

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. A. Kramer)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Epidemiologische Analyse von Ursachen der chronischen
Niereninsuffizienz und des Verlaufs der Glomerulonephritis bei
dialysepflichtigen Kindern als Fragestellung der Community Medicine

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
2000

vorgelegt von: Adrienne Akindes
geb. am: am 05.03.1962
in Allada/Republik Benin

für Charbel und Laurel

Dekan: Prof. Dr. med. R. Biffar
1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Kramer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Schneeweiß
3. Gutachter:
Tag der Disputation: 21.06.2000

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	6
1.1. Zielstellung	6
1.2. Bedeutung der Glomerulonephritis (GN) im Kindesalter.....	7
1.3. Einteilung der Glomerulopathien.....	8
1.3.1. Klinische Klassifikation	8
1.3.1.1. Nephritisches Syndrom.....	9
1.3.1.2. Nephrotisches Syndrom (NS)	10
1.3.2. Histologische Klassifikation.....	10
1.4. Ätiologie und Pathogenese der Glomerulopathien	13
1.5. Entstehung und Prognose der Chronischen Niereninsuffizienz (CNI).....	15
2. Eigene Untersuchungen.....	17
2.1. Methodik	17
2.1.1. Untersuchungsumfang und untersuchte Parameter.....	17
2.1.2. Auswertung.....	19
2.2. Ergebnisse.....	19
2.2.1. Auswertung ausgewählter Patienten mit GN und CNI	19
2.2.2. Klassifikation der glomerulonephritischen Formen (nach Remmele, (1997)	20
2.2.3. Aufgliederung der Patienten nach Art des Beginns und Verlaufs der Krankheit	
.....	22
2.2.4. Altersverteilung.....	22
2.2.5. Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz	27
2.2.6. Vorausgehende Erkrankungen.....	28
2.2.7. Begleiterkrankungen bei GN	29
2.2.8. Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	30
2.2.9. Laborparameter.....	32
2.2.10. Erkrankungsverlauf.....	36
2.2.10.1. Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI bei Patienten der	
Gruppe A	36
2.2.10.2. Zeitraum zwischen Beginn der CNI und Beginn der Dialyse (präterminale	
Phase) bei Patienten der Gruppe A	42
2.2.10.3. Patienten mit normalen bzw. gering erhöhten Serumkreatinin-werten (Gruppe	
A) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (DS)	44
2.2.10.4. Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin (Gruppe B) zum Zeitpunkt der	
Diagnosestellung.....	45
2.2.10.5. Zeitraum zwischen Dialyse und Transplantation (Wartezeit)	46
2.2.10.6. Ergebnisse der Nierentransplantation in Abhängigkeit von der	
Dialysemethode und der Dauer der Dialyse.....	48
2.2.10.7. Ursachen der Transplantatfunktionsstörungen im ersten Transplantat.....	49
2.2.10.8. Erkrankungsschwere und Mortalität.....	51
2.2.10.9. Überlebenschancen der GN-Patienten.....	57
2.2.10.10. Besonderheiten in den einzelnen Gruppen.....	63
3. Diskussion und Schlußfolgerungen.....	66
3.1. Anteil der GN am Zustandekommen der CNI.....	67
3.2. Bedeutung der Glomerulopathien	69
3.3. Verlauf der Glomerulopathien.....	79
3.4. Funktionsstörungen der Transplantate.....	86
3.5. Schlußfolgerungen aus der epidemiologischen Analyse.....	91
4. Zusammenfassung	94
5. Literaturverzeichnis	97
6. THESEN	107
7. ANHANG.....	113

Abkürzungsverzeichnis

CMV	Cytomegalievirus
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
cNS	congenitales Nephrotisches Syndrom
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
GN	Glomerulonephritis
HD	Hämodialyse
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
MesPGN	Mesangioproliferative Glomerulonephritis
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
MS	Mesangiumsklerose
NI	Niereninsuffizienz
NS	Nephrotisches Syndrom
PD	Peritonealdialyse
PN	Pyelonephritis
RPGN	Rapid progressive Glomerulonephritis
Tx	Transplantation (Nierentransplantation)

1. Einleitung

1.1. Zielstellung

Die GN im Kindesalter stellt ein vorrangiges kindernephrologisches Problem besonders in Hinsicht auf das Zustandekommen der CNI dar.

Die nachstehende Untersuchung unter Verwendung von Daten des Kinderdialysezentrums der Charité für einen Zeitraum von 22 Jahren ist als retrospektiver epidemiologischer Beitrag zur Problematik der kindlichen GN zu sehen. Im Vordergrund der Auswertung standen folgende Aspekte:

- ?? Anteil der Kinder mit GN am Zustandekommen der CNI (siehe 2.2.5),
- ?? Bedeutung und Krankheitsverlauf der einzelnen GN-Formen (siehe 2.2.10. sowie 3.2. und 3.3.),
- ?? Feststellung des Zeitraums zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der CNI (siehe 2.2.10.1), zwischen CNI und Dialysebeginn (siehe 2.2.10.2.) sowie zwischen Dialysebeginn und Nierentransplantation (siehe 2.2.10.5.),
- ?? Ermittlung von Faktoren, die den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI beeinflussen können (siehe 2.2.10.1 sowie 3.3.),
- ?? Analyse des Verlaufs der Krankheit nach Nierentransplantation (siehe 2.2.10.6 und 2.2.10.7. sowie 3.4.),
- ?? Ableitung von Schlußfolgerungen aus der epidemiologischen Analyse für die Betreuung von Kindern mit GN als Anliegen der Community Medicine (siehe 3.),
- ?? Überprüfung der Fragestellung, ob die GN anders als die Fehlbildung der Nieren und harnableitenden Wege mit bzw. ohne Pyelonephritis verläuft (siehe 2.2.8., 2.2.10.8. und 3.3.).

1.2. Bedeutung der Glomerulonephritis (GN) im Kindesalter

In der nephrologischen Praxis sind bis heute die mit den chronischen Glomerulopathien verbundenen Probleme weitgehend ungelöst. Das Hauptproblem besteht im kontinuierlichen Funktionsverlust der Nieren bereits im Kindesalter und der daraus resultierenden CNI.

Nephropathien treten häufig im Kindesalter auf. Sie stehen an dritter bis vierter Stelle aller pädiatrischen Erkrankungen (GROSSMANN, 1985). Die häufigste kindliche Nierenerkrankung stellt die Pyelonephritis dar, gefolgt von den Glomerulopathien (BRASS, 1979; KRÖGER, 1979).

Jährlich erkranken 0,5% aller Kinder an einer Nephropathie, davon aber nur 5% an einer Glomerulopathie (GROSSMANN, 1985). Für das Zustandekommen der CNI stehen die Glomerulopathien mit 27% bis 35% (BULLA et al. 1977; BROYER et al. 1980; REISS, 1990; OFFNER und HOYER, 1993; LOIRAT et al. 1994; DIENES et al. 1995; KAMOUN und LAKHOUA, 1996; KUNIKATA et al. 1996) jedoch an der ersten Stelle. Nach Angabe der Europäischen Dialyse- und Transplantationsgesellschaft (EDTA) erreichen in Deutschland jährlich 5/1 000 000 Kinder im Alter von 0 bis 15 Jahren das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz (BROYER et al. 1993). Nach der Untersuchung von REISS (1990) führen bei jungen Patienten kongenitale und hereditäre Nephropathien in mehr als der Hälfte der Fälle zu einer CNI. Im späteren Schulalter beobachtet man eine Zunahme des Anteils der Patienten mit einer GN am Zustandekommen der terminalen NI.

Der Übergang der GN in eine CNI kann rasch oder langsam progredient erfolgen. Jedoch führt eine GN nicht immer zur CNI (CAMERON, 1972; WOLF et al. 1987).

Klinisch geht die GN mit Hämaturie und/oder Proteinurie (Zylindrurie) einher. Verläufe mit Hypertonie und/oder nephrotischem Syndrom werden beobachtet.

Anhand des klinischen Bildes ist es nur begrenzt möglich, auf die histologische Form der GN zu schließen. In einigen Fällen führen schon die klinischen Befunde (Hypertonie, Proteinurie und Hämaturie; Anämie und akutes Nierenversagen; Proteinurie und Schwerhörigkeit bzw. Proteinurie und Ödem zum Zeitpunkt der Geburt; Proteinurie nach einer Systemerkrankung) zur Diagnose. Meist ist aber eine Nierenbiopsie für die Zuordnung zu einer histologischen GN-Form erforderlich.

Ebenso kann anhand der Klinik nur eine begrenzte Aussage zur Prognose der GN gemacht werden. Oft bleibt dem in der Praxis tätigen Nephrologen nur die Möglichkeit, sich auf die Behandlung der sekundären Probleme, z.B. Bluthochdruck, zu konzentrieren. Gerade in Bezug auf die Proteinurie gibt es unterschiedliche Therapieversuche, die nur im Einzelfall erfolgreich sind.

1.3. Einteilung der Glomerulopathien

1.3.1. Klinische Klassifikation

Die GN geht mit vielseitigen Symptomen einher. Je nach Symptomkomplex unterscheidet man die akute Glomerulonephritis bzw. das nephritische Syndrom, das nephrotische Syndrom, Mono- bzw. Oligosymptomatik mit

isolierter persistierender Proteinurie, isolierter Hämaturie oder Proteinurie und Hämaturie (BRODEHL, 1983; GROSSMANN, 1985).

1.3.1.1. Nephritisches Syndrom

Diese Diagnose basiert auf dem Auftreten von mindestens 2 der in Tabelle 1 zusammengefaßten Kriterien.

Tabelle 1: Kriterien für das nephritische Syndrom (nach BRODEHL, 1983)

Erythrozyturie	>10 Erythrozyten / μ l
Proteinurie	>0,1 g/m ² /d
Hypertonie	>95. Perzentile
Kreatinin-Clearance	<80 ml/min/1,73 m ²
Ödeme	mäßig

Dieses Krankheitsbild soll bei 8% aller nephrologisch betreuten Kinder vorkommen, wobei Jungen häufiger als Mädchen betroffen sind (BÖKENKAMP et al. 1992). Hinter dem Symptomkomplex nephritisches Syndrom verbergen sich nicht nur die GN, sondern auch die interstitiellen Nierenerkrankungen wie z.B. die interstitielle Nephritis und die PN.

Die Prognose des nephritischen Syndroms ist stark von den histologischen Veränderungen an den Nieren abhängig. BÖKENKAMP et al. (1992) beobachteten bei 16% der Patienten den Übergang in eine terminale NI.

Eine besondere Form des nephritischen Syndroms ist das „nephritische Syndrom mit nephrotischem Einschlag“, gekennzeichnet durch große Proteinurie und massive Ödeme (EHRICH und WURSTER 1985).

1.3.1.2. Nephrotisches Syndrom (NS)

Das NS ist definiert als große Proteinurie ($>1\text{g/m}^2$ Körperoberfläche (KO)/d) mit Hypalbuminämie, Dysproteinämie, Hypercholesterolämie (bzw. Hyperlipoproteinämie) und Ödemen (Tab. 2).

Tabelle 2: Kriterien des NS (GROSSMANN, 1985)

Proteinurie	$>1\text{g/m}^2$ KO/d
Oligurie (nie Anurie)	(fakultativ)
Zylindrurie	hyaline
Hypalbuminämie	$<25\text{g/l}$
Ödeme	massiv

Jährlich treten 2-4 Neuerkrankungen /100 000 Kinder unter 16 Jahren auf (EGLI, 1978). Für die idiopathische Form des NS ist die Prognose günstig.

1.3.2. Histologische Klassifikation

Diese Einteilung erfolgt gemäß WHO-(1982; REMMELE 1997):

I. Primäre Glomerulopathien (Glomerulonephritiden)

- A. Minimale Glomerulusveränderungen
- B. Fokal-segmentale Glomerulopathien
- C. Diffuse Glomerulonephritiden (GN)

1. Membranöse GN

2. Proliferative GN

- Mes PGN
- Endokapillär-proliferative GN
- Membranoproliferative (mesangiokapilläre) GN Typ I und III
- GN mit dichten intramembranösen Depots

3. Sklerosierende GN

D. Nicht-klassifizierbare GN

II. GN bei Systemerkrankungen

- A. Systemischer Lupus erythematoses
- B. Purpura Schönlein-Henoch
- C. IgA-GN (Morbus Berger)
- D. Goodpature-Syndrom
- E. GN bei systemischen Infektionen: Septikämie, bakterielle Endokarditis, Shunt-Nephritis, Syphilis
- F. Parasitäre Nephropathien (Malaria, Schistosomiasis, Strongyloides)

III. Glomeruläre Veränderungen bei vaskulären Erkrankungen

- A. Periarteriitis nodosa
- B. Wegener'sche Granulomatose
- C. Thrombotische Mikroangiopathie
 - Hämolytisch urämisches Syndrom
 - Thrombotische thrombozytopenische Purpura
- D. Glomeruläre Thrombose (intravasale Gerinnung)
- E. Benigne Nephrosklerose
- F. Maligne Nephrosklerose
- G. Sklerodermie

IV Glomeruläre Veränderungen bei metabolischen Erkrankungen

- A. Diabetische Glomerulosklerose
- B. Amyloidose
- C. Nephropathie bei Dysproteinämien
 - Multiples Myelom
 - Morbus Waldenström
 - Kryoglobulinämie
- D. Nephropathie bei Lebererkrankungen
- E. Nephropathie bei Sichelzellenanämie
- F. Nephropathie bei zyanotischen Herzfehlern und pulmonaler Hypertonie

V. Hereditäre Nephropathien

- A. Alport-Syndrom
- B. Benigne rekurrende Hämaturie (Syndrom der dünnen Basalmembranen)
- C. Nagel-Patella-Syndrom (hereditäre Onycho-Osteodysplasie)
- D. Kongenitales nephrotisches Syndrom (Finnischer Typ)
- E. Diffuse mesangiale Sklerose
- F. Morbus Fabry und andere Lipidosen

VI. Andere Glomerulopathien

- A. Präeklampsische Nephropathie
- B. Strahlennephritis

VII. Endstadium-Niere

VIII. Glomeruläre Veränderungen im Nierentransplantat.

Elektronenmikroskopische Untersuchung und Immunhistologie stellen ergänzende Methoden zur genaueren Beurteilung der glomerulären Läsion dar.

1.4. Ätiologie und Pathogenese der Glomerulopathien

Als Ursachen der GN werden Erreger, körpereigene Substanzen, Stoffwechselstörungen und Umweltfaktoren diskutiert. Nach ZOLLINGER und MIHATSCH (1978) ist eine vorausgegangene Infektion in 65% eine Systemerkrankung in 20-25% der Fälle Ursache der GN. Zu den Erregern zählen neben einer Vielzahl von Bakterien und Viren auch Protozoen (*Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*). Die genannten Faktoren spielen als antigenwirkende Substanzen eine Rolle in der Pathogenese der GN.

Für das Geschehen der GN werden zahlreiche Mechanismen diskutiert. Neben der Immunpathogenese sollen auch nichtimmunologische Faktoren, z.B. Eicosanoide, Stoffwechselstörungen, Gerinnungsstörungen, toxische Schädigungen und genetische Prädisposition für die Pathogenese bestimmter Formen der GN eine Rolle spielen.

Es können zwei Typen einer immunologischen Schädigung der Glomeruluskapillaren unterschieden werden:

?? der Immunkomplextyp und

?? der Anti-Basalmembrantyp.

Bei dem erstgenannten Typ bilden sich unter Beteiligung von Komplementen zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe im Blut.

Die Antikörper, die Antikörperkomplexe bilden, sind primär nicht gegen die Nieren gerichtet. Gelangen die Antikörperkomplexe in die Nieren, bleiben sie an der Filtrationsbarriere der Basalmembran hängen, wo sie eine Schädigung hervorrufen. Als antigenwirkende Substanzen kommen beim Immunkomplextyp Bakterien, körpereigene Eiweiße (Autoimmunerkrankung), Tumore, Medikamente und toxische Substanzen in Frage.

Beim Anti-Basalmembrantyp dient die Basalmembran als Antigen. Die gegen sie gerichteten Antikörper gelangen in die Nieren und deponieren sich linear entlang der Basalmembran.

Bei der Schädigung der Nieren wird auch die Freisetzung von Mediatoren als Ursache diskutiert. Sie entfalten ihre Wirkung auf jede Struktur des Glomerulums (mesangiale, endotheliale und epitheliale Zellen). Die Zellen reagieren unter bestimmten Bedingungen mit Proliferation oder mit der Produktion von Substanzen, die die Proliferation in Gang bringen oder unterstützen.

Die endothelialen, mesangialen und epithelialen Zellen üben unabhängige Funktionen aus, wirken aber zusammen, um die normale Funktion der Glomeruli zu erhalten (OLSON und HEPTINSTALL, 1988; GROGGELL et al. 1990; LEMLEY et al. 1990; KRITZ et al. 1994; WANG et al. 1998). Als Antwort auf entzündliche Agentien wie Cytokine, Wachstumsfaktoren, Komplementfaktoren, Immunkomplexe und Endotoxine proliferieren die mesangialen Zellen und produzieren selbst Cytokine, Matrixproteine, bioaktive Lipide und Enzyme, also Faktoren, die wiederum die Proliferation fördern (MENE et al. 1989; HAWKINS et al. 1990; STEFANOVIC et al. 1998). SUEMATSU et al. (1989) haben nachgewiesen, daß die Produktion von Interleukin 6 durch aktivierte Lymphozyten die Induktion einer Mesangialzellproliferation in vivo hervorrufen kann. Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Interleukin 6-Produktion und dem Schweregrad der Erkrankung.

Ferner produzieren Mesangialzellen in der Zellkultur Radikale, wie Wasserstoffperoxid und Superoxidanion (RADEKE et al, 1990).

Eine Inhibition der Mesangialzellproliferation ist durch vasoaktive Substanzen, Peptide (MENE et al. 1989; HAWKINS et al. 1990) und Heparansulfate möglich (GROGDEL et al, 1990).

Innerhalb der Faktoren der GN-Pathogenese haben auch die Eicosanoide [Stoffwechselprodukte mehrfach ungesättigter Fettsäuren und der Arachidonsäure (PGI₂, PGE₂, PGD₂, TxA₂)] eine Bedeutung (STAHL 1986, SEYBERTH et al. 1991). Ihre vasodilatatorischen bzw. vasokonstriktorisches Effekte üben negative Einflüsse auf die Funktion der Glomeruli aus. Bei bestimmten Formen der Glomerulopathien steigt die Produktion von PGE₁ (STAHL, 1986). Diese vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandine können die Nierenfunktion bei der CNI aufrechterhalten (WHELTON et al. 1990).

1.5. Entstehung und Prognose der Chronischen Niereninsuffizienz (CNI)

Die CNI entsteht u. a. durch allmähliche Sklerosierung der Glomeruli, die mit Hypertonie und Proteinurie einhergeht. Mit zunehmendem Nierenmassenverlust wird durch die Hyperperfusion des Restgewebes die Sklerosierung beschleunigt. Es ist jedoch fraglich, ob ein erhöhter glomerulärer Kapillardruck und/oder eine Hyperfiltration allein zur Glomerulosklerose und Progression der NI führen können. OLSON et al. (1982) haben bewiesen, daß auch exogene Faktoren wie hohe Eiweißzufuhr negativen Einfluß auf die Nierenmorphologie haben. FRÖHLING et al. (1989) haben nachgewiesen, daß die Hypertonie nicht einer der wesentlichen Faktoren bei der Progression des Nierenschadens ist. Unbeherrschbarer Hyperparathyreoidismus und erhöhter Harnstoffspiegel sind Faktoren, die die Progression der NI begünstigen können (FRÖHLING et al. 1989). In dem Prozeß der Sklerosierung der Glomeruli sind direkt oder indirekt wirkende Faktoren beteiligt. (Abb. 1).

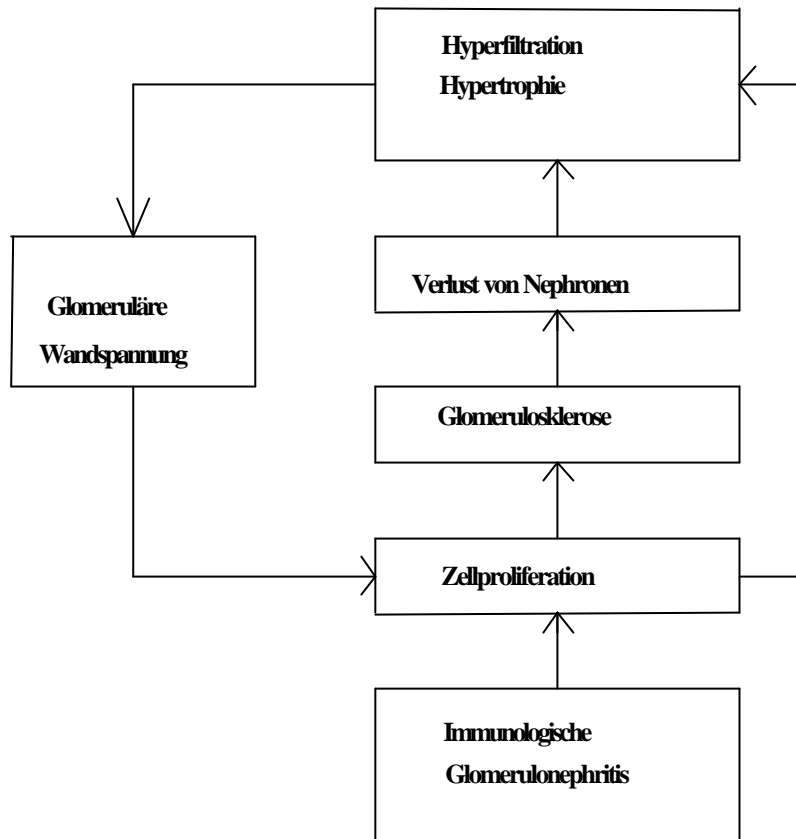


Abb. 1: Schädigungstyp und Mechanismen, die zur Progression von Nierenschäden beitragen (KRAMER 1992).

Da die CNI ein fortschreitender Prozeß ist, ist der Zeitpunkt des Beginns schwer festzulegen und ihre Definition uneinheitlich. Während WOLF (1983) die Erhöhung des Serumkreatininwerts $>176 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) über 3 Monate als Kriterium definierte, setzte REISS (1990) die Grenze des Serumkreatininwerts bei $1,2 \text{ mg/dl}$ über 3 Monate. In der pädiatrischen Nephrologie spricht man von CNI, wenn der Serumkreatininspiegel eines Kindes den oberen altersentsprechenden Normwert >3 Monate lang irreversibel überschreitet.

Neben dem Serumkreatininspiegel wird auch eine Serumharnstoffhöhung ohne Erhöhung des Serumkreatininwerts auch als CNI bezeichnet (REISS, 1990). ZILLERUELO et al. (1980) definierten die CNI als permanente Reduktion der Kreatininclearance $< 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2\text{KO}$ und die terminale Niereninsuffizienz als Minderung der Kreatininclearance $< 7 \text{ ml/min/1,73 m}^2\text{KO}$.

In der pädiatrisch-nephrologischen Literatur wird angegeben, daß 9,3% der Kinder mit Nierenkrankheiten das Stadium der CNI erreichen. Betroffen sind Jungen mit etwa 55%, Mädchen mit etwa 45% (REISS, 1990; LOIRAT et al. 1994). 61,8% dieser Patienten erreichen das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz. Nach Angaben der EDTA waren 22,5% der Kinder, die eine Nierenersatztherapie bekamen, jünger als 15 Jahre, 14,2% der Kinder verstarben vor dem 15. Lebensjahr (LOIRAT et al. 1994). In etwa 36% der Fälle führen obstruktive Uropathie, Nierenhypoplasie und Pyelonephritis zur CNI. Bei 32% der Patienten waren Glomerulonephritiden die Ursache der CNI (LOIRAT et al. 1994).

In den letzten Jahren hat die Kombination von Dialyse und Transplantation die Lebensqualität der chronisch niereninsuffizienten Kinder wesentlich verbessert (OULES et al, 1986)).

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Methodik

2.1.1. Untersuchungsumfang und untersuchte Parameter

Die Gesamtzahl der Kinder mit GN, die von 1971 bis 1993 im Kinderdialysezentrum der Charité betreut wurden, betrug 678. Von diesen

gelangten 131 in das Stadium der CNI. Für die Analyse konnten 96 Fälle ausgewertet werden. Es wurden Gruppen nach klinischen und/oder histologischen Gesichtspunkten gebildet. Folgende Parameter wurden erhoben und analysiert:

- ?? Geschlecht,
- ?? Alter bei Diagnosestellung,
- ?? zeitlicher Verlauf bis zum Beginn der CNI und bis zur Aufnahme in das chronische Dialyseprogramm,
- ?? Art und Dauer der Dialyse,
- ?? Zeitraum zwischen Beginn der chronischen Dialyse und Nierentransplantation,
- ?? Schicksal des Transplantats,
- ?? Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im weiterem Verlauf,
- ?? Laborparameter vor der Transplantation (Hämoglobin, Hämatokrit, Serumkreatinin, Cholesterol, Gesamteiweiß, Albumin, Phosphat, Calcium, Proteinurie, Hämaturie),
- ?? GN-Formen,
- ?? Ursachen der Transplantatfunktionsstörung/Histologie des Transplantats,
- ?? Todesfälle und ihre Ursachen.

Außerdem wurden 181 Patienten mit CNI ohne GN, d.h. anderer Genese, zum Vergleich berücksichtigt.

Die Ergebnisse werden zum Teil mit den Ergebnissen der Doktorarbeit von KIESEWETTER (in Vorb.) verglichen, in der CNI-Patienten mit Fehlbildungen aus der gleichen Klinik und im gleichen Zeitraum ausgewertet wurden.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit vorrangig um eine retrospektive Studie handelt, lagen nicht für alle Patienten komplette Daten vor. Aus dem gleichen Grund mußten Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der Erkrankung gleichgesetzt werden.

