

**Inzidenz-Analyse des Nephrotischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter
in den Jahren 2005 und 2006**

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

Corinna Elke Lawrenz
aus Bonn

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. M.J. Lentze
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Woitas

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.05.2010

Aus der Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Poliklinik
am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. M.J. Lentze

Meinen lieben Eltern
in
großer Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1	Einleitung	7
	Historische Einführung	7
	Krankheitsbild	7
	Problemstellung	9
2	Material und Methoden	11
	Zusammenarbeit mit ESPED	11
	Anschreiben, Fragebogen und Exposé	12
	Telefonumfrage	14
	Statistische Auswertung	14
3	Ergebnisse	16
	Telefonumfrage	16
	Inzidenz	16
	Alter	18
	Geschlecht	19
	Ethnische Abstammung	21
	Liegedauer	24
	Steroidsensibilität	27
	Histologie	31
	Primäres und sekundäres NS	39
	Komplikationen	42
4	Diskussion	57
5	Zusammenfassung	75
6	Anhang	77
7	Literaturverzeichnis	82
8	Danksagung	92
9	Lebenslauf	93

Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
APN	Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie
CNS	Congenitales Nephrotisches Syndrom
CNV	Chronisches Nierenversagen
DMS	Diffuse Mesangiale Sklerose
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
FSGS	Fokale Segmentale Glomerulosklerose
GE	Gastroenteritis
HIV	Human immunodeficiency virus
HTI	Harntraktinfektion
IL-	Interleukin-
INS	Infantiles Nephrotisches Syndrom
IOL	Infekt der oberen Luftwege
IUL	Infekt der unteren Luftwege
MCGN	Minimal Change Glomerulonephritis
MemGN	Membranöse Glomerulonephritis
MemPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
MesPGN	Mesangioproliferative Glomerulonephritis
NeS	Nephrotisches Syndrom
PSH	Purpura Schönlein Hennoch
SSNS	Steroidsensibles Nephrotisches Syndrom
SRNS	Steroidresistentes Nephrotisches Syndrom
VZV	Varizella-Zoster-Virus

1 Einleitung

Historische Einführung

Erstmals wurde von Richard Bright im Jahre 1827 der Symptomenkomplex Albuminurie und Ödeme als Nierenerkrankung angesehen [16].

Eine detaillierte klinische Beschreibung des Nephrotischen Syndroms erfolgte jedoch bereits mehr als hundert Jahre vorher, nämlich 1722 durch den Basler Kinderarzt Theodor Zwingler in seinem in Latein geschriebenen Buch „Paedojatreja practica“. Schon er schrieb die Krankheit den Nieren als ursächliches Organ zu, untersuchte jedoch den Urin der Kinder nicht.

Anfang des letzten Jahrhunderts führte der Internist Friedrich von Müller den Begriff der Nephrose ein, die von Volhard und Fahr als degenerative, nicht-entzündliche Nierenerkrankung definiert wurde, und von der man lange annahm, dass deren Ursprung tubulär sei [16,106].

1937 konnte der Pathologe Edmud Randerath durch Experimente an Salamander-Nieren den glomerulären Ursprung der Nephrose beweisen [16,106]. Zu dieser Zeit tauchte im deutschsprachigen Raum erstmals der Begriff des Nephrotischen Syndroms auf [16].

Krankheitsbild

Das nephrotische Syndrom (NeS) zählt zu den häufigsten chronischen Nierenerkrankungen des Kindesalters, kommt jedoch in der Allgemeinbevölkerung eher selten vor [94].

Es handelt sich hierbei um einen Symptomenkomplex, der gekennzeichnet ist durch eine große Proteinurie ($>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ bzw. $1\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), eine Hypalbuminämie ($<25\text{g}/\text{l}$) und Ödeme, die aus dem massiven Eiweißverlust sowie einer erhöhten Natrium- und Wasserretention resultieren. Des weiteren kann es durch den verminderten onkotischen Druck im Plasma als Folge einer kompensatorischen Mehrproduktion von Lipoproteinen in der Leber und durch einen verminderten Abbau zu einer Hyperlipidämie kommen, ein Mechanismus, der noch nicht vollständig geklärt ist [29]. Die Patienten leiden häufig unter einer Infektanfälligkeit, bedingt durch den renalen Verlust von Immunglobulinen, insbesondere von IgG. Außerdem ist die Produktion von Immunglobulinen vermindert,

sodass die Konzentration von IgG auf durchschnittlich 20% des Normwertes sinkt [57]. Des Weiteren kann es im Extremfall unter anderem durch den renalen Verlust von antikoagulatorisch wirksamen Metaboliten, wie Antithrombin III, zu Thrombosen kommen. Auch eine erhöhte Konzentration von prokoagulatorisch wirksamen Faktoren, wie Fibrinogen, Faktor V und VIII und eine verminderte Fibrinolyse-Aktivität, bedingt durch renalen Verlust von Plasminogen, können dazu beitragen [85]. Die Gefahr wird durch externe Risikofaktoren, wie die Anwendung von Diuretika, Steroiden, Immobilisation, Venenpunktionen und Dehydratation zusätzlich gesteigert [64].

Die Ursache für den massiven Proteinverlust der Niere ist eine Permeabilitätsstörung der glomerulären Basalmembran, an deren Entstehung wahrscheinlich immunologische Prozesse beteiligt sind. Der glomeruläre Filter, bestehend aus einem gefensterten Endothel der Blutkapillaren, der Basalmembran und Fußfortsätzen der Podozyten, die von einer Schlitzmembran überbrückt werden, dient dazu, Proteine in der Größe von Albumin (69kd) und größer zurückzuhalten. Zusätzlich verhindern negativ geladene Proteoglykane in der Basalmembran durch elektrostatische Kräfte das Durchdringen von negativ geladenen Molekülen.

Podozyten-Proteine, wie z.B. Nephrin und Podocin, sind an der Bildung der Schlitzmembran und deren Verankerung in der Podozyten-Membran wesentlich beteiligt und tragen zur Integrität des glomerulären Filters bei. Beim NeS werden vermutlich durch einen T-Zell-Prozess, eventuell vermittelt über einen Plasmafaktor [29,57], Podozyten-Proteine in ihrer Funktion und Expression gestört. Es gibt Hinweise darauf, dass beim steroidsensiblen NeS (SSNS) das auf Monozyten wirkende T-Zell-Zytokin IL-13 eine Rolle spielt [109]. Bei Patienten mit hereditärem NeS werden auch Mutationen im Nephrin-, Podocin- und WT-1-Gen gefunden.

Das Nephrotische Syndrom kann angeboren, symptomatisch (sekundär) oder idiopathisch (primär) sein. Symptomatisch tritt es bei einer Reihe von Systemerkrankungen, wie Purpura Schönlein Henoch, Lupus erythematodes, Amyloidose, Parvovirus B 19, HIV und Hepatitis B und C auf [8]. Das idiopathische NeS ist bei weitem die häufigste Form und tritt vor allem im Kleinkindalter auf, nicht selten im Rahmen eines leichten Infektes.

Behandelt wird das NeS im deutschsprachigen Raum nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) durch eine 12-wöchige

Therapie mit oralen Corticosteroiden (Prednisolon) [30], sobald die Diagnose gestellt ist. Je nach Ansprechen auf die Therapie unterscheidet man ein SSNS von einem steroidresistenten NeS (SRNS).

Nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten wird eine Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN), die fast immer steroidsensibel ist, einen gutartigen Verlauf hat und den Großteil ausmacht, von einer Fokal Segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), die oft steroidresistent ist und häufiger zu chronischem Nierenversagen führt, unterschieden. Es gibt weitere histologische Diagnosen beim NeS, wie zum Beispiel die Mesangioproliferative Glomerulonephritis (MesPGN), die Membranoproliferative GN (MemPGN) und die Membranöse GN (MemGN), sowie einige andere, die zwar selten vorkommen, deren Prognose meist aber eher ungünstig ist.

In der Mehrzahl der Fälle werden die Kinder durch die Steroid-Therapie innerhalb von 2-4 Wochen symptomfrei, sodass eine Nierenbiopsie nicht notwendig ist und davon ausgegangen wird, dass eine MCGN vorliegt.

Jedoch ist die Erkrankung nach einem Schub nur selten geheilt. Rezidive sind die Regel, die bis ins Erwachsenenalter vorkommen können und jeweils erneut mit einer Steroid-Therapie behandelt werden müssen.

Problemstellung

Die Inzidenz des Nephrotischen Syndroms kann in Deutschland bis zum heutigen Tage nur geschätzt werden. Von der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie (APN) wurde eine Inzidenz des NeS bei Kindern in Deutschland von 2-4 Neuerkrankungen/100000 Einwohner pro Jahr angenommen. Es fehlen jedoch bislang Daten, um eine präzise Aussage über die Häufigkeit dieser Erkrankung im Kindesalter sowie epidemiologische Gesichtspunkte tätigen zu können.

Mit Hilfe der Organisation ESPED („Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“), die seit 1992 epidemiologische Untersuchungen zu jährlich bis zu 12 seltenen Erkrankungen im Kindesalter durchführt, sollte für die Jahre 2005 und 2006 die Zahl aller Kinder in Deutschland erfasst werden, die erstmals an einem NeS erkrankt sind und in einer Kinderklinik behandelt wurden. ESPED steht in Kontakt zu allen Kinderkliniken in Deutschland und bekommt monatlich die Anzahl der neu erkrankten Kinder von den ESPED-Beauftragten der einzelnen Kliniken via Internet

oder schriftlich gemeldet.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Inzidenz der Erstmanifestation des NeS im Kindesalter in Deutschland zu erfassen, sowie anhand eines Fragebogens epidemiologische Daten dieser Erkrankung, wie z.B. Geschlechterverteilung, ethnische Verteilung und Komplikationsrate zu ermitteln, was unter anderem zur Planung von Therapie- und Diagnostikstudien, sowie der Aufstellung von Behandlungsplänen, dienen soll.

2 Material und Methoden

Zusammenarbeit mit ESPED

ESPED befasst sich in erster Linie mit der Bestimmung der Inzidenz seltener Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland, die eine stationäre Aufnahme in eine Kinderklinik erfordern.

Die Organisation wurde 1992 als Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin gegründet und erhielt ihren Sitz an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.

ESPED bietet Forschergruppen die Möglichkeit, insbesondere epidemiologische Fragestellungen zu klären. Der Forschungsantrag beinhaltet die Erstellung eines Fragebogens und eines Exposés. Diese werden dann von einem Beirat, welcher sich aus Epidemiologen, Pädiatern, Vertretern von Institutionen der öffentlichen Gesundheit und einem Juristen zusammensetzt und zweimal jährlich tagt, geprüft, und es wird über die Aufnahme in das Programm entschieden. Zusätzlich muss eine Genehmigung durch die Ethikkommission am Ort des Forschenden sowie durch den Landesdatenschutzbeauftragten des jeweiligen Bundeslandes eingeholt werden und eine jährliche Nutzungsgebühr von 4000 Euro entrichtet werden.

Wichtig ist, dass das Ausfüllen des Fragebogens möglichst wenig Arbeitsaufwand erfordert.

Das Exposé soll eine kurze Hintergrundinformation zu der wissenschaftlichen Fragestellung, dem Ziel der Erhebung, sowie dem Ansprechpartner ermöglichen und wird den Kliniken zu Beginn einer Erhebungsperiode zugesendet.

Es können maximal 12 Erkrankungen in das Register aufgenommen werden.

ESPED steht in ständigem Kontakt zu den Chefärzten aller Kinderkliniken bundesweit, bzw. zu deren beauftragten Personen. Monatlich erfragt ESPED über Doppelpostkarten oder per Email die Zahl der neuerkrankten Kindern in den einzelnen Kliniken, wobei auch ein Vermerk registriert wird, wenn keine Neuerkrankungen in dem jeweiligen Zeitraum aufgetreten sind.

ESPED teilt im Anschluss den Verantwortlichen der einzelnen Studien zeitnah per Email die Neumeldungen inklusive Lauf-Nummer, Meldedatum, Adresse und Ansprechpartner der meldenden Kliniken mit. Die Studienleiter können sich nun per Post an die Kliniken

wenden und den ESPED-Beauftragten den Fragebogen inklusive einem kurzem Anschreiben und dem Exposé zukommen lassen mit der Bitte um baldige Rückantwort. ESPED fordert von den Zuständigen der Projekte jährlich einen kurzen Bericht ein, in dem kurze Informationen zum Stand der Studie vermittelt werden und die anschließend an alle teilnehmenden Kliniken weitergereicht werden (www.esped@uni-duesseldorf.de).

Seit dem Jahre 2000 liegen die Rücklaufquoten der Meldekarten an ESPED bei 98% , im Jahre 2005 waren es 97,3%, 2006 96,7%. Die Rücklaufquoten der einzelnen Fragebögen variieren sehr stark mit einer Bandbreite 2005 von 36 bis 100% (Median 88%), 2006 lag die Rücklaufquote zwischen 65 und 100% mit einem Median von 87%.

Anschreiben, Fragebogen und Exposé

Sobald die Meldungen der einzelnen Kliniken bei ESPED in Düsseldorf eingegangen waren, wurde von ESPED per Email eine Liste der meldenden Kliniken nach Bonn geschickt, in der unter anderem Meldedatum und Erkrankungsmonat des Patienten mit NeS vermerkt waren. In einem Anschreiben an die jeweilige Klinik wurde der Eingang der Meldung bestätigt und eine Kontaktadresse für Rückfragen angegeben (Anhang 1). Anbei wurde der Fragebogen (Anhang 2) und das Exposé (Anhang 3) zu unserer Studie gelegt.

Der Fragebogen wurde in Absprache mit den Mitgliedern der APN-Studiensitzung entworfen und die Umfrage als APN-gestützte Studie inauguriert. Das Konzept der Erstellung des Fragebogens war, diesen relativ kurz zu halten, aber dennoch die wichtigsten Informationen über die Epidemiologie des NeS filtern zu können. ESPED gibt vor, dass eine Länge von 2 DIN A4-Seiten nicht überschritten werden soll.

Unser Fragebogen beinhaltete vier verschiedene Unterpunkte, durch die Patienteninformationen aus verschiedenen Bereichen eingeholt werden sollten und, die für die spätere Auswertung der Daten besonders wesentlich erschienen:

- Patientendaten
- Anamnese
- Diagnose
- Komplikationen

Zu den Fragen wurden Antwortmöglichkeiten vorgegeben, was das Ausfüllen erleichtern

und beschleunigen sollte. Gegebenenfalls konnten Zusatzinformationen handschriftlich ergänzt werden.

Bevor die Informationen der Patienten erfragt wurden, wurde ein weiteres Feld eingerichtet, in dem die berichtenden Kliniken ihren Stempel positionieren und einen Ansprechpartner für eventuelle Rückfragen eintragen konnten.

Im Anschluss hieran folgte die eigentliche Befragung über den Patienten, der eine Nummer zugeteilt bekam.

Erfragt wurden zunächst die Patientendaten: das Alter in Jahren und Monaten, das Geschlecht, sowie der ethnische Ursprung, zu dem wir einige Auswahlmöglichkeiten vorgaben. Des Weiteren waren zur Anamnese des Patienten Aufnahme- und Entlassdatum anzugeben. Der nächste Unterpunkt befasste sich mit der Diagnosestellung: hier sollte beantwortet werden, ob ein steroidsensibles oder steroidresistentes NeS vorlag, ob eine Biopsie genommen wurde und, wenn ja mit welchem histologischen Befund. Außerdem sollte Auskunft gegeben werden, ob es sich um ein primäres (idopathisches) oder ein sekundäres NeS handelte und wenn ein sekundäres vorlag, im Rahmen welcher anderen Grunderkrankung. Der letzte Punkt sollte Informationen über Komplikationen im Krankheitsverlauf darlegen. Erfragt wurde, ob eine Peritonitis, Phlegmone, andere bakterielle Infektionen mit Angabe welcher, Thrombosen oder andere Komplikationen, wie beispielsweise akutes Nierenversagen (ANV), Diarrhoe oder eine Hypothyreose vorlagen.

Der letzte Absatz des Fragebogens umfasste einen Hinweis, dass das Zusenden einer Kopie des anonymisierten Arztbriefes, wenn erwünscht, auch möglich wäre (Anlage 2).

Das Exposé sollte die Fragestellungen erläutern und das Ziel der Studie darstellen. Außerdem wurden präzise Hintergrundinformationen zur Erkrankung dargelegt, mitunter wurde auf die Notwendigkeit der Erhebung des ethnischen Ursprungs in Deutschland hingewiesen.

Zudem erfolgte eine Falldefinition. Gemeldet werden sollte jeder Patient bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, der erstmalig an einem NeS mit dem Symptomenkomplex Hypalbuminurie ($< 25 \text{ g/l}$), große Proteinurie ($> 40 \text{ mg/m}^2/\text{Std.}$, entsprechend $1 \text{ g/m}^2/\text{d}$) und Ödeme erkrankte und aufgrund dessen in der Zeit vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2006 in einer pädiatrischen Klinik in Deutschland behandelt wurde.

Telefon-Umfrage

Um sicher zu gehen, dass mit Hilfe von ESPED alle Kinder, die eine Erstmanifestation eines NeS hatten, erfasst wurden, wurde eine telefonische Umfrage durchgeführt. Dabei sollten alle niedergelassenen Kinderärzte und Nephrologen sowie nephrologische Kliniken befragt werden, ob sie schon einmal ein Kind mit Erstmanifestation eines NeS behandelt haben. War dies der Fall, so wurde erfragt, ob das Kind in eine Klinik überwiesen wurde. So sollte geprüft werden, ob es Kinderärzte oder Nephrologen gibt, die die Erkrankung behandeln, ohne eine pädiatrische Klinik hinzuzuziehen, da diese Patienten ja über ESPED nicht erfasst würden.

Die Umfrage führten wir exemplarisch im Postleitzahlen-Gebiet 5 durch, da eine deutschlandweite Umfrage den Rahmen gesprengt hätte.

Die Quellen hierzu bezogen wir aus dem Internet von folgenden Seiten:

-www.arztdatei.de

-www.aekno.de (Ärztekammer Nordrhein)

-www.kvwl.de (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe)

-www.kv-trier.de (Kassenärztliche Vereinigung Trier, Koblenz, Rhein-Hessen).

Statistische Auswertung

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte mit Hilfe von SPSS 14.0/16.0. Sobald ein Fragebogen eintraf, wurden die Angaben über den Krankheitsverlauf des Patienten in Werte umkodiert, die in einem SPSS-Dokument gespeichert wurden.

So war es immer möglich, aktuelle Auswertungen zu unterschiedlichen Fragestellungen durchzuführen.

Statistische Mittel für metrische Daten waren Mittelwert plus/minus Standardabweichung, die Varianz sowie der Median. Vergleiche kategorialer Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat und Fisher`s Exact Tests durchgeführt. Verhältnisskalierte (metrische) Variablen wurden bei 2 unabhängigen Gruppen mit dem T-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet, bei mehr als zwei unabhängigen Gruppen wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Ein P-Wert <0,05 galt als signifikant.

Epidemiologische Daten zur Berechnung der Inzidenz wurden vom statistischen Bundesamt eingeholt. Die Bevölkerungsstatistik für 2004, sowie der Mikrozensus 2005

bildeten die Grundlage.

3 Ergebnisse

Telefonumfrage

Von den befragten Kinderärzten im Postleitzahlengebiet 5 hatten 341 Ärzte noch nie ein Kind mit NeS behandelt. 122 hatten bereits ein Kind behandelt, dabei jedoch mit einer Kinderklinik zusammengearbeitet. 2 Ärzte hatten selbständig ein Kind behandelt, ohne das Kind in einer Klinik vorzustellen. 8 Ärzte verweigerten die Auskunft und 5 Kinderärzte waren durchgehend nicht zu erreichen. In den nephrologischen Praxen und Kliniken mit nephrologischen Abteilungen waren in 60 Praxen bzw. Kliniken noch nie Kinder mit NeS behandelt worden. 4 Nephrologen hatten bereits ein Kind behandelt, jedoch in Zusammenarbeit mit einer Kinderklinik. In einer Praxis war ein Patient mit NeS zwischen 16 und 18 zuvor einmal behandelt worden, der nicht in eine Kinderklinik überwiesen wurde. Tabelle 1 stellt das Ergebnis der Umfrage übersichtlich dar.

	Kinderärzte	Nephrologen	Gesamt
Noch nie ein Kind behandelt	341	60	401
Kind(er) behandelt, zusammen mit Kinderklinik	122	4	126
Kind behandelt ohne Kinderklinik	2	1	3
Keine Auskunft erhalten	8	-	8
Nicht erreicht	5	-	5
Gesamt	478	65	543

Tabelle 1: Ergebnis unserer Telefonumfrage über an Nephrotischem Syndrom erkrankte Kinder und deren Behandlung bei niedergelassenen Kinderärzten und Nephrologen. n=543.

Das Postleitzahlengebiet 5 umfasst mit 9.243.608 Einwohnern 11,2% der deutschen Gesamtbevölkerung (Statistisches Bundesamt, Stand: 31.12.2006). Maximal 11 Kinder (3+8) mit Erstmanifestation eines NeS entgingen somit in diesem Gebiet der ESPED-Umfrage. Übertragen auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergibt dies eine Anzahl von maximal 98 Kindern.

Inzidenz

Insgesamt wurden in den Jahren 2005 und 2006 444 Kinder mit Erstmanifestation eines NeS bei ESPED gemeldet. Davon wurden 226 Patienten für das Jahr 2005 und 218 Kinder für 2006 verzeichnet.

Von den 444 Meldungen haben wir auf 42 keine Rückantwort erhalten, trotz mehrmaliger Nachfrage. Dies ergibt eine Rücklaufquote von 91%.

Es identifizierten sich 18 Meldungen als Doppelmeldungen und 37 Meldungen als Fehlmeldungen, wovon 13 Doppel- und 27 Fehlmeldungen das Jahr 2005 und 5 Doppel- sowie 10 Fehlmeldungen das Jahr 2006 betrafen.

Zusammengenommen ergibt dies eine Zahl von 347 auswertbaren Fragebögen von 171 (49,3) Patienten, die 2005 erkrankten, und 176 Patienten (50,7%), die 2006 erkrankten.

Eine übersichtliche Darstellung der Zahlen erfolgt in Tabelle 2.

	2005	2006	Gesamt
Eingegangene Meldungen	226	218	444
Fehlmeldungen	27	10	37
Doppelmeldungen	13	5	18
Nicht zurückgesendete Bögen	15	27	42
Auswertbare Fragebögen	171	176	347

Tabelle 2: Meldestatistik der Jahre 2005 und 2006 der bei ESPED eingegangenen Meldungen von Kindern mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms. n=347.

Schließt man nun die Fehl- und Doppelmeldungen aus, kann man von einer Anzahl an neuerkrankten Kindern ausgehen, die sich für den Zeitraum von 2005 bis 2006 zwischen 347 und 389 bewegt.

2004 lebten 14.828.835 Kinder unter 18 Jahren in Deutschland. Unter Berücksichtigung dieser Daten ergibt das eine Inzidenz, die mindestens zwischen 1,2 und 1,3/100000 Einwohner unter 18 Jahren in Deutschland liegt. Bei der Telefonumfrage wurde festgestellt, dass maximal 98 Kinder der ESPED-Umfrage entgingen. Die Tatsache, dass aus einigen Universitätskliniken mit Abteilungen für Pädiatrische Nephrologie deutlich weniger Kinder gemeldet wurden, als aus anderen Kliniken gleicher Größe, gibt Hinweise auf eine Dunkelziffer von maximal 10%. Somit lässt sich die maximale Inzidenz des NeS im Kindesalter der Jahre 2005 und 2006 in Deutschland auf 1,8/100000 schätzen.

Der Mittelwert der Erstmanifestationen pro Monat liegt bei 14,5 Patienten (Range: 8-27). Es ist eine leichte Häufung von Ersterkrankungen in den Monaten Februar und Oktober festzustellen, die aber nicht signifikant ist. Die Verteilung der Neuerkrankungen auf die einzelnen Monate in 2005 und 2006 wird in Tabelle 3 angegeben.

		2005	2006	Gesamt
JANUAR	Anzahl	17 (4,9%)	10 (2,9%)	27 (7,8%)
FEBRUAR	Anzahl	20 (5,8%)	18 (5,2%)	38 (11,0%)
MÄRZ	Anzahl	12 (3,5%)	13 (3,7%)	25 (7,2%)
APRIL	Anzahl	8 (2,3%)	17 (4,9%)	25 (7,2%)
MAI	Anzahl	15 (4,3%)	13 (3,7%)	28 (8,1%)
JUNI	Anzahl	12 (3,5%)	11 (3,2%)	23 (6,6%)
JULI	Anzahl	13 (3,7%)	20 (5,8%)	33 (9,5%)
AUGUST	Anzahl	15 (4,3%)	9 (2,6%)	24 (6,9%)
SEPTEMBER	Anzahl	15 (4,3%)	12 (3,5%)	27 (7,8%)
OKTOBER	Anzahl	22 (6,3%)	27 (7,8%)	49 (14,1%)
NOVEMBER	Anzahl	8 (2,3%)	16 (4,6%)	24 (6,9%)
DEZEMBER	Anzahl	14 (4,0%)	10 (2,9%)	24 (6,9%)
Gesamt	Anzahl	171 (49,3%)	176 (50,7%)	347 (100%)

Tabelle 3: Anzahl der an Nephrotischem Syndrom neu erkrankten, bei ESPED gemeldeten Kinder pro Monat in 2005 und 2006. n=347.

Alter

Von 347 Patienten, deren Fragebögen ausgewertet werden konnten, ist das Alter bei 346 Patienten bekannt (99,7%). Die Spannweite reicht von 0 bis 17,2 Jahren, wobei der Mittelwert 5,5 Jahre beträgt mit einer Standardabweichung von 3,7. Der Median liegt bei 4,5 Jahren. Die Altersverteilung und die Normalverteilung werden in Abbildung 1 dargestellt.

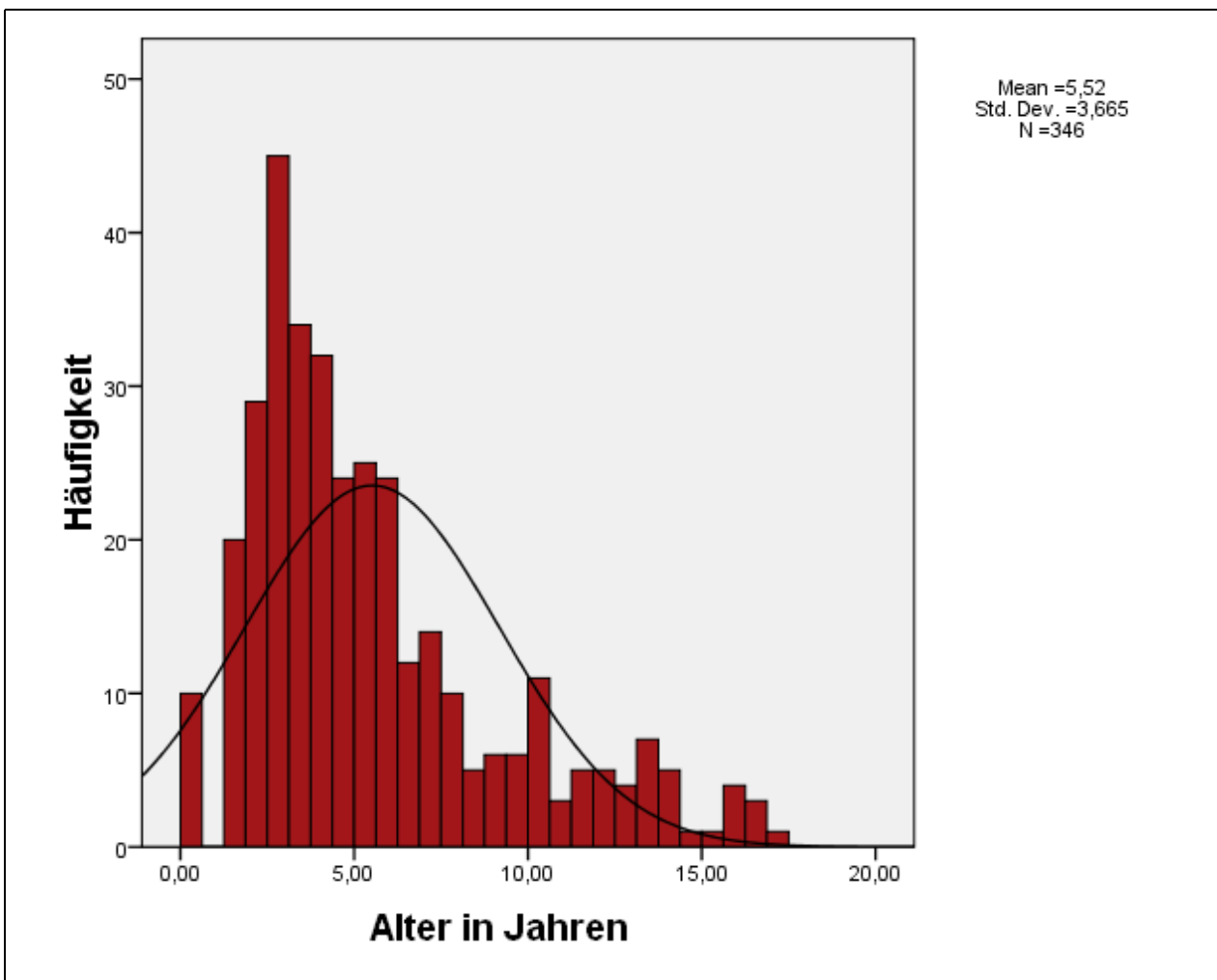


Abbildung 1: Altersverteilung aller bei ESPED 2005 und 2006 gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms mit Normalverteilungskurve. n=346.

