

Aus der Abteilung Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

(Leiter: Prof. Dr. J. H. H. Ehrich)

des Zentrums für Kinderheilkunde, Humangenetik und Dermatologie

der Medizinischen Hochschule Hannover

**Differentes Längenwachstum von Kindern und Jugendlichen mit
angeborener, hereditärer und erworbener Niereninsuffizienz**

Eine prospektive, anthropometrische Studie in zwei deutschen Zentren

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Hochschule Hannover

Vorgelegt von

Sina Völker

aus Bückeburg

Hannover 2007

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover
am 29.04.2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. Dieter Bitter-Suermann

Betreuer: Prof. Dr. med. Jochen Ehrich

Referentin: Prof. Dr. med. Monika Gappa

Korreferent: Prof. Dr. med. Georg Brabant

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2008

Promotionsausschussmitglieder:

Prof. Dr. med. Hermann Haller

Prof. Dr. med. Klaus Otto

Prof. Dr. med. Christoph Klein

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
2 Patienten und Methoden	7
2.1 Definitionen und Patientenbeschreibung.....	7
2.2 Anthropometrische Messmethoden	9
2.3 Anthropometrische und klinische Daten bei Geburt	12
2.4 Statistik.....	14
2.5 Ethikkommission	16
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Patienten.....	17
3.2 Anthropometrische und klinische Daten bei Geburt	22
3.3 Altersabhängige anthropometrische Wachstumsverläufe bei Kindern mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen.....	27
3.3.1 Körperlänge	27
3.3.2 Sitzgröße.....	30
3.3.3 Armlängen.....	32
3.3.4 Beinlänge	34
3.3.5 Unterschiede im Wachstumsverlauf der untersuchten longitudinalen anthropometrischen Parametern bei Kindern mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen	36

3.4 Altersabhängige anthropometrische Wachstumsverläufe bei Kindern mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen	39
3.4.1 Körperlänge	39
3.4.2 Sitzgröße.....	42
3.4.3 Armlänge.....	44
3.4.4 Beinlänge	47
3.4.5 Unterschiede im Wachstumsverlauf der verschiedenen longitudinalen anthropometrischen Parametern bei Kindern mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen	50
3.5 Unterschiede in den Wachstumsverläufen der vier longitudinalen Parameter bei Kindern mit angeborenen sowie hereditären und erworbenen Grunderkrankungen.....	52
3.5.1 Körperlänge	52
3.5.2 Sitzgröße.....	54
3.5.3 Armlänge.....	56
3.5.4 Beinlänge	58
4 Diskussion	60
4.1 Intrauterines Wachstum	62
4.2 Frühkindliches Wachstum (Geburt – 3. Lebensjahr)	66
4.3 Präpubertäres Wachstum.....	68
4.4 Pubertätswachstum	71
5 Zusammenfassung	76
6 Literaturverzeichnis.....	78
7 Danksagung.....	88
8 Lebenslauf	89
9 Eidesstattliche Erklärung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for Gestational Age (Reif für das Gestationsalter)
AL	Armlänge
ANG	Angeboren
BL	Beinlänge
CAN	Chronische Allograftnephropathie
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
ELBW	Extremely Low Birth Weight (Extrem geringes Geburtsgewicht)
ERW	Erworben
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GG	Geburtsgewicht
GL	Geburtslänge
HD	Hämodialyse
HER	Hereditär
HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom
KL	Körperlänge
KO	Körperoberfläche
LBW	Low Birth Weight (zu geringes Geburtsgewicht)
LGA	Large for Gestational Age (zu groß für das Gestationsalter)
LSD	Least Square Differences
NBW	Normal Birth Weight (Normales Geburtsgewicht)
NI	Niereninsuffizienz
NTX	Nierentransplantation
PD	Peritonealdialyse
rhGH	Recombinant human growth hormone (Wachstumshormon)
SD	Standard Deviation (Standard Abweichung)
SDS	Standard Deviation Score
SG	Sitzgröße
SGA	Small for Gestational Age (zu klein für das Gestationsalter)
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very Low Birth Weight (Sehr geringes Geburtsgewicht)

1 Einleitung

Wachstum ist das Charakteristikum der Kindheit. Dabei ist die Körperlänge des Menschen genetisch vorgegeben und vom zeitgerechten Zusammenwirken vieler Faktoren, wie beispielsweise einer ausreichenden Ernährung, psychischem und physischen Wohlbefinden und regelrechten Hormonsekretion abhängig.

Das Wachstum gesunder Kinder zeigt die höchste Wachstumsgeschwindigkeit während der intrauterinen Entwicklung und im ersten Lebensjahr. Bis zum Beginn der Pubertät folgt dann eine Phase geringeren kontinuierlichen Wachstums. Während des pubertären Wachstumsspurtes kommt es erneut zu einer Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit bis, mit dem Erreichen der individuellen Endgröße, das Längenwachstum abgeschlossen ist.

Chronische Erkrankungen haben in der Regel einen negativen Einfluss auf das Wachstum und die resultierende Endgröße. Bei der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) tritt ein renaler Kleinwuchs bei ungefähr der Hälfte der Kinder auf. Die Ursachen sind multifaktoriell bedingt: Ernährungsprobleme im Säuglingsalter, metabolische Azidose, renale Anämie, sekundärer Hyperparathyroidismus, Notwendigkeit einer Dialysetherapie und medikamentenassoziierte Nebenwirkungen, wie der wachstumshemmende Einfluss einer Steroidtherapie, sind nur einige der möglichen Faktoren (1, 2, 3, 4). Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation zeigt sich nur bei der Hälfte bis zwei Drittel der Patienten ein zufriedenstellendes Aufholwachstum.

In den bisherigen Wachstumsstudien wurden unterschiedliche Phasen identifiziert, die bei CNI besonders sensibel für die Entwicklung eines Wachstumsdefizits sind. Allerdings waren die Beobachtungszeiträume meist kurz (Monate bis wenige Jahre), die Parameter beschränkten sich häufig auf Länge und Gewicht und es wurden in der Regel nur drei große Alterskohorten gebildet (Säuglinge/Kleinkinder, präpubertäre Kinder und Pubertierende).

Der Einfluss der Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz auf das Wachstum ist bisher jedoch noch nicht untersucht worden.

Über einen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren wurde das Wachstum prospektiv bei 305 Patienten mit angeborenen und hereditären (ANG/HER) und 91 Kindern und Jugendlichen mit erworbenen (ERW) Grunderkrankungen im Alter zwischen 3 und 22 Jahren untersucht. Diese vergleichsweise große Gruppe setzte sich aus Patienten der Kinderkliniken der Medizinischen Hochschule Hannover und der Charité Berlin zusammen.

In jährlichen Abständen wurden detaillierte anthropometrische Messungen durchgeführt. In dieser Dissertationsschrift wurden die folgenden longitudinalen Körperdimensionen ausgewertet: Körperlänge, Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge. Unsere Hypothese war es, dass insbesondere Sitzgröße und Beinlänge eine unterschiedliche Wachstumsintensität in verschiedenen Altersgruppen haben könnten. Da die Körperlänge eine zusammengesetzte Größe aus Beinlänge und Sitzgröße ist, wurden die vier longitudinalen Körperdimensionen getrennt ausgewertet.

Um den Einfluss von angeborenen und hereditären Erkrankungen während der intrauterinen Wachstumsphase zu erfassen, wurden die anthropometrischen Daten bei der Geburt (Geburtslänge, Geburtsgewicht, Kopfumfang) und der APGAR-Score, Nabelschnurarterien-pH und das Gestationsalter ausgewertet.

Dies ist von besonderer Relevanz, da gezeigt werden konnte, dass Kinder mit einem intrauterinen Kleinwuchs (Small for gestational age, SGA) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms haben. Ebenso ist, unabhängig von einer Niereninsuffizienz, die Prävalenz kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse im Erwachsenenalter erhöht (5-8). Kardiovaskuläre Erkrankungen treten bei chronisch Niereninsuffizienten oft schon im jungen Erwachsenenalter auf und stellen die Haupttodesursache da. Somit könnte der intrauterine Kleinwuchs einen zusätzlichen Risikofaktor für Patienten mit CNI darstellen.

Bisher wurde das vorgeburtliche Wachstum von chronisch Niereninsuffizienten wenig berücksichtigt. In dieser Arbeit soll der unterschiedliche longitudinale Wachstumsprozess von Kindern mit angeborener/hereditärer und erworbener CNI von der pränatalen Phase bis zum Erreichen der Endgröße in der Adoleszenz erstmals beschrieben werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Definitionen und Patientenbeschreibung

Definitionen

Angeborene (congenitale) Erkrankungen entstehen während der intrauterinen Entwicklung und manifestieren sich in den ersten drei Lebensmonaten nach Geburt (9, 10, 11). Die häufigsten angeborenen Erkrankungen unserer Patienten waren die obstruktive Uropathie und die Nierenhypo/-dysplasie.

Hereditäre Erkrankungen sind genetisch determiniert, aber während der Neugeborenen- und Säuglingszeit noch nicht symptomatisch (10, 11). Ein Beispiel für eine hereditäre Erkrankung ist die Nephronophthose. Dieser erblich-degenerativen medullären Zystenkrankheit liegt eine Genmutation der Chromosomen 2 (Lokus 2q13) und 16 (Lokus 16p12) zugrunde. Die Kinder erscheinen in den ersten Lebensjahren gesund, entwickeln aber im Verlauf ein zunächst tubuläres Konzentrationsdefizit mit Polyurie, zunehmender CNI und Wachstumsretardierung.

Die Erkrankung führt, meist im Schulalter zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.

Patienten mit *erworbenen Nierenerkrankungen* sind bei Geburt gesund und haben keinen hereditären Hintergrund (10, 11, 12). Die häufigste erworbene Erkrankung unserer Patienten war das diarrhoeassoziierte hämolytisch-urämische Syndrom mit akutem Nierenversagen, dem meist eine Infektion mit E.coli O157H7 zugrunde lag. Auch der systemische Lupus Erythematoses (SLE), die nicht syndromale fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) oder eine rapid progressive Glomerulonephritis gehören zu dieser Gruppe.

„*Catch-up-Wachstum*“ (*Aufholwachstum*) wurde definiert als eine Phase schnelleren Wachstums, meist nach einer Phase langsameren Wachstums (13, 14). Dabei nähern sich die Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen mit der Körperlänge und anderen Wachstumsparameter denen von gesunden gleichaltrigen Kindern an.

Als „*Catch-down-Wachstum*“ wird eine Phase langsameren Wachstums im Vergleich zu einer gesunden gleichaltrigen Gruppe verstanden.

Patientenbeschreibung

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung von Mai 1998 bis Mai 2005 wurden bei 396 Patienten (236 Jungen und 160 Mädchen) mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter zwischen 3 und 22 Jahren anthropometrische und klinische Daten erhoben.

Die Patienten wurden in zwei großen deutschen Universitätskliniken betreut:

- Klinik für pädiatrische Nephrologie, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Charité, zunächst Campus Mitte, jetzt Campus Virchow, Berlin
- In der Abteilung für Pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen (PAS) des Zentrums für Kinderheilkunde, Humangenetik und Dermatologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Die Therapieansätze und medizinischen Standards waren in beiden Kliniken vergleichbar. An der MHH wurden 245 Patienten (61,9 %) und an der Charité 151 Patienten (38,1 %) untersucht.

Kinder mit Erkrankungen, die Auswirkungen auf die Körpergröße haben können, wie eine höhergradige Skoliose, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Alle Patienten in unserer Studie waren kaukasischer Abstammung und wiesen eine chronische Einschränkung der Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von mindestens $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{KO}$ (ab Stadium 3 nach Hogg RJ et al., 15) bis spätestens zum zehnten Lebensjahr auf.

2.2 Anthropometrische Messmethoden

In jährlichen Abständen wurden jeweils 34 verschiedene longitudinale und transversale Parameter und Körperrumfangen gemessen.

Für die Auswertung beschränkten wir uns hier auf die folgenden vier Dimensionen:

- Körperlänge (KL)

Gemessen als die maximale Distanz zwischen Scheitel des Kopfes (der Kopf wurde in der *Frankfurt-Ebene* gehalten) und dem Boden.

Die Patienten werden barfuß gemessen, sie stehen aufrecht mit den Fersen zusammen und seitlich am Körper hängenden Armen.



- Sitzgröße (SG)

Gemessen als die Distanz zwischen Scheitel des Kopfes in der *Frankfurt-Ebene* und der Stuhlebene.

Die Patienten sitzen aufrecht mit dem Rücken und den Schultern gegen die Wand. Die Arme liegen locker auf den Oberschenkeln.



- Armlänge (AL)

Gemessen als die Distanz zwischen dem Acromion und der Fingerspitze des Mittelfingers des linken Armes.

Die Arme hängen locker ausgestreckt am Körper mit den Daumen nach ventral weisend.



- Beinlänge (BL)

Gemessen als die Distanz zwischen der linken Spina iliaca anterior superior und dem Boden.

Die Patienten stehen in derselben Position wie zur Messung der Körpergröße.



Alle Messungen wurden von dem Anthropologen Miroslav Živičnjak (PhD) durchgeführt. Unter seiner Leitung wurden auch die Normwerte für die ausgewerteten anthropologischen Parameter an 5155 kroatischen Kindern erhoben (16).

Intraindividuelle Messschwankungen sind daher minimal, die Messgenauigkeit liegt bei ± 1 mm.

Die Messungen wurden nach Empfehlungen des „International Biological Program“ (17) mit standardisierten Messinstrumenten durchgeführt, Stadiometer „Dr. Keller I“ Limbach-Oberfrohna (Deutschland) und Anthropometer „Siber Hegner“ (Zürich, Schweiz).



2.3 Anthropometrische und klinische Daten bei Geburt

Die anthropometrischen und klinischen Daten bei Geburt wurden dem jeweiligen „Untersuchungsheft für Kinder“ entnommen. Für unsere Auswertungen wurden folgende Daten dokumentiert:

- Schwangerschaftsdauer in Wochen (SSW)
- Geburtsgewicht in g (GG) : Vergleichswert 3378g (18)
- Geburtslänge in cm (GL) : Vergleichswert 51,4cm (18)
- Kopfumfang bei Geburt (KU) : Vergleichswert 34,8cm (18)
- APGAR-Score bei Geburt, nach fünf und : normal 9-10
nach zehn Minuten (19) : mittelschwere Asphyxie 4-8
schwere Asphyxie <4
- Nabelschnurarterien-pH bei Geburt (20) : normal $\geq 7,20$
leichte Azidose 7,10-7,19

Folgende weitere Gruppen wurden ausgewertet:

- **Gestationsalter (SSW) (21)**
 1. Reifgeboren : ≥ 37 SSW
 2. Frühgeboren : 32–36 SSW
 3. Extrem frühgeboren : <32 SSW
- **Geburtsgewicht**
 1. Normales Geburtsgewicht (10-90. Perzentile)
NBW = normal birth weight : ≥ 2500 g
 2. Geringes Geburtsgewicht
LBW = low birth weight : 1500–2499g
 3. Sehr geringes Geburtsgewicht
VLBW = very low birth weight : 1000–1499g
 4. Extrem geringes Geburtsgewicht
ELBW = extremely low birth weight : <1000g

- **Beziehung zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht**

1. Small for gestational age (SGA): Hypotrophes Neugeborenes, Geburtsgewicht für das Gestationsalter unterhalb der 10. Perzentile
2. Appropriate for gestational age (AGA): Eutrophes Neugeborenes, Geburtsgewicht für das Gestationsalter zwischen der 10. und 90. Perzentile
3. Large for gestational age (LGA): Hypertrophes Neugeborenes, Geburtsgewicht für das Gestationsalter über der 90. Perzentile

2.4 Statistik

Die Berechnung des Standard Deviation Score (SDS) wurde mit den Referenzdaten von 5155 kroatischen Kindern zwischen 3 und 18 Jahren durchgeführt (16).

Im Vergleich mit den nationalen Normwerten anderer europäischer Länder oder Populationen konnte nachgewiesen werden, dass das Körperwachstum kroatischer Kinder die größte Ähnlichkeit zu dem Körperwachstum gesunder deutscher Kinder aufweist (16).

Da es für deutsche Kinder bisher keine detaillierten anthropometrischen Referenzwerte gibt, wurde auf die oben genannten kroatischen Daten zurückgegriffen.

In beiden Untersuchungen wurden die gleichen Messmethoden und die gleichen standardisierten Instrumente verwendet.

Die *SDS-Werte* für die Parameter Körperlänge, Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge wurden nach folgender Formel berechnet:

$$\text{SDS}=(x_i-x_s)/\text{SD}$$

x_i : Individueller Patientenmesswert

x_s : alters-, bzw. geschlechtsspezifischer Mittelwert

SD : Standardabweichung vom Mittelwert

Die Statistik wurde mit Hilfe des Programms SPSS 13.0 für Windows berechnet. Bei der Prüfung der einzelnen Merkmale auf signifikante Differenzen mittels Korrelationskoeffizienten wurden Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ – $0,01$ als schwach signifikant, $p < 0,01$ – $0,005$ als signifikant und $p < 0,005$ als stark signifikant angenommen.

Weiterhin kamen folgende statistische Tests zur Anwendung:

Mit dem *Kolmogorov-Smirnov Test* wurde die Verteilung jedes Parameters in jeder Alterskohorte auf Normalverteilung untersucht.

Da diese nicht signifikant vom Normalwert (< 1) einer Normalverteilung abweichen, wurden geeignete Parameter benutzt, bzw. ausgewertet.

Deskriptive Statistik wurde verwendet, um die wesentlichen Charakteristika der untersuchten Daten herauszustellen.

Wenn die Varianz der Gruppen vergleichbar war (getestet mit dem *Levan test of homogeneity of variance*) wurde der Mittelwert der Variablen in jeder Alterskohorte mit dem *Paired Sample T Test* verglichen. War die Varianz der Gruppe nicht vergleichbar, wurde der *Welch and Brown-Forsythe Test* verwendet.

Altersbedingte Änderungen oder Abweichungen wurden mit dem *ANOVA post-hoc LSD (Least Square Differences) Test* mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ausgewertet.

Der *Variationskoeffizient* wurde durch folgende Formel errechnet:

$$\text{c.v.} = \text{SD}/\text{X} * 100\%$$

c.v. : Coefficient of variation

SD : Standard Abweichung

X : Mittelwert

2.5 Ethikkommission

Die Studie wurde bei der Kommission für klinische Studien (KKS) der Medizinischen Hochschule Hannover und der Charité Berlin angemeldet und von diesen genehmigt (Studie 63/2002, Stichwort: Anthropometrie).

Eltern und Kinder wurden über den Zweck und die Durchführung der Messungen aufgeklärt und haben ihr Einverständnis gegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

In *Tab. 1* wurden die zugrunde liegenden Nierenerkrankungen der 396 Kinder aufgeteilt nach angeborener, bzw. hereditärer und erworbener Ursache zusammengefasst.

Grunderkrankung	Total n=396	Angeboren, hereditär n=305	Erworben n=91
Kongenitale renale Dysplasie und Hypoplasie	21,5%	28,5%	
Obstruktive Uropathie, vesikoureteraler Reflux	17,9%	23,3%	
Nephronophthise	9,8%	12,8%	
Congenitales Nephrotisches Syndrom	7,3%	9,5%	
Syndromatische Erkrankungen	7,1%	9,2%	
Cystinose und Hyperoxalurie	5,8%	7,5%	
Polyzystische Nierenerkrankungen	5,1%	6,6%	
Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS)	7,3%		31,9%
Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)	5,3%		23,1%
Rapid Progressive Glomerulonephritis (RPGN)	4,4%		17,6%
Interstitielle Nephritis	1,5%		6,6%
IgA-Nephropathie	1,0%		4,4%
Sonstige	6,0%	2,6%	16,4%

Tab.1: Häufigkeit der angeborenen/hereditären und erworbenen Nierenerkrankungen

Angeborene und hereditäre *Grunderkrankungen* lagen bei $\frac{2}{3}$ der Patienten (77,1%, n=305) zugrunde. Die Hälfte (51,8%) dieser Kinder hatte eine angeborene renale Dysplasie/Hypoplasie mit oder ohne obstruktive Uropathie.

Bei nur 22,9% lag eine erworbene Ursache zu Grunde (n=91), am häufigsten Glomerulonephritiden (RPGN und FSGS; 40,7%) und das hämolytisch urämische Syndrom (HUS) (31,9%).

Bei ungefähr 20% (n=79) aller Patienten lag der chronischen Niereninsuffizienz eine hereditäre Erkrankung zugrunde.

Unter dem Oberbegriff der „Syndromatischen Erkrankungen“ wurden das Alport- und Bartter-Syndrom, sowie das angeborene Prune-Belly-Syndrom, das BOR-Syndrom und das Denys-Drash-Syndrom zusammengefasst.

Als Einschlusskriterium hatten alle Kinder mit angeborenen, hereditären und erworbenen Erkrankungen bis spätestens zum 10. Lebensjahr eine chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR von $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{KO}$ erreicht.

CNI	Total		Angeboren, Hereditär		Erworben	
	N	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
Konservative Therapie	173	43,7%	132	43,3%	41	45,1%
Dialyse	51	12,9%	35	11,5%	16	17,6%
NTX	172	43,4%	138	45,2%	34	37,3%
Total	396	100%	305	100%	91	100%

Tab.2: *Verschiedene Therapiemodalitäten bei anthropometrischer Erstmessung: Konservative Therapie (ohne Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), Dialyse oder Nierentransplantation (NTX)*

Zum Zeitpunkt der anthropometrischen Erstmessung wurden 132 (43,3%) der angeboren, bzw. hereditär und 41 (45,1%) der erworben erkrankten Patienten *konservativ*, d.h. rein medikamentös ohne Dialyse oder NTX, behandelt (Tab.2).

120 (96 mit angeborenen und hereditären und 24 mit erworbenen Erkrankungen) dieser 173 Kinder wurden in jährlichen Intervallen, bis zu sieben Jahre, gemessen.