Der Beginn der CNI wurde bei einem Kreatininwert $>176 \mu\text{mol/l}$ über einen Zeitraum von 3 Monaten festgelegt.

2.1.2. Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Daten in Dbase eingegeben. Die Berechnungen erfolgten mit dem statistischem Programm SPSS für Windows. Die Normalverteilung wurde mit dem Lilliefors-Test (Kolmogorow-Smirnov-Test) geprüft. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede wurden mit dem t-Test (bei Normalverteilung der Daten) bzw. mit dem nichtparametrischen U-Test nach Mann-Whitney (bei nichtnormaler Verteilung der Daten) durchgeführt. Beim Vergleich mehrerer Gruppen wurde die multivariate Methode des Kruskal-Wallis-Tests benutzt. Ergänzend wurde die Bonferroni-Korrektur beim paarweisen Gruppenvergleich eingesetzt. Die Überlebensrate wurde mit der Kaplan-Meier-Analyse berechnet. Die grafischen Darstellungen wurden mit dem Programm Harvard Graphics Version 3.0 bzw. SPSS durchgeführt.

2.2. Ergebnisse

2.2.1. Auswertung ausgewählter Patienten mit GN und CNI

Von den 678 betreuten Kindern mit Glomerulopathie gelangten 131 (19,3%) in das Stadium der CNI. Bei 35 GN-Patienten waren zu wenig Daten vorhanden, so daß nur 96 ausgewertet werden konnten (Abb. 2). Bei diesen betrug das Verhältnis Mädchen zu Jungen 1,04:1 (49 Mädchen, 47 Knaben).

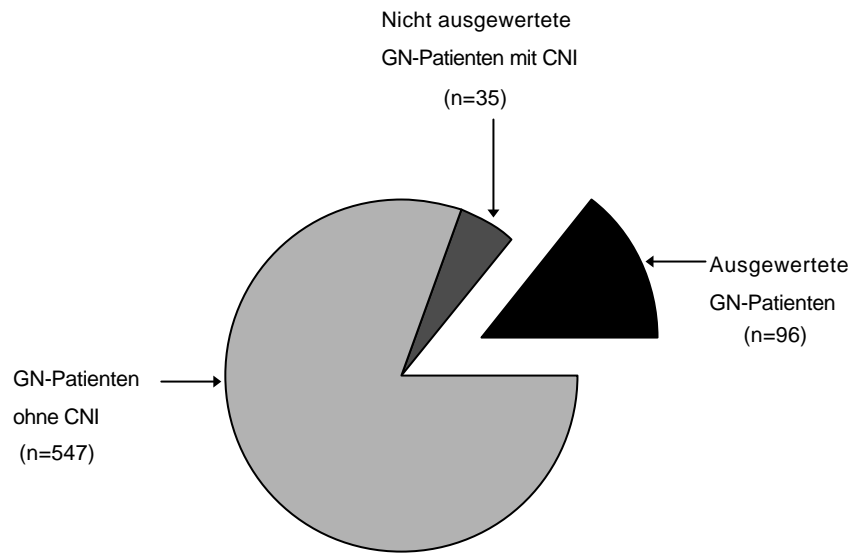


Abb. 2: Betreute Kinder mit Glomerulopathien im Zeitraum 1971 bis 1993

2.2.2. Klassifikation der glomerulonephritischen Formen (nach Remmele, (1997))

Die 96 ausgewerteten Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt:

- ?? Patienten, bei denen die Diagnose GN durch histologische Untersuchung bestätigt wurde (n=80, Tab.3)
- ?? Patienten, bei denen die Diagnose Glomerulopathie nur anhand klinischer Befunde gestellt wurde (n=16, Tab.4).

Tabelle 3: Kinder (n=80) mit histologisch gesicherter Glomerulopathie

Befunde	Anzahl (n)	Anteil (%)	weibl.	männl.
Primäre Glomerulopathien	51	53,0	26	25
-Mesangioproliferative GN	22	22,9		
--primär	21		8	13
--bei Alport-Syndrom	1		0	1
-Fokale segmentale Sklerose	17	17,7		
--primär	13		8	5
--bei cNS	3		2	1
--bei Alport-Syndrom	1		0	1
-Membranöse GN	3	3,1	2	1
-Membranoproliferative GN	8	8,3		
--primär	6		5	1
--bei Alport-Syndrom	2		0	2
-Sklerosierende GN	1	1,0	1	0
Glomerulonephritis bei Systemerkrankungen	7	7,3	4	3
-Systemischer Lupus erythematodes	1		0	1
-Purpura Schönlein Henoch	4		3	1
-Goodpasture-Syndrom	1		1	0
-Morbus Hodgkin	1		0	1
Glomeruläre Veränderungen bei vaskulären Erkrankungen	10	10,4	7	3
-HUS	9		6	3
-Wegener'sche Granulomatose	1		1	0
Hereditäre Nephropathien	4	4,2	0	4
-Alport	3		0	3
-Diffuse mesangiale Sklerose	1		0	1
Primäre rapide progressive GN	3	3,1	2	1
-extrakapilläre GN	2		1	1
-Membranoproliferative Typ II (DDD)	1		1	0
Endstadium-Nieren	5	5,2	3	2
-Endstadium-Nieren bei GN	3		2	1
-Endstadium-Nieren bei CNS	2		1	1

Die häufigste Form der GN war die MesPGN mit 22,9% (n=22 Patienten).

Bei 16 Patienten (7 Mädchen, 9 Knaben) konnte die Diagnose nur klinisch gestellt werden. Dabei wurden 4 Diagnosen unterschieden (Tab. 4). Patienten mit typischer GN-Symptomatik, die nicht biopsiert waren, haben wir in die Gruppe „Klinische GN“ eingeordnet (siehe auch 3.2.).

Tabelle 4: Patienten mit klinischer und laborchemischer Diagnose GN
(n=16)

Diagnose	Anzahl (n)	
	weibl.	männl.
„Klinische GN“	1	3
HUS	4	4
congenitales NS	2	1
Alport-Syndrom	0	1

2.2.3. Aufgliederung der Patienten nach Art des Beginns und Verlaufs der Krankheit

Die Patienten wurden nach der Höhe des Kreatininspiegels zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 2 Gruppen eingeteilt:

?? Gruppe A: Serumkreatinin $<176 \mu\text{mol/l}$ (Patienten mit progressivem Verlauf der Krankheit),

?? Gruppe B: Serumkreatinin $>176 \mu\text{mol/l}$ (Patienten mit akutem Beginn der Krankheit).

2.2.4. Altersverteilung

Der Altersmedian betrug zu Beginn der Erkrankung 72,5 (0-175) Monate. Mit 58 (0-175) Monaten erkrankten die Mädchen früher als die Knaben [77 (0-173) Monate] ($p>0,05$) (Abb.3).

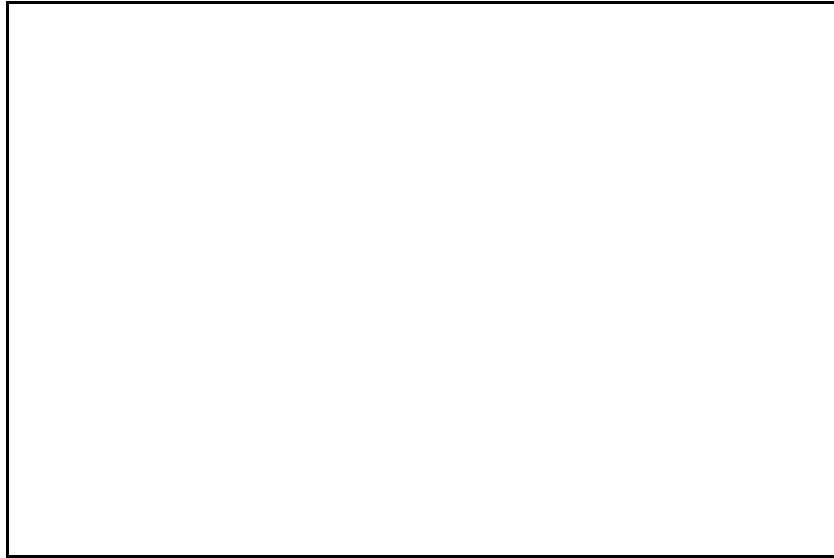


Abb. 3: Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der GN

Bei den Mädchen war die Erkrankungshäufigkeit im Zeitraum von der Geburt bis zum 2. bzw. 6. bis 8. Jahr größer als bei den Knaben (Abb.4). Die Knaben erkrankten über den Zeitraum von 0-12 Jahren annähernd gleichmäßig. In der Altersgruppe 12-15 Jahre erkrankten die gleiche Zahl von Mädchen und Knaben (Abb.4). Das älteste Mädchen war 14 Jahre und 7 Monate, der älteste Knabe war 14 Jahre und 5 Monate alt.

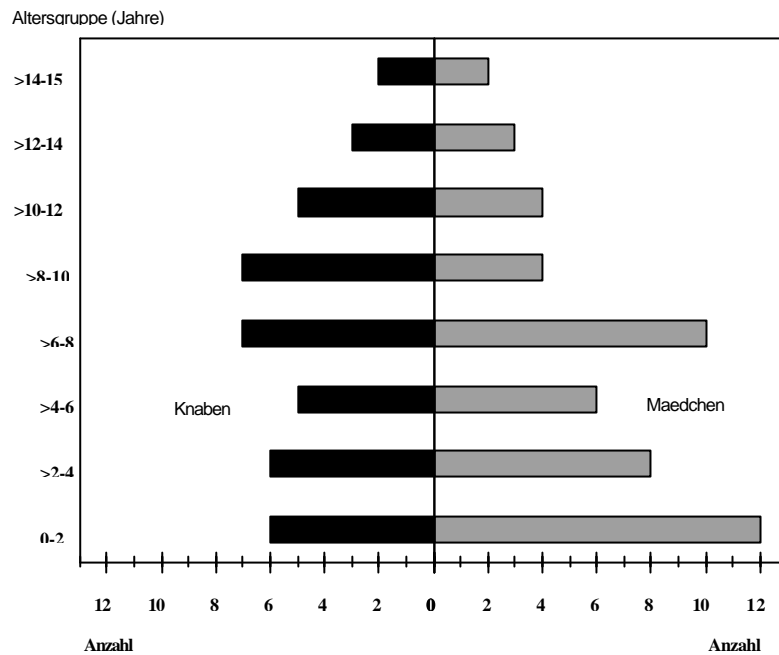


Abb. 4: Altersverteilung (in Jahren) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Innerhalb der unterschiedlichen histologischen Formen der GN gab es zwar Unterschiede im Altersmedian zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Abb. 5, Tab. 5). Aufgrund der geringen Fallzahl waren diese jedoch nicht statistisch sicherbar.

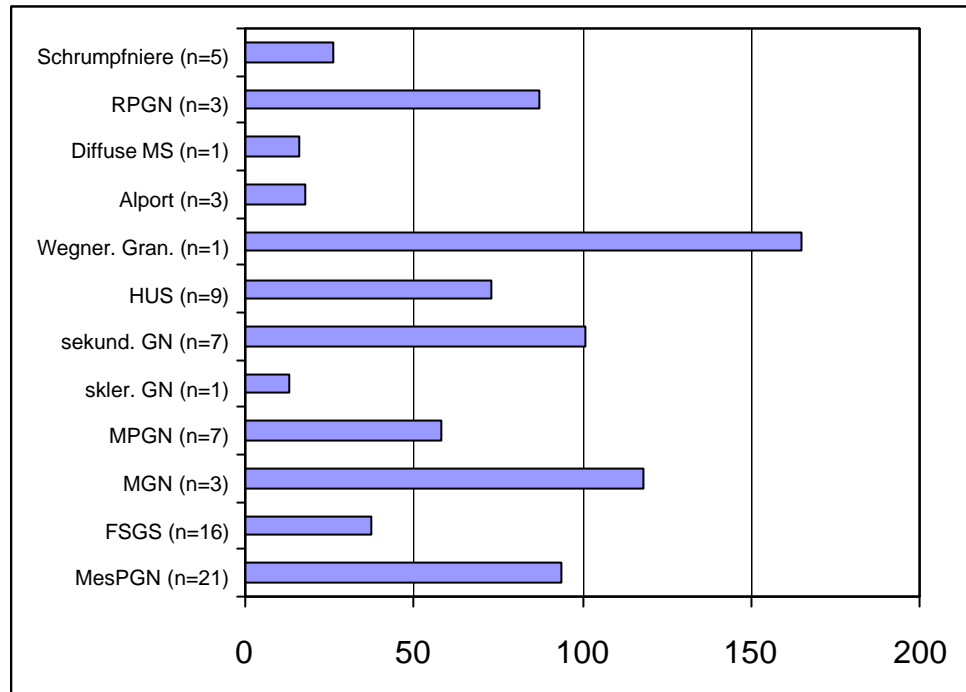


Abb 5: Median des Alters (in Monaten) der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in den verschiedenen histologischen Gruppen (siehe auch Tab. 5)

Tabelle 5: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in den histologischen Gruppen (aufgeführt sind Patienten mit histologisch gesicherter GN und die GN-Formen mit geringer Patientenzahl)

Gruppen	n	Monate			
		[Min,Max]	Median	►	s
MesPGN	21	[9; 158]	94,0	82,2	45,6
FSGS	16	[0; 175]	37,5	57,9	57,6
MGN	3	[26; 121]	118,0	88,3	54,0
MPGN	7	[38; 172]	58,0	87,1	52,7
sklerosierende GN	1	-	13,0	-	-
Sekundäre GN	7	[82; 135]	101,0	108,0	20,8
HUS	9	[8; 174]	73,0	84,9	55,0
Wegenersche Gran.	1	-	165	-	-
Alport	3	[11; 105]	18,0	44,7	52,4
Diffuse MS	1		16	-	-
RPGN	3	[76; 101]	87,0	88,0	12,5
Schrumpfniere	5	[0; 86]	26,0	37,8	40,9
Alle Pat. mit Histo	77	[0; 175]	64,0	75,7	50,6

In Bezug auf das Erkrankungsalter ergaben sich in den einzelnen GN-Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Gruppe A erkrankte mit 68,6 ± 50,2 Monaten (n=57), Gruppe B mit 95,8 ± 47,4 Monaten (n=20) an einer Glomerulopathie. Zwischen den Patienten der Gruppen A und B besteht ein signifikanter Unterschied im Erkrankungsalter (p<0,05) (Abb 6).

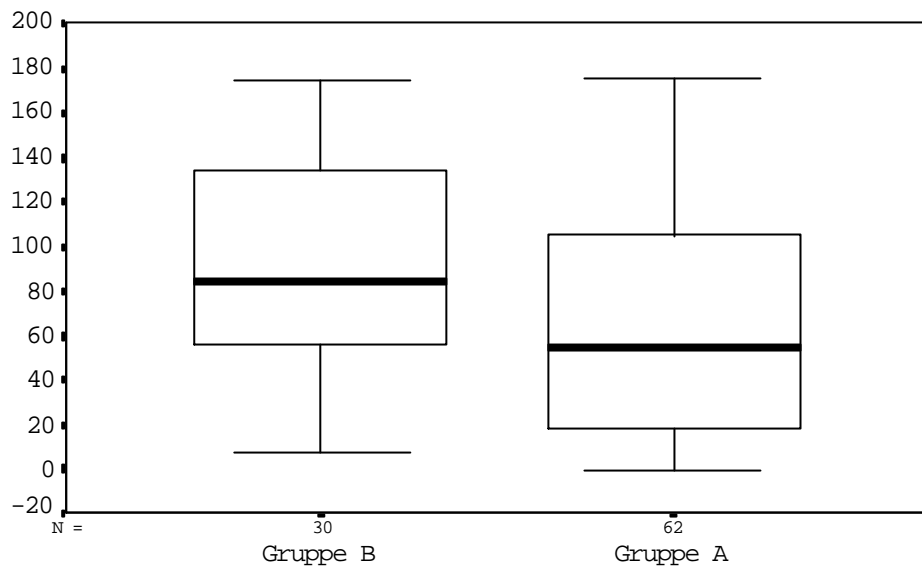


Abb. 6 : Alter der Patienten der Gruppe A und B zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ($p < 0,05$)

2.2.5. Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz

In 42% der Fälle war eine Glomerulopathie die Ursache für das Nierenversagen, gefolgt von Fehlbildungen (26%) mit oder ohne Pyelonephritis (Abb.7).

Unter Sonstiges (14%) sind Nierenkrankheiten zusammengefaßt, die mit einem kleineren Anteil vorkommen wie Oxalose (0,6%), Nierentumoren (0,6%), Tubulopathien (0,3%), urologische Ursachen [Nephrolithiasis (0,3%)], Trauma mit Verlust der Niere bei Agenesie der kontralateralen Seite (0,3%), Nierenrindennekrose bei Sepsis (0,3%) und unklare Nierenerkrankungen (11,2%) (Abb.7).

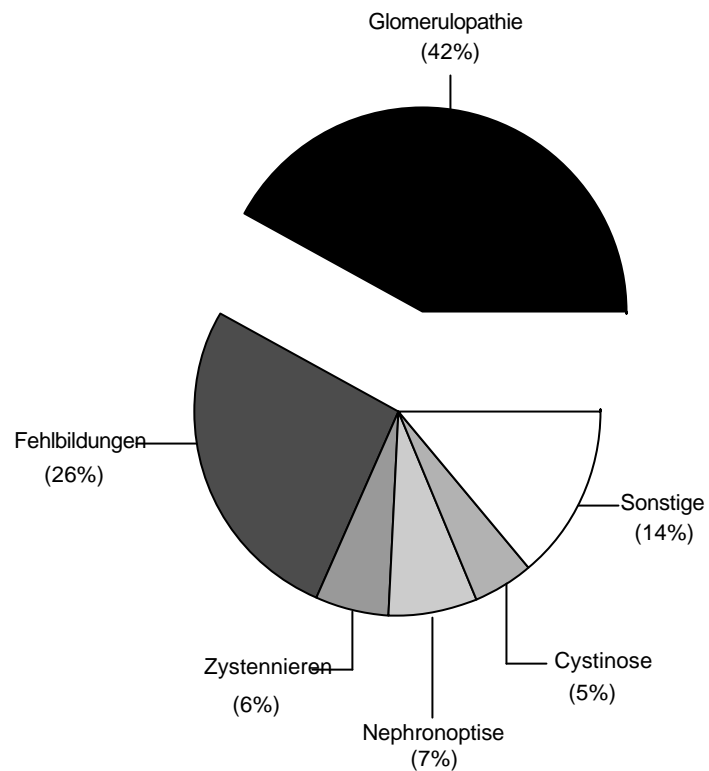


Abb 7: Ursachen der CNI bei chronisch dialysierten Kindern (n=312)

2.2.6. Vorausgehende Erkrankungen

Bei 48 der 96 Kinder mit GN und CNI konnten Vorerkrankungen erfaßt werden. Am häufigsten waren Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts (33,3%). Es folgten Harnwegsinfektionen mit 13%. Eine akute GN (ausgenommen das HUS) bestand bei 9,3% als Vorerkrankung. Bei der Hälfte der Patienten ließ sich keine Vorerkrankung ermitteln (Tab. 6).

Tabelle 6: Erkrankungen unmittelbar vor der glomerulären Läsion

Erkrankungen und ggf. nachgewiesene Erreger	n*	%
Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts	18	33,3
Erkrankungen des oberen und unteren Harntrakts (Pyelonephritis)	7	13,0
Akute Glomerulonephritis	5	9,3
Schönlein-Henoch-Syndrom	4	7,4
Eitrige Angina tonsillaris	4	7,4
Fieber, Bauchschmerzen, Erbrechen	3	5,6
Scharlach	3	5,6
Sinusitis	3	5,6
Otitis media	2	3,7
Vaskulitis	2	3,7
Staphylococcus aureus-Infektion	1	1,8
Aerobe Sporenbildner, vergrünende Streptokokken (Rachenabstrich)	1	1,8
Enteritis	1	1,8

* Bei der Auswertung ist zu beachten, daß bei 6 Patienten 2 Erkrankungen vorkamen

2.2.7. Begleiterkrankungen bei GN

3 der 7 Patienten mit PN hatten eine Ureterabgangstenose mit vesicoureteralem Reflux. Die Agenesie einer Niere kam 2mal vor, wobei ein Patient gleichzeitig eine Ureterabgangstenose hatte. Ein Patient erkrankte im Rahmen eines hämolytisch-urämischen Syndroms an einer schweren Colitis ulcerosa und mußte total kolektomiert werden. Ein anderes Kind hatte eine frühkindliche Hirnschädigung mit cerebraler Bewegungsstörung und Schwerhörigkeit sowie eine Hüftgelenkdysplasie. Bei einem weiteren Kind konnten allgemeine Mißbildungen (Syndaktylie, Epikantus) beobachtet werden, die wahrscheinlich erblich bedingt waren, da der Vater des Kindes auch eine Syndaktylie hatte, die jedoch keinem bekannten Syndrom zugeordnet werden konnte.

Im Laufe der Erkrankung entwickelten 7 Kinder eine Struma nodosa (therapiebedürftige euthyreote Struma), 16 weitere Kinder erkrankten an einer chronischen Hepatitis, von ihnen hatten 15 eine Hepatitis B, ein Kind eine Hepatitis C. Bei 2 Kindern entwickelte sich ein Burkittlymphom unter immunsuppressiver Therapie nach Nierentransplantation (Tab.7).

Tabelle 7 : Zusätzliche Erkrankung bei Kindern mit GN (n = 96)

Erkrankung	Anzahl (n)
Vorbestehend	
-Pyelonephritis ohne oder bei Ureterabgangstenose	7
-Agenesie einer Niere	2
-Frühkindliche Hirnschädigung	1
-Mißbildungen (Syndaktylie, Epikantus)	1
Sekundäre Manifestation	
-Colitis ulcerosa bei HUS	1
-Hepatitis B	15
-Hepatitis C	1
-Struma nodosa	7
-Burkittlymphom	2

2.2.8. Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegenden Symptome bei 88/96 Kindern sind in Tabelle 8 zusammengefaßt. Bei 8 Patienten lagen keine Angaben über die Symptome vor.

Tabelle 8: Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Symptome	Anzahl (n)*	Anteil (%)*
Ödeme	38	43,2
Arterielle Hypertonie	42	47,7
Hämaturie	54	61,4
Proteinurie	69	78,4
Hypercholesterolämie	23	26,1

*=Die Kinder hatten häufig mehrere dieser Symptome gleichzeitig (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9: Symptommhäufigkeit pro Patient

Anzahl der Symptome	5	4	3	2	1	gesamt
Anzahl der Patienten	7	16	23	19	22	88

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten 42/88 GN-Patienten (48%) eine arterielle Hypertonie. Patienten mit Fehlbildungen hatten in 57% der Fälle (13/23) (KIESEWETTER, in Vorb.) eine Hypertonie.

Bei 30/96 Kindern begann die Krankheit akut (akutes Nierenversagen, z.B. Kinder mit HUS). Diese Kinder sind im Abschnitt 2.2.10.4 unter der Gruppe B zusammengefaßt.

Die Gruppe A (Abschnitt 2.2.10.2. und 2.2.10.3) besteht aus 66 Kindern, die einen normalen Serumkreatininwert zu Beginn der Krankheit aufwiesen. Betrachtet man diese Kinder im Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI, entwickelten sich 40mal ein Ödem, 51mal eine Hypertonie,

45mal eine Hämaturie, 63mal eine Proteinurie und 37mal eine Hypercholesterinämie (Tab. 10). Bei 3 Patienten lagen keine Angaben über die Symptome in diesem Zeitraum vor. Es ist zu erwähnen, daß 24 Kinder (36%) in diesem Zeitraum 5 Symptome zeigten, 15 (23%) 4 Symptome und 10 (15%) 3 Symptome.

Tabelle 10: Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (DS)und im Zeitraum zwischen DS und Beginn der CNI (BCNI) bei 66 Patienten mit progressivem Verlauf der Erkrankung

Symptome	Ödeme	Hyper- tonie	Hämat- urie	Protein- urie	Hypercho- lesterolämie
zur DS	31	16	34	48	19
DS-BCNI	40	51	45	63	37

Bis zum Beginn der CNI bekamen 51/66 Patienten (77%) der Gruppe A und 16/34 Patienten mit Fehlbildungen (47%) (KIESEWETTER, in Vorb.) eine Hypertonie.

2.2.9. Laborparameter

Calcium- und Phosphatwerte: Zu Beginn der Krankheit betrug der Calciumwert aller Patienten (n=32) $2,2 \pm 0,3$ mmol/l. Zwischen Gruppe A und Gruppe B bestanden keine Unterschiede ($p > 0,05$) (Abb. 8).

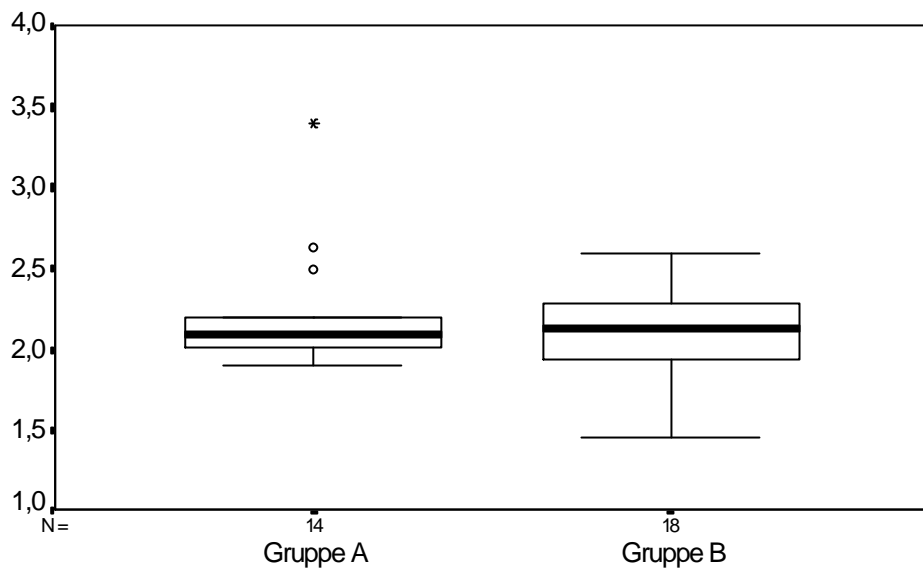


Abb. 8: Calciumwerte (mmol/l) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Der Phosphatwert betrug $1,9 \pm 0,9$ mmol/l. Es bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und B ($p > 0,05$) (Abb. 9).