25% der Kinder sind 3 Jahre und jünger, 50% sind 4,5 Jahre und jünger, 75% sind 7,1 Jahre und jünger. Unterhalb der 5. Perzentile liegen alle Kinder, die jünger sind als 1,5 Jahre. Oberhalb der 95. Perzentile befinden sich die Kinder, die älter sind als 13,7 Jahre. 10 Patienten (2,9%) sind unter einem Jahr alt, darunter 3 Neugeborene. Insgesamt 5 Kinder hatten mit einem Erkrankungsalter von 3 Monaten und weniger ein Congenitales Nephrotisches Syndrom (CNS), 5 Kinder mit einem Erkrankungsalter zwischen 4 Monaten und einem Jahr, ein infantiles NeS (INS).

Geschlecht

222 (64%) der 347 Patienten sind männlich, 125 (36%) sind weiblich. Dies ergibt ein Geschlechterverhältnis von 1,8:1.

Die Verteilung der Geschlechter wird in Abbildung 2 veranschaulicht.

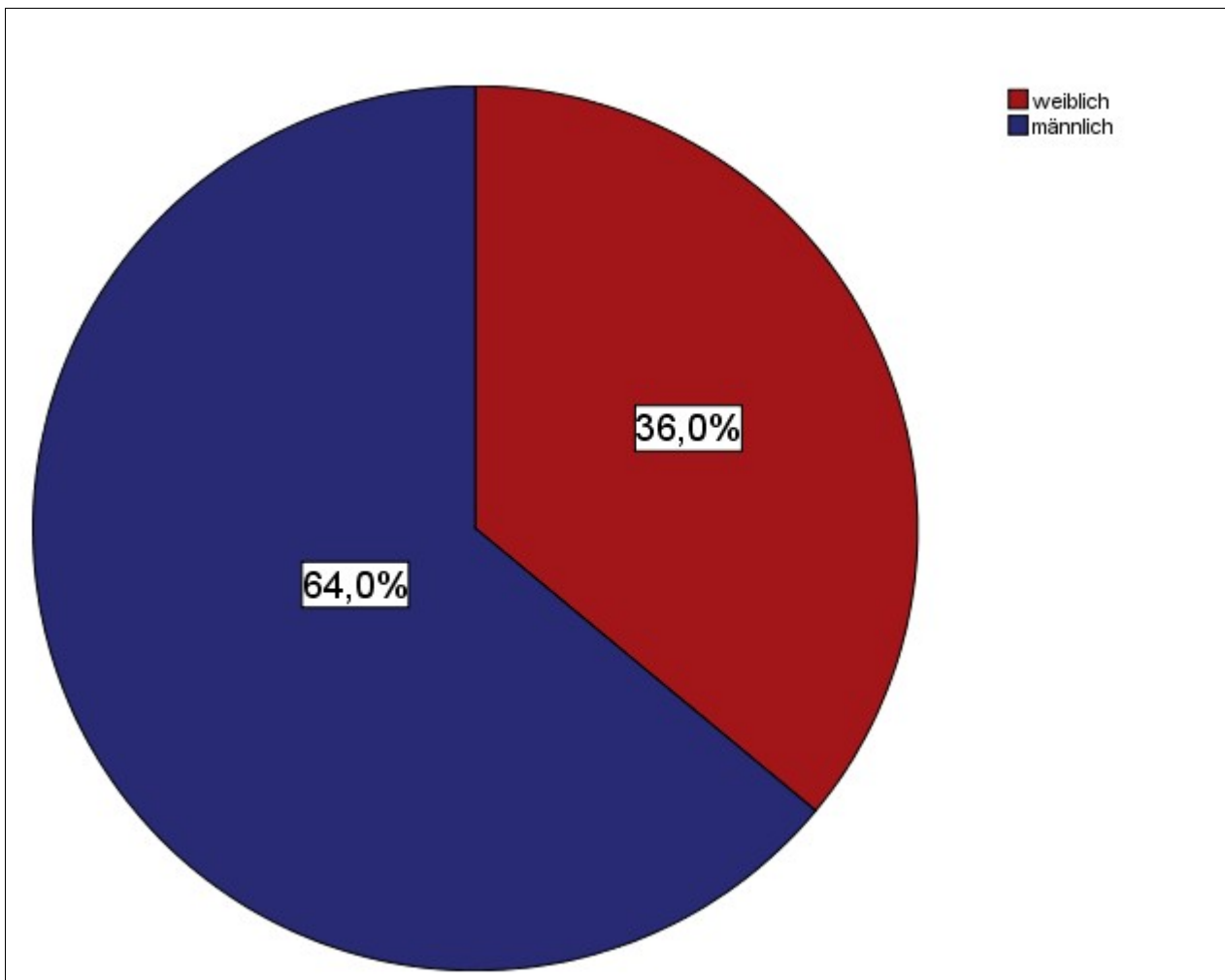


Abbildung 2: Geschlechterverteilung aller bei ESPED 2005 und 2006 gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms. n=347.

Während 2005 67 Mädchen an einem NeS erkrankten, die einen Anteil von 39,2% aller 2005 registrierten Patienten ausmachten, erkrankten 2006 nur 58 Mädchen, also 33,0% aller 2006 erfassten Patienten mit NeS. Dementsprechend waren 2005 104 Patienten männlich (60,8%) und 2006 118 Patienten (67,0%). Diese Zahlen werden in Tabelle 4 veranschaulicht.

		2005	2006	Gesamt
Weiblich	Anzahl	67 (39,2%)	58 (33,0%)	125 (36,0%)
Männlich	Anzahl	104 (60,8%)	118 (67,0%)	222 (64,0%)
Gesamt	Anzahl	171 (100,0%)	176 (100,0%)	347 (100,0%)

Tabelle 4: Geschlechterverteilung der bei ESPED gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms 2005 und 2006. n=347. p=0,227.

Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten liegt bei 5,5 Jahren und unterscheidet sich damit nicht signifikant von dem Durchschnittsalter der weiblichen Patienten, welches 5,5 Jahre beträgt (p=0,947).

Ethnische Abstammung

230 Patienten (66,3%) sind deutscher Abstammung. 113 (32,6%) haben eine andere ethnische Herkunft. Von 4 Patienten (1,2%) ist der ethnische Ursprung unbekannt. Dies zeigt Tabelle 5.

	Häufigkeit	Prozent
Deutsch	230	66,3
Nicht-deutsch	113	32,6
Gesamt	343	98,8
Fehlend	4	1,2
Gesamt	347	100,0

Tabelle 5: Ethnische Zugehörigkeit der bei ESPED 2005 und 2006 gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms. n=347.

In der deutschen Gesamtbevölkerung hatten 2005 18,6% aller Bürger Migrationserfahrung. Zu dieser Gruppe werden sowohl Ausländer, als auch Deutsche mit Migrationshintergrund gezählt. Bei den 0- bis 4-Jährigen gehören 33,1% der deutschen Bevölkerung zu dieser Gruppe, bei den 5- bis 9-Jährigen sind es 29,6%, bei den 10- bis 14-Jährigen 27,6% und bei den 15- bis 19-Jährigen 24,0% (www.destatis.de). Abbildung 3 zeigt eine Alterspyramide, die im Rahmen des Mikrozensus 2005 erstellt wurde und, in der der Anteil von Einwohnern mit und ohne Migrationshintergrund, dargestellt wird. Hier wird deutlich, dass der Anteil an Einwohnern mit Migrationshintergrund bei den Jüngsten fast ein Drittel der Bevölkerung ausmacht.

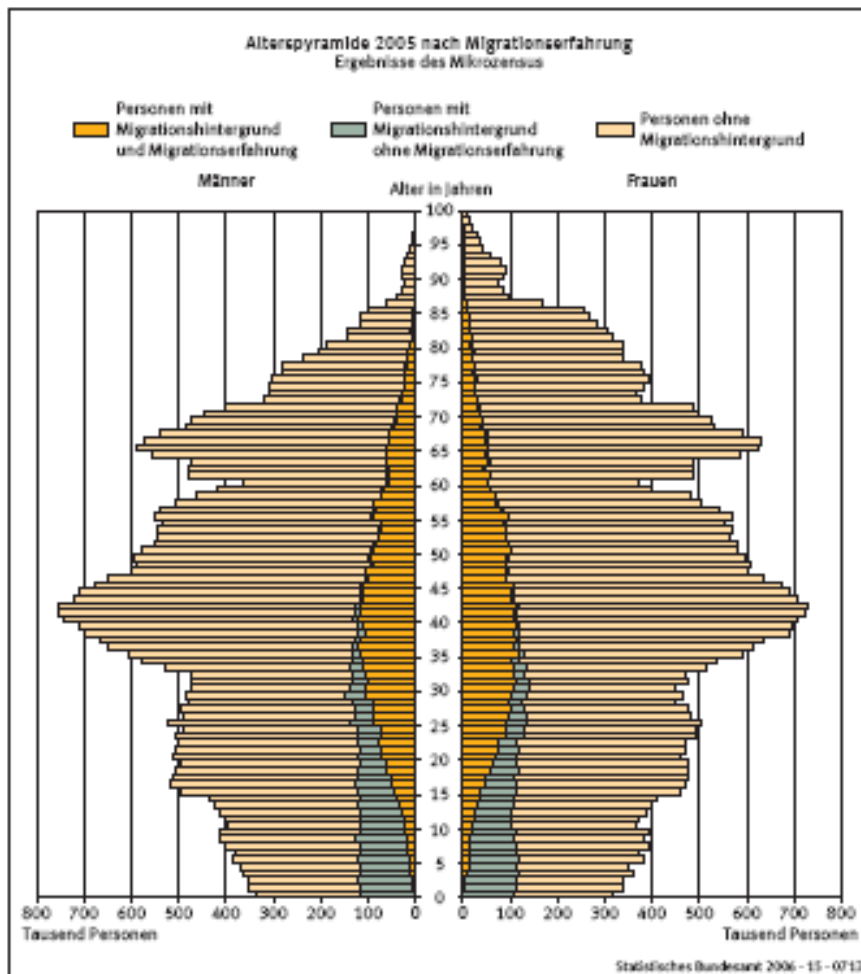


Abbildung 3: Alterspyramide des deutschen Mikrozensus 2005. (www.destatis.de)

56,1% der Patienten mit NeS sind 0 bis 4 Jahre alt, 29,5% sind im Alter zwischen 5 und 9 Jahren, 11,8% sind 10 bis 14 Jahre alt und 2,6% sind 15 und älter. Multipliziert man die Anteile der Patienten in den einzelnen Altersklassen mit den Angaben zu den Einwohnern mit Migrationserfahrung für eben diese Altersklassen, so ergibt sich ein für das Alter unseres Patientenkollektivs korrigierter Prozentsatz von 31,2. Diese Zahl gibt den Anteil der Bürger mit Migrationshintergrund an der deutschen Gesamtbevölkerung wieder, die altersgemäß unseren Patienten entspricht. In dem Patientenkollektiv sind also mit 32,6% 1,4% mehr Kinder anderen ethnischen Ursprungs als in der deutschen Gesamtbevölkerung, die in etwa das Durchschnittsalter unserer Patienten hat.

Die Patienten mit anderem als deutschem Ursprung haben ethnische Zugehörigkeit zu 28 verschiedenen Ländern bzw. Kontinenten. Abbildung 4 soll den Anteil der Patienten aus den jeweiligen Gebieten darstellen.

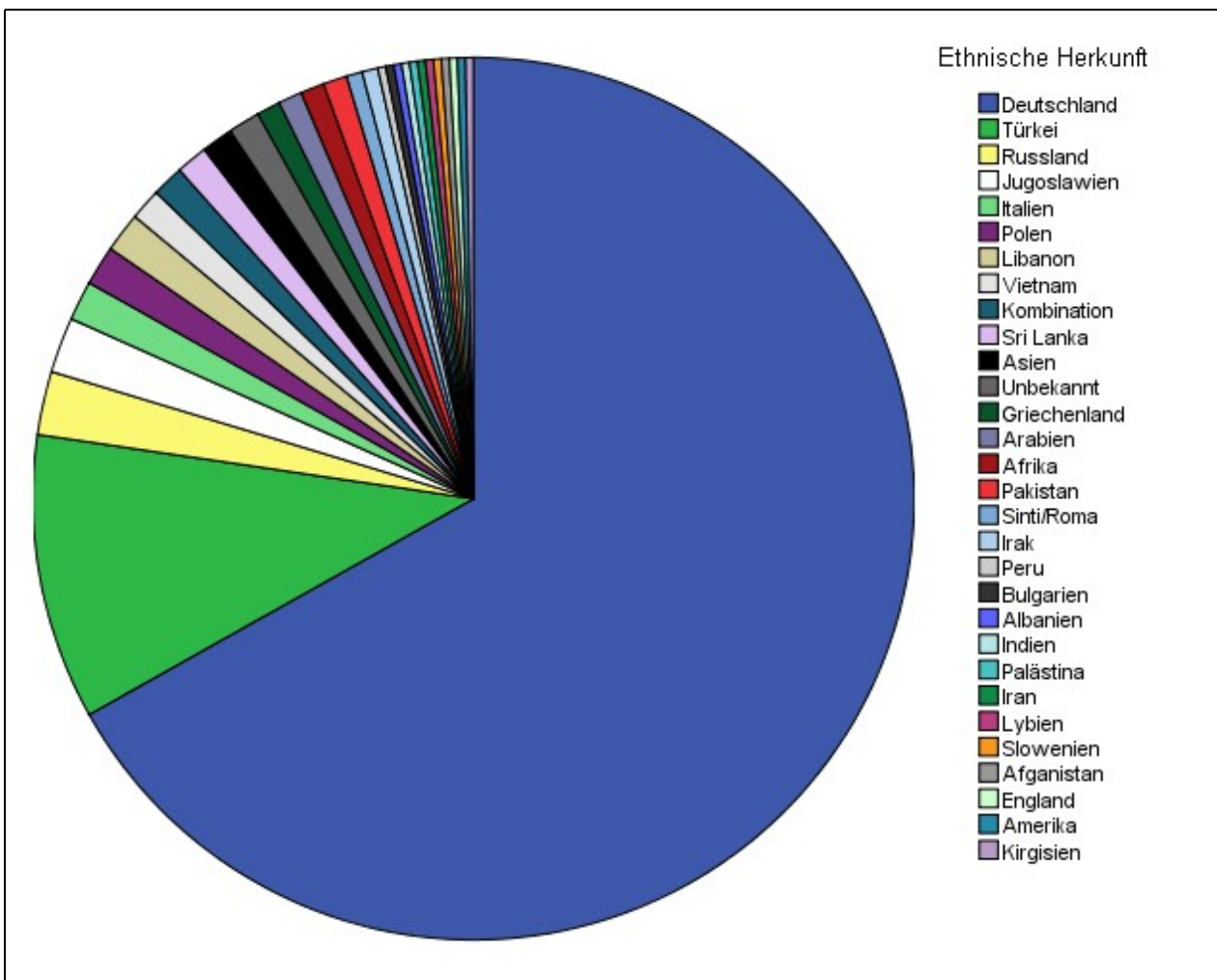


Abbildung 4: Ethnische Verteilung der bei ESPED 2005 und 2006 gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms. n=347.

Bei 4 Patienten, die nicht deutschen Ursprungs sind, ist die ethnische Herkunft unbekannt. Mit 36 Patienten, die 10,5% aller Patienten mit NeS ausmachen, bilden türkische Patienten mit Abstand die größte Gruppe mit anderem ethnischen Ursprung. Die nächst größere Gruppe bilden mit 8 Patienten Kinder mit russischer Abstammung (2,3%). 37,4% der Kinder deutscher Abstammung sind Mädchen, während nur 32,7% der Kinder mit anderem ethnischen Ursprung Mädchen sind. Dementsprechend sind es 62,6% Jungen mit deutscher Herkunft und 67,3% Jungen mit anderer ethnischer Herkunft. Die Unterschiede sind nicht signifikant. Tabelle 6 zeigt die exakten Zahlen.

		Deutsch	Nicht-deutsch	Gesamt
Weiblich	Anzahl	86 (37,4%)	37 (32,7%)	123 (35,9%)
Männlich	Anzahl	144 (62,6%)	76 (67,3%)	220 (64,1%)
Gesamt	Anzahl	230 (100,0%)	113 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 6: Ethnische Zugehörigkeit der 2005 und 2006 bei ESPED gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms bezogen auf das Geschlecht. n=343. p=0,399.

Jüngere Kinder haben tendentiell häufiger einen anderen ethnischen Ursprung als ältere Kinder. So sind 64,8% von den Kindern deutscher Abstammung 0 bis 5 Jahre alt und 71,4% der Kinder anderer ethnischer Herkunft. Hingegen sind 23,5% der Patienten deutscher Abstammung 6 bis 10 Jahre alt, während zu den Patienten anderer als deutscher Herkunft in dieser Altersklasse nur 19,6% gehören. Die 11- bis 15-Jährigen bilden 10,0% der deutschen und 8,0% der Patienten nicht-deutschen Ursprungs. Bei den über 16-Jährigen machen 1,7% der deutschen und 0,9% der Patienten anderer Herkunft aus. Die Unterschiede innerhalb der Altersklassen sind nicht signifikant. Tabelle 7 gibt den Zusammenhang wieder.

		Deutsch	Nicht-deutsch	Gesamt	
0 bis 5 Jahre	Anzahl	149 (64,8%)	80 (71,4%)	229 (67,0%)	p=0,266
6 bis 10 Jahre	Anzahl	54 (23,5%)	22 (19,6%)	76 (22,2%)	p=0,401
11 bis 15 Jahre	Anzahl	23 (10,0%)	9 (8,0%)	32 (9,4%)	p=0,542
Über 16 Jahre	Anzahl	4 (1,7%)	1 (0,9%)	5 (1,5%)	p=1,000
Gesamt	Anzahl	230 (100,0%)	112 (100,0%)	342 (100,0%)	

Tabelle 7: Ethnische Zugehörigkeit der 2005 und 2006 bei ESPED gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms im Bezug auf das Alter. n=342.

Das Durchschnittsalter der Kinder deutscher Abstammung beträgt 5,7 Jahre. Das Durchschnittsalter der Kinder mit anderer ethnischer Abstammung liegt bei 5,1 Jahren. Der Unterschied ist nicht signifikant (p=0,146).

Liegedauer

Der Mittelwert der Liegedauer beträgt 15,5 Tage mit einer Standardabweichung von 11,2 Tagen. Der Median beträgt 12,0 Tage. 25% der Kinder haben eine Liegedauer von 9 Tagen und weniger, 25% waren länger als 18 Tage in der Klinik stationär. Die Spannweite beträgt 1 bis 76 Tage. 7 Kinder wurden lediglich ambulant bzw. tagesstationär behandelt, die Liegedauer wurde in diesen Fällen als 1 Tag gewertet. Die

Verteilung der Liegedauer wird in Abbildung 5 dargestellt.

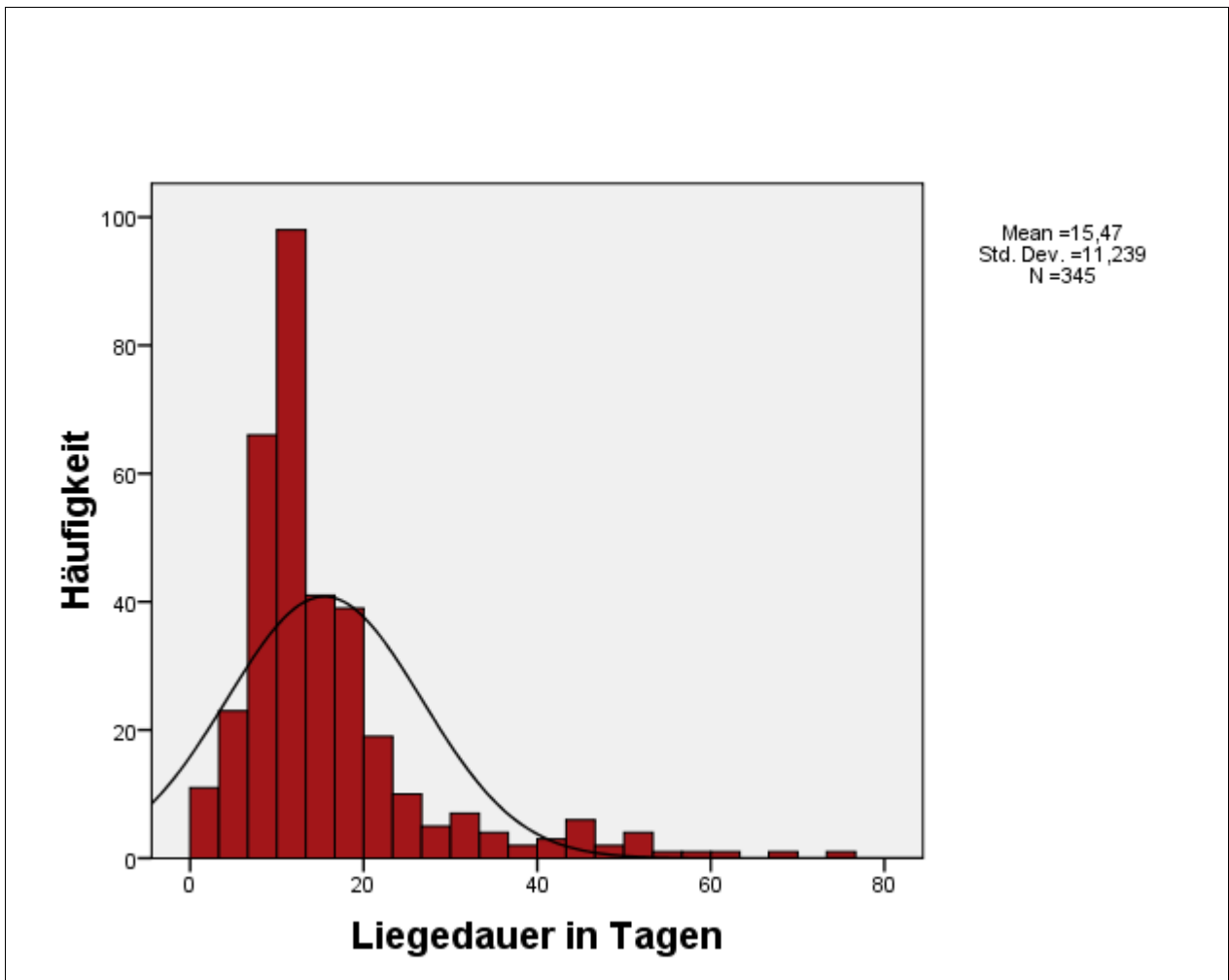


Abbildung 5: Verteilung der Liegedauer mit Normalverteilungskurve der 2005 und 2006 bei ESPED gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms. n=345.

Die mittlere Liegedauer bei Kindern bis zu 2 Jahren ist mit 19,3 Tagen signifikant länger als bei Kindern, die 3 Jahre oder älter sind und im Durchschnitt 14,2 Tage in der Klinik liegen ($p=0,004$). Während die mittlere Liegedauer bei den 3- bis 5-Jährigen 14,6 Tage beträgt, sind es bei den 6- bis 8-Jährigen 12,2 Tage und bei den 9- bis 11-Jährigen 12,1 Tage. In der Altersklasse von 12 bis 14 Jahren steigt die durchschnittliche Liegedauer auf 16,8 Tage an und erreicht bei den 15- bis 18-Jährigen ein Maximum von durchschnittlich 20,1 Tagen. Abbildung 6 soll dies verdeutlichen.

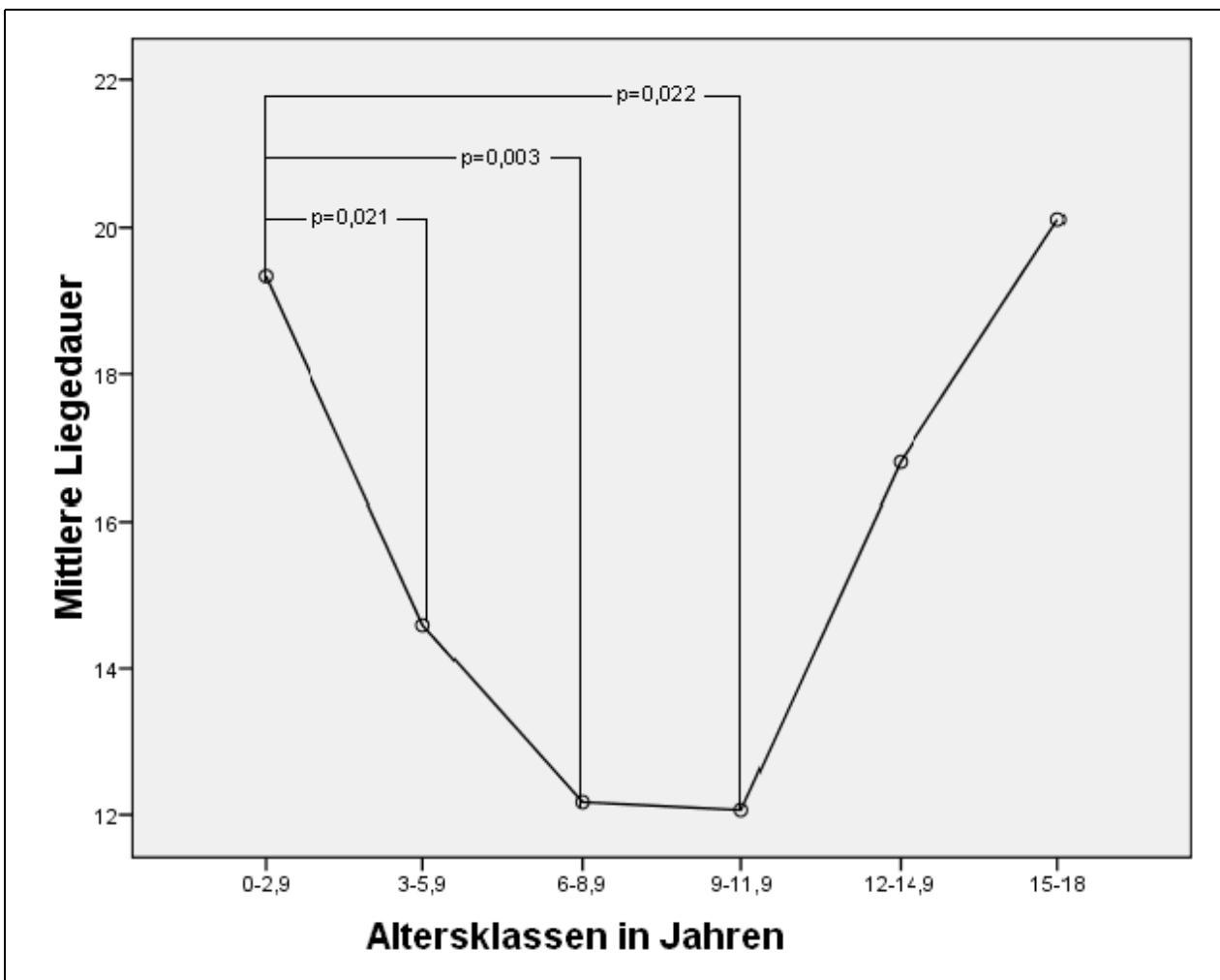


Abbildung 6: Mittlere Liegedauer der 2005 und 2006 bei ESPED gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms in verschiedenen Altersklassen. n=344.