Von diesen 120 Patienten wurden:

- 13 Kinder (10,8%) im Untersuchungszeitraum dialysepflichtig, wobei 11 Kinder angeboren, bzw. hereditär und zwei erworben erkrankt waren
- 22 Kinder (18,3%) wurden erst dialysiert und später nierentransplantiert (NTX) (14 mit angeborenen und hereditären und 8 mit erworbenen Grunderkrankungen) und
- 20 Kinder (16,7%) wurden präemptiv transplantiert (18 mit angeborenen und hereditären und 2 mit erworbenen Erkrankungen).

28 der angeboren und hereditär und 10 der erworben erkrankten Patienten waren schon zu Beginn der Studie *dialysepflichtig*. Von den angeboren und hereditär erkrankten Patienten erhielten 68,4% Peritonealdialyse (PD) und 31,6% Hämodialyse (HD). Bei den Kindern mit erworbenen Nierenerkrankungen waren es 64,4% (PD) und 35,6% (HD).

Sechs Kinder mit angeboren, bzw. hereditären Nierenerkrankungen waren schon vor der Initialmessung transplantiert worden (eines zweimal), erlitten aber einen Transplantatverlust und wurden danach dialysiert.

Aus der Gruppe der Patienten mit erworbenen Erkrankungen wurden vier Kinder vor der Initialmessung transplantiert und mussten nach Transplantatverlust wieder dialysiert werden.

Während der jährlichen Messungen über den Beobachtungszeitraum von sieben Jahren wurden 30 (78,9%) der 38 Patienten transplantiert und acht (21,1%) blieben dialysepflichtig.

Im Durchschnitt waren die Patienten mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen zu Dialysebeginn $7,8 \pm 5,1$ Jahre alt und die durchschnittliche Dialysedauer lag bei 14 ± 12 Monaten. Die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen waren zu Dialysebeginn durchschnittlich $8,5 \pm 4,1$ Jahre alt und hatten eine durchschnittliche Dialysedauer von 12 ± 14 Monaten bis zur erfolgreichen Transplantation.

Weder das Alter bei Dialysebeginn, noch die Dialysedauer unterschieden sich in den beiden Patientenkohorten signifikant.

Bei der Auswertung der Dialysepflichtigkeit wurde eine kurzzeitige Dialyse, z.B. bei akutem Nierenversagen, bei HUS oder akutem Nierenversagen anderer Ursache, nicht berücksichtigt.

130 Kinder waren bereits bei Studienbeginn *transplantiert*, 105 mit angeborenen und hereditären und 25 mit erworbenen Erkrankungen. Elf Kinder wurden mehrfach (zwei bis drei mal) transplantiert.

Sechs Kinder hatten wegen Abstoßung oder chronischer Allograft-Nephropathie (CAN) im Verlauf einen Transplantatverlust, eines wurde im Untersuchungszeitraum erneut transplantiert und fünf wurden dialysepflichtig.

Das *Durchschnittsalter* lag zum Zeitpunkt der *terminalen Niereninsuffizienz* (GFR $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ KO}$ (Stadium 5 nach Hogg et al., 15) mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder NTX bei den Patienten mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen bei $8,0 \pm 4,8$ Jahren und bei den Patienten mit erworbenen Grunderkrankungen bei $8,8 \pm 4,1$ Jahren.

Auch bei dieser Auswertung wurde eine kurzzeitige oder zwischenzeitliche Dialyse nicht berücksichtigt.

Das *Durchschnittsalter bei Nierentransplantation* lag in der Patientengruppe mit angeboren, bzw. hereditären Grunderkrankungen bei $8,2 \pm 4,6$ Jahren und mit erworbenen Grunderkrankungen bei $10,0 \pm 3,6$ Jahren ($p < 0,003$).

Die Anzahl der Erst- und der nachfolgenden *Jahresmessungen* aller 396 Kinder sind in *Tab.3* zusammengefasst. Insgesamt wurden 1166 Jahresmessungen durchgeführt.

Bei Erstmessung lag das Durchschnittsalter aller Kinder bei $11,6 \pm 4,6$ Jahren.

Messungen	Total		Angeboren, Hereditär		Erworben	
	N	Prozent	N	Prozent	n	Prozent
Initial	396	34,0%	305	33,9%	91	34,1%
Nach 1 Jahr	270	23,1%	211	23,6%	59	22,9%
nach 2 Jahren	213	18,3%	170	18,9%	43	16,1%
nach 3 Jahren	145	12,4%	111	12,3%	34	12,7%
nach 4 Jahren	65	5,6%	48	5,3%	17	6,4%
nach 5 Jahren	39	3,3%	26	2,9%	13	4,9%
nach 6 Jahren	38	3,3%	28	3,1%	10	3,7%
Total	1166	100%	899	100%	251	100%

Tab.3: Initial- und nachfolgende Jahresmessungen von 396 Kindern mit angeborener und erworbener CNI

Um das altersabhängige Wachstum zu beurteilen wurden daraus neun Altersgruppen in Zwei-Jahresintervallen gebildet (Abb. 1).

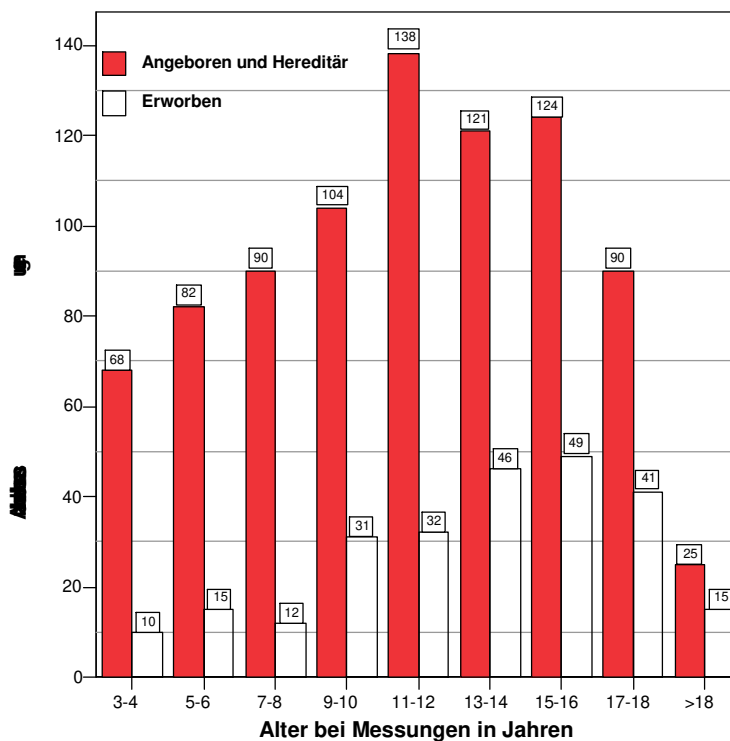


Abb. 1: Anzahl der Jahresmessungen in neun Altersgruppen bei 396 Patienten

102 (25,8%) der 396 Patienten wurden während der Studie mit 28 IE/1.73 m²KO/Woche recombinantem humanen Wachstumshormon (rhGH) in täglichen s.c.

Injektionen abends behandelt. Davon hatten 82 (80,4%) Patienten angeborene, bzw. hereditäre und 20 (19,6%) Patienten erworbene chronischen Nierenerkrankungen. Indikationen zur Wachstumshormontherapie waren perzentilenflüchtiges Wachstum und/oder Wachstum unterhalb der 3. Perzentile. Nach NTX musste die Transplantatfunktion über sechs Monate stabil sein, bevor die Wachstumshormontherapie bei noch bestehender Indikation wieder begonnen wurde.

Bei 26 (31,7%) Kindern mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen war die rhGH-Therapie zu Beginn der Messungen abgeschlossen, 36 (43,9%) Kindern hatte schon vor Beginn der Studie mit der Therapie begonnen und bei 20 (24,4%) startete die Therapie im Studienverlauf. Das Durchschnittsalter zu Beginn der rhGH-Therapie lag bei den angeborenen und hereditär erkrankten Kinder bei $8,0 \pm 3,7$ Jahren, mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 30 ± 25 Monaten.

Bei 10 (50%) Kindern mit *erworbenen Grunderkrankungen* war die Wachstumshormontherapie zu Beginn der Messungen abgeschlossen, bei 7 (35%) Kindern hatte diese vor Beginn der Studie begonnen und bei 3 (15%) Patienten startete die Therapie innerhalb der Studie. Das Durchschnittsalter zu Beginn der rhGH-Therapie lag bei $9,4 \pm 3,8$ Jahren und die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 19 ± 19 Monaten.

3.2 Anthropometrische und klinische Daten bei Geburt

Die anthropometrischen und klinischen Daten bei Geburt haben wir von 284 Patienten aus dem Vorsorgeheft für Kinder („Gelbes Heft“) entnehmen können. Für die statistische Auswertung wurden diese wiederum nach ihrer Grunderkrankung aufgeteilt. Die Ergebnisse sind in den *Tab. 4* bis *7* zusammengefasst. Die unterschiedlichen Angaben zu den Gruppengrößen (n) ergeben sich durch z.T. unvollständig ausgefüllte Vorsorgehefte.

Die Durchschnittswerten von Voigt et al. (18) mit 3378g für das Geburtsgewicht, 51,4cm für die Geburtslänge und 34,8cm für den Kopfumfang wurden als Referenzwerte zugrunde gelegt.

Durchschnittliche Werte für die Einteilung nach dem Geburtsgewicht (Normal Birth Weight (NBW=Normales Geburtsgewicht): 94,6%; Low Birth Weight (LBW=Geringes Geburtsgewicht): 4,2%; Very Low Birth Weight (VLBW=Sehr geringes Geburtsgewicht): 0,6%; Extremely Low Birth Weight (ELBW=Extrem geringes Geburtsgewicht): 0,6%) wurden der 16/4145 Drucksache des Hessischen Landtags (22) entnommen.

Bei Kindern mit *angeborenen* chronischen Nierenerkrankungen betrug die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer 37,5 Wochen (*Tab.4*) und lag so nur knapp über der Grenze zur Frühgeburtlichkeit von ≤ 37 SSW.

Das mittlere Geburtsgewicht (GG) liegt mit 2918 g im Bereich der 25. Perzentile (23, 24). Damit sind die Neugeborenen signifikant ($p < 0,001$) leichter als das mediane Neugeborenenengewicht nach Voigt mit 3378g.

Auch die mittlere Länge (GL=48,8cm vs. 51,4cm) und der mittlere Kopfumfang (KU=33,3cm vs. 34,8cm) bei Geburt liegen nur im Bereich der 25. Perzentile ($p < 0,001$).

Der Nabelschnur-pH liegt mit einem Mittelwert von 7,29 im unteren Normalbereich. Allerdings kamen 54,5% der Kinder mit angeborenen Grunderkrankungen mit einer leichten bis mittel schweren Azidose (pH 7,05-7,19) zur Welt.

Der APGAR-Score lag direkt nach der Geburt durchschnittlich bei 7,9, nach fünf Minuten bei 8,7 und nach zehn Minuten bei 9,2.

Parameter	Angeboren			Hereditär			Erworben		
	Mittelwert	Range	n	Mittelwert	Range	n	Mittelwert	Range	n
Schwangerschaftswoche	37,5	27-43	177	39,2	31-42	55	38,9	27-41	52
Geburtsgewicht in g	2918	930-4610	179	3300	1710-5000	54	3205	850-4370	56
Geburtslänge in cm	48,8	36-58	171	50,7	40-58	56	50,9	43-57	53
Kopfumfang in cm	33,3	25-44	111	34,4	30-39	29	34,7	31-44	29
Nabelschnur-pH	7,29	7,05-7,50	55	7,30	7,20-7,39	10	7,29	7,10-7,41	17
APGAR 1 min.	7,9	1-10	57	8,3	5-10	19	9,3	9-10	13
APGAR 5 min.	8,7	3-10	88	9,2	5-10	26	9,9	9-10	27
APGAR 10 min.	9,2	5-10	85	9,6	7-10	25	10	10-10	26

Tab.4: Anthropometrische und klinische Parameter bei Geburt von Kindern mit angeborenen, hereditären und erworbenen CNI

Die Auswertung der Daten bei Geburt von Neugeborenen mit hereditären chronischen Nierenerkrankungen (Tab.4) ergab eine durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 39,2 Wochen, ein mittleres Geburtsgewicht von 3300g, eine durchschnittliche Geburtslänge von 50,7cm, sowie einen mittleren Kopfumfang von 34,4cm. Diese Werte entsprechen der 50. Perzentile nach Voigt et al. (23, 24).

Neugeborene mit angeborenen chronischen Nierenerkrankungen hatten im Gegensatz dazu eine signifikant kürzere Schwangerschaftsdauer, sowie ein kleineres GG und kleinere GL ($p < 0,001$) und kleineren KU ($p < 0,05$).

Der Nabelschnur-pH bei Geburt der Kinder mit hereditären Grunderkrankungen lag bei 7,30. Insgesamt kamen 30% der Neugeborenen mit hereditären Grunderkrankungen mit einer leichten Azidose zur Welt.

Der APGAR-Score bei Geburt lag bei 8,3, nach fünf Minuten bei 9,2 und nach zehn Minuten bei 9,6 im Mittel.

Bei den Patienten mit *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen lag die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer bei 38,9 Wochen (Tab.4). Mit einem durchschnittlichen GG von 3205g, einer mittleren Länge von 50,9cm und einem mittleren Kopfumfang von 34,7cm befanden sich die Kinder im Bereich der 50. Perzentile nach Voigt et al. (23, 24).

Der Nabelschnur-pH lag ebenfalls bei durchschnittlich 7,29 mit einem Anteil von 70,6% mit einer leichten Azidose bei Geburt.

Mit einem durchschnittlichen APGAR-Score von 9,3 bei Geburt, 9,9 nach fünf Minuten und 10 nach zehn Minuten hatten die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen keine Anpassungsschwierigkeiten.

Beim Vergleich der Patienten mit erworbenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen waren die drei APGAR-Werte signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

Beim Vergleich der Patienten mit erworbenen und angeborenen Grunderkrankungen zeigen sich signifikante Unterschiede in den anthropometrischen und klinischen Daten der Geburt von $p < 0,05$ (GG), $p < 0,01$ (KU), $p < 0,005$ (SSW, GL) und $p < 0,001$ (APGAR). Die Werte des Nabelschnurarterien-pHs unterschieden sich nicht signifikant.

Schwangerschaftswoche	Angeboren		Hereditär		Erworben	
	n	Prozent	n	Prozent	N	Prozent
≥37 SSW	123	69,5%	48	87,3%	45	86,5%
32-36 SSW	45	25,4%	5	9,1%	6	11,5%
<32 SSW	9	5,1%	2	3,6%	1	2%
Total	177	100%	55	100%	52	100%

Tab.5: Gestationsalter in SSW von Neugeborenen mit angeborenen, hereditären und erworbenen Nierenerkrankungen

Neugeborene mit *angeborenen* chronischen Nierenerkrankungen (n=177; Tab.5) waren nur zu 69,5% reifgeboren (≥37 SSW), zu 25,4% frühgeboren (32-36 SSW) und zu 5,1% extrem frühgeboren (<32 SSW).

Neugeborene mit *hereditären* Grunderkrankungen (n=48; Tab.5) waren 87,3% reifgeboren, 9,1% frühgeboren und 3,6% extrem frühgeboren.

Kinder mit *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen (n=52; Tab.5) wurden in 86,5% reifgeboren, 11,5% frühgeboren und 2% extrem frühgeboren.

Geburtsgewicht	Angeboren		Hereditär		Erworben	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
≥2500g	123	68,6%	49	90,7%	48	85,7%
1500-2499g	49	27,4%	5	9,3%	7	12,5%
1000-1499g	6	3,4%				
<1000g	1	0,6%			1	1,8%
Total	179	100%	54	100%	56	100%

Tab.6: Geburtsgewicht der Neugeborenen mit angeborenen, hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Neugeborene mit *angeborenen* Grunderkrankungen (n=179; Tab.6) hatten in 68,6% ein normales Geburtsgewicht (≥2500g), 27,4% ein geringes Geburtsgewicht (1500-2499g), 3,4% ein sehr geringes Geburtsgewicht (1000-1499g) und in 0,6% ein extrem geringes Geburtsgewicht (<1000g). Bei gesunden Neugeborenen liegt der Anteil Neugeborener <1500g zwischen 0,8 und 1,5% und der Anteil <1000g zwischen 0,3 und 0,6%.

55,9% aller Neugeborenen unseres Patientenkollektivs mit normalem Geburtsgewicht hatten eine angeborene chronische Nierenerkrankung. Im Gegensatz dazu lag der Anteil von angeborenen Grunderkrankungen bei den Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht bei 80,3%.

Alle Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht hatten eine angeborene chronische Nierenerkrankung.

Neugeborene mit *hereditären* Erkrankungen (n=54; Tab.6) wurden zu 90,7% mit normalem und 9,3% mit geringem Geburtsgewicht geboren. Dies entspricht einem Anteil von 22,3% an allen Kindern mit normalem und 8,2% an allen Kindern mit geringem Geburtsgewicht.

In dieser Patientengruppe gab es keine Kinder mit sehr geringem oder extrem geringem Geburtsgewicht.

Bei den Kindern mit *erworbenen* Nierenerkrankungen (n=56; Tab.6) hatten 85,7% ein normales Geburtsgewicht, 12,5% ein geringes und 1,8% ein extrem geringes Geburtsgewicht.

Damit lag der Anteil von Kindern mit erworbenen Grunderkrankungen an der Gruppe mit normalem Geburtsgewicht bei 21,8%, mit geringem Geburtsgewicht bei 11,5% und mit extrem geringem Geburtsgewicht bei 50%.

Kein Patient in dieser Kohorte wurde mit sehr geringem Geburtsgewicht geboren.

Perzentilen Geburtsgewicht	Angeboren		Hereditär		Erworben	
	n	Prozent	n	Prozent	n	Prozent
<10.	33	26,8%	7	14,9%	10	22,2%
10.-90.	82	66,7%	37	78,7%	28	62,2%
>90.	8	6,5%	3	6,4%	7	15,6%
Total	123	100%	47	100%	45	100%

Tab.7: Gewichtspersentilen bei Neugeborenen mit angeborenen, hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen: <10. Perzentile (hypotroph), zwischen 10. und 90. Perzentile (eutroph) und >90. Perzentile (hypertroph)

Kinder mit *angeborenen* Grunderkrankungen (n=123; Tab.7) wurden in 66,7% eutroph geborenen (AGA=Appropriate for Gestational Age) und lagen mit ihrem Geburtsgewicht, bezogen auf die Schwangerschaftsdauer in Wochen zwischen der 10. und 90. Perzentile nach Voigt et al. (23, 24). 26,8% der Neugeborene waren bei Geburt hypotroph (SGA=Small for Gestational Age) und 6,5% befanden sich über der 90. Perzentile und waren der Definition nach hypertroph (LGA=Large for Gestational Age).

Von den Kindern mit *hereditären* chronischen Nierenerkrankungen hatten 78,7% ein Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile (AGA), 14,9% lagen unter der 10. Perzentile (SGA) und 6,5% über der 90. Perzentile (LGA).

62,2% der Patienten mit *erworbenen* Grunderkrankungen waren bei Geburt eutroph, 22,2% hypotroph und 15,6% hypertroph.

3.3 Altersabhängige anthropometrische Wachstumsverläufe bei Kindern mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Für die Auswertung der anthropometrischen Wachstumsdaten wurden die Patientengruppen mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen zusammengefasst.

Von 305 Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen wurden Körperlänge, Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge deskriptiv und mit dem ANOVA post-hoc LSD Test analysiert (Tab. 8-16).

Statistisch signifikante Unterschiede wurden in den Tabellen und Figuren entsprechend gekennzeichnet.

3.3.1 Körperlänge

Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen wiesen in der Körpergröße das größte Defizit in der frühen Kindheit bei den 3- bis 6-jährigen einem Mittelwert von $-2,15$ SDS (Tab.8, Abb.2) auf. Zu diesem Zeitpunkt liegen in der Altersgruppe der 3- bis 4-jährigen 59,2% und in der Altersgruppe der 5- bis 6-jährigen 50,6% unter -2 SDS.

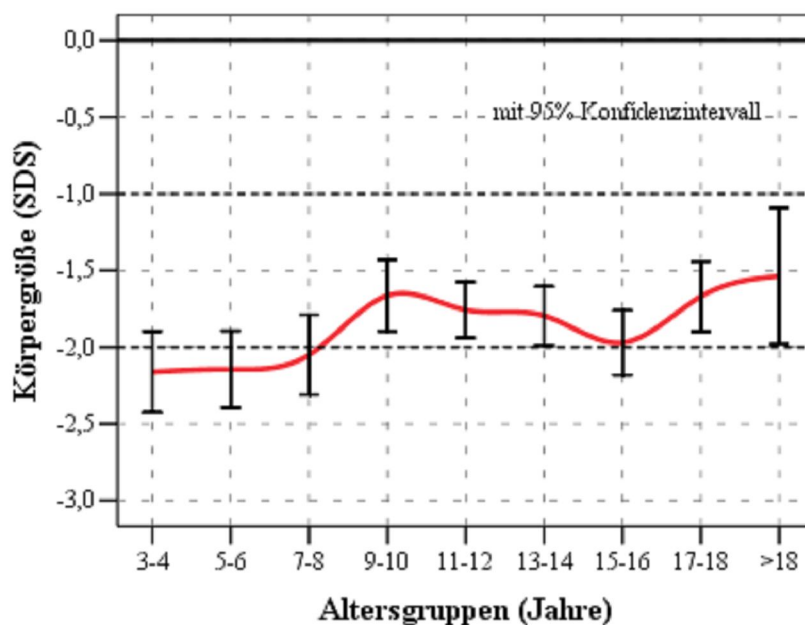


Abb.2: Körperlängen-SDS in verschiedenen Altersgruppen bei Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Bis zur erwarteten Pubertät erfolgte im Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen ein signifikantes Aufholwachstum um 0,45 HT-SDS ($p < 0,01$; Tab.9). Im Alter von zehn Jahren erreichten die Patienten einen Mittelwert von $-1,7$ SDS (Tab.8, Abb.2) mit einem Anteil von 35,2% unter -2 SDS.

