

Diplomarbeit

Die chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter

Eine Literaturrecherche mit dem Kernthema

Behandlungsmöglichkeiten

eingereicht von

Ezgi Ocak

Mat.Nr.: 0210071

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Gleichheitsgrundsatz

Um nicht den Lesefluss durch eine ständige Nennung beider Geschlechter zu stören, wird entweder eine geschlechtsneutrale Formulierung verwendet oder es wird nur eines der beiden Geschlechter angegeben. Im letzteren Fall sind selbstverständlich beide Geschlechter gemeint.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich beim Herrn Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Weiters danke ich Dr. med. univ. Franz X. Wehle und Dr. med. univ. Romana Klasinc, weil sie im Rahmen der Bearbeitung der Diplomarbeit stets mit Rat zur Seite standen.

Während meinem Studium versuchten meine Schwester und mein Bruder mir in jeder Hinsicht zu helfen. Danke!

Ebenfalls gilt mein Dank meinen Eltern, da ich von Ihnen eine permanente Unterstützung meiner Ausbildung im Zuge des Medizinstudiums erhielt.

Zusammenfassung

Im ersten Teil der Diplomarbeit werden die Grundlagen der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter beschrieben, wogegen im zweiten, methodischen Teil deren unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten aufgelistet werden. Als Basis der Diplomarbeit wurden vor allem die aktuellen Studien und die Lehrbücher verwendet. Allerdings müssen in der Zukunft weitere Studien im Kindesalter durchgeführt werden, um die chronische Niereninsuffizienz besser zu verstehen und zu behandeln.

Laut der Literatur ist die chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter eine Rarität. Ätiologisch existieren Unterschiede der chronischen Niereninsuffizienz zwischen den Erwachsenen und den Kindern. Die Ursachen im Erwachsenenalter sind vor allem der Diabetes mellitus und die Hypertonie, wohingegen im Säuglings- bzw. Kindesalter eher die Fehlbildungen der Nieren und der ableitenden Harnwege sowie die Glomerulonephritiden eine zentrale Rolle spielen.

Die Folgen der nierenschädigenden Grunderkrankungen sind rasant. Fast alle Organsysteme sind im Laufe der Erkrankung betroffen. Durch den Verlust der Nierenfunktion kommt es zu der renalen Anämie, der urämischen Kardiomyopathie und/oder der urämischen Enzephalopathie.

Die chronische Niereninsuffizienz führt zusätzlich bei den Kindern zu der Wachstumsstörung, der Pubertas tarda sowie den Skelettdeformitäten. Im Rahmen der chronischen Nierenerkrankung sind die niereninsuffizienten Kinder weiters aufgrund der irreversiblen Erkrankung und der ständigen therapeutischen Maßnahmen überlastet.

Nichtsdestotrotz, ist es von immenser Wichtigkeit die Erkrankung frühzeitig zu erkennen, und mit den entsprechenden progressionshemmenden Maßnahmen oder der Nierenersatztherapie rechtzeitig zu beginnen. Um das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz zu verhindern, werden vor allem Antihypertensiva, Lipidsenker und Erythropoetin angewandt. Allerdings ist im terminalen Stadium der Niereninsuffizienz die Nierentransplantation indiziert. Letztere ermöglicht ein besseres Überleben mit einer wesentlich besseren Lebensqualität.

Abstract

In the first part of the thesis are described the basics of chronic renal failure in children, whereas in the second, methodological part their different treatment options are listed. As the basis of the thesis were used, especially the current studies and the textbooks. However, in the future further studies in childhood must be conducted to understand and to treat the chronic renal failure better.

According to the literature the chronic renal failure in childhood is a rarity. Etiological exist differences of chronic renal insufficiency between adults and children. The causes in adults are, especially diabetes mellitus and hypertension, whereas in infancy or childhood more likely the malformations of the kidneys and urinary tract as well as the glomerulonephritides play a central role.

The consequences of chronic kidney disease are rapid. Almost all organ systems are affected in the course of the disease. Due to the loss of the kidney function, it comes to the renal anemia, the uremic cardiomyopathy and/or the uremic encephalopathy.

Chronic renal failure guides in addition in the children to growth disorder, puberty tarda and skeletal deformities. Under the chronic kidney disease, the renal insufficient children further are overloaded, because of the irreversible disease and the constant therapeutic measures.

Nevertheless, it is of immense importance to recognize early the disease, and to begin the appropriate inhibiting progression measures or renal replacement therapy in time. To prevent the progression of chronic renal failure, especially antihypertensive drugs, lipid-lowering agents and erythropoietin are used. However, in the terminal stage of renal failure, kidney transplantation is indicated. The latter allows a better survival with a significantly better quality of life.

Inhaltsverzeichnis

GLEICHHEITSGRUNDSATZ	II
DANKSAGUNGEN.....	III
ZUSAMMENFASSUNG.....	IV
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNISABKÜRZUNGEN.....	VI
ABKÜRZUNGEN	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
EINLEITUNG	1
1.1 DEFINITION	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE	1
1.3 ÄTIOLOGIE	1
1.4 STADIEN	2
1.5 PATHOGENESE	2
1.6 FOLGEERSCHEINUNGEN	4
1.7 PROGRESSION	4
1.8 KLINIK	5
1.8.1 Allgemeine Symptome:	6
1.8.2 Renale Störungen.....	6
1.8.3 Metabolische Störungen	7
1.8.4 Verzögerte Pubertätsentwicklung.....	10
1.8.5 Neurologische Störungen	11
1.8.6 Endokrine Störungen	12
1.8.7 Renale Osteopathie.....	15
1.8.8 Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	17
1.8.9 Psychosoziale Störungen	20
1.9 DIFFERENTIALDIAGNOSE	21
1.10 DIAGNOSTIK.....	21
1.10.1 Labor	22
1.10.2 Bildgebende Verfahren	25
1.11 PROGNOSE.....	25
1.12 PRÄVENTION	26
2 MATERIAL UND METHODEN	27
3 ERGEBNISSE – RESULTATE.....	28
3.1 BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN	28
3.1.1 Ernährungsumstellung.....	29
3.1.2 Medikamentöse Behandlung.....	30

3.1.3	<i>Nierenersatztherapie</i>	43
4	DISKUSSION	50
5	LITERATURVERZEICHNIS	54
	LEBENS LAUF	64

Abkürzungen

↓	Hemmer
Abb.	Abbildung
ACE-inhibitor	angiotensin-converting-enzyme-inhibitor
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body mass index
CRP	C-reaktives Protein
EPO	Erythropoetin
ET1	Endothelin 1
FGF 23	fibroblast growth factor 23
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRH	gonadotropin-releasing-hormon
HDL	high density lipoprotein
hGH	human growth hormon
HOMAR-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance
IGF-1	insulin like growth factor-1
IGFBF-1/2	insulin like growth factor binding protein-1/2
k	Korrekturfaktor
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
Krea	Kreatinin
LDL	low density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LVH	left ventricular hypertrophy
LVM index	left ventricular mass index
Non-DHP CCP	non dihydropyridine calcium channel blockers
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like1
P reduction	serum phosphate reduction
PAI	plasminogen activator inhibitor
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RBC	red blood cells
S-crea	Serumkreatinin
SLE	systemischer Lupus erythemathodes
Tab.	Tabelle
TGF β	transforming growth factor β
TIMP	tissue inhibitors of metalloproteinases
V.	Vena
VLDL	very low densitiy lipoprotein

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM (12).....	3
ABBILDUNG 2: PATHOPHYSIOLOGIE SOWIE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DER HYPERTONIE UND DER PROTEINURIE (14).....	4
ABBILDUNG 3: WIRKUNG VON ERYTHROPOETIN AUF DIE ERYTHROPOESE (48).....	14
ABBILDUNG 4: ENTSTEHUNG VON VITAMIN D (52)	15
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ENTWICKLUNG DER RENALEN OSTEODYSTROPHIE (57) ..	16
ABBILDUNG 6: TYPISCHES ERSCHEINUNGSBILD BEI RENALER OSTEOPATHIE MIT 21 JAHREN OHNE THERAPEUTISCHE GABE VON VITAMIN D (CALCITRIOL) (60).....	17
ABBILDUNG 7: WIRKUNGEN VON SOMATOTROPIN	35
ABBILDUNG 8: DAS RAAS UND DIE ACE-HEMMER (112).....	39
ABBILDUNG 9: BRESCIA-CIMINO-FISTEL: ANASTOMOSE ZWISCHEN ARTERIA RADIALIS UND VENA CEPHALICA (129).....	45
ABBILDUNG 10: DIE PERITONEALDIALYSE (133)	47

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: URSACHEN DER UNEMPFINDLICHKEIT GEGENÜBER DEM GROWTH HORMON (43)	12
TABELLE 2: URSACHEN DES RENALEN MINDERWUCHSES BEI DEN KINDERN MIT DER CHRONISCHEN NIERENERKRANKUNG	13
TABELLE 3: RISIKOFAKTOREN FÜR KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE BEI DEN KINDERN	18

Einleitung

1.1 Definition

Die chronische Niereninsuffizienz ist die irreversible Unfähigkeit der Niere harnpflichtige Substanzen aufgrund einer Destruktion des Nierenparenchyms auszuschcheiden (1). Von einer Niereninsuffizienz wird ab einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 80% der Altersnorm gesprochen, die schließlich mit einem Anstieg des Serumkreatinins einhergeht (2).

1.2 Epidemiologie

In Deutschland gelangen 5 von 1 Million der Kinder unter dem 15. Lebensjahr jährlich in das terminale Stadium der chronischen Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz beträgt in Europa und Kanada unter dem 15. Lebensalter ungefähr 3,5 bis 10 Neuerkrankungen/Jahr/1 Million (3).

1.3 Ätiologie

Je nach dem Lebensalter kommen verschiedene Ursachen infrage (4). Als Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz bei den Erwachsenen sind besonders die diabetische Nephropathie oder die Hypertonie zu nennen (5). Im Kindesalter können ätiologisch in circa 70% der Fälle Fehlbildungen der Nieren und des Harntraktes zugrunde liegen, insbesondere Hypoplasien und Dysplasien. Für die Entstehung der Niereninsuffizienz sind auch die erworbene Nierenerkrankungen, vor allem die chronischen Glomerulonephritiden oder das hämolytisch-urämische Syndrom verantwortlich (6). Andere Erkrankungen, die in der Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter eine bedeutende Rolle spielen können, sind die Nierenagenesie, die neurogene Blase, die Systemerkrankungen (SLE), die zystische Nierenerkrankungen (polyzystische Nierenerkrankungen, Nephronophthise), der Alport Syndrom oder die Stoffwechselerkrankungen (Zystinose oder Oxalose) (7).

1.4 Stadien

Das Stadium wird durch die glomeruläre Filtrationsrate bestimmt (8):

Stadium 1: GFR >90 ml/min/1,73m²: verursacht durch eine Nierenschädigung

Stadium 2: GFR 60-90 ml/min/1,73m²: oft keine Symptome zu eruieren

Stadium 3: GFR 30-59 ml/min/1,73m²: mäßige Niereninsuffizienz

Stadium 4: GFR 15-29 ml/min/1,73m²: fortgeschrittene Niereninsuffizienz

Stadium 5: GFR <15 ml/min/1,73m²: terminale Niereninsuffizienz (end stage renal failure)

= Urämie

1.5 Pathogenese

Ein zahlenmäßiges Absinken der Nephrone der Niere bedingt die kompensatorische Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate der intakten Nephrone. Letztere wird durch die Hyperperfusion über die Vasodilation der afferenten Arteriole, die Erhöhung des intraglomerulären Drucks über die Dehnung der afferenten Arteriole sowie der Vasokonstriktion der efferenten Arteriole der Niere und die Steigerung des Filtrationskoeffizienten über die Größenzunahme der Glomeruli bewerkstelligt. Die Kompensationsmechanismen fördern folglich die Zerstörung und die Vermehrung der Endothel-, Meseangialzellen und der Podozyten in Kombination mit der vermehrten Produktion der mesangialen Matrix, was von der Filtrationsstörung, der tubulointerstitielle Entzündung und der Fibrose gefolgt wird.

Für diese Veränderungen in der Niere mit der anschließenden Glomerulosklerose und der tubulointerstitiellen Fibrose spielen die gesteigerte Produktion von den Prostaglandinen, von Angiotensin II und der growth factors eine zentrale Rolle (9; 10).

Laut der aktuellen Studien verursacht die intraglomeruläre Hypertonie im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz durch die Erhöhung des Filtrationsdrucks eine Proteinurie, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimuliert. Durch das RAAS wird in weiterer Folge das Angiotensin II gebildet (siehe Abb. 1) (11).

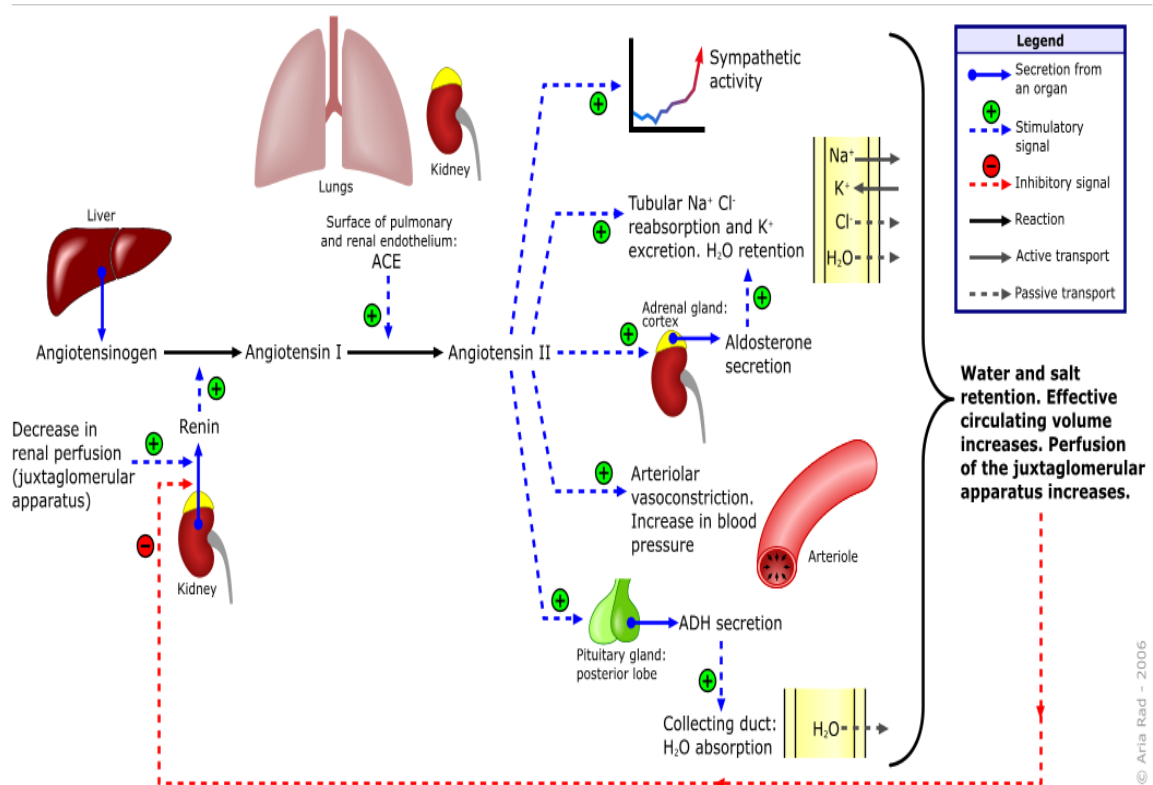


Abbildung 1: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (12)

Die Ausschüttung von Angiotensin II löst ein Einwandern von Endothelzellen und der vaskulären Muskelzellen inklusive der Größenzunahme und der Vermehrung der vaskulären Muskelzellen und der Mesangialzellen aus. Zusätzlich bedingt das Angiotensin II die Ausschüttung von diversen Wachstumsfaktoren (fibroblast growth factors, platelet-derived-growth factor, transforming-growth-factor- β , plasminogen activator inhibitor-1), die wiederum in der Folge zu einer Fibrose führen. Die Kenntnis dieser beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen machte es möglich, die Progression der chronischen Niereninsuffizienz mittels verschiedene Antihypertensiva, Statine und Erythropoetin zu verhindern (siehe Abb. 2) (13).