Ein signifikanter Unterschied innerhalb der Altersgruppen findet sich zwischen den 0- bis 2-Jährigen und den 3- bis 5-Jährigen ($p=0,021$), sowie zwischen den 0- bis 2-Jährigen und den 6- bis 8-Jährigen ($p=0,003$) und den 0- bis 2-jährigen und den 9- bis 11-Jährigen ($p=0,022$).

Die Liegedauer zwischen den Geschlechtern unterscheidet sich nicht signifikant. Jungen liegen durchschnittlich 14,7 Tage im Krankenhaus, bei Mädchen beträgt die mittlere Liegedauer 16,8 Tage ($p=0,098$). Auch im Bezug auf die ethnische Herkunft lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Kinder mit anderem ethnischen Ursprung liegen durchschnittlich 14,3 Tage in der Klinik, während Kinder deutscher Abstammung durchschnittlich 16,1 Tage stationär sind ($p=0,135$).

Steroidsensibilität

282 Patienten (81,3%) hatten ein SSNS, bei 51 Patienten (14,7%) lag ein SRNS vor. Bei 12 Patienten wurden keine Steroide eingesetzt (3,5%), von denen 4 Patienten ein CNS hatten. Bei 2 Patienten fehlen diesbezüglich Informationen.

Abbildung 7 zeigt die Verteilung von SSNS und SRNS im Verhältnis.

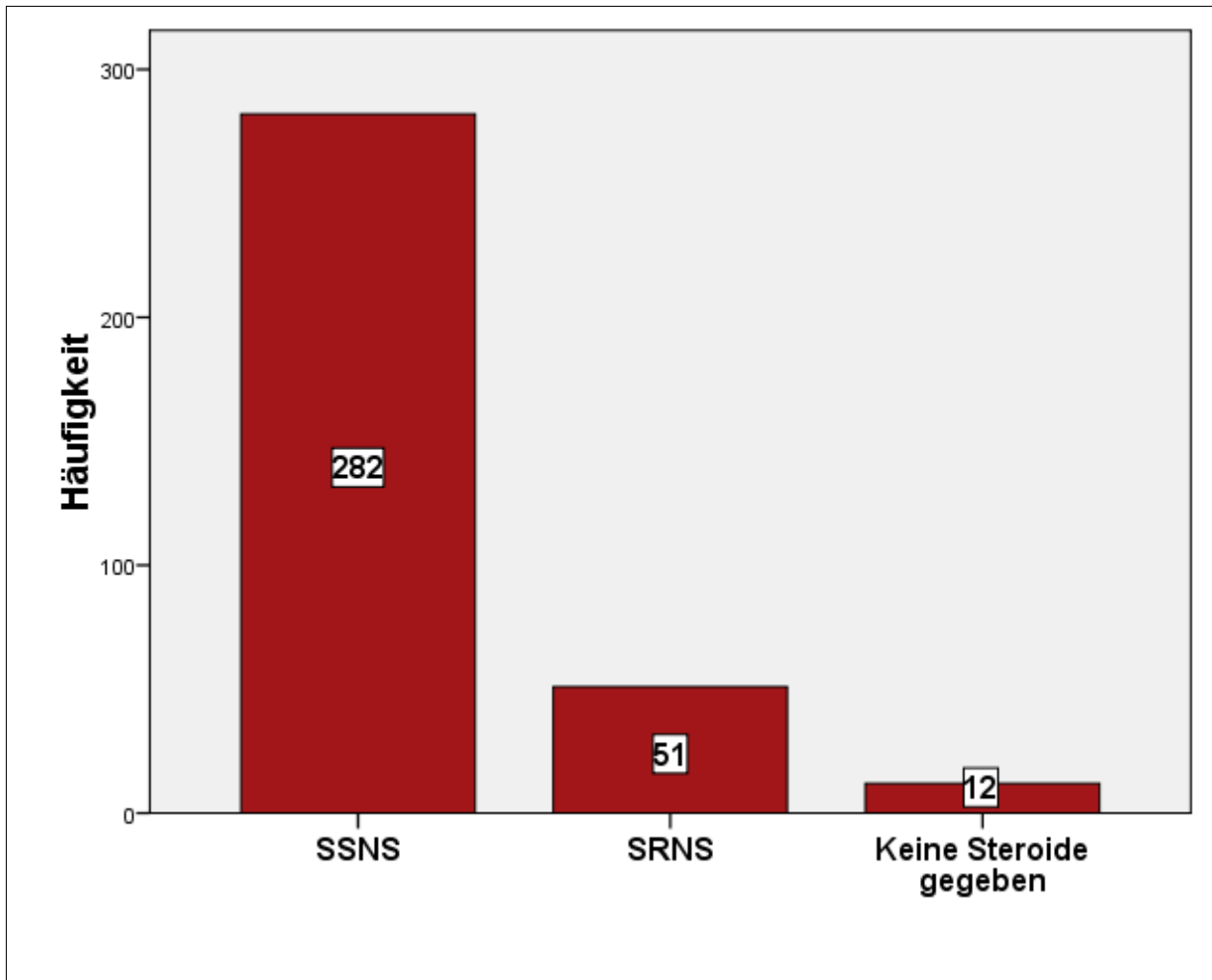


Abbildung 7: Anzahl der Kinder mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS), steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS) und der Kinder ohne Steroidtherapie bei Erstmanifestation. n=345.

Die Inzidenz des SSNS für die Jahre 2005 und 2006 liegt demnach bei 1,0/100000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland, die des SRNS kann mit 0,2/100000 angegeben werden.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit SSNS beträgt 5,5 Jahre (Median 4,5 Jahre), während das der Kinder mit SRNS 6,1 Jahre (Median 4,4 Jahre) beträgt. Kinder, die

nicht mit Steroiden behandelt werden sind im Durchschnitt 4,4 Jahre alt. Die Altersunterschiede sind nicht signifikant. In Abbildung 8 und 9 wird die Altersverteilung bei Kindern mit SSNS und SRNS verdeutlicht.

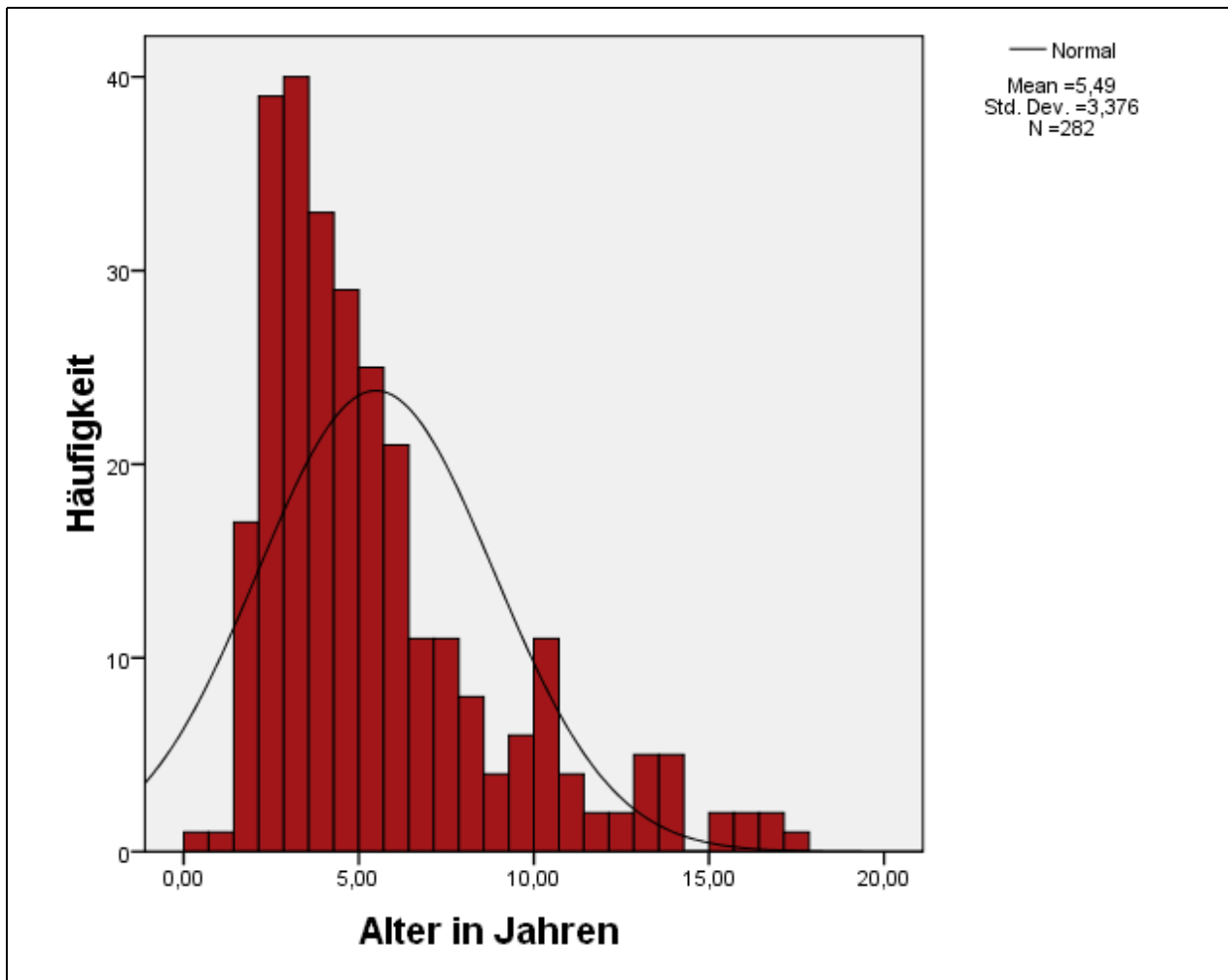


Abbildung 8: Altersverteilung mit Normalverteilungskurve der 2005 und 2006 an ESPED gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines steroidensensiblen Nephrotischen Syndroms. n=282. MW=5,5 Jahre.

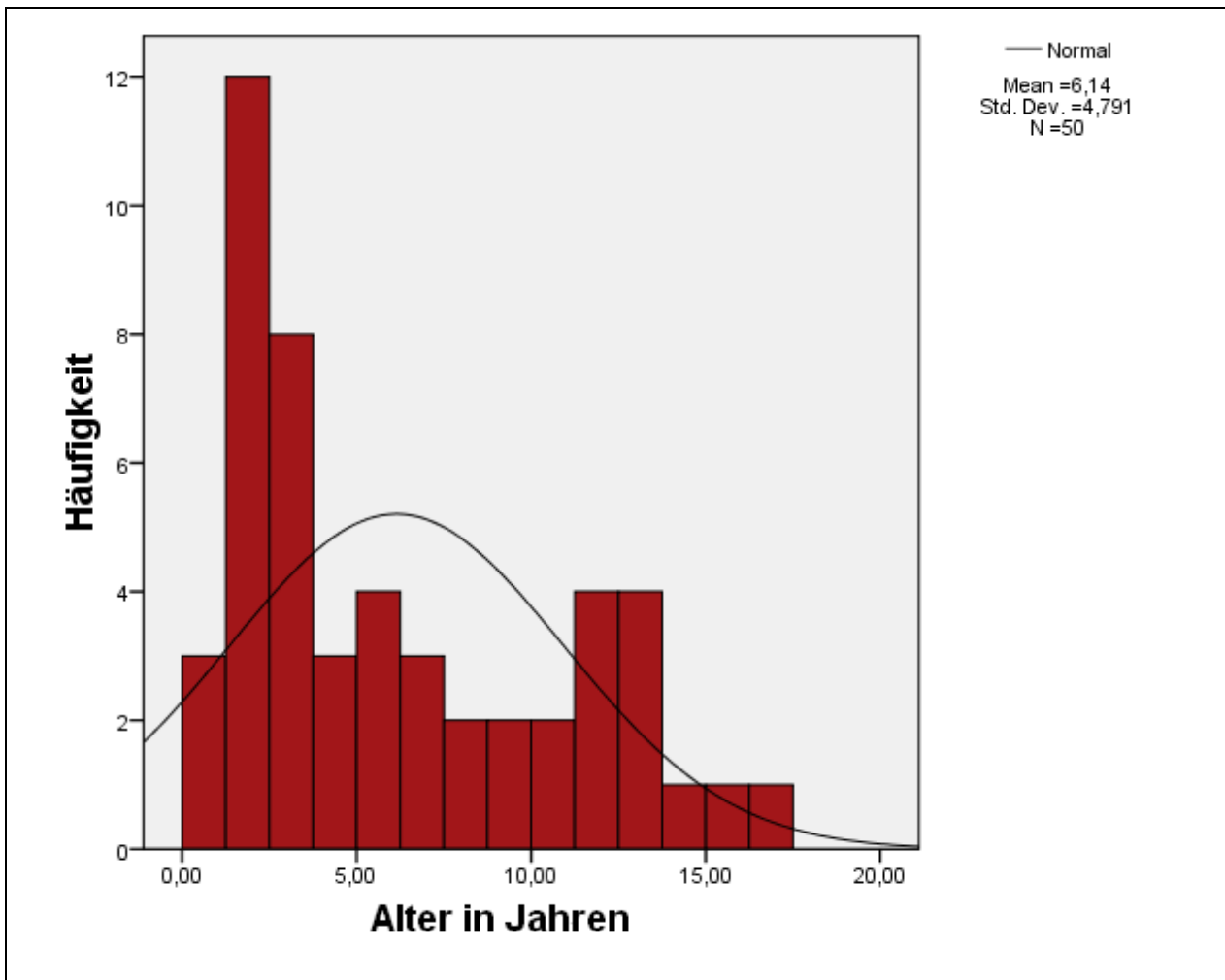


Abbildung 9: Altersverteilung mit Normalverteilungskurve der 2005 und 2006 an ESPED gemeldeten Kinder mit Erstmanifestation eines steroidresistenten Nephrotischen Syndroms. n=50. MW=6,1 Jahre.

Teilt man die Patienten jedoch in zwei Altersklassen auf, so lässt sich feststellen, dass unter den Kindern, die 8 Jahre und älter sind, signifikant häufiger ein SRNS auftritt ($p=0,023$). Tabelle 8 zeigt diese Gegebenheit.

		SSNS	SRNS	Gesamt
Jünger als 8 Jahre	Anzahl	232 (82,0%)	34 (68,0%)	266 (79,9%)
8 Jahre und älter	Anzahl	51 (18,0%)	16 (32,0%)	67 (20,1%)
Gesamt	Anzahl	283 (100,0%)	50 (100,0%)	333 (100,0%)

Tabelle 8: Verteilung von steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS) bei Kindern jünger als 8 Jahre und 8 Jahren und älter. n=333. $p=0,023$.

Von den Patienten mit SSNS waren 35,3% weiblich und 64,7% männlich, wohingegen bei den Patienten mit SRNS 43,1% weiblich und 56,9% männlich waren. In Tabelle 9 werden diese Zahlen dargestellt.

		SSNS	SRNS	Gesamt
Weiblich	Anzahl	100 (35,3%)	22 (43,1%)	122 (36,5%)
Männlich	Anzahl	183 (64,7%)	29 (56,9%)	212 (63,5%)
Gesamt	Anzahl	283 (100,0%)	51 (100,0%)	334 (100,0%)

Tabelle 9: Verteilung von steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS) bei Erstmanifestation unter den Geschlechtern. n=334. p=0,287.

Es erkrankten tendenziell mehr Mädchen an einem SRNS, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0,287). Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten beträgt bei SSNS 1,8:1, bei SRNS 1,3:1. Für alle Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, beträgt das Verhältnis 1,7:1.

Vergleicht man die Anzahl von SSNS und SRNS bei Patienten deutscher Herkunft und Patienten anderen ethnischen Ursprungs, so lässt sich ebenfalls keine signifikante Differenz ermitteln (p=0,295). 65,0% der Patienten mit SSNS waren deutsch, 35,0% hatten eine andere ethnische Herkunft. Von den Patienten mit SRNS waren hingegen 72,5% deutsch und nur 27,5% anderen Ursprungs. Tabelle 10 zeigt die Daten.

		SSNS	SRNS	Gesamt
Deutsch	Anzahl	182 (65,0%)	37 (72,5%)	219 (65,6%)
Nicht-deutsch	Anzahl	98 (35%)	14 (27,5%)	112 (34,4%)
Gesamt	Anzahl	280 (100,0%)	51 (100,0%)	331 (100,0%)

Tabelle 10: Steroidsensibles Nephrotisches Syndrom (SSNS) und steroidresistentes Nephrotisches Syndrom (SRNS) bei Kindern deutschen und nicht-deutschen Ursprungs 2005 und 2006. n=331. P=0,295.

Die durchschnittliche Liegedauer bei Patienten mit SSNS beträgt 13,3 Tage, während Kinder mit SRNS im Mittel 25,2 Tage stationär sind. Der Unterschied ist signifikant (p<0,001). Abbildung 10 stellt den Unterschied in der Liegedauer zwischen SSNS und SRNS dar.

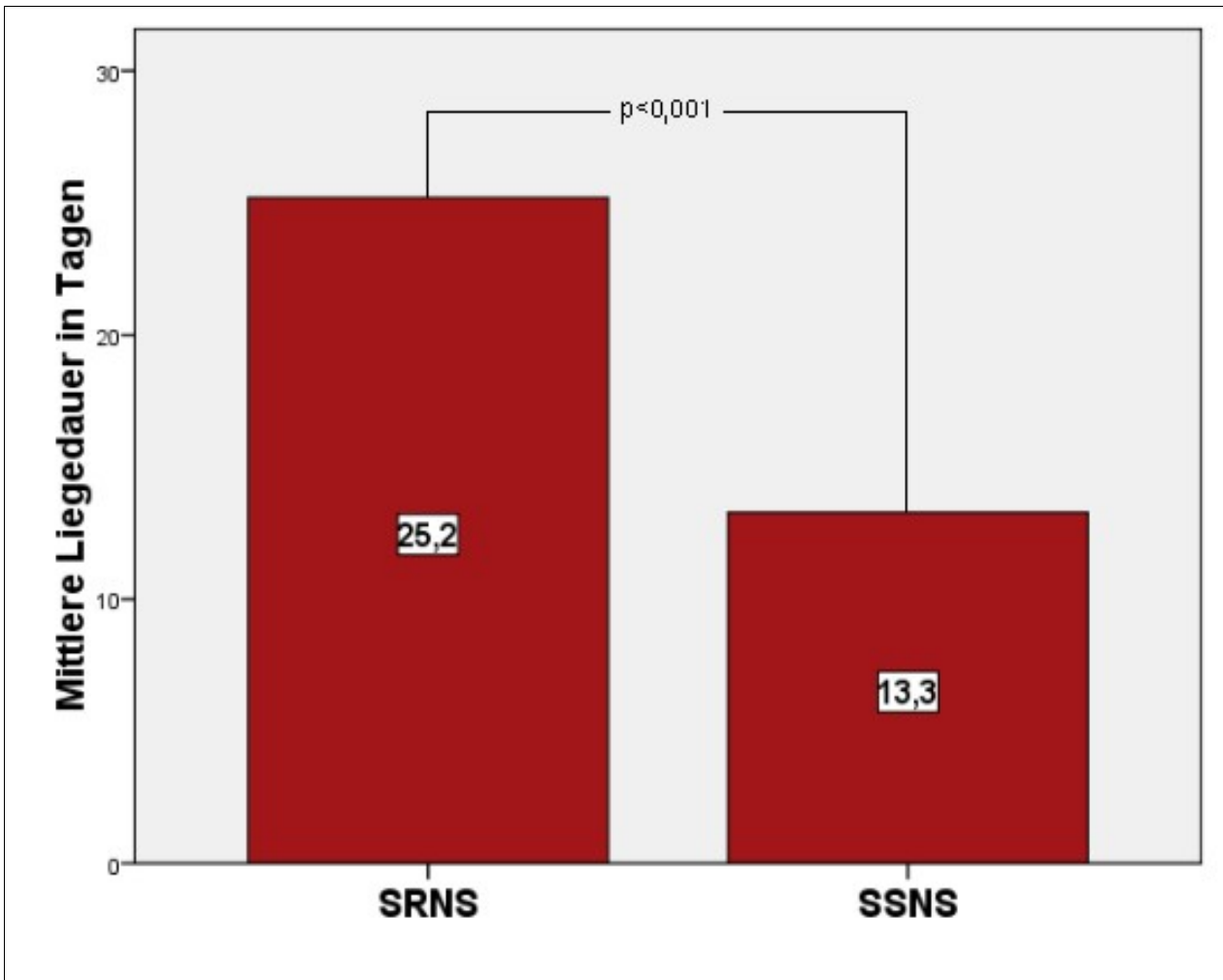


Abbildung 10: Mittlere Liegedauer der 2005 und 2006 bei ESPED gemeldeten Kinder mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS). n=332. $p < 0,001$

Patienten, denen keine Steroide verabreicht wurden, die eine durchschnittliche Liegedauer von 25,8 Tagen haben, liegen ebenfalls signifikant länger im Krankenhaus als Kinder mit SSNS ($p < 0,001$). Die Liegedauer zu Kindern mit SRNS unterscheidet sich nicht ($p = 0,98$).

Histologie

Bei 267 Patienten (76,9%) wurde keine Biopsie vorgenommen. 76 Patienten (21,9%) wurden bei Erstmanifestation ihres NeS biopsiert. Bei 4 Patienten (1,2%) ist unklar, ob eine Histologie genommen wurde.

Von den biopsierten Patienten hatten 31 eine MCGN, 23 hatten eine FSGS. Bei 5

Patienten lag eine diffuse mesangiale Sklerose (DMS) vor und 5 hatten eine Purpura Schönlein Hennoch Nephritis. Bei 3 Patienten war das Ergebnis eine IgA-Nephritis, 2 hatten eine MesPGN und jeweils einer hatte eine Immunkomplex-Nephritis, eine MemPGN, eine MemGN Typ 2 und eine diffuse proliferative GN. Bei drei Patienten ist das Ergebnis der Biopsie unbekannt.

Die Häufigkeiten der histologischen Diagnosen zeigt Abbildung 11.

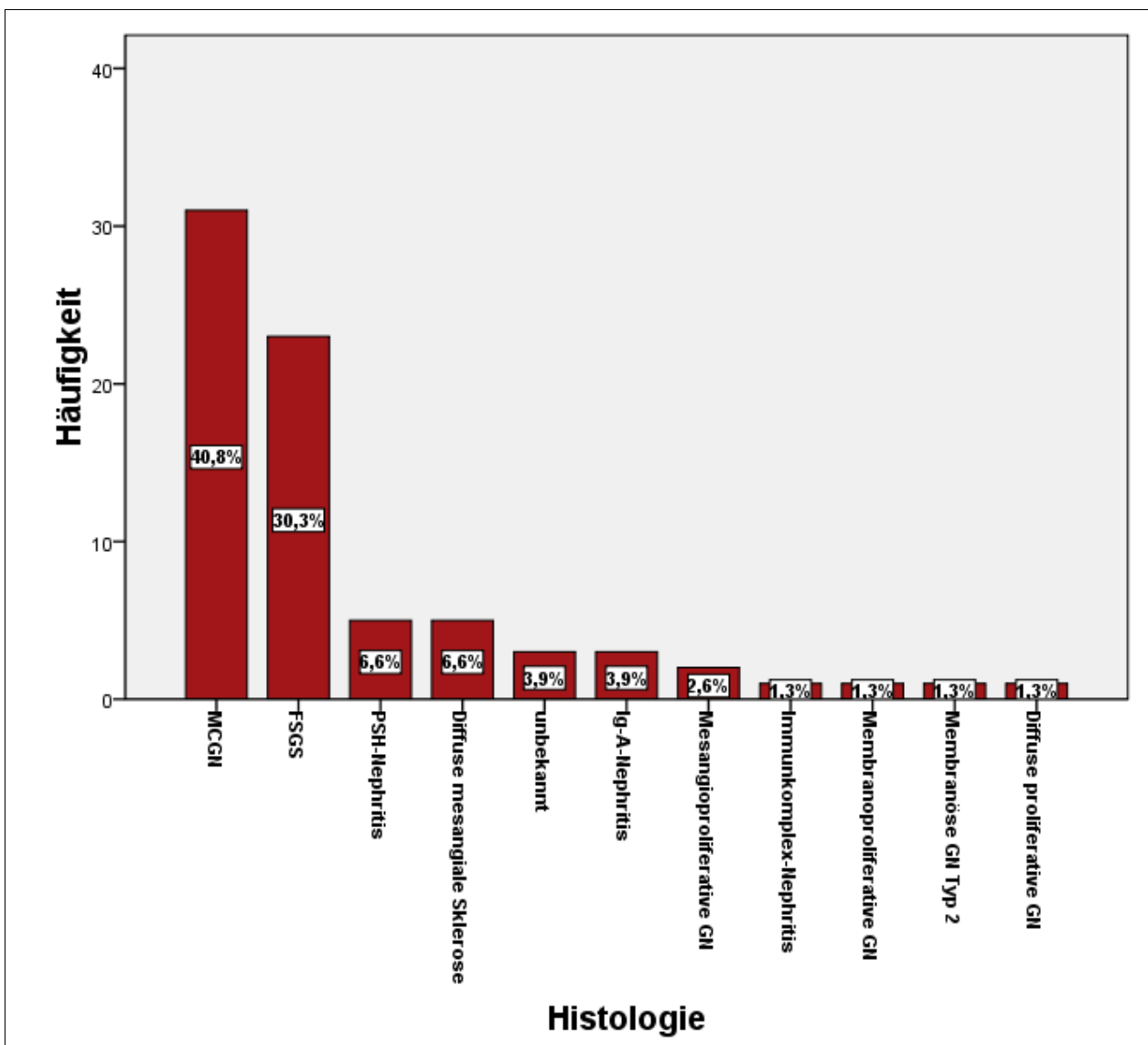


Abbildung 11: Absolute und relative Häufigkeit der histologischen Diagnosen bei Nierenbiopsie der 2005 und 2006 erstmals an Nephrotischem Syndrom erkrankten Kinder. n=76.

Eine biopsie-gesicherte FSGS liegt bei insgesamt 6,6% aller Patienten vor, eine MCGN bei 8,9%. Geht man davon aus, dass es sich bei allen unkomplizierten

Erstmanifestationen, bei denen keine Biopsie durchgeführt wurde, auch um eine MCGN handelt, so kommt man auf 85,8%.

Die Inzidenz der FSGS bei Erstmanifestation eines NeS in Deutschland liegt demnach bei 0,1/100000 Einwohner unter 18 Jahren in Deutschland, die der MCGN bei 1,0/100000 Einwohner unter 18 Jahren.

Insgesamt betrachtet sind Patienten, bei denen eine Biopsie genommen wurde, mit durchschnittlich 6,7 Jahren signifikant älter als Patienten, bei denen auf eine Biopsie verzichtet wurde und die im Mittel 5,2 Jahre alt waren ($p=0,011$).