Zwischen dem 10. und 16. Lebensjahr, dem Zeitraum der erwarteten Pubertät, folgte dann ein „Catch-down-Wachstum“ mit einem Verlust von 0,28 HT-SDS bis auf $-1,98$ SDS (Tab.8, Abb.2). In der Altersgruppe der 15- bis 16-jährigen lagen 45,8% unter -2 SDS.

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	68	-2,15	1,12	0,14	-2,42	-1,88	-4,52	1,06
5-6	82	-2,16	1,14	0,13	-2,41	-1,91	-5,59	-0,03
7-8	90	-2,05	1,27	0,13	-2,31	-1,78	-5,55	0,76
9-10	104	-1,70	1,23	0,12	-1,94	-1,46	-4,90	1,04
11-12	138	-1,78	1,02	0,09	-1,95	-1,60	-4,73	1,17
13-14	121	-1,87	1,06	0,10	-2,06	-1,68	-5,88	0,19
15-16	124	-1,98	1,24	0,11	-2,20	-1,76	-6,44	0,55
17-18	90	-1,72	1,20	0,13	-1,97	-1,47	-5,12	0,56
>18	25	-1,73	1,37	0,27	-2,30	-1,17	-4,16	0,36
Total	842	-1,90	1,17	0,04	-1,98	-1,82	-6,44	1,17

Tab.8: Deskriptive Statistik für die Körperlänge der Kinder mit angeborene und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Vom 16. bis zum 18. Lebensjahr holten die Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen 0,25 HT-SDS auf und lagen mit 18 Jahren bei einem Mittelwert von $-1,72$ SDS (Tab.8, Abb.2). Nach diesem Wachstumsschub lag die Körperlänge der Jugendlichen mit 18 Jahren in 34,0% unter -2 SDS.

Der Wachstumsverlust von 0,28 HT-SDS zwischen dem 10. und 16. Lebensjahr wurde somit bis zum 18. Lebensjahr wieder aufgeholt (Tab.8, Abb.2).

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4			↑	↑			↑	
5-6	■		↑↑	↑			↑	
7-8	■	■						
9-10	■	■	■					
11-12	■	■	■	■				
13-14	■	■	■	■	■			
15-16	■	■	■	■	■	■		
17-18	■	■	■	■	■	■	■	

Tab.9: Vergleich der Körperlängen-SDS-Werte zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc **Least Square Differences**)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down

↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$

leere Felder = keine Signifikanz

graue Felder = nicht ausgewertete Paare

3.3.2 Sitzgröße

Die Sitzgröße der Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen zeigt vom dritten Lebensjahr bis zur Adoleszenz ein relatives Wachstum von 0,26 SHT-SDS mit den geringsten Schwankungen der ausgewerteten Parameter.

Der Mittelwert lag in der frühen Kindheit bei $-1,36$ SDS (Tab.10) mit einem Anteil von 22,5% unter -2 SDS bei den 3- bis 4-jährigen.

Bis zum 6. Lebensjahr kam es zu einer leichten Erholung um 0,17 SHT-SDS auf einen Mittelwert von $-1,19$ SDS (Tab.10, Abb.3).

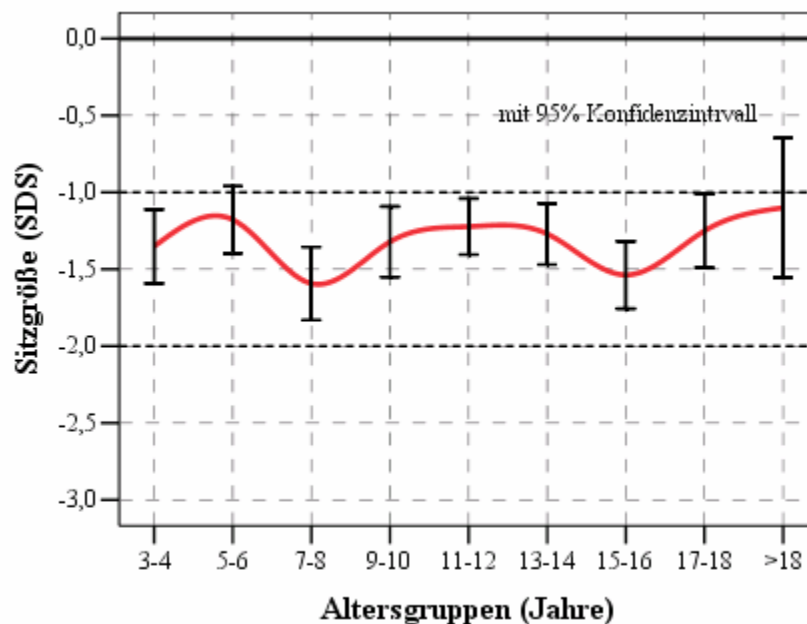


Abb.3: Sitzgrößen-SDS in verschiedenen Altersgruppen von Kindern mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Danach war bis zum 8. Lebensjahr ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,05$, Tab.10) zu beobachten um 0,4 SHT-SDS bis auf einen Mittelwert von $-1,59$ SDS (Tab.10, Abb.3) und einen Anteil von 31,6% unter -2 SDS.

Bis zum Alter der erwarteten Pubertät von zwölf Jahren zeigte sich ein Aufholwachstum ($p < 0,05$; Tab.11) um 0,34 SHT-SDS auf einen Mittelwert von $-1,25$ SDS (Tab.10, Fig.3) und einem Anteil von 23,5% unter -2 SDS.

Zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr folgte eine zweite Abnahme um 0,28 SHT-SDS bis auf $-1,53$ SDS (Tab.10, Abb.3).

Bis zum Alter von 18 Jahren holten die Kinder wieder 0,43 SHT-SDS auf bis auf einen Mittelwert von $-1,10$ SDS (Tab.10) und einem Anteil von 24,0% unter -2 SDS.

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	68	-1,36	1,02	0,12	-1,60	-1,11	-3,55	1,50
5-6	82	-1,19	1,00	0,11	-1,41	-0,97	-3,58	1,52
7-8	90	-1,59	1,17	0,12	-1,84	-1,35	-4,27	1,04
9-10	104	-1,36	1,23	0,12	-1,60	-1,12	-4,69	1,84
11-12	138	-1,25	1,05	0,09	-1,43	-1,08	-3,97	2,16
13-14	121	-1,36	1,10	0,10	-1,56	-1,16	-6,12	0,65
15-16	124	-1,53	1,29	0,12	-1,76	-1,30	-6,22	0,83
17-18	90	-1,22	1,26	0,13	-1,48	-0,95	-4,50	1,23
>18	25	-1,10	1,47	0,29	-1,71	-0,49	-3,58	1,59
Total	842	-1,35	1,16	0,04	-1,43	-1,27	-6,22	2,16

Tab.10: Deskriptive Statistik für die Sitzgröße der Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Beim Vergleich der Mittelwerte der 5- bis 6-jährigen (-1,19 SDS; Tab.10) mit den Mittelwerten der 15- bis 16-jährigen (-1,53 SDS; Tab.11) zeigte sich ein signifikantes ($p < 0,05$; Tab.11) „Catch-down-Wachstum“. Vom 7. bis zum 18. Lebensjahr (-1,22 SDS; Tab.10) wurde dieser Verlust aber fast wieder aufgeholt.

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4								
5-6		↓				↓		
7-8				↑			↑	
9-10								
11-12								
13-14								
15-16								
17-18								

Tab.11: Vergleich der SDS-Werte der Sitzgröße zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc **Least Square Differences**)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down

↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$

leere Felder = keine Signifikanz

graue Felder = nicht ausgewertet Paare

3.3.3 Armlängen

Die Armlänge zeigte das stabilste altersabhängige Wachstum.

Es bestand ein Anfangsdefizit, das sich von der frühen Kindheit bis zum Schulalter um 0,22 AL-SDS von $-1,81$ SDS auf $-2,03$ SDS verstärkte. In der Gruppe der 5- bis 6-jährigen lagen 42,2% der Patienten unter -2 SDS (Tab.12, Abb.4).

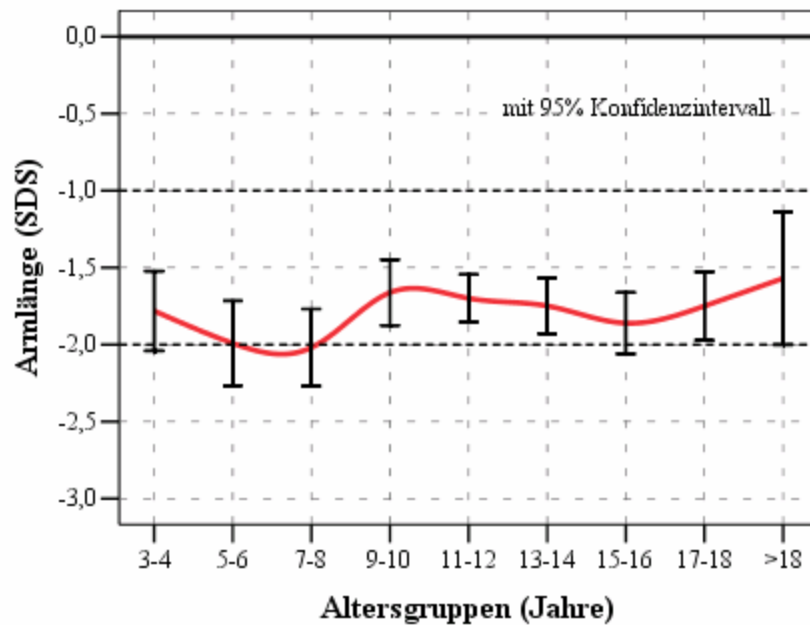


Abb.4: Armlängen-SDS in verschiedenen Altersgruppen von Kindern mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Bis zum 10. Lebensjahr folgte ein Aufholwachstum ($p < 0,05$; Tab.13) um 0,34 AL-SDS auf einen Mittelwert von $-1,72$ SDS (Tab.12) mit 40,0% unter -2 SDS.

Vom 10. bis zum 18. Lebensjahr wuchsen die Arme der Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen mit gleicher Intensität um einen Mittelwert von $-1,8$ SDS (Tab.12, Abb.4).

In der Altersgruppe der 18-jährigen befanden sich 36,0% unter -2 SDS.

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	67	-1,81	1,09	0,13	-2,08	-1,55	-4,62	0,41
5-6	82	-2,03	1,24	0,14	-2,30	-1,76	-5,80	0,38
7-8	90	-2,00	1,22	0,13	-2,26	-1,75	-5,86	0,21
9-10	104	-1,69	1,11	0,11	-1,90	-1,47	-4,87	1,13
11-12	138	-1,72	0,91	0,08	-1,87	-1,56	-4,45	1,00
13-14	121	-1,80	1,02	0,09	-1,99	-1,62	-6,07	0,23
15-16	124	-1,86	1,17	0,11	-2,07	-1,65	-5,89	0,56
17-18	90	-1,84	1,12	0,12	-2,07	-1,60	-5,28	0,53
>18	25	-1,88	1,23	0,25	-2,38	-1,37	-5,10	-0,31
Total	841	-1,83	1,11	0,04	-1,91	-1,76	-6,07	1,13

Tab.12: Deskriptive Statistik für die Armlänge der Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Somit kam es zu keiner wesentlichen Verbesserung des Armlängendefizits. In der frühen Kindheit war ein Mittelwert von $-1,81$ SDS und 42,9% unter -2 SDS und in der späten Adoleszenz $-1,84$ SDS und einem Anteil von 36,0% unter -2 SDS zu verzeichnen.

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4								
5-6	■		↑	↑				
7-8	■	■	↑					
9-10	■	■	■	■				
11-12	■	■	■	■	■			
13-14	■	■	■	■	■	■		
15-16	■	■	■	■	■	■	■	
17-18	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab.13: Vergleich der SDS-Werte der Armlänge zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit angeborenen/hereditären chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc Least Square Differences)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down

↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$

leere Felder = keine Signifikanz

graue Felder = nicht ausgewertet Paare

3.3.4 Beinlänge

Das Wachstumsdefizit in der frühen Kindheit und dem Vorschulalter bei Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen war in der Beinlänge im Vergleich mit den anderen drei Parametern am größten. Der Mittelwert lag bei den 5- bis 6-jährigen bei $-2,49$ SDS (Tab.14, Abb.5) mit einem Anteil von 42,2% unter -2 SDS.

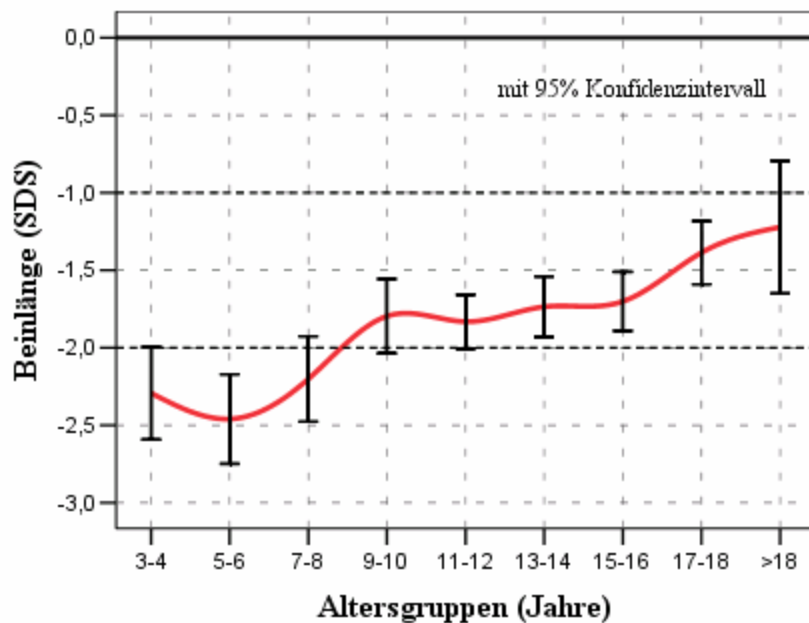


Abb.5: Beinlängen-SDS in verschiedenen Altersgruppen von Kindern mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Bis zum 10. Lebensjahr folgte das erste signifikante Aufholwachstum um 0,66 LL-SDS auf einen Mittelwert von $-1,83$ SDS ($p < 0,005$ vom 5. bis 10. und $p < 0,05$ vom 8. bis 10. Lebensjahr; Tab.14 und 15, Abb.5). In der Kohorte der 9- bis 10-jährigen erschienen 40,0% unter -2 SDS.

Vom 10. bis zum 14. Lebensjahr folgte eine Wachstumsperiode gleicher Intensität mit einem Mittelwert von $-1,85$ SDS in der Alterskohorte der 11- bis 12-jährigen und $-1,8$ SDS bei den 13- bis 14-jährigen.

Vom 14. bis zum 18. Lebensjahr schloss sich ein zweiter signifikanter ($p < 0,05$; Tab.15) Wachstumsschub um 0,33 LL-SDS auf einen Mittelwert von $-1,47$ SDS an. Bei den 17- bis 18-jährigen liegen 36,0% unter -2 SDS.

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	67	-2,27	1,26	0,15	-2,57	-1,96	-4,85	1,06
5-6	82	-2,49	1,31	0,15	-2,77	-2,20	-6,34	0,15
7-8	90	-2,22	1,34	0,14	-2,50	-1,94	-6,17	0,84
9-10	104	-1,83	1,26	0,12	-2,08	-1,59	-5,67	1,34
11-12	138	-1,85	0,99	0,08	-2,02	-1,68	-4,65	0,28
13-14	121	-1,80	1,12	0,10	-2,00	-1,60	-5,85	0,17
15-16	124	-1,71	1,10	0,10	-1,90	-1,51	-5,15	0,64
17-18	90	-1,47	1,04	0,11	-1,69	-1,25	-4,56	0,75
>18	25	-1,51	1,23	0,25	-2,01	-1,00	-3,76	0,37
Total	841	-1,90	1,20	0,04	-1,98	-1,82	-6,34	1,34

Tab.14: Deskriptive Statistik für die Beinlänge der Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Die Beinlänge der Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen zeigte als einziger der untersuchten anthropometrischen Parameter ein kontinuierliches Aufholwachstum (Tab.15, Fig.5). Im Laufe des Beinlängenwachstums wurden 1,02 LL-SDS aufgeholt.

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4			↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
5-6			↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
7-8			↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
9-10							↑	
11-12							↑	
13-14							↑	
15-16								
17-18								

Tab.15: Vergleich der SDS-Werte der Beinlänge zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc Least Square Differences)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down

↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$

leere Felder = keine Signifikanz

graue Felder = nicht ausgewertete Paare

3.3.5 Unterschiede im Wachstumsverlauf der untersuchten longitudinalen anthropometrischen Parametern bei Kindern mit angeborenen und hereditäre chronischen Nierenerkrankungen

Im Vorschulalter war der Wachstumsverlauf aller vier ausgewerteten longitudinalen anthropometrischen Parameter signifikant unterschiedlich.

Der Wachstumsverlauf der Sitzgröße unterschied sich von den drei übrigen Parametern bis zum 6. Lebensjahr mit am deutlichsten. Alle verglichenen Paare aus den einzelnen Parametern ergaben signifikante Werte von $p < 0,005$ (Tab. 16; Abb. 6).

Vom 7. bis zum 12. Lebensjahr näherten sich nur die Wachstumsverläufe der Körperlänge und Armlänge an und zeigten daher die größte Übereinstimmung aller Parameter (Abb. 2 und 4; Tab. 16).

Signifikanzpaare	Alterskohorten (Jahren)								
	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
Körperlänge & Sitzgröße	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
Körperlänge & Armlänge	.000	.039	.453	.720	.067	.136	.037	.088	.365
Körperlänge & Beinlänge	.032	.000	.000	.001	.017	.164	.000	.000	.039
Sitzgröße & Armlänge	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.000	.004
Sitzgröße & Beinlänge	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.080	.021	.072
Armlänge & Beinlänge	.000	.000	.000	.003	.000	.963	.001	.000	.004

Tab. 16: Unterschied zwischen den vier longitudinalen Parametern der Altersgruppen für die Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen (Paired Sample t-Test)

helle Felder = nicht signifikant unterschiedlich

Vom 13. bis zum 18. Lebensjahr fielen Unterschiede im Wachstum zwischen Körperlänge und Sitzgröße ($p < 0,005$), Sitzgröße und Armlänge ($p < 0,005$) und Armlänge und Beinlänge ($p < 0,005$) auf.

Der nicht signifikante Wert von $p = 0,963$ im Vergleich des Wachstums der beiden Extremitäten in der Alterskohorte der 13- bis 14-jährigen ergab sich durch die Überkreuzung der beiden Wachstumskurven (Abb. 4 und 5).

Dies traf auch auf den Wert von $p = 0,164$ im Vergleich des Körperlängen- und Beinlängenwachstums in der Alterskohorte der 13- bis 14-jährigen zu (Abb. 2 und 5).

Dieses Paar zeigte bis auf diese Alterskohorte im gesamten Wachstumsverlauf signifikante Unterschiede.

In der späten Adoleszenz (Kohorte der >18-jährigen) hatten sich die Wachstumsverläufe aller vier Parameter etwas harmonisiert (Tab.16) und die Wachstumsunterschiede, insbesondere zwischen Körperlänge und Armlänge, sowie Sitzgröße und Beinlänge nahmen ab.

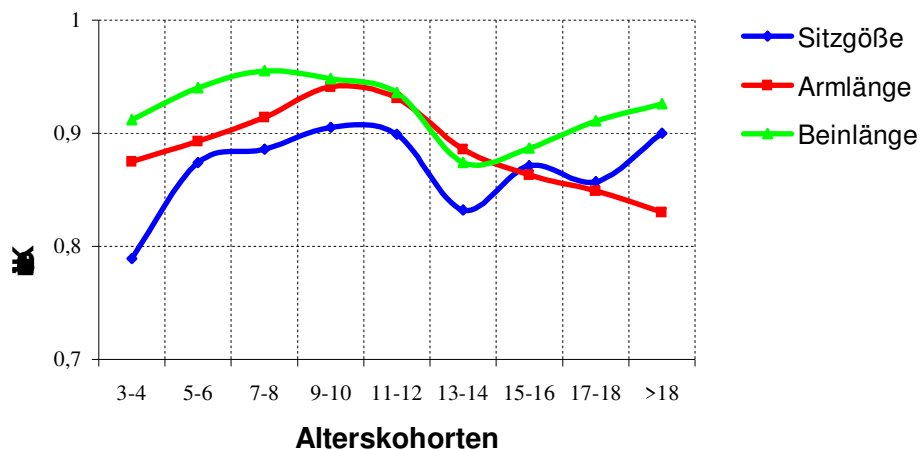


Abb.6: Korrelation zwischen Körpergröße und Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge der Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen

Bei der Korrelation des Wachstums der Körperlänge der Kinder mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen mit dem Wachstum der Sitzgröße, der Armlänge und der Beinlänge fiel auf, dass die Körperlänge über den gesamten Wachstumsverlauf am besten mit der Beinlänge korrelierte (Abb.6). Daraus lässt sich schließen, dass die Körperlänge der Patienten hauptsächlich vom Wachstum der Beinlänge abhängt.

Hinzu kam, dass die Korrelation der Wachstumsverläufe der Körperlänge und der Beinlänge über den ganzen Altersverlauf am stabilsten waren.

Das Wachstum der Körperlänge und der Sitzgröße zeigte von der frühen Kindheit bis zum 16. Lebensjahr mit Abstand die geringste Korrelation.

Allerdings fand sich ab dem 12. Lebensjahr eine Abnahme der Korrelation von allen drei Parametern (Abb.6).

Im weiteren Verlauf stieg die Korrelation zwischen den Wachstumsverläufen der Körperlänge und der Sitzgröße stetig an. In der späten Adoleszenz (in der Altersgruppe der >18-jährigen) hatte sich die Korrelation zwischen der Körperlänge und der Beinlänge sowie zwischen der Körperlänge und Sitzgröße weitgehend angenähert.