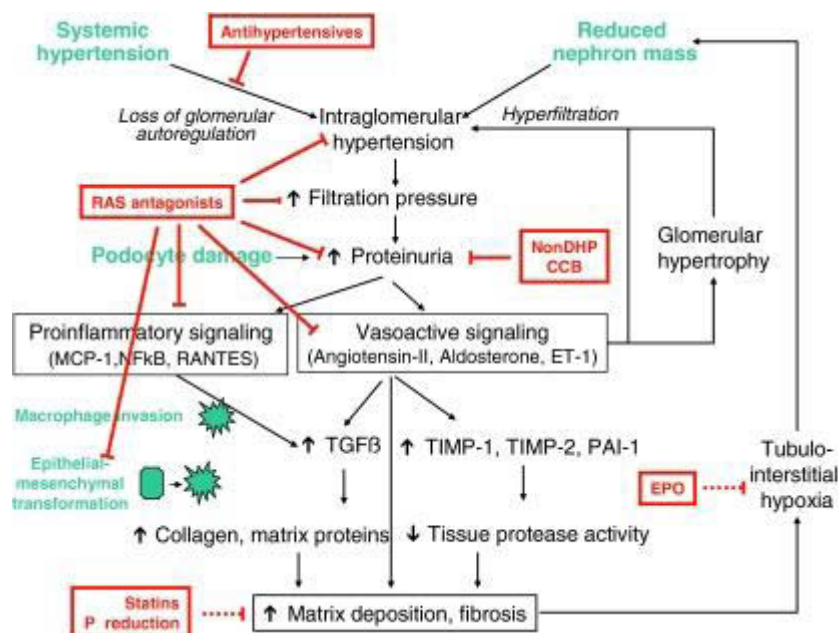


Abbildung 2: Pathophysiologie sowie Behandlungsmöglichkeiten der Hypertonie und der Proteinurie
(14)

1.6 Folgeerscheinungen

Die Einschränkung der inkretorischen Funktion der Niere geht mit der renalen Anämie aufgrund der verminderten Produktion von Erythropoetin und mit der renalen Osteodystrophie durch die verminderte renale Bildung von 1,25-Dihydroxycalciferol einher (15). Weiters werden Prostaglandine und Renin nicht mehr in ausreichender Menge synthetisiert. Die herabgesetzte exkretorische Nierenfunktion hat eine verminderte Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen im Blut zur Folge, was schließlich zur Azotämie führt. Es werden auch unter anderem eine Imbalance der Natrium- bzw. Kaliumkonzentrationen und des Säure-Basen-Haushalts beobachtet (16).

1.7 Progression

Falls die glomeruläre Filtrationsrate unter 50% des Normalwertes fällt, leitet dies zur Progredienz der Erkrankung (17). Die kindliche chronische Niereninsuffizienz führt in der Regel zu der terminalen Niereninsuffizienz durch die Progression. Eine bedeutende Rolle

beim Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung bei den Erwachsenen und bei den Kindern spielen besonders die Hypertonie und die Proteinurie.

Heutzutage versucht man durch progressionshemmende Maßnahmen weitere Komplikationen zu verhindern. Dazu gehören die Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors und die Angiotensin-II-Antagonisten. Die ACE-Hemmer wirken sowohl blutdrucksenkend als auch antientzündlich, antifibrotisch und antiproteinurisch.

Zu den weiteren Risikofaktoren, die eine Progression fördern, zählen vor allem Dyslipidämie, Anämie und die Störung im Mineralhaushalt (14). Weiters können mit dem Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz erniedrigtes Geburtsgewicht, metabolische Azidose und oxidativer Stress eine bedeutende Rolle spielen (5).

Mitnefes et al stellten mittels ihrer Studie fest, dass es nicht nur einen kausalen Zusammenhang zwischen der Hypertonie und der Progression gibt, sondern dass auch andere Faktoren existieren, die in das terminale Stadium der chronischen Niereninsuffizienz führen. Diese wären das Alter, die afrikanisch-amerikanische Herkunft und die glomeruläre Filtrationsrate unter $50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (18).

Obwohl die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz in der schwarzen Bevölkerung der Weißen identisch ist, gelangen viel mehr afrikanische Amerikaner in das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz. Die Begründung ist, dass die schwarze Bevölkerung unter wesentlich höheren Blutdruckwerten und einer höheren Konzentration von Albumin im Harn als die Weißen leidet. Schließlich ist bekannt, dass die afrikanischen Amerikaner eine deutlich schlechtere Einstellung der Blutzucker- und der Blutdruckwerte aufweisen (19).

1.8 Klinik

Die chronische Niereninsuffizienz ist durch einen schleichenden Verlauf gekennzeichnet, und wird deswegen in der Regel im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Klinisch sind sowohl bei den Erwachsenen als auch im Kindesalter Hypertonie, Ödeme, Nykturie, Polyurie, Lethargie, periphere Neuropathie oder Enzephalopathie festzustellen.

Bei den Kindern sind allerdings noch weitere Symptome wie Gedeihstörung, Skelettdeformitäten oder Dehydration zu beobachten (20).

1.8.1 Allgemeine Symptome:

Zu den allgemeinen Symptomen zählen die Nausea, die Anorexie, die Müdigkeit und die grau-gelbliche Hautfarbe (21).

1.8.2 Renale Störungen

1.8.2.1 Proteinurie

Die Proteinurie ist bei bestehender Schädigung der Niere zu beobachten. Eine gesteigerte Ausscheidung des Albumins ist auch ein bedeutender Progressionsfaktor bei der chronischen Niereninsuffizienz.

Die Proteinurie ist bedingt durch eine Destruktion der Basalmembran der Glomeruluskapillaren oder der Dysfunktion der tubulären Reabsorption. Letztere führt durch die Akkumulation der Proteine im Tubulolumen zu einer tubulointerstitiellen Entzündung, Fibrose und Apoptose der Tubuluszellen über die vermehrte Produktion von Matrix (22). Die erhöhte Ablagerung der mesangialen Matrix im Interstitium bedingt demzufolge eine verminderte Diffusion des Sauerstoffs von den peritubulären Kapillaren zu den Tubuluszellen. Dies erklärt die nachfolgende Atrophie und Apoptose der Tubuluszellen.

1.8.2.2 Polyurie

Das Ergebnis der Störung der Harnkonzentrierung ist die osmotische Diurese inklusive Nykturie, Polyurie sowie Polydypsie (23).

1.8.3 Metabolische Störungen

1.8.3.1 Malnutrition

Die Malnutrition kommt bei den nierenkranken Patienten gelegentlich vor. Diese geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Deutliche Hinweise der Malnutrition sind erniedrigtes BMI, herabgesetzte Konzentration von Albumin im Blut und kleine Körpergröße der Kinder (24).

Ätiologisch liegen der Malnutrition eine erhöhte Notwendigkeit von Eiweiß und Kalorien und eine Malabsorption von Proteinen beim niereninsuffizienten Patienten zugrunde. Der gesteigerte Bedarf des Körpers bei chronischer Niereninsuffizienz wird durch die Insulinresistenz, die erhöhte Plasmakonzentration von Glukagon und den erhöhten Proteinkatabolismus erklärt. Weiters ist hinzu zufügen, dass bei der Malabsorption der Proteine ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate eine zentrale Rolle spielt (25).

Zusätzliche Faktoren, die bei der Unterernährung mit der folgenden Wachstumsstörung assoziiert sind, sind die Nausea und die Appetitlosigkeit. Der Hintergrund könnte eine übermäßige Ansammlung von zentralen und gastralen Hormonen sein, die schließlich zu einem zähen Transport der Nahrung via den Gastrointestinaltrakt und zu einer raschen Sättigung führt (9).

Klinisch kann man bei der Malnutrition der Kinder eine verminderte körperliche Leistung, eine Gewichtsabnahme und Infektionen beobachten.

Um die Malnutrition beim niereninsuffizienten Patienten zu bestätigen, werden außer der Bestimmung von Albumin, Transferrin und Cholesterin noch nach zusätzlichen Merkmalen der Unterernährung gesucht. Dazu gehören die Bestimmung des Fettgewebes, der Muskelmasse und der Ödeme (26).

1.8.3.2 Dyslipidämie

Bei den Erwachsenen mit der chronischen Niereninsuffizienz besteht eine enge Assoziation zwischen der Dyslipidämie und den kardiovaskulären Ereignissen, was mit einer erhöhten Sterblichkeit und weiteren sekundären Erkrankungen einhergeht.

Die Dyslipidämie ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Triglyceride bzw. der low density lipoproteine und ein Absinken der high density lipoproteine, die in der Folge zu einer Atherosklerose und Glomerulosklerose führt (27).

Die Erhöhung der Konzentration von Lipiden begünstigt folglich die Destruktion der Endothelzellen der Glomeruli, der Podozyten und der Meseangialzellen. Die Dyslipidämie fördert die Vermehrung und die Aktivierung der Makrophagen, die schließlich mit einer vermehrten Aufnahme von LDL einhergeht. Dieser Mechanismus führt zu einer vermehrten Bildung von Meseangialzellen mit der Ablagerung von meseangialer Matrix, einer Erhöhung der Konzentration von Chemokinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren (14).

Es wurde zusätzlich eine Korrelation zwischen der Dyslipidämie und der erniedrigten glomerulären Filtrationsrate, der Adipositas, dem Lebensalter oder der Proteinurie festgestellt (27). Weiters wurde bei den nierenkranken Erwachsenen unter der Dialysetherapie ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko identifiziert, auch wenn das Cholesterin erniedrigt ist.

Durch die Gabe von Statinen im Erwachsenenalter konnten die kardiovaskulären Ereignisse vermindert werden. Bei den Kindern gibt es noch keine genauen Informationen, die die Reduktion des kardiovaskulären Risikos anhand der Lipidsenker bestätigen (28).

Zusätzlich wurde mittels einer Pilot-Studie die Wirksamkeit des Simvastatins bei nierenkranken Kindern getestet. Man stellte eine Reduktion des Cholesterins, der Triglyceride, der low density lipoproteine und einen Anstieg der high density lipoproteine fest. Durch die Kombination des Statins und der Diät konnte man wesentlich bessere Ergebnisse erreichen (29).

1.8.3.3 Insulinresistenz

Aufgrund der Urämie kommt es zu diversen endokrinen und metabolischen Störungen. So leiden die Kinder mit der chronischen Niereninsuffizienz typischerweise unter der Insulinresistenz und der Hyperinsulinämie. Die Hyperinsulinämie ist die Folge der Reduktion der renalen Clearance (30).

Im Zuge der terminalen Niereninsuffizienz kommt es folglich aufgrund der Insulinresistenz im peripheren Gewebe zu einer geringen Aufnahme von Glukose. Vor allem die Glukoseaufnahme in der Skelettmuskulatur ist bei den niereninsuffizienten Patienten vermindert. Die Konsequenz der Insulinresistenz ist die Kompensation durch Hyperinsulinämie. Weiters wird die Glukoneogenese in der Leber mittels Insulin gehemmt.

Als Ursachen der Insulinresistenz sind die verminderte körperliche Aktivität, die Ansammlung von Urämietoxinen im Körper, die erhöhte Konzentration von Wachstumshormon bzw. Glukagon, die metabolische Azidose und die Dyslipidämie zu erwähnen (31). Die Insulinresistenz und die Hyperinsulinämie begünstigen schließlich kardiovaskuläre Ereignisse (32).

Lai et al. konnten mittels ihrer Studie an 43 Kindern feststellen, dass die Konzentration des Insulins im Blut und die HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) vor allem bei den adipösen Patienten gesteigert ist. Auch der BMI, das Leptin und der TNF- α wurde mit den Werten des Insulins im Blut in Zusammenhang gebracht. Ein Anstieg der TNF- α deutet demzufolge auf eine Hyperinsulinämie hin. Schließlich ist hinzu zu fügen, dass bei schlanken Patienten die Erhöhung der Konzentration von Insulin im Blut eher auf eine Entzündung hinweist (33).

Die Insulinresistenz und die Hyperinsulinämie können in der weiteren Folge über verschiedene Mechanismen zu einer Destruktion der Niere führen. Tubulär gewährleistet Insulin eine vermehrte Reabsorption von Natrium. In den Glomeruluskapillaren kommt es bei niereninsuffizienten Kindern bedingt durch Insulin über Reabsorption von Natrium oder durch Vasodilatation der Arteriolen zu einem geringen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate. Folglich verursachen die Insulinresistenz und die Hyperinsulinämie eine

Erhöhung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit der Konsequenz der Volumenexpansion, die zu einer systemischen Hypertonie über das Angiotensin II führt. Schließlich begünstigen diese Mechanismen die intraglomeruläre Hypertonie, die Proteinurie, den Anstieg der Wachstumsfaktoren bzw. der Zytokine und die Apoptose. Es ist auch bekannt, dass der systemische Blutdruck noch über dem Sympathikus erhöht wird. Der Sympathikus wiederum wird über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Weiters fördert die Hypertonie über die Hypertrophie des Ventrikels kardiovaskuläre Ereignisse (34).

1.8.3.4 Metabolische Azidose

Besonders bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate unter 25 ml/min/1.73 m² kommt es im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz durch die Reduktion der Exkretion der Wasserstoffionen und die Bikarbonatverluste zu einer metabolischen Azidose. Letztere begünstigt eine Menge von Störungen im menschlichen Organismus. Dazu gehören die Förderung der Entstehung der renalen Osteopathie sowie der Wachstumsstörung und weiters der Muskelabbau, die geringe Bildung des Albumins, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz, die Glukosetoleranzstörung, die Induktion der Entzündung in der Niere und die Steigerung des kardiovaskulären Risikos (35).

1.8.4 Verzögerte Pubertätsentwicklung

Die Pubertät ermöglicht schließlich die Reifung der Sexualität. Die Phase der Pubertät wird durch die Gonadotropine moduliert. Beim niereninsuffizienten Patienten geht der Zeitraum der Pubertät mit einer Menge von endokrinen, metabolischen und neuropsychologischen Störungen einher, die folglich zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung von etwa 2 Jahren führt (36).

Die Entwicklungsverzögerung ist folglich mit einer geringen Endgröße und einer Fertilitätsstörung vergesellschaftet (37).

Die Ursache für die Pubertas tarda ist die Störung der pulsatilen GRH-Ausschüttung, die schließlich eine Sekretion von LH und FSH bedingt. Folglich kann die Konzentration der LH und FSH im Blut entweder normal oder gesteigert sein. Allerdings kommt es zu einer erniedrigten Amplitude der pulsatilen Ausschüttung von LH. Weiters ist eine Steigerung der Konzentration von Prolaktin bei den nierenkranken Kindern bekannt (38).

Auch die Studie von Mitchell et al., die an 37 gesunden Buben und 51 Buben, die sich in der terminalen Niereninsuffizienz befinden, zeigte, dass es bei niereninsuffizienten Kindern in der Pubertät morgens zu einem Anstieg der Konzentration von Inhibin und FSH kommt (39).

1.8.5 Neurologische Störungen

1.8.5.1 Urämische Enzephalopathie

Im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz kann der Abfall der glomerulären Filtrationsrate unter $10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ zu einer urämischen Enzephalopathie führen. Ätiologisch könnte das Parathormon, die Hypertonie, die metabolische Azidose, die Angststörung oder der depressive Zustandsbild bei der Entstehung der Enzephalopathie eine zentrale Rolle spielen (40).

Die Patienten mit der urämischen Enzephalopathie klagen folglich besonders über Cephalaea, Konzentrations- und Schlafstörung.

Klinisch werden oft epileptische Anfälle beobachtet. Die Ursachen der Anfälle seien die hohen Blutdruckwerte und die metabolische Azidose (41).

1.8.6 Endokrine Störungen

1.8.6.1 Renaler Minderwuchs

Vor allem die frühzeitige Manifestation der chronischen Nierenerkrankung und hochgradiger Verminderung der glomerulären Filtrationsrate führen zu einer Retardierung des Wachstums (42).

Bei den betroffenen Kindern kann man eine Resistenz gegenüber dem human growth hormon aufgrund einer herabgesetzten intrahepatischen Produktion von IGF-1 und erhöhte inhibitorische IGF-1-Bindungsproteine durch herabgesetzte renale Clearance feststellen. Letztere führt zu erniedrigten Werten von biologisch aktiven IGF-1 (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Ursachen der Unempfindlichkeit gegenüber dem growth hormon (43)

Die Plasmakonzentration von Wachstumshormon ist aufgrund der geringen renalen Clearance gesteigert.