Im Einzelnen beträgt das durchschnittliche Alter bei Patienten mit FSGS 6,6 Jahre (Median 5,8 Jahre), das der Patienten mit histologisch nachgewiesener MCGN 6,8 Jahre (Median 5,2 Jahre). Kinder, bei denen keine Biopsie durchgeführt wurde, sind im Schnitt 5,2 Jahre alt (Median 4,3). Nimmt man auch bei diesen eine MCGN an, so kommt man auf ein durchschnittliches Alter von 5,4 Jahren (Median 4,4). Die Unterschiede sind jeweils nicht signifikant. Der Vergleich des Durchschnittsalters bei Kindern mit MCGN, FSGS, DMS, PSH-Nephritis und IgA-Nephritis zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$). Im Einzelnen sind Kinder mit DMS mit im Durchschnitt 1,3 Jahren signifikant jünger als Kinder mit nachgewiesener MCGN ($p=0,015$), FSGS ($p=0,029$) und PSH-Nephritis ($p=0,037$). Abbildung 11 zeigt das Durchschnittsalter bei den unterschiedlichen Diagnosen.

Histologie	Durchschnittliches Alter (Jahre)	Anzahl
Keine	5,3	267
MCGN	6,8	30
FSGS	6,6	23
IgA-Nephritis	8,1	3
Immunkomplex-Nephritis	6,1	1
Diffuse mesangiale Sklerose	1,3	5
PSH-Nephritis	7,9	5
Membranöse GN Typ 2	12,0	1
Mesangioproliferative GN	4,3	2
Diffuse proliferative GN	10,1	1
Membranoproliferative GN	12,3	1
Unbekannt	8,2	3
Insgesamt	5,5	342

Tabelle 11: Mittelwert des Alters und Anzahl der Patienten an den jeweiligen histologischen Diagnosen bei Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms im Kindesalter. $n=342$.

Teilt man die Patienten in Altersgruppen mit möglichst niedriger Altersgrenze auf, so zeigt sich, dass Kinder ab 10 Jahren im Verhältnis signifikant häufiger eine histologisch bestätigte FSGS vorweisen als jüngere Kinder ($p=0,029$). Tabelle 12 zeigt diese Analyse.

		FSGS	Keine FSGS	Gesamt
Jünger als 10 Jahre	Anzahl	16 (69,6%)	277 (87,1%)	293 (85,9%)
10 Jahre und älter	Anzahl	7 (30,4%)	41 (12,9%)	48 (14,1%)
Gesamt	Anzahl	23 (100,0%)	318 (100,0%)	341 (100,0%)

Tabelle 12: Häufigkeit von Fokaler Segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) bei Kindern mit Ersterkrankung an Nephrotischem Syndrom unter 10 Jahren und 10 Jahren und älter. $n=333$. $p=0,029$.

34 Patienten, bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde, waren weiblich, 42 waren männlich. Unter den Patienten, die nicht biopsiert wurden, waren 90 weiblich und 177 männlich. Es wurde bei tendentiell mehr Mädchen als Jungen eine histologische Untersuchung durchgeführt ($p=0,077$). Tabelle 13 zeigt die genauen Anteile.

		Keine Biopsie	Biopsie durchgeführt	Gesamt
Weiblich	Anzahl	90 (33,7%)	34 (44,7%)	124 (36,2%)
Männlich	Anzahl	177 (66,3%)	42 (55,3%)	219 (63,8%)
Gesamt	Anzahl	267 (100,0%)	76 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 13: Anteile männlich/ weiblich an Kindern der ESPED-Studie mit und ohne Biopsie, die 2005 und 2006 erstmals an einem Nephrotischen Syndrom erkrankten. $n=343$. $p=0,077$.

15 Patienten mit histologisch nachgewiesener FSGS waren weiblich (65,2%), während nur 8 männlich waren (34,8%). Patienten, die keine histologisch nachgewiesene FSGS hatten, waren zu 34,2% weiblich ($n=109$) und zu 65,8% männlich ($n=210$). Dies wird in Tabelle 14 dargestellt.

		FSGS	Keine FSGS	Gesamt
Weiblich	Anzahl	15 (65,2%)	109 (34,2%)	124 (36,3%)
Männlich	Anzahl	8 (34,8%)	210 (65,8%)	218 (63,7%)
Gesamt	Anzahl	23 (100,0%)	319 (100,0%)	342 (100,0%)

Tabelle 14: Geschlechterverteilung von Fokaler Segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) bei Patienten mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms 2005 und 2006 in Deutschland. $n=342$. $p=0,003$.

Der Unterschied ist signifikant mit $p=0,003$. Die Wahrscheinlichkeit für ein Mädchen,

welches an einer Erstmanifestation eines NeS erkrankt, eine FSGS bei Erstmanifestation diagnostiziert zu bekommen, ist gegenüber dem Risiko für Jungen um den Faktor 3,3 erhöht.

Schließt man nur die Patienten, bei denen eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde, ein, so lässt sich ebenfalls feststellen, dass Mädchen signifikant häufiger eine FSGS haben als Jungen ($p=0,021$). Mädchen machen hier 65,2% aller Patienten mit FSGS aus, jedoch nur 36,5% der Patienten mit einem anderen Biopsieergebnis. Diesen Zusammenhang zeigt Tabelle 15.

		FSGS	Anderes Biopsieergebnis	Gesamt
Weiblich	Anzahl	15 (65,2%)	19 (36,5%)	34 (45,3%)
Männlich	Anzahl	8 (34,8%)	33 (63,5%)	41 (54,7%)
Gesamt	Anzahl	23 (100,0%)	52 (100,0%)	75 (100,0%)

Tabelle 15: Häufigkeit von Fokaler Segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) im Vergleich zu anderen Biopsieergebnissen in den Geschlechtern bei Kindern mit Nephrotischem Syndrom. $n=75$. $p=0,021$.

Das Risiko, bei Biopsie im Rahmen einer Erstmanifestation eines NeS eine FSGS bestätigt zu bekommen, ist für Mädchen 2,3-fach erhöht gegenüber dem Risiko für Jungen. Das Geschlechterverhältnis beträgt 1:1,9 mit einem häufigeren Auftreten einer FSGS bei weiblichen Patienten.

Unter den Kindern mit biopsisch nachgewiesener MCGN gab es 13 Mädchen (41,9%) und 18 Jungen (58,1%). Kinder, die nicht biopsiert wurden, waren zu 33,7% ($n=90$) weiblich und zu 66,3% ($n=177$) männlich. Tabelle 16 macht dies deutlich.

		MCGN	Keine Biopsie	Gesamt
Weiblich	Anzahl	13 (41,9%)	90 (33,7%)	103 (34,6%)
Männlich	Anzahl	18 (58,1%)	177 (66,3%)	195 (65,4%)
Gesamt	Anzahl	31 (100,0%)	267 (100,0%)	298 (100,0%)

Tabelle 16: Geschlechterverteilung von histologisch gesicherter Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN) und von Patienten ohne Biopsie bei Nephrotischem Syndrom im Kindesalter. $n=298$. $p=0,362$.

Der Unterschied ist nicht signifikant.

Eine Übersicht über die Geschlechterverteilung bei den unterschiedlichen Biopsieergebnissen gibt Tabelle 17.

Histologie	Weiblich	Männlich	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Keine	90 (33,7%)	177 (66,3%)	267 (100,0%)
MCGN	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31 (100,0%)
FSGS	15 (65,2%)	8 (34,8%)	23 (100,0%)
IgA-Nephritis	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
Immunkomplex-Nephritis	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Diffuse mesangiale Sklerose	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5 (100,0%)
PSH-Nephritis	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5 (100,0%)
Membranöse GN Typ 2	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Mesangioproliferative GN	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
Membranoproliferative GN	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Diffuse proliferative GN	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Unbekannt	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Gesamt	124 (36,2%)	219 (63,8%)	343 (100,0%)

Tabelle 17: Geschlechterverteilung der histologischen Diagnosen bei Kindern mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms, die 2005 und 2006 bei ESPED gemeldet wurden. n=343.

Von den Patienten, die nicht biopsiert wurden, sind 173 deutscher Herkunft (65,5%), 91 sind anderer Abstammung (34,5%). Unter den Patienten, bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde, sind 54 deutscher (72,0%) und nur 21 anderer ethnischer Herkunft (28,0%). Der Unterschied erreicht keine Signifikanz ($p=0,293$). Tabelle 18 zeigt das Verhältnis.

		Keine Biopsie	Biopsie durchgeführt	Gesamt
Deutsch	Anzahl	173 (65,5%)	54 (72,0%)	227 (67,0%)
Nicht-deutsch	Anzahl	91 (34,5%)	21 (28,0%)	112 (33,0%)
Gesamt	Anzahl	264 (100,0%)	75 (100,0%)	339 (100,0%)

Tabelle 18: Häufigkeit einer Biopsieentnahme bei Kindern mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms 2005 und 2006 deutscher und anderer ethnischer Abstammung. n=339. $p=0,293$.

Von den Kindern mit FSGS sind 19 (82,6%) deutscher Herkunft, während nur 4 Kinder (17,4%) anderer ethnischer Herkunft sind. Kinder, bei denen keine oder eine andere histologische Diagnose gestellt wurde, waren zu 66,0% deutsch (n=208) und zu 34,0% anderer Abstammung (n=107). Hier wurde das Signifikanz-Niveau jedoch verfehlt ($p=0,102$).

Die Verteilung der unterschiedlichen histologischen Diagnosen unter den Patienten deutscher und anderer ethnischer Herkunft zeigt Tabelle 19.

Histologie	Deutsch	Nicht-deutsch	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Keine	173 (65,5%)	91 (34,5%)	264 (100,0%)
MCGN	19 (61,3%)	12 (38,7%)	31 (100,0%)
FSGS	19 (82,6%)	4 (17,4%)	23 (100,0%)
IgA-Nephritis	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)
Immunkomplex-Nephritis	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Diffuse mesangiale Sklerose	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
PSH-Nephritis	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
Membranöse GN Typ 2	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Mesangioproliferative GN	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Diffuse proliferative GN	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Membranoproliferative GN	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Unbekannt	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)
Gesamt	227 (67,0%)	112 (33,0%)	339 (100,0%)

Tabelle 19: Häufigkeiten histologischer Diagnosen bei Kindern mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms 2005 und 2006 deutscher und nicht-deutscher Herkunft. n=339.

Was die einzelnen Abstammungen betrifft, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Liegedauer bei Kindern mit FSGS beträgt im Durchschnitt 27,7 Tage, während Kinder mit histologisch nachgewiesener MCGN durchschnittlich 17,7 Tage stationär sind. Kinder, die nicht biopsiert wurden, liegen im Mittel 13,8 Tage in der Klinik. Eine Übersicht über die mittlere Liegedauer bei den verschiedenen histologischen Diagnosen gibt Tabelle 20.

Histologie	Mittelwert Liegedauer (Tage)	Anzahl
Keine	13,8	267
MCGN	17,7	30
FSGS	27,7	22
IgA-Nephritis	12,3	3
Immunkomplex-Nephritis	17,0	1
Diffuse mesangiale Sklerose	33,2	5
PSH-Nephritis	16,8	5
Membranöse GN Typ 2	8,0	1
Mesangioproliferative GN	24,0	2
Diffuse proliferative GN	9,0	1
Membranoproliferative GN	11,0	1
Unbekannt	21,3	3
Insgesamt	15,5	341

Tabelle 20: Mittelwert der Liegedauer und Anzahl der Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms bei den unterschiedlichen histologischen Diagnosen. n=341.

Kinder mit FSGS haben eine signifikant längere Liegedauer als alle anderen Kinder mit Erstmanifestation eines NeS ($p=0,001$), als Kinder mit einer histologisch nachgewiesenen MCGN ($p=0,016$) und als Kinder, die nicht biopsiert wurden ($p<0,001$). Patienten, die eine biopsie-gesicherte MCGN haben, liegen tendentiell länger im Krankenhaus als Kinder, bei denen keine Biopsie genommen wurde. Signifikanz wird jedoch nicht erreicht ($p=0,126$).

Von den Patienten, bei denen keine Biopsie genommen wurde, hatte 1 Kind ein SRNS (0,4%), welches an einem CNS erkrankte. 258 (96,6%) hatten ein SSNS, und 8 Kindern (3,0%) wurden keine Steroide gegeben. Unter allen Patienten, die biopsiert wurden, waren 49 Patienten steroidresistent (65,3%), 22 (29,3%) waren steroidsensibel und bei 4 (5,3%) wurden keine Steroide eingesetzt. Tabelle 21 verdeutlicht diese Zahlen.

		Keine Biopsie	Biopsie durchgeführt	Gesamt
SRNS	Anzahl	1 (0,4%)	49 (65,3%)	50 (14,6%)
SSNS	Anzahl	258 (96,6%)	22 (29,3%)	280 (81,9%)
Keine Steroide	Anzahl	8 (3,0%)	4 (5,3%)	12 (3,5%)
Gesamt	Anzahl	267 (100,0%)	75 (100,0%)	342 (100,0%)

Tabelle 21: Biopsieentnahme bei Kindern mit steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS), steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und Kindern, ohne Steroidtherapie. $n=342$. $p<0,001$.

Die Unterschiede sind hoch signifikant ($p<0,001$).

Von den Patienten, bei denen biopsisch eine MCGN gesichert wurde, waren 41,9% steroidresistent, 58,1% waren steroidsensibel. Bezieht man die Patienten mit angenommener MCGN mit ein, also jene, die nicht biopsiert wurden und ein SSNS zeigten, so waren 4,5% aller Patienten mit MCGN steroidresistent, 95,5% steroidsensibel.

Nur ein Patient mit einer FSGS (4,3%) hatte zumindest initial ein SSNS. Alle anderen 22 Patienten mit FSGS waren steroidresistent (95,7%).

Tabelle 22 stellt die unterschiedlichen histologischen Diagnosen dar und zeigt den jeweiligen Anteil von Patienten mit SSNS, SRNS und Patienten, denen keine Steroide gegeben wurden, an den einzelnen Diagnosen.

Histologie	SRNS	SSNS	Keine Steroide gegeben	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Keine	1 (0,4%)	258 (96,6%)	8 (3,0%)	267 (100,0%)
MCGN	13 (41,9%)	18 (58,1%)	0 (0,0%)	31(100,0%)
FSGS	22 (95,7%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	23 (100,0%)
IgA-Nephritis	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)
Immunkomplex-N	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1(100,0%)
Diffuse Mesangiale Sklerose	3 (75,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	4 (100,0%)
PSH-Nephritis	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
Membranöse GN Typ 2	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Mesangioproliferative GN	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Diffuse Proliferative GN	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Membranoproliferative GN	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Unbekannt	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Gesamt	50 (14,6%)	280 (81,9%)	12 (3,5%)	342 (100,0%)

Tabelle 22: Häufigkeiten der histologischen Diagnosen bei steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS), steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und bei Kindern ohne Steroidtherapie. n=342.

Von den Patienten mit CNS wurde einer biopsiert. Das Ergebnis war eine DMS. Bei 4 wurde innerhalb des ersten Klinikaufenthaltes keine Biopsie durchgeführt, 2 Patienten mit INS hatten eine DMS, bei einem von ihnen wurde eine WT-1-Genmutation festgestellt, einer hatte eine FSGS, und ein Kind mit INS wurde nicht biopsiert. Bei einem Kind liegt keine Information bezüglich einer Biopsie vor.

Primäres und sekundäres NeS

326 Patienten (93,9%) hatten ein primäres, also idiopathisches NeS. Bei 19 Patienten (5,5%) ließ sich eine Ursache finden, es lag also ein sekundäres NeS (SNS) vor. Bei zwei Patienten blieb diese Frage unbeantwortet (0,6%). Unter den Patienten mit SNS hatten 8 ein NeS im Rahmen einer Purpura Schönlein Hennoch (PSH), 5 erkrankten im Zuge einer Streptokokken-Infektion. Bei drei Patienten lag eine Glomerulonephritis mit einer nephrotischen Komponente vor, ein Patient hatte ein NeS im Rahmen einer Hepatitis C, einer im Rahmen einer Epstein-Barr-Virus- (EBV) und einer im Rahmen einer Parvo-B-19-Infektion. Die unterschiedlichen sekundären Ursachen für ein NeS veranschaulicht Abbildung 12.

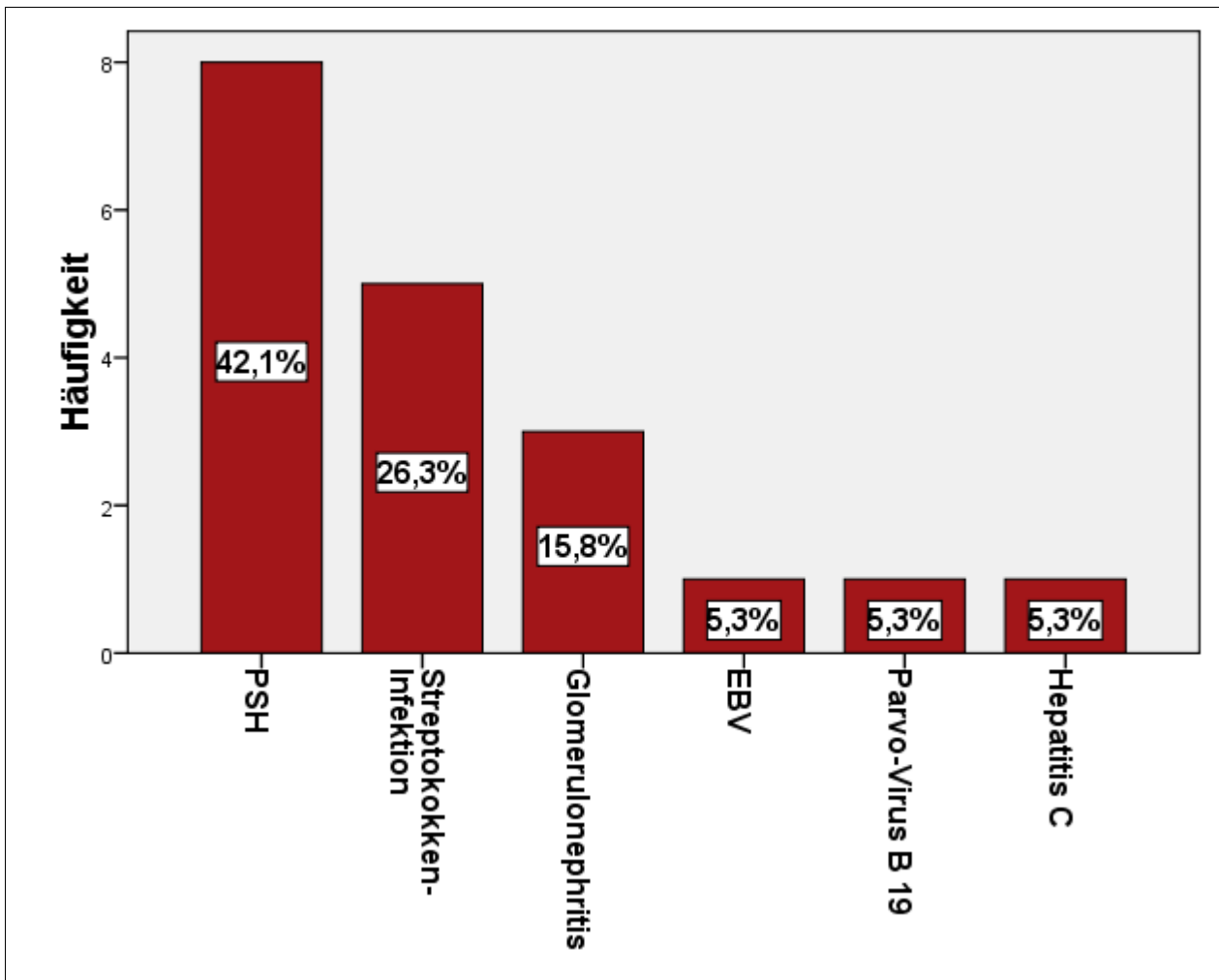


Abbildung 12: Absolute und relative Häufigkeiten der Ursachen von sekundärem Nephrotischem Syndrom im Kindesalter. PSH=Purpura Schölein Hennoch; EBV=Ebstein-Barr-Virus. n=19.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit SNS beträgt 6,3 Jahre, das der Kinder mit PNS beträgt 5,5 Jahre. Die Differenz ist nicht signifikant ($p=0,375$). Unter den Patienten mit SNS sind 4 weiblich (21,1%) und 15 männlich (77,9%). Von den Patienten mit PNS sind 121 weiblich (37,1%) und 205 männlich (62,9%). Der Unterschied ist ebenfalls nicht signifikant ($p=0,157$). Die Beziehung wird in Tabelle 23 dargestellt.

		SNS	PNS	Gesamt
Weiblich	Anzahl	4 (21,1%)	121 (37,1%)	125 (36,2%)
Männlich	Anzahl	15 (77,9%)	205 (62,9%)	220 (63,8%)
Gesamt	Anzahl	19 (100,0%)	326 (100,0%)	345 (100,0%)

Tabelle 23: Geschlechterverteilung der bei ESPED 2005 und 2006 gemeldeten Kinder mit sekundärem Nephrotischem Syndrom (SNS) und primärem Nephrotischem Syndrom (PNS). n=345. $p=0,157$.

77,8% der Patienten mit SNS sind deutschen Ursprungs, 22,2% haben eine andere ethnische Herkunft. Patienten mit PNS sind zu 66,4% deutscher und 33,6% anderer ethnischer Herkunft. Tabelle 24 zeigt die genauen Zahlen.

		SNS	PNS	Gesamt
Deutsch	Anzahl	14 (77,8%)	215 (66,4%)	229 (67,0%)
Nicht-deutsch	Anzahl	4 (22,2%)	109 (33,6%)	113 (33,0%)
Gesamt	Anzahl	18 (100,0%)	324 (100,0%)	342 (100,0%)

Tabelle 24: Anteil von 2005 und 2006 neu erkrankten Kindern deutscher und anderer ethnischer Herkunft an sekundärem Nephrotischem Syndrom (SNS) und primärem Nephrotischem Syndrom (PNS). n=342. p=0,316.

Mit p=0,316 ist der Unterschied nicht signifikant. Auch innerhalb der einzelnen Abstammungen lässt sich kein Unterschied in der Häufigkeit von PNS und SNS finden. Die mittlere Liegedauer bei Patienten mit SNS beträgt 13,8 Tage, die der Kinder mit PNS beträgt 15,6 Tage. Es gibt keine signifikante Differenz in der durchschnittlichen Liegedauer. Auch wenn man die verschiedenen Diagnosen bei SNS gesondert analysiert, lassen sich weder signifikante Altersdifferenzen ermitteln, noch liegt ein Unterschied bezüglich des Geschlechterverhältnisses, der ethnischen Zugehörigkeit oder der Liegedauer im Vergleich zu Patienten mit idiopathischem NeS vor.

21,1% der Patienten mit SNS hatten ein SRNS, 42,1% ein SSNS und bei 36,8% der Patienten wurden keine Steroide eingesetzt. Von den Patienten mit PNS hatten 14,5% ein SRNS, 84,0% hatten ein SSNS, und nur 1,5% wurden nicht mit Steroiden behandelt. Es werden signifikant mehr Kinder mit PNS mit Steroiden behandelt als Kinder mit SNS (p<0,001). Es sind weniger Kinder mit SNS steroidsensibel als Kinder mit PNS (p<0,001). Tabelle 25 zeigt die genauen Zahlen.

		SNS	PNS	Gesamt
SRNS	Anzahl	4 (21,1%)	47 (14,5%)	51 (14,8%)
SSNS	Anzahl	8 (42,1%)	273 (84,0%)	281 (81,7%)
Keine Steroide	Anzahl	7 (36,8%)	5 (1,5%)	12 (3,5%)
Gesamt	Anzahl	19 (100,0%)	325 (100,0%)	344 (100,0%)

Tabelle 25: Anteil von Kindern mit steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS), steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und Kindern, ohne Steroidtherapie, an sekundärem Nephrotischem Syndrom (SNS) und primärem Nephrotischem Syndrom (PNS). n=344. p<0,001.

Es wurde bei tendenziell mehr Patienten mit SNS eine Biopsie durchgeführt als bei Patienten mit PNS, der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,106$). 7 von 19 Patienten mit SNS wurden biopsiert (36,8%). Unter den Patienten mit PNS wurde bei 68 von 323 eine histologische Probe entnommen (21,1%). Tabelle 26 veranschaulicht den Zusammenhang.

		SNS	PNS	Gesamt
Keine Biopsie	Anzahl	12 (63,2%)	255 (78,9%)	267 (78,1%)
Biopsie durchgeführt	Anzahl	7 (36,8%)	68 (21,1%)	75 (21,9%)
Gesamt	Anzahl	19 (100,0%)	323 (100,0%)	342 (100,0%)

Tabelle 26: Anteil an Patienten mit Nephrotischem Syndrom mit und ohne Biopsie an sekundärem Nephrotischem Syndrom (SNS) und primärem Nephrotischem Syndrom (PNS). $n=342$. $p=0,106$.

5 Patienten mit SNS hatten eine histologisch gesicherte PSH-Nephritis, 1 Patient hatte eine Immunkomplex-Nephritis bei einer Infektion mit Parvo-Virus B 19, und einer hatte eine diffuse proliferative Glomerulonephritis im Rahmen einer Purpura Schönlein-Henoch.

Komplikationen

106 (30,5%) aller Patienten hatten eine oder mehr Komplikationen bei Erstmanifestation ihres NeS. 71 Patienten hatten 1 Komplikation, 26 Patienten hatten 2 Komplikationen, 5 Patienten 3, 3 Patienten 4 und 1 Patient hatte 6 Komplikationen. Dies wird in Tabelle 27 veranschaulicht.

Anzahl der Komplikationen	Anzahl Patienten	Prozent
0	241	69,5
1	71	20,5
2	26	7,5
3	5	1,4
4	3	0,9
6	1	0,3
Gesamt	337	100,0

Tabelle 27: Anzahl der Kinder mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms 2005 und 2006, die 0-6 Komplikationen haben. $n=347$.

Im Einzelnen hatten 3 Patienten eine Peritonitis, 2 Patienten hatten eine Phlegmone. Bei

3 Patienten lag eine Sepsis vor, 12 Patienten hatten einen Infekt der oberen Luftwege (IOL), 22 Patienten einen Infekt der unteren Luftwege (IUL). 28 Patienten erkrankten an einer Gastroenteritis (GE), insgesamt 3 Patienten hatten eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV), davon erkrankten 2 an Varizellen, 1 Patient an einem Herpes-Zoster. 8 Patienten erlitten eine Harntraktinfektion (HTI), 6 eine Angina Tonsillaris. 1 Patient hatte eine Hepatitis C, 1 Patient eine Vaskulitis und 1 Patient eine Thrombose. Bei 15 Patienten kam es zu einem ANV. Bei 34 Patienten konnte ein Hypertonus nachgewiesen werden, bei 17 Patienten eine Hypothyreose. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen zeigt Tabelle 28.

		Ja	Nein	Gesamt
Peritonitis	Anzahl	3 (0,9%)	344 (99,1%)	347 (100,0%)
Phlegmone	Anzahl	2 (0,6%)	345 (99,4%)	347 (100,0%)
Sepsis	Anzahl	3 (0,9%)	344 (99,1%)	347 (100,0%)
IUL	Anzahl	22 (6,3%)	325 (93,7%)	347 (100,0%)
HTI	Anzahl	8 (2,3%)	339 (97,7%)	347 (100,0%)
Angina Tonsillaris	Anzahl	6 (1,7%)	341 (98,3%)	347 (100,0%)
IOL	Anzahl	12 (3,5%)	335 (96,5%)	347 (100,0%)
Gastroenteritis	Anzahl	28 (8,1%)	319 (91,9%)	347 (100,0%)
VZV	Anzahl	3 (0,9%)	344 (99,1%)	347 (100,0%)
Hepatitis	Anzahl	1 (0,3%)	346 (99,7%)	347 (100,0%)
ANV	Anzahl	15 (4,3%)	332 (95,7%)	347 (100,0%)
Hypertonus	Anzahl	34 (9,8%)	313 (90,2%)	347 (100,0%)
Hypothyreose	Anzahl	17 (4,9%)	330 (95,1%)	347 (100,0%)
Thrombose	Anzahl	1 (0,3%)	346 (99,7%)	347 (100,0%)
Vaskulitis	Anzahl	1 (0,3%)	346 (99,7%)	347 (100,0%)

Tabelle 28: Absolute und relative Häufigkeit der einzelnen Komplikationen bei Patienten mit Ersterkrankung eines Nephrotischen Syndroms, die 2005 und 2006 an ESPED gemeldet wurden. n=347.

