinical endpoints in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 471
51. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Harman WE, Avner ED, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> edn. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003: 543-556

52. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1211
53. Penso J, Lippe B, Ehrlich R, Smith FG. Testicular function in prepubertal and pubertal male patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1974; 84: 831-836
54. Pickup ME, Lowe JR, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Downie WW. Dose dependent pharmacokinetics of prednisolon. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 213-219
55. Rapola J, Koskimies O, Huttunen NP, Floman P, Vilska J, Hallmann N. Cyclophosphamide and the pubertal testis. *Lancet* 1973; 1: 98-99
56. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, Rastaldi MP, Calvaresi N, Watanabe H, Schwarz K, Faul C, Kretzler M, Davidson A, Sugimoto H, Kalluri R, Sharpe AH, Kreidberg JA, Mundel P. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113: 1390-1397
57. Riedl S, Högler W. Knochendichte bei Kindern mit steroidsensitivem nephrotischem Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2005; 153: 63-65
58. Ruder H, Schärer K, Opelz G, Lenhard V, Waldherr R, Müller-Wiefel DE, Wingen AM, Dippell J. Human leucocyte antigens in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 478-481
59. Rütth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J pediatr* 2005; 147: 202-207
60. Rütth EM, Landoldt MA, Neuhaus TJ, Kemper MJ. Health-related quality of life and psychosocial adjustment in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2004; 145: 778-783

61. Salsano ME, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta paediatrica* 2007; 96: 561-566
62. Schärer K. Nephrotisches Syndrom. In: Schärer K, Mehls O, Hrsg. *Pädiatrische Nephrologie*, Auflage 1. Berlin: Springer, 2002: 205-227
63. Schwartz MW, Schwartz GJ, Cornfeld D. A 16 year follow up study of 163 children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1974; 54: 548-552
64. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of Tcell function. *Lancet* 1974; 556-560
65. Sheu JN, Jeun-Horng C. Minimal Change Nephrotic Syndrome in Children With Intrauterine Growth Retardation. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 37: 909-914
66. Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP. Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1972; 81: 251-258
67. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 769-776
68. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1: 368-370
69. Van de Walle JGJ, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 3: 93-100

70. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 56-63
71. White RHR. The familial nephrotic syndrome. A European survey. *Clin Nephrol* 1973; 1: 215-219
72. Zidar N, Cavic MA, Kenda RB, Ferluga D. Unfavorable course of minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Kidney Int* 1998; 54: 1320-1323

## 8. Danksagung

Besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Michael J. Lentze, Direktor des Zentrums für Kinderheilkunde der Universitätsklinik Bonn, für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Promotion.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Ingo Franke, Oberarzt der Kinderklinik und Poliklinik (Allgemeine Pädiatrie) und Leiter des Schwerpunktes Pädiatrische Nephrologie des Zentrums für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn, für die Idee zu dieser Dissertationsarbeit, die außergewöhnlich gute und stets motivierende Betreuung und die tatkräftige und intensive Unterstützung während der gesamten Zeit der Anfertigung der Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt Schwester Ulla Aberfeld für den enormen Beitrag zu der Arbeit, das Aufbewahren der Patientenakten über Jahrzehnte, das außergewöhnliche Engagement, das stetig „offene Ohr“ und ihre liebenswürdige und hilfsbereite Art.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Mark Born, Leitender Oberarzt der Funktionseinheit Kinderradiologie der Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum Bonn, und seinen Mitarbeitern, insbesondere Frau Dr. med. H. Preuß, für die Durchführung der sonographischen Untersuchungen der Nieren und der ableitenden Harnwege.

Mein besonderer Dank gilt Frau Borbe bei der ambulanten Patientenaufnahme, die sich auch um die ehemaligen Patienten und Studienteilnehmer bemühte und stets ein freundliches Wort bereit hatte, sowie für Ihre Hilfe in anderen Angelegenheiten.

Ganz herzlichen Dank an Frau Professor Dr. med. Birgit Stoffel-Wagner, Ärztliche Leiterin und stellvertretende Direktorin des Institutes für Klinische Chemie und Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn, für die Durchführung der Laboruntersuchungen und insbesondere die Bestimmung des Desoxypyridinolins im Urin.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter des IMBIE des Universitätsklinikums Bonn für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und im Umgang mit den Programmen SPSS und Excel.

Ein ganz besonderer Dank an alle ehemaligen bzw. derzeitigen Patienten/innen mit Nephrotischem Syndrom des Universitätsklinikums Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde, ohne deren gute Mitarbeit und Teilnahme an der Studie diese Forschungsarbeit nicht hätte verwirklicht werden können.