Über den gesamten Wachstumsverlauf korrelierten die Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge mit der Körperlänge in großem Maße. Vom 3. bis zum 18. Lebensjahr lagen alle Werte über 0,7.

Fazit: Die Körperlänge der Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen zeigte vom 6. bis zum 18. Lebensjahr ein „Catch-up-Wachstum“ ($p < 0,01$). Dieses war insbesondere vom kontinuierlichen Wachstum der Beinlänge abhängig. Diese hatte zwar im Vorschulalter das größte Defizit der untersuchten anthropometrischen Parameter, zeigte aber durch ein konstantes „Catch-up-Wachstum“ ($p < 0,005$) ab dem 6. Lebensjahr die größte altersabhängige Wachstumsamplitude.

Die Sitzgröße hatte dem gegenüber in der Altersgruppe der 3- bis 4-jährigen das geringste Defizit. Einem leichten „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,05$) bis zum 8. Lebensjahr folgte dann ein „Catch-up-Wachstum“ ($p < 0,05$) über die gesamte Zeit der Präpubertät und die Zeit des erwarteten Pubertätswachstum, bis zum 18. Lebensjahr.

3.4 Altersabhängige anthropometrische Wachstumsverläufe bei Kindern mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Von 91 Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen wurden Körperlänge, Sitzgröße, Arm- und Beinlänge deskriptiv und mit dem ANOVA post-hoc LSD Test analysiert (Tab. 17-25).

Statistisch signifikante Unterschiede wurden in den Tabellen und Figuren entsprechend gekennzeichnet.

3.4.1 Körperlänge

Die Körperlänge der Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen zeigte in der frühen Kindheit, bis zum 4. Lebensjahr, einen Mittelwert von $-1,29$ SDS. Mit Beginn des Schulalters, bis zum 10. Lebensjahr, verbesserte sich das Defizit von $-1,38$ SDS auf $-0,81$ SDS (Tab. 17). Damit erreichte die Körperlänge mit zehn Jahren ihr geringstes Defizit (Tab. 17, Abb. 7). Von Anfangs 27,3% in der Patientengruppe der 3- bis 4-jährigen lagen im Verlauf bei den 9- bis 10-jährigen 13,3% unter -2 SDS.

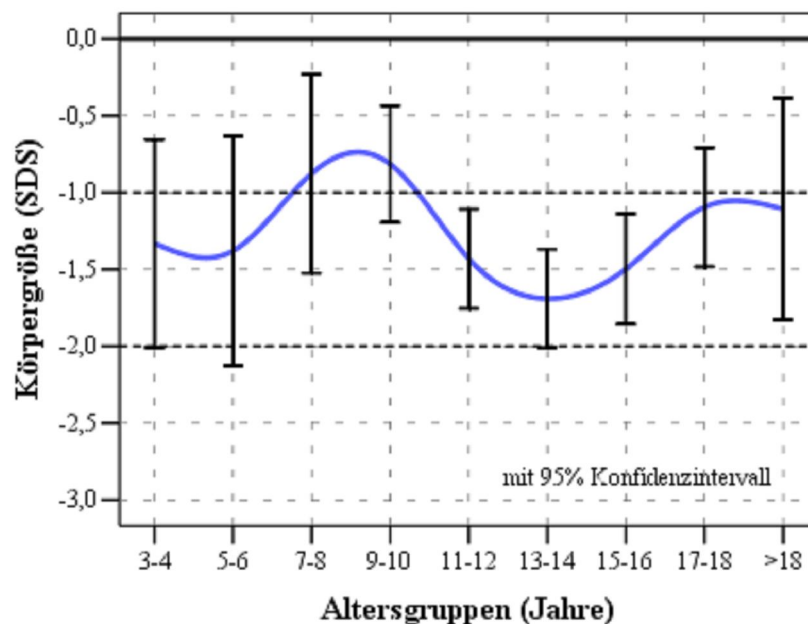


Abb.7: Körperlängen-SDS in verschiedenen Altersgruppen von Kindern mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Bis zum Alter von 14 Jahren, in welchem gesunde Jugendliche den Pubertätsspur zeigen, folgte ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,05$, $p < 0,005$; *Tab.18, Abb.7*) um 1,04 HT-SDS auf einen Mittelwert von $-1,85$ SDS (*Tab.17*) und einem Anteil von 37,3% unter -2 SDS.

Vom 14. bis zum 18. Lebensjahr schloss sich ein Aufholwachstum ($p < 0,05$) um 0,41 HT-SDS auf $-1,24$ SDS (*Tab.17*) mit einem Anteil von 26,7% unter -2 SDS bei den 18-jährigen an.

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	10	-1,29	1,05	0,33	-2,05	-0,54	-3,07	0,60
5-6	15	-1,38	1,35	0,35	-2,13	-0,63	-3,93	0,98
7-8	12	-1,08	0,83	0,24	-1,61	-0,55	-2,59	0,14
9-10	31	-0,81	1,03	0,18	-1,19	-0,43	-2,67	1,33
11-12	32	-1,40	0,85	0,15	-1,70	-1,09	-3,16	0,78
13-14	46	-1,85	1,08	0,16	-2,17	-1,53	-4,69	-0,04
15-16	49	-1,53	1,32	0,19	-1,91	-1,15	-4,77	0,73
17-18	41	-1,24	1,27	0,20	-1,64	-0,84	-4,16	1,15
>18	15	-1,32	1,29	0,33	-2,03	-0,60	-4,10	1,21
Total	251	-1,38	1,17	0,07	-1,53	-1,24	-4,77	1,33

Tab.17: Deskriptive Statistik für die Körperlänge der Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Beim Vergleich der Mittelwerte der frühen Kindheit und der späten Adoleszenz zeigte sich, dass das Defizit von $-1,29$ SDS bei den 3- bis 4-jährigen und $-1,32$ SDS bei den >18 -jährigen ungefähr auf einem Niveau liegt (*Tab.17, Abb.7*). Es kam während des Wachstumsverlaufs zu keinem signifikanten Aufholwachstum.

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4								
5-6	■							
7-8	■	■			↓			
9-10	■	■	■	↓	↓↓↓	↓↓		
11-12	■	■	■	■				
13-14	■	■	■	■	■		↑	
15-16	■	■	■	■	■	■		
17-18	■	■	■	■	■	■	■	

Tab.18: Vergleich der SDS-Werte der Körpergröße zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc **Least Square Differences**)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down

↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$

leere Felder = keine Signifikanz

graue Felder = nicht ausgewertet Paare

3.4.2 Sitzgröße

Die Sitzgröße der Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen zeigte in der frühen Kindheit ein Defizit von $-0,78$ SDS bei den 3- bis 4-jährigen (Tab. 19, Abb. 8) mit einem Anteil von 18,2% unter -2 SDS.

Bis zum Alter von zehn Jahren verringerte sich dieses Defizit um 0,30 SHT-SDS auf $-0,58$ SDS (Tab. 19) und 13,3% unter -2 SDS.

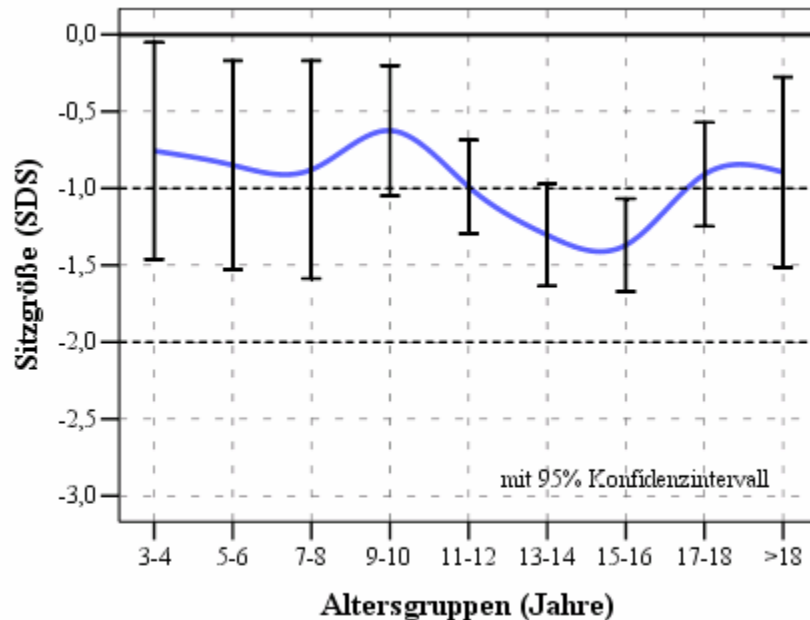


Abb. 8: Sitzgrößen-SDS in verschiedenen Altersgruppen von Kindern mit erworbener chronischer Niereninsuffizienz

Vom 10. bis zum 14. Lebensjahr schloss sich ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,005$; Tab. 20) um 0,86 SHT-SDS auf einen Mittelwert von $-1,44$ SDS (Tab. 19, Abb. 8) und einem Anteil von 19,6% unter -2 SDS an.

Vom 14. bis zum 16. Lebensjahr wuchsen die Patienten mit konstanter Intensität bei einem Mittelwert von $-1,44$ SDS (Tab. 19, Abb. 8). Mit 16 Jahren lagen 19,4% unter -2 SDS.

Bis zur späten Adoleszenz im Alter von 18 Jahren holten die Patienten noch einmal 0,36 SHT-SDS bis zu einem Mittelwert von $-1,08$ SDS (Tab. 19, Abb. 8) auf; es lagen 20,0% unter -2 SDS.

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	10	-0,78	1,10	0,35	-1,57	0,01	-2,54	1,16
5-6	15	-0,85	1,23	0,32	-1,53	-0,17	-3,61	1,03
7-8	12	-1,04	0,99	0,29	-1,67	-0,41	-2,68	0,02
9-10	31	-0,58	1,07	0,19	-0,97	-0,18	-2,54	1,39
11-12	32	-0,98	0,80	0,14	-1,27	-0,69	-2,89	0,62
13-14	46	-1,44	0,94	0,14	-1,72	-1,16	-4,05	0,28
15-16	49	-1,44	1,10	0,16	-1,76	-1,12	-4,51	1,12
17-18	41	-1,08	1,12	0,17	-1,43	-0,73	-3,37	1,20
>18	15	-1,07	1,16	0,30	-1,71	-0,43	-2,93	1,15
Total	251	-1,11	1,07	0,07	-1,24	-0,98	-4,51	1,39

Tab.19: Deskriptive Statistik für die Sitzgröße der Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Beim Vergleich der Mittelwerte der Alterskohorten der drei bis 4-jährigen mit $-0,78$ SDS und der 17- bis 18-jährigen mit $-1,08$ fällt auf, dass kein Defizit im Laufe des Wachstums aufgeholt werden konnte. Es erhöht sich im Verlauf um $0,31$ SHT-SDS.

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4								
5-6	■							
7-8	■	■						
9-10	■	■	■		↓↓↓	↓↓↓	↓	
11-12	■	■	■	■				
13-14	■	■	■	■	■			
15-16	■	■	■	■	■	■		
17-18	■	■	■	■	■	■	■	

Tab.20: Vergleich der SDS-Werte der Sitzgröße zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc **Least Square Differences**)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down
 ↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$
 leere Felder = keine Signifikanz
 graue Felder = nicht ausgewertete Paare

3.4.3 Armlänge

Die Armlänge der Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen hatte in der frühen Kindheit ein nur moderates Defizit von $-0,96$ SDS (Tab.21, Abb.9), jedoch lagen 30,0% unter -2 SDS.

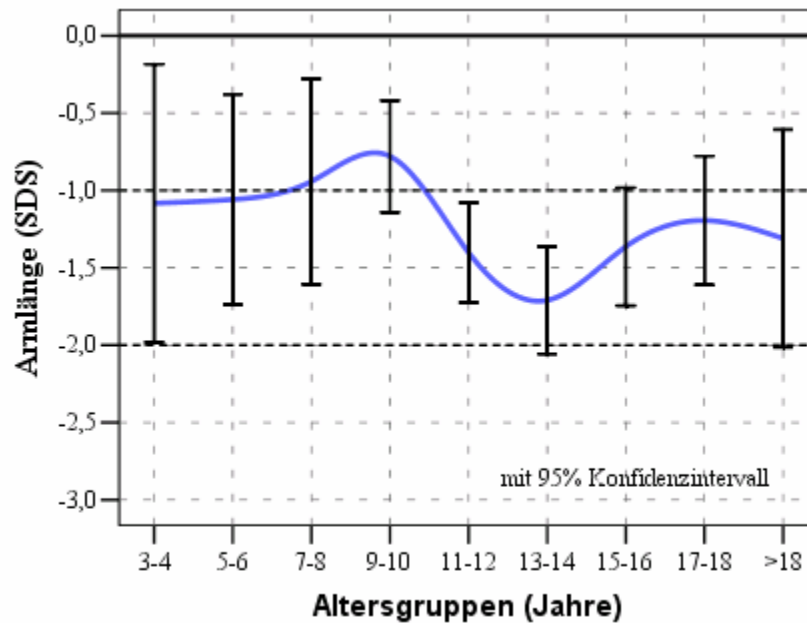


Abb.9: Armlängen-SDS in verschiedenen Altersgruppen von Kindern mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Bis zum 8. Lebensjahr verstärkte sich dieses Defizit geringfügig bis auf $-1,11$ SDS (Tab.21, Abb.9). Bis zum 10. Lebensjahr folgte eine erste Phase schnelleren Wachstums und der Mittelwert sank auf $-0,78$ SDS (Tab.21, Abb.9) mit einem Anteil von 16,7% unter -2 SDS. Im Alter von zehn Jahren erreichten die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen das geringste Defizit im Verlauf des Armlängenwachstums (Tab.21, Abb.9).

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	9	-0,96	1,27	0,42	-1,94	0,01	-3,03	0,80
5-6	15	-1,06	1,23	0,32	-1,74	-0,38	-3,18	0,70
7-8	12	-1,11	0,92	0,26	-1,70	-0,53	-3,28	-0,12
9-10	31	-0,78	0,99	0,18	-1,14	-0,42	-2,71	0,67
11-12	32	-1,36	0,89	0,16	-1,68	-1,04	-3,42	0,43
13-14	46	-1,84	1,22	0,18	-2,20	-1,48	-4,63	0,72
15-16	49	-1,39	1,40	0,20	-1,80	-0,99	-4,59	1,11
17-18	41	-1,26	1,40	0,22	-1,70	-0,82	-4,24	1,61
>18	15	-1,42	1,30	0,34	-2,14	-0,69	-4,30	1,32
Total	250	-1,33	1,24	0,08	-1,48	-1,17	-4,63	1,61

Tab.21: Deskriptive Statistik für die Armlänge der Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Bis zum 14. Lebensjahr folgte ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,005$; Tab.22) von 1,06 AL-SDS auf $-1,84$ SDS bei den 14-jährigen (Tab.21, Abb.9), mit einem Anteil von 43,1% unter -2 SDS.

Bis zum Alter von 18 Jahren schloss sich ein Aufholwachstum ($p < 0,05$; Tab.22, Abb.9) um 0,58 AL-SDS auf $-1,26$ SDS an (Tab.21).

In der späten Adoleszenz lagen bei den 18-jährigen 26,7% unter -2 SDS.

Im Vergleich der Mittelwerte der 3- bis 4-jährigen ($-0,96$ SDS) und der älter als 18-jährigen ($-1,42$ SDS) fällt eine Zunahme des Defizits um 0,48 AL-SDS auf (Tab.21, Abb.9).

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4								
5-6	■				↓			
7-8	■	■						
9-10	■	■	■		↓↓↓	↓		
11-12	■	■	■	■				
13-14	■	■	■	■	■		↑	
15-16	■	■	■	■	■	■		
17-18	■	■	■	■	■	■	■	

Tab.22: Vergleich der SDS-Werte der Armlänge zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc **Least Square Differences**)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down

↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$

leere Felder = keine Signifikanz

graue Felder = nicht ausgewertet Paare

3.4.4 Beinlänge

Die Beinlänge war der einzige Parameter, bei dem die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen das anfängliche Defizit der frühen Kindheit von $-1,29$ SDS in der Alterskohorte der 3- bis 4-jährigen bis zur Adoleszenz mit 18 Jahren auf $-0,92$ SDS verbessern konnten (Tab.23, Abb.10).

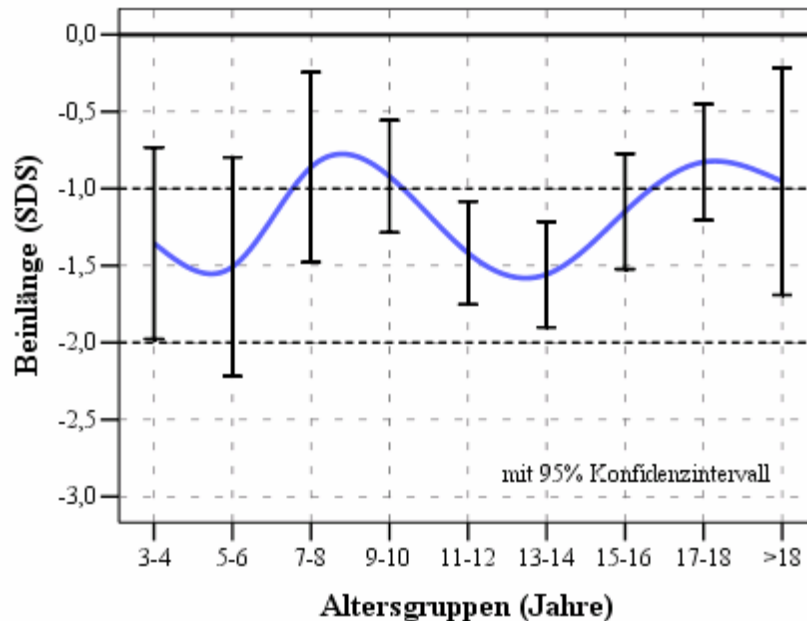


Abb.10: Beinlängen-SDS in verschiedenen Altersgruppen bei Kindern mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr verringerte sich der Mittelwert von $-1,29$ SDS auf $-1,51$ SDS (Tab.23, Abb.10). Bei den 4-jährigen lagen noch 30,0% unter -2 SDS, mit sechs Jahren dann 26,7%.

Vom 6. bis zum 10. Lebensjahr schloss sich der erste Wachstumsschub um 0,56 LL-SDS auf einen Mittelwert von $-0,95$ SDS und 16,7% unter -2 SDS an.

Zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr folgte ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,05$; Tab.24, Abb.10) um 0,59 LL-SDS auf $-1,64$ SDS an.

Mit einem Anteil von 43,1% unter -2 SDS erreichten die Patienten mit 14 Jahren ihr größtes Defizit in der Beinlänge (Tab.23, Abb.10).

Alterskohorten (Jahre)	n	Mittelwert	SD	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
3-4	9	-1,29	0,90	0,30	-1,98	-0,60	-2,49	0,56
5-6	15	-1,51	1,28	0,33	-2,22	-0,80	-4,23	0,54
7-8	12	-1,06	0,74	0,21	-1,53	-0,59	-2,52	0,31
9-10	31	-0,95	1,02	0,18	-1,32	-0,57	-3,16	1,07
11-12	32	-1,36	0,90	0,16	-1,69	-1,04	-2,98	1,02
13-14	46	-1,64	1,21	0,18	-2,00	-1,28	-4,13	0,37
15-16	49	-1,14	1,38	0,20	-1,53	-0,74	-4,35	1,25
17-18	41	-0,92	1,26	0,20	-1,32	-0,53	-4,15	1,07
>18	15	-1,11	1,34	0,34	-1,85	-0,37	-4,19	0,97
Total	250	-1,22	1,19	0,08	-1,37	-1,07	-4,35	1,25

Tab.23: Deskriptive Statistik für die Beinlänge in verschiedenen Altersstufen der Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Bis zum 18. Lebensjahr schloss sich ein Aufholwachstum ($p < 0,01$; Tab.24, Abb.10) um 0,72 LL-SDS auf einen Mittelwert von $-0,92$ SDS (Tab.23, Abb.10) an. Der Anteil unter -2 SDS lag bei den 18-jährigen bei 26,7%.

Alterskohorten (Jahre)	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
3-4								
5-6								
7-8								
9-10								
11-12								
13-14								
15-16								
17-18								

Tab.24: Vergleich der SDS-Werte der Beinlänge zwischen den Alterskohorten 3-4 Jahre bis >18 Jahre für Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen (ANOVA – post hoc Least Square Differences)

↑ = Catch-up (Aufholwachstum); ↓ = Catch-down

↓ oder ↑ = $p < 0,05$; ↓↓ oder ↑↑ = $p < 0,01$; ↓↓↓ oder ↑↑↑ = $p < 0,005$

leere Felder = keine Signifikanz

graue Felder = nicht ausgewertet Paare

Fazit: Unsere Patienten mit erworbenen chronischen Niereninsuffizienz zeigten in allen vier longitudinalen anthropometrischen Parametern einen altersabhängigen Wachstumsverlauf.

Alle Parameter zeigten in der frühen Kindheit ein moderates Wachstumsdefizit. Die Mittelwerte in der Kohorte der 3- bis 4-jährigen lagen zwischen $-1,29$ SDS in der Größe und Beinlänge und $-0,78$ SDS in der Sitzgröße (*Tab.17, 19, 21, 23, Abb.7-10*). Zwischen dem 9. und 14. Lebensjahr folgte ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,005$ für Körperlänge, Sitzgröße und Armlänge; $p < 0,05$ für die Beinlänge; *Tab.18, 20, 22, 24*). Vom 14. Lebensjahr bis ins junge Erwachsenenalter von 18 Jahren schloss sich in allen Parametern, außer der Sitzgröße, ein Aufholwachstum ($p < 0,05$ in der Körperlänge und Armlänge; $p < 0,01$ in der Beinlänge; *Tab.18, 20, 22, 24*) an.

3.4.5 Unterschiede im Wachstumsverlauf der verschiedenen longitudinalen anthropometrischen Parametern bei Kindern mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Zwischen dem 3. und 8., sowie dem 15. und 18. Lebensjahr wies der Wachstumsverlauf der einzelnen anthropometrischen Parameter die geringsten Unterschiede untereinander auf (Tab.25).