Insgesamt hatten 71 Kinder Infektionen, davon erkrankten 56 Patienten an einer Infektion, 13 Patienten an 2 und 2 Patienten an 3 Infektionen bei Erstmanifestation des NeS. Es lag bei 61 Kindern eine virale oder bakterielle Infektionen vor. 10 Patienten hatten sowohl eine virale, als auch eine bakterielle Infektion. Eine Auflistung der Infektionen, die als viral bzw. bakteriell eingestuft wurden, erfolgt in Tabelle 29.

Bakterielle Infektionen	Virale Infektionen
IUL HTI Angina Tonsillaris Sepsis Peritonitis Phlegmone	Gastroenteritis IOL VZV Hepatitis

Tabelle 29: Einteilung von Infektionen, die bei Kindern mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms 2005 und 2006 auftraten, in bakteriell und viral.

41 Patienten hatten bakterielle Infektionen, davon 38 Patienten eine und 3 Patienten zwei. 40 Patienten hatten virale Infektionen, 36 eine und 4 zwei.

Das Durchschnittsalter bei Kindern mit bakteriellen Infektionen ist mit 4,5 Jahren etwas geringer als das bei Kindern ohne bakterielle Infektionen, welches 5,6 Jahre beträgt. Das Signifikanzniveau wird jedoch knapp verfehlt ($p=0,067$). Das Alter der Kinder mit viralen Infektionen unterscheidet sich mit 4,8 Jahren ebenfalls nicht signifikant von dem Alter der Kinder, die keine viralen Infektionen hatten und deren Durchschnittsalter bei 5,6 Jahren liegt. Auch wenn man Kinder mit Infektionen oder Komplikationen insgesamt betrachtet, ist kein signifikanter Altersunterschied zu Kindern ohne Infektionen bzw. Komplikationen festzustellen.

Analysiert man das Alter der Kinder für die einzelnen Komplikationen, so lässt sich sagen, dass Kinder mit einem IUL mit $p=0,014$ signifikant jünger sind (MW: 4,1 Jahre), als Kinder, die nicht an einem IUL erkrankt sind (MW: 5,6 Jahre). Kinder mit einer HTI sind mit einem Durchschnittsalter von 3,3 Jahre tendenziell jünger als Kinder, die keine HTI vorzuweisen hatten und im Durchschnitt 5,6 Jahre alt waren ($p=0,084$). Bei allen anderen Komplikationen ist kein Altersunterschied nachzuweisen.

Unter den Patienten, die eine Infektion hatten, waren 29 weiblich (40,8%) und 42 männlich (59,2%). Unter den Patienten die keine Infektion erlitten gab es 96 (34,8%) Mädchen und 180 Jungen (65,2%). Tabelle 30 zeigt diese Zahlen.

		Keine Infektion	Infektion	Gesamt
Weiblich	Anzahl	96 (34,8%)	29 (40,8%)	125 (36,0%)
Männlich	Anzahl	180 (65,2%)	42 (59,2%)	222 (64,0%)
Gesamt	Anzahl	276 (100,0%)	71 (100,0%)	347 (100,0%)

Tabelle 30: Auftreten von Infektionen bei männlichen und weiblichen Patienten mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms im Kindesalter. $n=347$. $P=0,343$.

Der Unterschied ist nicht signifikant. Vergleicht man das Vorkommen der einzelnen Komplikationen bei Mädchen und Jungen, so lässt sich für keine ein signifikanter oder näherungsweise signifikanter Unterschied analysieren. Auch, wenn Komplikationen im Allgemeinen oder bakterielle und virale Infektionen gesondert betrachtet werden, kann man keinen Unterschied in der Häufigkeit zwischen männlichen und weiblichen Patienten ermitteln.

Kinder mit Komplikationen waren zu 66,3% deutscher und zu 33,7% anderer ethnischer Herkunft. Keine Komplikationen hatten 67,4% der deutschen und 32,6% der Kinder anderer Abstammung. Dies wird in Tabelle 31 erläutert.

		Keine Komplikationen	Komplikationen	Gesamt
Deutsch	Anzahl	161 (67,4%)	69 (66,3%)	230 (67,1%)
Nicht-deutsch	Anzahl	78 (32,6%)	35 (33,7%)	113 (32,9%)
Gesamt	Anzahl	239 (100,0%)	104 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 31: Auftreten von Komplikationen bei Kindern mit Ersterkrankung eines Nephrotischen Syndroms deutscher und nicht-deutscher Abstammung. n=343. p=0,854.

Hier ist kein Unterschied zu erkennen (p=0,854).

Betrachtet man die Infektionen, so lässt sich feststellen, dass der Anteil an Patienten nicht-deutscher Abstammung mit Infektionen mit 37,7% etwas größer ist, als deren Anteil an Patienten ohne Infektionen mit 31,8%. Tabelle 32 erklärt diesen Zusammenhang.

		Keine Infektionen	Infektionen	Gesamt
Deutsch	Anzahl	187 (68,2%)	43 (62,3%)	230 (67,1%)
Nicht-deutsch	Anzahl	87 (31,8%)	26 (37,7%)	113 (32,9%)
Gesamt	Anzahl	274 (100,0%)	69 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 32: Auftreten von Infektionen bei Kindern deutscher und nicht-deutscher Abstammung, die 2005 und 2006 erstmals an einem Nephrotischen Syndrom erkrankten. n=343. p=0,349.

Das Signifikanz-Niveau wird nicht erreicht (p=0,349).

Prüft man die einzelnen Komplikationen bezüglich des ethnischen Ursprungs gesondert, so lässt sich feststellen, dass bei signifikant mehr Kindern anderen ethnischen Ursprungs ein IUL bei Erstmanifestation ihres NeS auftritt, als bei Kindern deutscher Abstammung (p=0,026). Die absoluten und relativen Zahlen werden in Tabelle 33

wiedergegeben.

		Kein IUL	IUL	Gesamt
Deutsch	Anzahl	220 (68,5%)	10 (45,5%)	230 (67,1%)
Nicht-deutsch	Anzahl	101 (31,5%)	12 (54,5%)	113 (32,9%)
Gesamt	Anzahl	321 (100,0%)	22 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 33: Auftreten von Infekten der unteren Luftwege (IUL) bei Patienten deutscher und nicht-deutscher Abstammung mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms im Kindesalter. n=343. $p=0,026$.

Tendenziell mehr Kinder deutscher Abstammung haben einen Hypertonus bei Erstmanifestation ihres NeS. 26 Kinder mit Hypertonus sind deutscher Herkunft (78,8%), 7 sind anderen ethnischen Ursprungs (21,2%). Den Vergleich zu Kindern ohne Hypertonus stellt Tabelle 34 dar.

		Kein Hypertonus	Hypertonus	Gesamt
Deutsch	Anzahl	204 (65,8%)	26 (78,8%)	230 (67,1%)
Nicht-deutsch	Anzahl	106 (34,2%)	7 (21,2%)	113 (32,9%)
Gesamt	Anzahl	310 (100,0%)	33 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 34: Auftreten von Hypertonus bei Kindern deutscher und nicht-deutscher Abstammung mit Nephrotischem Syndrom, die 2005 und 2006 erstmals erkrankten. n=343. $p=0,131$.

Es wird aber keine Signifikanz erreicht ($p=0,131$).

Die Verteilung der übrigen Komplikationen zwischen Patienten deutscher und anderer ethnischer Herkunft ist relativ gleichmäßig.

Die Liegedauer bei Patienten mit und ohne Komplikationen unterscheidet sich signifikant ($p=0,001$). Der Mittelwert der Liegedauer beträgt bei Patienten mit Komplikationen 20,5 Tage, bei Patienten ohne Komplikationen 13,2 Tage. Auch bei Kindern, die bakterielle Infektionen haben, ist die Liegedauer mit 24,9 Tagen im Gegensatz zu Kindern, die keine bakteriellen Infektionen haben (MW: 14,2 Tage), auf dem Signifikanz-Niveau $p<0,001$ erhöht. Patienten, die an viralen Infektionen erkrankt sind, liegen mit durchschnittlich 19,5 Tagen ebenfalls signifikant länger im Krankenhaus als Patienten ohne virale Infektionen, die im Mittel 14,9 Tage stationär sind ($p=0,016$). Der Unterschied in der Liegedauer von Patienten mit viralen und bakteriellen Infektionen (MW: 30,6 Tage), bakteriellen oder viralen Infektionen (MW: 19,4 Tage) und keinem von beidem (MW: 14,0 Tage) ist jeweils hoch signifikant.

Abbildung 13 veranschaulicht dies.

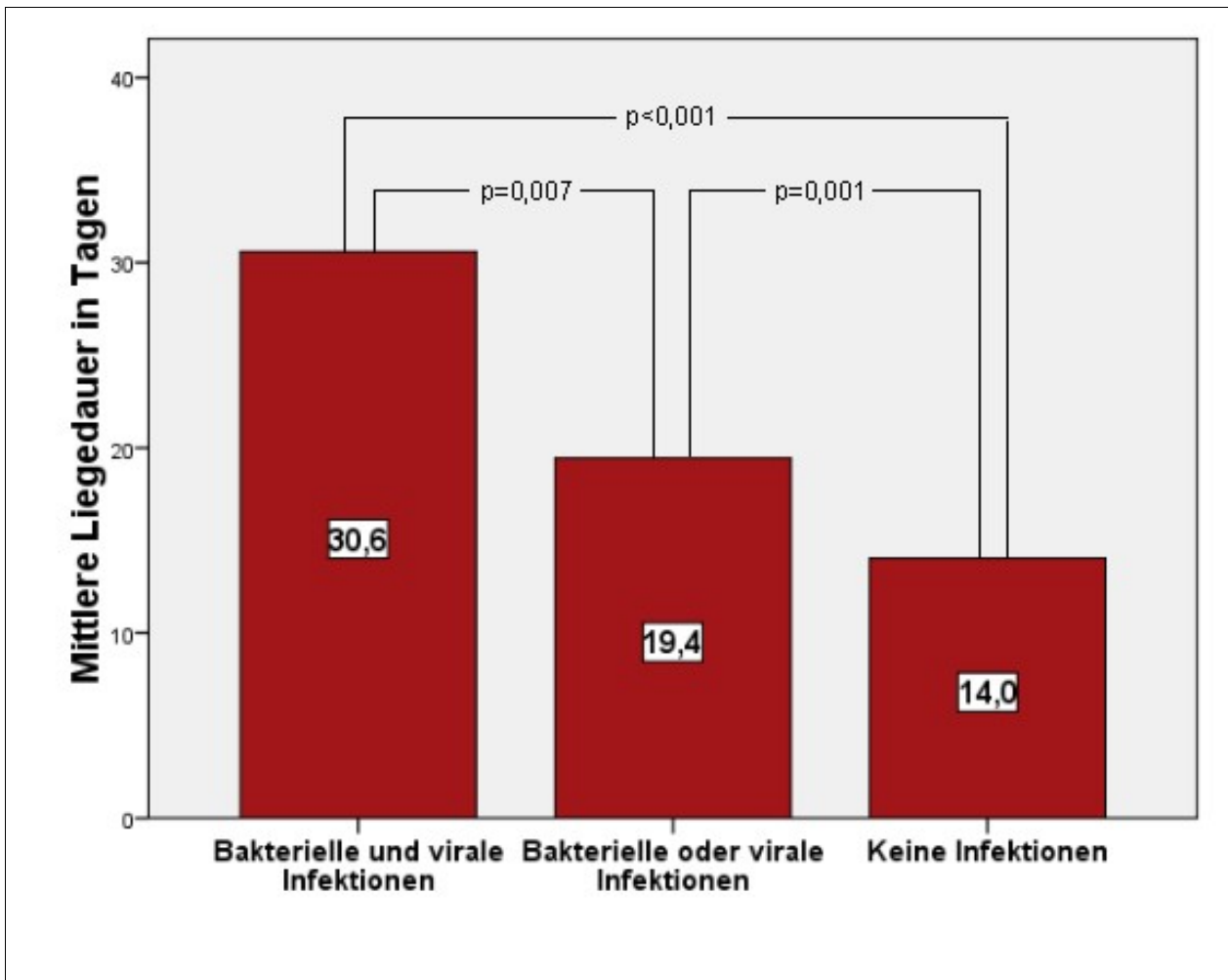


Abbildung 13: Mittlere Liegedauer von Kindern mit bakteriellen und/ oder viralen und keinen Infektionen, die 2005 und 2006 erstmalig an Nephrotischem Syndrom erkrankten. n=344. $p < 0,001$.

Analysiert man die Liegedauer der Patienten mit den einzelnen Komplikationen, so lässt sich eine signifikant längere Liegedauer bei Kindern mit HTI ($p < 0,001$), VZV ($p = 0,032$), ANV ($p < 0,001$) und Hypertonus ($p < 0,001$) feststellen. Bei Kindern mit IUL wird das Signifikanzniveau mit $p = 0,05$ knapp verfehlt.

Im Gegensatz zu Patienten mit SSNS hatten Patienten mit SRNS signifikant mehr Komplikationen. Unter den Patienten mit Komplikationen waren 77 steroidsensibel (76,2%) und 24 steroidresistent (23,8%). Bei den Patienten ohne Komplikationen waren hingegen 206 steroidsensibel (88,4%) und 27 (11,6%) steroidresistent ($p = 0,004$).

In Tabelle 35 wird das Verhältnis wiedergegeben.

		Keine Komplikationen	Komplikationen	Gesamt
SSNS	Anzahl	206 (88,4%)	77 (76,2%)	283 (84,7%)
SRNS	Anzahl	27 (11,6%)	24 (23,8%)	51 (15,3%)
Gesamt	Anzahl	233 (100,0%)	101 (100,0%)	334 (100,0%)

Tabelle 35: Auftreten von Komplikationen bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS). n=334. p=0,004.

In Abbildung 14 wird der Unterschied nochmals verdeutlicht.

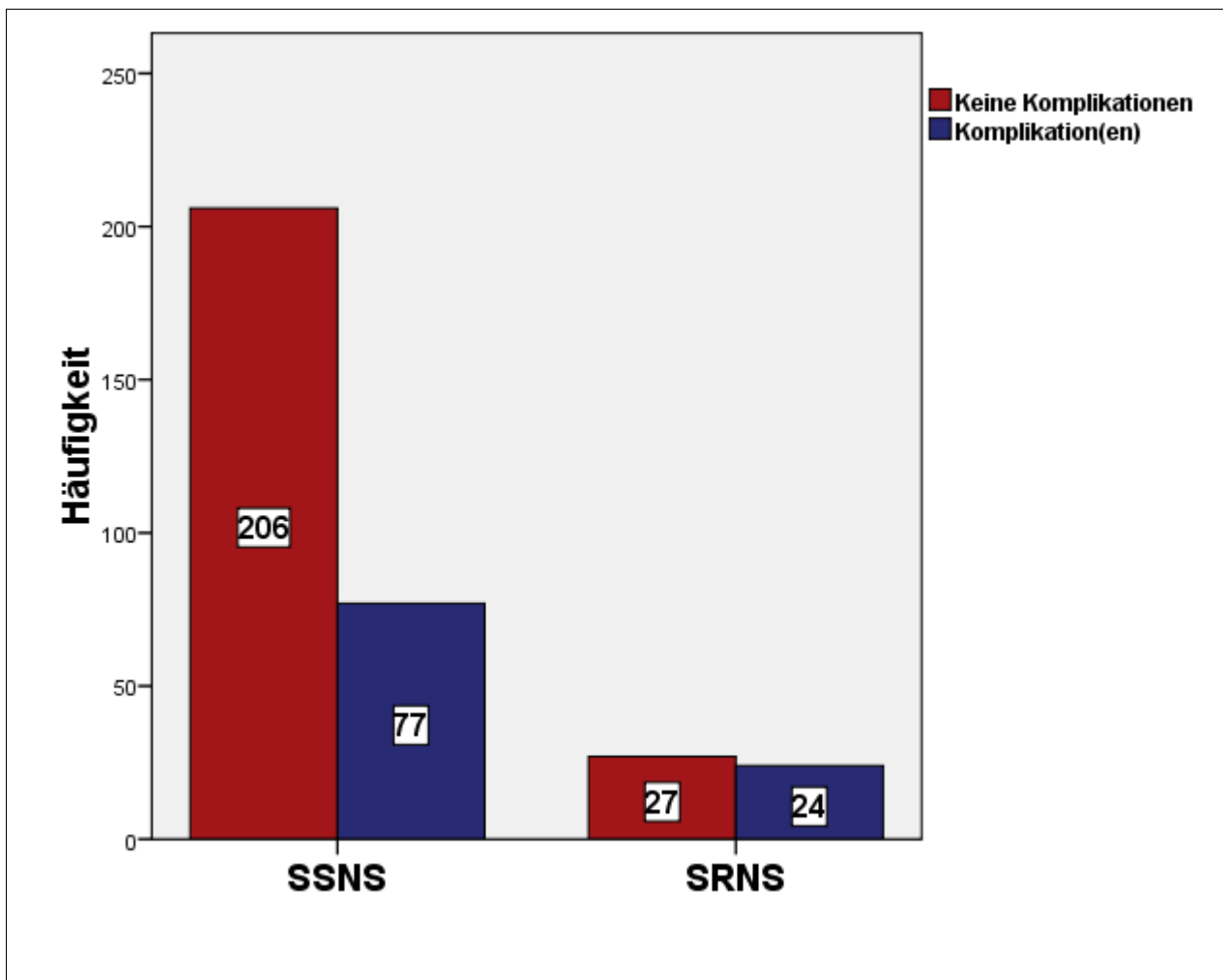


Abbildung 14: Anzahl der Kinder mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS) mit und ohne Komplikationen. n=334. p=0,004.

Patienten mit bakteriellen Infektionen hatten ebenfalls signifikant häufiger ein SRNS als Patienten ohne bakterielle Infektionen ($p=0,013$). Patienten mit bakteriellen Infektionen waren zu einem Anteil von 28,9% ($n=11$) steroidresistent, unter den Patienten ohne bakterielle Infektionen waren 13,5% steroidresistent ($n=40$). Dies zeigt Tabelle 36.

		Keine bakteriellen Infektionen	Bakterielle Infektionen	Gesamt
SSNS	Anzahl	256 (86,5%)	27 (71,1%)	283 (84,7%)
SRNS	Anzahl	40 (13,5%)	11 (28,9%)	51 (15,3%)
Gesamt	Anzahl	296 (100,0%)	38 (100,0%)	334 (100,0%)

Tabelle 36: Auftreten von bakteriellen Infektionen bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS). n=334. p=0,013.

Betrachtet man Infektionen im Allgemeinen so ist ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Vorkommen bei steroidsensiblen und steroidresistenten Patienten zu erfassen (p=0,034). Tabelle 37 stellt den Zusammenhang dar.

		Keine Infektionen	Infektionen	Gesamt
SSNS	Anzahl	231 (86,8%)	52 (76,5%)	283 (84,7%)
SRNS	Anzahl	35 (13,2%)	16 (23,5%)	51 (15,3%)
Gesamt	Anzahl	266 (100,0%)	68 (100,0%)	334 (100,0%)

Tabelle 37: Auftreten von Infektionen bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS). n=334. p=0,034.

Virale Infektionen treten hingegen nicht signifikant häufiger in einer der beiden Patientengruppen auf.

In der Analyse der einzelnen Komplikationen lässt sich feststellen, dass im Verhältnis signifikant mehr Patienten mit einer HTI steroidresistent waren (83,3%) als Patienten ohne einen HTI (14,0%). Der Unterschied ist mit $p < 0,001$ hoch signifikant. In Tabelle 38 werden die Zahlen dargestellt.

		Keine HTI	HTI	Gesamt
SSNS	Anzahl	282 (86,0%)	1 (16,7%)	283 (84,7%)
SRNS	Anzahl	46 (14,0%)	5 (83,3%)	51 (15,3%)
Gesamt	Anzahl	328 (100,0%)	6 (100,0%)	334 (100,0%)

Tabelle 38: Auftreten von Harntraktinfektionen (HTI) bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS). n=334. p<0,001.

Unter den Patienten mit ANV sind 7 steroidsensibel (53,8%) und 6 steroidresistent (46,2%). Von den Patienten ohne ANV sind 276 steroidsensibel (86,0%) und 45 steroidresistent (14,0%). Es erleiden signifikant mehr Patienten mit einem SRNS ein ANV (p=0,007). Die Beziehung verdeutlicht Tabelle 39.

		Kein ANV	ANV	Gesamt
SSNS	Anzahl	276 (86,2%)	7 (53,8%)	283 (84,9%)
SRNS	Anzahl	45 (13,8%)	6 (46,2%)	51 (15,1%)
Gesamt	Anzahl	321 (100,0%)	13 (100,0%)	334 (100,0%)

Tabelle 39: Auftreten von akutem Nierenversagen (ANV) bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS). n=334. p=0,007.

Auch bei Patienten mit Hypertonus liegt im Verhältnis häufiger eine Steroidresistenz vor als bei Patienten, deren Blutdruck sich im Normbereich befindet ($p < 0,001$).

Kinder mit SRNS bilden mit 14 Patienten einen Anteil von 43,8% an allen Patienten mit Hypertonus. Ihr Anteil an Patienten ohne Hypertonus beträgt hingegen mit 36 Patienten nur 12,3%. Dies veranschaulicht Tabelle 40.

		Kein Hypertonus	Hypertonus	Gesamt
SSNS	Anzahl	265 (87,7%)	18 (56,2%)	283 (84,7%)
SRNS	Anzahl	37 (12,3%)	14 (43,8%)	51 (15,3%)
Gesamt	Anzahl	302 (100,0%)	32 (100,0%)	334 (100,0%)

Tabelle 40: Auftreten von Hypertonus bei Kindern mit steroidsensiblen Nephrotischem Syndrom (SSNS) und steroidresistentem Nephrotischem Syndrom (SRNS) 2005 und 2006. n=334. $p < 0,001$.

Das Verhältnis von Patienten mit SSNS und SRNS ist bei dem Vorliegen aller anderen Komplikationen nicht signifikant verschieden.

Von den Patienten, denen keine Steroide gegeben wurden, hatten 5 von 12 Komplikationen. Hiervon hatten 3 eine Komplikation, und 2 Patienten hatten drei Komplikationen. Aufgrund der kleinen Patientenzahl sind, was die einzelnen Komplikationen betrifft, keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Patienten, die mit Steroiden therapiert werden, zu ermitteln.

Bei Patienten, die mindestens eine Komplikation hatten, wurde häufiger eine Biopsie durchgeführt (31,4%) als bei Patienten ohne Komplikationen (18,1%). Der Unterschied ist signifikant mit $p = 0,006$ und wird in Tabelle 41 erläutert.

		Keine Komplikationen	Komplikationen	Gesamt
Keine Biopsie	Anzahl	195 (81,9%)	72 (68,6%)	267 (77,8%)
Biopsie	Anzahl	43 (18,1%)	33 (31,4%)	76 (22,2%)
Gesamt	Anzahl	238 (100,0%)	105 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 41: Anzahl der Biopsieentnahmen bei 2005 und 2006 erstmals an Nephrotischem Syndrom erkrankten Kindern mit und ohne Komplikationen. n=343. $p = 0,006$.

Des Weiteren wurden Patienten, die eine HTI hatten, häufiger histologisch untersucht, als Patienten ohne HTI ($p=0,001$). 6 Patienten, die eine HTI hatten, wurden biopsiert (85,7%), nur einer wurde nicht biopsiert. Tabelle 42 stellt das Verhältnis dar.

		Kein HTI	HTI	Gesamt
Keine Biopsie	Anzahl	266 (79,2%)	1 (14,3%)	267 (77,8%)
Biopsie	Anzahl	70 (20,8%)	6 (85,7%)	76 (22,2%)
Gesamt	Anzahl	336 (100,0%)	7 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 42: Anzahl der Biopsieentnahmen bei 2005 und 2006 erstmals an Nephrotischem Syndrom erkrankten Kindern mit und ohne Harntraktinfektionen (HTI). $n=343$. $p=0,001$.

Auch bei Patienten, die ein ANV erlitten, wurden signifikant mehr histologische Proben entnommen im Vergleich zu Patienten, deren Nierenfunktion intakt war ($p=0,001$). So wurden 60,0% aller Patienten, die ein ANV vorzuweisen hatten, biopsiert untersucht ($n=9$), während es bei den Patienten ohne ANV nur 20,4% waren ($n=67$). In Tabelle 43 werden die genauen Zahlen aufgelistet.

		Kein ANV	ANV	Gesamt
Keine Biopsie	Anzahl	261 (79,6%)	6 (40,0%)	267 (77,8%)
Biopsie	Anzahl	67 (20,4%)	9 (60,0%)	76 (22,2%)
Gesamt	Anzahl	328 (100,0%)	15 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 43: Anzahl der Biopsieentnahmen bei Kindern mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms mit und ohne akutes Nierenversagen (ANV). $n=343$. $p=0,001$.

Kinder, bei denen bei Erstmanifestation ihres NeS ein Hypertonus diagnostiziert wurde, wurden ebenfalls signifikant häufiger biopsiert als Kinder, deren Blutdruckwerte im Normbereich lagen ($p<0,001$). Über die Hälfte aller Patienten mit Hypertonus wurden biopsiert ($n=18$), während es bei Kindern ohne Hypertonus nur 18,8% waren ($n=58$). Tabelle 44 macht diese Beziehung deutlich.

		Kein Hypertonus	Hypertonus	Gesamt
Keine Biopsie	Anzahl	251 (81,2%)	16 (47,1%)	267 (77,8%)
Biopsie	Anzahl	58 (18,8%)	18 (52,9%)	76 (22,2%)
Gesamt	Anzahl	309 (100,0%)	34 (100,0%)	343 (100,0%)

Tabelle 44: Anzahl der Biopsieentnahmen bei Kindern mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms mit und ohne Hypertonus. $n=343$. $p<0,001$.

Alle anderen Komplikationen traten nicht gehäuft bei biopsierten Patienten auf. Betrachtet man Patienten mit histologisch nachgewiesener FSGS im Vergleich zu allen anderen Patienten, so zeigt sich, dass mehr Patienten mit einer FSGS an bakteriellen Infektionen erkrankten ($p=0,01$). In Tabelle 45 wird der Zusammenhang erläutert.

		Keine bakteriellen Infektionen	Bakterielle Infektionen	Gesamt
FSGS	Anzahl	16 (5,3%)	7 (17,5%)	23 (6,7%)
Keine FSGS	Anzahl	286 (94,7%)	33 (82,5%)	319 (93,3%)
Gesamt	Anzahl	302 (100,0%)	40 (100,0%)	342 (100,0%)

Tabelle 45: Auftreten von bakteriellen Infektionen bei Kindern mit und ohne Fokale Segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bei Nephrotischem Syndrom. $n=342$. $p=0,01$.

Das Auftreten von Komplikationen im Allgemeinen, sowie von viralen Infektionen ist jedoch bei diesen Patienten nicht signifikant erhöht.

Im Einzelnen konnte eine erhöhte Anzahl von HTI bei Patienten mit FSGS festgestellt werden ($p=0,008$). Außerdem hatten signifikant mehr Patienten mit einer nachgewiesenen FSGS einen Hypertonus ($p<0,001$).

Nur 1 Patient mit einer FSGS hatte ein ANV ($p=1,000$). Tabelle 46 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Komplikationen bei Patienten mit FSGS und anderer Diagnose.