Die Rezeptoren von Wachstumshormon in den Geweben sind herabgesetzt.

Die Produktion von IGF-1 ist ebenfalls herabgesetzt.

Der Anstieg der inhibierenden IGF-Bindungsproteine bedingt eine verminderte Bioaktivität von IGF.

Die Zellen der niereninsuffizienten Patienten sind gegenüber dem Wachstumshormon und dem Insulin like growth faktor-1 resistent.

Mittels der Gabe vom Wachstumshormon erreicht man eine zusätzliche Erwachsenengröße von 10 cm bei den Buben und 7 cm bei den Mädchen (44). Wachstumshormon ist bei den Kindern indiziert, die unter der 3.Perzentile liegen. Aber bevor man mit der Therapie mit dem recombinant human growth factor beginnt, sollte man eine eventuelle metabolische Azidose, eine renale Osteopathie und eine Malnutrition behandeln (siehe Tab. 2).

Tabelle 2: Ursachen des renalen Minderwuchses bei den Kindern mit der chronischen Nierenerkrankung

intrauterine Wachstumsretardation

metabolische Azidose

Malnutrition

renale Osteodystrophie

Glucocorticoide

erniedrigte Bildung von IGF-1

renale Anämie

Natriumverluste

Durch den Ausgleich der metabolischen Azidose, eine optimale Ernährung und Gabe von Vitamin D (Calcitriol), erreicht man eine höhere Endgröße der Patienten. Zusätzlich erhalten die Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz subkutane Injektionen von Wachstumshormon. Die Gabe von hGH führt klinisch nicht zu einem Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung (45).

1.8.6.2 Renale Anämie

Die Abnahme der Nierenfunktion führt in der Folge zu erniedrigten Werten des Hämoglobins, was schließlich in die renale Anämie mündet. Der verminderten Hämoglobinkonzentration wiederum liegt die niedrige Produktion von Erythropoetin zugrunde.

Der Glykoprotein Erythropoetin wird in den peritubulären Zellen der Niere und in geringen Mengen in der Leber gebildet, und wird durch Hypoxie ausgeschüttet. Der Erythropoetin ist für die Proliferation und Differenzierung der erythroiden Vorläuferzellen durch Inhibition der Apoptose zuständig (siehe Abb. 3) (46; 47).

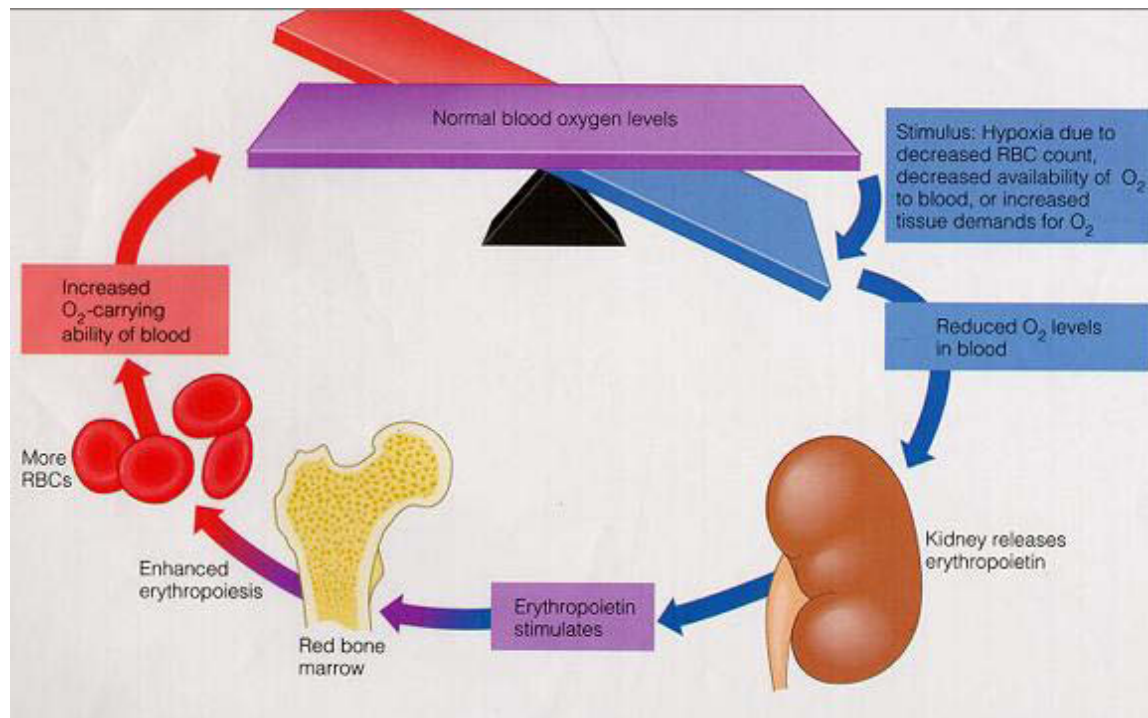


Abbildung 3: Wirkung von Erythropoetin auf die Erythropoese (48)

In zahlreichen Studien wurden bestätigt, dass es eine Korrelation zwischen dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung und der renalen Anämie existiert. So kommt es zu einer Zunahme der Anämie von 18,5% im Stadium 2 zu 68% im Stadium 5. Weitere Ursachen sind die bestehende Eisenmangelanämie, die megaloblastische Anämie, der sekundäre Hyperparathyreoidismus (mit der Folge der Knochenmarkfibrose), die Reduktion der Lebensdauer der Erythrozyten oder die bestehenden Infektionen (49).

Es ist auch bekannt, dass die renale Anämie eine gesteigerte Morbidität und Mortalität zufolge hat, da es aufgrund der renalen Anämie zu einem hypertrophen linken Ventrikel kommen kann. Letztere fördert in der weiteren Folge kardiovaskuläre Ereignisse. Weiters bedingt die renale Anämie eine Zunahme der Krankenhausaufenthalte.

Laborchemisch ist im Rahmen der renalen Anämie die Zahl der Retikulozyten normal oder reduziert. Die Konzentration von Erythropoetin ist im Blut vermindert, und die Folge ist eine normozytär-normochrom Anämie.

Derzeit ist aber durch die Gabe von EPO eine wesentliche Besserung der Lebensqualität, des Appetits, der körperliche Belastbarkeit und der Intelligenz möglich (50).

1.8.7 Renale Osteopathie

Normalerweise bildet sich durch das Sonnenlicht aus 7-Dehydrocholesterol Cholecalciferol oder diese wird oral aufgenommen. Folglich wird in der Leber Cholecalciferol in 25-OH-Cholecalciferol umgewandelt, um in den proximalen Tubuluszellen der Niere in 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol durch die 1- α -Hydroxylase hydroxyliert zu werden. Es ist auch bekannt, dass Vitamin D etliche Aufgaben besitzt. Diese wirkt sich nicht nur auf die Knochenmineralisation positiv aus, sondern schützt vor Autoimmunerkrankungen, Krebs und kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abb. 4) (51).

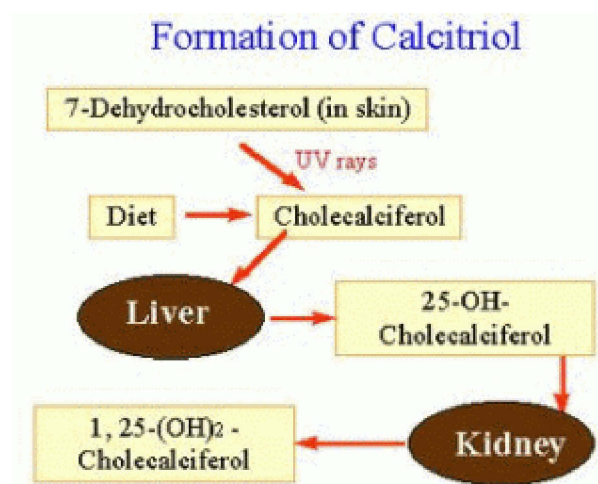


Abbildung 4: Entstehung von Vitamin D (52)

Im Rahmen des Nierenfunktionsverlustes allerdings kommt es aufgrund der verminderten Hydroxylierung durch die 1- α -Hydroxylase vom 25-Hydroxyvitamin D zu einer herabgesetzten Aufnahme von Kalzium im Darm, gefolgt unter anderem vom sekundären Hyperparathyreoidismus aufgrund der bestehenden Hypokalziämie und schließlich von einer renalen Osteopathie (53; 54).

Die Abnahme der Aktivität von 1- α -Hydroxylase ist bedingt durch die herabgesetzte renale Ausscheidung von Phosphat. Die Akkumulation von Phosphat führt folglich somit zur Inhibition der 1- α -Hydroxylase (55). Demzufolge verursacht die Hypophosphatämie, der Parathormon und die Hypokalziämie eine Ausschüttung der 1- α -Hydroxylase, wobei die Hyperphosphatämie und die Urämie die Aktivität des Enzyms inhibieren. Die Hyperphosphatämie bedingt zusätzlich ein Anstieg der fibroblast growth factor 23 (FGF 23)

und eine Verminderung der Konzentration von Vitamin D. Der Abfall der Werte von Vitamin D führt über erniedrigte Konzentration des Kalziums zu einer erhöhten Bildung von Parathormon. Der sekundärer Hyperparathyreoidismus leitet letztlich zu einer renalen Osteopathie mit zahlreichen Symptomen (siehe Abb. 5) (38; 56).

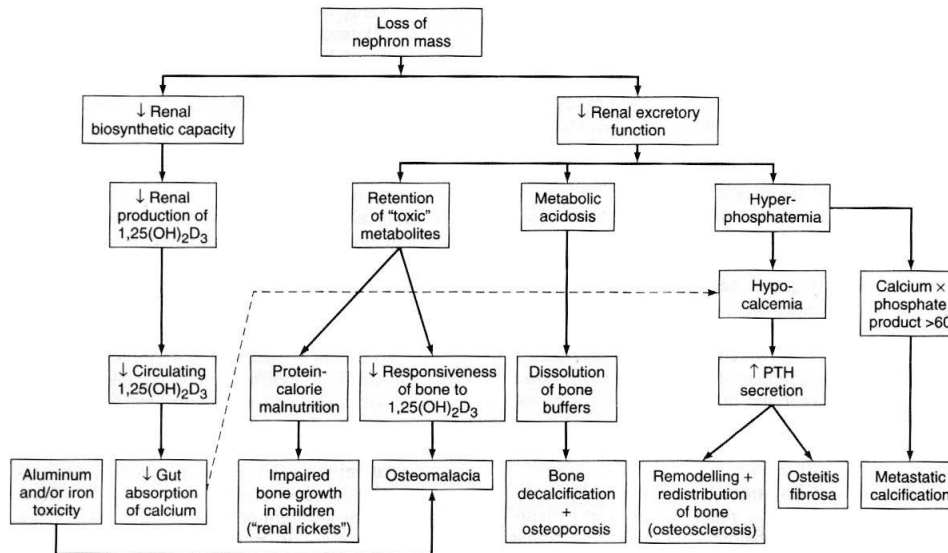


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Entwicklung der renalen Osteodystrophie (57)

Eine zentrale Rolle bei der Entstehung der renalen Osteopathie spielt die Reduktion der Expression der Rezeptoren von PTH/PTHrP auf den Osteoblasten. Letztere wird durch die metabolische Azidose und urämische Toxine begünstigt. In der weiteren Folge kommt durch das Zusammenspiel des Mangels an Vitamin D, des sekundären Hyperparathyreoidismus und der Resistenz gegenüber dem Parathormon der Osteoblasten zur Entwicklung der renalen Osteopathie (58).

Klinisch ist bei den Kindern mit bekannter chronischer Niereninsuffizienz durch die nachfolgende Mineralisationsstörung im Rahmen der renalen Osteopathie ein Anstieg der Frakturen, der Deformitäten wie etwa der Genu valgum und der Wachstumsstörung zu beobachten (siehe Abb. 6) (59).



Abbildung 6: Typisches Erscheinungsbild bei renaler Osteopathie mit 21 Jahren ohne therapeutische Gabe von Vitamin D (Calcitriol) (60)

Im Zuge der renalen Osteopathie können weitere Symptome wie zum Beispiel die Knochenschmerzen, die Epiphysenlösung und die Myopathie auftreten.

Wichtig sind in der Behandlung der renalen Osteodystrophie die Hyperphosphatämie in Kombination mit der Hyperkalzämie zu verhindern, und der Kalzium-Phosphat-Produkt unter der Grenze von $5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ zu halten, da der Produkt zu einer Verkalkung der Gefäße führt. Letztere spielt folglich in der Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen eine zusätzliche bedeutende Rolle.

Weiters sollte die bestehende metabolische Azidose therapiert werden, da sowohl tierexperimentell die Azidose die Knochenresorption und Skelettdeformitäten verursachte als auch bei den Kindern diese zu Wachstumsstörung führt (61).

1.8.8 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die kardiovaskulären Ereignisse kommen zwischen 0 und 14 Jahren in circa 25% und zwischen 15 und 19 Jahren in 36,9% vor (62). Vor allem die Arrhythmie als Folge der chronischen Nierenerkrankung ist zu befürchten. Weitere kardiale Erkrankungen im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz sind die Klappenerkrankungen, die Kardiomyopathie und der plötzlicher Herzstillstand. Als allgemeine Risikofaktoren der kardiovaskulären Ereignisse sind besonders die Dyslipidämie, die Hypertonie, der Diabetes mellitus und das Rauchen zu nennen. Die Zuckerkrankheit und der Tabakkonsum spielt vor allem bei den Erwachsenen eine bedeutende Rolle. Andere Risikofaktoren, die mit der

Urämie assoziiert sind, wären die Volumenbelastung, die Anämie, Hyperparathyreoidismus und die Unterernährung (siehe Tab. 2) (63; 64).

Tabelle 3: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei den Kindern

Risikofaktor	Prävalenz
Hypertonie	48–87%
Dyslipidämie	50–90%
Adipositas	10–30%
gestörter Glukosestoffwechsel	30%
geringe sportliche Aktivität	100%
Anämie	18–86%
Hyperparathyreoidismus	30–60%

1.8.8.1 Hypertonie

Die Hypertonie ist bei den Erwachsenen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen schon lange bekannt. Der erhöhte Blutdruck fördert bei den Erwachsenen in der Folge die Entstehung und das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz. Eine bedeutende Rolle spielen bei der Pathogenese der arteriellen Hypertonie eine Überaktivität des Sympathikus, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und die eingeschränkte Fähigkeit der Niere Wasser und Natrium auszuschcheiden (65).

Weiters wurde auch mittels einer Studie (Analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies chronic renal insufficiency database) bestätigt, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Hypertonie und der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter gibt. Die Progression der chronischen Niereninsuffizienz durch die Hypertonie wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erklärt. Demzufolge führt das Angiotensin II zu einer arteriolären Vasokonstriktion, was ein Anstieg des intraglomerulären Drucks bedingt und schließlich über die Hyperfiltration und Proteinurie eine weitere Stimulation des RAAS verursacht (66).

Aber durch die zahlreichen konservativen Maßnahmen kann man die Schädigung der Niere über die Hypertonie verhindern. Dazu zählen die Lebensstilmodifikation mittels der Salzrestriktion, die Reduktion von Körpergewicht, der Sport, der Verzicht von Nikotin und die Reduktion von Alkohol. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der medikamentösen Therapie anhand des Angiotensin-converting-enzyme-inhibitors, der Angiotensin-II-Hemmer, der Kalziumantagonisten, der Diuretika, der Lipidsenker, der Acetylsalicylsäure, des Vitamin-D, des Erythropoetins und des Eisens (67).

1.8.8.2 LVH

Die Hypertrophie des linken Ventrikels kommt in der Regel bei Patienten mit der chronischen Niereninsuffizienz in Kombination mit der Hypertonie vor (68). Durch die medikamentöse Therapie einer eventuell bestehenden Anämie, einer Hypertonie oder eines Hyperparathyreoidismus kann man die Hypertrophie des linken Ventrikels verhindern (69). Der hypertrophierter linke Ventrikel führt in der Folge zu kardiovaskulären Ereignissen. Diese wird durch die nachfolgende Minderperfusion der Koronararterien erklärt (70). Weiters werden die Volumen- und die Druckbelastung mit der Hypertrophie des Herzens in Zusammenhang gebracht. Johnstone et al. stellte mittels einer Studie fest, dass bei 22% der Kinder mit der chronischen Niereninsuffizienz ein hypertropher linker Ventrikel zu erfassen ist, und dass eine enge Korrelation zwischen dem LVM index und der Hypertrophie des Herzens besteht. Mitsniefes et al. konnte fast denselben Ergebnis (24%) erzielen. Zusätzlich konnte keine Assoziation zwischen der LVM index, der glomerulären Filtrationsrate, der Kreatininwerte oder des Blutdrucks bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz identifizieren werden, wobei Kinder unter der permanenten Dialysetherapie deutlich erhöhte LVM index zeigten (71).