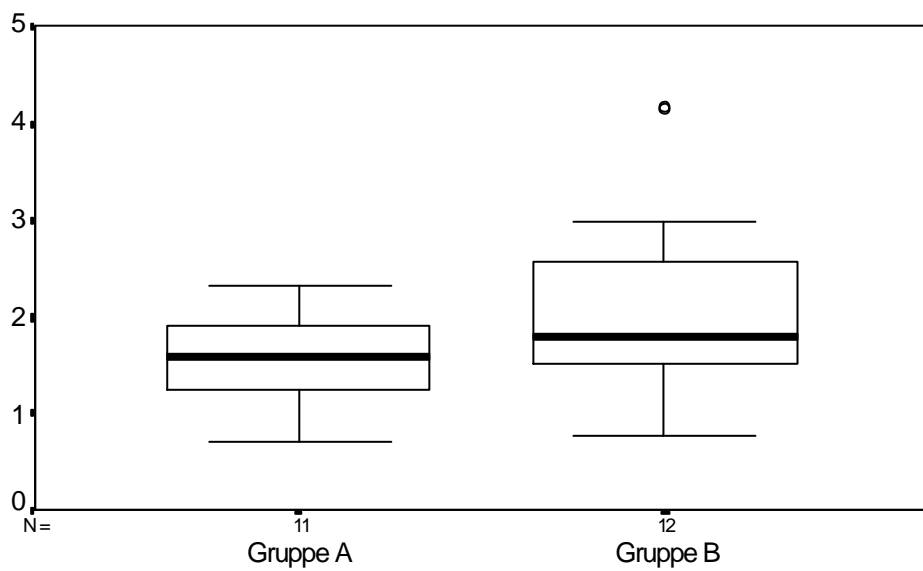


Abb. 9: Phosphatwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (HK): Das Blut von 39 Patienten beider Gruppen hatte zu Beginn der Glomerulopathie einen Hämoglobingehalt von $8,5 \pm 2,4$ g%. Die Patienten der Gruppe A (n= 18) hatten einen Wert von $9,8 \pm 2,3$ g%, die der Gruppe B (n=21) einen Wert von $7,4 \pm 1,8$ g%, (Abb. 10). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p < 0,05$).

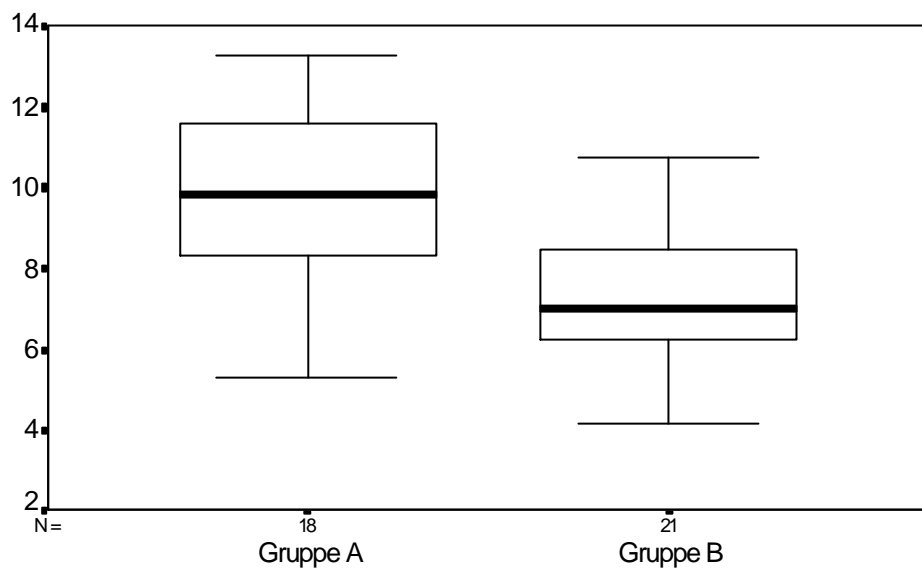


Abb. 10: Hb (g%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Auch der Hämatokrit unterschied sich signifikant zwischen beiden Gruppen [$p < 0,05$; Gruppe A (n=15) $34,1 \pm 7,3$, Gruppe B (n=21) $24,8 \pm 5,8$] (Abb.11).

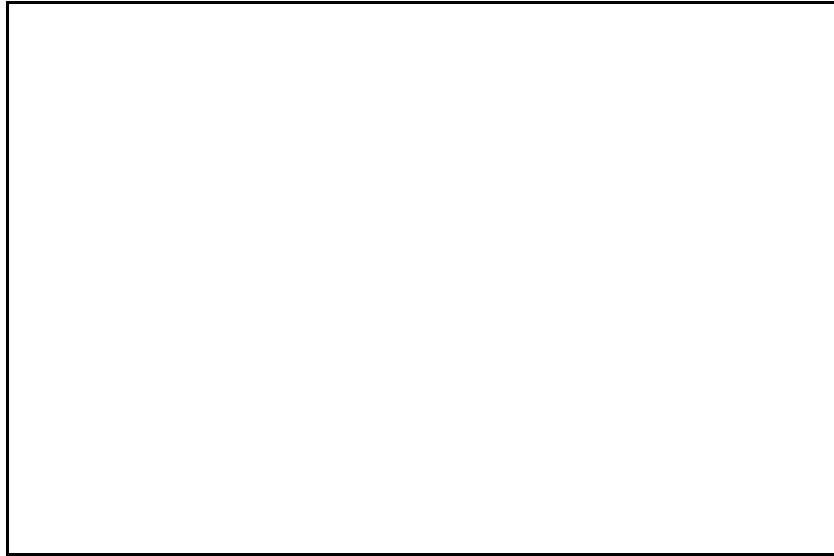


Abb 11: HK (%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Gesamteiweiß: Der Mittelwert betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 56,6 ? 11,1 g/l (n=21) bei Patienten mit Nephritis bzw. 47,1 ? 10,8 g/l (n=12) bei Patienten mit NS (p<0,05).

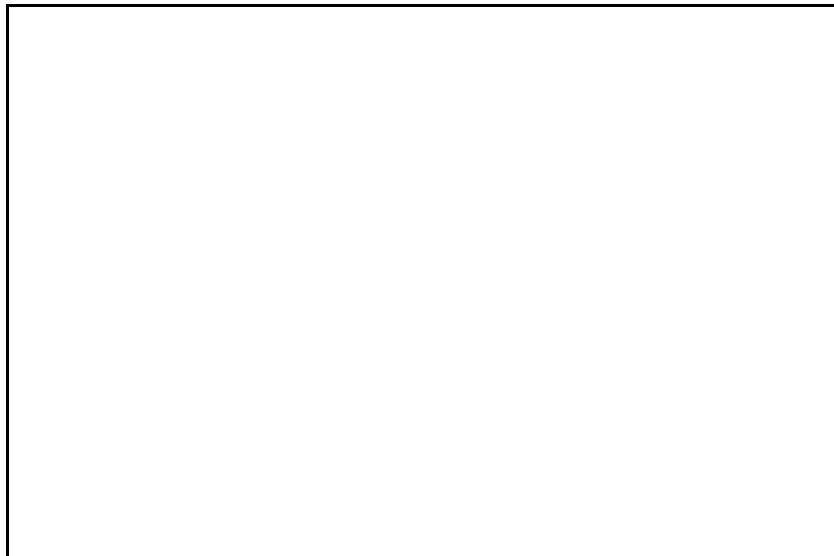


Abb. 12: Gesamtprotein zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Albumin: Der Mittelwert des Albumins betrug $30,6 \pm 6,8$ g/l (n=10) bei Patienten mit Nephritis bzw. $16,0 \pm 4,4$ g/l (n=4) bei Patienten mit nephrotischem Syndrom (Abb. 13).

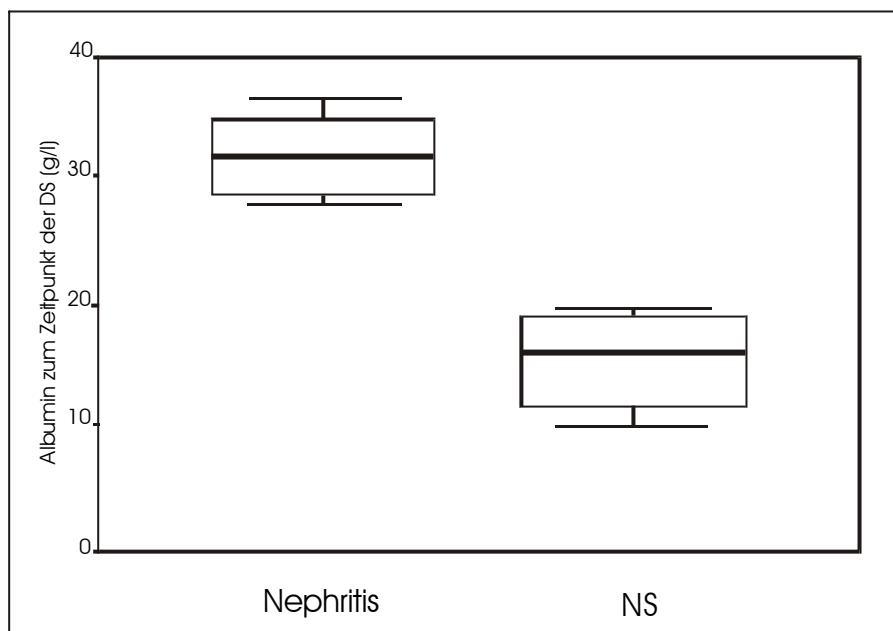


Abb. 13: Albumin (g/l) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

2.2.10. Erkrankungsverlauf

2.2.10.1. Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI bei Patienten der Gruppe A

Betrachtet werden nur die Patienten der Gruppe A (Patienten mit normalem bis gering erhöhtem Kreatininwert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) mit histologisch gesicherter GN. Diese hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Zeichen der CNI. Der Median der Dauer der Erkrankung bis zur CNI betrug 49,5 Monate mit einer Variationsbreite von 6-139 Monaten, davon bei Mädchen (n=24) 57,5 Monate mit einer

Variationsbreite von 7-119 Monaten, bei Knaben (n=28) 43,5 Monate mit einer Variationsbreite von 6-139 Monaten (Abb. 14).

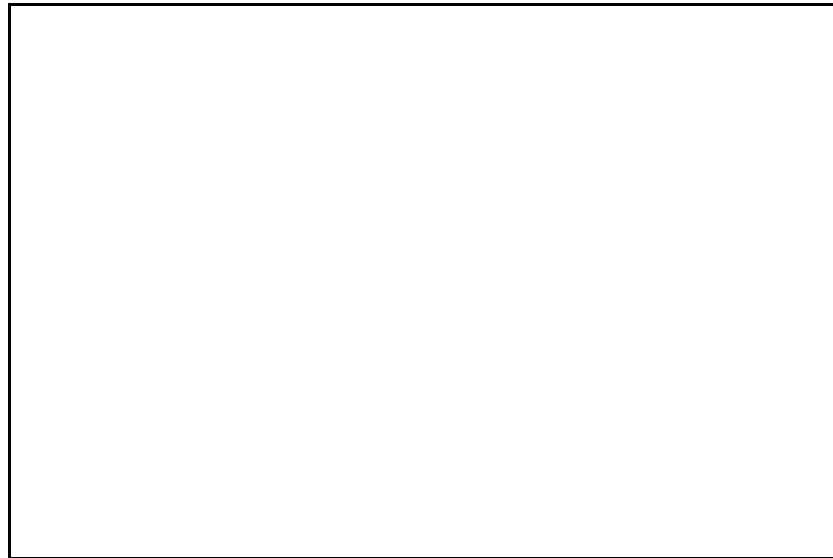


Abb. 14: Zeitraum (in Monaten) zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI in Gruppe A mit histologisch gesicherter GN

In den verschiedenen histologischen Gruppen gab es z.T. große Unterschiede zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der CNI (Tab.11, Abb.15).

Tabelle 11: Zeitraum zwischen Diagnosestellung und CNI in Gruppe A mit histologisch gesicherter GN

Gruppen	n	Monate			
		[Min-Max]	Median	►	s
MesPGN	17	[11-138]	48,0	54,8	36,6
FSGS	15	[6-113]	40,0	51,5	31,6
MGN	3	[14-38]	38,0	30,0	13,9
MPGN	6	[9-116]	60,0	60,8	46,3
skleosierende GN	1	-	83,0	-	-
sekundäre GN	3	[27-53]	37,0	39,0	13,1
Alport	3	[70-139]	127,0	113,0	38,9
Diffuse MS	1	-	11,0	11,0	-
RPGN	1	-	7,0	7,0	-
Schrumpfnieren	2	[108-119]	113,5	-	-
Summation	52	[6-139]	6-139	56,5	38,1

Bei Patienten mit Schrumpfnieren und Alport-Syndrom verläuft die Krankheit tendenziell langsam. Eine Aussage über die Signifikanz ist jedoch nicht möglich, da diese Gruppen aus zu wenig Patienten bestehen.

Zwischen den Patienten mit MesPGN, FSGS und MPGN gibt es keine signifikanten Unterschiede im Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI (Abb. 15.).

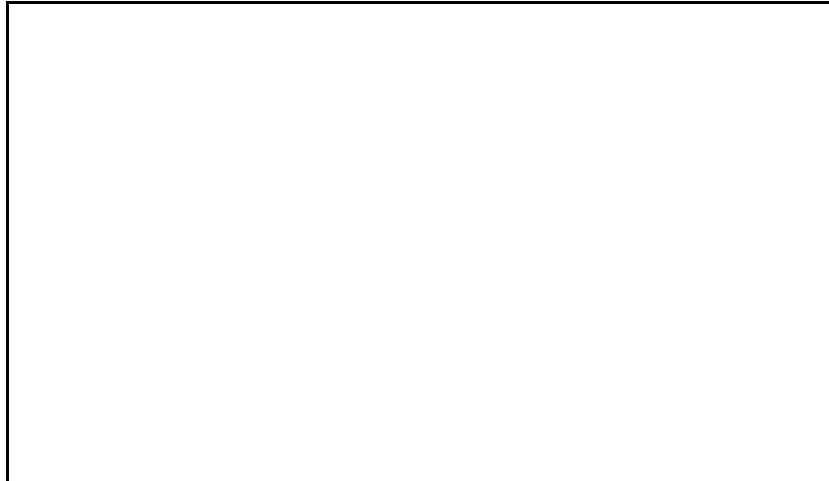


Abb. 15 : Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI bei den histologischen Gruppen mit größeren Patientenzahlen

Analysiert wurde ferner das Intervall zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI in Abhängigkeit von der Begleitsymptomatik.

Proteinurie: Ein Vergleich zwischen Patienten mit großer und kleiner Proteinurie (PU) war nicht möglich, da kein Patient der Gruppe A eine kleine Proteinurie hatte. Die Patienten mit großer PU wurden in zwei Gruppen geteilt:

?? PU „2+“

?? PU „3+“ und „4+“.

Die Patienten mit einer PU von „2+“ (n=24) erreichten die Phase der CNI innerhalb von 52,5 ? 32,4 Monaten nach Diagnosestellung. Die Patienten mit einer PU von „3+ und 4+“ (n=28) erreichten diese Phase nach 60,0 ? 42,7 Monaten. Somit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Hypertonie: Die Patienten ohne Hypertonie zu Beginn der Krankheit (n=20) kamen mit 59,1 ? 45,6 Monaten in das Stadium der CNI. Demgegenüber hatten die Patienten mit Hypertonie (n=20) nach 47,1 ? 27,9 Monaten (n=20) die Phase der CNI erreicht. Der Unterschied ist nicht signifikant (p>0.05).

Die Patienten mit Hypertonie und PU von „2+“ (n=13) gelangten nach 46,9 ? 24,0 Monaten in das Stadium der CNI, die Patienten mit Hypertonie und PU von „3+“ und „4+“ (n=7) nach 47,3 ? 36,2 Monaten. Bei normotonen Patienten mit PU von „2+“ (n=6) setzte die CNI nach 47,0 ? 43,0 Monaten, bei normotonen Patienten mit einer PU von „3+“ bzw. „4+“ (n=14) nach 64,2 ? 47,3 Monaten ein (Abb. 16). Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI unterscheidet sich zwischen den vier Gruppen nicht signifikant.



Abb. 16: Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI bei Patienten mit Hypertonie und Proteinurie

Hypercholesterinämie: Die Patienten mit einem Cholesterolverwert <240 mg/l (n=2) erreichten nach 67,0 Monaten das Stadium der CNI. Für Patienten mit einem Cholesterolverwert >240 mg/l betrug der Zeitraum 47,5 ? 33,5 Monate (n=13). Die Patientenzahl ist zu klein für einen statistischen Vergleich.

Hämaturie: Bei Patienten mit Hämaturie (n=39) betrug der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und CNI 56,4 ? 38,6 Monate, bei Patienten ohne Hämaturie (n=8) 45,0 ? 28,9 Monate. Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p>0,05$).

Alter: Patienten im Alter von <6 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n=30) bekamen nach 76,3 ? 33,8 Monaten eine CNI, Patienten >6 Jahre (n=22) bereits nach 29,6 ? 25,3 Monaten. Damit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Kleinkindern bzw. Vorschulkindern und Schulkindern.

Nephritis und nephrotisches Syndrom: Patienten mit klinischen Zeichen einer Nephritis (n=19) erreichten nach 49,5 ? 38,6 Monaten, Patienten mit nephrotischem Syndrom (n=29) nach 58,7 ? 38,0 Monaten die CNI-Phase. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Medikamente: In Gruppe A wurden 53 Patienten in der Phase zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI medikamentös behandelt. Die Patienten hatten bis 6 verschiedene Medikamente bekommen. Ziel dieser Therapie ist die Unterbrechung der Entzündung bzw. die Verlängerung der Phase zwischen Zeitpunkt der DS und Beginn der CNI. Bei den Patienten (n=12), die nur eine Art von Medikamenten bekamen dauerte diese Phase 62,6 ? 35,3 Monate, bei Patienten (n=15) mit 2 Arten von Medikamenten

52,4 ? 37,1 Monate und bei 3 Arten von Medikamenten 45,6 ? 36,7 Monate.
Es bestand kein signifikanter Unterschied (Abb. 17).

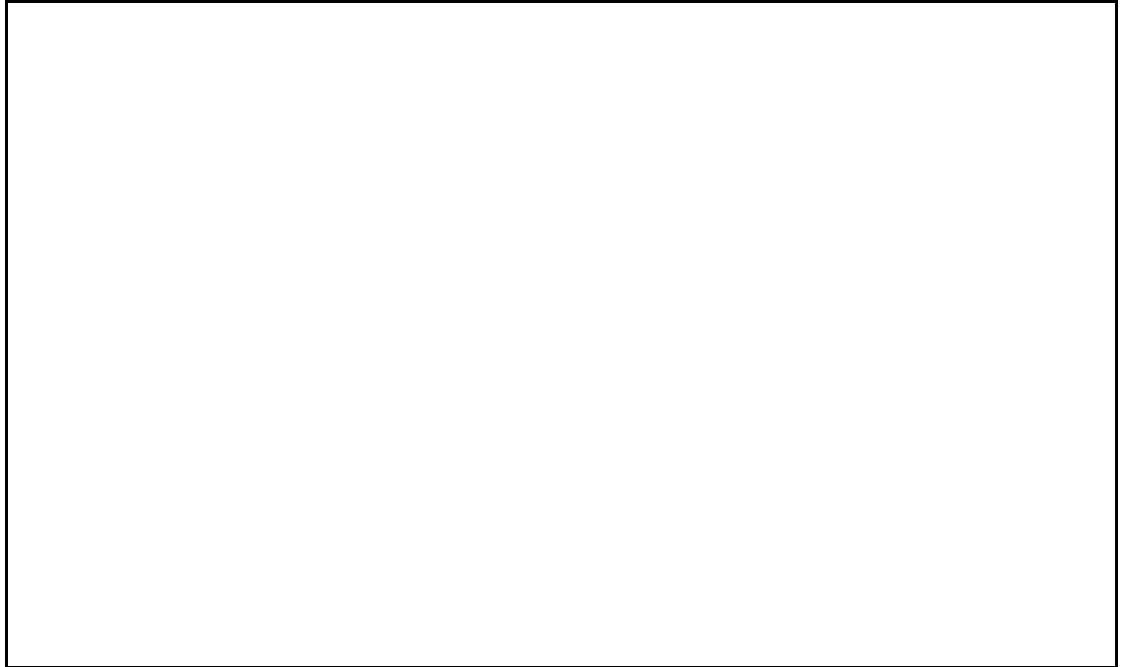


Abb. 17: Zusammenhang zwischen Anzahl der eingenommenen
Medikamentarten und Zeitraum zwischen Diagnosestellung und
Beginn der CNI bei den Patienten der Gruppe A

2.2.10.2. Zeitraum zwischen Beginn der CNI und Beginn der Dialyse (präterminale Phase) bei Patienten der Gruppe A

Bei den 54 Patienten der Gruppe A (Serumkreatinin zum Zeitpunkt der
Diagnosestellung $<176\mu\text{mol/l}$) betrug die präterminale Phase (Zeitraum
zwischen Beginn der CNI und Dialyseanfang) 12,2 ? 12,3 Monate, davon
bei Mädchen (n=25) 13,8 ? 15,8 Monate, bei den Knaben (n=29) 10,7 ? 8,3
Monate (Unterschiede nicht signifikant).

Zwischen MesPGN, FSGS und MPGN bestehen keine signifikanten Unterschiede im Zeitraum zwischen Beginn der CNI und Beginn der chronischen Dialyse (Tab. 12).

Tabelle 12: Präterminale Phase bei Patienten der Gruppe A mit histologisch gesicherter GN

GN-Formen	n	Monate			
		[Min-Max]	Median	►	s
MesPGN	18	[1-24]	9,0	10,1	7,4
FSGS	15	[1-19]	9,0	9,3	5,9
MGN	3	[11-18]	14,0	14,3	3,5
MPGN	7	[0-23]	15,0	12,9	8,3
Sklerosierende GN	1	-	83,0	-	-
sekundäre GN	3	[2-20]	13,0	11,7	9,1
Alport	3	[17-32]	17,0	22	8,7
Diffuse MS	1	-	0,0	-	-
RPGN	1	-	1,0	-	-
Schrumpfnieren	2	[4-14]	9,0	-	-
Summation	54	[0-83]	10,0	12,2	12,3

Bis zum Stichtag (31.12.1993) wurden 95 der 96 GN-Patienten chronisch dialysiert. Davon erhielten 64 eine Hämodialyse und 8 eine Peritonealdialyse (PD). Bei 23 Kindern wurde erst eine Hämodialyse und dann eine Peritonealdialyse durchgeführt bzw. umgekehrt. Von 1971 bis 1978 wurde in der Kinderdialysestation der Charité nur die Hämodialyse durchgeführt, erst ab 1979 auch die Peritonealdialyse.

Zum Zeitpunkt des Beginns der Dialyse waren alle Kinder im Mittel 122,0 ± 47,5 Monate alt (n=95), zwischen Mädchen und Knaben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 18).

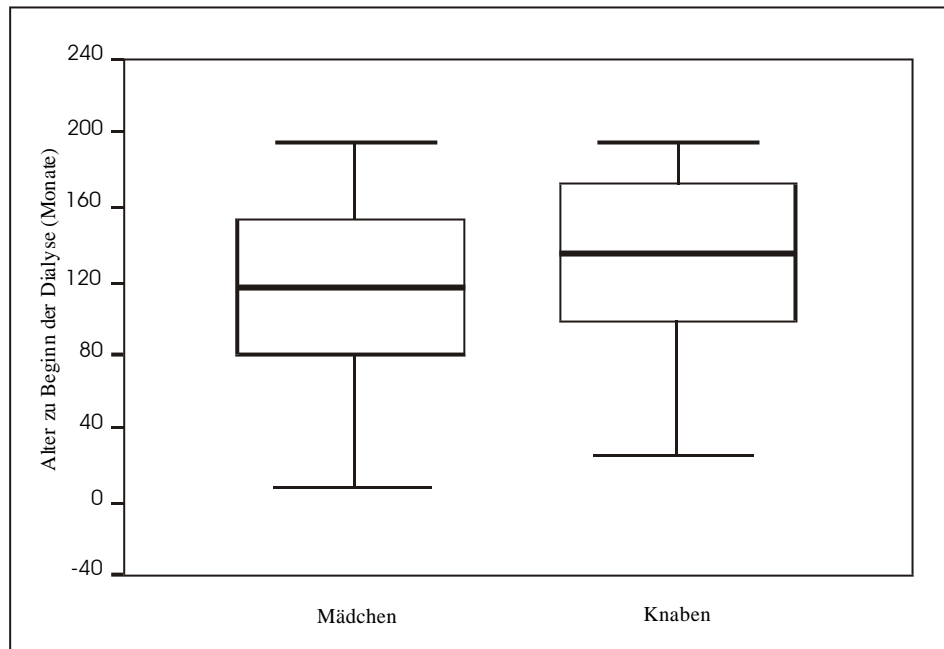


Abb. 18: Alter (in Monaten) zu Dialysebeginn

2.2.10.3. Patienten mit normalen bzw. gering erhöhten Serumkreatininwerten (Gruppe A) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (DS)

Der Serumkreatininwert (n=66) betrug im Mittel 71,7 $\mu\text{mol/l}$, der Zeitraum zwischen Diagnosestellung(DS) und Beginn der Dialyse 67,0 ± 41,8 Monate. Es verstarben 17/66 Kindern. Die Daten zum Verlauf der Krankheit sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Tabelle 13: Erkrankungsverlauf

Parameter	n	Median	[Min-Max]	►	s
Alter (Mo.)	62	55,0	[0-175]	64,0	50,8
Kreatinin (µmol/l)	25	53,0	[31-202]	71,7	42,4
DS bis CNI (Mo.)	57	50,0	[6-139]	57,0	38,0
CNI bis Dialyse (Mo.)	58	10,0	[0-83]	13,2	14,7

2.2.10.4. Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin (Gruppe B) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In Gruppe B (n=30) begann die Krankheit akut. Kennzeichnend war ein Serumkreatininwert >176 µmol/l bereits bei DS. Deshalb wurden Zeitpunkt der DS und Beginn der CNI gleichgesetzt. Es verstarben 9/30 Kindern. In Tabelle 14 sind die klinischen und paraklinischen Befunde zusammengefaßt.