		FSGS	Keine FSGS	Gesamt	Signifikanz
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	
Peritonitis	Nein	22 (6,5%)	317 (93,5%)	339 (100,0%)	p=0,189
	Ja	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	
Phlegmone	Nein	22 (6,5%)	318 (93,5%)	340 (100,0%)	p=0,130
	Ja	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)	
Sepsis	Nein	23 (6,8%)	316 (93,2%)	339 (100,0%)	p=1,000
	Ja		3 (100,0%)	3 (100,0%)	
IUL	Nein	20 (6,2%)	300 (93,8%)	320 (100,0%)	p=0,176
	Ja	3 (13,6%)	19 (86,4%)	22 (100,0%)	
HTI	Nein	20 (6,0%)	315 (94,0%)	335 (100,0%)	p=0,008
	Ja	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (100,0%)	
Angina Tonsillaris	Nein	23 (6,8%)	313 (93,2%)	336 (100,0%)	p=1,000
	Ja		6 (100,0%)	6 (100,0%)	
IOL	Nein	22 (6,7%)	308 (93,3%)	330 (100,0%)	p=0,572
	Ja	1 (8,3%)	11 (91,7%)	12 (100,0%)	
Enteritiserreger	Nein	21 (6,7%)	293 (93,3%)	314 (100,0%)	p=1,000
	Ja	2 (7,1%)	26 (92,9%)	28 (100,0%)	
VZV	Nein	22 (6,5%)	317 (93,5%)	339 (100,0%)	p=0,189
	Ja	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	
Hepatitis	Nein	23 (6,7%)	318 (93,3%)	341 (100,0%)	p=1,000
	Ja		1 (100,0%)	1 (100,0%)	
ANV	Nein	22 (6,7%)	305 (93,3%)	327 (100,0%)	p=1,000
	Ja	1 (6,7%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	
Hypertonus	Nein	14 (4,5%)	294 (95,5%)	308 (100,0%)	p<0,001
	Ja	9 (26,5%)	25 (73,5%)	34 (100,0%)	
Hypothyreose	Nein	20 (6,2%)	305 (93,8%)	325 (100,0%)	p=0,097
	Ja	3 (17,6%)	14 (82,4%)	17 (100,0%)	
Thrombose	Nein	23 (6,7%)	318 (93,3%)	341 (100,0%)	p=1,000
	Ja		1 (100,0%)	1 (100,0%)	
Vaskulitis	Nein	23 (6,7%)	318 (93,3%)	341 (100,0%)	p=1,000
	Ja		1 (100,0%)	1 (100,0%)	

Tabelle 46: Auftreten von Komplikationen bei erstmalig an Nephrotischem Syndrom erkrankten Kindern mit und ohne Fokale Segmentale Glomerulosklerose (FSGS). n=342.

Im Vergleich zu Patienten mit bioptisch nachgewiesener oder angenommener MCGN hatten Patienten mit FSGS signifikant mehr Komplikationen (p=0,04).

Den Zusammenhang zeigt Tabelle 47.

		Keine Komplikationen	Komplikation(en)	Gesamt
FSGS	Anzahl	12 (5,3%)	11 (11,8%)	23 (7,2%)
MCGN	Anzahl	215 (94,7%)	82 (88,2%)	297 (92,8%)
Gesamt	Anzahl	227 (100,0%)	93 (100,0%)	320 (100,0%)

Tabelle 47: Auftreten von Komplikationen bei Kindern mit Fokaler Segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) und bei Kindern mit Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN). n=320. p=0,04.

Bakterielle Infektionen im Allgemeinen ($p=0,01$) sowie HTI ($p=0,003$) und ein Hypertonus ($p<0,001$) traten bei FSGS im Vergleich zu bewiesener oder angenommener MCGN ebenfalls häufiger auf.

Von den Patienten, die eine bioptisch nachgewiesene MCGN hatten, hatten 10 Komplikationen (9,4%), 21 hatten keine Komplikationen (8,8%). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,846$). Keine der Komplikationen tritt bei Patienten mit dem histologischen Ergebnis einer MCGN signifikant häufiger auf als bei allen anderen Patienten.

Auch im Vergleich der Patienten mit histologisch gesicherter MCGN und Patienten, die nicht biopsiert wurden und bei denen eine MCGN angenommen wird, lässt sich kein signifikanter Unterschied im Vorkommen von Komplikationen feststellen. Hier beträgt der Anteil von Patienten mit MCGN als Biopsieergebnis mit 10 Patienten 12,2%, ihr Anteil an Patienten ohne Komplikationen ist mit 9,7% ($n=21$) geringfügig kleiner ($p=0,532$).

Tabelle 48 stellt den Vergleich dar.

		Keine Komplikationen	Komplikationen	Gesamt
Keine Biopsie	Anzahl	195 (90,3%)	72 (87,8%)	267 (91,0%)
MCGN	Anzahl	21 (9,7%)	10 (12,2%)	31 (9,0%)
Gesamt	Anzahl	216 (100,0%)	82 (100,0%)	298 (100,0%)

Tabelle 48: Auftreten von Komplikationen bei Kindern mit Nephrotischem Syndrom ohne Biopsie und Kindern mit nachgewiesener Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN). n=298. p=0,426.

Die einzelnen Komplikationen betrachtet, lässt sich im Verhältnis tendenziell häufiger ein ANV bei Kindern mit histologisch diagnostizierter MCGN ermitteln als bei nicht biopsierten Kindern ($p=0,056$). Den Zusammenhang erklärt Tabelle 49.

		Kein ANV	ANV	Gesamt
Keine Biopsie	Anzahl	261 (90,3%)	6 (66,7%)	267 (89,6%)
MCGN	Anzahl	28 (9,7%)	3 (33,3%)	31 (10,4%)
Gesamt	Anzahl	289 (100,0%)	9 (100,0%)	298 (100,0%)

Tabelle 49: Auftreten von akutem Nierenversagen (ANV) bei Kindern mit Nephrotischem Syndrom ohne Biopsie und Kindern mit nachgewiesener Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN). n=298. p=0,056.

Alle 5 Patienten mit diffuser mesangialer Sklerose hatten Komplikationen (p=0,003). 2 Patienten hatten eine Komplikation, 1 Patient hatte 3, und zwei Patienten hatten 4 Komplikationen. Bei 3 Patienten lag ein Hypertonus vor (p=0,008), 3 hatten ein ANV (p=0,001), 2 hatten einen HTI (p=0,003), 2 einen IOL (p=0,011), 1 einen IUL (p=0,284), 1 eine GE (p=0,348) und 1 eine Hypothyreose (p=0,226). Bei Kindern mit anderen histologischen Diagnosen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen von Komplikationen.

9 Patienten mit SNS hatten Komplikationen (8,6%), 10 Patienten hatten keine Komplikationen (4,2%). Bei den Patienten mit PNS hatten 96 Komplikationen (91,4%) und 230 hatten keine (95,8%). Der Unterschied verfehlt das Signifikanz-Niveau mit p=0,099. In Tabelle 50 werden die Zahlen aufgelistet.

		Keine Komplikationen	Komplikationen	Gesamt
SNS	Anzahl	10 (4,2%)	9 (8,6%)	19 (5,5%)
PNS	Anzahl	230 (95,8%)	96 (91,4%)	326 (94,5%)
Gesamt	Anzahl	240 (100,0%)	105 (100,0%)	345 (100,0%)

Tabelle 50: Auftreten von Komplikationen bei Kindern mit Erstmanifestation eines sekundären Nephrotischen Syndroms (SNS) und primären Nephrotischen Syndroms (PNS). n=345. p=0,099.

Bei drei Patienten mit SNS lag eine Angina tonsillaris vor, diese 3 Patienten hatten eine bioptisch gesicherte Poststreptokokken-GN. Insgesamt gab es 6 Patienten mit Angina tonsillaris. Es erkrankten 50% und somit signifikant mehr Kinder mit SNS als mit PNS an einer Angina tonsillaris (p=0,003). Tabelle 51 zeigt diese Beziehung.

		Keine Angina Tonsillaris	Angina Tonsillaris	Gesamt
SNS	Anzahl	16 (4,7%)	3 (50,0%)	19 (5,5%)
PNS	Anzahl	323 (95,3%)	3 (50,0%)	326 (94,5%)
Gesamt	Anzahl	339 (100,0%)	6 (100,0%)	345 (100,0%)

Tabelle 51: Auftreten von Angina Tonsillaris bei Kindern mit Erstmanifestation eines sekundären Nephrotischen Syndroms (SNS) und primären Nephrotischen Syndroms (PNS). n=345. p=0,003.

Alle anderen Komplikationen traten bei SNS im Gegensatz zu Patienten mit PNS nicht signifikant häufiger oder seltener auf.

4 Diskussion

Mit einer Inzidenz zwischen 1,2 und 1,8/100000 Einwohner unter 18 Jahren pro Jahr kommt die Erstmanifestation eines NeS in Deutschland im weltweiten Vergleich relativ selten vor. ESPED steht in Kontakt zu allen deutschen Kinderkliniken und kann eine fast hundertprozentige Rücklaufquote der Meldekarten vorweisen. Demnach kann man davon ausgehen, dass der Großteil der Kinder mit Erstmanifestation eines NeS in Deutschland anhand dieser Umfrage in den Jahren 2005 und 2006 erfasst wurde. Mit einer Rücklaufquote der Fragebögen von 91% kann ebenfalls ein sehr zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden. Auch die repräsentative Telefonumfrage an die Kinderärzte und Nephrologen legt nahe, dass die meisten Kinder, die an einer Erstmanifestation eines NeS erkranken, zunächst in einer Kinderklinik vorgestellt werden und somit nur eine kleine Anzahl der Umfrage entgeht. Dennoch ist es zweifelhaft, dass tatsächlich alle Patienten von den Kliniken an ESPED gemeldet werden. Außerdem ist es ungewiss, ob ältere Kinder mit Erstmanifestation eines NeS der Umfrage entgehen, da sie eventuell auf Erwachsenenstationen behandelt werden.

Unsere minimale Inzidenz von 1,2/100000 ist die genaue Inzidenz der Kinder, die mit Sicherheit in den Jahren 2005 und 2006 erstmals an einem NeS erkrankten und mit ESPED erfasst wurden. Die maximale Inzidenz von 1,8/100000 stellt eine Schätzung dar, in der die Fälle mit eingerechnet wurden, die uns eventuell entgingen.

Generell wird die Inzidenz der Erstmanifestation des NeS mit 2-7/100000 Einwohner angegeben [19,29]. Die Zahlen zur Inzidenz in der Literatur schwanken je nach Gebiet und ethnischer Zusammensetzung zwischen 0,56 Neuerkrankungen pro 100000 Kinder pro Jahr in Nigeria [6] und 16,9/100000 Einwohner unter 16 Jahren pro Jahr bei asiatischen Kindern in Birmingham [89]. Meist beziehen sich aber die Angaben zur Inzidenz der Erstmanifestation eines NeS auf kleinere Gebiete mit einer im Vergleich zum Bundesgebiet Deutschland relativ geringen Einwohnerzahl. Bereits in den Jahren 1949-1953 wurde der Versuch einer Inzidenzerhebung in Cleveland bzw. Ohio anhand eines Fragebogens von Rothenberg und Heymann durchgeführt [84]. Zusätzlich wurde hier der Versuch einer bundesweiten Schätzung des Vorkommens des NeS anhand der Todesursachenstatistik unternommen. Das Ergebnis der Untersuchung ergab eine Inzidenz von 2,3/100000 Einwohnern von 0 bis 9 Jahren für Ohio und 6,9/100000 in

Greater Cleveland. Es wurde vermutet, dass mehr dunkelhäutige Kinder an einem NeS erkrankten, als hellhäutige Kinder. Außerdem wurde beobachtet, dass in den südlichen Staaten mehr Kinder an einem NeS erkrankten -oder zumindest verstarben- als in den nördlichen Staaten. Bereits zu dieser Zeit wurde die Forderung nach einem bundesweiten Nephroseregister für die USA erhoben. Schlesinger et al. führten in den Jahren 1946-1961 eine Studie zur Inzidenzerhebung in Erie County (Western New York) durch [86]. Durchschnittlich erkrankten 2/100000 Kinder unter 16 Jahren jährlich an einem NeS, wobei die Inzidenz in der 2. Hälfte der Studie geringer war als in der 1. Hälfte. Die Inzidenz für die weiße Bevölkerung betrug 1,9, die für die nicht-weiße Bevölkerung 2,8/100000 Einwohner unter 16 Jahren. Wenn man die Inzidenz der weißen Bevölkerung betrachtet, ist dies ein Ergebnis, welches mit weniger als 2/100000 neuerkrankten Kindern pro Jahr, der von uns erhobenen Inzidenz nahe kommt. 1984 ergab eine von Elzouki in Libyen erhobene Studie mit 134 arabischen Kindern unter 15 Jahren eine Inzidenz von 11,6/100000 Einwohner unter 15 Jahren für das Stadtgebiet Benghazi in den Jahren 1980-1982 [33]. Diese Zahl ist fast zehnfach so hoch, wie das Ergebnis der aktuellen Umfrage für Deutschland. In Kuwait wurde von Zaki et al. die Inzidenz mit 6/100000 Einwohner unter 12 Jahren bestimmt [111]. In Birmingham ermittelten White et al. in den Jahren 1979-1983 für Kinder asiatischer Abstammung eine Inzidenz von 16,9/100000 Kinder unter 16 Jahren, welche 6 mal höher war, als die für europäische Kinder in Birmingham, die in dieser Studie 2,6/100000 Kinder betrug [89]. Die Inzidenz für Kinder afrikanischer und karibischer Abstammung, die in Birmingham lebten, ergab 3,4/100000. In den Jahren 1984-1995 erzielte Srivastava in Kansas City ein Ergebnis von 2,2/100000 Neuerkrankungen pro Jahr bei Kindern, die 1 bis 16 Jahre alt waren [95]. Die Inzidenz der Kaukasier betrug 1,8/100000, die der Afro-Amerikanischen Bevölkerung hingegen 3,6/100000 Kinder. Für die Region Yorkshire, wo eine Inzidenzerhebung der Erstmanifestation des NeS in den Jahren 1987-1998 realisiert wurde, konnte Mc Kinney eine Zahl von 7,4/100000 Neuerkrankungen für Kinder süd-asiatischer Abstammung und 1,6/100000 Neuerkrankungen für alle anderen Kinder unter 16 Jahren feststellen [69]. Dieses Ergebnis liegt im Bereich der für Deutschland erhobenen Inzidenz. In Venezuela erkrankten 162 Kinder unter 15 Jahren im Jahr 1998, was eine Inzidenz von 2,45/100000 Kindern ergibt [78]. Filler et al. errechneten in ihrer Studie für die Jahre 1985 bis 1993 eine Inzidenz von 3,46/100000

Kinder bis 19 Jahre in Ottawa [36]. In der zweiten Periode der Untersuchung von 1993 bis 2002 betrug die Inzidenz 3,81/100000 Kinder. In einer aktuellen Studie aus Nigeria, in der Anochie et al. die Erstmanifestationen in den Jahren 1999 bis 2004 in Port Hartcourt erhoben, lag die Inzidenz bei 0,56/100000 Kinder [6]. Mit weniger als der Hälfte der in Deutschland erfassten Inzidenz, unterschreitet dieses Ergebnis das Unsere deutlich. Es wird jedoch für Port Hartcourt eine Unterschätzung der eigentlichen Inzidenz vermutet. Eine der neuesten Studien liegt von Landau und Shalev aus der Negev Region in Süd-Israel vor. Hier wurde die Inzidenz für Juden in den letzten 20 Jahren, welche bei 2,44/100000 Kindern unter 16 Jahren lag, mit der für Beduinen, welche 4,78/100000 Kinder betrug, verglichen [62]. Es wurde die hohe Konsanguinität und damit genetische Ursachen für eine erhöhte Inzidenz bei den Beduinen verantwortlich gemacht.

Informationen über bundesweite Umfragen, die in den letzten Jahren initiiert wurden, liegen uns aus Neuseeland, Australien und den Niederlanden vor. In Neuseeland wurde über 3 Jahre eine Umfrage an alle Pädiater, die eine Neumanifestation eines NeS an die „New Zealand Paediatric Surveillance Unit“ meldeten, mit Hilfe eines Fragebogens durchgeführt. Die Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren ergab 1,9/100000 Einwohner pro Jahr, wenig höher als für die Jahre 2005 und 2006 in Deutschland [108]. In Australien wurde ab Juli 1998 für drei Jahre mit Hilfe der APSU (Australien Paediatric Surveillance Unit) die Inzidenz im gesamten Land erhoben. Nach genau einem Jahr ging man von einer Inzidenz von 1,15/100000 Kinder unter 15 Jahren aus [46], also sogar noch etwas geringer als in unserer Studie. Genaue Endergebnisse liegen noch nicht vor. In den Niederlanden berichten van Wijk et al. von einem bundesweiten Register, in dem Kinder unter 18 Jahren mit Erstmanifestation eines NeS seit 2003 erfasst werden [104]. Die Inzidenz für die Jahre 2003 und 2004 betrug hier 1,7/100000 Einwohner unter 18 Jahren, also ähnlich wie in Deutschland für 2005 und 2006. Auch hier sind noch keine endgültigen Ergebnisse veröffentlicht worden.

Aus diesem internationalen Vergleich wird deutlich, dass in den unterschiedlichen ethnischen Gruppen und Kontinenten die Inzidenz des NeS bei Kindern stark variiert. So konnten mehrere Autoren in verschiedenen Untersuchungen eine sehr hohe Inzidenz bei Asiaten ermitteln [35,69,89]. Auch die Inzidenz der afro-amerikanischen Bevölkerung wird höher im Vergleich zur hellhäutigen Bevölkerung beschrieben [84,86,89,95],

ebenso wird die Inzidenz bei arabischen Kindern im Vergleich zur westlichen Bevölkerung als höher eingestuft [111]. Eine Ursache für diese Unterschiede innerhalb der Bevölkerungsgruppen ist jedoch bislang nicht gefunden worden. Es werden immunologische und genetische Gründe sowie Umwelteinflüsse diskutiert [33,89]. Über die Jahre hinweg ist die Inzidenz der Erstmanifestation des NeS im Gegensatz zur Inzidenz anderer immun-vermittelter Erkrankungen, wie Asthma und Diabetes mellitus, nicht angestiegen [36,69,95].

In unserer Analyse konnte keine signifikante Häufung der Erstmanifestation eines NeS in einer bestimmten Jahreszeit festgestellt werden, obgleich in den Monaten Februar und Oktober relativ viele Patienten erstmals in die Klinik eingewiesen wurden. Auch Schlesinger et al. untersuchten diesen Zusammenhang und konnten keine signifikanten saisonalen Unterschiede ermitteln [86].

In dieser Studie wurde auch der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des NeS und der sozioökonomischen Gruppe untersucht und festgestellt, dass die Inzidenz der Erstmanifestation in der untersten sozioökonomischen Gruppe doppelt so hoch war, wie in der mittleren und obersten Gruppe. In einer aktuellen Studie aus Nigeria hingegen stellt Asinobi fest, dass die Mehrzahl der Patienten mit NeS aus mittlerer oder oberster sozioökonomischer Klasse kommen, diese jedoch zu 73% steroidsensibel sind, wohingegen aus der untersten Klasse nur 20% auf Steroide ansprechen [7].

Das Durchschnittsalter der Kinder mit Erstmanifestation eines NeS in den Jahren 2005 und 2006 in Deutschland betrug 5,5 Jahre, mit einem Median von 4,5 Jahren. In Abbildung 1 ist ein Gipfel im Alter zwischen 2 und 5 Jahren erkennbar. Diese Zahlen entsprechen dem Alter, das in der Literatur für die hellhäutige Bevölkerung angegeben wird. So gaben Simpson et al. für Neuseeland ein Durchschnittsalter von 5,4 Jahren an [92]. In der Türkei wurde das mittlere Alter bei Erstmanifestation von Özkaya und Bircan mit 4,6 und 4,9 Jahren bestimmt [13,76]. Filler et al. berechneten das Durchschnittsalter in Kanada auf 5,6 Jahre [36], in Israel lag das Alter bei durchschnittlich 4,8 Jahren [62].

In den USA ist der Mittelwert des Alters bei Erstmanifestation eines NeS mit 6,6 Jahren und der Median mit 5,0 Jahren von Srivastava etwas höher berechnet als in unserer Studie [95]. Hier war jedoch ein Viertel aller Patienten afro-amerikanischer Abstammung. Diese waren bei Erstmanifestation tendenziell älter als kaukasische Patienten.

Die Beobachtung, dass afrikanische oder afro-amerikanische Kinder bei Erstmanifestation ihres NeS älter sind als Kinder anderer ethnischer Abstammung, wird auch von anderen Autoren beschrieben. Coovadia et al. konnten schon 1979 bei indischen Kindern ein Maximum der Inzidenz der Erstmanifestation des NeS im Alter von 3 Jahren beobachten, das Maximum bei süd-afrikanischen Kindern hingegen hatte einen Gipfel im Alter von 4 Jahren und einen weiteren im Alter von 8 bis 11 Jahren [23]. In Nigeria gaben Okoro et al. das Durchschnittsalter in Enugu bei einer Untersuchung von 272 Kindern mit 7,9 Jahren an [77], in Benin-City hatten 58 Kinder mit NeS ein mittleres Alter von 8,2 Jahren [48]. Auch in Namibia sind Kinder bei Erstmanifestation des NeS mit durchschnittlich 7,2 Jahren deutlich älter als hellhäutige Kinder [17]. Diese Ergebnisse überragen das in unserer Studie beobachtete Durchschnittsalter um etwa 2 Jahre. In der aktuellen Studie, die an der Universität in Port Hartcourt in Nigeria von Anochie et al. durchgeführt wurde, lag das durchschnittliche Alter bei 5,8 Jahren und kam somit dem Durchschnittsalter, welches in westlichen Ländern ermittelt wird, sehr nahe [6]. Die Anzahl der Kinder, die an der Studie teilnahmen, war jedoch mit 28 sehr gering, was die Aussagekraft schwächt. Kim et al. konnten beweisen, dass in den USA afro-amerikanische Kinder bei Erstmanifestation ihres NeS mit 8,2 Jahren im Mittel signifikant älter waren, als hellhäutige Kinder, die in dieser Studie mit durchschnittlich 4,3 Jahren erstmals an einem NeS erkrankten [59].

In unserer Studie konnten keine Altersunterschiede zwischen Kindern unterschiedlicher Herkunftsländer festgestellt werden, da die Anzahl der Kinder in den verschiedenen ethnischen Gruppen zu gering war. Auch zusammengefasst unterschied sich das Alter der Kinder mit Migrationshintergrund nicht vom Alter der Kinder ohne Migrationshintergrund.

Kinder mit einer FSGS bzw. einem SRNS sind im Durchschnitt älter als Patienten, bei denen ein unkompliziertes SSNS vorliegt oder, die eine bioptisch gesicherte MCGN haben. So konnten einige Autoren ein höheres Alter bei Erstmanifestation für Kinder mit SRNS ermitteln als für steroidsensible Kinder [59,60,69]. Den größten Unterschied erfassten Kim et al. in New Orleans mit einem mittleren Alter für Patienten mit SSNS von 4,6 Jahren und für Patienten mit SRNS von 11,5 Jahren [59]. Hier wurde jedoch die Ethnie der erkrankten Kinder nicht berücksichtigt, obwohl die Hälfte der Patienten in dieser Studie Afro-Amerikaner waren, diese häufiger ein SRNS hatten und schon per se

im Schnitt fast doppelt so alt bei Ersterkrankung waren, als hellhäutige Kinder. In unserer Umfrage waren Kinder mit SSNS im Mittel 5,4 Jahre alt, Kinder mit SRNS waren 6,1 Jahre alt. Obwohl sich das Durchschnittsalter nicht signifikant unterschied, waren Kinder, die 8 Jahre und älter waren, signifikant häufiger steroidresistent als jüngere Kinder. Auch, wenn die Differenz geringer ist als in anderen Studien, lässt sich dennoch die Tendenz erkennen, dass in Deutschland Kinder mit SRNS bei Ersterkrankung älter sind, als Kinder mit SSNS.

Eine Untersuchung der International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) ergab, dass 87% aller Kinder bis 6 Jahre mit Erstmanifestation eines NeS eine histologisch nachgewiesene MCGN hatten, jedoch nur gut die Hälfte aller Patienten, die älter als 6 Jahre zum Zeitpunkt der Erstmanifestation waren [52]. Srivastava et al. konnten feststellen, dass Kinder, die älter als 6 Jahre waren, häufiger eine FSGS erlitten als jüngere Kinder [95]. Bei uns konnte erst ab einem Alter von 10 Jahren signifikant häufiger eine FSGS beobachtet werden als bei jüngeren Kindern. Ein häufigeres Vorkommen einer MCGN bei jüngeren Kindern im Vergleich zu älteren konnte nicht nachgewiesen werden. Das Durchschnittsalter der Kinder mit FSGS war in unserer Studie mit 6,6 Jahren nicht signifikant höher als das Durchschnittsalter der Kinder mit histologisch gesicherter bzw. angenommener MCGN, welches 5,4 Jahre betrug. Eine Tendenz ist jedoch offensichtlich. Auch der Median unterschied sich mit 5,8 Jahren bei Kindern mit FSGS von dem bei Kindern mit MCGN, der bei 4,4 Jahren lag. In der Literatur zeigen viele Studien, dass Kinder mit FSGS im Durchschnitt älter sind als Kinder mit einer MCGN oder anderen Diagnosen [14,55,61]. Cattran und Rao errechneten ein Durchschnittsalter für Kinder mit erstmalig diagnostizierter FSGS von 6,0 Jahren und einen Median von 5,0 Jahren in Kanada, was dem von uns ermittelten Ergebnis sehr ähnlich ist [18]. Gulati et al. berechneten das Durchschnittsalter der Kinder mit FSGS in Indien mit 9,1 Jahren wesentlich höher [40], in einer anderen Studie zeigten sie, dass Adoleszente signifikant häufiger eine MPGN und seltener eine MCGN hatten als Kinder unter 12 Jahren. Die häufigste Diagnose bei den Adoleszenten war eine FSGS, bei den jüngeren Kindern lag am häufigsten eine MCGN vor [42]. Auch bei Baqi et al. lag bei Adoleszenten mit 55,2% die FSGS weit vorne [9]. Eine Ursache für die Beobachtung, dass ältere Kinder häufiger strukturelle Veränderungen in der Niere vorweisen und somit häufiger einen komplizierteren klinischen Verlauf zeigen, ist bislang

noch nicht bekannt. In einigen Zentren wird empfohlen, bei älteren Kindern immer eine Biopsie durchzuführen.

Sorof et al. zeigten, dass in den USA afro-amerikanische Kinder eine größere Wahrscheinlichkeit haben, eine FSGS zu erleiden, je älter sie werden und dies bei hellhäutigen Kindern nicht der Fall ist [94]. Srivastava et al. konnten ebenfalls feststellen, dass die Altersdifferenz zwischen Kindern mit MCGN und Kindern mit FSGS bei Erstmanifestation bei Kaukasiern geringer ist als bei Kindern afro-amerikanischen und anderen ethnischen Ursprungs [95]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass ethnische Unterschiede auch im Zusammenhang zwischen Erkrankungsalter und histologischer Diagnose eine Rolle spielen.

Bereits einige Autoren bewiesen, dass Kinder, die früh erkranken, häufiger Rezidive haben, die zum Teil bis ins Erwachsenenalter auftreten [34,54,63,98,102]. Kabuki erklärte das Alter bei Erstmanifestation für einen prädiktiven Faktor für den Verlauf der Erkrankung [54].

Es ist lange bekannt, dass mehr Jungen als Mädchen an einem NeS erkranken; das Verhältnis in der Literatur schwankt. In nahezu allen Ländern ist jedoch eine Knabenwendigkeit zu erkennen. Übermäßig viele männliche Patienten ermittelten Siegel et al. in ihrer 1972 veröffentlichten Studie in Yale aus 61 1- bis 6-jährigen Kindern mit SSNS. Hier war das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten mit 3,3:1 ungewöhnlich hoch [91]. Anochie et al. hingegen konnten in Afrika keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung feststellen. Mit 28 Patienten war die Patientenzahl jedoch sehr gering [6]. In der Studie von Kim et al. aus Süd-Korea erkrankten mit einem Verhältnis von 1,1:1 ebenfalls verhältnismäßig wenig Jungen [59]. In den USA, Kanada, den Niederlanden, Neuseeland, der Türkei, Nigeria, Japan und Singapur konnte ein Verhältnis von 1,5:1 bis 2:1 mit einer relativ deutlichen Knabenwendigkeit ermittelt werden [13,36,46,77,86,92,95,98]. Mit einem Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 1,8:1, wurde in Deutschland für die Jahre 2005 und 2006 somit ein Ergebnis erzielt, welches mittig in diesem Rahmen liegt.