1.8.8.3 Koronare Verkalkungen

Rund 92% der jungen Erwachsenen, die seit der Kindheit unter der chronischen Niereninsuffizienz leiden, besitzen arterielle Kalzifikationen. Letztere begünstigt schließlich die kardiovaskulären Ereignisse (72).

Man kann eine Korrelation der arteriellen Kalzifikation und der Mikroinflammation, des Hyperparathyreoidismus, des Kalzium-Phosphat-Produkts oder der erhöhten Konzentration des Homocysteins im Blut beobachten. Demzufolge sind die Hyperphosphatämie und die Hyperhomocysteinämie im Rahmen der Kalzifikation deutliche Hinweise der erhöhten Sterblichkeit der Dialysepatienten.

Zusätzlich wurde festgestellt, dass bei der Entstehung der arteriellen Verkalkung die Arteriosklerose der Gefäße bei den nierenkranken Kindern eine Rolle spiele. Wesentlich für die Entwicklung der Arteriosklerose wiederum sei die *Chlamydia pneumoniae*. Letztere konnte nämlich in den Plaques der Gefäße erfasst werden. Diese stimuliere in weiterer Folge die Makrophagen, die zu einer Entzündungsreaktion mit dem Anstieg von CRP führe. Somit deutet eine Erhöhung des CRP-Wertes auf eine erhöhte Mortalität im Zuge der chronischen Niereninsuffizienz hin (73).

Der Prozess der arteriellen Kalzifikation beginnt in der Regel im medialen Bereich der Gefäße, weniger in der Intima. Der Anstieg der Konzentration von Kalzium und/oder von Phosphat führt zum apoptotischen Absterben der vaskulären glatten Muskelzellen, was schließlich die arterielle Verkalkung bedingt. Ein erhöhter Abfall der Anzahl der vaskulären glatten Muskelzellen konnte somit bei den niereninsuffizienten Patienten erfasst werden, wobei die gesunde Bevölkerung eher durch eine geringe Reduktion der Muskelzellen gekennzeichnet ist (74).

Weiters kommt es im Rahmen der Kalzifikation zu einer osteoblastischen Transformation der vaskulären Muskelzellen. Die Transformation wird durch Phosphat und Kalzium in Gang gesetzt. Die Entstehung der Kalzifikation wird in weiterer Folge durch Phosphat und bone morphogenic protein-2 gefördert, und durch Osteopontin und Osteoprotegerin gehemmt (75).

1.8.9 Psychosoziale Störungen

Die chronische Niereninsuffizienz ist mit einer gesteigerten Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Zusätzlich können im Zuge der Erkrankung Störungen der Psyche und

im Sozialleben entstehen, die die Grundlage für die Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen bilden.

In der weiteren Folge verschlechtert eine eventuell bestehende psychiatrische Krankheit die Überlebenswahrscheinlichkeit eines niereninsuffizienten Patienten. So bedingt eine Major Depression in Kombination mit der chronischen Niereninsuffizienz eine wesentlich ungünstigere Prognose.

Weiters ist zu erwähnen, dass bei bestehender Depression, Angststörung und Persönlichkeitsstörung ein schlechtes Ansprechen der Therapie besteht.

Es ist auch bekannt, dass die nierenkranken Patienten deutlich schlechte Leistungen in der Schule im Vergleich zu den Gleichalterigen, ein niedriges Selbstwertgefühl besitzen und Probleme in der Bildung von Beziehungen mit den anderen Kindern haben (76; 77).

1.9 Differentialdiagnose

Im Rahmen der Diagnostik sollte eine akute Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden (78). Bei der akuten Niereninsuffizienz wird die Anurie bzw. Oligurie und der abrupte Abfall der glomerulären Filtrationsrate beobachtet. Weiters ist die Größe der Nieren im Zuge der akuten Form normal.

Die chronische Niereninsuffizienz wird durch die renale Osteopathie, der renalen Anämie, die Isosthenurie und den gesteigerten Werten von Retentionsparameter über drei Monate von der akuten Niereninsuffizienz differenziert. Die beiden Nieren sind bei der chronischen Niereninsuffizienz sonographisch klein und von einem schmalen Parenchymsaum umgeben (79).

1.10 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt in der Regel durch die Anamnese, die Klinik, die Bestimmung der Blutwerte, die Untersuchung von Harn, die bildgebenden Verfahren (Sonographie, Szintigraphie, MRT und/oder CT) und gegebenenfalls die Nierenbiopsie.

1.10.1 Labor

Die Erhöhung der Werte von Cystatin C, Kreatinin und Harnstoff im Blut korrelieren mit einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate. Die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate wiederum ist ein Zeichen der Niereninsuffizienz. Weiters kann die Konzentration von Albumin im Harn ansteigen, die auch auf eine Niereninsuffizienz hinweist (55).

1.10.1.1 Kreatinin

Die Höhe von Kreatinin im Blut hängt von der Rasse, dem Lebensalter, Geschlecht, der Muskelmasse, der Aufnahme von gekochten Fleisch und den chronischen Krankheiten ab. Da der Anstieg der Serumkonzentration von Kreatinin mit der Nierenfunktion korreliert, eignet sich der Serumkreatinin besonders zur Verlaufskontrolle in den Stadien 3 bis 5 der chronischen Niereninsuffizienz. Die Serumkonzentration von Kreatinin steigt nämlich ab einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf circa 50% der Norm an. Um die chronische Nierenerkrankung allerdings frühzeitig zu erkennen, sollte man die glomeruläre Filtrationsrate bestimmen (80). Anhand der nachfolgenden Schwartz-Formel kann man die glomeruläre Filtrationsrate mittels der Serumkonzentration des Kreatinins im Kindesalter annähernd bestimmen:

$$\text{GFR [ml/min/1,73 m}^2 \text{ KO]} = k \times \text{Größe (in cm)/S-Krea (in mg/dl)}$$

<1 Jahr: $k=0,45$

Kleinkind: $k=0,55$

ab 12 Jahre: $k=0,7$

1.10.1.2 Cystatin C

Wobei bei der Berechnung der glomerulären Filtrationsrate im Kindesalter eher die Abschätzung der Nierefunktion mittels der bekannten Serumkonzentration von Cystatin C empfohlen wird. Der Vorteil der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mittels der

Konzentration von Cystatin C liegt darin, dass die Serumwerte von Cystatin C mit der Muskelmasse, dem Geschlecht bzw. dem Lebensalter zwischen dem ersten und dem fünfzigsten Alter nicht assoziiert ist. Allerdings ist hinzu zufügen, dass es zu einer Erhöhung der Serumwerte von Cystatin C durch das Tabakkonsum, die Schilddrüsenüberfunktion und die Behandlung mit dem Kortison kommt. Aber durch zahlreiche Studien ist bestätigt worden, dass der Cystatin C ein besserer Laborparameter zur Identifikation der chronischen Niereninsuffizienz als Kreatinin darstellt.

Die nachfolgende Formel von Grubb et al erlaubt weiters die einfache Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate mittels der Serumkonzentration von Cystatin C:

$$\text{GFR (mL} \times \text{min}^{-1} \times [1,73 \text{ m}^2]^{-1}) = 84,69 \times (\text{S-Cystatin C [mg} \times \text{L}^{-1}])^{-1,68} \times 1,384 \quad (81)$$

Schließlich ist von Bedeutung, dass die glomeruläre Filtrationsrate der Neugeborenen ungefähr 30 ml/min/1,73 m² beträgt. Die Säuglinge erreichen nämlich mit 2 Jahren den Referenzbereich der GFR. Demzufolge ist die verminderte glomeruläre Filtrationsrate im Säuglingsalter nicht pathologisch (9).

Bei den Erwachsenen wird für die Abschätzung der Nierenfunktion die MDRD-Formel benutzt:

$$\text{GFR (ml/min)} = 186,3 \times [\text{Krea}]^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ bei Patientinnen}) \quad (79)$$

1.10.1.3 Mikroalbuminurie

Die Ausscheidung von Albumin im Harn zwischen 30 mg und 300 mg pro Tag deutet auf eine Mikroalbuminurie hin. Das Albumin im Urin ist ein wesentlicher Hinweis auf die Endothelzellschädigung. Die Mikroalbuminurie ist weiters ein Risikofaktor für die kardiovaskulären Ereignisse.

Der Anstieg der Ausscheidung von Albumin im Urin korreliert weiters mit dem Diabetes mellitus, der glomerulären Erkrankung oder der Hypertonie. Allerdings wird die Erhöhung

der niedermolekularen Serumproteine und der N-acetyl-D-glucosaminidase im Urin bei tubulären Änderungen beobachtet.

Im Zuge der chronischen Niereninsuffizienz werden schließlich die Hämaturie und/oder Isosthenurie beobachtet (58; 82).

1.10.1.4 Blutbild

Die renale Anämie kann durch eine einfache Blutabnahme festgestellt werden, da die renale Anämie zu diversen Änderungen im Blutbild führt. Im Rahmen der renalen Anämie kommt es nämlich zu einer Senkung des Eisens, der Retikulozyten und des Ferritins, die man laborchemisch erfassen kann. Schließlich ist der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt normal (16).

1.10.1.5 Elektrolyte

Die terminale Niereninsuffizienz geht oft mit der Senkung der Konzentration von Kalzium sowie Natrium und dem Anstieg der Konzentration von Kalium sowie Phosphat im Blut einher. Aufgrund dessen sollte beim Verdacht auf eine Nierenerkrankung die Bestimmung der soeben genannten Elektrolyte erfolgen.

1.10.1.6 Blutgasanalyse

Mittels der Blutgasanalyse ist die metabolische Azidose, die im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz gelegentlich vorkommt, festzustellen.

1.10.2 Bildgebende Verfahren

1.10.2.1 Röntgenaufnahme

Die renale Osteopathie ist radiologisch anhand der Aufnahme von Handskelett fassbar. Die deutlichen Hinweise der Rachitis sind die vorhandenen subperiostalen Resorptionszonen und die Abnahme der Knochendichte. Die Kontrolluntersuchung erfolgt alle sechs bis zwölf Monate (6).

1.10.2.2 Sonographie

Im Rahmen der Sonographie wird in der Regel bei der chronischen Niereninsuffizienz die Schrumpfung der Nieren beobachtet.

1.10.2.3 Echokardiographie

Die Hypertrophie des linken Ventrikels begünstigt die Entstehung der urämischen Kardiomyopathie. Letztere wird mittels der Echokardiographie erfasst. Auch die urämische Perikarditis, die im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz vorkommen kann, wird anhand der Echokardiographie festgestellt. Bei der urämischen Perikarditis werden zusätzlich auch Veränderungen im EKG wie etwa Hebungen in der ST-Strecke diagnostiziert. Weitere Untersuchungen, die bei einem Verdacht auf die chronische Niereninsuffizienz angewandt werden, sind der Thorax-Röntgen, die Nierenbiopsie und die Nierenzintigraphie. Letztere ermöglicht anhand $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ die Beurteilung der Nierenfunktion der einzelnen Nieren und der Clearance (6; 25).

1.11 Prognose

Die meisten Grundleiden von der chronischen Niereninsuffizienz führen zum Einsatz der Nierenersatztherapie. Folglich ist die Sterblichkeitsrate der chronischen Niereninsuffizienz

hoch. Der Ursache für die erhöhte Mortalität sind sehr oft die kardiovaskulären Ereignisse. Auch die Psyche beeinflusst das Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung aus. Zusätzliche Stressfaktoren bedingen somit eine geringere Überlebensrate der niereninsuffizienten Patienten. Schließlich korreliert die Prognose mit dem Grundleiden, dem Alter und dem Start des Einsatzes der Dialyse. Anhand der progressionshemmenden Maßnahmen ist jedoch ein längeres Überleben möglich. Weiters ist zu erwähnen, dass im terminalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz unverzüglich die Notwendigkeit der Nierentransplantation besteht. Letztere schafft nämlich im Terminalstadium die besten Bedingungen, um die Sterblichkeitsrate zu minimieren, und die bessere Sozialintegration zu ermöglichen (83).

1.12 Prävention

Durch die optimale Prävention kann man womöglich die Entwicklung der chronischen Niereninsuffizienz inhibieren. Die Prävention besteht aus den folgenden Maßnahmen:

- Gewichtsabnahme bei Adipositas
- physische Aktivität
- Salzrestriktion
- Zufuhr von Obst und Gemüse
- kein Tabak- bzw. Alkoholkonsum
- kein Missbrauch von Analgetika bzw. Antibiotika

Weiters wird die medikamentöse Therapie der Hypertonie und des Diabetes mellitus empfohlen, da diese die Entwicklung und das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz fördern (84).

2 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird beschrieben, wo die Literatur für die Diplomarbeit ausgewählt wurde, und was die Kriterien für die Auswahl bestimmter Texte waren.

Großteils wurde die Literaturrecherche mittels der elektronischen Datenbank PubMed durchgeführt. Zu den Suchbegriffen gehörten vor allem „chronic kidney disease“, „children“, „pathogenesis“, „LVH“, „metabolic acidosis“ etc. Als Grundlage wurden besonders neue Studien benutzt, wobei auch ältere Texte der Studien zum Vergleich genau durchgelesen wurden.

Zusätzlich wurden die Lehrbücher der Kinder- und Jugendheilkunde als Basis für die Diplomarbeit verwendet.

Der erste Teil der Diplomarbeit besteht aus den Grundlagen wie etwa der Definition, der Epidemiologie, den Stadien, der Pathogenese, der Diagnostik, der Prävention und der Prognose. Im zweiten, methodischen Teil werden die diversen Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter aufgeführt.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Behandlungsmöglichkeiten

Je früher man die Erkrankung der chronischen Niereninsuffizienz feststellt, desto effizienter kann man die sekundären Komplikationen und das weitere Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung verhindern (85).

In erster Linie werden die Komplikationen, die im Rahmen des Nierenfunktionsverlustes entstanden sind, konservativ behandelt.

Dazu gehört die verminderte Zufuhr von Protein bei älteren Kindern, wobei diese Einschränkung nicht für Säuglinge gilt. Für das Gedeihen der Säuglinge sind nämlich die Proteine wesentlich. Die Reduktion der Zufuhr von Eiweiße im Kindesalter gewährleistet eine herabgesetzte Bildung von den Urämietoxinen, und wirkt dem Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz entgegen (86).

Bei bestehender renaler Osteopathie wird weiters medikamentös Vitamin D, Kalzium und Phosphatbindner gegeben.

Die Therapie der Anämie erfolgt mittels der Gabe von Erythropoetin in Kombination mit dem Eisen.

Weiters werden die Hypertonie mit Antihypertensiva und die metabolische Azidose durch Einschränkung der Zufuhr der Proteine und medikamentöse Gabe von Natriumcitrat und Natriumbikarbonat bewerkstelligt (20).

Schließlich ist die psychosoziale Betreuung äußerst wichtig, da die niereninsuffizienten Patienten sowohl durch die bestehende chronische Erkrankung als auch durch die ständigen therapeutischen Maßnahmen überfordert werden (76).

3.1.1 Ernährungsumstellung

In den ersten zwei Lebensjahren nehmen die Kinder enorm an Größe zu. Eine Wachstumsstörung in diesem Alter hat rasante Wirkung auf die Endgröße. In diesem Sinne ist eine ausgewogene Ernährung in den ersten zwei Jahren wesentlich. Die Unterernährung in Kombination mit den metabolischen Störungen hat im jüngeren Kindesalter demzufolge deutliche Auswirkungen auf die Körpergröße (86). Aufgrund dessen erhalten jüngere Kinder oft entweder eine nasogastrische Nahrungssonde oder eine perkutane Gastrostomie (8).