Tabelle 14: Ausgewählte klinische und laborchemische Befunde

Parameter	n	Median	[Min-Max]	►	s
Alter (Mo.)	30	84,5	[8-174]	90,2	49,2
Kreatinin (µmol/l)	22	438,0	[11-1134]	481,9	260,0
DS bis CNI (Mo.)	26	0,0	[0-3]	0,2	0,7
CNI bis Dialyse (Mo.)	27	1,0	[0-102]	10,0	23,0

Wegen des höheren Serumkreatininspiegels wurden 14 Patienten akut dialysiert, bei 8 weiteren Patienten erfolgte die Dialyse innerhalb von einem Monat. In den meisten Fällen kam es zur CNI und zur Aufnahme in das Dialyseprogramm.

Zum Zeitpunkt der DS wiesen die Patienten ein oder mehrere Symptome auf (Tab. 15).

Tabelle 15: Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den Patienten der Gruppe B

Symptome	Ödeme	Hyper- tonie	Hämat- urie	Protein- urie	Hypercho- lesterolämie
Anzahl	6	23	18	20	5

Nach der akuten Dialysezeit hatte sich die Nierenfunktion von 3 Kindern zunächst gebessert.

Vergleicht man die Mortalität zwischen Gruppe A und B, verstarben in Gruppe A 26%, in Gruppe B 30% der Patienten.

2.2.10.5. Zeitraum zwischen Dialyse und Transplantation (Wartezeit)

Die 67 aus der Gruppen A und B transplantierten Patienten wurden präoperativ 19,1 ± 18,2 Monate dialysiert. Bei 63% aller Transplantierten betrug der Zeitraum zwischen Dialyse und Transplantation 7 bis 24 Monate (Abb. 19).

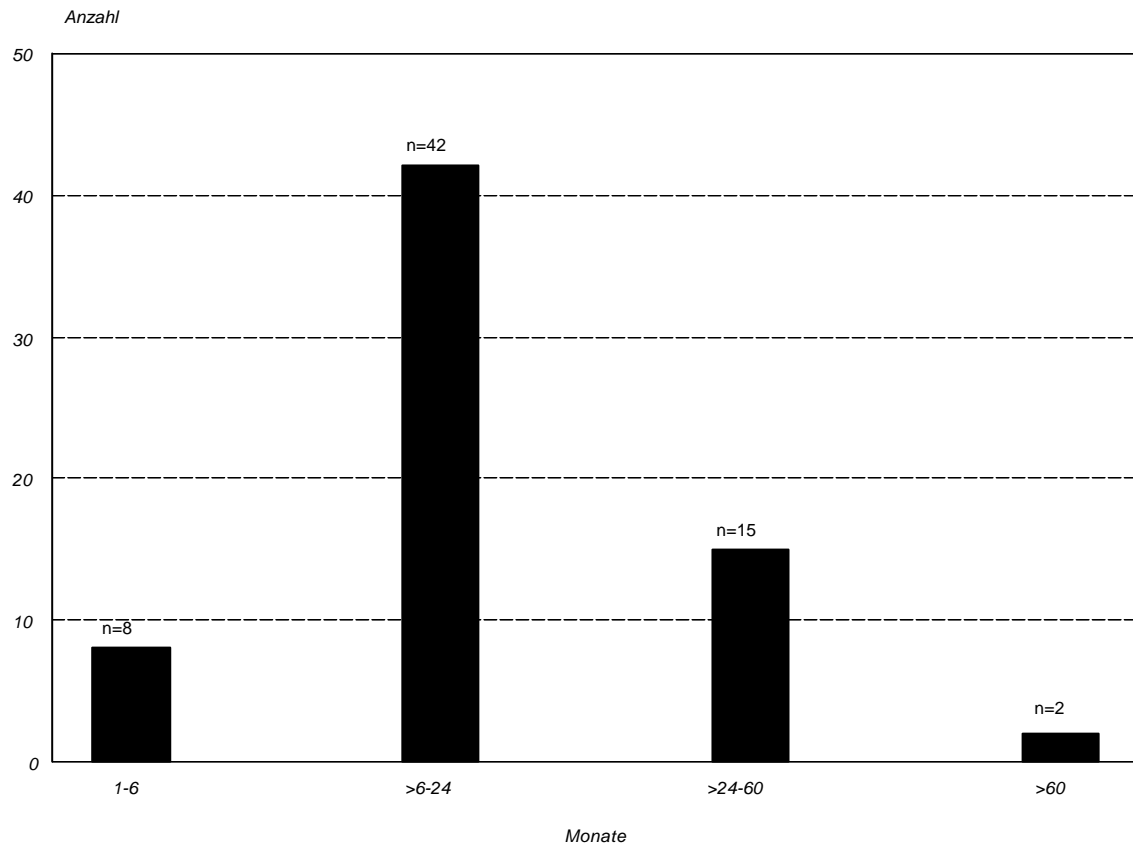


Abb. 19: Zeitraum zwischen Dialysebeginn und Nierentransplantation (Tx)

Es wurden 67 der 95 dialysepflichtigen Kinder transplantiert, davon 32 Mädchen und 35 Knaben. Die Zahl der Transplantationen stieg seit 1976 ständig an (Tab. 16).

Tabelle 16: Anzahl der Transplantationen in 5jährigen Abständen

Zeitraum	1971-1975	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1993
Anzahl	0	8	13	22	24

2.2.10.6. Ergebnisse der Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Dialysemethode und der Dauer der Dialyse

Von den 67 transplantierten Kindern lebten am Stichtag 37 (55%) mit einem funktionsfähigen ersten Transplantat. 16 Patienten (24%) wurden vor dem Stichtag transplantatektomiert, 7 lebten mit einem funktionslosen Transplantat und sind wieder in das chronische Dialyseprogramm aufgenommen worden. Weitere 7 Patienten sind nach der Nierentransplantation verstorben. Bis zum Stichtag waren 9 der 16 transplantatektomierten Kinder in der Dialyse, 2 verstarben und 5 erhielten eine 2. Transplantation (Abb. 20).

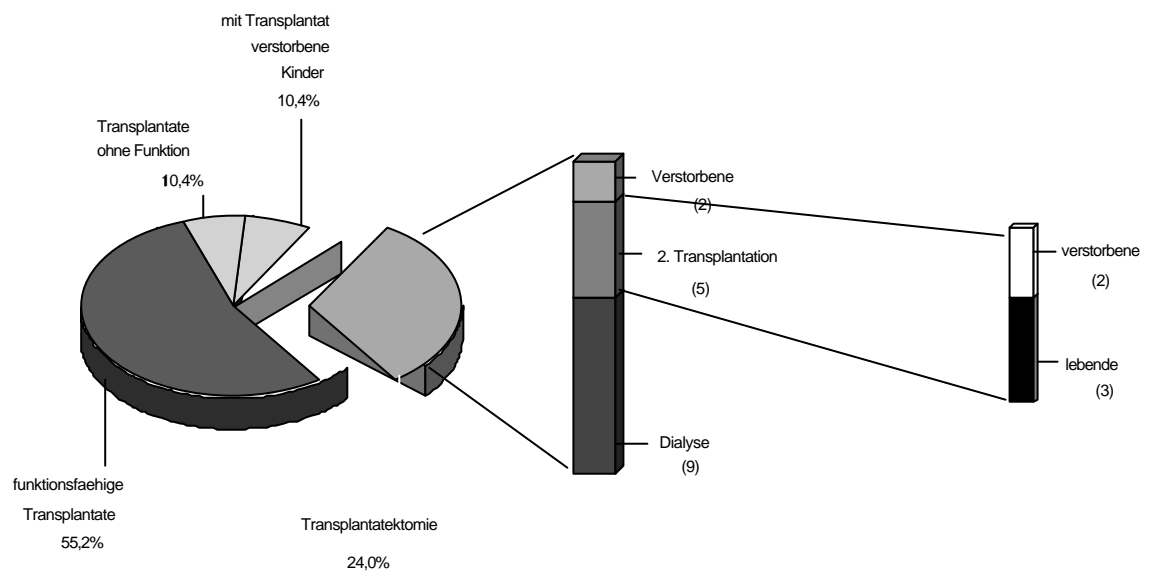


Abb. 20: Transplantatzustand und weiterer Krankheitsverlauf nach Transplantatektomie

Bei 48 Patienten kam es zur ersten Rejektionskrise. Diese trat 5,7 ? 9,5 Monate (n=42) nach der Nierentransplantation ein.

Bei Patienten mit Hämodialyse kam es nach 8,0 ? 11,2 Monaten (n=27), bei Patienten mit Hämodialyse und späterer Peritonealdialyse bzw. umgekehrt nach 1,5 ? 1,9 Monaten (n=14) zu einer Rejektionskrise. Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit Hämodialyse und der Gruppe mit beiden Dialysearten ($p < 0,05$).

Wegen der geringen Patientenzahl wurde der Zeitraum zwischen Tx und Rejektion nur bei Patienten mit MesPGN bzw. mit FSGS verglichen. Bei 10 Kindern mit MesPGN kam es 13,3 ? 14,2 Monate nach der Tx zu einer Rejektionskrise. Bei 8 Kindern mit FSGS kam es schon nach 2,0 ? 3,1 Monaten zu einer Rejektionskrise. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

2.2.10.7. Ursachen der Transplantatfunktionsstörungen im ersten Transplantat

Insgesamt ereignete sich eine Transplantatfunktionsstörung bei 48 Transplantaten. Die interstitielle Rejektion war die häufigste Ursache der Transplantatfunktionsstörung (n=20), gefolgt von erneutem Auftreten einer Glomerulopathie (n=11; Tab.17).

Tabelle 17: Ursachen der Transplantatfunktionsstörungen im 1. Transplantat
(in einem Transplantat kommen mehrere Ursachen vor)

Ursachen	Anzahl (n)
Akute bzw. chronische interstitielle Rejektion	20
erneute Glomerulopathien	11
Vaskuläre Rejektion	7
Transplantatarteriopathie	7
Transplantatarterienstenose	4
Transplantatvenenthrombose	4
Anämischer und hämorrhagischer Infarkt	3
PN mit oder ohne Ureterabgangsstenose	4
CMV-Reaktivierung bzw -Infektion	4
In Narbengewebe umgewandeltes Transplantat	1
Primär funktionslose Niere	1
Transplantatversagen unbekannter Ursache	1

In einzelnen Fällen wurden urologische Komplikationen registriert (Tab. 18)

Tabelle 18: Urologische Komplikationen nach Transplantation

Komplikationen	Anzahl
Lymphozelen	2
Steinbildung	1
Nierenbeckenperforation	1
Harnleiterdehiszenz und Ureternekrose	1

Von den Patienten der Gruppe A bzw. B wurden 45 bzw. 22 transplantiert. Aus Tabelle 19 ist das Schicksal der Patienten zu entnehmen. Tendenziell kommen mehr Patienten mit protrahiertem Verlauf der Krankheit wieder in die Dialyse. Jedoch verstarben prozentual mehr transplantierte Patienten mit akutem Beginn der Erkrankung.

Tabelle 19: Schicksal der transplantierten Patienten

Transplantation	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n-	%
1. Tx	45	100	22	100
-erfolgreich	24	53	13	59
-Dialyse	16	36	5	23
-Todesfälle	5	11	4	18
2. Tx	2		3	
-erfolgreich	1		2	
-Todesfälle	1		1	

2.2.10.8. Erkrankungsschwere und Mortalität

Zum Stichtag (31.12.1993) lebten (oder wurden aus dem Dialysezentrum der Charité lebend weiter verlegt) 70 der 96 ausgewerteten Patienten, davon 40 mit einem funktionsfähigen Transplantat; bei drei Patienten handelte es sich um das zweite Transplantat. Im chronischen Dialyseprogramm befanden sich 29 GN-Patienten. Ein Kind war am Ende des Untersuchungszeitraums terminalniereninsuffizient, aber noch nicht dialysepflichtig. 23 der überlebenden Patienten hatten bis zum Stichtag das Erwachsenenalter (18 Jahre) erreicht. Bei ihrer Entlassung aus der kindernephrologischen Betreuung besaßen 14 von ihnen ein funktionsfähiges Transplantat. 9 Patienten wurden in die Erwachsenenendialyse verlegt.

Im Zeitraum zwischen 1971 und 1993 verstarben 26 Patienten (je 13 Mädchen und Knaben), davon zwei im Erwachsenenalter. Kein Patient starb mit funktionstüchtigem Transplantat. Von den 82 Patienten mit Fehlbildungen starben 8. In Tabelle 20 sind die Todesursachen der GN-

Patienten denen der Patienten mit Fehlbildung gegenübergestellt. Die einzeln oder kombiniert aufgetretenen Ursachen ergaben sich aus klinischen Befunden bzw. aus Sektionsbefunden.

Tabelle 20: Todesursachen von GN-Kindern bzw. von Patienten mit Fehlbildungen (FB) (KIESEWETTER, in Vorb.) mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. nach Transplantation

Ursachen	Todesfälle bei GN-Patienten (n)	Anteil ¹⁾ (%)	Todesfälle bei FB-Patienten (n)	Anteil ¹⁾ (%)
Zentralnervös	16	22	1	6
Kardial	16	22	4	23
Pulmonal	12	17	2	12
Infektiös	11	15	6	35
Hämorrhagisch	8	11	0	0
Metabolisch (Hyperkaliämie)	7	10	2	12
Postoperativ	0	0	1	6
Unbekannt	2	3	1	6

¹⁾ da $n < 100$, soll die Prozentangabe nur eine Orientierung ermöglichen

Bei 6 GN-Patienten wurde keine Sektion durchgeführt. Bei den Autopsiebefunden (n=20) waren bei jedem Patienten mehrere Organe betroffen (Tab. 21). 11 der 26 verstorbenen Patienten hatten zuvor eine Nierentransplantation, wobei sie sich alle zum Zeitpunkt des Todes wieder in der Dialyse befanden.

Tabelle 21: Autopsiebefunde bei terminaler Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation (geordnet nach Organbefunden)

Autopsiebefund	Anzahl
ZNS	1
- Hirnödem	7
- Pachymeningiosis hämorrhagica interna	3
- Hirninfarkt	7
Lunge	
- Alveoläre Blutung	2
- Subpleurale Blutung	1
- Interstitielles Lungenemphysem	1
- Lungeninfarkt	1
- Lungenödem	6
- Bronchopneumonie	5
- Schleimig eitrige Bronchitis	4
- Pleuritis	1
- Siderose	1
- Pleuraerguß	2
- Pleuraunterblutung	1
Knochen	
- Osteoporose	1
- Hyperparathyreotische Osteopathie	1
- Renale Osteopathie	2

Herz

- Subepikardiale Blutung	1
- Submurale Blutung	1
- Coronararteriosklerose	1
- Perikardblutung und Mediastinalblutung	1
- Perikarditis	2
- Cardiale Dekompensation	9
- Herzdilatation	6
- Herzhypertrophie	14
- Hämorrhagischer Perikarderguß	3
- Herzmuskelnekrose	3
- Subendokardiale Blutung	2
- Myokarditis	2
- Epikarditis	1
- Myokardfibrose	1
- Endokardfibroelastose (infolge Hanta Virus-Inf.)	1

Leber/ Milz/ Pankreas

- Hepatitis	3
- Leberverfettung	1
- Siderose der Leber und Milz	9
- Siderose des Pancreas	2
- Chronische Blutstauung von Leber und Milz	2

Magen

- Hämorrhagische Gastritis	1
- Chronische urämische Gastritis	1
- Stauungsgastritis	1

Nieren

- Große eigene Niere	1
- Chronische GN und PN	2
- Retroperitonealer Abszeß	1
- Schrumpfnieren	9
- Chronische GN	8
- Zeichen der NI (Anasarka)	1

Veränderungen am Transplantat

- Narbig umgewandeltes Transplantat	1
- Transplantatarteriopathie und- glomerulopathie	2
- Transplantatinfarkt	2
- Transplantatarterienstenose	1
- Pyelektasie des Transplantats	1

Gefäße

- Arteriosklerose	6
- Generalisierte Blutungsneigung	4
- Stenosierung der Arteria brachialis dextra	1

Sonstiges

- Allgemeine Anämie	6
- Sepsis	3
- Shuntveränderung und Schock durch Blutung aus dem Venenallotransplantat	1
- Wundinfektion	2
- Generalisierte Verkalkung	1
- Schleimhautnekrose der Trachea (nach Tracheotomie)	1
- Siderose und relative Hyperplasie der Lymphknoten	

im Rumpfbereich	1
- Siderose der Nebenschilddrüsen	1
- Bauchhöhlenerguß	1
- Zeichen zentralen Todes	2
- Kachexie	2
- Siderose des Knochenmarks	1

Die verstorbenen Patienten (n=23) waren $149,4 \pm 50,8$ Monate alt, als der Tod eintrat. Die Zeit von der DS bis zum Tod betrug $65,6 \pm 42,7$ Monate. Die Patienten der Gruppe B starben signifikant früher [$40,5 \pm 40,5$ Monate (n=8) nach Beginn der Krankheit] als die Patienten der Gruppe A [$79,0 \pm 38,7$ Monate (n=15)] ($p < 0,05$).

2.2.10.9. Überlebenswahrscheinlichkeit der GN-Patienten

Nach 1 Jahr beträgt die Überlebensrate (ÜLR) 98%, nach 5 Jahren 88% und nach 10 Jahren 67% (Abb. 21).

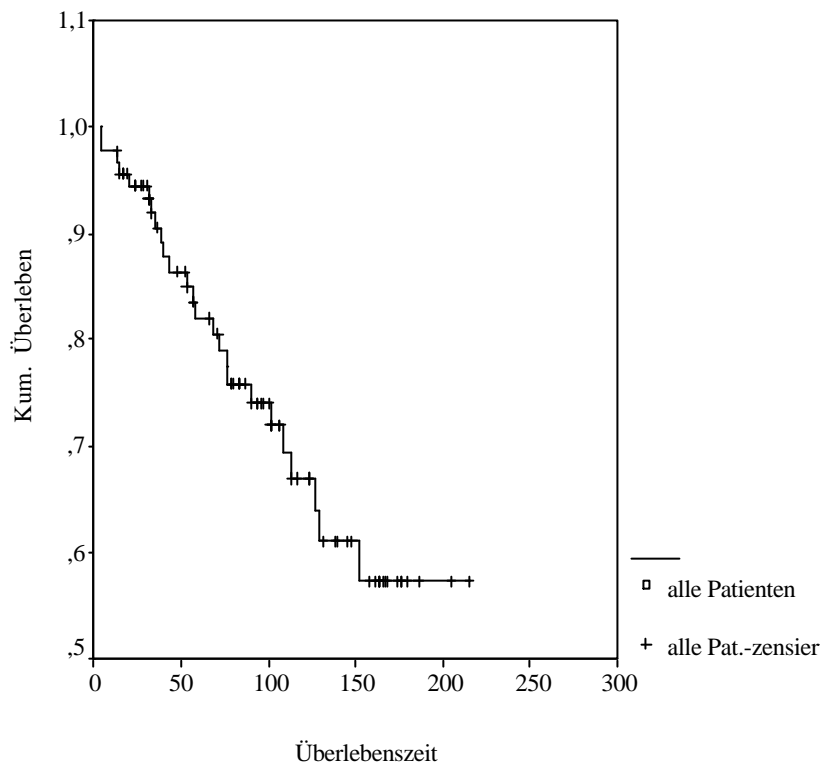


Abb. 21: Überlebenswahrscheinlichkeit der GN-Patienten

Die Überlebenskurve der Mädchen und der Knaben verläuft fast identisch (Abb. 22). Die Mädchen haben eine ÜLR von 100% nach 1 Jahr, 81% nach 5 Jahren und 71% nach 10 Jahren. Die Knaben haben eine ÜLR von 96% nach 1 Jahr, 86% nach 5 Jahren und 61% nach 10 Jahren.

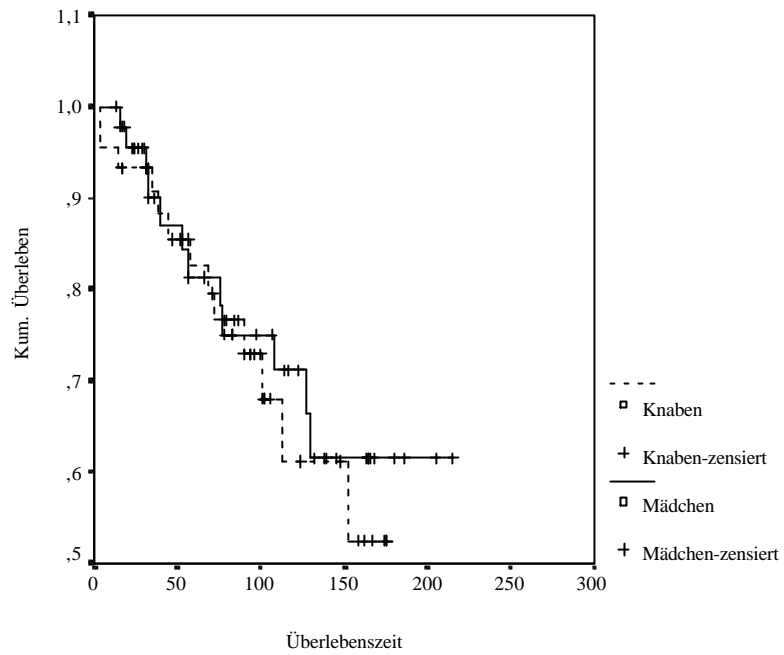


Abb. 22: Überlebenswahrscheinlichkeit von Mädchen und Jungen

Die Überlebensrate der Patienten <6 Jahre betrug 100% nach 1 Jahr, 91% nach 5 Jahren und 83% nach 10 Jahren (Abb. 23). Bei den Patienten >6 Jahre betrug die Überlebensrate 96% nach 1 Jahr, 70% nach 5 Jahren und 32% nach 10 Jahren (Abb. 23). Der Unterschied ist signifikant.

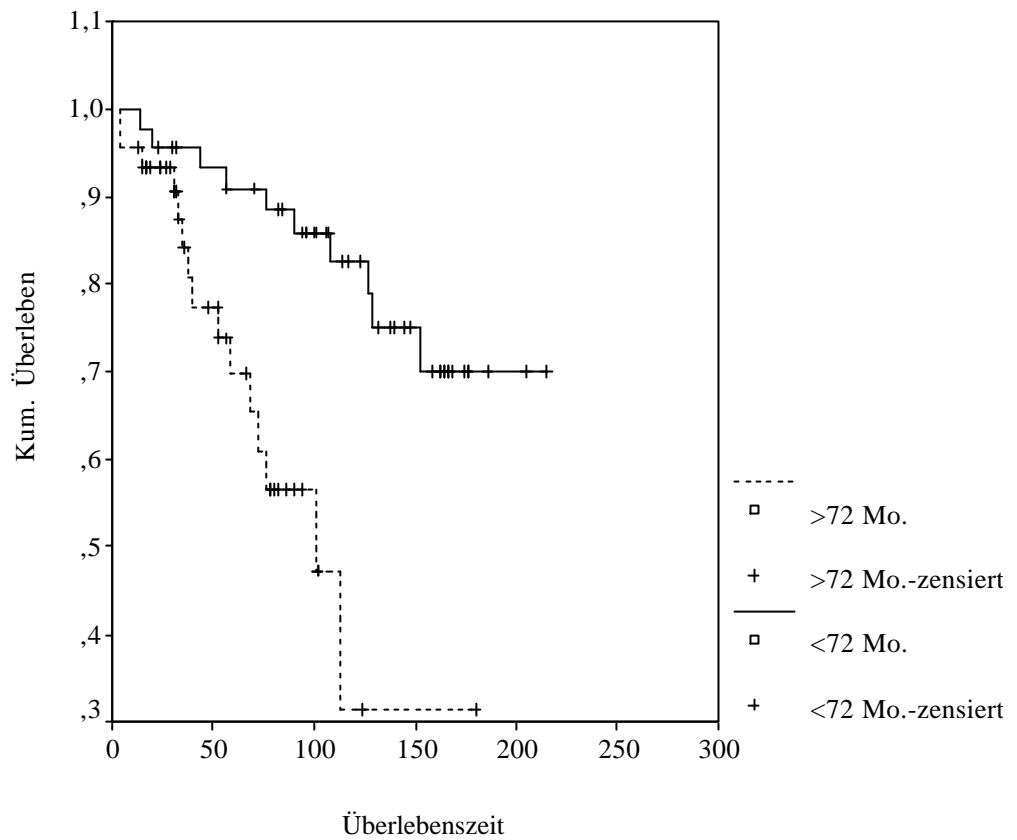


Abb. 23: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten <6 Jahre und >6 Jahre

Patienten, bei denen die Krankheit progredient verläuft (Gruppe A), haben eine Überlebensrate von 100% nach 1 Jahr, 89% nach 5 Jahren und 71% nach 10 Jahren. Die Patienten der Gruppe B haben eine Überlebensrate von 93% nach 1 Jahr, 62% nach 5 und 10 Jahren (Abb. 24). Der Unterschied ist signifikant.