In unserer Studie haben im Verhältnis zum SSNS mehr Mädchen ein SRNS und sogar absolut mehr Mädchen als Jungen eine FSGS mit einem Verhältnis von 1,9:1. Andere Autoren machten ähnliche Beobachtungen. Mc Kinney errechnete ein Verhältnis von Jungen zu Mädchen bei Kindern mit SRNS von 1,2:1 und bei Kindern mit SSNS von

1,7:1 [69]. In einer aktuellen Untersuchung, die Nammalwar et al. in Indien bei Patienten mit SRNS durchführten, erkrankten insgesamt mehr Mädchen an einem SRNS, mit einem Verhältnis von Jungen zu Mädchen von 1:1,6 [73]. Cattran fand ein Geschlechterverhältnis für männliche und weibliche Patienten mit FSGS von 1,1:1 heraus [18], auch Thomson berichtet, dass die Knabenwendigkeit bei FSGS nicht so ausgeprägt ist, wie bei MCGN [101]. Eine solch deutliche Mädchenwendigkeit bei FSGS wie in Deutschland wurde bislang aus keinem anderen Land beschrieben.

Was die Herkunft der Patienten in unserer Umfrage betrifft, entspricht das Verhältnis der Patienten mit Erstmanifestation eines NeS mit Migrationshintergrund zu denen ohne Migrationshintergrund in etwa dem Verhältnis, was für die Gesamtbevölkerung in Deutschland vom statistischen Bundesamt für das unserer Gruppe entsprechende Alter aktuell angegeben wird. Somit erkrankten Kinder mit und ohne Migrationserfahrung in Deutschland etwa gleich häufig.

Aufgrund der Vielzahl von ethnischen Abstammungen, die neben Kindern deutscher Abstammung beobachtet wurden, und der jeweils relativ kleinen Anzahl von Patienten in diesen Gruppen, ist der Vergleich zwischen den einzelnen Herkunftsländern schwierig und auch eine Aussage über die Inzidenz in den einzelnen Ethnien innerhalb von Deutschland unmöglich. Kinder mit anderer als deutscher Herkunft wurden daher zusammengefasst und so ein Vergleich zwischen „deutsch“ und „nicht-deutsch“ durchgeführt, unabhängig von der Staatsangehörigkeit. Somit war die Gruppe der Kinder nicht-deutscher Abstammungen groß genug für eine sinnvolle Analyse. Patienten deutscher Herkunft hatten mit durchschnittlich 16,1 Tagen tendenziell eine längere Liegedauer als Patienten anderer ethnischer Herkunft mit 14,3 Tagen. Ursachen hierfür könnten sein, dass deutsche Patienten im Verhältnis tendenziell häufiger steroidresistent waren, etwas häufiger eine FSGS hatten, tendenziell häufiger biopsiert wurden und tendenziell häufiger Infektionen hatten als Kinder anderer ethnischer Abstammung. Die Unterschiede waren jedoch alle nicht signifikant. Es hatten signifikant mehr Kinder nicht-deutscher Abstammung einen Infekt der unteren Luftwege, wofür keine Begründung gefunden werden kann.

Ethnische Unterschiede im Auftreten von SSNS und SRNS bzw. MCGN und FSGS lassen sich in der Literatur weltweit besonders zwischen hell- und dunkelhäutigen Kindern finden. So haben bereits viele Autoren gezeigt, dass afrikanische und afro-

amerikanische Kinder häufiger eine FSGS bzw. ein SRNS haben als Kaukasier [14,49,59,94,95]. Die Angaben über hispano-amerikanische Kinder sind kontrovers. Ingulli und Tejani berichteten, dass hispano-amerikanische Kinder in New York häufiger eine FSGS hatten als Kaukasier und ebenso häufig wie afro-amerikanische Kinder [49]. In einer Untersuchung von Bonilla-Felix et al. hingegen wiesen hispano-amerikanische Kinder in Houston eine niedrigere Inzidenz von FSGS auf als afro-amerikanische und kaukasische Kinder [14].

Die Liegedauer bei unseren Patienten betrug im Durchschnitt 15,5 Tage, während der Median mit 12 Tagen etwas geringer war. Ins Auge fällt, dass Patienten, die jünger als drei Jahre waren, bei Erstmanifestation signifikant länger im Krankenhaus lagen als ältere Patienten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die höhere Rate an bakteriellen Infektionen, die bei jüngeren Patienten beobachtet wurde, und die mit bakteriellen Infektionen verbundene deutlich längere Liegedauer.

Obwohl Mädchen häufiger ein SRNS und eine FSGS hatten und diese insgesamt mit einer höheren Liegedauer einhergingen, war der Krankenhausaufenthalt bei Mädchen mit 16,9 Tagen im Gegensatz zu dem von Jungen mit 15,0 Tagen zwar tendenziell länger, jedoch nicht signifikant erhöht. Schlesinger et al. haben in den Jahren 1946 bis 1961 ebenfalls die Liegedauer der Patienten untersucht [86]. Hier wurden jedoch alle Klinikaufenthalte und nicht nur der Aufenthalt bei Erstmanifestation analysiert. Es wurde eine durchschnittliche Liegedauer von 27,1 Tagen pro Aufenthalt registriert, wobei der Median 19 Tage betrug. Auffällig war, dass männliche Patienten im Durchschnitt eine fast doppelt so lange Liegedauer aufzuweisen hatten als weibliche Patienten, dass farbige Patienten etwa drei mal so lange im Krankenhaus lagen wie hellhäutige Kinder, und sich der Trend im Laufe der Jahre zu einer kürzeren Aufenthaltsdauer hin entwickelte. Heutzutage werden bereits einige Patienten mit Erstmanifestation eines NeS ambulant in den nephrologischen Ambulanzen der Kinderkliniken behandelt, in unserer Analyse waren es 7 Kinder. Dies zeigt, dass sich die Therapiemöglichkeiten des NeS im Laufe der Jahre deutlich verbessert haben. Kinder mit SRNS sind mit 25,2 Tagen signifikant länger stationär als Kinder mit SSNS, die im Durchschnitt 13,3 Tage in der Klinik sind, was sich auf die erschwerte Therapie und die bei SRNS häufiger auftretenden Komplikationen zurückführen lässt. Kinder mit FSGS liegen im Durchschnitt sogar 27,7 Tage im Krankenhaus.

In den westlichen Ländern wird das Verhältnis SSNS zu SRNS mit etwa 4:1 angegeben [11,21,52,60,69,107]. Bei uns waren 81,3% der Patienten steroidsensibel und 14,7% hatten ein SRNS, somit ein Ergebnis, was insgesamt vergleichbar ist mit anderen Studien. Weltweit wird aktuell beobachtet, dass im Vergleich zu früher die Zahlen der Patienten mit SRNS bzw. FSGS im Kindes-, sowie im Erwachsenenalter zunehmen [14,20,36,41,43,55,59,95,97]. Bonilla-Felix et al. berichten, dass in den Jahren vor 1990 23% aller in seiner Studie in Houston biopsierten Kinder eine FSGS hatten, in den Jahren danach waren es 47%. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Zahl an afro-amerikanischen Patienten im zweiten Teil der Studie größer war und afro-amerikanische Kinder häufiger eine FSGS haben [14]. Aus Saudi Arabien berichtet Kari ebenfalls einen Anstieg der histologisch nachgewiesenen FSGS bei Kindern. In den Jahren 1983-1992 war bei 16,7% aller biopsierten Kinder eine FSGS nachgewiesen worden, von 1997 bis 2001 waren es 35%. Auch der Anteil der Kinder mit nachgewiesener MemPGN ist von 16,7% auf 30% angestiegen. Hingegen sank der Anteil von Patienten mit nachgewiesener MCGN von 35,7% auf 15%. Die initiale Steroidresistenz unterschied sich jedoch in der früheren Periode mit 11% nicht signifikant von der späteren Periode, in der initial 17% der Kinder steroidresistent waren, was in unserem Ergebnisbereich liegt [55]. Es gibt auch Studien, die die Behauptung einer Zunahme der Patienten mit SRNS bzw. FSGS in den letzten Jahren widerlegen [7,15,78,82]. All diese Studien jedoch sind schwierig zu beurteilen, da sie sich zum Teil nur auf biopsierte Patienten beziehen und Indikationen für eine Biopsie nach unterschiedlichen Kriterien gestellt werden.

In unserer Studie waren von den biopsierten Patienten 65,3% steroidresistent, 29,3% steroidsensibel, und 5,3% hatten keine Steroidtherapie erhalten. Die häufigste Diagnose war mit 40,8% eine MCGN, gefolgt von der FSGS, die bei 30,3% aller biopsierten Patienten vorlag. 6,6% der Patienten hatten eine diffuse mesangiale Sklerose, eine PSH-Nephritis wurde ebenso bei 6,6% der Patienten nachgewiesen, bei 3,6% war die histologische Diagnose nicht herauszufinden, 3,6% hatten eine IgA-Nephritis, 2,6% hatten eine mesangioproliferative GN, und bei jeweils 1,3% lag eine membranoproliferative GN, eine membranöse GN Typ2, eine diffuse proliferative GN und eine Immunkomplex-Nephritis vor. Geht man davon aus, dass bei allen nicht biopsierten, unkomplizierten NeS eine MCGN vorliegt, so ist in unserer Studie der Anteil

an MCGN mit 85,8% recht hoch, während der Anteil an FSGS mit 6,6% gering ist und eine Zunahme der FSGS im Vergleich zu älteren Studien somit bei uns nicht bestätigt werden kann. Unser Ergebnis ist vergleichbar mit der Studie, die von der ISKDC 1978 veröffentlicht wurde. Hier wurden 571 Kinder mit Erstmanifestation biopsiert, 76,6% hatten eine MCGN, 7,5% eine MemPGN und 6,9% eine FSGS [51]. Filler stellte hierzu einen Vergleich auf und fand in den Jahren 1985-2002 bei 72,3% der Patienten eine MCGN, die nicht biopsierten, komplikationslosen Erstmanifestationen eingeschlossen [36]. 18,2% der Patienten zeigten eine FSGS, somit mehr als doppelt so viele Patienten, wie in unserer Studie. Auch Srivastava gab in seiner Studie den Anteil der Patienten mit FSGS mit 19,4% bei Kaukasiern an und bestätigte somit die These eines Anstiegs der Inzidenz der FSGS in den letzten Jahren [95]. Er diskutierte Umweltfaktoren als mögliche Auslöser für diesen Trend. In seiner Studie wurden 68,9% aller Patienten biopsiert. In unserer Studie hingegen war der Anteil biopsierter Kinder mit 21,9% aller Erstmanifestationen recht gering, und es ist fraglich, wie viele Kinder im Verlauf eine Steroidresistenz entwickelten und/oder in einer zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführten Biopsie mikroskopisch sichtbare glomeruläre Veränderungen zeigten. Kim et al. zeigten in ihrer Studie 1994-2003 in Louisiana, dass initial 25 von 163 Kindern mit Erstmanifestation eines NeS ein SRNS hatten, also ähnlich wie in unserer Studie etwa 15%. Im Verlauf entwickelten jedoch 19 der initial steroidsensiblen, ebenfalls ein SRNS, was den Anteil auf 27% ansteigen ließ [59]. Schwartz et al. berichten, dass in ihrer Studie 3 von 100 initial steroidsensiblen Kindern im Laufe der Zeit steroidresistent wurden [88]. In einer Studie der ISKDC wurden von 389 Patienten, bei denen initial eine MCGN durch Biopsie festgestellt wurde, 65 sekundär biopsiert. Hiervon zeigten 13 Patienten eine sekundäre FSGS [99]. Srivastava berichtete, dass 2 von 102 biopsierten Patienten, die initial eine MCGN hatten, im Verlauf eine FSGS, 2 weitere eine MemPGN entwickelten [95]. Ingulli und Tejani teilten mit, dass 28 von 57 Patienten und somit fast die Hälfte eine sekundäre FSGS hatten. Sie waren primär steroidsensibel und als MCGN diagnostiziert worden [49].

Demnach muss berücksichtigt werden, dass in der aktuellen Umfrage für Deutschland lediglich das primäre Krankheitsbild bei Erstmanifestation beschrieben wird und eine Analyse des Krankheitsverlaufes bei den registrierten Kindern nicht durchgeführt wird. Häufig bekamen wir die Fragebögen zurück, unmittelbar nachdem der erste

Krankenhausaufenthalt beendet war. In vielen Studien werden die Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet, und somit würde eventuell auch eine sekundäre Steroidresistenz im Endergebnis als SRNS erfasst werden. Dies könnte die in unserer Studie relativ geringe Anzahl an Patienten mit FSGS und SRNS mit begründen.

Wie schon erwähnt, spielt zusätzlich die ethnische Herkunft in der Häufigkeit der unterschiedlichen Biopsie-Ergebnisse eine Rolle. Aus Korea berichtet Choi, dass das Biopsieergebnis bei NeS sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern am häufigsten MCGN lautet, bei Kindern sogar in 72,7% der Fälle [20]. In Trinidad hatten 87% aller biopsierten Kinder eine MCGN, 96% aller Patienten mit NeS waren steroidsensibel [83], die Großzahl der Kinder in dieser Studie waren asiatischer Abstammung. In der Türkei hingegen beobachtet Bircan, dass das häufigste Biopsieergebnis in seiner Studie mit 138 Patienten die MesPGN ist, gefolgt von der MemPGN. FSGS und MCGN waren hier eher die Ausnahme [13], bei uns die Regel. Auch in Jamaica war die MesPGN das häufigste Biopsie-Ergebnis [96]. In einer großen Studie mit 954 Patienten in Süd-Afrika, wo fast alle Kinder mit NeS biopsiert wurden, hatten 30,5% eine FSGS, 20,7% eine MCGN und 20% eine meist mit Hepatitis B assoziierte Membranöse Nephropathie [101], wobei die Ergebnisse aus dem gesamten Kontinent Afrika je nach Region sehr unterschiedlich sind [28]. Coovadia verglich 1966-1978 Kinder afrikanischer und indischer Herkunft in Durban und stellte fest, dass 86% der afrikanischen Kinder mit NeS glomeruläre Läsionen hatten und 75% der indischen Kinder minimale Läsionen [23]. In einer aktuellen Studie, die Kumar in Indien durchführte, hatten 38% aller bei idiopathischem NeS biopsierten Patienten eine FSGS, 32% eine MCGN und 15% eine MemPGN [61]. Hier kommen, wie bei uns, FSGS und MCGN ähnlich häufig vor.

Bis auf ein Kind mit SRNS, welches an einem congenitalen Nephrotischen Syndrom erkrankte, wurden in unserer Studie alle steroidresistenten Kinder biopsiert, die häufigste Diagnose war hier die FSGS mit 22 Patienten, also knapp 50%. Fuchshuber gab den Anteil der Kinder mit FSGS unter den Steroidresistenten mit 75% an [37], ebenso Kim [59]. Nammalwar berichtete, dass in seiner Studie 32,9% aller Patienten mit SRNS eine FSGS hatten [72].

Es hatten, unter der Annahme bei allen steroidsensiblen, nicht biopsierten Kindern läge eine MCGN vor, 4,5% unserer Patienten mit MCGN ein SRNS. In der Studie der ISKDC waren 7,2% aller Patienten mit MCGN steroidresistent [50], also geringfügig mehr als in

unserer Studie. Von den biopsierten steroidsensiblen Patienten hatten in unserer Studie fast alle eine MCGN, bei einem lag eine FSGS vor, und bei 3 Patienten wurden keine Angaben zu dem histologischen Ergebnis gemacht.

Der Anteil an Patienten mit idiopathischem NeS wird in der Literatur für Europa und Nord-Amerika mit über 90% angegeben [11]. Auch in unserer Studie war das primäre NeS mit 93,9% aller Erstmanifestationen die Regel, das SNS mit 5,5% die Rarität. Mit 8 Patienten lag die PSH an erster Stelle als Auslöser eines SNS. Auch in Kroatien und Korea wird die PSH bei Kindern als führender Grund für eine sekundäre GN angegeben [10,20]. Bei einer PSH-Nephritis kommt es jedoch in den meisten Fällen zu einer isolierten Hämaturie, ein NeS stellt eher die Ausnahme dar [27,75]. Coppo et al. berichten, dass Kinder zu 35% ein NeS bei PSH durchmachen, Erwachsene hingegen nur zu 24,3%. Das Verhältnis männlich zu weiblich beträgt hier bei Kindern mit PSH 1,44:1 [24]. Counahan et al. berichten, dass eine Präsentation bei PSH mit nephritischem und nephrotischem Syndrom mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [25].

Die zweithäufigste Ursache für ein SNS war in unserer Studie eine Streptokokken-Infektion. In der Literatur wird bei Poststreptokokken-Glomerulonephritis nur selten ein NeS beobachtet, auch wenn eine Proteinurie häufig vorkommt [56,74,93]. Auch hier wurde ein Zusammenhang zwischen einer Präsentation mit NeS und einer schlechten Langzeitprognose beobachtet [93,105]. In einer Studie von Al-Rasheed et al. präsentierten sich 3 von 5 Patienten mit einer bioptisch gesicherten PSH-Nephritis mit NeS, hingegen kein Patient von 3 mit histologisch gesicherter Poststreptokokken-GN [4]. Von Choi et al. wird aus Korea berichtet, dass von 213 Kindern mit NeS 2 eine Poststreptokokken-GN hatten, also 0,9% [20], bei uns waren es 6 Patienten, umgerechnet auf die gesamte Patientenzahl 1,8%.

In Afrika ist die Verteilung von PNS und SNS grundlegend anders als in anderen Kontinenten. Hier spielen vor allem Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis C, Malaria, Syphilis, Schistosomiasis und Tuberkulose als Auslöser eines NeS eine Rolle [2,6,17], wobei es große Unterschiede innerhalb Afrikas gibt [28]. So wird im Süden von Afrika eine Hepatitis-B-Infektion als häufigste Ursache eines NeS angenommen [19,12]. Buuren et al. berichten, dass in Namibia 29 von 70 Kindern mit NeS Hepatitis-B-Virus-Träger waren, 2 hatten eine Syphilis [17]. Interessant ist, dass fast alle HBV-positiven

Kinder histologisch eine membranöse Glomerulonephritis zeigten und 86,2% der Kinder Jungen waren. Aus Süd-Afrika berichtet Thompson eine Rate von membranöser GN, die fast immer HBV-assoziiert war, von 20%, wobei sie in Johannesburg bei 13,5% lag, in Durban bei 40,2%. Insgesamt am häufigsten wurde eine FSGS diagnostiziert, von diesen Patienten hatten 40% zuvor eine Tuberkulose durchgemacht, einer war HIV positiv [101]. In West- und Ost-Afrika hingegen wird beobachtet, dass ein NeS häufig in Assoziation mit einer Malaria auftritt [44]. Aus Nigeria wird von Anochie et al. berichtet, dass 17 von 28 Patienten mit Plasmodium falciparum infiziert waren, 2 hatten eine HIV-Infektion, einer eine Tuberkulose und einer eine Sichelzellanämie. Hier war kein Patient HBV positiv [6]. In einer Untersuchung von Eke ebenfalls aus Nigeria wurde bei 13 von 102 Patienten mit NeS Plasmodium malariae nachgewiesen, 9 hatten eine Hepatitis B, 2 eine Sichelzellanämie [32]. Okoro et al. konnten in Nigeria bei 38,7% aller Kinder mit NeS eine Malaria nachweisen, bei 13,3% eine Sichelzellanämie [77]. Doe et al. stellt jedoch in Frage, ob es wirklich einen Zusammenhang zwischen Malaria und dem NeS gibt [28]. All diese Ursachen für ein SNS spielen in unseren Breitengraden praktisch keine Rolle.

Den Großteil der Komplikationen beim NeS bilden Infektionen und Thrombosen [19].

Vor der Einführung der antibiotischen Therapie stellten Infektionen eine häufige Todesursache beim NeS dar [57]. Schwartz et al. berichten noch von einer Mortalitätsrate von 23% bei Kindern, die vor 1959 diagnostiziert wurden und über 16 Jahre verfolgt wurden [88].

Laut Studie der ISKDC sterben auch heute noch 2,6% der Kinder an den Folgen des NeS, worunter schwerwiegende Infektionen die Hauptursache darstellen und v.a. Kinder mit SRNS betroffen sind [50]. Ibadin et al. berichten aus Nigeria sogar von einer Mortalitätsrate von 6,9% [48].

Um die Mortalität und Morbidität zu senken, ist die Frühdiagnose und frühzeitige Therapie von Infektionen die wichtigste Maßnahme [68].

106 (30,5%) unserer Patienten hatten Komplikationen, hiervon hatten 71 Infektionen (20,5%), virale und bakterielle traten etwa gleich häufig auf. Die häufigste Infektion war bei uns die Gastroenteritis, an welcher 8,1% aller Patienten erkrankten, gefolgt von IUL mit 6,3%.

Aus Frankreich berichten Liponski et al., dass 8% aller Patienten mit NeS bakterielle

Infektionen hatten, die mit einer intravenösen Antibiotikatherapie behandelt werden mussten. Am häufigsten kam es zu einer Peritonitis, gefolgt von Pyelonephritis und pulmonalen Infektionen [65]. Eine Peritonitis kam in unserer Studie mit 3 Patienten (0,9%) sehr selten vor. Wie bei uns kommen auch in der französischen Studie bakterielle Infektionen bei SRNS wesentlich häufiger vor als bei SSNS. In einer Studie von Yap et al. aus Singapur wird berichtet, dass Kinder mit steroid-abhängigem NeS häufiger einen IOL haben [110]. In Indien wurden von Gulati et al. bei 38% aller Patienten, die über einen Zeitraum von etwa 32 Monaten beobachtet wurden, Infektionen festgestellt. Die häufigste Infektion war mit 13,7% die HTI, gefolgt von der Lungentuberkulose mit 10,4% und der Peritonitis mit 9,1%. Kinder mit Infektionen hatten einen niedrigeren Serum-Albumin-Spiegel [39]. Alwadi et al. berichten ebenfalls aus Indien, dass 12 von 17 Kindern bei Erstmanifestation vor Glucocorticoidtherapie Infektionen zeigten (70,6%), führend HTI und Empyem [5]. Hier wurde beobachtet, dass bei 9 von 57 Infektionen eine Remission alleinig durch Kontrolle der Infektion erreicht wurde und Steroide nicht mehr nötig waren. Auch Ibadin berichtet aus Nigeria, dass 44,8% der Patienten mit NeS eine HTI hatten [48]. In unserer Studie erkrankten nur 8 Patienten (2,3%) an einer HTI, Patienten mit SRNS oder einer FSGS erkrankten signifikant häufiger. In der aktuellen niederländischen Studie hatten 31 von 102 Patienten Infektionen [104], hier war die Tonsillitis die führende Infektion.

Insgesamt gibt es nur recht wenig Literatur zu diesem Thema, wobei die Zahlen teils stark differieren. Anzunehmen ist, dass die zur Verfügung stehenden Medikamente in vielen Entwicklungsländern rar sind, so dass Infektionen hier häufiger zum Ausbruch kommen und prognostisch ungünstiger verlaufen. Zudem beziehen sich die meisten Zahlen nicht nur auf den initialen Krankenhausaufenthalt bei Erstmanifestation, sondern die Kinder werden über einen längeren, unterschiedlich langen Zeitraum beobachtet. Dies erklärt z.B. ein häufigeres Auftreten von Peritonitis in anderen Studien. Gorenssek et al. berichten aus den USA/Dallas, dass innerhalb von 20 Jahren 37 von 214 Kindern mit NeS eine Peritonitis hatten (17,3%), davon war bei 5 Kindern die Peritonitis das Erstsymptom des NeS. Die meisten Kinder entwickelten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstmanifestation eine Peritonitis [38]. Hingorani et al. berichten, dass Kinder mit Peritonitis tendenziell jünger sind [45], in unserer Studie ist kein Altersunterschied festzustellen. Allerdings sind Kinder mit IUL signifikant jünger. Auch insgesamt lässt sich

die Tendenz erkennen, dass Kinder, besonders mit bakteriellen Infektionen jünger sind. Davutoglu et al. ermittelten, dass die Anzahl der Infektionen mit der Anzahl der Rezidive im Zusammenhang steht [26].

Aus neueren Studien geht hervor, dass Kinder mit IUGR signifikant häufiger Komplikationen vorweisen. So berichten Sheu und Chen aus China, dass Kinder mit NeS und IUGR häufiger eine Pneumonie, eine Peritonitis und Hypertonus haben als Kinder ohne IUGR [90]. Andere Autoren ermittelten, dass ein SRNS, sowie ein Hypertonus bei IUGR häufiger auftritt [71,81].

Ein Nutzen einer prophylaktischen Antibiotika-Gabe bei NeS ist bislang nicht bewiesen, kann jedoch laut McIntyre und Craig bei Kindern unter 2 Jahren, SRNS oder häufigen Rezidiven oder bei stattgehabter Pneumokokken-Infektion in Erwägung gezogen werden [68].

Was Impfungen betrifft, so gibt es kontroverse Meinungen. Die Aussage, dass nach Impfungen das Rezidiv-Risiko erhöht und die Immunantwort nicht immer gewährleistet ist, wird nicht von allen Pädiatrischen Nephrologen bestätigt [87].

Es wird aber berichtet, dass Kinder mit NeS trotz erhaltener Pneumokokken-Impfung weiterhin ein Risiko für eine invasive Pneumokokken-Infektion haben [38,47]. McIntyre und Craig sprechen sich für eine Pneumokokken-Immunisierung aus, auch wenn die Impfantwort, besonders bei kleineren Kindern, nicht immer adäquat ist [68]. Ulinski et al. berichten, dass Kinder mit NeS auch während der Steroid-Therapie, sogar bei Vorliegen eines SRNS, mit einer angemessenen Antikörper-Produktion auf eine Pneumokokken-Impfung reagieren [103]. Laut STIKO wird seit Juli 2006 eine generelle Empfehlung für die Pneumokokken-Impfung für Kinder ab dem 2. Lebensmonat bis zum vollendeten 2. Lebensjahr ausgesprochen, sowie eine Empfehlung für gefährdete Kinder, zu denen auch Kinder mit NeS zählen, ab dem vollendeten 2. Lebensjahr. Kleinkinder bis zum vollendeten 5. Lebensjahr sollen den Konjugat-Impfstoff erhalten (www.rki.de). Auch in den USA wurde schon im Jahr 2000 eine Pneumokokken-Impfung mit dem Konjugat-Impfstoff für Kinder unter 2 Jahren generell empfohlen [79].

Auch im Bezug auf die Meningokokken-Impfung gibt es kontroverse Studien-Ergebnisse. Trompeter et al. berichten, dass das Rezidiv-Risiko nach Impfung deutlich erhöht ist und das Risiko einer Meningokokken-Infektion im Vergleich hierzu im Hintergrund steht [102], Taylor et al. hingegen empfehlen die Impfung und konnten kein

erhöhtes Rezidivrisiko feststellen [100].

Patienten mit NeS haben ein erhöhtes Risiko für Thrombosen, dennoch wird bei Auftreten eines thrombo-embolischen Ereignisses die Suche nach einer genetischen Ursache empfohlen [29]. Eine prophylaktische Antikoagulation wird generell nicht durchgeführt. In unserer Studie gab es nur ein Kind mit einer Thrombose (0,3%), und zwar einer Sinusvenenthrombose, bei Erstmanifestation. In anderen Studien werden Thrombosen mit 1,8% bis 5,4% häufiger beobachtet [22,30,48,64,70,85], hier ist meist jedoch der Beobachtungszeitraum länger. Möglicherweise wird das Vorkommen von Thrombosen, da sie meist nur klinisch diagnostiziert werden, unterschätzt [85]. Bei Mehls et al. beträgt die Inzidenz von Thrombosen bei Kindern mit NeS 5,4%, bei Erwachsenen 44%, wobei Kinder schwerwiegendere Gerinnungsstörungen vorweisen [70].