Die Reduktion der Aufnahme von Protein auf 1-1,5 g/kg KG/die im Kindesalter führt zu einer Senkung der Bildung der urämischen Toxine, die folglich die Plasmakonzentration der Urämietoxine erniedrigt. Die verringerte Aufnahme der Proteine verhindert auch das weitere Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz durch die Reduktion der Hyperfiltration und der Proteinurie. Allerdings muss die geringere Menge an gegebenen Eiweißen einen größeren Anteil an essentiellen Aminosäuren besitzen (6).

Weiters erfolgt die Salzrestriktion, falls erhöhte Blutdruckwerte bzw. Ödeme bestehen. Wenn eine Salzverlustniere diagnostiziert wurde, sollte man den Konsum von Salz allerdings nicht reduzieren.

Zusätzlich sollte die hohe Aufnahme von Phosphat vermindert werden, da es besonders zu Entwicklung der renalen Osteopathie beiträgt.

Schließlich sollten die niereninsuffizienten Patienten auf eine optimale Einstellung der Bilanz von Flüssigkeit achten. Es wird eine Steigerung der täglichen Flüssigkeitsmenge auf 2 bis 2,5 l empfohlen. Durch die hohe Aufnahme an Flüssigkeit könne man die Konzentration an Harnstoff im Blut erniedrigen. Die Serumkonzentration von Kreatinin kann man hiermit aber nicht reduzieren. Im fortgeschrittenen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz besteht allerdings die Notwendigkeit der zusätzlichen Gabe von Diuretika. Weiters ist hinzu zufügen, dass die Erhöhung von der Flüssigkeitszufuhr von vielen Forschern kontrovers diskutiert wird. Die gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme führe zu

einer weiteren Steigerung der intraglomerulären Hypertonie, und würde auf dieser Weise das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz fördern.

Die Konzentration von Kalium im Blut ist auch zu kontrollieren. Die hohe orale Aufnahme von Kalium, die metabolische Azidose und die Medikation mit den kaliumsparenden Diuretika sollten vermieden werden (16; 87).

3.1.2 Medikamentöse Behandlung

3.1.2.1 Lipidsenker

Die Grundlage für die kardiovaskulären Ereignisse bildet die Arteriosklerose. Demzufolge bedingt die Dyslipidämie bei den Erwachsenen die Erhöhung der sekundären Erkrankungen und der Sterblichkeitsrate durch die kardiovaskulären Ereignisse über die Arteriosklerose sowie der Glomerulosklerose. Mittels der Gabe von Statinen konnte bei den niereninsuffizienten Erwachsenen durch die Verminderung der schädigenden Blutfette die Erniedrigung der kardiovaskulären Ereignisse und der Mortalität erzielt werden. Über die Auswirkungen der Statine bei den Kindern gibt es derzeit keine genauen Informationen (88; 89).

Allerdings werden in der Pädiatrie vor allem die Statine und Ezetimib angewandt, um die kardiovaskulären Ereignisse zu reduzieren (90; 91).

Weiters wird heutzutage bei den Kindern unter dem 8. Lebensjahr in der Regel versucht das erhöhte Cholesterol im Blut durch die Lebensstilmodifikation zu therapieren. Im Rahmen der Ernährungsumstellung ist auch die ständige Aufklärung der Eltern und der Patienten wesentlich, denn diese Maßnahme steigere in der Folge die Compliance der Patienten. Letztere fördert das bessere Ansprechen der Therapie.

Bei den älteren Kindern wurde in der Vergangenheit die therapeutische Gabe von Anionenaustauscherharze empfohlen, wobei derzeit einige Forscher der Meinung sind,

dass der Effekt der Anionenaustauscherharze zu gering sei, und die Compliance der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen vermindert sei (92).

Derzeit sind einige Medikamente zur Lipidsenkung auf dem Markt, aber nicht alle Lipidsenker sind im Kindesalter zugelassen. Die Indikationsstellung sollte daher genau überdacht werden, bevor die lipidsenkende Therapie bei einem Kind begonnen wird (93).

Heutzutage wird die lipidsenkende Therapie bei den Kindern empfohlen, falls der LDL-Wert über 190 mg/dl bzw. bei weiteren Risikofaktoren über 160 mg/dl gestiegen ist (94).

Hydroxymethyl-glutaryl-CoA-Reduktase-Inhibitor (Statine)

Substanzen: Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin etc.

Wirkmechanismus: Die Statine verhindern die Produktion von Cholesterol durch Inhibition der Hydroxymethyl-glutaryl-CoA-Reduktase. Letztere ist wesentlich für die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA in Mevalonat.

Die Konsequenz der verminderten Synthese von Mevalonat ist die Entstehung von zahlreichen LDL-Rezeptoren. Diese gewährleisten über intrazelluläre Absorption von Cholesterol aus dem Blut eine Erniedrigung der LDL, der Triglyceride und des Gesamt-Cholesterols im Blut. Die Statine steigern auch die Plasmakonzentration von HDL (95).

Weitere Effekte der Statine sind, dass diese Substanzen zu der Verhinderung des Abfalls der glomerulären Filtrationsrate und der Proteinurie führt (96).

Zu den Nebenwirkungen der Statine zählen vor allem die gastrointestinale Störungen, die Sehstörungen, die Schlafstörungen und in geringeren Fällen die Rhabdomyolyse.

Kontraindikationen: aktuelle Erkrankung der Leber, Myopathie (97)

Die medikamentöse Therapie mit dem Statin sollte frühestens mit dem 10. Lebensjahr bzw. ab dem Tanner II beginnen. Weiters ist hinzu zufügen, dass die Therapie mit dem Statin bei den Mädchen ein Jahr nach der ersten Regelblutung empfohlen wird (98).

Ezetimib

Wirkmechanismus: Ezetimib hemmt die intestinale Aufnahme von Cholesterol über die Bindung an NPC1L1 der Enterozyten. Diese wird von der Steigerung der LDL-Rezeptoren gefolgt und fördert die hepatische Absorption von Cholesterol aus dem Blut mit dem Ergebnis der Erniedrigung der Cholesterolkonzentration.

Als unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden und Myopathie zu erwähnen (99).

Die Verordnung von Ezetimib sollte bei den Kindern erst ab dem 10. Lebensjahr erfolgen, denn die Gabe von Ezetimib führt auch bei den Kindern zu einer Senkung der Konzentration von Cholesterol. Allerdings sind derzeit keine genauen Daten über die Langzeitfolgen vorhanden (92).

Anionenaustauscher

Substanzen: Colestyramin, Colestipol

Wirkmechanismus: Die Anionenaustauscher vereinigen sich mit den Gallensäuren und werden im Zuge des Stuhlgangs aus dem Körper transportiert. Aufgrund der gesteigerten Ausscheidung von Gallensäure kommt es zu einer erneuerten Bildung von Cholesterol in der Leber, die zu einer Zunahme der LDL-Rezeptoren führt. Letztere erhöht die hepatische Aufnahme von Cholesterol aus dem Blut. Die Folge ist eine Erniedrigung des Cholesterols in der Plasmakonzentration.

Die unerwünschten Wirkungen sind vor allem die Obstipation sowie die Steatorrhö (95).

Fibrate

Substanzen: Bezafibrat, Etofibrat, Etofyllinclofibrat, Gemfibrocil

Wirkmechanismus: Die Fibrate stimulieren die Lipoproteinlipase, verstärken die Zerlegung von Chylomikronen, VLDL sowie IDL und kurbeln die Fettoxidation an. Die Folge ist die Erniedrigung von Triglyceride und die Steigerung von HDL (100).

Als unerwünschte Wirkungen sind die gastrointestinale Beschwerden, die Rhabdomyolyse, die Hepatomegalie und die Förderung der Bildung von Gallensteinen bekannt. Weiters begünstigt die Einnahme von Fibrat im Rahmen der Rhabdomyolyse die Myoglobinurie, die zu einer zusätzlichen Destruktion der Niere führt.

Kontraindikationen: bestehende Störung der Nierenfunktion, der Leberfunktion und die Erkrankung der Galle (101)

Bei den niereninsuffizienten Patienten im Erwachsenenalter sollte eine Dosisanpassung erfolgen, da die Gabe zu einer akuten Niereninsuffizienz führen kann. Wohingegen bei den Kindern mit einer bekannten Niereninsuffizienz auf die Fibrate wegen den diversen unerwünschten Wirkungen nur in Ausnahmefällen zurückgegriffen wird. Die Verordnung der Fibrate wird daher nicht empfohlen. Allerdings ist bekannt, dass die Gabe von Fibrate zu einem Anhalten der Progression der chronischen Niereninsuffizienz über die Senkung der Albuminurie bei den Patienten mit bekannter diabetischer Nephropathie führt (96).

Nicotinsäure

Substanz: Acipimox

Wirkmechanismus: Die Nicotinsäure erniedrigt die Plasmakonzentration von Triglyceride sowie von LDL und steigert die Konzentration von HDL über die Blockade der Lipolyse im Fettgewebe. Letztere bedingt einen herabgesetzten hepatischen Transport der Fettsäuren und führt zu einer herabgesetzten Bildung von VLDL in der Leber (102; 103).

Heutzutage gibt es keine genauen Daten über die Effekte der Nicotinsäure auf den kindlichen Organismus. Bei den nierenkranken Erwachsenen sollte eine Dosisreduktion stattfinden. Die terminale Niereninsuffizienz stellt jedoch eine Kontraindikation dar (104).

3.1.2.2 Human growth hormon

Wenn trotz konservativen Maßnahmen die normale Körpergröße nicht erreicht werden kann, wird der rekombinant human growth hormon (Somatotropin) angewandt.

Wichtig in der Therapie ist es auch, die unerwünschten Wirkungen des Wachstumshormons zu erkennen. Dazu gehören unter anderem der Diabetes mellitus, der Pseudotumor cerebri, die Ödeme, das Karpaltunnelsyndrom und die kardiovaskulären Ereignisse. Aufgrund der möglichen Änderung des Glukosestoffwechsels stellt der Diabetes mellitus eine Kontraindikation dar. Weiters ist bei einer bestehenden malignen Erkrankung die Verordnung von rekombinat growth hormon kontraindiziert, da die Gabe zu einer raschen Zellteilung leitet. Zusätzlich ist zu bedenken, dass die kombinierte Medikation von Glukokortikoide zu einer Reduzierung der Wirkung des Wachstumshormons führt.

Für die Therapie der Wachstumsstörung bei den niereninsuffizienten Kindern werden wesentlich hohe Dosen des Wachstumshormons verordnet, weil eine Resistenz gegenüber dem endogenen sowie exogenen growth hormon besteht (85; 95).

Wirkmechanismus: Durch die Erhöhung der Produktion von Somatomedine (=IGF-1) in der Leber wird der Aufbau von Muskel-, Knochen- und Knorpelgewebe induziert (siehe Abb. 7) (105).

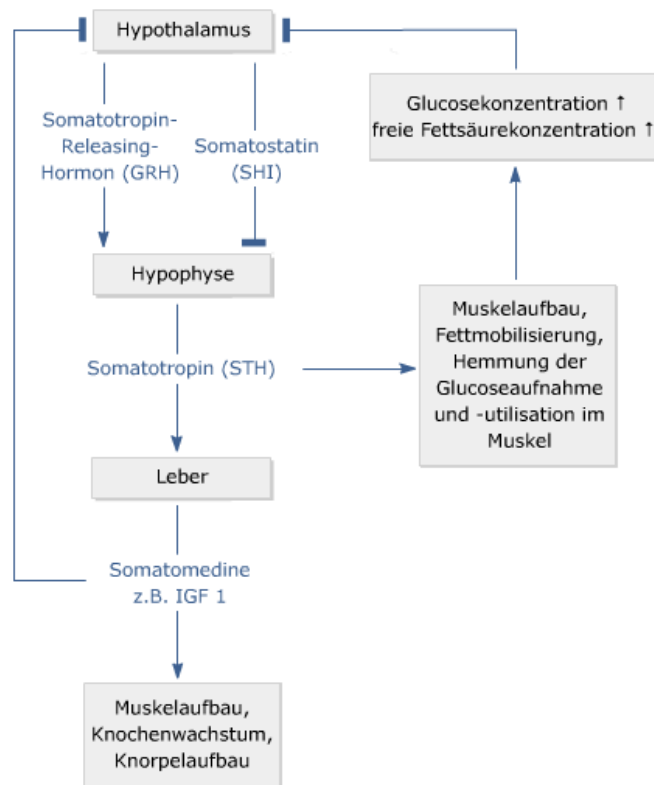


Abbildung 7: Wirkungen von Somatotropin

Durch die subkutane Injektionen von 0,045 mg/kg KG/die bis 0,05 mg/kg KG/die können die nierenkranken Patienten etwa die normale Endgröße erreichen. In der Folge erhöht sich der IGF-1, und die Werte der IGFBF-1 sowie -2 sinken ab (30; 44).

Die Behandlung mittels Wachstumshormon sollte man allerdings bereits in den Frühstadien ansetzen, da man somit wesentlich bessere Ergebnisse als im terminalen Stadium der Niereninsuffizienz erreicht (106).

Nissel et al zeigten mittels ihrer Studie bei nierenkranken Kindern, dass durch subkutane Injektionen von Wachstumshormon eine wesentlich höhere Körpergröße erreichbar ist. Durch die Behandlung mit dem recombinat human growth factor gelangten etwa 15% der Kinder die normale Endgröße. Zusätzlich stellten Nissel et al bei den Kindern, die mittels des Wachstumshormons therapiert wurden fest, dass die Patienten unter der Dialysetherapie in der Folge wesentlich kleiner als die Kinder ohne Nierenersatztherapie waren (107). Weiters ist zu erwähnen, dass die niereninsuffizienten Kinder unter dem

4. Lebensjahr mit der erfolgten Nierentransplantation deutlich höhere Körpergröße erzielen als die nierenkranken Kinder unter der permanenten Dialysetherapie (95).

3.1.2.3 Erythropoetin

Als unerwünschte Wirkungen des Erythropoetins sind besonders die Hypertonie, die epileptischen Anfälle, die thrombembolischen Ereignisse und die Beschwerden der Gelenke zu nennen. Aber auch die renale Clearance von Harnstoff, Kreatinin und Phosphat wird durch die Therapie mit dem Erythropoetin gesenkt. Die Erniedrigung der Clearance kann in weiterer Folge eine Erhöhung der Dialyse erforderlich machen.

Die Gabe von Erythropoetin wiederum fördert die Reduktion der Symptome im terminalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz. Zu den Vorteilen der Therapie gehören demnach die Erniedrigung von den Schlafproblemen, der Merkfähigkeitsstörungen, der Cholesterolkonzentration und die Abnahme der kardialen Hypertrophie (108).

Therapeutisch bekommt der Patient initial 50 bis 100 Einheiten/kg dreimal in der Woche. Innerhalb von zwei bis drei Monaten sollte man an dem Zielwert 32-38% gelangen. Folglich genügen 50 Einheiten/kg KG dreimal pro Woche (109).

3.1.2.4 Eisen

Orale Eisensubstitution

Eisen-II-Sulfat, -Aspartat, -Fumarat, -Gluconat, -Chlorid, -Glycin-Sulfat, -Succinat

Zu den Nebenwirkungen der oralen Eisensubstitution gehören in erster Linie gastrointestinale Beschwerden wie etwa der Diarrhö oder die Obstipation.

Parenterale Eisensubstitution

Eisen-III-Gluconat, -Sorbitol-Citrat-Komplex

Die parenterale Gabe von Eisen ist nur in bestimmten Fällen zum Beispiel bei Malabsorption oder den Dialysepatienten indiziert, ansonsten wird die orale Applikation bevorzugt. Während der parenteralen Eisensubstitution kommt es gelegentlich zur Destruktion der Gefäße, Myalgien sowie Gelenkschmerzen. Weiters kann es aufgrund der nachfolgenden Hypotonie zum Schock kommen.

Eisenvergiftung

Die Überdosierung an Eisen führt besonders im Kindesalter zum Tod. Die initialen Symptome der Eisenvergiftung sind die blutige Gastroenteritis und der Schock. Schließlich kommt es zu epileptischen Anfällen und der Leberentzündung.

Antidot

Milch in Kombination mit Deferoxamin (85; 95)

3.1.2.5 Vitamin D

Substanzen: Calcitriol, Alfacalcidol, Doxercalciferol

Im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus wird die therapeutische Gabe von Vitamin D empfohlen. Am Anfang der Behandlung erhalten die nierenkranken Kinder 2-4 µg/kg KG/die. Später wird die Dosis je nach dem Lebensalter angepasst.