Genau in diese Altersspannen fielen die oben beschriebenen Phasen des „Catch-down“- und „Catch-up-Wachstums“ der vier Parameter.

Allerdings unterschied sich der Wachstumsverlauf zwischen der Körperlänge und Sitzgröße und zwischen der Sitzgröße und Beinlänge vom 3. bis zum 7. Lebensjahr signifikant (Tab. 25).

Vom 9. bis zum 14. Lebensjahr zeigten sich dann signifikante Unterschiede im Wachstum zwischen der Körperlänge und Beinlänge, sowie zwischen Sitzgröße und Armlänge und zwischen den Extremitäten.

Ab dem 15. Lebensjahr änderte sich das Bild noch einmal. Bis zur späten Adoleszenz sind die Wachstumsverläufe der Körperlänge und Beinlänge und der Armlänge und Beinlänge signifikant unterschiedlich.

Signifikanzpaare	Alterskohorten (Jahren)								
	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	>18
Körperlänge & Sitzgröße	.005	.004	.728	.003	.000	.000	.396	.150	.176
Körperlänge & Armlänge	.543	.117	.807	.647	.389	.863	.042	.800	.405
Körperlänge & Beinlänge	.247	.396	.850	.023	.404	.004	.000	.000	.101
Sitzgröße & Armlänge	.092	.377	.721	.066	.000	.003	.768	.279	.166
Sitzgröße & Beinlänge	.026	.024	.906	.003	.000	.172	.064	.364	.886
Armlänge & Beinlänge	.357	.048	.689	.003	.957	.007	.000	.000	.018

Tab.25: Unterschiede im Vergleich der vier longitudinalen Parameter in den Altersgruppen der Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen (Paired Sample t-Test)

helle Felder = nicht signifikant unterschiedlich

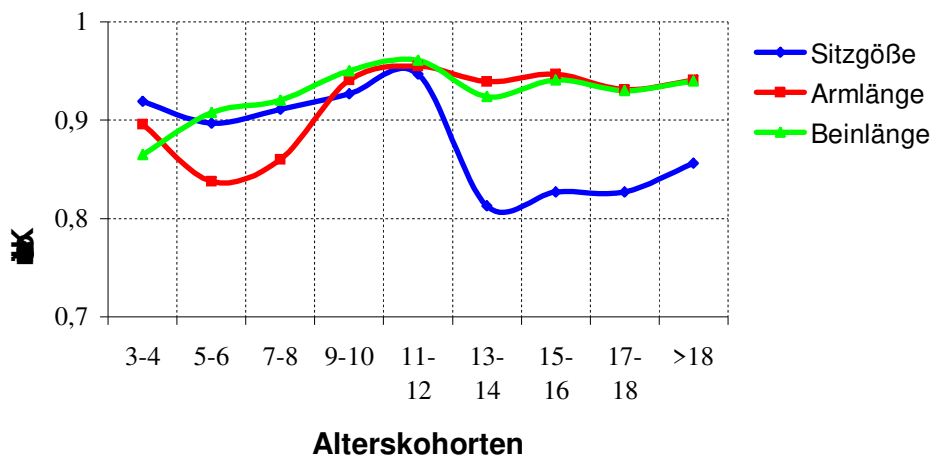


Abb.11: Korrelation zwischen Körpergröße und Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge der Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Die Korrelation der Wachstumsverläufe zwischen der Körperlänge und der Beinlänge war auch bei den Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen über den gesamten Wachstumsverlauf am stabilsten (Abb.11).

In der frühen Kindheit war die Korrelation zwischen der Körperlänge und der Sitzgröße am größten und die zwischen der Körperlänge und der Beinlänge am geringsten.

Ab dem 5. Lebensjahr war die Korrelation der Wachstumsverläufe der Körperlänge und Beinlänge dann am größten. Ab dem 12. Lebensjahr lagen die Korrelationen des Wachstums der Körperlänge und der Bein- und Armlänge auf einem Niveau.

Der Einfluss der Sitzgröße auf die Körperlänge nahm ab dem 12. Lebensjahr ab.

3.5 Unterschiede in den Wachstumverläufen der vier longitudinalen Parameter bei Kindern mit angeborenen sowie hereditären und erworbenen Grunderkrankungen

3.5.1 Körperlänge

Beim Vergleich des Körperlängenwachstums der Patienten mit angeborenen, sowie hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede von der frühen Kindheit (drei bis vier Jahre: $p < 0,05$) über des Vorschulalter (fünf bis sechs Jahre: $p < 0,05$) bis zum Alter von zehn Jahren ($p < 0,005$) (Tab.26, Abb.12).

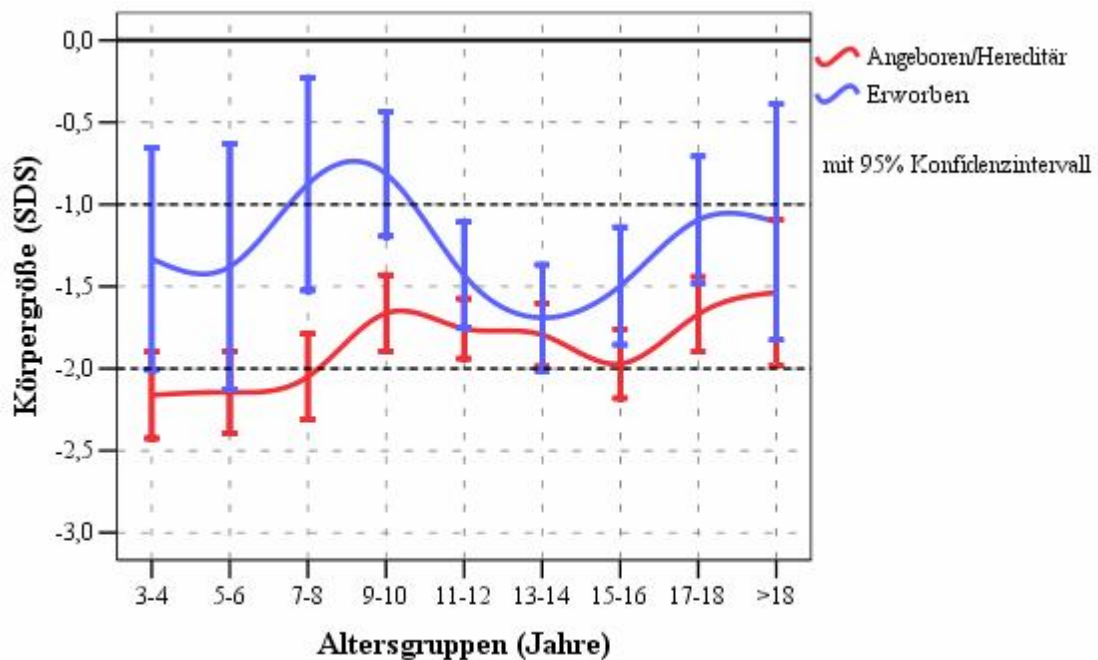


Abb.12: Vergleich des altersabhängigen Körperlängenwachstums von Patienten mit angeborenen und hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Kinder mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen wachsen deutlich schlechter (-2,15 SDS) als die Patienten mit erworbenen Erkrankungen (-1,29 SDS). Vom 6. bis zum 10. Lebensjahr wuchsen die Patienten mit erworbenen Grunderkrankungen durchschnittlich um 0,47 HT-SDS von -1,38 SDS auf -0,81 SDS.

Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen vom 8. bis zum 10. Lebensjahr einen Wachstumsschub ($p < 0,01$; *Tab.26*) um 0,35 HT-SDS von $-2,05$ SDS auf $-1,70$ SDS. In diesen Altersgruppen ist der Unterschied bezüglich des Körperlängenwachstum am größten ($p < 0,005$, $p < 0,001$; *Abb.12*).

Zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr näherten sich die Wachstumskurven im gesamten Wachstumsverlauf am stärksten an (*Tab.26*; *Abb.12*).

Alterskohorten (Jahre)	Angeboren und hereditär			Erworben			p
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	
3-4	67	-2,15	1,12	10	-1,29	1,05	0,022
5-6	82	-2,16	1,14	15	-1,38	1,35	0,023
7-8	90	-2,05	1,27	12	-1,08	0,83	0,003
9-10	104	-1,70	1,23	31	-0,81	1,03	0,000
11-12	138	-1,78	1,02	32	-1,40	0,85	0,096
13-14	121	-1,87	1,06	46	-1,85	1,08	0,537
15-16	124	-1,98	1,24	49	-1,53	1,32	0,020
17-18	90	-1,72	1,20	41	-1,24	1,27	0,008
>18	25	-1,73	1,37	15	-1,32	1,29	0,279
Total	841	-1,90	1,17	251	-1,38	1,17	

Tab.26: Unterschiede im Wachstumsverlauf der Körperlänge der Patienten mit angeborenen und hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Während der erwarteten Pubertät zeigten beide Patientengruppen ein deutliches Defizit (*Tab.26*; *Abb.12*). Die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen hatten mit 14 Jahren das größte Defizit des Wachstumsverlaufes. Vom 15. bis 18. Lebensjahr folgte ein „Catch-up-Wachstum“.

Bei den Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen wurde ein „Catch-up-Wachstum“ erst ab dem 16. Lebensjahr sichtbar (*Tab.26*; *Abb.12*).

In dieser Altersspanne verlaufen die Wachstumsverläufe wieder signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

3.5.2 Sitzgröße

Die Wachstumsverläufe der Sitzgröße der beiden Patientengruppen waren vom 3. bis zum 6. Lebensjahr nicht signifikant unterschiedlich.

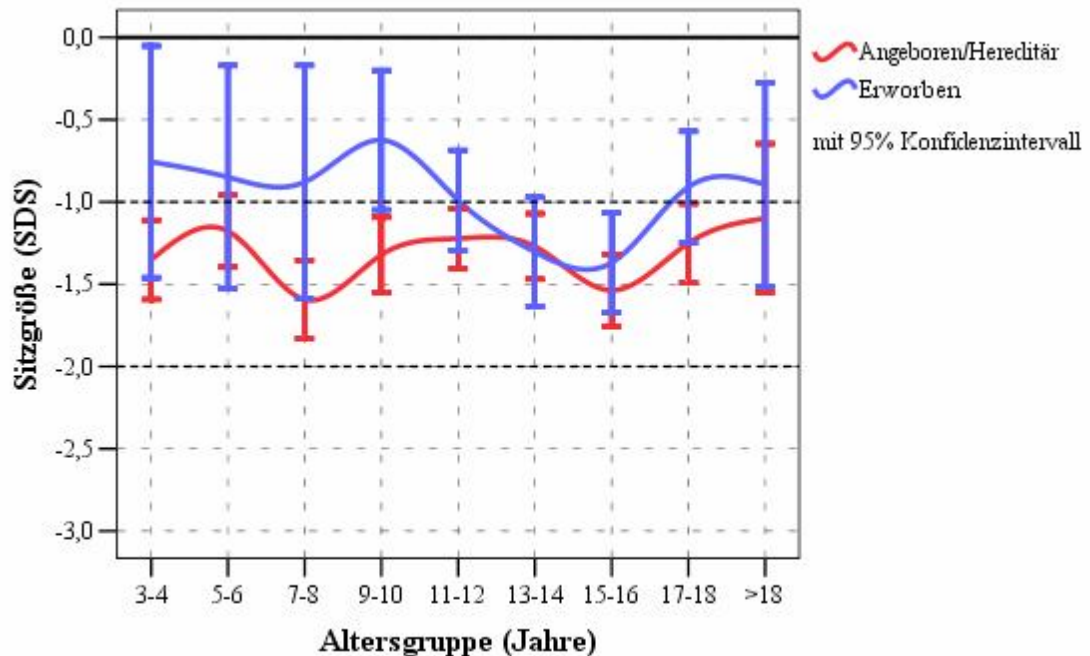


Abb.13: Vergleich des altersabhängigen Sitzgrößenwachstums von Patienten mit angeborenen und hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Die Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen zeigen im frühen Schulalter, vom 6. bis zum 8. Lebensjahr ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,05$; Tab.27) und erreichten den Wert ihres größten relativen Defizits im Alter von acht Jahren mit $-1,59$ SDS. Vom 8. bis zum 12. Lebensjahr folgte ein Aufholwachstum ($p < 0,05$) um $0,34$ SHT-SDS bis auf $-1,25$ SDS.

In derselben Altersperiode zeigten die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen vom 8. bis zum 10. Lebensjahr einen Wachstumsschub um $0,46$ SHT-SDS von $-1,04$ SDS auf $-0,58$ SDS und erreichten mit zehn Jahren ihr geringstes Defizit.

Die Wachstumsverläufe vom 7. bis zum 10. Lebensjahr waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$; $p < 0,005$).

Alterskohorten (Jahre)	Angeboren und hereditär			Erworben			p
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	
3-4	68	-1,36	1,02	10	-0,78	1,10	0,076
5-6	82	-1,19	1,00	15	-0,85	1,23	0,260
7-8	90	-1,59	1,17	12	-1,04	0,99	0,048
9-10	104	-1,36	1,23	31	-0,58	1,07	0,002
11-12	138	-1,25	1,05	32	-0,98	0,80	0,210
13-14	121	-1,36	1,10	46	-1,44	0,94	0,903
15-16	124	-1,53	1,29	49	-1,44	1,10	0,396
17-18	90	-1,22	1,26	41	-1,08	1,12	0,110
>18	25	-1,10	1,47	15	-1,07	1,16	0,594
Total	842	-1,35	1,16	251	-1,11	1,07	

Tab.27: Unterschiede im Wachstumsverlauf der Sitzgröße der Patienten mit angeborenen und hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Vom 12. bzw. 10. Lebensjahr näherten sich die Wachstumskurven (Abb.13) weiter an, bis sie im Alter von 14 Jahren mit einem Mittelwert von $-1,36$ SDS bei den Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen und $-1,44$ SDS bei den Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen auf einem Niveau lagen ($p=0,9$).

Ab dem 14. Lebensjahr konnten beide Patientengruppen das bestehende Defizit bis ins frühe Erwachsenenalter hinein wieder verbessern (Tab. 27; Abb. 13).

3.5.3 Armlänge

Der Vergleich des Wachstums der Armlänge zeigte, dass Patienten mit erworbenen Erkrankungen in der frühen Kindheit ein wesentlich geringeres Defizit (-0,96 SDS) hatten, als Kinder mit angeborenen und hereditären Erkrankungen (-1,81 SDS) (Tab.28; Abb.14).

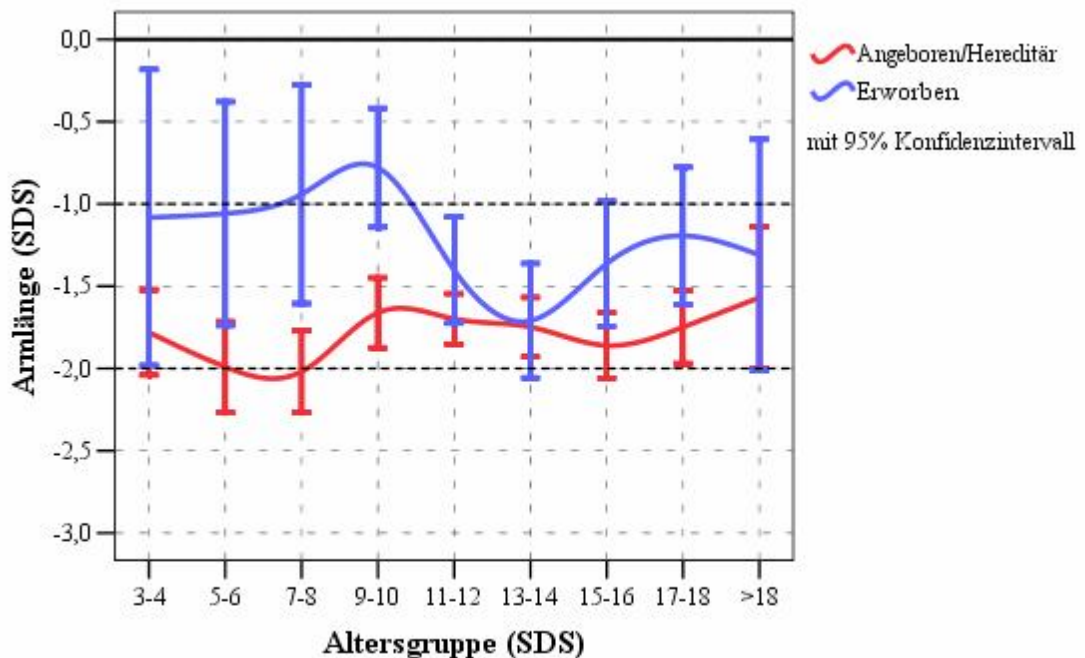


Abb.14: Vergleich der Wachstumsverläufe der Armlänge von Patienten mit angeborene und hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen konnten bis zum zehnten Lebensjahr 0,18 AL-SDS aufholen und erreichten in diesem Alter das geringste relative Defizit im Wachstumsverlauf der Armlänge.

Im gleichen Zeitraum zeigte sich bei den Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen ein Aufholwachstum ($p < 0,05$; Tab.13) um 0,12 AL-SDS (Tab.28, Abb.14).

Vom 11. bis zum 14. Lebensjahr blieb die Wachstumsintensität der Patienten mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen auf einem Niveau, wohingegen die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen bis zum 14. Lebensjahr ein deutliches „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,005$) zeigten.

Durch die resultierende Annäherung der Wachstumskurven war der Wachstumsverlauf zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr nicht mehr signifikant unterschiedlich.

Alterskohorten (Jahre)	Angeboren und hereditär			Erworben			p
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	
3-4	67	-1,81	1,09	9	-0,96	1,27	0,066
5-6	82	-2,03	1,24	15	-1,06	1,23	0,010
7-8	90	-2,00	1,22	12	-1,11	0,92	0,005
9-10	104	-1,69	1,11	31	-0,78	0,99	0,000
11-12	138	-1,72	0,91	32	-1,36	0,89	0,086
13-14	121	-1,80	1,02	46	-1,84	1,22	0,805
15-16	124	-1,86	1,17	49	-1,39	1,40	0,013
17-18	90	-1,84	1,12	41	-1,26	1,40	0,012
>18	25	-1,88	1,23	15	-1,42	1,30	0,503
Total	841	-1,83	1,11	250	-1,33	1,24	

Tab.28: Unterschiede im Wachstumsverlauf der Armlänge der Patienten mit angeborenen, hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Es folgte bei den Patienten mit erworbenen Grunderkrankungen vom 14. bis zum 18. Lebensjahr ein „Catch-up-Wachstum“ ($p < 0,05$; Tab.22) von 0,58 AL-SDS auf $-1,26$ SDS. Das relative Wachstum der Patienten mit angeborenen und hereditären Erkrankungen blieb auf einem Niveau.

Ab dem 15. Lebensjahr bis ins frühe Erwachsenenalter waren die Wachstumsverläufe wieder signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

3.5.4 Beinlänge

Das Beinlängenwachstum zeigte in beiden Patientengruppen in der frühen Kindheit das größte relative Defizit der vier ausgewerteten longitudinalen anthropometrischen Parameter.

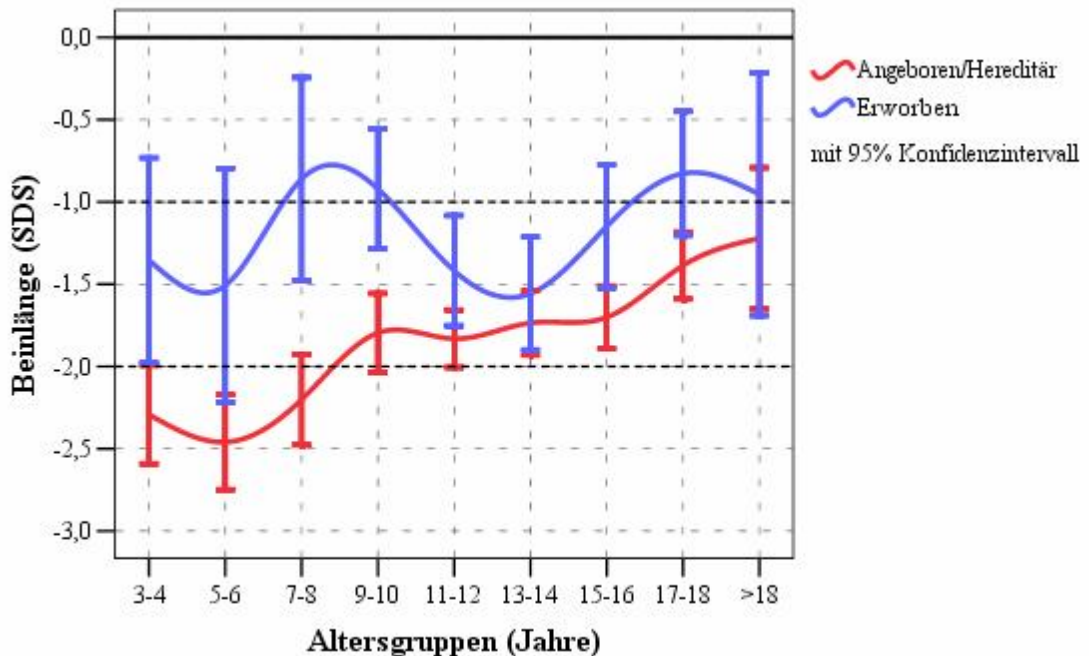


Abb.15: Vergleich der Wachstumsverläufe der Beinlängen von Patienten mit angeborenen und hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Der Vergleich der Wachstumsverläufe war vom 3. bis zum 12. und vom 15. bis zum 18. Lebensjahr signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$; $p < 0,005$; Tab.29, Abb.15).

Die Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen zeigten ab dem 6. Lebensjahr über den gesamten Wachstumsverlauf ein altersabhängiges Aufholwachstum ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,005$; Tab.15) und holten 0,98 LL-SDS bis auf $-1,51$ SDS in der Alterskohorte der über 18 Jährigen auf.