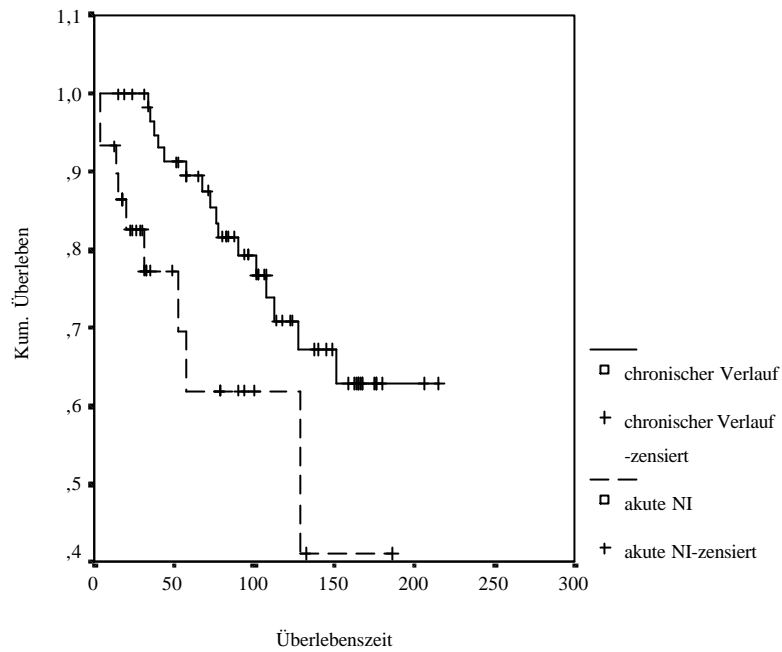


Abb. 24: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der Gruppen A und B

Die normotonen Patienten haben eine ÜLR von 100% nach 1 Jahr, 90% nach 5 Jahren und 79% nach 10 Jahren. Die Patienten mit Hypertonie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben eine ÜLR von 96% nach 1 Jahr, 80% nach 5 Jahren und 67% nach 10 Jahren. Der Unterschied ist nicht signifikant (Abb. 25).

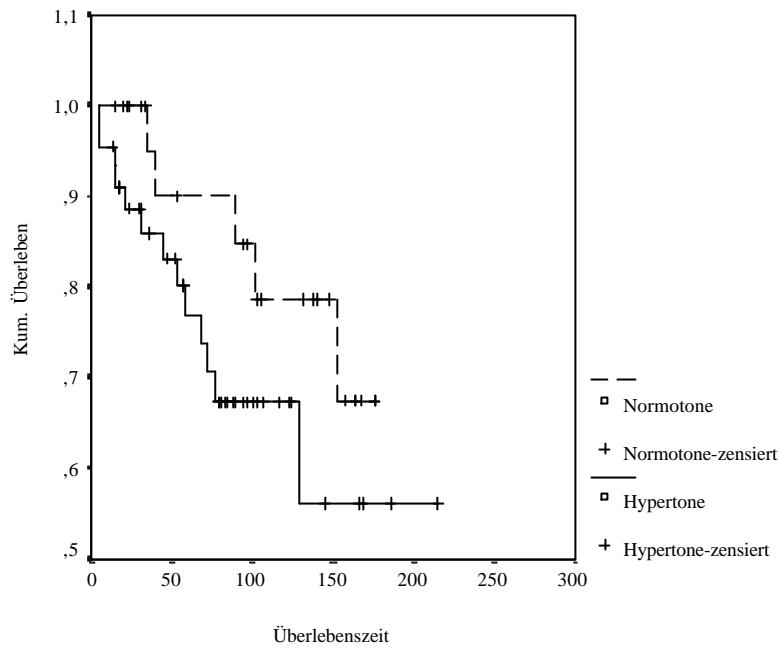


Abb. 25: Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Patienten mit Hypertonie bzw. ohne Hypertonie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Patienten mit Nephritis haben eine ÜLR von 98% nach 1 Jahr, 77% nach 5 Jahren und 49% nach 10 Jahren. Die Patienten mit NS haben eine ÜLR von 97% nach 1 Jahr, 86% nach 5 Jahren und 76% nach 10 Jahren. Der Unterschied ist nicht signifikant (Abb. 26).

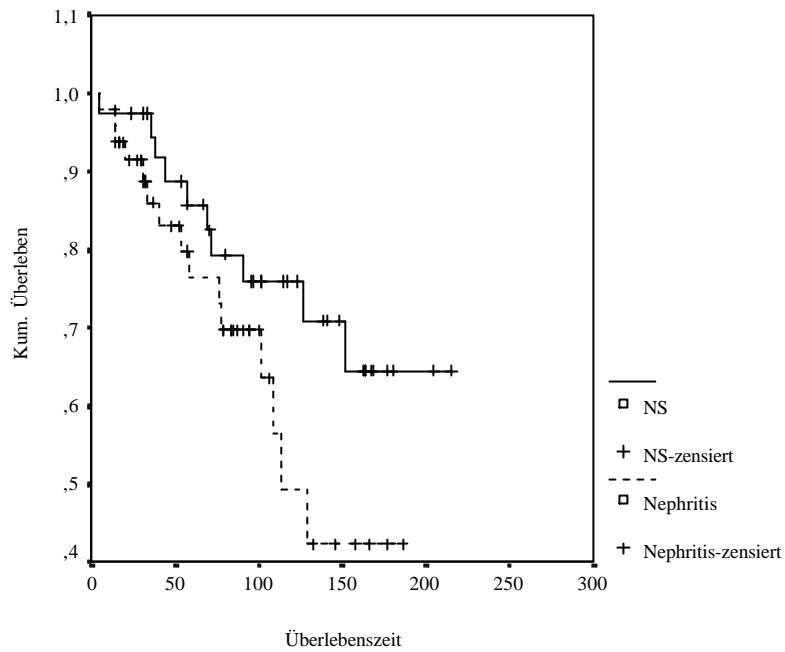


Abb. 26: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Nephritis bzw. mit nephrotischem Syndrom

Die transplantierten Patienten haben eine ÜLR von 100% nach 1 Jahr, 91% nach 5 Jahren und 82% nach 10 Jahren. Die nicht transplantierten Patienten haben eine ÜLR von 93% nach 1 Jahr, 59% nach 5 Jahren und 23% nach 10 Jahren. Der Unterschied ist signifikant (Abb. 27).

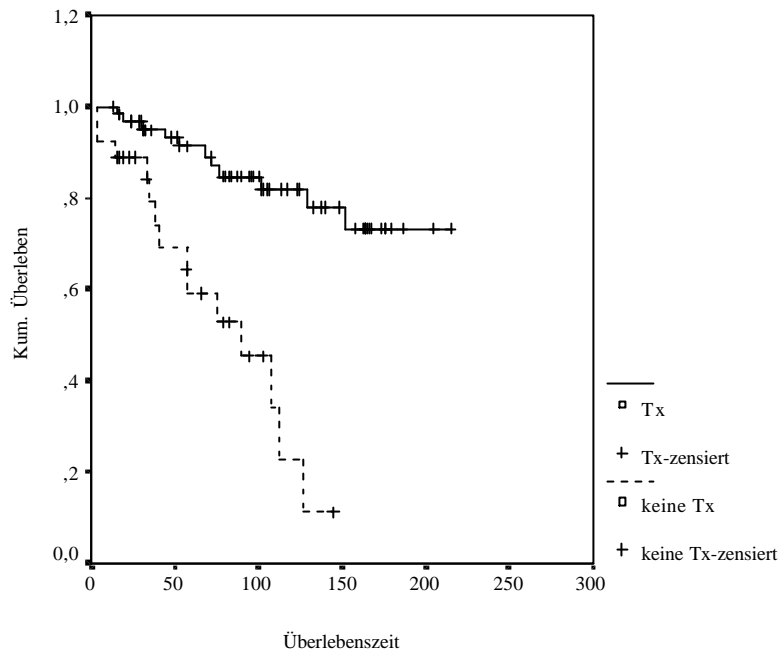


Abb. 27: Überlebenswahrscheinlich bei transplantierten und nicht transplantierten Patienten

2.2.10.10. Besonderheiten in den einzelnen Gruppen

Unter diesem Punkt sind die Patienten nicht nur nach histologischem, sondern auch nach klinischem Gesichtspunkt zusammengefasst.

Primäre MesPGN (n=21): In dieser Gruppe erkrankten 3 Kinder akut mit einem Serumkreatininwert von 278 (172-384) $\mu\text{mol/l}$. Bei 4 Kindern wurde eine Transplantatglomerulopathie nach Transplantatfunktionsstörung festgestellt, darunter ein Kind mit FSGS im Transplantat.

Primäre FSGS (n=13): Bei 3 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Biopsie (1 bis 8 Monate nach Diagnosestellung) eine Minimal Change GN diagnostiziert. 2 1/2 bis 6 Jahre später erfolgte eine 2. Biopsie. Die

histologische Untersuchung ergab eine FSGS. Ein Kind erlitt eine schwere frühkindliche Hirnschädigung mit Schwerhörigkeit. Die Mutter hatte in der 6. Schwangerschaftswoche Kontakt mit einer an Röteln erkrankten Person gehabt. Sie war aber selbst nicht erkrankt. Eine Transplantatglomerulopathie bestand bei 4 Patienten. Eine Rekurrenz der Grundkrankheit ereignete sich bei 2 Patienten mit Transplantatverlust in einem Fall. Ein Kind starb einen Monat nach der 2. Nierentransplantation.

Membranöse GN (n=3): Ein Patient entwickelte ein hochmalignes B-Lymphoblastisches non-Hodgkin-Lymphom (Burkitt Typ) der Tonsillen.

Primäre MPGN (n=6): In dieser Gruppe hatten 2 Kinder eine Struma. Ein Kind hatte eine MPGN Typ 1. Bei den anderen Patienten ist keine Angabe über den Typ gemacht worden.

Sklerosierende GN (n=1): Bei dem Kind erfolgte eine vorzeitige Geburtseinleitung wegen Rh-Inkompatibilität. Eine rezidivierende PN ist bei diesem Kind zu beobachten.

Sekundäre GIN (n=6): Bei diesen Kindern traten die glomerulären Veränderungen nach einer vorausgegangenen bzw. während einer anderen primär bestehenden Erkrankung auf. Vier Patienten hatten eine Purpura Schönlein-Henoch, ein Kind einen Lupus erythematodes visceralis, ein Knabe einen Morbus Hodgkin. Bei zwei Patienten lagen initial erhöhte Serumkreatininwerte über 176 µmol vor.

HUS (n=17): Das jüngste Kind war 7 Monate alt. Alle Patienten mußten akut dialysiert werden. Bei einem Kind hatte sich die Nierenfunktion nach der akuten Dialyse zunächst normalisiert. Der Patient kam 124 Monate nach der Diagnosestellung in die CNI-Phase und war am Ende der Auswertung

noch nicht dialysepflichtig. 16 Kinder blieben chronisch niereninsuffizient. Ein Kind war zwar niereninsuffizient, aber die präterminale Phase hatte 102 Monate gedauert. Bei einem anderen Kind war die Dialyseperiode mit dialysefreien Zeiten unterbrochen.

Die histologische Untersuchung des Transplantats nach Transplantatfunktionsstörung ergab bei 4 Patienten eine Glomerulopathie.

Alport-Syndrom (n=8): In dieser Gruppe sind 8 Knaben (darunter 2 Brüder). Ein Kind entwickelte nach Transplantation ein abdominelles Burkitt-Lymphom.

Diffuse MS (n=1): Hier handelte es sich um einen Knaben, bei dessen Bruder (nicht ausgewertet) die gleiche Diagnose bestand. Wegen Transplantatarteriopathie und -glomerulopathie kam es nach der Tx zum Funktionsverlust des Organs. Das Kind mußte daher erneut dialysiert werden und ist im Alter von 56 Monaten an einer Aneurysmablutung im Bereich der arteriovenösen Fistel des Hämodialysezugangs verstorben.

Congenitales NS (n=8): Die Kinder hatten bei der Geburt ein NS bzw. entwickelten dieses bis zum dritten Lebensmonat. Unter den 8 Kindern dieser Gruppe ist ein weibliches Zwillingsspaar.

Rapid progressive GN (n=5): Ein Kind hatte eine Wegener'sche Granulomatose, bei einem anderen lag ein Goodpasture-Syndrom vor. 3 Patienten waren gleich beim Ausbruch der Krankheit mit einem Serumkreatininwert von 626,5 (606-647) $\mu\text{mol/l}$ dialysepflichtig.

Schrumpfnieren (n=3): Bei zwei Patienten bestand ein erhöhter Serumkreatininwert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ein Kind erhielt ein zweites Transplantat und starb 10 Monate nach dem Eingriff.

Klinische GN (n=4): Diese Patienten ohne histologische Untersuchung boten die typischen Symptome einer GN: Hämaturie, Proteinurie, Zylindrurie. Zusätzlich entwickelten sie eine Hypercholesterolämie, Hypertonie und Ödeme (NS). 3 Patienten kamen mit erhöhtem Serumkreatininwert zur Aufnahme. Ein Kind starb 15 d nach der Tx. Ein zweites Kind wurde wegen schwerer Abstoßung 2 Monate nach der Tx transplantatektomiert.

3. Diskussion und Schlußfolgerungen

Unter dem Gesichtspunkt der Community Medicine ist die epidemiologische Erfassung und Auswertung des Verlaufs einer Krankheit vor allem aus folgenden Gründen von Bedeutung:

- ?? zur Aufklärung pathogenetischer Mechanismen,
- ?? zur Erfassung unterschiedlicher Verlaufsformen und ihrer Abhängigkeiten,
- ?? zur Analyse der Validität diagnostischer Kriterien und
- ?? zur Bewertung von Therapieerfolgen mit der Zielsetzung einer Therapieoptimierung innerhalb des Gesamtkomplexes der Betreuungsmaßnahmen.

In der vorliegenden Arbeit ist unter diesen Gesichtspunkten eine Erfassung von Patientendaten der Kindernephrologie der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin durchgeführt worden. Die Patienten hatten eine Glomerulopathie als Grunderkrankung. Die CNI und später die terminale NI ist das Endstadium dieser Erkrankung. Bei 95 von 96 erfaßten

Patienten war die terminale NI-Phase schon erreicht. Diese Kinder wurden in das chronische Dialyseprogramm aufgenommen bzw. waren bereits transplantiert. Ein Kind war am Stichtag noch in der Phase der CNI.

3.1. Anteil der GN am Zustandekommen der CNI

In der ehemaligen DDR war die Kindernephrologische Ambulanz bzw. Station der Charité ein Zentrum für die Behandlung von Nierenkrankheiten. Zwischen 1971 und 1993 wurden in diesem Zentrum 678 Patienten mit GN behandelt und 312 Kinder dialysiert, davon 131 mit einer GN als Grunderkrankung. Bei 181 weiteren Kindern mit CNI lagen andere Grunderkrankungen als Ursache des Nierenversagens vor. Insgesamt wurde der Verlauf aufgrund unvollständiger Angaben nur bei 96 der 131 GN-Patienten mit CNI analysiert. Bei 80 dieser Patienten konnte die Histologie als Diagnosekriterium zugrunde gelegt werden.

Als Hauptursache für das Zustandekommen der terminalen NI erwiesen sich Glomerulopathien. Ihr hoher Anteil mit 42% entstand wahrscheinlich dadurch, daß die Kinder von außerhalb erst überwiesen wurden, wenn schon eine ausgeprägte GN vorlag oder bereits Zeichen einer CNI bestanden. Allerdings wurden in diesen 42% auch Kinder mit HUS, congenitalem NS und Alport-Syndrom eingeschlossen. Bei detaillierter Aufschlüsselung der 96 Patienten bezogen auf die Gesamtzahl aller CNI-Patienten mit bzw. ohne GN ergaben sich folgende Ergebnisse: primäre GN 16,3%, histologisch gesichertes HUS 3%, histologisch gesichertes Alport-Syndrom 1%, Schönlein-Henoch Syndrom 1,2%. Berücksichtigt man nur die primäre GN, reduziert sich der Anteil der GN als Ursache für das Zustandekommen der CNI auf 16,3%, was mit dem Befund von McENERY et al. (1992) übereinstimmt. Sie berichten über Nierentransplantation bei Kindern in Nordamerika. Die Ursache der terminalen NI war in 18% eine GN. Hinzu

kommt eine Lupus Nephritis in 5%. SREENARASIMHAIH und HELLERSTEIN (1998) fanden das HUS in 7,8%, das congenitale NS in 4,9% und das Schönlein-Henoch Syndrom in 2,0% als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, was weit über den Anteil in unserer Analyse liegt. Insgesamt beobachteten sie eine Glomerulopathie in 33% der Fälle. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen OFFNER und HOYER (1993). SCHELER et al. (1992) fanden in über 50% der Fälle eine GN als Ursache der terminalen NI. SCHÄRER et al. (1993) beobachten allerdings eine Zunahme des Anteils der GN am Zustandekommen der terminalen NI von 19% im Zeitraum 1969-1973 auf 31 % im Zeitraum 1984-1988.

Bei einem Vergleich der übrigen ermittelten Ursachen der CNI mit der Literatur fällt auf, daß in unserem Krankengut Fehlbildungen nur mit 26% am Zustandekommen der CNI beteiligt sind, während von McENERY et al. (1992), BIRKELAND et al. (1998) sowie SREENARASIMHAIH und HELLERSTEIN (1998) dieser Anteil mit über 42% angegeben wird. VESTER et al. (1998) fanden obstruktive Uropathie und Dysplasie in über 63% der Fälle, allerdings bei Kindern unter 6 Jahren. Bei den übrigen Ursachen, Nephronophthise und Cystinose, lag der Anteil höher und bei Zystennieren niedriger (BROHDEL et al. 1990) als die Häufigkeit in unserem Krankengut. FIVUSH et al. (1998) fanden einen nahezu gleichen Anteil an Zystennieren wie in unserer Analyse, aber einen niedrigeren Anteil (1,5 %) an Cystinose. Das liegt wahrscheinlich daran, daß FIVUSH et al. (1998) ein größeres Patientengut ausgewertet hatten. Nach dem EDTA-Register waren bei 454 Patienten jünger als 2 Jahre die obstruktive Uropathie, Hypo- bzw. Dysplasie und die Pyelonephritis die häufigsten Ursachen der terminalen NI mit 40,3 % (MEHLS et al. 1996). Aus ihrer Analyse ist abzuleiten, daß angeborene Nierenerkrankungen bzw. PN die Hauptursachen der CNI bei Säuglingen und Kleinkindern sind, Glomerulopathien (als erworbene Krankheit) dagegen erst im Schul- und

Jugendalter als wichtige Ursache der terminalen Niereninsuffizienz in Frage kommen. Diese Beobachtung ist auch in der Studie von FIVUSH et al. (1998) eindeutig.

Nach bisherigem Kenntnisstand beeinflusst das Geschlecht der Kinder das Zustandekommen der CNI nicht. Das stimmt mit dem von uns gefundenen Verhältnis von nahezu 1:1 überein.

Die Altersverteilung der Patienten zeigt, daß die GN häufiger bei Kindern unter 8 Jahren vorkommt. Das könnte folgende Ursachen haben. Kinder mit GN erkranken häufig etwa 2-3 Wochen zeitlich voraus liegend an einer Erkrankung des Respirationstrakts. Da Klein- und Vorschulkinder insgesamt mehr unter Erkrankungen des Respirationstrakts leiden als größere Kinder (FORSTER, 1995), könnte das ein Grund für die Häufung der GN im Altersabschnitt von 0-8 Jahren sein. Hinzu kommt, daß die meisten Kinder aus der ehemaligen DDR stammten. In dieser waren die meisten Mütter berufstätig, so daß die meisten ihrer Kinder in der Kinderkrippe oder im Kindergarten untergebracht waren. Damit ergab sich vermutlich eine im Vergleich zu anderen Ländern hohe Infektionsrate. Unabhängig von der Manifestation der CNI dürfte der hohe Anteil von GN bereits im Altersabschnitt von 0-8 Jahren zugleich auf dem in der ehemaligen DDR gut funktionierenden System der Vorsorgeuntersuchungen beruhen, d.h. die GN wurde bereits erkannt, bevor das ausgeprägte klinische Bild entstand.

3.2. Bedeutung der Glomerulopathien

In diesem Abschnitt werden die Besonderheiten der einzelnen Glomerulopathie-Formen dargestellt. Um eine bessere Diskussion zu ermöglichen, werden zuerst wie unter 2.2.10.10. die Gruppen mit

histologischer Bestätigung bzw. ohne histologische Bestätigung zusammen behandelt. Das ist möglich, da bei einigen Glomerulopathien die klinischen und laborchemischen Befunde für die Diagnose ausreichen. Das betrifft vor allem das HUS, das congenitale NS, das Alport-Syndrom und die sekundäre GN.

Danach sind die histologisch gesicherten Formen aufgeführt.

Ein Sonderfall stellt die klinische GN dar (siehe 2.2.2.). In Tabelle 4 sind die Patienten zusammengefaßt, bei denen die Diagnose nur aufgrund klinischer Symptome und Laborparameter gestellt wurde, die aber so eindeutig war, daß auf eine biopsische Überprüfung verzichtet werden konnte. In der ehemaligen DDR wurde die Entscheidung zur Biopsie vergleichsweise zurückhaltend getroffen, d.h. sie wurde nur dann durchgeführt, wenn sie zur Diagnosesicherung unentbehrlich oder davon eine Therapieentscheidung abhängig war. Die 4 Patienten, die unter klinische GN eingeordnet wurden, konnten nicht biopsiert werden, da sie zum Zeitpunkt der Einweisung schwer krank waren. Aufgrund der typischen Symptomatik wurden sie jedoch in die vorliegende Studie einbezogen.

Das HUS ist die Hauptursache des akuten Nierenversagen (ANV) im Kindesalter (FONG et al. 1982, LEVIN et al.1989, LOIRAT et al. 1993, ARORA et al. 1997, YOSHIYA et al. 1997, BEGUE et al. 1998, BUTANI et al. 1998, van de KAR und MONNENS 1998, ROMANOVA et al. 1998, KOBAYASHI et al. 1999, TRACHTMAN und CHRISTEN 1999). Das wird auch in unserem Krankengut deutlich. Bei allen 17 (9 mit histologischem Befund, 8 ohne) an HUS erkrankten Kindern wurde eine akute Dialyse durchgeführt. Bei 3 Patienten gab es auch dialysefreie Intervalle, was für dieses Krankheitsbild typisch ist (LOIRAT et al. 1993). Der typischen Form des HUS geht eine prodromale Phase mit blutigen Durchfällen voraus. Diese Form ist durch verotoxinbildende Escherichia

coli verursacht (CHEN et al. 1998, van de KAR und MONNENS 1998, AMMON et al. 1999, KOBAYASHI et al. 1999, LIU et al. 1999).

In der Literatur (SREENARASIMHAIAH und HELLERSTEIN, 1998) wurde das cNS in 14,7% der glomerulären Läsionen als Ursache der terminalen NI angegeben. Bei den 8 (5 mit dem histologischen Befund FSGS bzw. Endstadium-Niere, 3 ohne histologischen Befund) betroffenen Kindern aus unserem Patientengut ist aus der Familienanamnese zu erwähnen, daß die Mütter von zwei Kindern in der Schwangerschaft mit Antibiotika wegen PN behandelt wurden. Aus den anamnestischen Angaben konnte der antibiotische Wirkstoff nicht ermittelt werden. Daher ist keine Aussage über die Möglichkeit dieses Wirkstoffs als auslösender Faktor der Erkrankung möglich. Grundsätzlich ist aber bei antimikrobiellen Wirkstoffen eine teratogene Wirkung z.B. im Bereich der Nieren und ableitenden Harnwege bekannt. Epidemiologisch ist z. B. für die Wirkstoffe Gentianaviolett, Thiomersal und Phenol ein derartiges Risiko nachgewiesen (HEINONEN et al. 1977). Bei einer Mutter konnten wir anamnestisch während der Schwangerschaft die Gabe von Nitrofurantoin eruieren. Für Nitrofurantoin ist epidemiologisch derzeit kein Anhalt für eine teratogene Wirkung gegeben (BREEZE und OBASEIKI-EBOR 1984; CZEIZEL 1985). Tierexperimentell wird mit Nitrofurantoin allerdings eine erhöhte Mißbildungsrate induziert (SIMON und STILLE 1989). Bei den übrigen 6 Kindern ergaben sich anamnestisch keine Hinweise auf möglicherweise in Frage kommende ätiologische Faktoren, so daß es sich wahrscheinlich um eine idiopathische Form des cNS handelt.

Das Alport-Syndrom (3 Patienten mit histologischer Bestätigung der Diagnose, 1 mit MesPGN, 2 Patienten mit MPGN, ein Patient mit FSGS, 1 Patienten ohne histologischen Befund), eine genetisch bedingte Anomalie der Basalmembran, ist klinisch durch eine progressive GN, begleitet mit

Gehörlosigkeit und okularem Defekt unterschiedliches Grades charakterisiert (GRÜNFELD 1992, KASHTAN und MICHAEL 1996). Das Alport Syndrom ist die Hauptursache der Hämaturie im Kindesalter (PIQUERAS et al. 1998).