Auf die Nebenwirkung Hyperkalzämie ist zu achten, da die erhöhte Konzentration an Kalzium im Blut die Nierenfunktion beeinträchtigt, und die Kalzifikation der Koronararterien begünstigt (85).

3.1.2.6 Kalzिमimetika

Substanz: Cinacalcet

Wirkmechanismus: Durch die Kalzimimetika besteht die Möglichkeit die Sensitivität des Rezeptors für extrazelluläre Kalziumionen zu steigern. Schon geringe Mengen an Kalzium stimulieren den Rezeptor in der Nebenschilddrüse. Die Gabe von Kalzimimetika fördert folglich die Senkung der Konzentration von Parathormon, Kalzium und Phosphat (110).

3.1.2.7 Phosphatbinder

Kalziumhaltige Phosphatbinder

Substanzen: Kalziumacetat, Kalziumkarbonat

Wirkmechanismus: Gegen die Hyperphosphatämie werden in der Regel kalziumhaltige Phosphatbinder gegeben. Letztere vereinigen sich mit dem in der Nahrung enthaltenen Phosphat. Schließlich hemmen die kalziumhaltigen Phosphatbinder die Absorption von Phosphat.

Vor allem durch die Kombination der kalziumhaltigen Phosphatbinder mit dem Vitamin D ist allerdings die Hyperkalziämie als Nebenwirkung möglich.

Die Gabe von aluminiumhaltigen Phosphatbindern wird heutzutage nicht empfohlen, da Aluminium auf dem Organismus gesundheitsschädlich wirken kann. Die Therapie kann folglich zu neurologischen oder hämatologischen Störungen führen (111).

3.1.2.8 Antihypertensiva

Im Kindesalter werden zur medikamentösen Therapie der Hypertonie vor allem die ACE-Hemmer sowie die Angiotensin II-Antagonisten angewandt.

ACE-Hemmer

Substanzen: Ramipril, Captopril, Enalapril, Lisinopril

Wirkmechanismus: Die ACE-Hemmer entfalten ihre Wirkung durch die Inhibition von Angiotensin-converting-enzym. In der weiteren Folge wird aus Angiotensin I kein Angiotensin II gebildet. Letztere verursacht den Ausfall der durch Angiotensin II bedingten Vasokonstriktion, die schließlich zum Abfall des peripheren Widerstands und des Blutdrucks führt. Die durch Angiotensin II ausgelöste Hypertrophie des Herzens findet nicht mehr statt. Die Katecholamin- und Vasopressin-Ausschüttung durch Angiotensin wird inhibiert. Die Inhibition der Produktion von Katecholamine senke demzufolge die Aktivität des Sympathikus. Die Inhibition der Bildung des Vasopressins und des Aldosterons durch die ACE-Hemmer fördern die Diurese. Weiters ist die Senkung der Elimination des Bradykinins bekannt. Die Erhöhung der Konzentration von Bradykinin leitet zu einer Steigerung der Konzentrationen von Prostaglandine und Stickstoffmonoxid, die folglich zu einer Vasodilatation führen (siehe Abb. 8) (78).

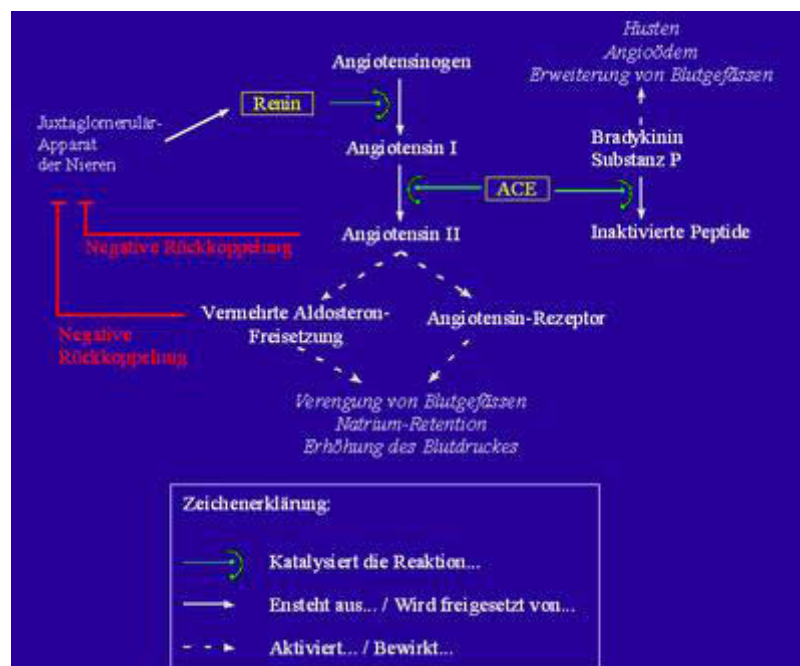


Abbildung 8: Das RAAS und die ACE-Hemmer (112)

Die Nierenarterienstenose stellt jedoch eine Kontraindikation für die Gabe von ACE-Hemmer dar, weil die durch Angiotensin II-induzierte Vasokonstriktion für die Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate notwendig ist. Andersfalls begünstigt die ACE-Hemmer in diesem Fall die Entstehung der funktionellen Niereninsuffizienz.

Eine weitere unerwünschte Wirkung der ACE-Hemmer sind die Hyperkaliämie vor allem in Kombination mit den kaliumsparenden Diuretika und der trockener Husten. Letztere wird mit der gesteigerten Aktivität der Kinine in Zusammenhang gebracht (47).

Durch die Gabe von ACE-Hemmern ist eine deutliche Reduzierung der Sterblichkeitsrate im Rahmen der Herzinsuffizienz, der Hypertonie oder der koronaren Herzkrankheit möglich.

Weiters konnten durch diverse Studien bestätigt werden, dass die Gabe von Ramipril im Kindesalter zu der Senkung von Blutdruck, der Proteinurie und zum Abfall der glomerulären Filtrationsrate führt. Der ACE-Hemmer bedingt aber folglich die Erhöhung der Kaliumkonzentration und die Senkung des Hämoglobins im Blut (113; 114).

Angiotensin II-Antagonisten

Substanz: Losartan

Wirkmechanismus: Die Angiotensin II-Antagonisten hemmen alle Wirkungen über die AT1-Rezeptoren von Angiotensin II. Dazu gehören die Vasokonstriktion der Arteriolen, die Ausschüttung von Aldosteron sowie der Katecholamine und die Effekte auf dem Herzen (115).

Nebenwirkung: Die Angiotensin II-Antagonisten werden generell gut vertragen.

Losartan führt zu einer effektiven Blutdrucksenkung, und bedingt die Senkung der Proteinurie. Es ist auch bekannt, dass die niereninsuffizienten Kinder mit der zusätzlichen Hypertonie und Proteinurie mehr Vorteile im Zuge der antihypertensiven Therapie haben (116).

Weiters zeigte die Studie von Seeman et al. in der Vergangenheit, dass die Kombination von ACE-Hemmer mit dem Angiotensin II-Antagonist bei den niereninsuffizienten Patienten der Proteinurie entgegenwirkt (117).

Calcium-Antagonisten

Substanzen: Nifedipin, Amlodipin, Isradipin

Wirkmechanismus: Die Calcium-Antagonisten blockieren den Calciumeintrom durch die Verringerung der Öffnung der Calciumkanäle vom extrazellulär in die glatte Muskulatur besonders der Arteriolen. Die Folge ist eine gesteigerte Tätigkeit des Sympathikus, die schließlich mit einer erhöhten Herzfrequenz, Rötung, Schwitzen und Zittern einhergeht (118).

In mehreren Studien wurde bestätigt, dass die Gabe von den Calcium-Antagonisten bei den Kindern sehr wirksam in der Behandlung der Hypertonie ist. Allerdings wird bei bekannter chronischer Niereninsuffizienz die medikamentöse Therapie der Hypertonie entweder mittels eines Präparates der ACE-Hemmer oder der Angiotensin II-Antagonisten empfohlen (119).

β-Blocker

Substanzen: Propranolol, Atenolol, Labetolol

Wirkmechanismus: Die β-Blocker hemmen die β₁-Rezeptoren im Bereich des Herzens und die β₂-Rezeptoren der glatten Muskelzellen. Die Wirkungen der Katecholamine werden durch die Gabe der β-Blocker reduziert. Die Folge ist ein Abfall des Einstrom von Kalzium, die schließlich mit einer Senkung der AV-Überleitung einhergeht.

Die Kontraindikationen der Verordnung von den β-Blocker sind demzufolge der AV-Block, die COPD, Schock und die asthmatischen Beschwerden (120).

3.1.2.9 Diuretika

Schleifendiuretika

Substanz: Furosemid

Wirkmechanismus: Durch die Blockade der $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Transporter am aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife wirken die Schleifendiuretika rasch und effektiv diuretisch.

Zu den unerwünschten Wirkungen gehören besonders die Hypovolämie durch den schnellen Abfall der Natriumkonzentration und die anschließende Rhythmusstörung durch die kombinierte Hypomagnesiämie (121).

Die Schleifendiuretika sind vor allem bei den nierenkranken Patienten mit bekannter Hypertonie, erhöhte Kaliumkonzentration im Blut sowie Wasseransammlung im Körper indiziert. Weiters geht durch die Gabe von Schleifendiuretika über dem Urin Kalzium verloren. Letztere gilt nicht für die Thiazide.

Im Verlauf der Behandlung mit dem Schleifendiuretikum Furosemid kommt es zusätzlich zu der Diuretikaresistenz. Um allerdings die Diuretikaresistenz zu vermeiden, sollte man Furosemid mit Albumin bzw. Thiazid kombinieren (122).

Als Kontraindikationen sind besonders die Lebererkrankungen und die Allergie gegen Sulfonamide bekannt (123).

Thiazide

Substanz: Hydrochlorothiazid

Wirkmechanismus: Mittels Thiazide ist im Bereich des frühdistalen Tubulus eine Blockade des Na^+/Cl^- -Transporter möglich. Die Folge ist eine Verminderung der Aufnahme von Natrium, Chlorid, Kalium und Magnesium (124). Im Zuge der Dauermedikation ist die Aufnahme von Kalzium und Phosphat in der Niere gesteigert.

Zu den unerwünschten Wirkungen der Thiazide zählen die Hypovolämie, die metabolischen und hämatologische Störungen.

Demzufolge ist die Gabe der Thiazide bei bestehender Zuckerkrankheit oder der Hyperlipidämie kontraindiziert. Auch bei bekannter Nieren-oder Lebererkrankung wird die Medikation mittels Thiazide nicht empfohlen (16; 118).

Kaliumsparende Diuretika

Substanzen: Amilorid, Triamteren

Wirkmechanismus: Die kaliumsparenden Diuretika Amilorid und Triamteren inhibieren die Natriumkanäle im distalen Teil und Sammelrohr des Tubulussystems.

Bei nierenkranken Patienten wird die Gabe dieser Substanzen nicht empfohlen, da Amilorid und Triamteren zu einer Hyperkaliämie führen. Letztere ist durch die Reduktion der Aufnahme von Natrium und der nachfolgenden Verminderung der Abgabe von Kalium in das Tubulussystem mittels der kaliumsparenden Diuretika bedingt (125).

Substanz: Spironolacton

Wirkmechanismus: Der Spironolacton wirkt antagonistisch am Aldosteronrezeptor im spätdistalen Teil und Sammelrohr des Tubulussystems (78).

Bei niereninsuffizienten Patienten kann die Gabe von Spironolacton toxisch wirken. Weiters kann es im Zuge der Behandlung mit Spironolacton zu einer Brustvergrößerung und zu Zyklusstörung bei den Patientinnen führen, da die Gabe eine hormonelle Änderung begünstigt (101).

3.1.3 Nierenersatztherapie

Mit der Nierenersatztherapie wird sowohl die Dialyse als auch die Transplantation der Niere bezeichnet (4). Falls man die chronische Niereninsuffizienz anhand der zur Verfügung stehenden konservativen Maßnahmen nicht mehr beherrschen kann, wird die Nierenersatztherapie angewandt (126).

3.1.3.1 Dialyse

Im Rahmen der Dialyse werden die harnpflichtigen Substanzen aus dem Körper transportiert, denn im Laufe der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu der Akkumulation von Harnstoff, Kreatinin, Kalium, Wasserstoffionen, Natrium und Wasser im menschlichen Organismus. Der Hämodialysator besitzt eine Membran, die einerseits vom Blut der nierenkranken Patienten und andererseits von der Dialyseflüssigkeit umgeben wird. Schließlich erfolgt der Transport von Wasser und der kleinen Moleküle aus dem Körper mittels der Diffusion oder der Ultrafiltration. Im Zuge der Peritonealdialyse wird hingegen das Peritoneum als Membran eingesetzt (127).

Die Wahl einer bestimmten Art der Dialyse hängt von einigen Faktoren ab. Die intermittierende Hämodialyse wird bei der Notwendigkeit der schnellen Entfernung der Stoffwechselendprodukte, des Wassers und der Urämetoxine im Kindesalter angewandt. Die Peritonealdialyse wird vor allem im Säuglingsalter benutzt. Bei Kleinkindern, die über 3000 g Körpergewicht haben, mit einer instabilen Atmung oder Kreislauf wird besonders die kontinuierliche Hämofiltration bevorzugt (8).

Der Beginn der Dialyse wiederum ist von den Symptomen und der Laborparameter abhängig. Die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz mittels der Nierenersatztherapie ist somit bei weiterer Steigung der Lethargie, der Appetitlosigkeit, der Nausea und der renalen Osteopathie indiziert. Zusätzliche sekundäre Komplikationen im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz, die zur Therapie mittels Dialyse beitragen, sind die anhand konservativer Behandlung nicht kontrollierbare Wachstumsstörung bzw. Hypertonie. Die Laborwerte wie die Kreatininclearance von 10-15 ml/min/1,73 m² KO, die Hyperkaliämie oder die Hyperphosphatämie sind die Faktoren, die den Beginn der Nierenersatztherapie erzwingen.

3.1.3.1.1 Hämodialyse

Anhand der Hämodialyse ist eine wirksame Behandlung der Hyperkaliämie und der Ödeme möglich (85).

Für die Hämodialyse ist weiters das Anlegen eines Katheters nötig. Heutzutage sind die akuten sowie die chronischen Gefäßzugänge vorhanden. Bei der akuten oder der unbekannten chronischen Niereninsuffizienz wird die akute Form eingesetzt. Letztere kann nicht über längeren Zeitraum angewandt werden. Folglich muss man bei der chronischen Niereninsuffizienz den chronischen Gefäßzugang zunutze machen.

In der Regel wird als akuter Gefäßzugang der Shaldon-Katheter verwendet. Letztere besitzt einen großen Lumen. Generell ist das Material des Shaldon-Katheters entweder Polyurethan oder Silicon. Es ist auch bekannt, dass die Katheter aus Silikon die Gefäße wesentlich geringer schädigen, und die Thromboseneigung erniedrigt ist. Weiters ist hinzu zufügen, dass die Katheter in den Gefäßen V. femoralis, V. subclavia oder V. jugularis interna angelegt werden.

Im terminalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz wird in der Regel die chronische Form des Gefäßzugangs angewandt. Dazu zählen der Brescia-Cimino-Fistel oder bei deren Unmöglichkeit die synthetischen Shunts (siehe Abb. 9) (128).

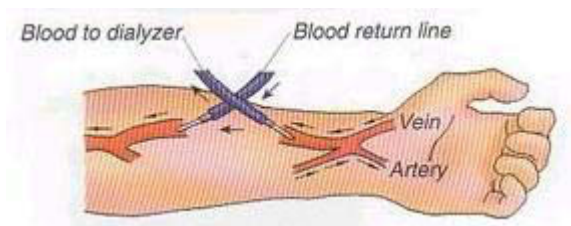


Abbildung 9: Brescia-Cimino-Fistel: Anastomose zwischen Arteria radialis und Vena cephalica (129)

Nachdem Anlegen des Gefäßzugangs ist die Befreiung des Körpers von harnstoffpflichtigen Substanzen mittels der Diffusion via semipermeable Membran möglich.

Heutzutage gibt es die intermittierende und die kontinuierliche Form. Weiters ist zu erwähnen, dass die Dialyseflüssigkeit aus Wasser, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium und Chlorid) sowie Bikarbonat besteht (130).