Alterskohorten (Jahre)	Angeboren und hereditär			Erworben			p
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	
3-4	67	-2,27	1,26	9	-1,29	0,90	0,025
5-6	82	-2,49	1,31	10	-1,51	1,28	0,012
7-8	90	-2,22	1,34	12	-1,06	0,74	0,001
9-10	104	-1,83	1,26	31	-0,95	1,02	0,000
11-12	138	-1,85	0,99	32	-1,36	0,90	0,033
13-14	121	-1,80	1,12	46	-1,64	1,21	0,322
15-16	124	-1,71	1,10	49	-1,14	1,38	0,004
17-18	90	-1,47	1,04	41	-0,92	1,26	0,005
>18	25	-1,51	1,23	15	-1,11	1,34	0,493
Total	841	-1,90	1,20	250	-1,22	1,19	

Tab.29: Unterschiede im Wachstumsverlauf der Beinlänge der Patienten mit angeborenen, hereditären und erworbenen chronischen Nierenerkrankungen

Bei den Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen fiel im Gegensatz dazu der beschriebene oszillierende Wachstumsverlauf auf. Vom 9. bis 14. Lebensjahr zeigte sich ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,05$; Tab.24) um 0,69 LL-SDS und der Wachstumsverlauf erreicht zu diesem Zeitpunkt das größtes Defizit.

Dadurch näherten sich die Wachstumskurve der beiden Patientengruppen im Alter von 14 Jahren am dichtesten an (Abb.15) und waren nicht signifikant unterschiedlich (Tab.29).

Vom 14. bis zum 18. Lebensjahr folgte bei den Patienten mit erworbenen Grunderkrankungen ein Aufholwachstum ($p < 0,01$).

4 Diskussion

Dass es einen Unterschied im Wachstum von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen oder erworbenen chronischen Nierenerkrankungen gibt würde wahrscheinlich jeder Mediziner annehmen. Erstaunlicherweise ist diese Frage aber bisher noch nie systematisch untersucht worden.

Das Körperlängenwachstum ist ein wesentlicher Prozesse in der Kindheit. Es ist einer der komplexesten Vorgänge im menschlichen Körper und vom zeitgerechten Zusammenwirken vieler Faktoren abhängig.

Obwohl das Wachstum der Körperlänge von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Nierenerkrankungen gut erforscht ist, wurde kaum auf einen Wachstumsunterschied auf Grund eines unterschiedlichen Erkrankungsbeginns und der Ätiologie der Erkrankung eingegangen. Dieser Zusammenhang ist Schwerpunkt dieser Arbeit.

Bisher gibt es keine Studien, die über einen Zeitraum von sieben Jahren den Wachstumsverlauf der Körperlänge, Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge durch jährliche Messungen kontinuierlich longitudinal prospektiv untersucht hätten.

Eine normale Körpergröße ist die Grundlage für ein gesundes Selbstbewusstsein. Minderwuchs beeinflusst nicht nur das Selbstbild, sondern insbesondere auch die Wahrnehmung der Mitmenschen und mündet, häufig während der Pubertät, in psychischen Problemen (25). Anhand der Körpergröße wird in unserer Gesellschaft häufig auch die Leistungsfähigkeit eines Menschen eingeschätzt. Minderwüchsige Patienten werden daher häufig mental und körperlich unterschätzt (26). In den USA würden sich Arbeitgeber bei einer hypothetischen Wahl zu 72% für den größeren Arbeitnehmer entscheiden (27). Und zwischen 1900 und 1980 wurden die US-amerikanischen Präsidentschaftswahlen zu 80% vom größeren Kandidaten gewonnen (28).

Auch im sozialen und zwischenmenschlichen Bereich spielt die Körpergröße eine wichtige Rolle. Bei einer Befragung von College-Studentinnen wurden großen Männern eher positive und kleinen Männern eher negative Eigenschaften zugeschrieben. Sie wurden als unsicher, schüchtern, unterwürfig und ohne Selbstvertrauen charakterisiert (29). Hinzu kommt, dass die Dinge des täglichen Lebens für minderwüchsige Menschen meist schwierig und nur mit größerer körperlicher Anstrengung zu bewältigen sind, als für Menschen mit „normaler“ Körpergröße.

In der Regel sind Türklinken, Fenstergriffe, Treppenstufen, aber auch Küchenmöbel und Waschbecken, sowie viele Einrichtungsgegenstände an Arbeitsstellen auf die durchschnittliche Körpergröße von 170cm ausgerichtet. Einige dieser Hindernisse lassen sich nur durch kostspielige Maßanfertigungen überwinden.

Minderwuchs bei chronischen Nierenerkrankungen ist multifaktoriell bedingt. Viele klinische Faktoren wie Dehydratation, Anämie, sekundärer Hyperparathyroidismus, metabolische Azidose, Störungen des Knochenstoffwechsels und endokrinologische Veränderungen können zu gestörtem Längenwachstum führen (3).

Angeborene Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. die Zystinose, führen häufig bereits in der Säuglingszeit durch den Rückresorptionsdefekt für Glucose, Natrium, Kalium, Phosphat, Bikarbonat und Aminosäuren zu Gedeihstörung mit verzögerter Knochenreifung und resultierendem Minderwuchs (4). Wühl et al. (30) bestätigten, dass Patienten mit nephropathischer Zystinose vor Beginn einer Therapie mit recombinantem humanem Wachstumshormon ein erhebliches Körpergrößendefizit, in Abhängigkeit der Therapieform zwischen durchschnittlich – 4 SDS und – 4,9 SDS, haben.

Ein wichtiger Co-Faktor für Kleinwuchs und Dystrophie, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, ist eine Malnutrition durch unzureichende Kalorienzufuhr, da Übelkeit und Erbrechen häufige Begleiterscheinungen der Urämie sind (31, 32, 33, 34). Eine Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten, und der resultierende Katabolismus spielt in jeder Alterstufe eine Rolle (35, 36).

Einige Studien (37, 38) zeigten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne eine Therapie mit Wachstumshormon eine deutlich reduzierte Endgröße zwischen – 2,1 SDS und – 2,6 SDS, was einer tatsächlichen Endgröße von durchschnittlich 160cm für Jungen und 150cm für Mädchen entspricht. Hinzu kommt, dass diese Erwachsenengröße erst zwischen 18 und 20 Jahren erreicht wurde.

Durch eine Wachstumshormontherapie konnte das Defizit in der Endgröße auf Werte zwischen –1,3 SDS und –1,8 SDS verbessert werden.

In unserer Studie lag die Erwachsenengröße in der Patientengruppe über 18 Jahren bei den Patienten mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen ebenfalls bei durchschnittlich –1,73 SDS und bei den Adoleszenten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen bei –1,32 SDS.

Die Messung der Körperlänge, des Kopfumfangs und des Gewichts reichen nicht aus, um das Wachstum von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Nierenerkrankungen differenziert zu beurteilen. Um den longitudinalen Wachstumsverlauf der Kinder mit angeborenen und erworbenen Grunderkrankungen gezielter zu untersuchen wurden die SDS-Werte für die Körperlänge, die Sitzgröße, die Armlänge und die Beinlänge ausgewertet. Um den Einfluss von pränatalen Faktoren zu untersuchen, wurden ebenfalls die anthropometrischen Daten bei Geburt (Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang), sowie der Nabelschnurarterien-pH und der APGAR-Status erfasst. Zur Objektivierung eines intrauterinen Wachstumsdefizits (IUGR) haben wir ein besonderes Augenmerk auf die Anteile der Patienten die zu früh (<37 SSW), zu klein (SGA) oder zu leicht (<2500g) auf die Welt kamen gelegt.

In Untersuchungen aus England konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Minderwuchs und langfristigen Gesundheitsrisiken gezeigt werden (6). Insbesondere eine Wachstumsretardierung in der Fetalperiode zeigt dort eine erhöhte Mortalitätsrate an kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter. Hinzu kommt, dass niedriges Geburtsgewicht und schlechtes Wachstum im ersten Lebensjahr mit erhöhtem Risiko für Insulinresistenz und Typ-II-Diabetes, Hyperlipidämie und konsekutiv kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen (= metabolisches Syndrom), wie Herzinfarkt und Schlaganfall im Erwachsenenalter einher geht (5).

Den Wachstumsverlauf unseres Patientenkollektivs haben wir, an Anlehnung an die vier Wachstumsperioden von Largo et al. (39), folgendermaßen eingeteilt:

4.1 Intrauterines Wachstum

Während des intrauterinen Wachstums sind die Kinder in erster Linie von der Versorgungslage der Mutter abhängig. Gesunde Feten erreichen in der 20 SSW die schnellste Wachstumsgeschwindigkeit des gesamten Wachstumsverlaufes von ca. 1m/Jahr (39).

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass bei Patienten mit *angeborenen* chronischen Nierenerkrankungen schon das intrauterine Wachstum beeinträchtigt wird. Bei Geburt waren die Neugeborenen im Vergleich zu gesunden Neugeborenen (23) im Durchschnitt signifikant kleiner (Geburtslänge: 48,8cm; $p<0,001$), leichter (Geburtsgewicht: 2918g; $p<0,001$) und hatten einen geringeren Kopfumfang (Kopfumfang: 33,3cm; $p<0,001$).

Obwohl diese Werte noch im Bereich der 25. Perzentile lagen, waren 75% der gesunden Neugeborenen bei Geburt größer, schwerer und hatten einen größeren Kopfumfang.

Bei gesunden Neugeborenen liegt der Frühgeborenenanteil zwischen 6,3% und 7,2% (18, 23). In der Patientengruppe mit angeborenen Nierenerkrankungen war er mit 30,5% deutlich erhöht.

Für ein intrauterines Wachstumsdefizit (IUGR) sprechen ebenfalls der deutlich erhöhte Anteil von Neugeborenen mit geringem (LBW) und sehr geringem Geburtsgewicht (VLBW), sowie der Kinder die bei Geburt zu klein für ihr Gestationsalter waren (SGA).

In der Literatur gilt jeder diese Parameter als ein Risikofaktor für einen retardierten Verlauf des weiteren longitudinalen Wachstums. Daher ist SGA ohne ein Aufholwachstum bis zum vierten Lebensjahr seit 2003 als eine mögliche Indikation für eine Wachstumshormontherapie zugelassen.

Bei den Neugeborenen mit *angeborenen* chronischen Nierenerkrankungen hat sich die IUGR mit dem resultierenden erhöhten Anteil an Frühgeborenen und Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht auf das Anpassungsvermögen unmittelbar nach der Geburt ausgewirkt (40, 41). Es ist anzunehmen, dass diese Kinder auch im weiteren postpartalen Verlauf einen größeren Anteil an Komplikationen, wie z.B. respiratorische Anpassungsstörungen wie sie bei Frühgeborenen gut bekannt sind, zeigen. Insbesondere, da die Patienten durchschnittlich ähnlich signifikant schlechteren APGAR-Werte nach Geburt zeigten wie Frühgeborene (42).

Wood et al. (43) haben bei extrem frühgeborenen Kindern das schlechte Wachstum als ein häufiges Problem herausgestellt. De Souza Rugolo (13) hat sowohl schlechtes intrauterines Wachstum, als auch Frühgeburtlichkeit und Erkrankungen nach Geburt als Faktoren, die das Wachstum beeinflussen benannt. Die Größen- und Gewichtsretardierung bei SGA-Neugeborenen war dabei am häufigsten durch ein intrauterines Wachstumsdefizit bedingt. Allerdings stellt sich bei der Mehrheit der zu klein oder zu leicht geborenen Kinder nach der Geburt ein beschleunigtes Wachstum ein, welches bei bis zu 90% zu einer Normalisierung der Körpermaße führt. Laut einer in Hongkong durchgeführten Studie findet dieses Aufholwachstum schon in den ersten Wochen nach Geburt statt und mit einem halben Jahr hatten 80% der Kinder eine Körperlänge im normalen Bereich erreicht (44).

Aus populationsbezogenen Daten aus Schweden geht hervor, dass mit zwei Jahren 90% der ehemals SGA-Geborenen mit ihrer Körperlänge im Normbereich lagen (45).

Für diejenigen, die im zweiten Lebensjahr noch keine normale Körperlänge erreicht hatten, bestand nur noch eine 5%ige Chance auf ein weiteres Aufholwachstum. Auch bei Arya (46) erreichten von den 3% bis 10% SGA-Geborenen 10% keine normale Erwachsenengröße (> -2 SDS).

Bei Brandt et al. (47) zeigte sich allerdings bei frühgeborenen Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht ein „Catch-up-Wachstum“ bis zum sechsten Lebensjahr für die Körpergröße. Peng et al. (48) publizierten, dass dieses „Catch-up-Wachstum“ häufiger bei Frühgeborenen (< 32 SSW) als bei SGA vorkommt.

SGA-Neugeborene mit sehr geringem Geburtsgewicht (VLBW) zeigten aber bei von Hediger et al. (49) bis zum 36 Monat ein deutlich größeres Aufholwachstum als Neugeborene mit normalem Geburtsgewicht für das selbe Gestationsalter. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass gesunde Kinder die mit einer Einschränkung im Gewicht oder der Körpergröße zur Welt kommen, in den ersten Lebensjahren ein großes Wachstumspotential haben und zeigen.

Die Kinder in unserer Studie hatten zusätzlich eine Nierenerkrankung, die ihre Entwicklung nach der Geburt beeinflusst. Es ist möglich, dass sich die negativen Einflüsse auf das Wachstum daher potenzieren und langfristig das Wachstumsdefizit unterstützen.

Ford et al. (50) beschrieben, dass Kinder mit sehr geringem Geburtsgewicht vom 2. bis zum 14. Lebensjahr signifikant kleiner und leichter waren und einen geringeren Kopfumfang als Kinder mit normalem Geburtsgewicht hatten. Allerdings nahm der Unterschied in Größe und Gewicht mit der Zeit ab. Und Hack et al. (51) konnten nur bei Mädchen mit sehr geringem Geburtsgewicht ein Aufholwachstum zwischen dem achten und 20. Lebensjahr feststellen. Die Jungen blieben in ihrer Studie signifikant kleiner und leichter als die 20-jährigen Kontrollen mit normalem Geburtsgewicht. Die Untersuchung eines eventuellen Geschlechtsunterschiedes war allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Für das Wachstum von SGA-Neugeborenen zeigten Monset-Couchard et al. (52), dass diese bis zum Schulalter von sechs Jahren wesentlich leichter und kleiner waren und einen geringeren Kopfumfang hatten als Neugeborene mit adäquatem Geburtsgewicht.

Möglichkeiten der Intervention bieten sich bei Neugeborenen, neben der Therapie der Grunderkrankung, in erster Linie durch eine ausreichende und ggf. kalorienangereicherte Ernährung. Dieser fundamentale Faktor bietet insbesondere im ersten Lebensjahr die beste Möglichkeit den Wachstumsverlust zu verhindern, bzw. das Wachstum zu verbessern (13). Insbesondere Neugeborene mit extrem geringem Geburtsgewicht (ELBW) zeigen durch eine frühzeitige enterale Ernährung ein verbessertes Wachstum und holen, im Vergleich zu Neugeborenen mit normalem Geburtsgewicht, wesentlich an Defizit auf (53, 54). Es zeigte sich, dass eine „aggressive“ Ernährung während der ersten Lebenswochen auch die Gefahr eines weiteren Körpergrößenverlustes minimieren kann.

Neben der Körperlängenentwicklung ist ein altersgerechtes Wachstum des Kopfumfanges bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern von besonders großer Bedeutung. Bei Van Pareren et al. (55) zeigte sich eine positive Relation zwischen Kopfumfang und Intelligenz (IQ-Test). Lundgren et al. (56) fanden in einer großen Populationsstudie in Schweden, dass sowohl ein geringes Geburtsgewicht, eine geringe Geburtslänge, als auch ein kleiner Kopfumfang bei Geburt und Frühgeburtlichkeit das Risiko einer intellektuellen Fehlentwicklung erhöhen. Auch hier zeigte sich, dass eine frühzeitige postnatale hochkalorische Ernährung das Wachstum des Kopfumfanges unterstützt und so negativen Folgen vorbeugen kann (57). Eine weitere Möglichkeit der Intervention ist die Wachstumshormonbehandlung. Dadurch kann sich neben der Körpergröße auch das Wachstum des Kopfumfanges sowie der Intelligenzquotient (IQ) positiv entwickeln (58).

In den Patientengruppen mit *hereditären* und *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen ergaben sich bei Geburt keine Abweichungen in den beiden anthropometrischen Parameter im Vergleich zu gesunden Neugeborenen, da die Kinder erst während des weiteren Wachstumsverlaufes symptomatisch wurden.

Beim Vergleich der klinischen Daten bei Geburt hatten Kinder mit *erworbenen* Nierenerkrankungen erwartungsgemäß bessere APGAR-Werte ($p < 0,001$) als Patienten mit angeborenen chronischen Nierenerkrankungen.

Allerdings hatten Patienten mit *hereditären* Erkrankungen bei Geburt ebenfalls einen schlechteren APGAR-Score ($p < 0,05$), als Kinder mit erworbenen Grunderkrankungen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Patienten mit hereditären chronischen Nierenerkrankungen während der Schwangerschaft durch die Kompensation der Mutter im Wachstum nicht beeinträchtigt werden.

Nach der Geburt zeigen sich erste Anpassungsprobleme. Diese könnten durch den Wegfall der Kompensation bedingt sein.

Leider ist die Anzahl der Patienten für die Auswertung der APGAR-Werte bei den Neugeborenen mit hereditären und erworbenen Grunderkrankungen noch gering, daher könnten auch wenige Kinder mit schlechtem APGAR-Status die Auswertung stärker beeinflusst haben.

4.2 Frühkindliches Wachstum (Geburt – 3. Lebensjahr)

Das frühkindliche Wachstum von der Geburt bis zum 3. Lebensjahr zeichnet sich durch die höchste Wachstumsgeschwindigkeit des postnatalen Lebens aus.

Das kumulative Längenwachstum der ersten drei Lebensjahre macht bei gesunden Kindern ca. 55% der erwarteten End-, bzw. Erwachsenenlänge aus (16). Negative Einflüsse in dieser Phase haben einen größeren Effekt auf das Wachstumspotential als Erkrankungen zu einem späteren Zeitpunkt (59).

Dies wurde in der Literatur insbesondere auch für chronische Nierenerkrankungen bestätigt. Die ersten drei Lebensjahre wurden als äußerst anfällige Periode für Störungen des Wachstums identifiziert (60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67).

Diese Erkenntnisse sind insbesondere für die Kinder mit angeborenen Grunderkrankungen von großer Bedeutung.

Durch die Auswertung der anthropometrischen Daten bei Geburt ließ sich ein erster Eindruck über das Defizit im longitudinalen Wachstum der Patienten mit *angeborenen* chronischen Nierenerkrankungen gewinnen. Im 3. und 4. Lebensjahr zeigte diese Patientengruppe dann ein durchschnittliches Defizit in der Körperlänge von $-2,15$ SDS, resultierend aus einem Defizit von $-1,36$ SDS in der Sitzgröße und $-2,27$ SDS in der Beinlänge.

Das wichtigste Instrument der Intervention ist in dieser Alterstufe ebenfalls eine frühzeitige Optimierung der Ernährung. Insbesondere im ersten Lebensjahr ist die Ernährung der wichtigste das Wachstum beeinflussende Faktor. Ebenso sollte der Verlust von Wasser und Elektrolyten, eine metabolische Azidose und eine renale Osteopathie, wenn möglich ursächlich, mindestens aber symptomatisch konsequent therapiert werden. Bakterielle Infektionen sollten, auf Grund der Gefahr einer katabolen Stoffwechsellage während der Infektionen, frühzeitig und ausdauernd antibiotisch behandelt werden.

Nach dem ersten Lebensjahr gewinnt der Einfluss der Hormone, in erster Linie des Wachstumshormons (GH), immer mehr an Bedeutung. Eine weitere therapeutische Möglichkeit bei schlechtem Wachstum im Säuglings- und Kleinkindalter ist daher die Wachstumshormontherapie in supraphysiologischen Dosen. Rosilio et al. (68) fanden einen signifikanten Anstieg der Größen-SDS nach zwei Behandlungsjahren mit Wachstumshormonen. Bei Dahlgren et al. (69) zeigte sich sogar ein besseres Aufholwachstum bei jüngeren, kleineren und leichteren Kinder. 86% der behandelten Patienten erreichten ihre genetische Zielgröße, im Gegensatz dazu aber nur 52% der nicht behandelten Kinder.

Einen wichtigen Einfluss auf den Erfolg der Wachstumshormontherapie hatte der Zeitpunkt und die Dauer der Therapie. Bei Dahlgren et al. (69) zeigte sich, dass sich bei Kindern die präpubertär länger als zwei Jahre behandelt wurden, ein größerer Wachstumsschub anschloss, als bei einer Dauer von weniger als zwei Jahren.

Die Patienten mit *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen erkrankten zum größten Teil im Verlauf dieser Wachstumsperiode. Die anthropometrischen Daten bei Geburt zeigten daher erwartungsgemäß kaum Unterschiede zu gesunden Neugeborenen (18).

Das spätere durchschnittliche Defizit bei den 3- bis 4-jährigen lag zwischen $-0,78$ SDS in der Sitzgröße und $-1,29$ SDS in der Körperlänge und Beinlänge. Dies wurde durch den Anteil der Patienten, die schon im Säuglings- und Kleinkindalter erkrankt waren verursacht. Das durchschnittliche Erkrankungsalter, am häufigsten des HUS, lag bei vier Jahren.

Dieses moderate Defizit war aber deutlich geringer ($p=0,022$) als bei den Kleinkindern mit angeborenen chronischen Nierenerkrankungen.

Bisher existieren noch keine detaillierten anthropometrischen Normwerte für Säuglinge und Kleinkinder zwischen Geburt und drittem Lebensjahr. Sobald diese für die Altersstufen erarbeitet werden konnten, kann eine genauere Aussage über den longitudinalen Wachstumsverlauf in den ersten drei Lebensjahren gemacht werden.