In der Literatur wird als häufigste Ursache des Alport-Syndroms die Mutation im Gen, das die 5-Kette des Typs IV-Kollagen auf dem X-Chromosom codiert, angegeben (TRYGGVASON et al. 1993, BRAINWOOD et al. 1998). Dabei codieren 6 Isoformen (?1 bis ?6) die Gene COL4A1 bis COL4A6 (KASHTAN und MICHAEL, 1996). Der Typ IV-Kollagen ist der wichtigste Bestandteil der Basalmembran. Der Vererbungsmodus wird noch diskutiert. EVANS et al. (1980), GROSSMANN (1985), und HOUSTON und SUPER. (1986) sprechen von einer autosomal dominanten Weitergabe des Gens. Jedoch beobachteten O'NEILL et al. (1978), EVANS et al. (1980), HOUSTON und SUPER (1986) sowie AKTIN et al. (1988) auch eine X-chromosomal dominante Vererbung. Eine seltene Form der Vererbung, die autosomal rezessive Form des Alport-Syndroms mit dem klinischen Bild einer rapid progressiven GN, wurde auch berichtet (FEINGOLD et al. 1985). Hier ist die Ursache eine Mutation im COL4A3 oder COL4A4 Gen, das die ?3(IV) Ketten oder ?4(IV) Ketten codiert (LEMMINK et al. 1994, MOCHIZUKI et al 1994, DING et al. 1995, KNEBELMANN et al. 1995, HARVEY et al. 1998, PAJARI et al. 1999). Bei der Analyse von 81 Familien mit Alport-Syndrom stellten GUBLER et al. (1993) fest, daß die Krankheit autosomal dominant in einer Familie, autosomal rezessiv in 3 Familien und X-chromosomal dominant in den übrigen Familien vererbt wurde. RHYS et al. (1997) fanden vergleichbare Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit ist der Vererbungsmodus der Krankheit nicht nachvollziehbar, weil keine genetische Untersuchung der Patienten durchgeführt wurde. Aus der Familienanamnese ist zu entnehmen, daß es sich bei zwei der Patienten um Brüder handelte. Bei beiden lag die gleiche GN-Form vor: eine MPGN. Von einem weiteren Patienten sind der Bruder und die Schwester erkrankt, von einem anderen Patienten der Bruder. Diese 3 Erkrankungen sind jedoch nicht in unserer Statistik enthalten. Da es sich bei den ausgewerteten Patienten ausschließlich um Knaben handelt, spricht das mehr für eine X-chromosomal sowohl dominante als auch rezessive Vererbung. In der Familie, in der 2 Knaben und ein Mädchen betroffen waren, kommt eine autosomal dominante Form der Erkrankung in Frage, wobei eine autosomal rezessive Form nicht auszuschließen ist.

In den ersten 10 Lebensjahren ist die Nierenfunktion bei Alport-Kindern normal bis gering beeinträchtigt. Die Progression der Krankheit fängt nach dem 10. Lebensjahr an. Diese Beobachtung von KASHTAN et al. (1998) sowie SREENARASIMHAIAH und HELLERSTEIN (1998) stimmt mit unserer Analyse überein (Tab. 23). Aber diese Progression bis zur terminalen NI ist von Familie zu Familie unterschiedlich (GREGORY und AKTIN 1993).

Unter den sekundären GN wird eine GN nach systemischer Erkrankung anderer Genese verstanden (z. B. Purpura Schönlein-Henoch, Lupus erythematodes). Bei diesen Krankheitsbildern ist es wichtig, die Nierenfunktion zu überwachen. Möglicherweise entstehen diese sekundären Formen auf der Basis einer Immunreaktion (WHITE, 1991, CAMERON, 1993). Bei diesen Patienten handelt es sich um die ältesten aller Gruppen, was mit dem späten Zeitpunkt der Primärmanifestation der primären Erkrankungen zusammenhängt.

Es erkrankten überwiegend Mädchen in der Pubertätsphase an Lupus erythematodes (CAMERON, 1993). In unserem Patientengut war das Kind mit Lupus erythematodes männlich und 94 Monate alt, was einen seltenen Fall darstellt.

Die Patienten mit Schönlein-Henoch-Syndrom aus unserer Analyse sind älter als der von ROBERTI et al. (1993) angegebene Altersgipfel von 4-5 Jahren bzw. das von KAKU et al. (1998) angegebene mittlere Alter von 6,3 Jahren; die Ursache dafür bleibt unklar. Bei einem Patienten trat die Nierenbeteiligung erst nach einem Rezidiv der Krankheit ein Jahr nach der ersten Manifestation der Schönlein-Henoch-Purpura auf.

Das Kind mit Hodgkin Lymphom hatte erst die Neoplasie und dann die GN. In der Literatur ist die Reihenfolge umgekehrt angegeben (FOUQUE et al. 1990; STEPHAN et al. 1997) oder beide Krankheiten manifestieren sich gleichzeitig (STEPHAN et al. 1997). MARTINEZ-VEA et al. (1993) sowie BOON et al. (1994) berichteten über paraneoplastische Glomerulopathien bei anderen Krebserkrankungen, die aber selten bei Kindern vorkommen (Myelom, Carcinom, Kaposi Sarkom). Immunsuppressive Therapie erhöht das Malignitätsrisiko (FOUQUE et al. 1990, NIAUDET et al. 1991, Collaborative Study 1991, WALDO et al. 1998). Die Assoziation vom minimal-change NS mit Lymphomen beweist die Rolle von Zellen des lymphatischen Systems oder ihren Produkten (Lymphokine) als potentielle Mediatoren der glomerulären Dysfunktion (NEUHAU et al. 1995).

Im Folgenden werden die histologisch gesicherten Gruppen aufgeführt.

Die histologischen Untersuchungen wurden nach Biopsie, Nephrektomie oder Autopsie durchgeführt. Zu einem zweifelsfreien histologischen Befund gehören die lichtmikroskopische, die immunhistologische und die elektronenmikroskopische Untersuchung des Gewebes, was in unserem

Krankengut nicht immer realisiert werden konnte. Ein weiteres Problem bestand darin, daß die Patienten die Befunde der Nierenbiopsien zum Teil bereits von außerhalb mitbrachten und diese oftmals diagnostisch einer MesPGN zugeordnet waren. Für eine optimale Befundung des Nierengewebes ist es jedoch wünschenswert, die Untersuchung stets von demselben Pathologen durchführen zu lassen.

Als die häufigste Form der histologisch gesicherten GN war die primäre MesPGN mit 21,9% angenommen worden (siehe 2.2.2., Tab.3). Die aus den Krankengeschichten entnommenen Befunde sind mit Vorbehalt zu betrachten, da nicht in jedem Fall die o. g. 3 unabhängigen histologischen Untersuchungen vorgenommen worden waren. Es ist also mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen, daß die MesPGN in geringerer Häufigkeit vorkommt als es in unseren Ergebnissen zum Ausdruck kommt, da eine Vermehrung des Mesangiums und der Matrix auch bei MPGN auftreten kann. Jedoch fanden WOLF (1983) und FINN (1994) bis zu 80% MesPGN als histologische Form bei Patienten mit GN. Auf jeden Fall wird aufgrund der Differenzen die Notwendigkeit unterstrichen, die histologische Auswertung so umfassend wie möglich durchzuführen und nicht nur eine lichtmikroskopische Befundung vorzunehmen.

Die FSGS stellt eine Progression der glomerulären Läsion dar. Bei 3 der 13 Patienten mit der primären Form der FSGS ist in der 1. Biopsie eine Minimal Change GN festgestellt worden. Die Sklerose trat später auf. Bei den anderen 10 Patienten war die FSGS wahrscheinlich idiopatisch. Die FSGS machte 13,5% aller GN-Patienten aus (siehe Tab.3), was mit den Ergebnissen von FELD et al. (1997) übereinstimmt. REISS (1990) fand, daß die GN in mehr als der Hälfte der Fälle durch eine FSGS bedingt war. Dagegen beobachteten VANGELISTA et al. (1990) eine FSGS in nur 2,8% der Fälle.

Die 1938 erstmals durch BELL (1938) beschriebene MGN wurde in unserem Krankengut bei 3,1% aller Glomerulopathieformen, die zur terminalen NI geführt haben, festgestellt. Diese Häufigkeit stimmt mit Angaben von WOLF (1983) überein. LOIRAT et al. (1994) fanden in Europa eine MGN bei nur 0,5% aller GN-Kinder mit terminaler NI. Dagegen berichteten HISANO et al. (1990) über einen Anteil von 8%. Die Ursache der MGN ist bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen im allgemeinen sekundär (KLEINKNECHT und HABIB 1987; CAMERON, 1990). In unserem Patientengut war jedoch bei keinem der Kinder mit MGN eine systemische Erkrankung bekannt. Zugleich zeigten die Kinder mit sekundärer GN histologisch in unserem Krankengut in keinem Fall eine MGN.

Die primäre Form der MPGN konnte bei 6,3% unserer Patienten beobachtet werden. Dieser Anteil bestätigt das Ergebnis von HISANO et al. (1990). Unter den GN-Patienten mit terminaler NI, die bis Ende 1991 in Europa registriert worden waren, hatten 2,7% eine MPGN (LOIRAT et al. 1994). Wolf (1983) ermittelte sogar eine Häufigkeit an MPGN von 27,3% bei Kindern mit GN-bedingter NI.

Die histologische Untersuchung der Nieren ermöglicht eine Einteilung der MPGN in 3 Typen (Tab. 22).

Tabelle 22: Wichtige Merkmale der Typen I bis III der MPGN

	Typ I	Typ II	Typ III
Klinik			
Alter	älter	jünger	jünger
Nephrotisches Syndrom	seltener	häufiger	häufiger
Akutes nephritisches Syndrom	seltener	häufiger	häufiger
Hypokomplementämie	selten, persistierend	schwer, persistierend	schwer, persistierend
C3 Nephritis-Faktor	selten	häufig	häufig
Rekurrierend im Transplantat	selten	häufiger	häufiger
Prognose	besser	schlechter	schlechter
Lichtmikroskopie			
Lobulierung	häufig	häufig	gering bis mäßig
Zellvermehrung	häufig	häufig	gering bis mäßig
Basalmembranaufsplitterung	häufig	selten	selten
Neutrophile	häufig	selten	selten
Halbmonde	selten	selten	selten
Ultrastruktur			
Mesangiuminterzellposition	häufig	selten	häufig
subendotheliale Depots	häufig	selten	häufig
subepitheliale Depots	selten	selten	häufig
mesangiale Depots	häufig	selten	häufig
Immunhistologie			
IgA	häufig	selten	selten
IgG	häufig	selten	selten
C1q	>50%	<50%	<50%
C3	100%	100%	häufig

Die Verteilung dieser Typen wird in folgender Häufigkeit angegeben: Typ I 44 – 52 % der Fälle, Typ II (dense deposit disease) in 20 – 34 % der Fälle, Typ III in 14 - 30% der Fälle (GROSSMANN, 1985; SCHWERTZ et al. 1996). In unserem Patientengut war in den Unterlagen nur einmal Typ I angegeben. Daher ist zur Verteilung dieser Typen in unserem Krankengut keine Aussage möglich. Die MPGN kommt sowohl primär als auch

sekundär vor. Bei einem Patienten mit RPGN wurde histologisch eine MPGN vom Typ II diagnostiziert.

Die sklerosierende GN kam bei 1,1% der Patienten vor. Es ist zu erwähnen, daß eine scharfe Trennung von anderen GN-Formen schwer war, da ein sklerosierender Anteil in vielen anderen Glomeruli festgestellt wurde.

Das als infantile diffuse mesangiale Sklerose (GROSSMAN, 1985) - auch „französischer Typ“ - bezeichnete familiäre NS konnte bei einem Patienten festgestellt werden. Der Vererbungsmodus ist noch unklar. Diese Form der GN ist selten (GROSSMANN, 1985), aber prognostisch ungünstig (GROSSMAN, 1985; EGGERT et al. 1987). Diese Aussage steht im Einklang mit unserer Beobachtung. Der Patient bekam schon 11 Monate nach Diagnosestellung eine CNI und war gleich dialysepflichtig.

Die RPGN ist keine histologische Form der GN, sondern beschreibt den Verlauf der Krankheit. Histologisch kann eine extrakapilläre oder intrakapilläre GN (MesPGN) vorliegen. In der Literatur wird die RPGN häufig beim dem Goodpasture-Syndrom und der Wegener'sche Granulomatose (eine systemische Erkrankung mit nekrotisierenden Granulomen der oberen und unteren Atemwege mit GN und systemischer Vaskulitis) beobachtet (FAUCI et al. 1983). Wir fanden bei unserer Analyse je einen Patienten mit einem Goodpasture-Syndrom und einer Wegener'schen Granulomatose (siehe Tab.3). In der vorliegenden Arbeit war bei den 3 unter RPGN geführten Patienten (siehe Tab.3) die Ursache unklar, so daß man von einer idiopathischen Form sprechen kann. Das deckt sich mit Angaben in der Literatur, wonach die idiopathische Form mit 60,5% überwiegt (SRIVASTAVA et al. 1992).

In der WHO-Nomenklatur wird die Schrumpfniere als Endstadium der GN bezeichnet; aufgrund der starken Veränderungen ist eine histologische Zuordnung dieser Form nicht mehr möglich. Unsere mit 3,1% bzw. 5,2% (inklusive Endstadium GN bei cNS) ermittelten Häufigkeiten liegen deutlich unter der üblicherweise in der Literatur angegebenen Häufigkeit von 15% (HISANO et al. 1990). Das hat seine Ursache darin, daß die Biopsien in der Charité so frühzeitig durchgeführt wurden, daß für fast alle histologischen Untersuchungen die Klassifikation möglich war.

3.3. Verlauf der Glomerulopathien

Im Anschluss an die Darstellung der einzelnen Glomerulopathie-Formen, von den einige nur teilweise histologisch gesichert sind, aber klinisch relativ sicher diagnostiziert werden können, kann man die Frage stellen, ob eine histologische Untersuchung in allen Fällen notwendig ist.

In Tabelle 23 sind die Patienten mit histologischer Untersuchung bei Verdacht auf HUS, cNS und Alport-Syndrom den Patienten mit klinischer Diagnose gegenüber gestellt. Eine statistische Aussage ist wegen der zu geringen Patientenzahl nicht möglich. Jedoch verhalten sich das Alter zur Diagnosestellung, der Zeitraum zwischen DS und CNI, der Zeitraum zwischen Beginn der CNI bis Beginn der Dialyse und der Zeitraum zwischen Tx und Eintritt der ersten Rejektionskrise bei den histologisch gesicherten und klinisch diagnostizierten Gruppen tendenziell gleich.

Tabelle 23: Vergleich histologisch gesicherter mit nur klinisch diagnostizierten Glomerulopathien bezüglich Alter (in Monaten) und Zeitraum (in Monaten) des Krankheitsverlaufs bis zur Rejektion

Diagnose	histologisch gesichert	klinisch	t-Test
HUS	n=9	n=8	
Alter	84,9 ? 55,0	52,8 ? 39,6	n.s.
Tx bis Rejektion	1,0 ? 0,0	1,4 ? 0,5	n.s.
cNS	n=5	n=3	
Alter	0,2 ? 0,4	1,0 ? 1,7	
DS bis CNI	83,2 ? 31,3	53,0 ? 21,7	
CNI bis Dialyse	7,2 ? 5,0	10,3 ? 5,8	
Tx bis Rejektion	1,0 ? 0,0	1,5 [1-2]	
Alport	n=7	n=1	
Alter	53,0 ? 39,1	keine Angabe	
DS bis CNI	108,5 ? 25,1	keine Angabe	
CNI bis Dialyse	18,3 ? 7,3	keine Angabe	
Tx bis Rejektion	1,3 ? 0,5	1,0	

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Verläufe der Glomerulopathie-Formen diskutiert. Der Zeitraum zwischen DS und Beginn der CNI war bei der Alport-Gruppe tendenziell länger als bei den übrigen Glomerulopathien (siehe Tab. 11). Die Anzahl der Patienten mit Alport-Syndrom ermöglicht aber keine statistische Aussage. RPGN, diffuse MS und MGN haben kürzere Verläufe als die FSGS. Da sie aber nur bei einer jeweils sehr geringen Patientenzahl nachgewiesen wurden, konnten sie hier nicht berücksichtigt werden.

Da bei Patienten mit Alport-Syndrom nur Knaben erkrankt sind, haben wir in unserem Patientengut überprüft, ob sich zwischen Jungen und Mädchen allgemein ein unterschiedlicher Manifestationszeitraum der CNI ergibt (vgl. Abb. 14). Das ist nicht der Fall, so daß die Ursache des späteren Einsetzens der CNI beim Alport-Syndrom offenbar nicht geschlechtsabhängig ist,

zumal tendenziell die Zeitspanne bei Knaben kürzer war. Allerdings ist auffallend, daß bei Kindern unterhalb der Altersgrenze von 6 Jahren der Zeitabstand zwischen DS und Manifestation der CNI signifikant größer ist als bei Kindern über 6 Jahre (Tab. 24). Da die Knaben mit Alport-Syndrom ausschließlich vor dem 6. Lebensjahr erkrankten, könnte diese Einflußgröße hierbei von Bedeutung sein. Die Ursache könnte darin liegen, daß das junge Nierengewebe nicht so empfindlich gegen pathogenetische Einflüsse ist, wie sie möglicherweise für die Progression der Erkrankung von Bedeutung sind. Hierfür spricht auch die Beobachtung, daß die Dauer der Diagnosestellung bis zur CNI bei Patienten mit Alport-Syndrom offenbar nicht mit sog. prognostisch ungünstigen Faktoren zusammenhängt. Allerdings ist die Zahl zu gering, um diese Aussage zu verifizieren.

Tendenzuell verlief die primäre Form der FSGS mit einem Zeitraum von der DS bis zum Beginn der CNI mit 44,8 ? 32,8 Monaten am ungünstigsten. BROYER et al. (1992) beobachteten eine terminale NI innerhalb von 5 Jahren bei 1/3 der Patienten mit FSGS. Da das histologische Bild der proliferativen Formen der GN z.T. auch sklerosierende Komponenten aufweist, könnte das die Ursache dafür sein, daß zwischen FSGS, MesPGN und MPGN keine signifikanten Unterschiede feststellbar sind, d. h. die Progression verlief fast identisch.

Die Aussage, daß Patienten mit FSGS älter als 6 Jahre und mit rasch progredientem Verlauf mit Erreichen der terminalen NI innerhalb von 3 Jahren eine ungünstige Prognose haben (SRIVASTAVA et al. 1999), bestätigt sich in unserer Analyse.

Allgemein ist feststellbar, daß bei frühzeitiger Diagnose der GN durch sorgfältige Betreuung eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs möglich war.

Inwieweit Faktoren wie *Hypertonie, Hypercholesterolämie, große Proteinurie und Hämaturie* die Krankheit beeinflussen, ist nicht eindeutig geklärt. Die Hypertonie führt zu einer hämodynamischen Störung der Nierenfunktion und dadurch zum Nierenfunktionsverlust und umgekehrt. Die Proteinurie (PU) deutet auf eine Permeabilitätsstörung der glomerulären Kapillarwand hin. Sie führt später zu einer Sklerosierung der Glomeruli. Es ist bei den Patienten in unserem Krankengut feststellbar, daß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 24% bzw. 73% der Kinder eine Hypertonie bzw. PU hatten. Zum Beginn der CNI hatte sich das Verhältnis jedoch auf 77% bzw. 95% erhöht (Tab. 10).

In Tabelle 24 sind die klinischen Gesichtspunkte für Gruppe A zusammengestellt.

Tabelle 24 : Faktoren, die den Zeitraum (in Monaten) zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der CNI beeinflussen könnten (Gruppe A)

		Monate						
Faktoren		Anzahl (n)	[Min-Max]	Median	25.Perzentil	75. Perzentil	►	s
Alle Patienten		52	[6-139]	49,5	23,3	81	56,5	38,1
Geschlecht	Mädchen	24	[7-119]	57,5	23,3	74,8	54,0	33,4
	Knaben	28	[6-139]	43,5	21,8	89,8	58,7	42,3
Alter	<6 Jahre	30	[11-139]	71,5	48,0	109,0	76,3**	33,8
	>6 Jahre	22	[6-90]	20,0	11,0	37,3	29,6**	25,3
Klinik	Nephritis	19	[7-138]	38,0	14,0	75,0	49,5	38,6
	NS	29	[6-139]	51,0	28,5	86,5	58,7	38,0
Blutdruck	Normotonie	20	[7-139]	50,5	12,5	103,5	59,1	45,6
	Hypertonie	20	[6-109]	38,0	33,5	69,5	47,1	27,9
Cholesterol	<240 mg/l	2	[59-75]	67,0	-	-	-	-
	>240 mg/l	13	[6-108]	38,0	11,0	71,0	47,5	33,5
Proteinurie	+2	24	[6-127]	56,0	28,5	74,0	52,5	32,4
	+3 und +4	28	[7-139]	49,5	19,0	104,0	60,0	42,7
Hämaturie	keine	8	[7-83]	36,0	19,3	74,8	45,0	28,9
	ja	39	[6-138]	53,0	18,0	89,0	56,4	38,6

**=Signifikante Unterschiede

In der vorliegenden Analyse gibt es keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Krankheit vom Beginn bis zur CNI bei Patienten mit bzw. ohne Hypertonie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Tendenziell war der Zeitraum bei Patienten ohne Hypertonie etwas länger.

Betrachtet man die Proteinurie als zweiten Faktor, erreichten die Hypertonie-Patienten mit einer Proteinurie von „3+“ und „4+“ sogar später die CNI als die Hypertonie-Patienten mit einer Proteinurie von „2+“. Das gleiche gilt auch für die normotonen Patienten. Sie erreichten mit einer PU von „3+“ und „4+“ die CNI-Phase auch später als die Patienten mit einer PU von „2+“. Somit konnte in unserem Krankengut nicht bestätigt werden, daß Hypertonie und große Proteinurie die Phase zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI verkürzen. Da beide Symptome nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und in 6monatigen Abständen registriert wurden, wäre es möglich, daß Patienten intermittierend eine große PU oder Hypertonie hatten, diese jedoch nicht erfaßt wurden, so daß damit auch ihre Auswirkungen nicht erfaßt werden konnten. Hinzu kommt, daß die Patienten unverzüglich nach Feststellung der PU und/oder Hypertonie behandelt wurden, so daß diese Faktoren möglicherweise keine entscheidende Rolle bei der Progression der Krankheit spielen konnten. Als methodische Schlußfolgerung ergibt sich für künftige Analysen, daß ein 6monatiges Intervall zur Überprüfung des Zusammenhangs von PU, Hypertonie und Eintritt der CNI offensichtlich zu lang ist.

Die Patienten der Gruppe A erreichten 57 Monate nach DS die Phase der CNI. Bei den Patienten mit Fehlbildungen dauerte diese Phase dagegen nur 39,6 Monate (KIESEWETTER, in Vorb.). Daraus resultiert, daß die GN nicht die Nierenerkrankung mit der schlechtesten Prognose ist. Die Auswertung der Patienten mit Fehlbildungen und der Patienten mit GN erfolgte über den gleichen Zeitraum und die Behandlungen wurden unter

den gleichen Bedingungen in der Charité durchgeführt. Wegen zu geringer Patientenzahlen in den beiden Arbeiten ist der Vergleich allerdings nicht aussagekräftig. Außerdem verläuft die Progression der beiden Krankheiten unterschiedlich.

Nach dem Auftreten von CNI folgt die terminale NI 12,2 ? 12,3 Monate später. Dieser Zeitraum unterscheidet sich bei beiden Geschlechtern nicht signifikant. In dieser Phase ist keine Heilung mehr zu erwarten. Die Patienten werden chronisch dialysiert und warten auf eine Spenderniere.

Die Dauer der Dialyse betrug bei den 67 transplantierten Patienten 19,1 Monate. Diese Wartezeit ist nicht beeinflussbar, da die Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderniere unabhängig von der Grundkrankheit ist. Die Patienten, die eine Leichenniere bekamen, warteten wahrscheinlich länger auf eine Transplantation als Patienten, die eine Verwandtenniere erhielten. Ein Vergleich ist in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da eine Lebendnierentransplantation nur bei zwei Patienten erfolgte. WOLF (1996) ermittelte, daß Kinder mit einer Lebendnierentransplantation im Mittel 17 Monate gewartet hatten.

Die Transplantation der Kinder erfolgte 1971 bis 1988 im Krankenhaus Friedrichshain (pädiatrische Urologie), danach in der Charité. Im Krankenhaus Friedrichshain wurde 1971 die erste Tx bei Kindern durchgeführt. Die Kinder mit GN aus unserer Analyse bekamen erst ab 1976 Spendernieren. Die ersten GN-Kinder, die in das chronische Dialyseprogramm aufgenommen wurden, waren in so einem schlechten Allgemeinzustand, daß sie nicht transplantiert werden konnten. Die 11 Patienten starben. Das erste GN-Kind, das 1976 transplantiert wurde, verstarb auch.

Von 1976 bis 1993 wurde eine Tx bei 67 (71%) der 95 dialysepflichtigen Patienten durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Tx waren die Kinder 136,2 ± 47,5 Monate alt; der jüngste Patient war 28 Monate alt. Die von OFFNER und HOYER (1993) untersuchten Kinder waren durchschnittlich 1 Jahr jünger als die in der vorliegenden Arbeit untersuchten transplantierten Kinder, wobei das jüngste 11 Monate alt war. Nach Mitteilung von McENERY (1992) wurde sogar ein 5monatiges Kind transplantiert. Es ist wichtig, darauf aufmerksam zu machen, daß unter den in der Literatur angegebenen Patienten alle Krankheiten vertreten sind (auch die congenitalen Nierenkrankheiten bzw. Fehlbildungen), die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führten. Da die Patienten mit angeborenen Nierenkrankheiten bzw. Fehlbildungen im Jungendalter die terminale NI erreichen, kann vielleicht dadurch diese Altersdifferenz erklärt werden. Die Tx wurde in unserer Analyse im Mittel 19,1 Monate nach Dialysebeginn vorgenommen. Diese Wartezeit war länger als die in dem US Renal Data System angegebene Wartezeit von einem Jahr (SANCHEZ und ETTENGER 1992). Im Gegensatz dazu stellten WARADY et al. (1992) fest, daß 56% der Nierentransplantationen innerhalb von 3 Jahren durchgeführt wurden. In Nordamerika konnte ein ähnliches Ergebnis gefunden werden. Bei 50% der Patienten von REISS (1990) betrug die Wartezeit 23,8 Monate.

