

Mascha Lang

Dr. med.

## **Referenzwerte für Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz.**

Geboren am 05.04.1967 in Wiesbaden

Reifeprüfung am 19.06.1986 in Leinfelden-Echterdingen

Studiengang Fachrichtung Medizin vom SS 1987 bis SS 1994

Physikum am 05.04.1989 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Mannheim und Basel/CH

Staatexamen am 13.05.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Schaefer

Trotz der hohen Prävalenz und des grossen therapeutischen Interesses für Minderwuchs bei Kindern mit CNI fehlten bisher systematische Untersuchungen über das spontane Wachstumsverhalten dieser Patienten. Einzelne Studien untersuchten Gruppen von bis zu 34 Kinder über einen Zeitraum von bis zu 7 Jahren. Vergleichbare Ergebnisse, die auf einem ähnlich großen Datenpool wie die vorliegende Studie basieren, gab es bisher nicht. Zwar lieferten die vorhergehenden Untersuchungen Informationen über den typischen Verlauf des Wachstums bei CNI, jedoch mit relativ großen Schwankungsbreiten und Ungenauigkeiten bedingt durch die niedrigen Fallzahlen. Wir sammelten daher retrospektiv von insgesamt 426 präpubertären CNI-Patienten Daten über Wachstum und verschiedene biochemische Parameter im longitudinalen Verlauf. Die Daten wurden in den ersten beiden Lebensjahren in dreimonatlichen Intervallen, später in sechsmonatlichen Abständen aufgezeichnet.

Zunächst wurde das Datenmaterial entsprechend der Grunderkrankung in Patientengruppen mit angeborenen, hypo-/dysplastischen Nierenerkrankungen sowie erworbenen Nephropathien unterteilt. Die Patienten mit *angeborenen Nierenerkrankungen* wurden nach 3 verschiedenen Ansätzen analysiert:

1. Es wurden Perzentilenkurven sowohl für die Körpergrösse als auch für die aktuelle Wachstumsgeschwindigkeit erstellt, die das durchschnittliche Wachstumsverhalten sowie dessen Streubreite bei Patienten mit angeborenen Nephropathien wiedergeben. Da in der präpubertären Population weder Geschlechts- noch ethnische Unterschiede im Wachstumsverhalten beobachtet wurden, konnte die Population ohne weitere Unterteilungen analysiert und so valide Perzentilenkurven erstellt werden. Der Vergleich

mit Referenzperzentilen gesunder Kinder zeigte einen starken Abfall der relativen Körpergröße innerhalb der ersten 1.5 Lebensjahre, gefolgt von einem perzentilenparallelen Wachstum in der weiteren präpubertären Kindheit. Einen wesentlichen Einflussfaktor auf den Grad der Wachstumsverzögerung stellte die globale Nierenfunktion (gemessen als glomeruläre Filtrationsrate) dar: Patienten mit einer GFR unter 25 ml/min./1.73 m<sup>2</sup> wiesen zu jedem Zeitpunkt etwas geringere jährliche Wachstumsraten als Patienten mit einer weniger ausgeprägten Nierenfunktionseinschränkung auf, was zu einer durchschnittlichen Grössendifferenz zwischen Patienten mit schlechterer und besserer durchschnittlicher Nierenfunktion von ca. 6 cm im Alter von 10 Jahren führte.

2. Die ausgeprägte Wachstumsretardierung innerhalb der ersten 3 Lebensjahre veranlasste uns,

mit Hilfe eines mathematischen Modells (Infancy -Childhood -Puberty -Modell) die Dynamik dieser frühkindlichen Wachstumsverzögerung detailliert zu analysieren. Es zeigte sich, daß etwa 1/3 des im Alter von 3 Jahren erworbenen Wachstumsdefizits noch während der Fötalperiode, 1/3 während der ersten postnatalen Lebensmonate und 1/3 zu Beginn des 2. Lebensjahres erworben wird. Hierbei wirken sich vor allem ein verspäteter Beginn der "Childhood"-Wachstumsphase und/oder ein Rückfall aus der "Childhood"- in die "Infancy"-Wachstumsphase negativ auf die Grössenentwicklung aus. Die Ursachen für diese Störungen dürften auf der bei Säuglingen ausgeprägten urämischen Anorexie, der metabolischen Azidose und Elektrolytungleichgewichten sowie zu Beginn des 2. Lebensjahres in einer gestörten Aktivierung des Wachstumshormon-abhängigen Wachstums beruhen.

3. Zur Evaluierung weiterer das kindliche Wachstum beeinflussender Faktoren wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt, die ab dem 2. Lebensjahr die GFR als konstanten Prediktor der relativen Wachstumsraten identifizierten. Bei Säuglingen war auch der Serum-Albumin-Wert als Marker des Ernährungszustandes signifikant mit dem Wachstum korreliert.

Im Hinblick auf die Erforschung der multifaktoriellen Genese des renalen Minderwuchses bzw. der Auswirkungen verschiedener Therapien bergen die zusammengetragenen Daten sicher noch umfangreiche weitere Informationen. Unter den beobachteten Kinder waren z.B. auch Kinder, die ab einem gewissen Zeitpunkt mit einem Dialyseverfahren behandelt wurden bzw. einer Nierentransplantation zugeführt wurden. Ab diesem Zeitpunkt gingen die weiter erhobenen Daten nicht mehr in die vorliegende Studie ein. Interessant wäre jedoch sicherlich auch die Auswertung der weiteren Verlaufsbeobachtung des Wachstumsverhaltens bzw. der Grad der Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Perzentilen.

Die Analyse der Patienten mit *erworbenen Nephropathien* zeigte ein pathologisches Wachstumsverhalten mit Beginn der chronischen Niereninsuffizienz. Hierbei entwickelte sich der Wachstumsrückstand um so schneller, je grösser die Kinder bei Beginn der Niereninsuffizienz im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern waren. Der Vergleich des Wachstumsverhaltens von Patienten mit hypoplastischen mit solchen mit erworbenen Nephropathien zeigte, daß sich aufgrund der stärkeren Wachstumsbeeinträchtigung bei erworbenen Nierenerkrankungen die Unterschiede der absoluten Körpergrösse zwischen den beiden Gruppen in der Regel innerhalb weniger Jahre verwischen.

Weiterführende Studien sollten sich nach Erweiterung des Datenpools der Untersuchung der Unterschiede im Wachstumsverhalten bei den verschiedenen Grunderkrankungen sowohl bei Kindern mit erworbenen als auch mit angeborenen Nephropathien widmen. Sicher werden die Perzentilenkurven wie in der Untersuchung von Van Dyck et al. (166) auch bei weiteren zukünftigen prospektiven Studien zur Beurteilung neuer Therapiekonzepte als Standardwerte dienen können.