4.3 Präpubertäres Wachstum

Bei gesunden Kindern ist die Phase zwischen dem 3. Lebensjahr und dem Beginn der Pubertät durch eine relativ konstante Wachstumsgeschwindigkeit von 4-5 cm/Jahr gekennzeichnet.

Dieses Wachstum wird vor allem durch die somatotrope Hormonachse reguliert. Der Einfluss der Nahrungsaufnahme nimmt hingegen ab.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf das Längenwachstum der Kinder und Jugendlichen mit chronischen Nierenerkrankungen scheint der Grad der Niereninsuffizienz zu sein. In der Literatur wurde beschrieben, dass Kinder mit einer GFR von $<25 \text{ ml/min/1,73m}^2\text{KO}$ in der Regel eine weitere Progression der Wachstumsstörung zeigen, während das Wachstum bei Patienten mit einer GFR über diesem Schwellenwert meist perzentilen-parallel verläuft (31, 70, 71).

Die Patienten mit *angeborenen* und *hereditären* chronischen Nierenerkrankungen zeigten im Vorschulalter (fünftes bis sechstes Lebensjahr) ein durchschnittliches Defizit in der Körperlänge von $-2,16$ SDS. Die Sitzgröße hatte mit $-1,19$ SDS in dieser Altersgruppe das geringste, die Beinlänge mit $-2,49$ SDS das größte durchschnittliche Defizit.

Im Wachstumsverlauf zeigte die Beinlänge vom 6. Lebensjahr an ein konstantes Aufholwachstum ($p < 0,005$) mit zwei Phasen eines Wachstumsspurtes: Während des präpubertären Wachstumsspurtes vom 6. bis zum 10. Lebensjahr, bis auf $-1,83$ SDS, erreichte das Beinlängenwachstum einen Großteil seines gesamten Aufholwachstums. Während des pubertären Wachstumsspurtes vom 13. bis zum 18. Lebensjahr verbesserte sich das Defizit ein zweites Mal bis auf $-1,47$ SDS. Damit war das relativ schlechte Beinwachstum bis zum 6. Lebensjahr der Hauptgrund für den Größenverlust der Patienten im Vorschulalter.

Die Sitzgröße zeigte dem gegenüber ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,05$) vom 6. bis zum 8. Lebensjahr, gefolgt von einem „Catch-up-Wachstum“ ($p < 0,05$) bis zum 12. Lebensjahr. Dennoch blieb das Defizit über den gesamten Wachstumsverlauf konstant.

Für die Körperlänge resultierte dadurch ein präpubertäres Aufholwachstum ($p < 0,01$) vom 6. bis zum 10. Lebensjahr.

Dieser Wachstumsverlauf führte zu einem dysproportionierten Körperbau. Der Erhalt der Sitzgröße und damit das Wachstum der inneren Organe in Thorax und Abdomen während der präpubertären Wachstumsphase hatte für den Körper die größte Priorität. Das Beinlängenwachstum war dem gegenüber für den Gesamtorganismus in dieser Wachstumsperiode untergeordnet.

In vielen Studien konnte dieses präpubertäre Wachstumsdefizit bei Kindern mit chronischen Nierenerkrankungen bereits gezeigt werden (62, 72, 73, 74, 75, 76). In den meisten Publikationen zeigte sich, dass dieses Defizit in der Kindheit durch eine frühzeitige Transplantation im Verlauf wieder normalisiert werden kann. In unserer Studie lag das durchschnittliche Alter bei Transplantation bei den Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen bei $8,2 \pm 4,6$ Jahren. Die Altersgrenze dieses größtmöglichen Aufholwachstums nach Transplantation lag in den meisten Studien zwischen dem 5. (76) und 7. Lebensjahr (73, 74). Bei Englund et al. (62) zeigte sich auch noch nach einer Transplantation zwischen dem 7. und 12. Lebensjahr ein signifikantes Aufholwachstum für die Körperlänge. Die meisten unserer Patienten mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen wurden in dieser Altersspanne transplantiert.

Kinder mit *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen zeigten während des präpubertären Wachstums in allen vier anthropometrischen Parametern einen ähnlichen Wachstumsverlauf.

Einem signifikanten Wachstumsschub vom 5. bis zum 10. Lebensjahr in der Körperlänge (0,75 HT-SDS), Sitzgröße (0,46 SHT-SDS) und Beinlänge (0,56 LL-SDS) schloss sich bis zum 14. Lebensjahrs eine Phase langsameren Wachstums ($p < 0,005$) an. Dieses „Catch-down-Wachstum“ fiel zeitlich in die Phase des pubertären Wachstumsspurtes bei gesunden Kindern. Kinder mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen erreichten aber mit 14 Jahren im Wachstum aller vier untersuchten Parameter das größte Defizit.

Das Durchschnittsalter bei Nierentransplantation lag mit $10 \pm 3,6$ Jahren in dieser Patientengruppe in der Phase dieses „Catch-down-Wachstums“.

Das Alter bei Erreichen des Stadiums der dekompensierten Niereninsuffizienz, bzw. des Stadium 5 nach Hoog et al. (15), mit einer GFR $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ KO}$ und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie war bei beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Das Durchschnittsalter bei Dialysebeginn lag bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen bei $7,3 \pm 4,9$ Jahren und bei den Patienten mit erworbener chronischer Niereninsuffizienz bei $8,1 \pm 3,5$ Jahren. Das durchschnittliche Alter der erster Nierentransplantation lag bei $8,2 \pm 4,6$ Jahren bei angeborenen und hereditären und $10,4 \pm 3,6$ Jahren bei erworbenen Grunderkrankungen ($p < 0,003$). Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen wurden signifikant früher transplantiert.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Kinder und Jugendliche mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen zwar von Geburt an erkrankt sind, die Niereninsuffizienz aber noch einige Jahre gut kompensiert werden kann. Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen erkrankten dem gegenüber erst bis zum 10. Lebensjahr, erreichten aber zum gleichen Zeitpunkt das Stadium der dekompensierten Niereninsuffizienz. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die erworbenen Nierenerkrankungen auf Grund eines akutereren, stärkeren, längeren und/oder aggressiveren Verlaufes zu einer größeren und schnelleren Beeinträchtigung der Nieren führen, wohingegen die meisten angeborenen Grunderkrankungen eher langsam progressiv verlaufen.

4.4 Pubertätswachstum

Der pubertäre Wachstumsschub beginnt bei gesunden Kindern derzeit im Durchschnitt mit 12 Jahren (bei Mädchen durchschnittlich mit 11 und bei Jungen mit 13 Jahren) und ist in erster Linie durch die Wirkung von Geschlechts- und Wachstumshormonen (GH) bedingt. Mit durchschnittlich 16 Jahren haben gesunde Jugendliche ihre genetische Endgröße erreicht.

Vom 10. bis zum 14. Lebensjahr zeigten die Patienten mit *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen dagegen ein „Catch-down-Wachstum“ ($p < 0,005$).

Diese Phase des relativen Wachstumsverlustes über das Alter der erwarteten Pubertät hinaus, wurde bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen bei präpubertärem Erkrankungsbeginn schon beschrieben (77). Nissel et al. (78) beschrieben bei transplantierten Patienten in der präpubertären Wachstumsphase ein initiales „Catch-up-Wachstum“, dem aber bis zur erwarteten Pubertät eine „Catch-down-Phase“ folgte. Der sich anschließende pubertäre Wachstumsspur begann, im Gegensatz zu der gesunden Vergleichsgruppe, durchschnittlich 1,5 Jahre verspätet und war um durchschnittlich 1,6 Jahre verkürzt.

Unsere Patienten mit *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen zeigten in allen ausgewerteten Parametern, außer der Sitzgröße, einen um durchschnittlich zwei Jahre verspäteten pubertären Wachstumsspur ($p < 0,05$) vom 14. bis zum 18. Lebensjahr.

Dieses um 1,5 bis 2 Jahre verspätete und verkürzte Pubertätswachstum konnte mehrfach bestätigt werden (79, 80, 81). Insbesondere wurde eine Abhängigkeit zwischen dem Beginn des pubertären Wachstumsspurts und der Entwicklung klinischer Pubertätszeichen bei Kindern mit CNI und der Dauer sowie dem Ausmaß der Niereninsuffizienz gefunden.

Patienten mit *angeborenen* und *hereditären* chronischen Nierenerkrankungen zeigten in der Körperlänge und der Sitzgröße während der erwarteten Pubertät (vom 10. bis 16. Lebensjahr) ein moderates „Catch-down-Wachstum“. Diesem schloss sich bis zum 18. Lebensjahr ein, sogar um vier Jahre verspäteter, pubertärer Wachstumsschub an. Bei der Beinlänge folgte zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr ein zweiter, pubertärer Wachstumsspur. Dieser ist im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen nur geringfügig verspätet. Die Armlänge wuchs ab dem 10. Lebensjahr mit konstanter Geschwindigkeit, ohne einen messbaren Wachstumsspur während der Pubertät.

Durch den verspäteten Beginn und die verkürzte Wachstumszeit resultiert ein pubertäres Wachstumsdefizit (72, 82). Bei unseren Patienten lagen etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten mit angeborenen und hereditären chronischen Nierenerkrankungen im Alter von 18 Jahren unter -2 Körperlängen-SDS. In der Literatur wurden sogar Anteile von Jugendlichen mit CNI bis zu 70% unter -2 SDS beschrieben (78, 82).

In wieweit der verspätete pubertäre Wachstumsspur bei den Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen noch über das Alter von 18 Jahren hinaus anhält, können wir auf Grund der kleinen Fallzahlen (Transfer in die Innere Medizin) in den entsprechenden Alterskohorten nicht genau sagen. Allerdings ist ein entsprechender Trend ablesbar. Insbesondere bei Jugendlichen mit angeborenen und hereditären Grunderkrankungen scheint das Aufholwachstum über das Alter von 18 Jahren hinaus anzuhalten (vgl. Abb.2-5).

Über den *gesamten Wachstumsverlauf* ergab sich für Patienten mit *angeborenen* und *hereditären* chronischen Nierenerkrankungen ein signifikantes „Catch-up-Wachstum“ in Körper- und Beinlänge, allerdings nicht für Sitzgröße und Armlänge.

Diese beiden letzten Parameter hatten schon in der frühen Kindheit das geringste Defizit und wuchsen während des Wachstumsverlaufes mit nur kleinen Schwankungen stabil weiter. Da das Wachstum der Sitzgröße die Grundlage für das Organwachstum in Thorax und Abdomen darstellt, deutet dieser Verlauf darauf hin, dass es eine Art „Lebensgrundlage“ für die Patienten darstellt.

Die Körperlänge wird demgegenüber im Wesentlichen vom Wachstum der Beinlänge bestimmt.

Leitch (83) zeigten, dass das Beinlängenwachstum bei unterentwickelten Kindern als erstes nachlässt. Und Gunnell et al. (6, 85) haben eine Abhängigkeit zwischen dem Wachstum der Beinlänge und einer guten Ernährung insbesondere vor Einsetzen der Pubertät gezeigt.

Die regelmäßige Überprüfung des Beinlängenwachstums sollte daher zu jeder Kontrolluntersuchungen dazu gehören. So ließen sich aus einer Verschlechterung im Beinlängenwachstum Rückschlüsse über den allgemeinen Therapieerfolg ziehen.

Bei Betrachtung des gesamten Wachstumsverlaufes zeigte sich in der Körperlänge der Kinder mit *erworbenen* chronischen Nierenerkrankungen hingegen kein signifikantes Aufholwachstum. Trotz des beschriebenen Phasenverlaufes pendelte das relative Defizit um ein Niveau von $-1,35$ SDS.

In der Beinlänge zeigte sich während des gesamten Wachstums zwar eine Verbesserung des Defizits, diese war aber nicht signifikant und wirkte sich nicht auf das durchschnittliche Defizit in der Körperlänge aus. Die Patienten mit erworbenen chronischen Nierenerkrankungen scheinen daher schlechtere Voraussetzungen zu haben, dass sich ihre Körpergröße langfristig verbessert.

Diese Verläufe der vier untersuchten anthropometrischen Parameter ließen sich auch an der Entwicklung der Anteile unter der -2 SDS-Grenze verfolgen. Hier lässt sich der Unterschied im longitudinalen Körperwachstum zwischen beiden Patientengruppen gut erkennen. Die -2 SDS-Grenze markiert die 3. Perzentile. Bei gesunden Kindern liegen während des Wachstumsverlaufes ca. 3% aller Kinder unterhalb dieser Grenze (18).

Bei den Patienten mit *angeborenen* und *hereditären* chronischen Nierenerkrankungen nahm der Anteil unter -2 SDS, und damit der Anteil der Patienten die unterhalb der 3. Perzentile lagen, im gesamten Wachstumsverlauf der Körperlänge von knapp $\frac{2}{3}$, bei den 3- bis 4-jährigen bis auf $\frac{1}{3}$, bei den 18-jährigen ab. Ähnliche Verläufe zeigten sich auch bei den drei anderen Parametern. Diese Entwicklung zeigte, dass über den gesamten Wachstumsverlauf der Anteil der sehr kleinen Patienten zwar abnahm, aber im Vergleich zu gesunden Kindern noch immer stark erhöht war.

Wiederum war der Anteil unter -2 SDS in der Sitzgröße am wenigsten erhöht und blieb im Verlauf fast konstant (22,5% bei den 3- bis 4- und 24% bei den 18-jährigen). In der Patientengruppe mit *erworbenen* Grunderkrankungen schwankte der Anteil unter -2 SDS während des Wachstumsverlaufes in der Körperlänge um 30%. In allen vier Parametern war weder eine signifikante Zunahme noch Abnahme zu erkennen. Auch in dieser Patientengruppe zeigte sich der geringste Anteil unterhalb der 3. Perzentile in der Sitzgröße.

Bisher wurde der Wachstumsverlauf in seiner Gesamtheit vom 3. bis zum 18. Lebensjahr, insbesondere für die Körperlänge, Sitzgröße, Arm- und Beinlänge in der Literatur noch nicht beschrieben. Häufig waren die Beobachtungszeiträume wesentlich kürzer oder es wurden nur einzelne der betrachteten Parameter ausgewertet. Ein weiteres Problem ergab sich durch inhomogene Gruppen mit wenigen Patienten und/oder sehr großen Alterskohorten (62, 73, 85).

Eine weitere Möglichkeit, sowohl die Grunderkrankung zu therapieren, als auch das Wachstum zu beeinflussen, ist die *Nierentransplantation*.

Studien haben gezeigt, dass Patienten nach einer Transplantation vor Pubertätsbeginn ein gutes Aufholwachstum zeigen (62, 73, 74, 78). Dabei galt, je früher im Wachstumsverlauf transplantiert wurde, desto besser waren die Auswirkungen auf das longitudinale Wachstum. Hinzu kommt, dass den Kindern durch eine frühzeitige Transplantation eine längere Dialysezeit mit allen Nebenwirkungen für den Stoffwechsel, den Auswirkungen auf das soziale Leben und letztendlich auch auf das Wachstum erspart werden kann.

Bei Tejani et al. (86) haben die Patienten nach einer Transplantation im ersten Lebensjahr ein sehr gutes Aufholwachstum gezeigt. Dieser Effekt konnte noch bis zum sechsten Lebensjahr verfolgt werden. Auch bei van Diemen-Steenvoorde et al. (87) zeigten präpubertär transplantierte Patienten ein Aufholwachstum. Nach einem Jahr post Transplantation lagen 59,2% der 34,2% Patienten unter -2 SDS wieder im Normalbereich. Bei Maxwell et al. (89) zeigten hingegen auch Jugendliche nach Transplantation kurz vor oder nach Pubertätsbeginn über fünf Jahre post Transplantation ein spontanes Aufholwachstum. Es wurden aber nur 13 Patienten über den vollen Zeitraum verfolgt. Diese Ergebnisse könnten auch mit dem Durchschnittsalter der beobachteten Patienten bei Transplantation erklärt werden. Es lag bei 15,5 Jahre und damit direkt vor dem Beginn des bei uns beschriebenen Aufholwachstums ab dem 16. Lebensjahr.

Die Transplantation stellt die Ultima ratio der Nierenersatztherapie von angeborenen, hereditären und erworbenen Nierenerkrankungen nach Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (GFR von $< 15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{KO}$) bzw. des Stadium 5 nach Hoog et al. (15) dar.

Die Ergebnisse der vorherigen Studien und unsere Ergebnisse unterstützen die Tendenz zu einer frühzeitigen, ggf. auch präemptiven Transplantation bei Kindern, um die Risiken und Nebenwirkungen der Dialyse zu umgehen.

Die Entstehung eines Wachstumsdefizits in der frühen Kindheit bzw. bis zur Pubertät bei chronischer Niereninsuffizienz kann auch mit einer optimalen Therapieführung meist nicht komplett verhindert werden. In diesen Fällen gibt es die Möglichkeit der Wachstumshormontherapie. Denn eine Verbesserung des Körperlängendefizits ist insbesondere für Patienten in der Pubertät wichtig, denn eine geringe Körperlänge bei Jugendlichen führt häufig zu psychischen Problemen, wie Minderwertigkeitsgefühlen.

Durch eine gezielte *Wachstumshormontherapie* kann auch nach einer Transplantation bei Adoleszenten ein Aufholwachstum erreicht werden (89).

Die Kinder und Jugendlichen mit *angeborenen und hereditären* chronischen Nierenerkrankungen in unserer Studie wurden im Durchschnitt 30 ± 25 Monaten mit rekombinanten humanen Growth Hormon (rhGH) behandelt. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Therapie lag bei $8,0 \pm 3,7$ Jahre und damit bei der Hälfte der Patienten im Bereich des präpubertären „Catch-up-Wachstums“. 80% der behandelten Patienten hatten angeborene und hereditäre Nierenerkrankungen.

Bei den Kindern und Jugendlichen mit *erworbenen* Grunderkrankungen lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei 19 ± 19 Monaten, ab dem durchschnittlich $9,4 \pm 3,8$. Lebensjahr. Damit fiel die Therapie im Durchschnitt in den Bereich des in unserer Studie gefundenen „Catch-down-Wachstums“.

Eine Wachstumshormontherapie fördert durch eine zusätzliche Mobilisierung der vorhandenen Wachstumsreserven ein Aufholwachstum und kann dadurch die Endgröße verbessern.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war, die Unterschiede im longitudinalen Wachstum von Kindern und Jugendlichen mit angeborener/hereditärer und erworbener chronischer Niereninsuffizienz von der Geburt bis zum Erwachsenenalter aufzuzeigen. Dazu wurden die Wachstumsverläufe von Körperlänge, Sitzgröße, Armlänge und Beinlänge bis zum Alter von 18 Jahren altersabhängig verglichen. Über einen Beobachtungszeitraum von sieben Jahren wurden prospektiv die anthropometrischen Parameter von insgesamt 305 Patienten (60% Kinder mit angeborenen/hereditären Grunderkrankungen) in jährlichen Abständen erhoben. Die Daten bei der Geburt wurden retrospektiv aus dem gelben Untersuchungsheft für Kinder erfasst.

Folgende Unterschiede im Wachstum von Kindern und Jugendlichen mit angeborener/hereditärer und erworbener Niereninsuffizienz konnten herausgestellt werden:

1. Neugeborene mit angeborener CNI waren bereits bei der Geburt signifikant kleiner ($p < 0,001$), leichter ($p < 0,001$) und hatten einen geringeren Kopfumfang ($p < 0,001$) als gesunde Neugeborene.
2. Die Inzidenz von Frühgeburtlichkeit war mit 30,5% bei Neugeborenen mit angeborener CNI gegenüber 7% in der gesunden Vergleichspopulation (nach Voigt) deutlich erhöht. Insgesamt 30,8% der Neugeborenen mit angeborener CNI wiesen ein geringes (LBW) oder sehr geringes Geburtsgewicht (VLBW) auf.
3. Ein intrauterines Wachstumsdefizit fand sich bei 26,8% der Neugeborenen mit angeborener CNI, die damit zu klein oder zu leicht für ihr Gestationsalter (SGA) waren.
4. Bei Kindern mit hereditärer und erworbener CNI zeigten sich bei Geburt keine Unterschiede zu gesunden Neugeborenen in allen untersuchten Parametern.
5. Die frühkindliche und präpubertäre Wachstumsphase der Patienten mit angeborener/hereditärer CNI ist gekennzeichnet durch ein disharmonisches Wachstum: die Sitzgröße zeigte den stabilsten Wachstumsverlauf mit dem geringsten relativen Defizit (-1,59 bis -1,19 SDS), die Beinlänge das größte relative Defizit (-2,49 bis -2,27 SDS). Die Beinlänge zeigte ab dem sechsten Lebensjahr ein kontinuierliches Aufholwachstum ($p < 0,005$). Sitzgröße und Körperlänge wiesen bis zum Einsetzen des Pubertätsspurts ein konstantes Wachstum auf (-1,30 SHT-SDS, -1,80 HT-SDS).
6. Der pubertäre Wachstumsspurts begann bei den Jugendlichen mit angeborener/hereditärer CNI verspätet mit durchschnittlich 16 Jahren.

-
7. Das Körperlängendefizit der Patienten mit erworbener CNI war in der frühen Kindheit im Vergleich zu den Kindern mit angeborener/hereditärer CNI deutlich geringer ($p < 0,05$).
 8. Bei den Patienten mit erworbener CNI zeigte sich ab dem 5. Lebensjahr in allen vier ausgewerteten Parameter ein ähnlicher Wachstumsverlauf: ein Wachstumsschub vom 5. bis 10. Lebensjahr, eine Phase langsameren Wachstums bis zum 14. Lebensjahr ($p < 0,05$ bis $p < 0,005$) und ein verspäteter Pubertätsspur vom 14. Lebensjahr bis zum Erreichen der Endgröße ($p < 0,05$ bis $p < 0,01$).

Mit unseren Ergebnissen konnten wir zeigen, dass die Erfassung differenzierter anthropometrischer Parameter über die routinemäßige Messung von Körperlänge und Gewicht hinaus ein, für die Niereninsuffizienz typisches Muster der Wachstumsretardierung erkennen kann. Es ist denkbar, dass mit Erhalt der Sitzgröße das unbehinderte Wachstum der lebenswichtigen inneren Organe verbunden ist, wohingegen der Körper in der Mangelsituation der chronischen Niereninsuffizienz am Wachstum der Beinlänge „spart“.