3.4. Funktionsstörungen der Transplantate

Eine Transplantatfunktionsstörung mit oder ohne Funktionsverlust ereignete sich bei 48 Patienten (siehe 2.2.10.6. und 2.2.10.7.). Bei 6 Patienten wurden die Ursachen nicht geklärt. Bei den restlichen 42 Patienten lagen Ergebnisse histologischer oder urologischer Untersuchungen vor. Unter den 5 Patienten mit urologischen Komplikationen lag bei 3 Patienten eine rein urologische Ursache vor. Bei den 2 weiteren Patienten konnte eine Mischung von

urologischen Komplikationen und Infektionen festgestellt werden. Es ereignete sich bei insgesamt 45% aller Transplantierten ein Funktionsverlust des Transplantats bzw. der Tod.

Eine Rejektionskrise bzw. Transplantatfunktionsstörung trat 5,7 ? 9,5 Monate nach der ersten Tx auf (siehe 2.2.10.6.). Dieses Ergebnis ist besser als Resultate von McENERY (1992), SANCHEZ und ETTENGER (1992) sowie FELD et al. (1997), die eine Rejektionskrise 36 bis 46 d nach Nierentransplantation mit Leichennieren feststellten, und ist vergleichbar mit den Befunden bei Verwendung von Lebendspenden (SANCHEZ und ETTENGER, 1992). Jedoch beobachteten FELD et al. (1997) eine Rejektionskrise 377 d nach einer Lebendtransplantation. Für den Zeitraum zwischen Tx und Eintritt der Transplantatfunktionsstörung spielt die Dauer der Dialyse keine nennenswerte Rolle. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen MAHMOUD et al. (1997). Im Gegensatz dazu ist dieser Zeitraum bei Patienten mit Hämodialyse (HD) signifikant länger als bei Patienten, bei denen zuerst eine HD und dann eine Peritoneale Dialyse oder umgekehrt vorgenommen wurde (vgl 2.2.10.6.).

Häufigste Ursache (bis 40%) für eine Funktionsstörung in Transplantaten ist die Rejektion, die sich interstitiell und/oder vaskulär abspielt und akut oder chronisch auftritt. Bei den Untersuchungen von McENERY et al. (1992) und WARADY et al. (1997) kam es in ca. 50% der Fälle zur akuten oder chronischen Rejektion des ersten Transplantats, also eine ähnliche Größenordnung wie in unserem Patientengut. CHOSCHZICK (1992) ermittelte bei 88% transplantierten GN-Patienten eine interstitielle zelluläre Rejektion. Er fand einen ähnlichen Befund bei Patienten mit PN als Grunderkrankung. Eine glomeruläre Anomalie wurde 11mal diagnostiziert (16,4%).

DITSCHERLEIN (1978) gibt zwei Möglichkeiten für die Entstehung der GN im Transplantat an:

?? die Rekurrenz der ursprünglichen GN-Form der eigenen Niere und

?? die de novo Entstehung einer GN.

Als Ursache für die de novo Genese in Transplantaten vermutet BOHLE (1984) eine Reihe von Fremdanitigenen, darunter auch das für die Behandlung verwendete Antilymphozytenglobulin. Die Rekurrenz der Grunderkrankungen führt in über 6% der Fälle zur Transplantatinsuffizienz (BAQI und TEJANI 1997).

In unserem Patientengut waren unter den glomerulären Läsionen die Transplantatglomerulopathie 5mal, die FSGS 3mal, die MesPGN einmal und die MPGN (II-III) einmal vertreten (10%). Im Unterschied davon fand CHOSCHZICK (1992) bei 110 transplantierten GN-Patienten viermal (3,6%) eine GN im Transplantat, bei 4 weiteren Patienten bestand der Verdacht. Eine Transplantatglomerulopathie stellte er bei 10 (9,1%) dieser Patienten fest. Nach der Einteilung von OLSEN (1986) unterscheidet man 5 Typen von Transplantatglomerulopathien, wobei die Histologie des Typs II der membranösen GN ähnelt. Beim Typ V der Transplantatglomerulopathie handelt es sich um die in der vorliegenden Arbeit behandelten Formen.

Unter den 3 transplantierten Kindern mit MPGN gab es bei den eigenen Untersuchungen keine Rekurrenz im Transplantat. Eine Reihe von Autoren berichteten über eine Rekurrenzrate des Typ I der MPGN von 20-30% (CAMERON 1982; GROSSMANN, 1985; GLICKLICH et al. 1987; MATHEW, 1988; WALDHERR, 1992) bis über 40-70% (MORZYCKA et al. 1982; HABIB et al. 1987) und eine Rekurrenzrate der Typ II-MPGN von 50 bis 100% (CAMERON 1982; MORZYCKA et al. 1982; GROSSMANN,

1985; HABIB et al. 1987; MATHEW, 1988; WALDHERR, 1992; MÜLLER et al. 1998). CHOSCHZICK (1992) fand in 27 Transplantaten (Gesamtzahl an Transplantationen 261) mit nachgewiesener GN 4mal (14%) eine MPGN. In der vorliegenden Arbeit wurde ein de novo Auftreten dieser Form der GN bei einem Patienten mit MesPGN beobachtet.

Eine Rekurrenz der FSGS wurde bei 2 der 9 (22,2%) transplantierten Kinder mit FSGS beobachtet. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen KUNIKATA et al. (1996), MÜLLER et al. (1998) sowie HARIHARA et al. 1999. Nach den Erfahrungen von WALDHERR (1992) und GROSSMANN (1985) ist mit einem Rezidiv der FSGS bei 40-50% zu rechnen. Bei einem der o.g. 27 Patienten mit GN im Transplantat konnte CHOSCHZICK (1992) ein Transplantat mit FSGS feststellen. Er gab aber nicht an, ob es eine Rekurrenz oder eine de novo Genese der FSGS war. Bei CHOSCHZICK (1992) handelte es sich aber vorwiegend um erwachsene Patienten. Die dabei am meisten vertretenen GN-Formen in den 27 Transplantaten mit einer GN waren die membranöse GN und die proliferativ-sklerosierende GN mit jeweils 26%.

In unserer Analyse wurde ein de novo Auftreten der FSGS bei einem Patienten mit MesPGN festgestellt.

Das HUS kann als Rezidiv oder de novo auftreten (OFFNER und HOYER, 1993; MÜLLER et al. 1998). In unserer Studie wurden weder eine Rekurrenz noch eine de novo Genese des HUS beobachtet.

McENERY et al. (1992) berichteten in 23 Fällen (6,7%) über eine Rekurrenz der Grundkrankheit bei 342 Ersttransplantierten, LOIRAT (1994) nur in 5% mit Transplantatverlust.

CHOSCHZICK (1992) fand keinen signifikanten Unterschied im Auftreten der GN im Transplantat von GN- und PN-Patienten, d.h. daß eine de novo-Genese der GN unabhängig von der Grunderkrankung GN oder PN ist.

Eine vaskuläre Komplikation und ihre Folgen für die Funktionsverschlechterung des Transplantats kommen bei den eigenen Untersuchungen 18mal (27%) vor. Darunter sind Transplantatarteriopathien 7mal (10%), Transplantatarterienstenosen und Transplantatvenenthrombosen je 4mal (6%) vertreten. Die zuletzt genannte Komplikation führte 1mal zur hämorrhagischen Infarzierung. Bei einem Patienten war das Transplantat mit anämischen und hämorrhagischen Infarktbezirken geschwollen. Bei einem anderen Kind kam es zu schweren destruktiven Veränderungen wie bei einem anämischen Infarkt. OFFNER und HOYER (1993) berichteten über Ereignisse mit akutem Transplantatversagen. Dabei stellten sie bei 15,4% der Transplantierten vaskuläre Komplikationen fest, die erfolgreich behoben wurden. Nach Meinung von CHOSCHZICK (1992) kann die vaskuläre Rejektion nicht von der Transplantatarteriopathie getrennt werden, da jede Form zugleich Komponenten der anderen Form aufweisen kann. Er fand bei GN-Patienten eine vaskuläre Rejektion in 53% und eine Transplantatarteriopathie in 17%. Die akute vaskuläre Rejektion kommt signifikant häufiger bei GN- als bei PN-Patienten vor (CHOSCHZICK, 1992).

Patienten, die nur eine Hämodialyse bekamen, erreichten die Phase der CNI später als Patienten, die beide Dialysearten erhielten (siehe 2.2.10.6.). COSIO et al. (1998) beobachteten sogar eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten, bei denen beide Dialysemethoden verwendet wurden, als bei Patienten, die nur mit Hämo- oder Peritonealdialyse behandelt wurden. Es gibt keine Erklärung hierfür.

In unserer Analyse wurde eine CMV-Reaktivierung bzw. Infektion in 6% der Fälle festgestellt. OFFNER und HOYER (1993) berichteten über 3 (3,8%) CMV-Infektionen mit 2maligem Organversagen bzw. Tod.

Eine Lebendtransplantation erfolgte in unserer Studie nur bei zwei Patienten. Im Gegensatz dazu berichteten DAVIN und MAHIEU (1985) sowie VESTER et al. (1998) über eine Lebendtransplantation zwischen 26,2% und 84% aller Transplantierten. Bei den Untersuchungen von REISS (1990) wurden 6,8% Lebendtransplantationen vorgenommen. Besonders für die GN wird oftmals keine Lebendtransplantation empfohlen, da die Rekurrenzrate im Tx hoch ist, obwohl die Tranplantatüberlebensrate deutlich besser nach einer lebenden Spende als nach einer Leichenspende ist (LOIRAT, 1994).

Unsere GN-Patienten hatten eine 10-Jahresüberlebensrate von 67%, bei SCHÄRER (1988) nur von 50% bei allen Patienten mit Nierenersatztherapie.

3.5. Schlußfolgerungen aus der epidemiologischen Analyse

?? Für das Zustandekommen der terminalen Niereninsuffizienz bei Kindern sind an erster Stelle die Glomerulopathien verantwortlich.

?? In 50% der Fälle geht den Glomerulopathien eine Krankheit anderer Genese voraus, an erster Stelle Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts. Da die Krankheiten zum großen Teil ansteckend sind, ist zu empfehlen, daß die Kinder bis zur Genesung keine Kindereinrichtung besuchen. Die antibiotische Behandlung der Krankheiten muß gezielt durchgeführt werden, damit die Vorbeugung und die Therapie besonders bei den älteren Patienten (>6 Jahre) effektiv ist. Zahlreiche Studien haben die Kräftigung des Abwehrsystems gegen

häufige Erkrankung des oberen und unteren Respirationstrakts [oral mit standardisiertem Bakterienextrakt oder lokal mit IRS 19 Nasenspray (NN 1993)] als erfolgreich nachgewiesen, so daß diese Möglichkeit bei häufig rekurrierenden Infekten ausgeschöpft werden sollte. In der Praxis haben sich auch die 5 Fundamente der Kneipp-Therapie (Wasser-, Arzneipflanzen-, Bewegungs-, Ernährungs- und Ordnungstherapie) bewährt (GÜTHENKE, 1999, pers. Mitteilung).

?? Der Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der CNI ist bei älteren Patienten kürzer. Eine Früherkennung der Krankheit bedeutet Früherkennung der „negativen“ Faktoren und dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Die Pädiater sollten deshalb bei Verdacht auf einer GN die Kinder sofort in ein Kindernephrologisches Zentrum überweisen.

?? Aus unserer Analyse kann entnommen werden, daß mit therapeutischer Beherrschung der als Progressionsfaktoren geltenden Symptome Hypertonie, große Proteinurie und Hypercholesterolämie ein günstigerer Verlauf der Krankheit erzielt werden kann. Für diese Faktoren konnte kein negativer Einfluß auf die Krankheit nachgewiesen werden, da die Patienten frühzeitig, d.h. unmittelbar nach Diagnosestellung diätetisch bzw. medikamentös behandelt wurden.

?? In Familien mit hereditären Erkrankungen ist eine genetische Beratung der Eltern unentbehrlich. Dafür sprechen, daß zwei Patienten mit Alport-Syndrom Brüder waren, ein Kind mit Alport-Syndrom noch zwei Geschwister mit der gleichen Krankheit und der Patient mit diffuser Mesangialsklerose einen bereits verstorbenen Bruder mit dem gleichen Befund hatte.

?? Das klassische HUS-Syndrom wird hauptsächlich durch verotoxinproduzierende E. coli hervorgerufen. Die Keime werden oral durch Nahrungsmittel oder Kontakt mit Infizierten aufgenommen. Durch

gute Lebensmittelhygiene kann eine Infektion in Einrichtungen vermieden werden.

?? Zeigt die Krankheit schon einen chronischen Verlauf, ist eine Therapie fast erfolglos. Folgende Arzneimittel wurden in unserer Analyse in Übereinstimmung zur Literatur eingesetzt: Prednison, Indometacin, Cyclophosphamid. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die medikamentöse Therapie gezielt nach GN-Form bzw. Entzündungsstadium der Glomeruli durchgeführt werden muß. Es ist zu vermuten, daß mit schwerem Erkrankungsverlauf mehr Arzneimittel gleichzeitig eingesetzt werden, d. h. in unserer Analyse bei den schwersten Verläufen 3 Medikamente. Damit dürfte sich der Sachverhalt erklären, daß sich mit zunehmender Anzahl verordneter Medikamente der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI verkürzte.

?? Nach Eintritt der terminalen NI ist die Dialyse und später die Nierentransplantation die Therapie der Wahl. Die Anzahl der Hämodialysen bzw. die Dauer der peritonealen Dialyse beeinflusst den Zeitraum zwischen Nierentransplantation und Eintritt der ersten Rejektionskrise nicht. Bei den Patienten, die lediglich eine Hämodialyse bekommen, tritt eine Rejektionskrise später ein als bei Patienten, die beide Dialysearten erhielten. Es ist aber zu erwähnen, daß die Peritonealdialyse (PD) gern bei Säuglingen und Kleinkindern durchgeführt wird. Außerdem ist sie weniger belastend für die Patienten. Sie können ihr Leben „normal“ weiterführen. Ein Nachteil bei der PD ist das Risiko der Peritonitis, die aber antibiotisch erfolgreich behandelt werden kann.

?? Eine Rejektionskrise ereignete sich bei Patienten mit FSGS signifikant früher als bei Patienten mit MesPGN. Die befürchtete Rekurrenz der FSGS kam - bis zum Ende unserer Beobachtungen am Stichtag - nur bei

2 Patienten vor. Es ist möglich, daß mehr Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine Rekurrenz der FSGS aufweisen.

4. Zusammenfassung

Die Glomerulonephritis ist nach der Pyelonephritis die zweithäufigste renoparenchymatöse Erkrankung im Kindesalter und führt an erster Stelle zur CNI.

Im Kinderdialysezentrum der Charité wurden zwischen 1971 und 1993 insgesamt 312 Kinder mit terminaler NI chronisch dialysiert. Als Ursache der terminalen NI überwog die Glomerulopathie mit 42%.

Als Zielsetzung der vorliegenden Studie sollten die Faktoren, die die Prognose der Erkrankung beeinflussen, analysiert werden. Hierzu wurde bei 96 Patienten der Krankheitsverlauf bis zur Nierentransplantation verfolgt und das Schicksal der Transplantate erfaßt.

Alle 96 Patienten hatten eine glomerulär bedingte NI. Das Verhältnis Mädchen zu Knaben betrug nahezu 1:1.

Bei 50% der Patienten ging der glomerulären Läsion zwei bis drei Wochen eine Erkrankung voraus. An erster Stelle standen Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts.

Der Altersmedian betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 72 Monate (Variationsbreite 0 und 175).

Die Krankheit hatte einen progressiven Verlauf bei 66 Patienten (Gruppe A) und begann bei 30 Patienten akut (Gruppe B). Dabei erkrankten die Patienten der Gruppe A signifikant früher als die Patienten der Gruppe B.

Das Nierengewebe wurde bei 80 Patienten histologisch untersucht. Die Mesangioproliferative GN kam mit 23% am häufigsten vor, gefolgt von der fokal segmentalen Glomerulosklerose (18%).

Der Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der CNI betrug im Median 49,5 Monate. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Mädchen und Knaben.

Folgende Parameter beeinflussten den Verlauf der Krankheit nicht wesentlich: die verschiedenen histologischen Formen der GN, Hypertonie, Proteinurie, Hämaturie, Hypercholesterolämie, Ödeme. Die Patienten >6 Jahre erreichen die CNI-Phase signifikant früher als Patienten <6 Jahre. Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind, umso ungünstiger die Prognose der Krankheit. Ebenfalls ungünstig ist die Prognose bei Patienten mit akutem Beginn der Krankheit. Die Frühdiagnose der Krankheit ermöglicht den rechtzeitigen Einsatz von therapeutischen Maßnahmen.

Bei den Patienten der Gruppe B wurde eine akute Dialyse durchgeführt. Es kam bei 3 Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom zu einer dialysefreien Zeit.

Der Zeitraum zwischen CNI und Dialyse (präterminale Phase) betrug 12,2 Monate bei den Patienten der Gruppe A. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen histologischen Gruppen.

Eine Nierentransplantation wurde bei 67 Patienten durchgeführt, davon 2 mit Lebendtransplantaten. Die Wartezeit betrug 19,1 Monate. Die Anzahl erforderlicher Transplantationen stieg von Jahr zu Jahr an.

Bei 42 Patienten kam es zu einer Rejektionskrise mit Verlust der Nierenfunktion in mehr als 56% der Fälle. Ursache der Transplantatfunktionsstörung ist in erster Linie die interstitielle Rejektion.

Es starben 26 Kinder. Kein Patient starb mit funktionstüchtigem Nierentransplantat. Die Haupttodesursachen waren kardiale und zentralnervöse Komplikationen. Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei den Patienten mit CNL.

5. Literaturverzeichnis

1. Aktin CL, Gregory MC, Border WA: Alport syndrome. In: Schrier RW, Gottschalk CW (Eds): Diseases of the Kidney, 4th ed. Boston Little Brown 1988; 617-641.
2. Ammon A, Petersen LR, Karch H: A large outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by an unusual sorbitol-fermenting strain of Escherichia coli O154:H-. J Infect Dis 1999 179: 1274-1277.
3. Arora P, Kher V, Rai PK, Singhal MK, Gulati S, Gupta A: Prognosis of acute renal failure in children: a multivariate analysis. Pediatr Nephrol 1997; 11: 153-155.
4. Baqi N, Tejani A: Recurrence of the original disease in pediatric renal transplantation. J Nephrol 1997; 10: 85-92.
5. Begue RE, Mehta DI, Blecker U: Escherichia coli and the hemolytic-uremic syndrome. South Med J 1998; 91: 798-804.
6. Bell ET: A clinical and pathological study of subacute and chronic glomerulonephritis, including lipoid nephrosis. Am J Pathol 1938; 14: 691-736.
7. Birkeland SA, Larsen KE, Rohr N: Pediatric renal transplantation without steroids. Pediatr Nephrol 1998; 12: 87-92.
8. Bökenkamp A, Hoyer PF, Ehrlich JHH, Brodehl J: Das klinische Spektrum nephritischer Syndrome. Monatsschr Kinderheilkd 1992; 140: 122-127.
9. Bohle A: Glomerulonephritis. In: Bohle A, Gärtner HV, Laberke HG, Krück F. (Hrsg): Die Niere. Schattauer, Stuttgart 1984, 48-212.
10. Boon ES, Vrij AA, Nieuwhof C, Noord JA van, Zeppenfeldt E: Small cell lung cancer with paraneoplastic nephrotic syndrome. Eur Respir J 1994; 7: 1192-1193.
11. Brainwood D, Kashtan C, Gubler MC, Turner AN: Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. Kidney int 1998; 53: 762-766.
12. Brass H: Klinische Aspekte der Glomerulonephritis. Nieren-Hochdruckkrankh. 1979; 8:7.
13. Breeze AS, Obaseiki-Ebor EE: Transferable nitrofurantoin resistance conferred by R-plasmids in clinical isolates of Escherichia coli. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 459-467.
14. Brodehl J: Klinik der glomerulären Erkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 1983; 131: 350-355.
15. Brodehl J, Offner G, Hoyer PF, Pichlmayr R: Outcome in children with endstage renal disease. Acta Paediatr Jpn 1990; 32: 598-609.

16. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R: Minimal changes and focal segmental. In: Cameron S, Davison AM, Grünfield JP, Kerr D, Ritz E (Hrg): Minimal changes and focal segmentale glomerulosclerose. Oxford Textbook of Clinical Nephrology 1992: 298-339.
17. Broyer M, Chantler C, Donckerwolcke R, Ehrich JHH, Rizzoni G, Schäfer K: The paediatric registry of the European Dialysis and Transplant Association: 20 Years experience. *Pediatric Nephrol* 1993; 7: 758-768.
18. Bulla M, Puyn U: Kinderdialyse: Behandlungs- und Rehabilitationsprobleme. Stand der derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten. *Nieren- Hochdruckkrankh.* 1977; 6: 217.
19. Butani L, Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ: Pleural effusion complicating acute peritoneal dialysis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 772-774.
20. Cameron JS: The Natural History of Glomerulonephritis. In: Block D (Eds): *Renal disease 3rd Ed.*. Blackwell Oxford 1972, 295.
21. Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 1982; 34: 237-245.
22. Cameron JS: Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 193-198.
23. Cameron JS: Lupus and lupus nephritis in children. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993; 22: 59-119.
24. Chen CH, Chen WP, Yang LY, Fu LW, Wang HH, Chiou YH, Lin CY: Clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1998; 39: 319-323.
25. Choschzick, M.: Histologische Befunde in Nierentransplantaten bei unterschiedlichen Grundkrankheiten. *Med Diss Humboldt-Univ Berlin* 1992.
26. Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. Safety and tolerability of cyclosporine A (Sandimmun) in idiopathic nephritic syndrome. *Clin Nephrol*: 1991; 35 [Suppl]: 48-60.
27. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM: Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53: 767-772.
28. Czeizel A: Teratology of Antiseptics. In: Kramer A, Berencsi G, Weuffen W (Hrsg): *Toxische und allergische Nebenwirkungen von Antiseptika, Handbuch der Antiseptik.* Bd I/5, Fischer, Stuttgart New York 1985, 362.
29. Davin JC, Mahieu PR: Captopril associated renal failure with endarteritis but not renal artery stenosis in transplant recipient. *Lancet* 1985; 1: 820.

30. Dienes H-P, Rumpelt HJ, Thoenes W: Niere. In: Blümcke S (Hrsg): Pathologie. Gruyter, Berlin New York 1995, 676-700.
31. Ding J, Stitzel J, Berry P, Hawkins E, Kashtan C: Autosomal recessive Alport syndrome: mutation in the COL4A3 gene in a woman with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1714-1717.
32. Ditscherlein G: Pathohistological findings in allotransplanted kidneys. II. Lesions of non-rejektion origin. *Zentralbl Allg Pathol* 1978; 122: 59-69.
33. Eggert W, Eggert S, Ditscherlein D, Großmann P, Devaux S: Die Mesangiumsklerose als Ursache des familiären nephrotischen Syndroms. *Kinderärztl Prax* 1987; 55: 295-302.
34. Egli F: Nephrotoxisches Syndrom. In: Backmann KD et al. (Hrsg): Pädiatrie in Praxis und Klinik. Bd. 1, Thieme Stuttgart 1978, 965-973.
35. Ehrlich JHH, Wurster U: Proteinurie. In: Brodehl J (Hrsg): Nephrologie-Urologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1985, 1-19.
36. Evans SH, Erickson RP, Kelsch R, Peirce JC: Apparently changing patterns of inheritance in Alport's hereditary nephritis: Genetic heterogeneity versus altered diagnostic criteria. *Clin Genet* 1980; 17: 285-292.
37. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
38. Feingold J, Bois E, Chompert A, Broyer M, Gubler MC, Grünfeld JP: Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 1985; 27: 672-677.
39. Feld LG, Stablein D, Fivush B, Harmon W, Tejani A: Renal transplantation in children from 1987-1996: the 1996 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 1997; 1: 146-162.
40. Finn, H.: Verlaufsbeobachtungen histologisch gesicherter Glomerulonephritis vom Kindes- bis in das frühe Erwachsenenalter. *Med Diss B, Leipzig* 1994.
41. Fivush BA, Jabs K, Neu AM, Sullivan EK, Feld L, Kohaut E, Fine R: Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 328-337.
42. Fong JS, Chadarevian JP de, Kaplan BS: Hemolytic uremic syndrome. Current concepts and management. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 835-856.
43. Forster J: Häufige Luftweginfekte im Kindesalter. *Kinderarzt* 1995; 7: 897-900.
44. Fouque D, Laville M, Colon S, French M, Berger F, Labeeuw M, Zech P: Cyclosporine A sensitive syndrome preceding Hodgkin's disease by 32 months. *Clin Nephrol* 1990; 34: 1-4.

45. Fröhling PT, Krupki F, Kokot F, Vetter K, Kaschube I, Lindenau K: What are the most important factors in the progression of renal failure? *Kidney int* 1989; Suppl 27: 36: 106-109.
46. Glicklich D, Matas AJ, Sablay LB, Senitzer D, Tellis VA, Soberman R, Veith FJ: Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type I in successive renal transplants. *Am J Nephrol* 1987; 7: 143-149.
47. Gregory MC, Aktin CL: Alport syndrome. In Schrier RW, Gottschalk CW (Eds): *Diseases of the Kidney*. Little Brown, Boston 1993, 571-591.
48. Groggell GC, Marinides GN, Hovingh P, Hammond E, Linker A: Inhibition of rat mesangial cell growth by heparan sulfate. *Am J Physiol* 1990; 258: 259-265.
49. Grossmann P.: *Pädiatrische Nephrologie*. 2. Aufl Thieme Leipzig, 1985.
50. Grünfeld JP: Alport's syndrome. In Cameron JS, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E (Hrsg): *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford, Oxford Univ Press 1992, 2197-2204.
51. Gubler MC, Antignac C, Deschenes G, Knebelmann B, Hors-Cayla MC, Grünfeld JP, Broyer M, Habib R: Genetic clinical and morphologic heterogeneity in Alport's Syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp*: 1993; 22: 15-35.
52. Habib R, Antignac C, Hinglais N, Gagnadoux M, Broyer M: Glomerular lesions in the transplanted Kidney in children. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 198-207.
53. Habib R, Gubler M-C, Antignac C, Gagnadoux M-F: Diffuse Mesangial Sclerosis: A Congenital Glomerulopathy with Nephrotic Syndrome. In: *Advance in Nephrology 22, Mosby-year Book*, 1993.
54. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VR, Pelz CJ, Roza AM, Vincenti F, Georg V: Recurrent an de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68: 635-641.
55. Harvey SJ, Zheng K, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Jacobs RM, Hudson BG, Thorner PS: Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and funktion. *Kidney Int* 1998; 54: 1857-1866.
56. Hawkins NJ, Wakefield D, Charlesworth JA: The role of mesangial cells in glomerular pathology. *Pathol* 1990; 22: 24-32.
57. Heinonen PO, Slone D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. PSG Littleton, Massachusetts 1977.
58. Hisano S, Tsuru N, Itoh Y, Hattori S, Uchiyama M, Tamanaha K, Ninomiya M, Furuse A, Yamagishi M, Hohjoh M, Nagano K, Hashiguchi K, Yanase T, Ohbu K, Mukuno K, Kuriya N, Yamashita F: Epidemiologic survey of children with end-stage renal disease. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32: 343-348.