Ein Hypertonus kam in unserer Studie bei 34 Patienten (9,8%) vor. Andere Autoren berichteten von einer höheren Inzidenz, die bis zu 41,4% in Nigeria beträgt [48], was allerdings im Vergleich zu anderen Studien ungewöhnlich hoch ist [6,14,61]. Kinder mit Hypertonus hatten in unserer Studie im Verhältnis häufiger ein SRNS und auch häufiger eine FSGS. Bereits vor vielen Jahren assoziierten sowohl Cornfeld und Schwartz als auch Siegel und Goldberg einen Hypertonus mit einem erhöhten Risiko für chronisches Nierenversagen (CNV) und Steroidresistenz und somit mit einer schlechteren Prognose [88,91]. Auch Davutoglu et al. berichten, dass Kinder mit Hypertonus häufiger steroidresistent sind [26], Kumar et al. sahen bei Kindern mit MCNS seltener einen Hypertonus [61] und Gulati et al. berichteten, dass ein Hypertonus bei Kindern mit FSGS signifikant häufiger zu sehen war [54]. Eine Abhängigkeit vom Alter konnte in unserer Studie nicht festgestellt werden. Auch Gulati et al. sahen keinen signifikanten Unterschied im Vorkommen eines Hypertonus zwischen Adoleszenten und jüngeren Kindern [42].

Dass ein unbehandeltes NeS mit einer Hypothyreose einhergeht durch den renalen Verlust von TGB, fT3, fT4, T3 und T4, ist schon lange bekannt [53,80]. In unserer Studie wurde bei 17 Patienten (4,9%) eine Hypothyreose diagnostiziert. Ergebnisse zur Inzidenz der Hypothyreose bei Kindern mit NeS konnten in der uns vorliegenden Literatur nicht gefunden werden.

Ein ANV ist eine seltene Komplikation des NeS im Kindesalter, für dessen Pathogenese

unterschiedliche Ursachen wie Hypovolämie, interstitielles Ödem und tubuläre Obstruktionen diskutiert werden [3,67]. In den meisten Fällen wird trotz zum Teil langfristiger Dialyse die Prognose als recht gut erachtet [66]. Dennoch hatten bei uns signifikant mehr Kinder mit ANV ein SRNS, wie es auch Gulati et al. 2001 dokumentieren [42]. Eine FSGS hingegen lag bei unseren Patienten mit ANV nicht häufiger vor. Insgesamt entwickelten 15 Patienten (4,3%) bei Erstmanifestation ein ANV. In einer Studie von Kilis-Pstrusinska et al. aus Polen, zeigten nur 8 von 1006 Patienten ein ANV (0,8%) [58], Ibadin berichtet über einen Patienten mit ANV bei 58 Patienten mit NeS (1,7%) [48]. Bei Gulati et al. waren dagegen 17,5% von allen biopsierten Patienten bei Erstmanifestation niereninsuffizient. Die unterschiedlichen Anzahlen begründen sich durch die verschiedenen Studiendesigns und -settings.

Auch wenn weltweit die Inzidenz des NeS tendenziell höher liegt als die von uns erzielte, so ist die Zahl im europaweiten Vergleich und verglichen mit anderen kaukasischen Einwohnergebieten, als realistisch einzustufen.

Mit 81,3% der Patienten, waren relativ viele Kinder steroidsensibel, der Anteil der Patienten mit FSGS an allen Patienten war mit nur 6,6% recht gering. Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter waren ähnlich wie in der Literatur beschrieben.

Um Risiken bereits frühzeitig zu erkennen und Therapiemaßnahmen gezielter einzusetzen, wäre eine längere Untersuchungsperiode sowie eine zusätzliche Dokumentation von klinischen Merkmalen und Laborparametern der Patienten nützlich.

5 Zusammenfassung

Die Inzidenz des Nephrotischen Syndroms (NeS) im Kindesalter konnte in Deutschland bislang nur geschätzt werden. Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe von ESPED die Inzidenz und Epidemiologie der Erstmanifestationen des NeS im Kindesalter in den Jahren 2005 und 2006 in Deutschland zu ermitteln. Anhand einer exemplarischen Telefonumfrage sollten Fälle erfasst werden, die der ESPED-Umfrage entgehen.

Es wurden in den beiden Jahren insgesamt 444 Patienten mit Erstmanifestation bei ESPED gemeldet. 347 Fragebögen konnten ausgewertet werden, womit die Inzidenz des NeS in Deutschland bei mindestens 1,2/100000 liegt. **Die maximale Inzidenz wird nach Analyse der Telefonumfrage und der Meldestatistik auf 1,8/100000 hochgerechnet.**

Das mittlere Alter bei Erstmanifestation lag bei 5,5 Jahren. Es ergab sich ein Geschlechterverhältnis von Jungen zu Mädchen von 1,8:1. 32,6% der Patienten hatten Migrationshintergrund. Die mittlere Liegedauer betrug 15,5 Tage, wobei jüngere Kinder signifikant länger im Krankenhaus blieben. 81,3% waren steroidsensibel, 14,7% steroidresistent, 3,5% Patienten wurden nicht mit Steroiden behandelt. Kinder, die 8 Jahre und älter waren, waren signifikant häufiger steroidresistent als jüngere Kinder ($p=0,023$). Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug bei Kindern mit steroidresistentem NeS (SRNS) 1,3:1, bei Kindern mit steroidsensiblen NeS (SSNS) 1,8:1. Kinder mit SRNS hatten eine signifikant längere Liegedauer als Kinder mit SSNS (25,2 Tage vs. 13,3 Tage, $p<0,001$). Eine Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN) war bei den 76 biopsierten Kindern (21,9%) die häufigste histologische Diagnose, gefolgt von der Fokalen Segmentalen Glomerulosklerose (FSGS). Eine FSGS kam bei Kindern ab 10 Jahren signifikant häufiger vor ($p=0,029$). Das Verhältnis männlich zu weiblich bei FSGS betrug 1:1,9, somit haben Mädchen ein 3,3-fach erhöhtes Risiko für eine FSGS bei Erstmanifestation. 19 Patienten hatten ein sekundäres NeS, die meisten im Rahmen einer Purpura Schönlein Hennoch oder einer Streptokokken-Infektion.

Bei etwa einem Drittel aller Patienten kamen Komplikationen vor. Patienten mit SRNS hatten signifikant häufiger Komplikationen ($p=0,004$), insbesondere bakterielle Infektionen ($p=0,013$), Hypertonus ($p<0,001$), Harntraktinfektionen ($p<0,001$) und akutes Nierenversagen ($p=0,007$). Kinder mit FSGS hatten häufiger bakterielle Infektionen

($p=0,01$) und einen Hypertonus ($p<0,001$).

In der Telefonumfrage wurde bewiesen, dass nur wenige Kinder ohne das Hinzuziehen einer Kinderklinik behandelt werden und auf diesem Wege der Umfrage entgehen.

Die Einrichtung eines bundesweiten Kinder-Nephrose-Registers wäre sinnvoll, um in Zukunft Studien bezüglich Diagnostik und Therapie mit weniger Aufwand durchführen zu können mit dem Ziel, auf Dauer die Komplikationsrate zu senken und die Prognose der Erkrankung zu verbessern.

6 Anhang

Anschreiben:

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

ERSTMANIFESTATION DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS IM KINDES- UND JUGENDALTER

Anschrift der meldenden Klinik

Dr. I. Franke & Frau Drd. C. Lawrenz
Pädiatrische Nephrologie
und angeborene Stoffwechselekrankungen
Zentrum für Kinderheilkunde
Rheinische Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn
Adenauerallee 119
53113 Bonn
Fon: 0228-287-33333 Fax: 0228-287-33444
ingo.franke@uni-bonn.de

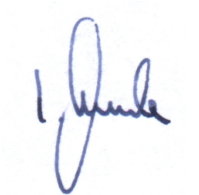
Bonn, den XX.XX.XXXX

Sehr geehrte(r) Herr/ Frau,

vielen Dank für die Meldung vom XX.XX.XXXX ihres Patienten mit Erstmanifestation eines Nephrotischen Syndroms vom [Meldemonat].

Anbei legen wir Ihnen unseren kurzen Fragebogen und unser Exposé. Für Rückfragen stehen wir Ihnen unter der oben angegebenen Telefonnr. und Emailadresse jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Dr. I. Franke

Frau Drd. C. Lawrenz

Fragebogen:

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

ERSTMANIFESTATION DER NEPHROTISCHEN SYNDROME IM KINDES- UND JUGENDALTER

Dr. I. Franke Pädiatrische Nephrologie und angeborene Stoffwechselerkrankungen Zentrum für Kinderheilkunde Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 53113 Bonn	← Bitte senden Sie den ausgefüllten ← Fragebogen an nebenstehende ← Adresse. Rückfragen bitte an: ingo.franke@uni-bonn.de Fon: 0228-287-3333 Fax: 0228-287-3444
--	--

Berichtende Kinderklinik:

Ansprechpartner für evtl. Rückfragen:

Name:

 ...
 Tel.:

Patientendaten

Fall-Nr: _____ Alter (bei Erkrankung): [__] Jahre, [__] Monate
 (von uns zugewiesene Geschlecht: [] ♂
 bitte vermerken) [] ♀

Ethnischer Ursprung:

[] Deutsch [] Türkisch [] Italienisch [] Jugoslawisch [] Griechisch
 [] Polnisch [] Anderer *wenn ja, welcher...*

Anamnese

Aufnahmedatum: [__].[__].[__]
 Entlassungsdatum: [__].[__].[__]

Diagnose

Steroidsensibles N.S. [] ja [] nein
 Steroidresistentes N.S. [] ja [] nein
 (Biopsie) [] ja [] nein *wenn ja, welche Histologie...*

Primäres N.S. (idiopathisches N.S.) ja nein
 Sekundäres N.S. ja nein *wenn ja, welches...*
 (z.B. SLE, Sichelzellanämie, Endokarditis, etc.)

Komplikationen

Peritonitis ja nein
 Phlegmone ja nein

Andere bakterielle Infektionen ja nein *wenn ja, welche...*

Thrombosen:

(Venös) ja nein *wenn ja, wo...*

(Arteriell) ja nein *wenn ja, wo...*

Andere Komplikationen bei Erstmanifestation ja nein *wenn ja, welche...*
 (akutes Nierenversagen, Diarrhoe, Hypothyreose, etc.)

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

<p>Wenn Sie es wünschen, dann können Sie uns auch den anonymisierten Arztbrief des Patienten übersenden.</p>

Exposé:

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

ERSTMANIFESTATION DES NEPHROTISCHEN SYNDROMS IM KINDES- UND JUGENDALTER

Ziel:

1. Erfassung der Inzidenz der nephrotischen Syndrome bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr und ihrer Initialbehandlung
2. Erfassung der Inzidenz der häufigsten Komplikationen des nephrotischen Syndroms, insbesondere Infektionen und Thrombosen

Studienleiter: Dr. I. Franke

Tel: 0228-287-33333

Fax: 0228-287-33444

e-mail: ingo.franke@uni-bonn.de

Pädiatrische Nephrologie
 und angeborene Stoffwechselerkrankungen
 Abtl. für Allgemeine Pädiatrie und Poliklinik
 Zentrum für Kinderheilkunde
 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
 Adenauerallee 119
 53113 Bonn

für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie (APN)

Studiendauer: 2 Jahre

Hintergrund: Das nephrotische Syndrom ist eine seltene Erkrankung im Kindes- und Jugendalter, die auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden kann und mit einer unterschiedlichen Histologie einhergeht. Die Inzidenz dieser Erkrankung ist abhängig von der geographischen Lage und der ethnischen Zugehörigkeit. Es lassen sich immunsuppressivasensible von –resistenten Formen unterscheiden.

Patienten mit nephrotischem Syndrom haben ein erhöhtes Risiko an Infektionen, wie

z. B. der Peritonitis, zu erkranken. Ebenso ist das Risiko einer Thrombose erhöht. Insbesondere Patienten mit einem steroidresistenten Nephrotischen Syndrom

oder solche mit häufigen Rezidiven erleiden gehäuft lebensbedrohliche Komplikationen.

Es ist vorstellbar, dass die Häufigkeit einzelner Formen des nephrotischen Syndroms, wie auch bei anderen Immunopathien, variable ist oder zugenommen hat.

Die Inzidenz des nephrotischen Syndroms ist in Europa und Nordamerika bislang nur in einzelnen Gebieten, wie dem Osten Englands oder dem Osten Kanadas, gut bekannt. Für Deutschland fehlen diese epidemiologischen Zahlen, was insbesondere für die Planung und Durchführung von Therapiestudien von Nachteil ist.

Alle bisherigen epidemiologischen Studien zur Häufigkeit des nephrotischen Syndroms unterscheiden nach ethnischer Herkunft der Patienten. Zum 31.12.2003 leben in Deutschland 7.334.765 Ausländer. Die Anzahl der Kinder pro Familie ist in ausländischen Familien höher als in deutschen Familien. Es erscheint deshalb sinnvoll auch in Deutschland den ethnischen Ursprung der Patienten zu erheben.

Fragestellungen: 1. Erfassung der Inzidenz der unterschiedlichen Formen des nephrotischen Syndroms unter Berücksichtigung der ethnischen Zugehörigkeit
 2. Erfassung der Inzidenz der Komplikationen des nephrotischen Syndroms

Falldefinition: Kinder und Jugendliche mit Erstmanifestation eines nephrotischen Syndroms bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.

Das nephrotische Syndrom ist definiert durch:

- Hypalbuminämie (< 25 g/l)
- große Proteinurie (> 40 mg/m²/Std., entsprechend 1 g/ m²/d)
- Ödeme

Logistik: Melden Sie bitte jeden Patienten bis zum vollendeten 17. Lebensjahr mit Erstmanifestation eines nephrotischen Syndroms.

7 Literaturverzeichnis

1. Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet* 2003; 362: 449-450
2. Adhikari M, Coovadia HM, Chrystal V, Morel-Maroger L. Absence of `true` minimal change nephrotic syndrome in African children in South Africa. *J Trop Med Hyg* 1983; 86: 223-228
3. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1289-1292
4. Al-Rasheed SA, Al-Mugeiren MM, Al-Salloum AA, Al-Sohaibani MO. Childhood Renal Diseases in Saudi Arabia. A Clinicopathological Study of 167 Cases. *Int Urol Nephrol* 1996; 28: 607-613
5. Alwadhi RK, Mathew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy but presenting with infection. *J Peadiatr Child Health* 2004; 40: 28-32
6. Anochie I, Eke F, Okpere A. Childhood Nephrotic Syndrome: Change in Pattern and Response to Steroids. *Journal of the National Medical Association* 2006; 98: 1977-1981
7. Asinobi AO, Gbadegesin RA, Ogunkunle OO. Incresed steroid responsiveness of young children with nephrotic syndrome in Nigeria. *Annals of Tropical Paediatrics* 2005; 25: 199-203
8. Bagga A, Mantan M: Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005; 122: 13-28
9. Baqi N, Singh A, Balachandra S, Ahmad H, Nicastrì A, Kytinski S, Homel P, Tejani A. The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 105-107
10. Batinic D, Scukanec-Spoljar M, Milosevic D, Subat-Dezulović M, Saraga M, Delmis J, Puretić Z, Czvitkovic-Kuzmić A, Skitarelić N, Spajic M, Nizić L, Vrljicak K, Matković M, Kniewlald H, Batinić D, Grković L, Borojević I, Flajsman S, Kosuljandić-Vukić D, Marić S, Ljubanović D. Clinical and histological characteristics of biopsy proven renal diseases in Croatia. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 361-364

11. Behrmann RE, Kliegmann RM, Jenson HB. Nephrotic Syndrome, in: Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004: 1753-1758
12. Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Nephrotic Syndrome in South African Children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 429-434
13. Bircan Z, Yilmaz AY, Katar S, Vitrinel A, Yildirim M. Childhood idiopathic nephrotic syndrome in Turkey. *Pediatrics International* 2002; 44: 608-611
14. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-1890
15. Boyer O, Moulder JK, Somers MJG. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1159-1166
16. Brodehl J. Zum Wandel des Nephrose-Begriffs seit Noeggerath. *Klin Pädiat* 1977; 189: 199-206
17. Buuren AJ, Bates WD, Muller N. Nephrotic Syndrome in Namibian Children. *S Afr Med J* 1999; 89: 1088-1091
18. Cattran DC, Rao P. Long-Term Outcome in Children and Adults With Classic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 72-79
19. Chesney, Russel W. MD. The idiopathic Nephrotic Syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 158-164
20. Choi IJ, Joeng HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, Ha SK, Lee HY, Kim PK. An Analysis of 4514 Cases of Renal Biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 2001; 42: 247-254
21. Churg H, Habib R, White RHR. Pathology of the Nephrotic Syndrome in Childhood. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 20: 1299-1302
22. Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138-142
23. Coovadia HM, Adhikari M, Morel-Maroger L. Clinico-Pathological Features of the Nephrotic Syndrome in South African Children. *Quart J Med* 1979; 189: 77-91
24. Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch Schönlein Purpura. *Ann Med Interne* 1999; 150: 143-150
25. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, Swetschin H, Cameron JS, Chantler C. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in

- children. *Br Med J* 1977; 2: 11-14
26. Davutoglu M, Ece A, Bilici M, Dagli A. Steroid responsiveness of children with idiopathic nephrotic syndrome in southeastern region of Turkey. *Ren Fail* 2007; 29: 855-859
 27. De Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 295-266
 28. Doe JY, Funk M, Mengel M, Doehring E, Ehrich JHH. Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for `tropical nephrotic syndrome`. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 672-676
 29. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic Syndrome in Childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-639
 30. Egli F, Elmiger P, Stalder G. Thrombosis as a complication of nephrotic syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1973; 30: Suppl: 20-21
 31. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-361
 32. Eke FU, Eke NN. Renal disorders in children: a Nigerian study. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 383-386
 33. Elzouki AY, Amin F, Jaiswal OP. Primary nephrotic syndrome in Arab children. *Arch Dis Child* 1984; 59: 253-255
 34. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux M-F, Landais P et al: Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: From Childhood to Adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 550-557
 35. Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J: High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child*; 60:1018-1020
 36. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is There Really an Increase in Non-Minimal Change Nephrotic Syndrome in Children? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1107-1113
 37. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Kroiss S, Karle S, Brandis M, Hildebrandt F. Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol* 12: 374-378

38. Goresek MJ, Lebl MH, FRCP(C), Nelson JD. Peritonitis in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 1988; 81: 849-856
39. Gulati S, Kher V, Gupta A, Arora P, Rai PK, Sharma RK. Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 431-434
40. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, et al. Steroid Resistant Nephrotic Syndrome : Role of Histopathology. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 55-60
41. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A. Changing Trends of Histopathology in Childhood Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 646-650
42. Gulati S, Sural S, Sharma RK et al.: Spectrum of adolescent-onset nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1045-1048
43. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 740-750
44. Hendrickse RG: Epidemiology and prevention of kidney disease in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980; 74: 8-16
45. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL. Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 678-682
46. Hodson E, Fletcher J, Willis N, Craig J. Epidemiological study of childhood nephrotic syndrome in children in Australia. Further analysis in progress.
47. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisey-Grove D, Klein J. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 17-23
48. Ibadin MO, Abiodun PO. Epidemiology and Clinicopathologic Characteristics of Childhood Nephrotic Syndrome in Benin-City, Nigeria. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 235-238
49. Ingulli E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 393-397
50. International Study of Kidney Disease in Children. Minimal Change Nephrotic Syndrome in Children: Deaths During the First 5 to 15 Years` Observation. *Pediatrics* 1984; 73: 497-50
51. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic Syndrome in Children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of

- diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165
52. International Study of Kidney Disease in Children. 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
53. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 412-415
54. Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 467-470
55. Kari JA. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002; 23: 317-323
56. Kasahara T, Hayakawa H, Okubo S, Okugawa T, Kabuki N, Tomizawa S, Uchiyama M. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatr Int* 2001; 43: 364-367
57. Kelsch RC, Sedman AB. Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review* 1993; 14: 30-38
58. Kilis-Pstrusinska K, Zwolinska D, Musial K. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pol Merkur Lekarski* 2000; 8: 462-464
59. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 1275-1281
60. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Halman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-548
61. Kumar J, Gulati S, Sharma PA, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 657-660
62. Landau D, Oved T, Geiger D, Abizov L, Shalev H, Parvari R. Familial steroid-sensitive nephrotic syndrome in Southern Israel: clinical and genetic observations. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 661-669
63. Lewis MA, Baildom EA, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic Syndrome: From toddlers to twenties. *Lancet* 1989; 4: 255-259
64. Lilova, MI, Velkovski, IG, Topalov, IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 74-78

65. Liponski I, Cochat P, Gagnadoux MF, Parchoux B, Niaudet P, David L, Broyer M. Bacterial infections in the nephrotic syndrome during childhood. *Presse Med* 1995; 24: 19-22
66. Loghman-Adham M, Siegler RL, Pysher TJ. Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47: 76-80
67. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981; 70: 227-233
68. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 314-317
69. McKinney PA, Feltbower, RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1040-1044
70. Mehls O, Andrassy K, Konderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr* 1987; 110: 862-867
71. Na YW, Yang HJ, Choi JH, Yoo KH, Hong YS, Lee JW, Kim SK. Effect of Intrauterine Growth Retardation on the Progression of Nephrotic Syndrome. *Am J Nephrol* 2002; 22: 463-467
72. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Prahlad N: Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 286-288
73. Nammalwar BR, Vijaykumar M, Prahlad N, Dilipkumar VJ. Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: Is Sustained Remission Attainable *Indian Pediatrics* 2006; 43: 39-43
74. Niimi K, Ide K, Tsuru N. Five cases of acute poststreptococcal glomerulonephritis with acute renal failure and nephrotic syndrome. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2002; 44: 29-33
75. Nong BR, Huang YF, Chuang CM, Liu CC, Hsieh KS. Fifteen-year experience of children with Henoch-Schönlein purpura in southern Taiwan 1991-2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 371-376
76. Özkaya N, Çakar N, Ekim M, Kara N, Akkök N, Yalçinkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatrics International* 2004; 46: 436-438
77. Okoro BA, Okafor HU, Nnoli LU. Childhood nephrotic syndrome in Enugu, Nigeria.

- West Afr J Med 2000; 19: 137-141
78. Orta-Sibu N, Lopez M, Moriyon JC, Chavez JB. Renal Diseases in children in Venezuela, South America. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 566-569
79. Overturf GD: American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 367-76
80. Oyemade OA, Lukanmbi FA, Osotimehin BO, Dada OH. Biochemical hypothyroidism in Nigerian children with nephrotic syndrome. *Ann Trop Paediatr* 1983; 3: 93-96
81. Plank C, Östreicher I, Dittrich K, Waldherr R, Voigt M, Amann K, Rascher W, Dötsch J. Low birthweight, but not postnatal weight gain, aggravates the course of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1881-1889
82. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1594-1602
83. Roberts L, Balkaran BN, Asgarali Z, Mohammed W, Khan-Hosein J. Nephrotic Syndrome in Trinidadian Children. *West Ind Med J* 1996; 45: 92-94
84. Rothenberg MB, Heymann W. The Incidence of the Nephrotic Syndrome in Children. *Pediatrics* 1957; 19: 446-452
85. Schlegel M. Thromboembolic Risk and Complications in Nephrotic Children. *Seminars of Thrombosis and Hemostasis* 1997; 23: 271-280
86. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The Nephrotic Syndrome. Its Incidence and Implications for the Community. *Amer J Dis Child* 1968; 116:623-632
87. Schnaper HW. Immunization practices in childhood nephrotic syndrome: a survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 4-6
88. Schwartz MW, Schwartz GJ, Cornfeld D. A 16-Year Follow-up Study of 163 Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 1974; 54: 547-552
89. Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014-1017
90. Sheu JN, Chen JH. Nephrotic Syndrome in Children with Intrauterine Growth Retardation. *Am J Kidney Dis* 2001; 5: 909-914
91. Siegel N, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP. Long-term follow-up of children with

- steroid-responsive nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1972; 81: 251-258
92. Simpson AK, Wong W, Morris MC. Pediatric nephrotic syndrome in Auckland, New Zealand. *J Peadiatr Child Health* 1998; 34: 360-362
93. Singhal PC, Malik GH, Narayan G, Khan AS, Bhusnurmath S, Datta BN. Prognosis of poststreptococcal glomerulonephritis: Chandigarh study. *Ann Acad Med Singapore* 1982; 11; 36-41
94. Sorof JM, Hawkins EP, Brewer ED, Boydston II, Kale RS, Powell DR. Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 764-768
95. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 13-18
96. Swaby ED, Shah DJ, Williams WW. Clinico-pathological study on the nephrotic syndrome in Jamaican children. *West Indian Med J* 1984 33: 97-105
97. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Rohlinger A, Fervenza FC. Changing Incidence of Glomerular Disease in Olmsted County, Minnesota: A 30-Year Renal Biopsy Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 1: 483-487
98. Takeda A, Matsutani H, Niimura F, Ohgushi H. Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 740-741
99. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. 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
100. Taylor B, Andrews N, Stowe J, Hamidi-Manesh L, Miller. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92: 887-889
101. Thomson PD. Renal Problems in black South African children (Occasional survey). *Pediatr Nephrol* 1997 11: 508-512
102. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RHR, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 16: 368-370
103. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M, Danon S, Bensman A. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1107-1113

104. Van Wijk JAE, El Bakkali L, Rodrigues Pereira. Idiopathic nephrotic syndrome in the Netherlands in 2003-2004: results of a nation wide registration. Unpublished data.
105. Vogl W, Renke M, Mayer-Eichberger D, Schmitt H, Bohle A. Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults. *Nephron* 1986; 44: 58-65
106. Waldherr R, Ritz E. Edmund Randerath (1899-1961): Experimental proof for the glomerular origin of proteinuria. *Kidney Int* 1999; 56: 1591-1596
107. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1: 1353-1359
108. Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 337-341
109. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 529-537
110. Yap HK, Han EJS, Heng C-K, Gong W-K. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1049-1052
111. Zaki M, Helin I, Manandhar DS, Hunt MC, Khalil AF. Primary nephrotic syndrome in Arab children in Kuwait. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 218-222

Internetseiten:

Statistisches Bundesamt Deutschland, 2008:

-https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/dWerteabruf_Page;jsessionid=2208252EE46F77104F992F3563BA185A.tc21

Zugriffsdatum 17.08.2008 (Tabelle: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre)

-<https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1018555>

Zugriffsdatum 17.08.2008 (Leben in Deutschland- Ergebnisse des Mikrozensus

2005- Pressebroschüre)

-<https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1020313>

Zugriffsdatum: 17.08.2008 (Bevölkerung mit Migrationshintergrund - Ergebnisse des Mikrozensus 2005 - Fachserie 1 Reihe 2.2 – 2005)

Heinrich, Beate, ESPED, 1999-2008:

-<http://www.esped.uni-duesseldorf.de/>: Arbeitsweise von ESPED.

Zugriffsdatum: 17.08.2008

-<http://www.esped.uni-duesseldorf.de/>: ESPED-Jahresbericht 2005 und 2006.

Zugriffsdatum: 17.08.2008

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. M.J. Lentze, Direktor der Abteilung für allgemeine Pädiatrie und Poliklinik des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn, für die freundliche Überlassung des Themas der Promotion.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. I. Franke, Leiter der Sektion Pädiatrische Nephrologie und Oberarzt der Abteilung für allgemeine Pädiatrie und Poliklinik des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn, für die hervorragende und geduldige Betreuung, Motivation und Anleitung bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner Arbeit.

Danken möchte ich auch Frau Ulla Aberfeld, ehemals Oberschwester der Nephrologischen Ambulanz, für ihre großzügige Hilfsbereitschaft und ihre herzliche Unterstützung.

Frau Beate Heinrich vom ESPED-Zentrum in Düsseldorf gilt mein Dank für die freundliche und gute Zusammenarbeit, sowie das stets pünktliche Zusenden der Meldungen.

Herrn Höller danke ich für die statistische Beratung und Herrn Granath für die Hilfe bei der Installation von SPSS.

Schließlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden herzlich danken, die durch ihre anhaltende Begleitung und Motivation einen großen Beitrag zur Fertigstellung der Arbeit geleistet haben.