Da Wachstum ein Ausdruck des Gesamtbefindens des Körpers ist, lassen sich durch eine detaillierte Wachstumsuntersuchung Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung und den generellen Therapieerfolg ziehen. Somit bieten unsere Ergebnisse die Möglichkeit eine Wachstumsretardierung frühzeitiger und besser zu erfassen und somit nachhaltiger eine Therapieoptimierung zu erstreben.

Denn Wachstum und eine adäquate Körpergröße ist für Kinder und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz gleichbedeutend mit Lebensqualität.

6 Literaturverzeichnis

1. HAFFNER D; WEINFURTH A; MANZ F; SCHMIDT H; BREMER HJ; MEHLS O; SCHÄRER K
Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders
Nephron 1999;83:250-260
2. WÜHL E; HAFFNER D; OFFNER G; BROYER M; van't HOFF W; MEHLS O;
European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with
Nephropathic Cystinosis
Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic
cystinosis
J Pediatr. 2001;138(6):880-7
3. SCHAEFER F; MEHLS O
Endocrine and growth disorders. In: "Pediatric Nephrology 4th edn"
Barratt T M; Avner E D; Harmon W eds Williams & Wilkins; Baltimore MD
1998; p. 1197-1230
4. MANZ F; SCHÄRER K; BÖHRINGER B et al.
Growth in cystinosis
Ann Hum Biol 1985; 12:73
5. HOFMAN PL; CUTFIELD WS; ROBINSON EM et. al
Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation
J Clin Endocrinol Metab 1996;82(2):402-406
6. GUNNELL DJ; DAVEY SG; FRANKEL S; NANCHAHAL K; BRADDON FE;
PEMBERTON J et al.
Childhood leg length and adult mortality: follow up of the Carnegie (Boyd Orr)
Survey of Diet and Health in Pre-war Britain
J Epidemiol Community Health 1998; 52(3):142-152
7. SMITH GD; GREENWOOD R; GUNNELL D; SWEETNAM P; YARNELL J;
ELWOOD P
Leg length, insulin resistance, and coronary heart disease risk: the Caerphilly
Study
J Epidemiol Community Health 2001; 55(12):867-872
8. GUNNELL D; WHITLEY E; UPTON MN; McCONNACHIE A; SMITH GD;
WATT GC
Associations of height, leg length, and lung function with cardiovascular risk
factors in the Midspan Family Study
J Epidemiol Community Health 2003; 57(2):141-146

-
9. ROCHE LEXIKON MEDIZIN
4 Auflage 1998, Seite 314
Urban & Schwarzenberg
 10. MILLER D; MACDONALD D; KOLNACKI K; SIMEK T
Challenges for nephrology nurses in the management of children with chronic kidney disease
Nephrology nursing journal, May-June 2004, Vol.31.No.3
 11. KOLETZKO B
Kinderheilkunde und Jugendmedizin
12 Auflage 2004, Seite XY
Springer-Lehrbuch
 12. HOF H; DÖRRIES R
Medizinische Mikrobiologie
2 korrigierte Auflage, Seite 373-376
Thieme - Duale Reihe
 13. de SOUZA RUGOLO LMS
Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant
J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Suppl):S101-S110
 14. BOERSMA B; WIT JM
Catch-up Growth
Endocrine Review 18(5): 646-661
 15. HOGG RJ; FURTH S; LEMLEY KV; FORTMAN R; SCHWARTZ GJ; CORESH J; BLAK E; LAU J; LEVIN A; KAUSZ AT; EKNOYAN G; LEVEY AS
National Kidney Foundation`s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification and Stratification
Pediatrics 2003; 111:1416-1421
 16. ŽIVIČNJAK M; NARANČIĆ NS; SZIROVICZA L; FRANKE D; HRENOVIČ J; BIŠOF V
Gender-specific Growth Patterns for Stature, Sitting Height and Limbs Length in Croatian Children and Youth (3 to 18 Years of Age)
Coll. Antropol. 2003; 27:321-334
 17. WEINER JS; LOURIE JA
Practical Human Biology.
London, Academic Press. 1981; Ref.Type: Generic

-
18. VOIGT M; SCHNEIDER KTM; STILLGER R; PILDNER von STEINBURG S;
FUSCH C; HESSE V
Analyse des Neugeborenenkollektivs der Jahre 1995-1997 der
Bundesrepublik Deutschland, 9. Mitteilung: Durchschnittliche
Geburtsgewichte, Rate Neugeborener mit niedrigem und hohem
Geburtsgewicht und Frühgeborenenraten unter Berücksichtigung der
einzelnen Bundesländer in Deutschland
Geburtsh Frauenheilk 2005;65:474-481
19. APGAR V
Proposal for a new method of evaluation of the newborn infant Anesth Anal.
1952;32:260-62
20. HOFFMANN B
Crashkurs Pädiatrie
Urban und Fischer 2003
21. WHO (1971)
Certain causes of perinatal morbidity and mortality.(XV).Geneva
22. HESSISCHER LANDTAG; 16. WAHLPERIODE
Drucksache 16/4145, Ausgegeben am 30. Juni 2005
23. VOIGT M; SCHNEIDER KTM; JÄHRIG K
Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik
Deutschland, Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von
Neugeborenen
Geburtsh. Und Frauenheilk. 1996; 56:550-558
24. VOIGT M; FRIESE K; SCHNEIDER KTM; JORCH G; HESSE V
Kurzmitteilung zu den Perzentilcurven für die Körpermaße der
Neugeborenen
Geburtsh. Und Frauenheilk. 2002; 62:274-276
25. HOKKEN-KOELEGA AC; STIJNEN T; DE RIDDER MA; DE MUINCK
KEIZER-SCHRAMA SM; WOLFF ED; DE JONG MC et al.
Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal
transplant
Lancet 1994; 143:1313-1317
26. GERHARZ E W; RUBENWOLF P; GORDJANI N; VOSS L D
Größenwahn? Die psychosozialen Konsequenzen von Kleinwuchs
Deutsches Ärzteblatt 100 2003;14:A-925
27. KURTZ D
Wall Street Journal, 25 November 1969

-
28. VOSS LD
Short stature: does it matter? A review of the evidence
J Med Screen 1995;2:130-132
29. MARTEL LF; BILLER HB
Stature and stigma. The biopsychosocial development of short males
Lexington: DC Heath, 1987
30. WÜHL E; HAFFNER D; OFFNER G; BROYER M; van't HOFF W; MEHLS O;
European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with
Nephropathic Cystinosis
Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic
cystinosis
J Pediatr. 2001;138(6):880-7
31. SCHAEFER F; WINGEN A-M; HENNICKE M; RIGDEN S; MEHLS O
Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to
congenital renal disorder. European Study Group for Nutritional Treatment of
Chronic Renal Failure in Childhood
Pediatr. Nephrol. 1996; 10:288-293
32. ABITBOL CL; ZILLERUELO G; MONTANE B; STRAUSS J
Growth of uremic infants on forced feeding regimens
Pediatr. Nephrol 1993; 7(2):173-177
33. RIZZONI G; BASSO T; SETARI M
Growth in children with chronic renal failure on conservative treatment
Kidney Int 1984; 26:52-58
34. OREJAS G; SANTOS F; MALAGA S; REY C; COBO A; SIMARRO M
Nutritional status of children with moderate chronic renal failure
Pediatr Nephrol 1995;9:52-56
35. STENVINKEL P; HEIMBÜRGER O; PAULTRE F; DICZFALUSY U; WANG T;
BERGLUND L; JOGESTRAND T
Strong association between malnutrition, inflammation and arteriosclerosis in
chronic renal failure
Kidney Int. 1999; 55(5):1899-1911
36. ALLON M; DEPNER TA; RADEVA M; BAILEY J; BEDDHU S; BUTTERLY D;
COYNE DW; GASSMAN JJ; KAUFMAN AM; KAYSEN GA; LEWIS JA;
SCHWAB SJ; HEMO Study Group
Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalisation and
death: Results of the HEMO study
J. Am Soc Nephrol. 2003;14(7):1863-1870

-
37. FINE RN; STABLEIN D
Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS transplant registry
Pediatr Nephrol 2005;20:404-408
38. HAFFNER D; SCHAEFER F; NISSEL R; WÜHL E; TÖNSHOFF B; MEHLS O
for the German Study Group for Hormon Treatment in Chronic Renal Failure
Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure
N Engl J Med 2000;343:923-30
39. LARGO RH; LATAL-HAJNAL B
„Natural history“ des frühkindlichen Wachstums
Monatsschr Kinderheilkd 2003(Suppl1) 151:47-53
40. GOLDENBERG RL; HUDDLESTON JF; NELSON KG
Apgar scores and umbilical arterial pH in preterm newborn infants
Am J Obstet Gynecol. 1984;149(6):651-654
41. HEGYI T; CARBONE T; ANWAR M; ØSTFELD B; HIATT M; KOONS A;
PINTO-MARTIN J; PANETH N
The APGAR Score and its components in the Preterm Infants
Pediatr 1998;101:77-81
42. CASEY BM; McINTIRE DD; LEVENO KJ
The Continuing Value of the Apgar Score for the Assessment of Newborn Infants
N Engl J Med 2001;344(7):467-471
43. WOOD NS; COSTELOE K; GIBSON AT; HENNESSY EM; MARLOW N;
WILKINSON AR; for the EPICure Study Group
The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F492-F500
44. LUO ZC; ALBERTSSON-WIKLAND K; KARLBERG J
Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age
Pediatrics 1998;102(6):E72
45. KARLBERG J; ALBERTSSON-WIKLAND K
Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height
Pediatr Res. 1995;28(5):733-739

-
46. ARYA AD
Small for gestation and growth hormone therapy
Indian J Pediatr 2006;73(1):73-8
47. BRANDT I; STICKER EJ; GAUSCHE R; LENTZE MJ
Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood
J Pediatr 2005;147:662-668
48. PENG Y; HUANG B; BIRO F; FENG L; GUO Z; SLAP G
Outcome of low birthweight in China: a 16-year longitudinal study
Acta Paediatr. 2005 Jul;94(7):843-9
49. HEDIGER ML; OVERPECK MD; MAURER KR; KUCZMARSKI RJ; McGLYNN A; DAVIS WW
Growth of infants and young children born small or large for gestational age: Findings from the third national health and nutrition examination survey
Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:1225-1231
50. FORD GW; DOYLE LW; DAVIS NM; CALLANAN C
Very low birth weight and growth into adolescence
Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Aug;154(8):778-84
51. HACK M; SCHLUCHTER M; CARTER L; RAHMAN M; CUTTLER L; BORAWSKI E
Growth of very low birth weight infants to age 20 years
Pediatr. 2003;112;30-38
52. MONSET-COUCHARD M; de BETHMANN O; RELIER J-P
Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F310-F314
53. DIEKMANN M; GENZEL-BOROVICZNEY O; ZOPPELLI L; VON POBLOTZKI M
Postnatal growth curves for extremely low birth weight infants with early enteral nutrition
Eur J Pediatr. 2005;164(12):714-23
54. DE CURTIS M; RIGO J
Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants
Acta Paediatr. 2004;93(12):1563-8

-
55. VAN PAREREN YK; DUIVENVOORDE HJ; SLIJPER FSM; KOOT HM;
HOKKEN-KOELEGA ACS
Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone
therapy in children born small for gestational age
J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5295-5302
56. LUNDGREN EM; CNATTINGIUS S; JONSSON B; TUVEMO T
Intellectual and psychological performance in males born small for gestational
age with and without catch-up growth
Pediatr Res 50(1):91-96
57. BRANDT I; STICKER EJ; LENTZE MJ
Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for age
preterm infants and mental development to adulthood
J Pediatr. 2003;142(5):463-468
58. HOKKEN-KOELEGA A; VAN PAREREN Y; ARENDS N
Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head
circumference in children born small for gestational age
Horm Res 2005;64(3):95-99
59. KARLBERG J; SCHAEFER F; HENNICKE M; WINGEN A-M; RIGDEN S;
MEHLS O
Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. European
Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood
Pediatr. Nephrol. 1996; 10:283-287
60. ABITBOL CL; ZILLERUELO G; MONTANE B; STRAUSS J
Growth of uremic infants on forced feeding regimens
Pediatr. Nephrol 1993; 7(2):173-177
61. VAN DYCK M; BILEM N; PROESMANS W
Conservative treatment for chronic renal failure from birth: a 3-year follow-up
study
Pediatr Nephrol 1999; 13:865-869
62. ENGLUND MS; TYDEN G; WIKSTAD I; BERG UB
Growth impairment at renal transplantation – a determinant of growth and final
height
Pediatr Transplant 2003; 7:192-199
63. BETTS PR; MAGRATH G
Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency
Br Med J 1974; 2:189-193

-
64. FOREMAN JW; CHAN JC
Chronic renal failure in infants and children
J Pediatr 1988; 113:793-800
65. FIVUSH BA; JABS K; NEU AM; SULLIVAN EK; FELD L; KOHAUT E et al.
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
66. FURTH SL; STABLEIN D; FINE RN; POWE NR; FIVUSH BA
Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
Pediatrics 2002; 109:909-913
67. ISMAILI K; SCHURMANS T; WISSING KM; HALL M; VAN AELST C; JANSSEN F
Early prognostic factors of infants with chronic renal failure caused by renal dysplasia
Pediatr Nephrol 2001; 16:260-264
68. ROSILIO M; CAREL JC; ECOSSE E; CHAUSSAIN JL; on behalf of the 0908 Lilly Study Group
Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH
European Journal of Endocrinology 2005; 152:835-843
69. DAHLGREN J; ALBERTSSON WIKLAND K; on behalf of the swedish study group for growth hormone treatment
Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone
Pediatr Res 2005;57(2):216-222
70. KLEINKNECHT C; BROYER M; HUOT D; MARTI-HENNEBERG C; DARTOIS A
Growth and development of nondialyzed children with chronic renal failure
Kidney Int 1983; 24:40-47
71. REES L; RIGDEN SP, A; WARD G, M
Chronic renal failure and growth
Arch Dis Child 1989; 64:573-577
72. REES L; GREENE SA; ADLARD P; JONES J; HAYCOCK GB; RIGDEN SP et al.
Growth and endocrine function after renal transplantation
Arch Dis Child 1988; 63:1326-1332

-
73. FENNELLS RS; MOLES M; IRAVANI A; WALKER RD; PFAFF W; HOWARD RJ et al.
Growth in children following kidney transplantation
Pediatr Nephrol 1990; 4:335-339
74. FINE RN
Growth post renal-transplantation in children: lessons from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)
Pediatr Transplant 1997; 1:85-89
75. TYDEN G; BERG U; BOHLIN AB; SANDBERG J
Renal transplantation in children less than two years old
Transplantation 1997; 63:554-558
76. QVIST E; MARTTINEN E; BONNHOLM K; ANTIKAINEN M; JALANKO H; SIPILA I et al.
Growth after renal transplantation in infancy or early childhood
Pediatr Nephrol 2002; 17:438-443
77. ARGENTE J
Diagnosis of late puberty
Horm Res 1999; 51 Suppl 3:95-100
78. NISSEL R; BRAZDA I; FENEBERG R; WIGGER M; GREINER C; QUERFELD U et al.
Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height
Kidney Int 2004; 66:792-800
79. SCHAEFER F; SEIDEL C; BINDING A; GASSER T; LARGO RH; PRADER A et al.
Pubertal growth in chronic renal failure
Pediatr. Res. 1990; 28:5-10
80. SCHÄRER K; SCHAEFER F; TROTT M et al.
Pubertal development in children with chronic renal failure
In: "Growth and Endocrine Changes in Children and Adolescents with Chronic Renal Failure Pediatric and Adolescent Endocrinology" Schärer K ed Karger Basel 1989; pp. 151-168
81. HAFFNER D; SCHAEFER F; NISSEL R; WÜHL E; TÖNSHOFF B; MEHLS O for the German Study Group for Hormon Treatment in Chronic Renal Failure
Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure
N Engl J Med 2000;343:923-30

-
82. ANDRE JL; BOURQUARD R; GUILLEMIN F; KRIER MJ; BRIANCON S
Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone
Pediatr Nephrol 2003; 18:685-691
83. LEITCH I
Growth and health 1951
Int J Epidemiol 2001, 30:212-216
84. GUNNELL DJ; DAVEY SMITH G; HOLLY JMP; FRANKEL S
Leg length and risk of cancer in the Boyd orr cohort
Br Med J 1998;317:1350-51
85. ELLIS D
Growth and renal function afte steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants
Pediatr Nephrol 2000; 14:689-694
86. TEJANI A; FINE R; ALEXANDER S; HARMON W; STABLEIN D
Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation.
The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
J Pediatr. 1993; 122:397-402
87. VAN DIEMEN-STEENVOORDE R; DONCKERWOLCKE RA; BRACKEL H; WOLFF ED; DE JONG MCJW
Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation
J Pediatr. 1987; 110:351-356
88. MAXWELL H; HAFFNER D; REES L
Catch-up growth occurs after renal transplantation in children of pubertal age
J Pediatr 1998; 133:435-440
89. HOKKEN-KOELEGA AC; STIJNEN T; DE RIDDER MA; DE MUIJNCK KEIZER-SCHRAMA SM; WOLFF ED; DE JONG MC et al.
Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant
Lancet 1994; 143:1313-1317

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. H. H. Ehrich für die Möglichkeit in der Abteilung Pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen des Zentrums für Kinderheilkunde, Humangenetik und Dermatologie der Medizinischen Hochschule Hannover meine Doktorarbeit durchführen zu können.

Für die Bereitstellung des interessanten Themas und die exzellente fachliche Betreuung der Arbeit möchte ich mich bei Miroslav Živičnjak, PhD und Dr. Doris Franke bedanken. Ihre permanente Bereitschaft die erzielten Ergebnisse zu diskutieren und neue Ideen zu entwickeln, sowie ihre konstruktive Kritik und ihre Anregungen haben die Arbeit erst in dieser Form ermöglicht.

Ohne das Einverständnis und die Mithilfe der Eltern und Patienten wäre diese Arbeit aber nicht möglich gewesen. Ein herzliches Dankeschön dafür.

Sanny Haase möchte ich für die sehr gute und freundschaftliche Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe danken. Allen MitarbeiterInnen der nephrologischen Ambulanz und des KfH (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.) danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Brunhild Völker, die mich in den vergangenen Jahren auch und gerade in Krisenzeiten moralisch unterstützt haben.

Meinem guten Freund Aydin Öz danke ich, dass er sich die Mühe gemacht hat die gesamte Arbeit gegenzulesen.

Bei meinen Freunden Michael Geisler, Marie-Louise Möller, Katja Helm, Helge Schacht, Tosporn Schulz, Melanie Steinert und der „Lindhorster-Clique“ möchte ich mich für die moralische Unterstützung und die vielen Ablenkungen während so mancher Durststrecke bedanken. Und den vielen anderen, die bisher nicht genannt wurden vielen Dank für die vielen kleinen netten Momente in den letzten Jahren!

8 Lebenslauf

SINA VÖLKER

* 09.01.1981

AUSBILDUNGSWEG

2000	Wilhelm-Busch-Gymnasium Stadthagen Abschluss: Abitur
09/2000 – 03/2007	Studium der Medizin Medizinische Hochschule Hannover
03/2003	Ärztliche Vorprüfung
03/2006	Eintritt ins Praktische Jahr
06/2007	2. Staatsexamen nach neuer AppO

PRAKTISCHE TÄTIGKEIT

FAMULATUREN

08/2003	Pädiatrie Abt. für Pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover
08/2004	Anästhesie Städt. Krankenhaus Clementinenhaus, Hannover
04/2005	Pädiatrie Kinderarztpraxis Dr. Schaub, Hannover
07/2005	Pädiatrie/Neonatologie Abt. für Neonatologie, Kinderkrankenhaus auf der Bult Hannover
08/2005	Pädiatrie Princess Margaret Childrens Hospital Perth, Australien

PRAKTISCHES JAHR

03/2006 – 07/2006	Chirurgie Spital Laufenburg des Gesundheitszentrum Fricktal, Schweiz
07/2006 – 11/2006	Pädiatrie Kreiskrankenhaus Uelzen
11/2006 – 03/2007	Innere Medizin Klinikum Hannover Nordstadt

EHRENAMTLICHE TÄTIGKEITEN

1998 - 2004	Organisation von Jugendfreizeiten der evangelischen Jugend
2000 - 2005	Mitglied der Landesjugendkammer der ev. Jugend Schaumburg Lippe
02/2003 – 01/2006	Studierendenparlament der MHH
04/2003 – 03/2005	Studienkommission der MHH
05/2003 – 05/2004	National Officer of Medical Education (NOME) der Bundesvertretung für Medizinstudierende in Deutschland (BVMD)
02/2003 – 01/2006	Mitglied bei „Mit Sicherheit Verliebt“, Projekt der BVMD
02/2003 – 01/2006	Mitglied beim „Teddybär-Krankenhaus“, Projekt der BVMD

DISSERTATION

05/2003 – 09/2007	Abteilung Pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen der MHH, Leiter: Prof. Dr. J.H.H. Ehrich
-------------------	--

BESONDERE KENNTNISSE

09/2002 – 03/2003	Tutor Kurse Anatomie und Physiologie
2002 - 2005	Nichtexaminierte Pflegekraft Klinikum Hannover, Oststadt Krankenhaus
	EDV: Gute Kenntnisse in Word, SPSS, Excel
	Sprachen: Gute Englischkenntnisse (Wort und Schrift)

INTERESSEN

Sport: Schwimmen, Klettern, Segeln

Hannover, Oktober 2007

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Differentes Längenwachstum von Kindern und Jugendlichen mit angeborener, hereditärer und erworbener Niereninsuffizienz“ in der Abteilung Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen des Zentrums für Kinderheilkunde, Humangenetik und Dermatologie unter Betreuung von PhD Miroslav Živičnjak und Dr. med. Doris Franke ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, Oktober 2007

Sina Völker