59. Houston IB, Super M: Inherited Childhood renal disease. In: Postlethwaite, R. J. (Eds): *Clinical Paediatric Nephrology*. Wright and Bristol 1986, 153.
60. Kaku Y, Nohara K, Honda S: Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998; 53: 1755-1759.
61. Kamoun A, Lakhoua R: End-stage renal disease of the Tunisian child: epidemiology, etiologies, and outcome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 479-482.
62. Kar van de NC, Monnens LA: The haemolytic-uraemic syndrome in childhood. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 497-507.
63. Kashtan CE, Gubler M-C, Sisson-Ross S, Mauer M: Chronology of renal scarring in males with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 269-274.
64. Kashtan CE, Michael AF: Alport syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 1445-1463.
65. Kiesewetter A (in Vorb.): Nierenfehlbildungen im Kindesalter und ihre Prognose. *Med Diss Humboldt Univ Berlin*.
66. Kleinknecht C, Habib R: Membranous Glomerulonephritis. In: Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL (Eds): *Pediatric Nephrology*. Williams & Wilkins Baltimore 1987, 462-470.
67. Knebelmann B, Forestier L, Drouot L, Quinones S, Chuet C, Benessy F, Saus J, Antignac C: Splice-mediated insertion of an Alu sequence in the COL4A3 mRNA causing autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 675-679.
68. Kobayashi K, Taguchi M, Seto K: Rapid and simple method for the detection of shigatoxins. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73: 213-217.
69. Kramer HJ: Nephroprotektion durch Kalzium-Antagonisten. *Nieren-Hochdruckkrankh* 1992; 5: 197-206.
70. Kritz W, Hackenthal E, Novilling R, Sakai T, Elger M: A role for podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 1994; 45: 369-376.
71. Kröger E, Klinkmann H, Schmitt E, Ratner MJ, Tomilina NA: Zur Therapie der Glomerulonephritis. *Z Urol Nephrol* 1979; 72:41.
72. Kunikata S, Akiyama T, Kurita T, Kokado Y, Etoh H, Ihara H, Kyo M, Ueda H, Yoshida K: Clinical study of pediatric kidney transplantation at Kansai. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1996; 87: 50-55.
73. Lemley MV, Elger M, Koeppen-Hagemann I, Kretzler M, Nagata M, Sakai T, Uiker S, Kritz W: The glomerular mesangium: Capillary support function and its failure in experimental conditions. *Clin Invest* 1990; 70: 843-853.
74. Lemmink HH, Mochizuki T, Heuvel van den LPWJ, Schroder CH, Barrientos A, Monnens LHA, Oost BA van, Brunnen HG, Reeders ST,

- Smeets HJM: Mutations in the IV collagen $\alpha 3$ (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* 3: 1269-1273.
75. Levin M, Walters MD, Barratt TM: Hemolytic uremic syndrome. *Adv Pediatr Infect Dis* 1989; 4: 51-81.
 76. Loirat C, Baudouin V, Sonsino E, Mariani-Kurdjian P, Elion J: Hemolytic-Uremic Syndrome in the Child. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993; 22: 141-168.
 77. Loirat C, Ehrich JHH, Geerlings W, Jones EHP, Landais P, Mallick NP, Margreiter R, Raine AEG, Salmela K, Selwood NH, Tufveson G, Valderrabano F: Report on management of renal failure in children in Europa, XXIII, 1992. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl 1 :1994: 26-40.
 78. Lui XH, Lingwood CA, Ray PE: Recruitment of renal tubular epithelial cells expressing verotoxin-1 (Stx1) receptors in HIV-1 transgenic mice with renal disease. *Kidney Int* 1999; 55: 554-561.
 79. Mahmoud A, Said MH, Dawahra M, Hagj-Aissa A, Schell M, Faraj G, Long D, Parchoux B: Outcome of preemptive renal transplantation and pretransplantation dialysis in children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 537-541.
 80. Martinez-Vea A, Panisello JM, Garcia C, Cases A, Torras A, Mayayo E, Carrera M, Richart C, Oliver JA: Minimal-change glomerulopathy and carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *Am J Nephrol* 1993; 13: 69-72.
 81. Mathew TH: Recurrence of disease after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 85-96.
 82. McEnery PT, Stablein DM, Arbus G, Tejani A: Renal transplantation in children (A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study). *N Engl J Med* 1992; 26: 1727-1732.
 83. Mehls O, Rigden S, Ehrich JHH, Berthoux F, Jones EHP, Valderrábano: Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. The child-adult interface. *Nephrol Dial Transplant*: 1996; 11 [Suppl.1]: 22-36.
 84. Mene P, Simonson MS, Dunn MJ: Phospholipids in signal transduction of mesangial cells. *Am J Physiol* 1989; 256: 375-386.
 85. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B, Schroeder CH, Smeets HJM, Reeders ST: Identification of mutations in the $\alpha 3$ (IV) and $\alpha 4$ (IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 1994; 8: 77-82.
 86. Morzycka M, Croker BP, Seigler HF, Tisher CC: Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allografts. *Am J Med* 1982; 72: 588-598.
 87. Müller T, Sikora P, Offner G, Hoyer PF, Brodehl J: Recurrence of renal disease after kidney transplantation in children: 24 years of experience in a single center. *Clin Nephrol* 1998; 49: 82-90.

88. Neuhaus TJ, Wadhwa M, Callard R, Barratt TM: Increased IL2, IL4 and Interferon gamma in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 474-479.
89. Niaudet P, Broyer M, Habib R: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A in children. *Clin Nephrol* 1991; 35 [Suppl 1]: 31-36.
90. NN: Rezidivierende Atemwegsinfekte: Kinder profitieren von lokaler oder systemischer Immunstimulation. *Jatros Pädiatrie* 1993: 3-8.
91. Offner G, Hoyer PF: Akutes Nierenversagen nach Nierentransplantation im Kindesalter: Nieren- Hochdruckkrankh, 1993: 4: 157-159.
92. Olsen, TS: Pathology of Allograft Rejection. In: Williams G M, Burdick JF, Solez K (Eds): *Kidney Transplant Rejection*. Dekker New York Basel: 1986, 173-197.
93. Olson JL, Heptinstall RH: Biology of disease. Nonimmunologic mechanisms of glomerular injury. *Lab Invest* 1988; 59: 564-578.
94. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalm MA: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112-125.
95. O'Neill WM, Aktin CL, Bloomer HA: Hereditary nephritis: a re-examination of its clinical and genetic features. *Ann Intern Med* 1978; 88: 176-182.
96. Oulès R, Fassbinder W, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Challah S, Guillou PJ, Rizzoni G, Selwood NH, Wing AJ: Combines report on regular dialysis and transplantation in Europe, XVI, 1985. EDTA-EDA Registration Committee 1986.
97. Pajari H, Setälä K, Heiskari N, Kaariainen H, Rosenlöf K, Koskimies O: Ocular findings in 34 patients with Alport syndrome: correlation of the findings to mutations in COL4A5 gene. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 214-217.
98. Piqueras AI, White RHR, Raafat F, Moghal N, Milford DV: Renal biopsy diagnosis in Children presenting with haematurie. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 386-391.
99. Radeke HH, Meier B, Topley N, Floge J, Habermehl GG, Resch K: Interleukin 1-? and tumor necrosis factor-? induce oxygen radical production in mesangial cells. *Kidney Int* 1990; 37: 767-775.
100. Remmele W: *Pathologie Bd 5, 2. Aufl*, Springer Berlin Heidelberg New York 1997
101. Reiss U: *Nierenersatztherapie bei Kindern und Jugendlichen an der Universitätskinderklinik Heidelberg 1969-1988*. Med Diss Heidelberg 1990.
102. Rhys C, Snyers B, Pirson Y: Recurrent corneal erosion associated with Alport's syndrome Rapid Communication. *Kidney Int* 1997; 52: 208-211.

103. Roberti I, Reisman L, Churg J: Vasculitis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 479-489.
104. Romanova TV, Rudenskaia GN, Tebloeva LT, Zverev DV, Emirova KM: Serine proteinase activity in children with hemolytic -uremic syndrome. *Vopr Med Khim* 1998; 44: 296-304.
105. Sanchez C, Ettenger R: Pediatric renal transplantation. *Curr Opinion Pediatr* 1992, 4: 269-276.
106. Schärer K: Dialyseverfahren und Indikation zur Nierentransplantation im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1988; 136: 307-312.
107. Schärer K, Reiss U, Mehls O, Gretz N, Möhring K, Müller-Wiefel DE, Winger AM : Changing pattern of chronic renal failure and renal replacement therapy in children and adolescents: a 20-year single centre study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 166-171.
108. Scheler F, Weber MH, Braun N: Glomerulonephritisformen. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD (Hrsg): *Lehrbuch der inneren Medizin*. Thieme, Stuttgart New York: 1992, 437-438.
109. Schwertz R, de Jong R, Gretz N, Kirschfink M, Anders D, Scharer K: Outcome of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie. Acta Paediatr* 1996 Mar; 85(3): 308-312.
110. Seyberth HW, Leonhardt A, Tönshoff B, Gordjani N: Prostanoids in paediatric kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 639-649.
111. Simon C, Stille W: *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, 7. Aufl Schattauer, Stuttgart New York 1989: 255-260.
112. Stahl RAK: Die Bedeutung der Eicosanoiden bei glomerulären Erkrankungen. *Klin Wochensh* 1986; 64: 813-823.
113. Stefanovic V, Golubovic E, Mitic-Zlatkovic M, Vlahovic P, Jovanovic O, Bogdanovic R: Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 463-466.
114. Srivastava T, Simon SD, Alon US: High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(1): 13-18.
115. Stéphan JL, Deschênes G, Pérel Y, Bader-Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O, Lamagnères JP: Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 239-242.
116. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S: Urinary tract infections per se do not cause end-stage kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12; 210-213.
117. Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS, Bhuyan UN, Sundraem KR: Crescentic glomerulonephritis in children: a review of 43 cases. *Am J Nephrol* 1992; 12: 155-161.

118. Suematsu S, Matsuda T, Aozasa K, Akira S, Nakano N, Ohno S, Miyazaki JI, Yamamura KI, Hirano T, Kishimoto T: IgG1 plasmocytosis in interleukin 6 transgenic mice. *Proc Natl acad Sci USA* 1989; 86: 7547-7551.
119. Trachtman H, Christen E: Pathogenesis, treatment, and therapeutic trials in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 162-168.
120. Tryggvason K, Zhou J, Hostikka SL, Shows TB: Molecular genetics of Alport syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 38-44.
121. Vangelista A, Frascà GM, Martella D, Bonomini V: Glomerulonephritis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 Suppl. 1: 42-46.
122. Vester U, Offner G, Hoyer PF, Oldhafer K, Fangmann J, Pichlmayr R, Brodehl J: End-stage renal failure in children younger than 6 Years: renal transplantation is the therapy of choice. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 239-242.
123. Waldherr R: Rediziv der Grunderkrankung im Nierentransplantat. *Dialyse* 1992; 41: 24-26.
124. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC: Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, Cyclosporine A and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397-400.
125. Wang D, Yang J-Y, Wang P-L: The interaction of glomerular mesangial cells and epithelial cells. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 197-200.
126. Warady BA: Treatment of infants with end-stage renal disease. *Curr Opinion Pediatr* 1992; 4: 264-268.
127. Warady BA, Hébert D, Sullivan EK, Alexander ST, Tejani A: Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 49-64.
128. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK: Renal effects of ibuprofen, piroxicam and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 1990; 112: 568-576.
129. White RHR: Henoch-Schönlein Purpura. In: Churg A, Churg J (Eds): *Systemic Vasculitides*. New York Igaku-Shoin Tokyo 1991, 203-217.
130. Wolf J: 20 Jahre Nierentransplantation bei Kindern an der Charité von 1971 bis 1990. *Med Diss Humboldt Univ Berlin* 1996.
131. Wolf S: Zum Verlauf der Glomerulonephritis im Kindesalter. *Med Diss, Humboldt Univ Berlin* 1983
132. Wolf S, Eggert W, Großmann P, Ditscherlein G, Schneider W: Zur Glomerulonephritis im Kindesalter. *Z Urol Nephrol* 1985; 80: 97-104.

133. Wolf S, Eggert W, Grossmann P, Ditscherlein G, Schneider W: Zur Glomerulonephritis im Kindesalter. *Z Urol Nephrol* 1987; 80: 97-104.
134. Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N: A clinicopathological study of 90 children with acute renal failure. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997; 39: 483-489.
135. Zilleruelo G, Andia J, Gorman HM, Strauss J: chronic renal failure in Children: Analysis of main causes and deterioration rate in 81 children. *Int J Pediatr Nephrol* 1980; 1: 30-33.
136. Zollinger HU, Mihatsch MJ: *Renal Pathology in Biopsy*. Springer Berlin Heidelberg New York 1978.

6. THESEN

zur Dissertation:

Epidemiologische Analyse von Ursachen der chronischen
Niereninsuffizienz und des Verlaufs der Glomerulonephritis bei
dialysepflichtigen Kindern als Fragestellung der Community Medicine

vorgelegt von:

Adrienne Akindes

Zielstellung

1. In der Kindernephrologie stellt die Glomerulonephritis (GN) aus folgenden Gründen eine wichtige Erkrankung dar:
 - ?? Dem klinischen Bild der GN liegen verschiedene histologische Formen zugrunde, deren Diagnostik, Häufigkeitsverteilung und klinische Konsequenzen von großer praktischer Bedeutung sind.
 - ?? Die GN steht an erster Stelle der Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) im Kindesalter.
2. Die vorliegende retrospektive epidemiologische Analyse verfolgt das Ziel, den Anteil der GN am Zustandekommen der CNI zu erfassen und die Betreuung sowie den Verlauf der GN im Kindesalter zu analysieren, um daraus Schlußfolgerungen für die Betreuung von Patienten mit GN als Anliegen der Community Medicine abzuleiten.

Methodik

3. Erfasst wurden einerseits alle Patienten (n=678), die mit GN in der Kinderklinik der medizinischen Fakultät der Charité behandelt wurden, andererseits alle Patienten (n=312), die in dem Kinderdialysezentrum der Charité chronisch dialysiert wurden. Von ersteren wurden die Kinder mit CNI weiter untersucht. Von letzteren wurden die Ursachen, die zur CNI geführt haben, analysiert. Ein Teil wurde bereits transplantiert. Nur ein Patient war bis zum Stichtag noch nicht dialysepflichtig.
4. Unsere Arbeit ist eine retrospektive Studie, so daß nicht für alle Patienten alle Daten vorhanden waren.
5. Die histologische Einordnung der Patienten wurde z. T. dadurch erschwert, daß nicht alle histologischen Untersuchungen in der Charité durchgeführt wurden und nicht immer alle 3 Methoden der Gewebeuntersuchung durchgeführt wurden.

6. Die verschiedenen Zeiträume des Verlaufs der Krankheit (Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI, von CNI bis Dialysebeginn sowie von Dialysebeginn bis Nierentransplantation) wurden ermittelt. Für den Verlauf der Krankheit wurden Faktoren postuliert, die die Progression negativ beeinflussen könnten. Diese Faktoren wurden erfaßt und ihre Auswirkung auf die Phase zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Beginn der CNI analysiert.

Bei den transplantierten Patienten wurde zusätzlich das Schicksal des Transplantats untersucht.

Um den Einfluß der Symptome Hypertonie, Proteinurie, Hämaturie und Hypercholesterolämie auf dem Verlauf der Krankheit zu erfassen, wurde der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Beginn der CNI bei Patienten, die ein oder mehrere dieser Symptome aufwiesen, ermittelt.

Ebenfalls wurde der Einfluß der histologischen Form der Glomerulopathie auf den Verlauf der Krankheit analysiert. Dabei wurden die Patienten Gruppen mit gesicherter Histologie bzw. ohne Histologie, d.h. nur auf Grund der klinischen und paraklinischen Parameter für die Diagnose GN zugeordnet.

7. Die histologische Einteilung erfolgte nach der WHO-Klassifikation. Hierbei unterscheidet man primäre GN, sekundäre GN (GN bei Systemerkrankungen), GN bei vaskulären Erkrankungen, hereditäre Nephropathie, rapid progressive GN und Endstadium-Nieren.

Die häufigste Form bei den primären Glomerulonephritiden war die Mesangioproliferative GN (MesPGN) (22,9%)

8. Die Patienten wurden ferner nach der Art des Beginns der Krankheit untergliedert. Gruppe A umfaßt Patienten mit normalem oder gering erhöhtem Kreatininwert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Gruppe B umfaßt Patienten mit Zeichen der Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Kreatinin >176 µmol/l).

Ergebnisse

9. Bei den 312 Kindern, die zwischen 1971 und 1993 im Kinderdialysezentrum der Charité chronisch dialysiert bzw. transplantiert wurden, war die Glomerulopathie die Hauptursache der CNI, gefolgt von Fehlbildungen mit oder ohne Pyelonephritis.
10. Bei der Hälfte der ausgewerteten GN-Patienten ging dem Ausbruch der GN 2-3 Wochen eine andere Erkrankung voraus. An erster Stelle standen Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts. Diese Erkrankungen kommen gehäuft im Kleinkindesalter vor, was die häufige Manifestation der GN bei den Kindern zwischen 0 und 8 Jahren erklären könnte.
11. Zum Zeitpunkt der Dialysestellung betrug der Altersmedian 72,5 Monate (Variationsbreite 0-175). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Mädchen und Jungen.
12. Die Altersverteilung unterscheidet sich in den einzelnen histologischen Gruppen deutlich. Wie erwartet, fängt die Krankheit bei den hereditären Formen früh an (z.B. 53,0 ? 39,1 Monate beim Alport-Syndrom, 11 Monate bei der diffusen Mesangiosklerose). Patienten der Gruppe A sind signifikant jünger als Patienten der Gruppe B.
13. Klinisch manifestierte sich die GN mit arterieller Hypertonie, Proteinurie, Hämaturie (nephritisches Syndrom) und z. T. mit Hypercholesterolämie und Ödemen (nephrotisches Syndrom). Im Vordergrund stand die Proteinurie, gefolgt von der Hämaturie und der Hypertonie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Im Verlauf der Krankheit erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit mehreren Symptomen.
14. Hinsichtlich der Laborparameter Calcium und Phosphat bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B.

15. Erwartungsgemäß war bei den Patienten der Gruppe B die Anämie schwerer als bei den Patienten der Gruppe A (signifikanter Unterschied).
16. In Übereinstimmung zum Wissensstand sind die Gesamteiweiß- und Albuminwerte bei Patienten mit Nephritis und nephrotischem Syndrom signifikant unterschiedlich.
17. Der Verlauf der Krankheit unterschied sich nicht zwischen Mädchen und Knaben. In den histologischen Gruppen bestanden zwischen Patienten mit Mesangioproliferativer GN (MesPGN), fokal segmentaler Sklerose (FSGS) und membranoproliferativer GN (MPGN) keine signifikanten Unterschiede im Erkrankungsverlauf, d.h. der Zeitraum der Diagnosestellung und Beginn der CNI war in den histologischen Gruppen MesPGN, FSGS und MPGN fast identisch. Bei den Patienten mit Alport-Syndrom ist dieser Zeitraum deutlich länger. Eine Aussage ist wegen der geringen Patientenzahl nicht möglich.
18. Zwischen Kleinkindern (<6 Jahre) und Schulkindern (>6 Jahre) ist ein signifikanter Unterschied im Verlauf der GN feststellbar. Bei den älteren Patienten führt die GN schneller zu einer CNI als bei Patienten <6 Jahre.
19. Bei den Patienten mit Nephritis oder nephrotischem Syndrom verlief die Krankheit fast identisch.
20. Die Symptome Hypertonie, Proteinurie, Hämaturie und Hypercholesterolämie haben keinen nennenswerten Einfluß auf den Verlauf der Krankheit gehabt. Ursache hierfür dürfte die medikamentöse und diätetische Behandlung der Patienten sein.
21. Das Vorliegen einer Begleiterkrankung, insbesondere die zusätzliche Ureterstenose mit oder ohne Pyelonephritis, beeinflusst den Verlauf der Krankheit nicht.
22. Auf ein Transplantat hatten 50 der 67 transplantierten Patienten weniger als 2 Jahre gewartet. Zugleich wurden von Jahr zu Jahr mehr Kinder transplantiert.

23. Bei 42 Transplantierten ereignete sich eine Rejektionskrise. Der Zeitraum zwischen Transplantation und Eintritt der Rejektionskrise war nicht von der Dauer, sondern der Art der Dialyse abhängig. Die Rejektionskrise trat signifikant später bei Patienten auf, die lediglich eine Hämodialyse (HD) erhielten, als bei Patienten, die mit HD und dann mit Peritonealdialyse und umgekehrt behandelt wurden. Ebenfalls signifikant später ereignete sie sich bei Patienten mit MesPGN als bei Patienten mit FSGS.
24. Als Ursachen der Rejektionskrise kommt u.a. eine Rekurrenz der Grunderkrankung oder eine de novo Genese der GN in Betracht. Eine Rekurrenz der Grunderkrankung ist bei 2 Patienten mit FSGS, eine de novo Genese der FSGS bei einem Patienten mit MPGN aufgetreten. Die frühzeitige Diagnose einer Rekurrenz ist eminent wichtig, um keine Zeit für therapeutische Konsequenzen zu verlieren.
25. Von den 96 Patienten verstarben 26. Die Haupttodesursache war nicht die Urämie, sondern Hypertonie, Ödeme und Abwehrschwäche.

Schlußfolgerungen

26. Aus unserer Analyse wird ersichtlich, daß der Verlauf der Glomerulonephritis (GN) in erster Linie vom Alter der Patienten und der histologischen Form der GN abhängt. Das Ausmaß der Symptome ist nur tendenziell von Einfluß. Eine günstigere Prognose kann durch Frühdiagnose, verbunden mit effektiver Behandlung und Erhöhung der Compliance der Patienten und der Eltern erzielt werden.
27. Durch eine gute genetische Beratung können ein gehäuftes Auftreten hereditärer Glomerulopathien wie Alport und diffuse mesangialer Sklerose vermieden werden.
28. Durch die technischen Fortschritte der Medizin sind nicht mehr die Urämie, sondern Hypertonie, Ödeme und Abwehrschwäche Haupttodesursachen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

7. ANHANG

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher keine Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Adrienne Akindes

Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Oberarzt Dr. med. habil. Wilfried Eggert meinen herzlichen Dank für die Überlassung des Themas und die Betreuung bis zur Übernahme durch Herrn Prof. Dr. med. Axel Kramer aussprechen. Prof. Dr. med. Axel Kramer gilt mein Dank für die unermüdliche Betreuung und stets freundliche und uneigennützig Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Dank gilt schließlich allen Mitarbeitern des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und allen Freunden und Bekannten für ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Ursula Tiesler für ihre moralische und finanzielle Unterstützung bei der Niederschrift der Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich meinem Lebensgefährten Daniel Chougourou für seine Geduld und sein Verständnis.

Lebenslauf

Adrienne Akindes

geboren am	5. März 1962
in	Allada/Republik Benin
Schulbildung	Abitur August 1982 (Serie BG) in Porto-Novo/Benin Abitur August 1983 (Serie D) in Porto-Novo/Benin
Studium	September 1983 bis September 1985 2 Jahre Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät in Cotonou/Benin September 1985 bis September 1986 Deutsch- sprachkurs in Greifswald/Deutschland September 1986 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald September 1991 Beginn des Praktischen Jahres 4 Monate Innere Medizin im Krankenhaus Anklam 1 Monat Pädiatrie in der Kinderklinik und 4 Monate Chirurgie (Allgemeinchirurgie) im Städtischen Krankenhaus Friedrichshain (Berlin) 6 Wochen tropenmedizinischer Lehrgang an der Universität Leipzig
Tätigkeiten als Ärztin im Praktikum	6 Monate im Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Greifswald Januar-Juli 1997 12 Monate im Krankenhaus am Urban Berlin in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin September 1998 bis September 1999

Praktische Erfahrungen	1983-1984 Pflichtdienst als Mathematik- lehrerin in Porto-Novo/Benin April bis Juni 1994 3monatiges ärztliches Praktikum in der Kinderklinik der Ruprecht- Karls-Universität Heidelberg
Spachkenntnisse	Französisch (Amtsprache in Benin), Fon (Muttersprache), Deutsch, Englisch
Computerkenntnisse	Textverarbeitung, Harvard-Graphics, Excel, SPSS
Sonstiges	02.10.1994 Geburt meines Sohnes, anschlies- send Erziehungsjahre 24.11.1996 Geburt meiner Tochter, anschlies- send Erziehungsjahr
Mitgliedschaft	Beninisches Rotes Kreuz (Teilnahme am Lehrgang für Erste Hilfe und Ausbildung von neuen Mitgliedern), Teilnahme am VIII. internationalen Turnier des Jugend Roten Kreuzes in Hamburg Juli 1980