Die Studie von Chung et al. zeigte schließlich einen Vergleich der Änderungen der Gefäße unter den verschiedenen Methoden der Dialyse. Die Hämodialyse verursachte im Rahmen

der Studie die Steifigkeit der Gefäße und die Steigung des oxidativen Stresses. Die Steifigkeit hänge aber nicht von der Dauer der chronischen Niereninsuffizienz bzw. der Dialyse ab, sondern diese sei mit der Phosphatkonzentration assoziiert. In weiterer Folge verursache die Hämodialyse die Senkung der vaskulären Kontraktilität und der Relaxation. Es ist auch hinzu zu fügen, dass der oxidativer Stress im Zuge der Hämodialyse deutlicher als bei der Peritonealdialyse ins Auge fällt (131).

3.1.3.1.2 Peritonealdialyse

Falls im Rahmen der Hämodialyse Komplikationen mit dem Shunt auftreten, eine therapierefraktäre Hypertonie besteht bzw. nach der Hämodialyse zu ein Dysäquilibrium kommt, gibt es die Möglichkeit der Peritonealdialyse. Im Zuge der Peritonealdialyse kann es allerdings zu der Bauchfellentzündung kommen. Der Erreger Staphylokokkus ist bei der Entstehung der Peritonitis sehr oft involviert. Weitere Probleme im Rahmen der Peritonealdialyse sind die Infektionen im Bereich des angelegten Katheters und die Hernie in der Region des Bauches wegen der Erhöhung des intraabdominellen Drucks (132).

Die Peritonealdialyse erfolgt durch das Anlegen eines Peritonealdialyse-Katheters im Bereich des unteren Bauches. Der Katheter erstreckt sich bis in den Douglas-Raum. Weiters besteht die Dialyseflüssigkeit aus Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Chlorid und Glukose (130).

Nach der Verabreichung der Dialyseflüssigkeit müssen 5 bis 8 Stunden vergehen, um schließlich die Entfernung der harnpflichtigen Substanzen zu vollziehen (siehe Abb. 10) (127).

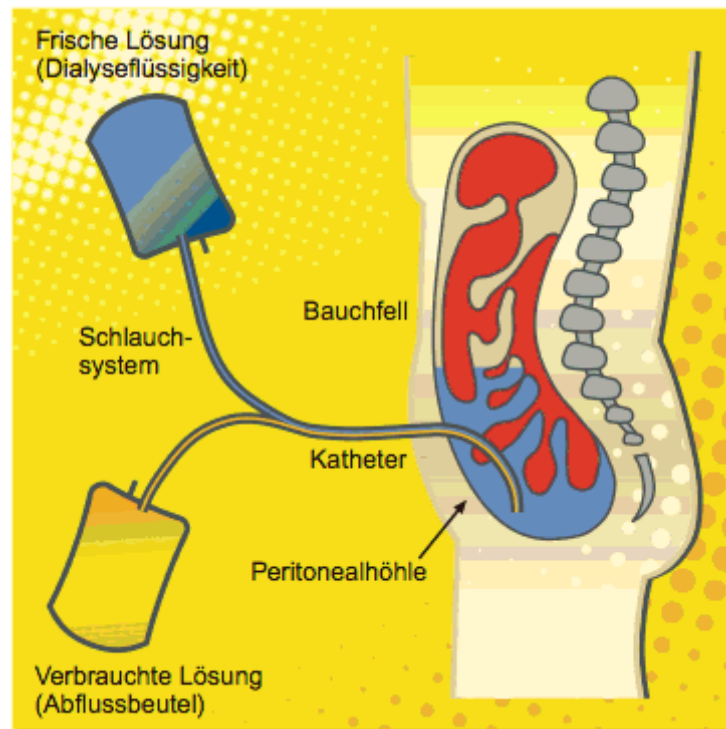


Abbildung 10: Die Peritonealdialyse (133)

Derzeit stehen verschiedene Formen der automatisierten Peritonealdialyse (APD), die mittels Cycler betrieben werden, zur Verfügung. Dazu gehören die intermittierende Peritonealdialyse, die nächtliche intermittierende Peritonealdialyse und die kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse. Eine weitere Form der Peritonealdialyse ist die kontinuierlich ambulante Peritonealdialyse.

Die intermittierende Peritonealdialyse erfolgt zwei- bis viermal pro Woche innerhalb 8 bis 10 Stunden. Die nächtliche intermittierende Peritonealdialyse kann wiederum von den niereninsuffizienten Patienten selbstständig bedient werden. Die kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse kann auch tagsüber daheim von den nierenkranken Patienten benutzt werden (30).

3.1.3.2 Nierentransplantation:

Im terminalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz besteht die Notwendigkeit der Nierenersatztherapie mittels der Nierentransplantation. Während der Wartezeit auf das

Spenderorgan gibt es die Möglichkeit der Dialyse entweder mithilfe der Hämodialyse oder der Peritonealdialyse. Mittels der Dialyse ist eine Existenz über mehrere Jahre möglich. Allerdings ist durch die Nierentransplantation ein längeres Leben und eine bessere Lebensqualität zu erwarten (134).

Die Nierentransplantation im jungen Lebensalter ermöglicht in der weiteren Folge ein besseres Gedeihen sowie ein wesentlich bessere Entwicklung der Psyche und der Sozialintegration (135). Allerdings kann es trotz der Nierentransplantation auch zu einer kleinen Endgröße im Vergleich zu den Gleichaltrigen kommen, da die Kinder nach der gelungenen Nierentransplantation Immunsuppressiva einnehmen müssen. Letztere verhindert jedoch die Abstoßung des transplantierten Organs.

Weiters ist zu erwähnen, dass die Transplantation der Niere erst ab dem Körpergewicht von 10 kg gestattet ist. Die Kinder können im Zuge der Nierenersatztherapie entweder eine Lebendnierenspende von den Verwandten oder eine Leichennierenspende von einer anderen Person erhalten, wobei das Alter des Spenders nicht älter als 50 und nicht jünger als 4 betragen darf. Die transplantierten Nieren erfüllen anschließend auch 10 Jahren postoperativ bei 82% der Fälle ihre Aufgaben (136).

Die Kontraindikationen der Nierentransplantation sind eine bestehende Tumorerkrankung, die kurativ nicht behandelt wurde, eine bestehende Infektionskrankheit wie der Aids oder die Tuberkulose und die Alkohol- bzw. der Drogenkonsum (137).

Es ist auch bekannt, dass die Überlebensrate nach der erfolgten Nierentransplantation wesentlich besser ist als durch die Dialyse. Allerdings ist die immunsuppressive Therapie mit einer Reihe von unerwünschten Wirkungen vergesellschaftet. Die Behandlung mit den Immunsuppressiva kann somit die Entstehung von Tumoren, Infektionen und fatalen kardiovaskulären Ereignissen fördern. Schließlich begünstigt die Nierenersatztherapie bei den Nierentransplantierten die Entwicklung der Adipositas sowie die Kalzifikation der Gefäße (138).

3.1.3.2.1 Immunsuppressiva

Um die transplantierte Niere allerdings zu erhalten, muss die immunsuppressive Therapie erfolgen. Die nachfolgenden Immunsuppressiva stehen im Kindesalter zur Verfügung (139):

- Cyclosporin A
- Tacrolimus
- Azathioprin
- Mycophenolatmofetil
- Methylprednison

Die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva sind vor allem die Hypertonie, die Hyperlipidämie und die kardiovaskulären Ereignisse. Weiters ist auch zu bedenken, dass die Immunsuppressiva diabetogen wirken können (138).

3.1.3.3 Psychosoziale Betreuung

Die Erziehungsberechtigten sollten mit den niereninsuffizienten Kindern über die optimale Ernährung im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz sowie über die medikamentöse Therapie aufgeklärt werden. Wichtig ist auch, dass eine Vielzahl von Sozialfragen gelöst werden müssen.

Schließlich können die Kinder im Zuge der Dialyse zusätzlich unterrichtet werden bzw. die psychosoziale Betreuung kann mittels Musik oder Spielen erfolgen (140).

4 Diskussion

Heutzutage stehen sehr wenige Studien zur Verfügung, auf die die konservative Therapie der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter gestützt werden kann.

Simvastatin ist bei den Kindern ab dem 10.Lebensjahr bzw. bei den Mädchen ein Jahr nach der ersten Regelblutung zugelassen, da derzeit wenig Erfahrung in der Anwendung im jüngeren Kindesalter vorhanden ist. Im Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung des Simvastatins nicht nötig. Die Ausscheidung erfolgt nämlich nicht hauptsächlich über die Niere. Bei bestehender chronischer Niereninsuffizienz ist schließlich die Bestimmung der Kreatinkinase relevant, weil die Statine zu Rhabdomyolyse führen kann.

Ezetimib wird erst ab dem 10.Lebensjahr empfohlen. Die Dosisreduktion ist nach diesem Alter und bei den niereninsuffizienten Patienten nicht von Bedeutung.

Colestyramin begünstigt die Entstehung der hyperchlorämischen Azidose bei niereninsuffizienten Kindern, da die Behandlung zu einem Wechsel der Chlorionen gegen die sequestrierten Anionen im Darm führt. Zusätzlich gibt es derzeit sehr wenig Erfahrung in der Anwendung der Anionenaustauscher im Kindesalter.

Somatotropin wird in der Behandlung der Wachstumsstörung bei den nierenkranken Kindern angewandt. Die Indikation zur Substitution von Somatotropin ist bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate unter 50% des Normalwertes gegeben. Vor der Behandlung sollte mindestens ein Jahr lang die Körpergröße verfolgt werden. Allerdings sollte nach der erfolgten Nierentransplantation die Therapie mittels des Wachstumshormons nicht mehr fortgeführt werden.

Erythropoetin ist zur Behandlung der renalen Anämie geeignet. Es können im Rahmen der Therapie allerdings unerwünschte Wirkungen auftreten. Dazu gehören besonders die Hypertonie sowie Shunt-Thrombosen. Bei niereninsuffizienten Patienten können zusätzlich im Zuge der Therapie mit Erythropoetin auch neutralisierende Anti-Erythropoetin-Antikörper auftreten. In diesem Fall sollte die Behandlung mit EPO abgebrochen werden.

Weiters ist zu erwähnen, dass derzeit bezüglich der Therapie mit EPO keine signifikanten klinischen Erfahrungen bei Kindern unter dem 2.Lebensalter vorhanden sind.

Eisen II wird ab dem 12.Lebensalter in der Behandlung angewandt, aber eine bestehende schwere Nierenerkrankung stellt eine Kontraindikation dar. Im Rahmen der Therapie mit Eisen II kann es zu gastrointestinalen Störungen oder auch zu allergischen Reaktionen kommen. Die lange Anwendung des Eisens kann gelegentlich zu Hämosiderose führen.

Eisen III verursacht bei Überdosierung auch Hämosiderose. Derzeit wurden keine relevanten Studien mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden.

Calcitriol wird bei nierenkranken Patienten mit der renalen Osteodystrophie angewandt. Die Dosisanpassung von Calcitriol sollte abhängig von der Serumkonzentration des Kalziums erfolgen. Zu den Nebenwirkungen zählen nämlich Hyperkalzämie und Weichteilverkalkungen.

Cinacalcet steht zur Therapie von sekundären Hyperparathyreoidismus bei niereninsuffizienten Patienten zur Verfügung, aber es sind keine relevanten klinischen Erfahrungen in der Anwendung unter dem 18.Lebensalter vorhanden. Weiters ist zu erwähnen, dass bei bestehender Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Ramipril ist bei Patienten mit bestehender Nierenarterienstenose kontraindiziert. Derzeit sind zusätzlich wenige Erfahrungen über die Anwendung der ACE-Hemmer bei den terminalniereninsuffizienten Kindern und im Rahmen der Dialyse vorhanden. Schließlich sollte bei der Behandlung im Zuge der chronischen Niereninsuffizienz die Dosisanpassung stattfinden.

Losartan ist in der Behandlung der Kinder nicht zugelassen, weil derzeit zu wenige Daten bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit zu Verfügung stehen. Losartan gewährleistet sowohl die Senkung des Blutdrucks, der Proteinurie sowie der Harnsäure.

Furosemid ist bei den niereninsuffizienten Kindern im prädialytischen Stadium mit bestehenden Ödemen und Hypertonie indiziert. Die Verordnung des Furosemids ist auch

im terminalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz möglich. Im Säuglings- bzw. Kindesalter sollte allerdings die Dosisanpassung stattfinden.

Zur Überbrückung des Zeitraums bis zur Erhaltung einer geeigneten Niere wird die Dialyse durchgeführt. Die Nierentransplantation ist aber die Therapie der Wahl im terminalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz.

Die Kinder besitzen postoperativ eine wesentlich bessere Lebensqualität. Allerdings müssen die Nierentransplantierten nach der Operation über Compliance aufweisen. Die Immunsuppressiva sind nämlich strikt einzunehmen, und die nachfolgenden Kontrollen in der nephrologisch-urologischen Ambulanz einzuhalten.

Es besteht postoperativ auch die Notwendigkeit, den erhöhten Blutdruck, die bestehende Hyperlipidämie sowie Proteinurie des Patienten zu therapieren. Weiters sollte eine bestehende Adipositas behandelt werden. Die nierentransplantierten Patienten sollten kein Tabak konsumieren. Mit diesen zusätzlichen konservativen Maßnahmen kann man nämlich eine wesentlich längere Nierenfunktion nach der Nierentransplantation erwarten.

Allerdings können postoperativ kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen sowie Malignome besonders Lymphome und/oder Tumoren der Haut auftreten. Schließlich kann die transplantierte Niere abgestoßen werden, oder die Grunderkrankung kann wieder im Transplantat vorkommen. Letztere ist vor allem bei der Glomerulonephritis zu beobachten.

Weiters ist die psychosoziale Betreuung sehr wichtig. Im Rahmen der Dialysetherapie haben die Kinder Angstgefühle, sie leiden unter Depression und interessieren sich nicht mehr für Kontakte mit den Mitmenschen. Nach der erfolgten Nierentransplantation haben die Kinder neue Hoffnungen. Allerdings haben sie Angst, dass die transplantierte Niere ihre Aufgaben aufgrund der Abstoßungsreaktion nicht mehr erfüllen wird. Eine weitere Belastung stellt die ständige Einnahme der Immunsuppressiva dar.

Daher sollten nierenkranke Kinder den Kindergarten besuchen, um dennoch die Sozialintegration zu erhalten. Den Kindern müssen auch Frühförderungen zur Verfügung stehen.

Weiters sollten die niereninsuffizienten Kinder Unterstützung erhalten, um die bestehende chronische Nierenerkrankung zu akzeptieren. Die Eltern sollten auch gewährleisten, dass die niereninsuffizienten Kinder Impfschutz vor der Nierentransplantation sowie postoperativ erhalten und die Ernährungsumstellung einhalten.

Schließlich ist noch hinzu zu fügen, dass die nierenkranken Kinder aufgrund der bestehenden Depression und der Existenzangst eine wesentlich geringe Lernmotivation besitzen. Die Kinder mit der chronischen Niereninsuffizienz sollten daher mehrmals motiviert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Kerbl R, Kurz R, Wessel LM. Checkliste Pädiatrie. Thieme; 2007.
2. Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Pädiatrie Grundlagen und Praxis. 2nd ed. Springer; 2002.
3. Schönau E. Pädiatrie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie. Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2005.
4. Koletzko B. Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 12th ed. Springer; 2003.
5. Staples A, Wong C. Risk factors for progression of chronic kidney disease. Current opinion in pediatrics. 2010 Apr ;22(2):161-9.
6. Sitzmann FC. Pädiatrie. Thieme; 2006.
7. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. Pediatrics. 2003 Apr ;111(4 Pt 1):e382-7.
8. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 3rd ed. Springer; 2009.
9. Mayatepek E. Lehrbuch Pädiatrie. Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2007.
10. Kuhlmann U, Walb D. Nephrologie: Pathophysiologie- Klinik- Nierenersatzverfahren. 5th ed. Georg Thieme Verlag; 2008.
11. Soergel M, Schaefer F. Effect of hypertension on the progression of chronic renal failure in children. American journal of hypertension. 2002 Feb ;15(2 Pt 2):53S-56S.
12. Wie funktioniert das RAAS? [Internet]. [cited 2011 Jun 1] Available from: <http://www.cosmiq.de/qa/show/1677097/Wie-funktioniert-das-RAAS/>
13. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2007 Dec ;22(12):2011-22.
14. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2008 May ;23(5):705-16.
15. Dörlöchter L, Radke M, Müller M. Pädiatrie auf den Punkt gebracht. Walter de Gruyter; 1998.
16. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung. Gerd Herold; 2007.
17. Schärer K, Mehls O. Pädiatrische Nephrologie. Springer; 2002.
18. Mitsnefes M. Hypertension and Progression of Chronic Renal Insufficiency in Children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative

- Study (NAPRTCS). *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Oct 1;14(10):2618-2622.
19. Hsu C. Racial Differences in the Progression from Chronic Renal Insufficiency to End-Stage Renal Disease in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Nov 1;14(11):2902-2907.
 20. McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD. *OSKI'S PEDIATRICS Principles & Practice*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
 21. Kahan S, Teitelbaum JE, DeAntonis KO. In *A Page Pediatrics*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
 22. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady B a, Mak RHK, Benador NM, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009 Apr ;4(4):812-9.
 23. Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik Und Therapie*. 2nd ed. Springer; 2010.
 24. Srivaths PR, Wong C, Goldstein SL. Nutrition aspects in children receiving maintenance hemodialysis: impact on outcome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009 May ;24(5):951-7.
 25. Alexander K. *Thiemes Innere Medizin: TIM*. Georg Thieme; 1999.
 26. Foster B, Leonard M. Nutrition in children with kidney disease: pitfalls of popular assessment methods.
 27. Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2010 Dec ;78(11):1154-63.
 28. Tullus K. Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins? *Pediatric Nephrology*. 2011 Apr 13;1-6-6.
 29. García-de-la-Puente S, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Bojorquez-Ochoa A, Maya ER, Pérez-Martínez MDP. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009 Jun ;24(6):1205-10.
 30. Hörl WH. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis: Technik und Klinik*. Georg Thieme Verlag; 2004.
 31. Schmitz O, Orskov L, Lund S, Orskov H, Christiansen J. Glucose metabolism in chronic renal failure with reference to treatment of uremic children.

32. Lindblad YT, Axelsson J, Bárány P, Celsi G, Lindholm B, Qureshi AR, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance, early cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Blood purification*. 2008 Jan ;26(6):518-25.
33. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor-alpha. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2007 Oct ;22(10):1751-6.
34. Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Hormone research in paediatrics*. 2010 Jan ;73(5):303-11.
35. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011 Jan ;26(1):19-28.
36. Wühl E, Schaefer F. Puberty in chronic renal failure. *Advances in renal replacement therapy*. 1999 Oct ;6(4):335-43.
37. Lane PH. Puberty and chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2005 Oct 1;12(4):372-7.
38. Hiort O, Danne T, Wabitsch M. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Springer; 2010.
39. Mitchell R, Schaefer F, Morris ID, Schärer K, Sun JG, Robertson WR. Elevated serum immunoreactive inhibin levels in peripubertal boys with chronic renal failure. Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic Renal Failure (CSPCRF). *Clinical endocrinology*. 1993 Jul ;39(1):27-33.
40. Wetterling T. *Organische psychische Störungen: Hirnorganische Psychosyndrome*. Springer; 2001.
41. Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. Springer; 2006.
42. Illing S. *Klinikleitfaden Pädiatrie*. Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2009.
43. Haffner D. Wachstumshormontherapie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. *Der Nephrologe*. 2010 Feb 26;5(S1):25-30.
44. Siekmeyer W. *Therapie im Kindes- und Jugendalter*. Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2007.
45. Greenbaum LA, Warady BA, Furth SL. Current advances in chronic kidney disease in children: growth, cardiovascular, and neurocognitive risk factors. In: *Seminars in nephrology*. NIH Public Access; 2009. p. 425.
46. *Anaemia Management in Chronic Kidney Disease*. 2006 ;

47. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10th ed. Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2009.
48. Erythropoietin Mechanism for Regulating the Rate of Erythropoiesis [Internet]. [cited 2011 Jun 2] Available from:
<http://www.tarleton.edu/Departments/anatomy/erythro.html>
49. Hautmann R. Urologie. 4th ed. Springer; 2010.
50. Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009 Jan ;4(1):48-56.
51. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Annals of epidemiology. 2009 Feb 1;19(2):73-8.
52. Anaizi N. the Drug Monitor- Review Renal Pharmacology - Nasr Anaizi, PhD [Internet]. [cited 2011 Jun 1] Available from:
<http://www.thedrugmonitor.com/RIT97.html>
53. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2008 Feb ;23(2):195-207.
54. Ali FN, Arguelles LM, Langman CB, Price HE. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: uncovering an epidemic. Pediatrics. 2009 Mar ;123(3):791-6.
55. Guder WG. Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2005.
56. Nakagami H, Morishita R. [Hypertension, CKD and bone metabolism].
57. Harrison TR, Wilson JD. Harrison's principles of internal medicine 1. 12th ed. McGraw-Hill; 1991.
58. Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. 9th ed. Georg Thieme Verlag; 2006.
59. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, Elashoff RM, Sahney S, Gales B, et al. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009 Feb ;94(2):511-7.
60. Olgaard K, Lewin E. Use (or misuse) of vitamin D treatment in CKD and dialysis patients: A recent meta-analysis on vitamin D compounds in chronic kidney disease. European Renal Association. 2008 Jun ;23(6):1786-9; discussion 1789-3.

61. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2006 Feb ;21(2):151-9.
62. Pourhassan S, Sandmann W. *Gefäßerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Springer; 2008.
63. Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009 Aug ;54(2):345-60.
64. Oliveira JCD, Siviero-Miachon A a, Spinola-Castro AM, Belangero VMS, Guerra-Junior G. [Short stature in chronic kidney disease: physiopathology and treatment with growth hormone]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008 Jul ;52(5):783-791.
65. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 2005.
66. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension*. 2008 Oct ;52(4):631-7.
67. Pruijma MT, Battegay E, Burniera M. Arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz. *medicalforum.ch*. 2009 ;9497-502.
68. Sinha MD, Tibby SM, Rasmussen P, Rawlins D, Turner C, Dalton RN, et al. Blood pressure control and left ventricular mass in children with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011 Mar ;6(3):543-51.
69. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *The Journal of pediatrics*. 2006 Dec 1;149(5):671-5.
70. Malikenas A, Cerniauskiene V, Jakutovic M, Jankauskiene A. Left ventricular geometry in children with chronic renal failure. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2005 Jan ;41 Suppl 15-11.
71. Mitsnefes MM. Left Ventricular Mass and Systolic Performance in Pediatric Patients With Chronic Renal Failure. *Circulation*. 2003 Feb 3;107(6):864-868.
72. Haffner D, Fischer D. Bone cell biology and pediatric renal osteodystrophy.

73. Oh J. Advanced Coronary and Carotid Arteriopathy in Young Adults With Childhood-Onset Chronic Renal Failure. *Circulation*. 2002 Jun 10;106(1):100-105.
74. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010 Jan ;21(1):103-12.
75. West SL, Swan VJD, Jamal SA. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010 Jan ;5 Suppl 1(Supplement_1):S41-7.
76. Marciano RC, Soares CMB, Diniz JSS, Lima EM, Silva JMP, Canhestro MR, et al. Mental disorders and quality of life in pediatric patients with chronic kidney disease. *Jornal brasileiro de nefrologia : órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2010 Sep ;32(3):316-22.
77. Thomalla G, Barkmann C, Romer G. [Psychosocial symptoms in children of hemodialysis patients]. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*. 54(5):399-416.
78. Dellas C. *Crashkurs Pharmakologie*. Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2006.
79. Küpper S. *Nephrologie*. Nephrologie. 2007 ;(August):
80. Mettang T. Chronische Niereninsuffizienz [Internet]. 2006. [cited 2011 May 25] Available from:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Chronische+Niereninsuffizienz#1>
81. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Prostate, The*. 2009 ;106849-855.
82. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification [Internet]. [cited 2011 Jun 1] Available from:
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm
83. Janssen PL, Joraschky P, Tress W. *Leitfaden psychosomatische Medizin und Psychotherapie*. Deutscher Ärzteverlag; 2009.
84. Wyss Lustenberger R. Chronisches Nierenversagen [Internet]. *Praxis*. 2004 ;93(22):972-972. Available from: <http://www.verlag-hanshuber.com/zeitschriften/doi.php?doi=10.1024/0369-8394.93.22.972>

85. Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8th ed. Springer; 2007.
86. Bishti E, Chantler C. Nutritional therapy in children with chronic renal failure in children renal. 1980 ;(July):1682-1689.
87. Wenzel UO, Hebert L a, Stahl R a K, Krenz I. My doctor said I should drink a lot! Recommendations for fluid intake in patients with chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006 Mar ;1(2):344-6.
88. Wierzbicki A, Viljoen A. Hyperlipidaemia in paediatric patients: the role of lipid-lowering therapy in clinical practice. 2010 ;
89. Tullus K. Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins? Pediatric Nephrology. 2011 Apr 13;
90. Avis H, Vissers M, Wijburg F, Kastelein J, Hutten B. The use of lipid-lowering drug therapy in children and adolescents.
91. McCrindle BW, Manlhiot C. Elevated atherogenic lipoproteins in childhood: Risk, prevention, and treatment. Journal of clinical lipidology. 2008 Jun 1;2(3):138-46.
92. Rodenburg J, Vissers MN, Daniels SR, Wiegman A, Kastelein JJP. Lipid-lowering medications. Pediatric endocrinology reviews : PER. 2004 Nov ;2 Suppl 1:171-80.
93. Bhatnagar D. Should pediatric patients with hyperlipidemia receive drug therapy? Pediatric Drugs. 2002 ;4(4):223–230.
94. Koletzko B, Herzog M. [Hyperlipidemia in children and adolescents: diagnosis and therapy]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. 1998 Mar 28;128(13):477-85.
95. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH; 2001.
96. Monhart V. [Treatment of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease]. Vnitřní lékařství. 55(7-8):671-8.
97. Cyrus S. Viererband Grundlagenfächer. Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2002.
98. Smith M, Lee N, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. 2009 ;
99. Aicher A. Pharmakologie in Frage und Antwort. Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2006.
100. Burgis E. Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pharmakologie. Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2008.

101. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 17th ed. Georg Thieme Verlag; 2010.
102. Berthold H. Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. 2nd ed. Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2003.
103. Schwandt P. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. 3rd ed. Schattauer Verlag; 2006.
104. Olbetam® [Internet]. [cited 2011 Jun 1] Available from:
<http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>
105. Somatropin [Internet]. [cited 2011 Jun 1] Available from:
<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Somatropin>
106. Derakhshan A, Karamifar H, Razavi Nejad SM, Fallahzadeh MH, Hashemi GH. Evaluation of insulin like growth factor-1 (IGF-1) in children with different stages of chronic renal failure. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. 2007 Jul 1;18(2):173-6.
107. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008 Apr ;93(4):1359-65.
108. Keller CK, Geberth SK. Praxis Der Nephrologie. 3rd ed. Springer; 2010.
109. Wehling M. Klinische Pharmakologie. Georg Thieme Verlag; 2005.
110. Marie C-B, Jill K, Chisholm-Burns MA, Patrick M, Schwinghammer TL, Wells BG, et al. Pharmacotherapy Principles and Practice. 2nd ed. McGraw Hill Professional; 2010.
111. Breuch G, Servos W. Dialyse für Einsteiger. 2nd ed. Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2009.
112. Datei:RAAS.png – Wikipedia [Internet]. [cited 2011 Jun 1] Available from:
<http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:RAAS.png>
113. Peco-Antić A, Virijević V, Paripović D, Babić D. [Renoprotective effect of ramipril in children with chronic renal failure--the experience of one centre]. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2004 Oct ;132 Suppl34-8.
114. Wühl E, Mehls O, Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramiprilin children with chronic renal failure. Kidney international. 2004 ;66(2):768–776.

115. Brune K. Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie. 14th ed. Springer; 2010.
116. Ellis D, Moritz ML, Vats A, Janosky JE. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders. *American journal of hypertension*. 2004 Oct ;17(10):928-35.
117. Seeman T, Pohl M, Misselwitz J, John U. Angiotensin receptor blocker reduces proteinuria independently of blood pressure in children already treated with Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kidney & blood pressure research*. 2009 Jan ;32(6):440-4.
118. Oberdisse E, Hackenthal E. Pharmakologie und Toxikologie. 3rd ed. Springer; 2001.
119. Rahn KH. The role of calcium antagonists in patients with chronic renal failure. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2005 Sep ;20(9):1208-13.
120. Bäumel M, Hergeth K, Bein T. Intensivbuch Pharmakotherapie: Wirkstoffprofile, Behandlungsstrategien, Fehler und Gefahren in der Intensivmedizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2009.
121. Haberl R, Schneider M. Das Hypertonie-Syndrom: Mehr als nur erhöhter Blutdruck. Govi-Verlag Eschborn; 2002.
122. Eades SK, Christensen ML. The clinical pharmacology of loop diuretics in the pediatric patient. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1998 Sep ;12(7):603-16.
123. Rietbrock N. Klinische Pharmakologie: Arzneitherapie. 4th ed. Birkhäuser; 2001.
124. Vardanyan Ruben, Hruby VJ. Synthesis of essential drugs. Elsevier; 2006.
125. Stimpel M. Arterielle Hypertonie: Differentialdiagnose und -therapie . Birkhäuser; 2001.
126. Schettler G, Greten H. Innere Medizin: verstehen, lernen, anwenden . Thieme; 1998.
127. Klink R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. Thieme; 2003.
128. Nowack R, Birck R, Weinreich T. Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal . 3rd ed. Springer; 2009.
129. Ex vivo techniques [Internet]. [cited 2011 Jun 2] Available from: http://www6.ufrgs.br/favet/immunovet/molecular_immunology/exvivo.html
130. Leuwer M, Zuzan O, Trappe H-J, Marx G. Checkliste Interdisziplinäre Intensivmedizin. 3rd ed. Georg Thieme Verlag; 2009.
131. Chung A, Yang H, Kim J, Sigrist M. Arterial stiffness and functional properties in chronic kidney disease patients on different dialysis modalities: an exploratory study. *Nephrology Dialysis*. 2010 ;25(12):4031-4031.

132. Hepp W, Koch M, Konner K. Dialyseshunt: Grundlagen, Chirurgie, Komplikationen. 2nd ed. Springer; 2009.
133. Niere.org - Dialyse - Peritonealdialyse [Internet]. [cited 2011 Jun 2] Available from: <http://www.niere.org/Niere/Dialyse/Peritonealdialyse/index.html>
134. Breyer F, Daele W van den, Engelhard M, Gubernatis G, Kliemt H, Kopetzki C, et al. Organmangel: Ist Der Tod Auf Der Warteliste Unvermeidbar? Springer; 2006.
135. Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010 Jan ;5(1):10-7.
136. Hillebrand GF. Nierentransplantation nachgefragt. Georg Thieme Verlag; 2005.
137. Braun J. Klinikleitfaden Innere Medizin. 11th ed. Elsevier, Urban&Fischer Verlag; 2009.
138. Filler G, Huang S-HS. Progress in pediatric kidney transplantation. Therapeutic drug monitoring. 2010 Jul ;32(3):250-2.
139. Moudgil A. Renal transplantation. Indian journal of pediatrics. 2003 Mar ;70(3):257-64.
140. Bald M, Bonzel K, Hoppe B, Klaus G. Qualitätssicherung in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz. Nieren-und Hochdruckkrankheiten. 2006 ;35:140–155.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ezgi Ocak

Geburtsdatum: 19.12.1982

Geburtsort: Elbistan

Schulbildung:

1998 - 2002 Bundesrealgymnasium Kepler Graz

Studium:

seit 2002 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Praktika:

12.09.2005 - 30.09.2005: Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen Graz

10.07.2006 - 06.08.2006: Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzige Brüder Graz

24.12.2007 - 04.01.2008: Kinderchirurgie, LKH Graz

17.03.2008 - 28.03.2008: Radiologie, Landeskrankenhaus Graz West

30.06.2008 - 25.07.2008: Chirurgie, Krankenhaus der Elisabethinen Graz

15.09.2008 - 26.09.2008: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Graz

Praktisches Jahr:

11.11.2010 - 14.12.2010: Pflichtfamulatur in allgem. Lehrpraxis Tobelbad,

Dr. Franz X. Wehle

15.12.2010 - 04.01.2011: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Graz

06.01.2011 - 18.02.2011: Neurologie, Inselspital Bern

21.02.2011 - 08.04.2011: Orthopädische Chirurgie, Inselspital Bern

Sprachkenntnisse:

Englisch

Türkisch

Latein